



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **124764** (13) **C2**
(51) МПК (2021.01)

C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00
A61P 31/18 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

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

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

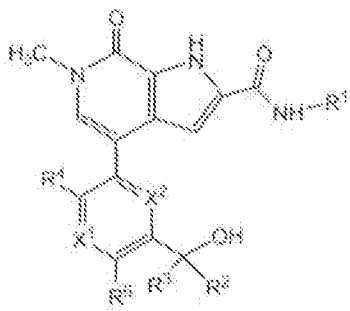
<p>(21) Номер заявки: а 2018 11188</p> <p>(22) Дата подання заявки: 14.04.2017</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 18.11.2021</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: PCT/CN2016/079362</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 15.04.2016</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: CN</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 26.12.2018, Бюл.№ 24</p> <p>(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 17.11.2021, Бюл.№ 46</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/CN2017/080511, 14.04.2017</p>	<p>(72) Винахідник(и): Фіданзе Стівен Д. (US), Хасвольд Ліза А. (US), Лю Дачунь (US), МакДеніел Кіт Ф. (US), Пратт Джон (US), Шрімплф Майкл (US), Шеппард Джордж С. (US), Ван Ле (US), Лі Бін (US)</p> <p>(73) Володілець (володільці): ЕББВІ ІНК., 1 North Waukegan Road, North Chicago, Illinois 60064, United States of America (US)</p> <p>(74) Представник: Бреус Наталія Володимирівна, реєстр. №167</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2014/162971 A1 CN 104136435 A WO 2014/206150 A1 WO 2014/125408 A2</p>
---	--

(54) ІНГІБІТОРИ БРОМОДОМЕНУ

(57) Реферат:

Даний винахід передбачає сполуки формули (I):

UA 124764 C2



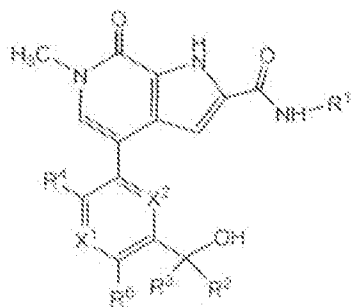
(I),

де R¹, R², R³, R⁴, R⁶, X¹ і X² мають будь-які зі значень, визначених в описі, та їх фармацевтично прийнятні солі, які придатні як засоби для лікування захворювань і станів, включаючи запальні захворювання, рак і СНІД. Також передбачені фармацевтичні композиції, які містять сполуки формули (I).

Бромодомени належать до структурних форм укладки консервативних білків, які зв'язуються з N-ацетильованими залишками лізину, що зустрічаються у деяких білках. Родина білків BET, які містять бромодомен, включає чотири представники (BRD2, BRD3, BRD4 і BRDt). Кожний представник родини BET містить по два бромодомени, що призначені для розпізнавання N-ацетильованих залишків лізину, які здебільшого, але не винятково, виявляють на факторах транскрипції (Shi, J., et al. *Cancer Cell* 25(2): 210-225 (2014)) або на амінокінцевих хвостах гістонових білків. Під час нумерації від N-кінця кожного BET-білка тандемні бромодомени зазвичай позначають як зв'язувальний домен I (BDI) і зв'язувальний домен II (BDII). Дані взаємодії модулюють експресію генів завдяки рекрутингу факторів транскрипції до певних геномних місць розміщення у хроматині. Наприклад, зв'язаний із гістоном BRD4 рекрутує до промоторів фактор транскрипції P-TEFb, призводячи до експресії субпопуляції генів, які залучені в розвиток клітинного циклу (Yang et al... *Mol. Cell. Biol.* 28: 967-976 (2008)). BRD2 і BRD3 також виконують функцію регуляторів транскрипції генів, які прискорюють ріст (LeRoy et al., *Mol. Cell* 30: 51-60 (2008)). Нещодавно було встановлено, що представники родини BET відіграють важливу роль у підтримці розвитку деяких форм раку (Zuber et al., *Nature* 478: 524-528 (2011); Mertz et al; *Proc. Nat'l. Acad. Sci.* 108: 16669-16674 (2011); Delmore et al., *Cell* 146: 1-14, (2011); Dawson et al., *Nature* 478: 529-533 (2011)). Також було показано, що представники родини BET залучені в опосередкування гострих запальних реакцій через канонічний шлях NF-KB (Huang et al., *Mol. Cell. Biol.* 29: 1375-1387 (2009)) із забезпеченням позитивної регуляції генів, пов'язаних з продукуванням цитокінів (Nicodeme et al., *Nature* 468: 1119-1123, (2010)). У тваринній моделі було показано, що пригнічення індукування цитокінів інгібіторами бромодому BET є ефективним підходом до лікування опосередкованого запаленням захворювання нирок (Zhang, et al., *J. Biol. Chem.* 287: 28840-28851 (2012)). Функцію BRD2 пов'язали зі схильністю до дисліпідемії або невідповідної регуляції адипогенезу, підвищеним вмістом компонентів запального процесу та підвищеною сприйнятливістю до аутоімунних захворювань (Denis, *Discovery Medicine* 10: 489-499 (2010)). Вірус імунodefіциту людини використовує BRD4 для ініціації транскрипції вірусної РНК зі стабільно інтегрованої вірусної ДНК (Jang et al., *Mol. Cell*, 19: 523-534 (2005)). Також показано, що інгібітори бромодому BET реактивують транскрипцію ВІЛ у моделях латентної інфекції Т-клітин і латентної інфекції моноцитів (Banerjee, et al, *J. Leukocyte Biol.* doi: 10.1189/jlb.0312165). BRDt відіграє важливу роль у сперматогенезі, який блокується інгібіторами бромодому BET (Matzuk, et al., *Cell* 150: 673-684 (2012)). Отже, ведеться пошук сполук, які інгібують зв'язування бромодоменив родини BET зі спорідненими до них білками, які містять ацетильований лізин, для лікування раку, запальних захворювань, захворювань нирок, захворювань, пов'язаних з метаболізмом або накопиченням жиру, і деяких вірусних інфекцій, а також для розробки способу чоловічої контрацепції. Відповідно, існує постійна медична потреба у розробці нових лікарських засобів для лікування даних показань.

Короткий опис винаходу

В одному аспекті у даному винаході передбачені сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі,



(I),

де

R¹ являє собою водень, CD₂CD₃, C₁-C₆алкіл, C₁-C₆галогеналкіл, C₃-C₆циклоалкіл, феніл або 5-6-членний моноциклічний гетероарил; при цьому кожний із C₃-C₆циклоалкілу, фенілу та 5-6-членного моноциклічного гетероарилу необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R^x;

R² являє собою G^{2a}, C₁-C₆галогеналкіл або C₁-C₆алкіл, при цьому C₁-C₆алкіл необов'язково заміщений одним замісником, вибраним із групи, яка складається з G^{2b} і -OH;

G^{2a} являє собою феніл або моноциклічний C₃-C₆циклоалкіл; при цьому кожний G^{2a} необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R^x;

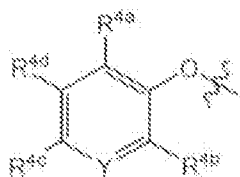
G^{2b} являє собою феніл, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R^x ;

R^3 являє собою C_1 - C_6 галогеналкіл, C_1 - C_6 алкіл або моноциклічний C_3 - C_6 циклоалкіл, де моноциклічний C_3 - C_6 циклоалкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R^x ; або

R^2 і R^3 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють моноциклічний C_3 - C_6 циклоалкіл, моноциклічний C_4 - C_6 циклоалкеніл або 4-6-членний моноциклічний гетероцикл; при цьому кожний із моноциклічного C_3 - C_6 циклоалкілу, моноциклічного C_4 - C_6 циклоалкенілу та 4-6-членного моноциклічного гетероциклу необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R^x ;

R^4 являє собою феніл, піридиніл, моноциклічний C_3 - C_6 циклоалкіл або моноциклічний C_4 - C_6 циклоалкеніл; при цьому кожний R^4 необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R^y ; або

R^4 представлений формулою (a):



(a),

кожний із R^{4a} і R^{4b} незалежно являє собою галоген, C_1 - C_6 алкіл або C_1 - C_6 галогеналкіл;

кожний із R^{4c} і R^{4d} незалежно являє собою водень, галоген, $-CN$, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 галогеналкіл, $-S(C_1$ - C_6 алкіл), $-S(O)_2(C_1$ - C_6 алкіл) або $-(C_1$ - C_6 алкіленіл)- OH ;

Y являє собою $C(R^{4e})$ або N ; при цьому R^{4e} являє собою водень, галоген, $-CN$, C_1 - C_6 алкіл або C_1 - C_6 галогеналкіл;

R^x у кожному випадку незалежно являє собою галоген, C_1 - C_6 алкіл або C_1 - C_6 галогеналкіл;

R^y у кожному випадку незалежно являє собою галоген, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 галогеналкіл, $-O(C_1$ - C_6 алкіл), $-O(C_1$ - C_6 галогеналкіл) або $-(C_1$ - C_6 алкіленіл)- OH ;

X^1 і X^2 являють собою $C(R^5)$; або

один із X^1 і X^2 являє собою N , а інший являє собою $C(R^5)$;

R^5 у кожному випадку незалежно являє собою водень або галоген; і

R^6 являє собою водень, галоген, $-CN$, C_1 - C_6 галогеналкіл або C_1 - C_6 алкіл.

В іншому аспекті у даному винаході передбачені способи лікування або попередження порушень, за яких стан поліпшується шляхом інгібування ВЕТ. Такі способи включають введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) окремо або в комбінації з фармацевтично прийнятним носієм.

Деякі способи спрямовані на лікування або попередження запального захворювання, або раку, або СНІДу.

В іншому аспекті даний винахід стосується способів лікування раку у суб'єкта, що включають введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі суб'єкту, який потребує цього. У певних варіантах здійснення рак вибраний із групи, яка складається з невриноми слухового нерва, гострого лейкозу, гострого лімфоцитарного лейкозу, гострого мієлоцитарного лейкозу (моноцитарного, мієлобластного лейкозу, аденокарциноми, ангіосаркоми, астроцитомі, мієломоноцитарного та промієлоцитарного лейкозу), гострого Т-клітинного лейкозу, базально-клітинного раку, карциноми жовчного протоку, раку сечового міхура, раку головного мозку, раку молочної залози, бронхогенного раку, раку шийки матки, хондросаркоми, хордоми, хоріокарциноми, хронічного лейкозу, хронічного лімфоцитарного лейкозу, хронічного мієлоцитарного (гранулоцитарного) лейкозу, хронічного мієлолейкозу, раку товстої кишки, колоректального раку, краніофарингіоми, цистаденокарциноми, дифузної В-великоклітинної лімфоми, диспроліферативних змін (дисплазій і метаплазій), ембріонального раку, раку ендометрію, ендотеліосаркоми, епендімоми, епітеліальної карциноми, еритролейкозу, раку стравоходу, естроген-рецептор-позитивного раку молочної залози, есенціальної тромбоцитемії, саркоми Юінга, фібросаркоми, фолікулярної лімфоми, герміногенного раку яєчка, гліоми, гліобластоми, гліосаркоми, хвороби важких ланцюгів, гемангіобластоми, гепатоми, гепатоцелюлярного раку, раку передміхурової залози, нечутливого до гормонотерапії, лейоміосаркоми, лейкозу, ліпосаркоми, раку легені, лімфангіоендотеліосаркоми, лімфангіосаркоми, лімфобластного лейкозу, лімфоми (Ходжкіна та неходжкінської), злякисних новоутворень і гіперпроліферативних порушень сечового міхура,

молочної залози, товстої кишки, легені, яєчників, підшлункової залози, передміхурової залози, шкіри та матки, лімфонеоплазій Т-клітинного або В-клітинного походження, лейкозу, лімфоми, медулярного раку, медулобластоми, меланоми, менингіоми, мезотеліоми, множинної мієломи, мієлогенного лейкозу, мієломи, міксосаркоми, нейробластоми, середньої карциноми, що має
 5 NUT-перегрупування (NMC), недрібноклітинного раку легені, олігодендрогліоми, раку ротової порожнини, остеогенної саркоми, раку яєчників, раку підшлункової залози, папілярних аденокарцином, папілярної карциноми, пінеаломи, справжньої поліцистемії, раку передміхурової залози, раку прямої кишки, раку нирки, ретинобластоми, рабдоміосаркоми, саркоми, раку сальної залози, семіноми, раку шкіри, дрібноклітинної карциноми легені, солідних пухлин
 10 (карцином і сарком), дрібноклітинного раку легені, раку шлунку, плоскоклітинного раку, синовіоми, раку потових залоз, раку щитоподібної залози, макроглобулінемії Вальденстрема, пухлин яєчка, раку матки та пухлини Вільмса. У певних варіантах здійснення способи додатково включають введення терапевтично ефективної кількості щонайменше одного додаткового терапевтичного засобу. У певних варіантах здійснення додатковий терапевтичний засіб
 15 вибраний із групи, яка складається з цитарабіну, бортезомібу та 5-азацитидину.

В іншому аспекті даний винахід стосується способів лікування захворювання або стану у суб'єкта, що включають введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі суб'єкту, який потребує цього, при цьому вказані захворювання або стан вибрані з групи, що складається з хвороби Адісона, гострої подагри, анкілозуючого
 20 спондилоартриту, астми, атеросклерозу, хвороби Бехчета, бульозних захворювань шкіри, хронічного обструктивного захворювання легень (COPD), хвороби Крона, дерматиту, екземи, гігантоклітинного артеріїту, гломерулонефриту, гепатиту, гіпофізиту, запального захворювання кишечника, хвороби Кавасакі, люпус-нефриту, розсіяного склерозу, міокардиту, міозиту, нефриту, відторгнення трансплантата органа, остеоартриту, панкреатиту, перикардиту,
 25 нодозного поліартеріїту, пневмонії, первинного біліарного цирозу, псоріазу, псоріатичного артриту, ревматоїдного артриту, склериту, склерозуючого холангіту, сепсису, системного червоного вовчака, артеріїту Такаюсу, синдрому токсичного шоку, тиреоїдиту, діабету I типу, неспецифічного виразкового коліту, увеїту, вітиліго, васкуліту та гранулематозу Вегенера. У певних варіантах здійснення способи додатково включають введення терапевтично ефективної
 30 кількості щонайменше одного додаткового терапевтичного засобу.

В іншому аспекті даний винахід стосується способів лікування хронічного захворювання або стану нирок у суб'єкта, що включають введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі суб'єкту, який потребує цього, при цьому вказані захворювання або стан вибрані з групи, що складається з діабетичної нефропатії,
 35 гіпертензивної нефропатії, ВІЛ-асоційованої нефропатії, гломерулонефриту, люпус-нефриту, IgA-нефропатії, фокально-сегментарного гломерулосклерозу, мембранного гломерулонефриту, хвороби мінімальних змін, полікістозної хвороби нирок і тубулярного інтерстиціального нефриту. У певних варіантах здійснення способи додатково включають введення терапевтично ефективної кількості щонайменше одного додаткового терапевтичного засобу.

В іншому аспекті даний винахід стосується способів лікування гострого ураження, або захворювання, або стану нирок у суб'єкта, що включають введення терапевтично ефективної
 40 кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі суб'єкту, який потребує цього, при цьому вказане гостре ураження, або захворювання, або стан нирок вибрані з групи, що складається з захворювання нирок, індукованого ішемією-реперфузією; захворювання нирок, індукованого операцією на серці та великим оперативним втручанням; захворювання нирок, індукованого черезшкірним коронарним втручанням; захворювання нирок, індукованого рентгеноконтрастним засобом; захворювання нирок, індукованого сепсисом; захворювання нирок, індукованого пневмонією; та захворювання нирок, індукованого токсичністю лікарських засобів. У певних варіантах здійснення способи додатково включають введення терапевтично
 45 ефективної кількості щонайменше одного додаткового терапевтичного засобу.

В іншому аспекті даний винахід стосується способів лікування СНІДу у суб'єкта, що включають введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі суб'єкту, який потребує цього. У певних варіантах здійснення
 50 способи додатково включають введення терапевтично ефективної кількості щонайменше одного додаткового терапевтичного засобу.

В іншому аспекті даний винахід стосується способів лікування ожиріння, дисліпідемії, гіперхолестеринемії, хвороби Альцгеймера, метаболічного синдрому, стеатозу печінки, діабету II типу, резистентності до інсуліну, діабетичної ретинопатії або діабетичної нейропатії у суб'єкта,
 55 що включають введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі суб'єкту, який потребує цього. У певних варіантах здійснення

способи додатково включають введення терапевтично ефективної кількості щонайменше одного додаткового терапевтичного засобу.

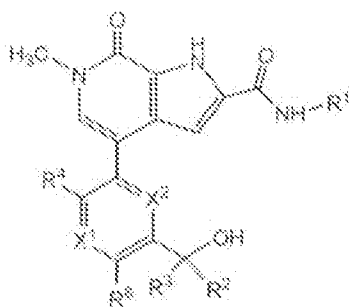
В іншому аспекті даний винахід стосується способів попередження запліднення шляхом пригнічення сперматогенезу у суб'єкта, що включають введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі суб'єкту, який потребує цього. У певних варіантах здійснення способи додатково включають введення терапевтично ефективної кількості щонайменше одного додаткового терапевтичного засобу.

Додатковий аспект даного винаходу передбачає застосування сполуки формули (I) окремо або в комбінації з щонайменше одним додатковим терапевтичним засобом для виготовлення лікарського препарату, призначеного для лікування або попередження станів і порушень, розкритих у даному документі, з фармацевтично прийнятним носієм або без нього.

Також передбачені фармацевтичні композиції, які містять сполуку формули (I) або фармацевтично прийнятну сіль окремо або в комбінації з щонайменше одним додатковим терапевтичним засобом.

15 Докладний опис

У даному документі розкриті сполуки формули (I):



(I),

20 де R¹, R², R³, R⁴, R⁶, X¹ і X² визначені вище у розділі "Короткий опис винаходу" та нижче у розділі "Докладний опис". Крім того, також розкриті композиції, що містять такі сполуки, та способи лікування станів і порушень із застосуванням таких сполук і композицій.

Сполуки, розкриті в даному документі, можуть містити одну або декілька змінних, які зустрічаються більше одного разу в будь-якому заміснику або у формулах у даному документі. 25 Визначення змінної у кожному випадку не залежить від її визначення в іншому випадку. Крім того, комбінації замісників є допустимими, лише якщо такі комбінації утворюють стабільні сполуки. Стабільні сполуки являють собою сполуки, які можна виділити з реакційної суміші.

а. Визначення

30 Слід відзначити, що використовується у даному описі та наведеній формулі винаходу форма однини включає посилання на множину, якщо в контексті явно не вказано інше. Отже, наприклад, посилання на "сполуку" включає одну сполуку, а також одну або декілька однакових або різних сполук, посилання на "фармацевтично прийнятний носій" означає один фармацевтично прийнятний носій, а також один або декілька фармацевтично прийнятних носіїв тощо.

35 Використовувані в даному описі та доданій формулі винаходу, якщо не вказано інше, наведені нижче терміни мають указане значення.

Термін "алкіл", використовуваний у даному документі, означає радикал, що являє собою насичений прямий або розгалужений вуглеводневий ланцюг. У деяких випадках кількість атомів вуглецю в алкільному фрагменті вказують індексом "C_x-C_y", де x дорівнює мінімальній, а у 40 дорівнює максимальній кількості атомів вуглецю в заміснику. Таким чином, наприклад, "C₁-C₆алкіл" означає алкільний замісник, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, а "C₁-C₃алкіл" означає алкільний замісник, який містить від 1 до 3 атомів вуглецю. Типові приклади алкілу включають без обмеження метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил, ізопентил, неопентил, н-гексил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 3,3-диметилбутил, 1,1-диметилпропіл, 1,2-диметилпропіл, 2,2-диметилпропіл, 1-метилпропіл, 2-метилпропіл, 1-етилпропіл та 1,2,2-триметилпропіл. Терміни "алкіл", "C₁-C₆алкіл" і "C₁-C₃алкіл", 45 використовувані в даному документі, стосуються незаміщених, якщо не вказано інше.

Термін "алкілен" або "алкіленіл" означає двовалентний радикал, одержаний із прямого або розгалуженого насиченого вуглеводневого ланцюга, наприклад, із 1-10 атомів вуглецю, або з 1-6 атомів вуглецю (C₁-C₆алкіленіл), або з 1-4 атомів вуглецю (C₁-C₄алкіленіл), або з 1-3 атомів вуглецю (C₁-C₃алкіленіл), або з 2-6 атомів вуглецю (C₂-C₆алкіленіл). Приклади C₁-C₆алкіленілу 50

включають без обмеження $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}((\text{CH}_3)_2)-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}((\text{CH}_3)_2)-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ і $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$.

Термін "С₃-С₆циклоалкіл", використовуваний у даному документі, означає радикал, що являє собою вуглеводневе кільце, яке містить 3-6 атомів вуглецю, не містить жодного гетероатома та жодного подвійного зв'язку. С₃-С₆циклоалкільна група може бути з одним кільцем (моноциклічна) або мати два кільця (біциклічна). "Моноциклічні С₃-С₆циклоалкіли" означає циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил. Кільця в біциклічних циклоалкільних групах знаходяться в орієнтації, з'єднаній містковим зв'язком. У містковому циклоалкілі кільця ділять щонайменше два несуміжних атоми. Прикладом з'єданого містковим зв'язком С₃-С₆циклоалкілу є біцикло[1.1.1]пентаніл.

Термін "моноциклічний С₄-С₆циклоалкеніл", використовуваний у даному документі, означає радикал, що являє собою моноциклічне вуглеводневе кільце, яке містить від 4 до 6 атомів вуглецю, не містить жодного гетероатома і містить один або два подвійні зв'язки. Прикладами моноциклічних С₄-С₆циклоалкенільних груп є циклобутеніл, циклопентеніл, циклогексеніл і циклогептил.

Термін "галогено" або "галоген", використовуваний у даному документі, означає Cl, Br, I і F.

Термін "галогеналкіл", використовуваний у даному документі, означає алкілну групу, визначену в даному документі, в якій один, два, три, чотири, п'ять або шість атомів водню замінені галогеном. Термін "С₁-С₆галогеналкіл" означає С₁-С₆алкілну групу, визначену в даному документі, в якій один, два, три, чотири, п'ять або шість атомів водню замінені галогеном. Термін "С₁-С₃галогеналкіл" означає С₁-С₃алкілну групу, визначену в даному документі, в якій один, два, три, чотири або п'ять атомів водню замінені галогеном. Приклади галогеналкілів включають без обмеження хлорметил, 2-фторетил, 2,2-дифторетил, фторметил, 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-іл, 2,2,2-трифторетил, трифторметил, дифторметил, пентафторетил, 2-хлор-3-фторпентил і 1,1,1-трифтор-2-метилпропаніл.

Термін "4-6-членний моноциклічний гетероцикл" означає чотири-, п'яти- або шестичленне вуглеводневе кільце, в якому щонайменше один атом вуглецю замінений гетероатомом, незалежно вибраним із групи, яка складається з O, N і S. Чотиричленний моноциклічний гетероцикл не містить подвійного зв'язку або містить один подвійний зв'язок і один гетероатом, вибраний із групи, яка складається з O, N і S. Приклади чотиричленних моноциклічних гетероциклів включають без обмеження азетидиніл і оксетаніл. П'ятичленний моноциклічний гетероцикл не містить подвійного зв'язку або містить один подвійний зв'язок і один, два або три гетероатоми, вибрані з групи, яка складається з O, N і S. Приклади п'ятичленних моноциклічних гетероциклів включають такі, які містять у кільці 1 O; 1 S; 1 N; 2 N; 3 N; 1 S і 1 N; 1 S і 2 N; 1 O і 1 N або 1 O і 2 N. Необмежувальні приклади 5-членних моноциклічних гетероциклічних груп включають 1,3-діоксоланіл, тетрагідрофураніл, дигідрофураніл, тетрагідротієніл, дигідротієніл, імідазолідиніл, оксазолідиніл, імідазолініл, ізоксазолідиніл, піразолідиніл, піразолініл, піролідиніл, 2-піролініл, 3-піролініл, тiazолініл і тiazолідиніл. Шестичленний моноциклічний гетероцикл не містить подвійного зв'язку, містить один або два подвійні зв'язки та один, два або три гетероатоми, вибрані з групи, що складається з O, N та S. Приклади шестичленних моноциклічних гетероциклів включають такі, які містять у кільці 1 O; 2 O; 1 S; 2 S; 1 N; 2 N; 3 N; 1 S, 1 O і 1 N; 1 S і 1 N; 1 S і 2 N; 1 S і 1 O; 1 S і 2 O; 1 O і 1 N; і 1 O і 2 N. Приклади шестичленних моноциклічних гетероциклів включають тетрагідропіраніл, дигідропіраніл, діоксаніл, 1,4-дитіаніл, гексагідропіримідин, морфолініл, піперазиніл, піперидиніл, тетрагідропіридиніл, тетрагідротіопіраніл, тіоморфолініл, тіоксаніл і тритіаніл. Гетероатоми азоту та сірки в гетероциклічних кільцях необов'язково можуть бути окиснені (наприклад, 1,1-діоксидотетрагідротієніл, 1,1-діоксидо-1,2-тіазолідиніл, 1,1-діоксидотіоморфолініл), та атоми азоту необов'язково можуть бути кватернізовані.

Термін "5-6-членний моноциклічний гетероарил" означає п'яти- або шестичленне вуглеводневе кільце, в якому щонайменше один атом вуглецю замінений гетероатомом, незалежно вибраним із групи, яка складається з O, N і S. П'ятичленне кільце містить два подвійні зв'язки. П'ятичленне кільце може містити один гетероатом, вибраний із O або S; або один, два, три або чотири атоми азоту та необов'язково один атом кисню або один атом сірки. Шестичленне кільце містить три подвійні зв'язки та один, два, три або чотири атоми азоту. Приклади 5-6-членного моноциклічного гетероарилу включають без обмеження фураніл, імідазоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, оксадіазоліл, 1,3-оксазоліл, піридиніл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, піразоліл, піроліл, тетразоліл, тіадіазоліл, 1,3-тіазоліл, тієніл, триазоліл і триазиніл. Атом азоту в гетероарильних кільцях може бути необов'язково окисненим та може бути необов'язково кватернізованим.

Феніл, С₃-С₆циклоалкіли, моноциклічні С₃-С₆циклоалкіли, С₄-С₆циклоалкеніли, 4-6-членні моноциклічні гетероцикли і 5-6-членні моноциклічні гетероарили, включаючи ілюстративні кільця, необов'язково заміщені, якщо не вказано інше, і прикріплені до вихідного фрагмента молекули за допомогою будь-якого заміщуваного атома, що знаходиться в кільцевій системі.

5 Термін "гетероатом", використовуваний у даному документі, означає атом азоту, кисню та сірки.

Термін "радіоактивно мічений" стосується сполуки за даним винаходом, у якій щонайменше один з атомів є радіоактивним атомом або радіоактивним ізотопом, при цьому радіоактивний атом або ізотоп самовільно випромінює гамма-промені або енергетичні частинки, наприклад, альфа-частинки, або бета-частинки, або позитрони. Приклади таких радіоактивних атомів

10 включають без обмеження ³H (тритій), ¹⁴C, ¹¹C, ¹⁵O, ¹⁸F, ³⁵S, ¹²³I і ¹²⁵I.
Якщо фрагмент описаний як "заміщений", то радикал, який не є воднем, знаходиться на місці водневого радикала будь-якого заміщуваного атома даного фрагмента. Таким чином, наприклад, заміщений гетероциклічний фрагмент являє собою гетероциклічний фрагмент, у

15 якого щонайменше один радикал, який не є воднем, знаходиться на місці водневого радикала в гетероциклі. Слід відзначити, що, якщо існує більше одного заміщення у фрагменті, то кожний радикал, який не є воднем, може бути однаковим або відрізнятись (якщо не вказано інше).

Якщо фрагмент описаний як "необов'язково заміщений", то фрагмент може бути або (1) незаміщеним, або (2) заміщеним. Якщо фрагмент описаний як необов'язково заміщений не

20 більш ніж певною кількістю радикалів, які не є воднем, цей фрагмент може бути або (1) незаміщеним; або (2) заміщеним не більш ніж такою конкретною кількістю радикалів, які не є воднем, або не більше, ніж максимальною кількістю заміщуваних положень у фрагменті, залежно від того, що з них менше. Таким чином, наприклад, якщо фрагмент описаний як гетероарил, необов'язково заміщений не більш ніж 3 радикалами, які не є воднем, то будь-який

25 гетероарил з менш ніж 3 заміщуваними положеннями буде необов'язково заміщений радикалами, які не є воднем, в кількості, що не перевищує максимальну кількість заміщуваних положень, які має гетероарил. Для ілюстрації тетразоліл (що має лише одне заміщуване положення) буде необов'язково заміщений не більш ніж одним радикалом, який не є воднем. Для додаткової ілюстрації, якщо амінний азот описаний як необов'язково заміщений не більш ніж 2 радикалами, які не є воднем, то первинний амінний азот буде необов'язково заміщений не

30 більш ніж 2 радикалами, які не є воднем, тоді як вторинний амінний азот буде необов'язково заміщений лише 1 радикалом, який не є воднем.
Терміни "лікувати", "здійснення лікування" та "лікування" стосуються способу полегшення або усунення захворювання та/або його супутніх симптомів. У конкретних варіантах здійснення

35 "лікувати", "здійснення лікування" та "лікування" стосуються поліпшення щонайменше одного фізичного параметра, який може не бути явним для суб'єкта. У ще одному варіанті здійснення "лікувати", "здійснення лікування" та "лікування" стосуються модуляції захворювання або порушення, або фізично (наприклад, стабілізація явного симптому), або фізіологічно (наприклад, стабілізація фізичного параметра), або обох. У додатковому варіанті здійснення

40 "лікувати", "здійснення лікування" та "лікування" стосуються уповільнення розвитку захворювання або порушення.
Терміни "попереджувати", "здійснення попереджувальних заходів" та "попередження" стосуються способу здійснення попереджувальних заходів щодо появи захворювання та/або його супутніх симптомів або виключення можливості виникнення захворювання у суб'єкта.

45 Використовувані у даному документі терміни "попереджувати", "здійснення попереджувальних заходів" та "попередження" також включають уповільнення появи захворювання та/або його супутніх симптомів і зниження ризику для суб'єкта виникнення або розвитку захворювання або порушення.
Фраза "терапевтично ефективна кількість" означає кількість сполуки або її фармацевтично

50 прийнятної солі, достатню для попередження розвитку або певною мірою полегшення одного або декількох симптомів стану або порушення, лікування яких здійснюють, у разі введення окремо або спільно з іншим терапевтичним засобом для лікування конкретного суб'єкта або групи суб'єктів. "Терапевтично ефективна кількість" може змінюватись залежно від сполуки, захворювання та його тяжкості та віку, ваги, стану здоров'я тощо суб'єкта, який підлягає

55 лікуванню. Наприклад, для людей або інших ссавців терапевтично ефективну кількість можна визначати експериментально в лабораторних або клінічних умовах, або вона може становити кількість, яка вимагається у вказівках Управління контролю за продуктами та лікарськими засобами США або рівноправної іноземної установи для конкретного захворювання та суб'єкта, лікування якого здійснюють.

Термін "суб'єкт" визначений у даному документі щодо тварин, таких як ссавці, у тому числі без обмеження примати (наприклад, люди), корови, вівці, кози, свині, коні, собаки, коти, кролики, пацюки, миші тощо. В одному варіанті здійснення суб'єктом є людина. Терміни "людина", "пацієнт" і "суб'єкт" використовуються в даному документі взаємозамінно.

5 Термін 'щонайменше один додатковий терапевтичний засіб' означає від одного до чотирьох терапевтичних засобів, відмінних від сполук за даним винаходом. В одному варіанті здійснення це означає від одного до трьох додаткових терапевтичних засобів. У додаткових варіантах здійснення це означає від одного до двох додаткових терапевтичних засобів. У ще одному варіанті здійснення це означає один додатковий терапевтичний засіб. У ще одному варіанті здійснення це означає два додаткові терапевтичні засоби. У ще одному варіанті здійснення це означає три додаткові терапевтичні засоби.

b. Сполуки

Сполуки за даним винаходом характеризуються загальною формулою (I), описаною вище.

15 Конкретні значення змінних груп у сполуках формули (I) є такими, як вказано нижче. Такі значення можна використовувати за необхідності щодо будь-якого з інших значень, визначень, пунктів формули винаходу або варіантів здійснення, визначених вище або нижче в даному документі.

У певних варіантах здійснення R^1 являє собою водень.

20 У певних варіантах здійснення R^1 являє собою CD_2CD_3 , C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 галогеналкіл або C_3 - C_6 циклоалкіл; при цьому C_3 - C_6 циклоалкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R^x .

У певних варіантах здійснення R^1 являє собою CD_2CD_3 , C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 галогеналкіл, циклопропіл або біцикло[1.1.1]пентаніл; при цьому кожний із циклопропілу та біцикло[1.1.1]пентанілу необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R^x .

25 У певних варіантах здійснення R^1 являє собою CD_2CD_3 .

У певних варіантах здійснення R^1 являє собою C_1 - C_6 алкіл або C_1 - C_6 галогеналкіл. У деяких таких варіантах здійснення R^1 являє собою CH_3 , CH_2CH_3 , $C(CH_3)_3$ або $C(CH_3)_2CF_3$.

30 У певних варіантах здійснення R^1 являє собою C_1 - C_6 алкіл. У деяких таких варіантах здійснення R^1 являє собою CH_3 , CH_2CH_3 або $C(CH_3)_3$. У деяких додаткових варіантах здійснення R^1 являє собою CH_3 або CH_2CH_3 . У деяких додаткових варіантах здійснення R^1 являє собою CH_3 . У деяких додаткових варіантах здійснення R^1 являє собою CH_2CH_3 .

У певних варіантах здійснення R^1 являє собою C_1 - C_6 галогеналкіл. У деяких таких варіантах здійснення R^1 являє собою $C(CH_3)_2CF_3$.

35 У певних варіантах здійснення R^1 являє собою C_3 - C_6 циклоалкіл; при цьому C_3 - C_6 циклоалкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R^x . У деяких таких варіантах здійснення C_3 - C_6 циклоалкіл являє собою циклопропіл або біцикло[1.1.1]пентаніл; при цьому кожний із циклопропілу та біцикло[1.1.1]пентанілу необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R^x . У деяких додаткових варіантах здійснення C_3 - C_6 циклоалкіл являє собою циклопропіл, при цьому циклопропіл необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R^x . У деяких додаткових варіантах здійснення C_3 - C_6 циклоалкіл являє собою біцикло[1.1.1]пентаніл, при цьому біцикло[1.1.1]пентаніл необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R^x .

45 У певних варіантах здійснення R^1 являє собою феніл або 5-6-членний моноциклічний гетероарил; при цьому кожний із фенілу і 5-6-членного моноциклічного гетероарилу необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R^x .

50 У певних варіантах здійснення R^2 являє собою феніл, циклопропіл, циклопентил, C_1 - C_6 галогеналкіл або C_1 - C_6 алкіл, при цьому C_1 - C_6 алкіл необов'язково заміщений одним замісником, вибраним із групи, яка складається з G^{2b} і -ОН; і при цьому кожний із фенілу, циклопропілу та циклопентилу необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R^x .

55 У певних варіантах здійснення R^2 являє собою G^{2a} . У деяких таких варіантах здійснення G^{2a} являє собою феніл, циклопропіл або циклопентил; при цьому кожний G^{2a} необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R^x . У деяких таких варіантах здійснення G^{2a} являє собою феніл; при цьому феніл необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R^x .

У певних варіантах здійснення R^2 являє собою C_1 - C_6 галогеналкіл або C_1 - C_6 алкіл, де C_1 - C_6 алкіл необов'язково заміщений одним замісником, вибраним із групи, яка складається з G^{2b} і -ОН. У деяких таких варіантах здійснення R^2 являє собою C_1 - C_6 галогеналкіл, C_1 - C_6 алкіл, $-CH_2$ -феніл, $-CH_2CH_2$ -феніл, CH_2OH або CH_2CH_2OH ; при цьому фенільний фрагмент у складі $-CH_2$ -

фенілу та $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -фенілу необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R^x .

У певних варіантах здійснення R^2 являє собою $-\text{CH}_2$ -феніл або $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -феніл; при цьому фенільний фрагмент у складі $-\text{CH}_2$ -фенілу та $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -фенілу необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R^x .

У певних варіантах здійснення R^2 являє собою C_1 - C_6 галогеналкіл або C_1 - C_6 алкіл, при цьому C_1 - C_6 алкіл необов'язково заміщений одним $-\text{OH}$. У деяких таких варіантах здійснення R^2 являє собою CF_3 , CH_2F , CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)(\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)_2$, CH_2OH або $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

У певних варіантах здійснення R^2 являє собою C_1 - C_6 галогеналкіл. У деяких таких варіантах здійснення R^2 являє собою CF_3 або CH_2F .

У певних варіантах здійснення R^2 являє собою C_1 - C_6 алкіл, при цьому C_1 - C_6 алкіл необов'язково заміщений одним $-\text{OH}$. У деяких таких варіантах здійснення R^2 являє собою CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)(\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)_2$, CH_2OH або $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

У певних варіантах здійснення R^2 являє собою C_1 - C_6 алкіл. У деяких таких варіантах здійснення R^2 являє собою CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)(\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_3$ або $\text{CH}_2\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)_2$. У деяких таких варіантах здійснення R^2 являє собою CH_3 .

У певних варіантах здійснення R^2 являє собою C_1 - C_6 алкіл, який заміщений одним $-\text{OH}$. У деяких таких варіантах здійснення R^2 являє собою CH_2OH або $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

У певних варіантах здійснення R^3 являє собою C_1 - C_6 галогеналкіл, C_1 - C_6 алкіл або моноциклічний C_3 - C_6 циклоалкіл, де моноциклічний C_3 - C_6 циклоалкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R^x .

У певних варіантах здійснення R^3 являє собою C_1 - C_6 галогеналкіл, C_1 - C_6 алкіл або циклопропіл, при цьому циклопропіл необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R^x .

У певних варіантах здійснення R^3 являє собою моноциклічний C_3 - C_6 циклоалкіл, при цьому моноциклічний C_3 - C_6 циклоалкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R^x . У деяких таких варіантах здійснення R^3 являє собою циклопропіл, при цьому циклопропіл необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R^x .

У певних варіантах здійснення R^3 являє собою C_1 - C_6 галогеналкіл або C_1 - C_6 алкіл. У деяких таких варіантах здійснення R^3 являє собою CF_3 , CH_3 або CH_2CH_3 .

У певних варіантах здійснення R^3 являє собою C_1 - C_6 галогеналкіл. У деяких таких варіантах здійснення R^3 являє собою CF_3 .

У певних варіантах здійснення R^3 являє собою C_1 - C_6 алкіл. У деяких таких варіантах здійснення R^3 являє собою CH_3 або CH_2CH_3 . У деяких таких варіантах здійснення R^3 являє собою CH_3 .

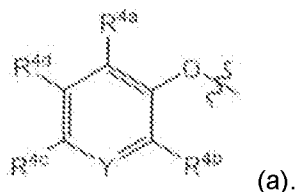
У певних варіантах здійснення R^2 і R^3 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють моноциклічний C_3 - C_6 циклоалкіл, моноциклічний C_4 - C_6 циклоалкеніл або 4-6-членний моноциклічний гетероцикл; при цьому кожний із моноциклічного C_3 - C_6 циклоалкілу, моноциклічного C_4 - C_6 циклоалкенілу та 4-6-членного моноциклічного гетероциклу необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R^x .

У певних варіантах здійснення R^2 і R^3 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, являють собою циклобутил, циклопентил, циклопентеніл або оксетаніл; при цьому кожний із циклобутилу, циклопентилу, циклопентенілу й оксетанілу необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R^x .

У певних варіантах здійснення R^4 являє собою феніл, піридиніл, моноциклічний C_3 - C_6 циклоалкіл або моноциклічний C_4 - C_6 циклоалкеніл; при цьому кожний R^4 необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R^y .

У певних варіантах здійснення R^4 являє собою феніл, циклопентеніл або циклогексеніл; при цьому кожний R^4 необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R^y .

У певних варіантах здійснення R^4 представлений формулою (a):



У певних варіантах здійснення R^{4a} являє собою галоген, C_1 - C_6 алкіл або C_1 - C_6 галогеналкіл. У деяких таких варіантах здійснення R^{4a} являє собою F, Cl, C_1 - C_3 алкіл або C_1 - C_3 галогеналкіл. У деяких таких варіантах здійснення R^{4a} являє собою F, Cl, CH_3 , CF_3 або CHF_2 .

5 У певних варіантах здійснення R^{4a} являє собою C_1 - C_3 алкіл. У деяких таких варіантах здійснення R^{4a} являє собою CH_3 .

У певних варіантах здійснення R^{4b} являє собою галоген або C_1 - C_6 алкіл. У деяких таких варіантах здійснення R^{4b} являє собою Cl або C_1 - C_3 алкіл. У деяких таких варіантах здійснення R^{4b} являє собою Cl або CH_3 .

10 У певних варіантах здійснення R^{4b} являє собою C_1 - C_3 алкіл. У деяких таких варіантах здійснення R^{4b} являє собою CH_3 .

У певних варіантах здійснення R^{4c} являє собою водень, галоген, -CN, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 галогеналкіл, -S(C_1 - C_6 алкіл), -S(O)₂(C_1 - C_6 алкіл) або -(C_1 - C_6 алкіленіл)-ОН.

У певних варіантах здійснення R^{4c} являє собою водень, галоген, -CN, -S(C_1 - C_6 алкіл), -S(O)₂(C_1 - C_6 алкіл) або -(C_1 - C_6 алкіленіл)-ОН.

15 У певних варіантах здійснення R^{4c} являє собою водень, F, Cl, Br, -CN, -SCH₃, -S(O)₂CH₃ або -C(CH₃)₂-ОН.

У певних варіантах здійснення R^{4c} являє собою водень або галоген. У деяких таких варіантах здійснення галоген являє собою F, Cl або Br. У деяких таких варіантах здійснення галоген являє собою F.

20 У певних варіантах здійснення R^{4c} являє собою галоген. У деяких таких варіантах здійснення галоген являє собою F, Cl або Br. У деяких таких варіантах здійснення галоген являє собою F.

У певних варіантах здійснення R^{4c} являє собою F.

25 У певних варіантах здійснення R^{4d} являє собою водень або галоген. У деяких таких варіантах здійснення галоген являє собою F або Cl.

У певних варіантах здійснення R^{4d} являє собою водень.

У певних варіантах здійснення Y являє собою C(R^{4e}) або N; де R^{4e} являє собою водень.

У певних варіантах здійснення Y являє собою N.

30 У певних варіантах здійснення Y являє собою C(R^{4e}). У деяких таких варіантах здійснення R^{4e} являє собою водень або галоген. У деяких таких варіантах здійснення R^e являє собою водень.

У певних варіантах здійснення R^6 являє собою водень або галоген. У деяких таких варіантах здійснення галоген являє собою F.

У певних варіантах здійснення R^6 являє собою водень.

35 У певних варіантах здійснення R^6 являє собою галоген. У деяких таких варіантах здійснення галоген являє собою F.

Різні варіанти здійснення замісників R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4d} , R^{4e} , R^5 , R^6 , X^1 , X^2 і Y обговорювалися вище. Такі варіанти здійснення замісників можна комбінувати з одержанням різних варіантів здійснення сполук формули (I). Усі варіанти здійснення сполук формули (I), одержані шляхом комбінування варіантів здійснення замісників, обговорюваних вище, знаходяться в межах обсягу винаходу, що належить заявнику, і деякі ілюстративні варіанти здійснення сполук формули (I) представлені нижче.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули (I), де

45 R^2 являє собою феніл, циклопропіл, циклопентил, C_1 - C_6 галогеналкіл або C_1 - C_6 алкіл, при цьому C_1 - C_6 алкіл необов'язково заміщений одним замісником, вибраним із групи, яка складається з G^{2h} і -ОН, і при цьому кожний із фенілу, циклопропілу та циклопентилу необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R^x ; і

R^3 являє собою C_1 - C_6 галогеналкіл, C_1 - C_6 алкіл або циклопропіл, при цьому циклопропіл необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R^x .

50 В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули (I), де

R^2 являє собою C_1 - C_6 галогеналкіл або C_1 - C_6 алкіл, при цьому C_1 - C_6 алкіл необов'язково заміщений одним -ОН; і

R^3 являє собою C_1 - C_6 галогеналкіл або C_1 - C_6 алкіл.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули (I), де

55 R^2 являє собою C_1 - C_6 алкіл, при цьому C_1 - C_6 алкіл необов'язково заміщений одним -ОН; і

R^3 являє собою C_1 - C_6 алкіл.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули (I), де

R^2 являє собою C_1 - C_6 алкіл; і R^3 являє собою C_1 - C_6 алкіл. У деяких таких варіантах здійснення R^2 являє собою CH_3 ; і R^3 являє собою CH_3 .

60 В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули (I), де

- R^4 представлений формулою (а); де
 R^{4a} являє собою галоген, C_1 - C_6 алкіл або C_1 - C_6 галогеналкіл;
 R^{4b} являє собою галоген або C_1 - C_6 алкіл;
 R^{4d} являє собою водень або галоген; і
 5 Y являє собою $C(R^{4e})$ або N ; при цьому R^{4e} являє собою водень.
 В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули (I), де
 R^4 представлений формулою (а); де
 R^{4a} являє собою галоген, C_1 - C_6 алкіл або C_1 - C_6 галогеналкіл;
 R^{4b} являє собою галоген або C_1 - C_6 алкіл;
 10 R^{4c} являє собою водень або галоген;
 R^{4d} являє собою водень або галоген; і
 Y являє собою $C(R^{4e})$ або N ; при цьому R^{4e} являє собою водень.
 У деяких таких варіантах здійснення R^{4c} являє собою водень або F . У деяких таких варіантах здійснення R^{4c} являє собою
 15 водень.
 В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули (I), де
 R^4 представлений формулою (а); де
 R^{4a} являє собою C_1 - C_3 алкіл;
 R^{4b} являє собою C_1 - C_3 алкіл;
 20 R^{4c} являє собою водень або галоген;
 R^{4d} являє собою водень; і
 Y являє собою $C(R^{4e})$, при цьому R^{4e} являє собою водень.
 У деяких таких варіантах здійснення R^{4c} являє собою водень або F . У деяких таких варіантах здійснення R^{4c} являє собою
 25 водень.
 В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули (I), де X^1 являє собою N або $C(R^5)$; X^2 являє собою $C(R^5)$; і R^5 являє собою водень.
 В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули (I), де X^1 і X^2 являють собою $C(R^5)$; і R^5 являє собою водень.
 30 В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули (I), де X^1 являє собою N ; X^2 являє собою $C(R^5)$; і R^5 являє собою водень.
 В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули (I), де X^1 являє собою $C(R^5)$, X^2 являє собою N ; і R^5 являє собою водень.
 35 В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули (I), де
 X^1 являє собою N або $C(R^5)$;
 X^2 являє собою $C(R^5)$;
 R^5 являє собою водень; і
 R^2 і R^3 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють моноциклічний C_3 - C_6 циклоалкіл, моноциклічний C_4 - C_6 циклоалкеніл або 4-6-членний моноциклічний гетероцикл,
 40 при цьому кожний із моноциклічного C_3 - C_6 циклоалкілу, моноциклічного C_4 - C_6 циклоалкенілу та 4-6-членного моноциклічного гетероциклу необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R^x .
 У деяких таких варіантах здійснення X^1 і X^2 являють собою $C(R^5)$; і R^5 являє собою водень.
 У деяких таких варіантах здійснення X^1 являє собою N ; X^2 являє собою $C(R^5)$; і R^5 являє собою водень.
 45 В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули (I), де
 X^1 являє собою N або $C(R^5)$;
 X^2 являє собою $C(R^5)$;
 R^5 являє собою водень;
 50 R^2 і R^3 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють моноциклічний C_3 - C_6 циклоалкіл, моноциклічний C_4 - C_6 циклоалкеніл або 4-6-членний моноциклічний гетероцикл;
 при цьому кожний із моноциклічного C_3 - C_6 циклоалкілу, моноциклічного C_4 - C_6 циклоалкенілу та 4-6-членного моноциклічного гетероциклу необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R^x ;
 55 R^4 представлений формулою (а); де
 R^{4a} являє собою галоген, C_1 - C_6 алкіл або C_1 - C_6 галогеналкіл;
 R^{4b} являє собою галоген або C_1 - C_6 алкіл;
 R^{4d} являє собою водень або галоген; і
 Y являє собою $C(R^{4e})$ або N ; при цьому R^{4e} являє собою водень; і
 60 R^6 являє собою водень або галоген.

У деяких таких варіантах здійснення X^1 і X^2 являють собою $C(R^5)$; і R^5 являє собою водень.

У деяких таких варіантах здійснення X^1 являє собою N ; X^2 являє собою $C(R^5)$; і R^5 являє собою водень.

5 В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули (I), де

X^1 являє собою N або $C(R^5)$;

X^2 являє собою $C(R^5)$;

R^5 являє собою водень;

R^1 являє собою C_1 - C_6 алкіл, або R^1 являє собою C_3 - C_6 циклоалкіл, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R^x ;

10 R^2 і R^3 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють моноциклічний C_3 - C_6 циклоалкіл, моноциклічний C_4 - C_6 циклоалкеніл або 4-6-членний моноциклічний гетероцикл; при цьому кожний із моноциклічного C_3 - C_6 циклоалкілу, моноциклічного C_4 - C_6 циклоалкенілу та 4-6-членного моноциклічного гетероциклу необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R^x ;

15 R^4 представлений формулою (a); де

R^{4a} являє собою C_1 - C_3 алкіл;

R^{4b} являє собою C_1 - C_3 алкіл;

R^{4c} являє собою водень або галоген;

R^{4d} являє собою водень; і

20 Y являє собою $C(R^{4e})$, при цьому R^{4e} являє собою водень; і

R^6 являє собою водень.

У деяких таких варіантах здійснення X^1 і X^2 являють собою $C(R^5)$; і R^5 являє собою водень.

У деяких таких варіантах здійснення X^1 являє собою N ; X^2 являє собою $C(R^5)$; і R^5 являє собою водень.

25 У деяких таких варіантах здійснення R^1 являє собою C_1 - C_6 алкіл. У деяких таких варіантах здійснення R^1 являє собою необов'язково заміщений циклопропіл.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули (I), де

X^1 являє собою N або $C(R^5)$;

X^2 являє собою $C(R^5)$;

30 R^5 являє собою водень;

R^2 являє собою феніл, циклопропіл, циклопентил, C_1 - C_6 галогеналкіл або C_1 - C_6 алкіл, при цьому C_1 - C_6 алкіл необов'язково заміщений одним замісником, вибраним із групи, яка складається з G^{2b} і $-OH$, і при цьому кожний із фенілу, циклопропілу та циклопентилу необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R^x ; і

35 R^3 являє собою C_1 - C_6 галогеналкіл, C_1 - C_6 алкіл або циклопропіл, при цьому циклопропіл необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R^x .

У деяких таких варіантах здійснення X^1 і X^2 являють собою $C(R^5)$; і R^5 являє собою водень.

У деяких таких варіантах здійснення X^1 являє собою N ; X^2 являє собою $C(R^5)$; і R^5 являє собою водень.

40 В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули (I), де

X^1 являє собою N або $C(R^5)$;

X^2 являє собою $C(R^5)$;

R^5 являє собою водень;

45 R^2 являє собою феніл, циклопропіл, циклопентил, C_1 - C_6 галогеналкіл або C_1 - C_6 алкіл, при цьому C_1 - C_6 алкіл необов'язково заміщений одним замісником, вибраним із групи, яка складається з G^{2b} і $-OH$, і при цьому кожний із фенілу, циклопропілу та циклопентилу необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R^x ;

R^3 являє собою C_1 - C_6 галогеналкіл, C_1 - C_6 алкіл або циклопропіл, при цьому циклопропіл необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R^x ;

50 R^4 являє собою феніл, піридиніл, моноциклічний C_3 - C_6 циклоалкіл або моноциклічний C_4 - C_6 циклоалкеніл; при цьому кожний R^4 необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R^y ; і

R^6 являє собою водень.

У деяких таких варіантах здійснення X^1 і X^2 являють собою $C(R^5)$; і R^5 являє собою водень.

55 У деяких таких варіантах здійснення X^1 являє собою N ; X^2 являє собою $C(R^5)$; і R^5 являє собою водень.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули (I), де

X^1 являє собою N або $C(R^5)$;

X^2 являє собою $C(R^5)$;

60 R^5 являє собою водень;

- R^2 являє собою C_1 - C_6 алкіл, при цьому C_1 - C_6 алкіл необов'язково заміщений одним -ОН;
 R^3 являє собою C_1 - C_6 алкіл;
 R^4 являє собою феніл, піридиніл, моноциклічний C_3 - C_6 циклоалкіл або моноциклічний C_4 - C_6 циклоалкеніл; при цьому кожний R^4 необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно
 5
 вибраними групами R^y ; і
 R^6 являє собою водень.
 У деяких таких варіантах здійснення X^1 і X^2 являють собою $C(R^5)$; і R^5 являє собою водень.
 У деяких таких варіантах здійснення X^1 являє собою N; X^2 являє собою $C(R^5)$; і R^5 являє
 собою водень.
- 10
 В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули (I), де
 X^1 являє собою $C(R^5)$;
 X^2 являє собою $C(R^5)$;
 R^5 являє собою водень;
 R^1 , R^2 і R^3 являють собою C_1 - C_6 алкіл;
- 15
 R^4 являє собою феніл, піридиніл, моноциклічний C_3 - C_6 циклоалкіл або моноциклічний C_4 - C_6 циклоалкеніл; при цьому кожний R^4 необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно
 вибраними групами R^y ; і
 R^6 являє собою водень.
- 20
 В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули (I), де
 X^1 являє собою N або $C(R^5)$;
 X^2 являє собою $C(R^5)$;
 R^5 являє собою водень;
- 25
 R^2 являє собою феніл, циклопропіл, циклопентил, C_1 - C_6 галогеналкіл або C_1 - C_6 алкіл, при
 цьому C_1 - C_6 алкіл необов'язково заміщений одним замісником, вибраним із групи, яка
 складається з G^{2b} і -ОН, і при цьому кожний із фенілу, циклопропілу та циклопентилу
 необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R^x ;
 R^3 являє собою C_1 - C_6 галогеналкіл, C_1 - C_6 алкіл або циклопропіл, при цьому циклопропіл
 необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R^x ;
 R^4 представлений формулою (а); і
- 30
 R^6 являє собою водень або галоген.
 У деяких таких варіантах здійснення X^1 і X^2 являють собою $C(R^5)$; і R^5 являє собою водень.
 У деяких таких варіантах здійснення X^1 являє собою N; X^2 являє собою $C(R^5)$; і R^5 являє
 собою водень.
- 35
 В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули (I), де
 X^1 являє собою N або $C(R^5)$;
 X^2 являє собою $C(R^5)$;
 R^5 являє собою водень;
- 40
 R^2 являє собою феніл, циклопропіл, циклопентил, C_1 - C_6 галогеналкіл або C_1 - C_6 алкіл, при
 цьому C_1 - C_6 алкіл необов'язково заміщений одним замісником, вибраним із групи, яка
 складається з G^{2b} і -ОН, і при цьому кожний із фенілу, циклопропілу та циклопентилу
 необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R^x ;
 R^3 являє собою C_1 - C_6 галогеналкіл, C_1 - C_6 алкіл або циклопропіл, при цьому циклопропіл
 необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R^x ;
 R^4 представлений формулою (а); де
- 45
 R^{4a} являє собою галоген, C_1 - C_6 алкіл або C_1 - C_6 галогеналкіл;
 R^{4b} являє собою галоген або C_1 - C_6 алкіл;
 R^4 являє собою водень або галоген; і
 Y являє собою $C(R^{4e})$ або N; при цьому R^{4e} являє собою водень; і
 R^6 являє собою водень або галоген.
- 50
 У деяких таких варіантах здійснення X^1 і X^2 являють собою $C(R^5)$; і R^5 являє собою водень.
 У деяких таких варіантах здійснення X^1 являє собою N; X^2 являє собою $C(R^5)$; і R^5 являє
 собою водень.
- 55
 В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули (I), де
 X^1 являє собою N або $C(R^5)$;
 X^2 являє собою $C(R^5)$;
 R^5 являє собою водень;
- 60
 R^2 являє собою феніл, циклопропіл, циклопентил, C_1 - C_6 галогеналкіл або C_1 - C_6 алкіл, при
 цьому C_1 - C_6 алкіл необов'язково заміщений одним замісником, вибраним із групи, яка
 складається з G^{2b} і -ОН, і при цьому кожний із фенілу, циклопропілу та циклопентилу
 необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R^x ;

- R^3 являє собою C_1 - C_6 галогеналкіл, C_1 - C_6 алкіл або циклопропіл, при цьому циклопропіл необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R^x ;
- R^4 представлений формулою (а); де
- 5 R^{4a} являє собою C_1 - C_3 алкіл;
- R^{4b} являє собою C_1 - C_3 алкіл;
- R^{4c} являє собою водень або галоген;
- R^{4d} являє собою водень; і
- Y являє собою $C(R^{4e})$ або N; при цьому R^{4e} являє собою водень; і
- 10 R^6 являє собою водень або галоген.
- У деяких таких варіантах здійснення X^1 і X^2 являють собою $C(R^5)$; і R^5 являє собою водень.
- У деяких таких варіантах здійснення X^1 являє собою N; X^2 являє собою $C(R^5)$; і R^5 являє собою водень.
- В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули (I), де
- 15 X^1 являє собою N або $C(R^5)$;
- X^2 являє собою $C(R^5)$;
- R^5 являє собою водень;
- R^2 являє собою C_1 - C_6 галогеналкіл або C_1 - C_6 алкіл, при цьому C_1 - C_6 алкіл необов'язково заміщений одним -OH;
- 20 R^3 являє собою C_1 - C_6 галогеналкіл або C_1 - C_6 алкіл;
- R^4 представлений формулою (а); де
- R^{4a} являє собою C_1 - C_3 алкіл;
- R^{4b} являє собою C_1 - C_3 алкіл;
- R^{4c} являє собою водень або галоген;
- R^{4d} являє собою водень; і
- 25 Y являє собою $C(R^{4e})$ або N; при цьому R^{4e} являє собою водень; і
- R^6 являє собою водень або галоген.
- У деяких таких варіантах здійснення X^1 і X^2 являють собою $C(R^5)$; і R^5 являє собою водень.
- У деяких таких варіантах здійснення X^1 являє собою N; X^2 являє собою $C(R^5)$; і R^5 являє собою водень.
- 30 В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули (I), де
- X^1 являє собою N або $C(R^5)$;
- X^2 являє собою $C(R^5)$;
- R^5 являє собою водень;
- 35 R^1 являє собою C_1 - C_6 алкіл або циклопропіл, який необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R^x ;
- R^2 і R^3 являють собою C_1 - C_6 алкіл;
- R^4 представлений формулою (а); де
- R^{4a} являє собою C_1 - C_3 алкіл;
- R^{4b} являє собою C_1 - C_3 алкіл;
- 40 R^{4c} являє собою водень або галоген;
- R^{4d} являє собою водень; і
- Y являє собою $C(R^{4e})$, при цьому R^{4e} являє собою водень; і
- R^6 являє собою водень або галоген.
- У деяких таких варіантах здійснення X^1 і X^2 являють собою $C(R^5)$; і R^5 являє собою водень.
- 45 У деяких таких варіантах здійснення X^1 являє собою N; X^2 являє собою $C(R^5)$; і R^5 являє собою водень.
- В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули (I), де
- X^1 являє собою $C(R^5)$;
- X^2 являє собою $C(R^5)$;
- 50 R^5 являє собою водень;
- R^1 являє собою циклопропіл, який необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R^x ;
- R^2 і R^3 являють собою C_1 - C_6 алкіл;
- R^4 представлений формулою (а); де
- 55 R^{4a} являє собою C_1 - C_3 алкіл;
- R^{4b} являє собою C_1 - C_3 алкіл;
- R^{4c} являє собою водень або галоген;
- R^{4d} являє собою водень; і
- Y являє собою $C(R^{4e})$, при цьому R^{4e} являє собою водень; і
- 60 R^6 являє собою водень.

У деяких таких варіантах здійснення R^{4c} являє собою галоген. У деяких таких варіантах здійснення R^{4c} являє собою F.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули (I), де

X^1 являє собою N або $C(R^5)$;

5 X^2 являє собою $C(R^5)$;

R^5 являє собою водень;

R^1 , R^2 і R^3 являють собою C_1 - C_6 алкіл;

R^4 представлений формулою (a); де

R^{4a} являє собою C_1 - C_3 алкіл;

10 R^{4b} являє собою C_1 - C_3 алкіл;

R^{4c} являє собою водень або галоген;

R^{4d} являє собою водень; і

Y являє собою $C(R^{4e})$, при цьому R^{4e} являє собою водень; і

R^6 являє собою водень або галоген.

15 У деяких таких варіантах здійснення X^1 і X^2 являють собою $C(R^5)$; і R^5 являє собою водень.

У деяких таких варіантах здійснення X^1 являє собою N; X^2 являє собою $C(R^5)$; і R^5 являє собою водень.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули (I), де

X^1 являє собою $C(R^5)$;

20 X^2 являє собою $C(R^5)$;

R^5 являє собою водень;

R^1 , R^2 і R^3 являють собою C_1 - C_6 алкіл;

R^4 представлений формулою (a); де

R^{4a} являє собою C_1 - C_3 алкіл;

25 R^{4b} являє собою C_1 - C_3 алкіл;

R^{4c} являє собою галоген;

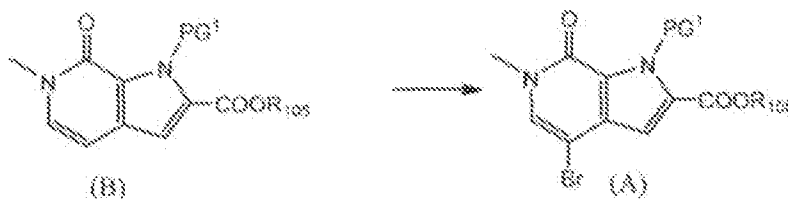
R^{4d} являє собою водень; і

Y являє собою $C(R^{4e})$, при цьому R^{4e} являє собою водень; і

R^6 являє собою водень.

30 У деяких таких варіантах здійснення R^{4c} являє собою F.

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу одержання сполуки формули (A), при цьому спосіб включає бромовання сполуки формули (B),



35

де PG^1 являє собою захисну групу для атома азоту; і R_{105} являє собою C_1 - C_6 алкіл.

У певних варіантах здійснення PG^1 вибрана із групи, яка складається з п-толуолсульфонілу, бензилу та 2-(триметилсиліл)етоксиметилу. У певних варіантах здійснення PG^1 являє собою п-толуолсульфоніл.

40 У певних варіантах здійснення R_{105} являє собою етил.

Сполуку (B) можна піддавати бромованню із застосуванням бромувального засобу й у присутності кислоти. У певних варіантах здійснення бромувальний засіб може включати, наприклад, бром або N-бромсукцинімід. У певних варіантах здійснення бромувальний засіб являє собою N-бромсукцинімід. Приклади кислоти можуть включати оцтову кислоту та п-толуолсульфонову кислоту. У певних варіантах здійснення кислота являє собою п-толуолсульфонову кислоту. У певних варіантах здійснення сполуку (B) піддають бромованню із застосуванням N-бромсукциніміду та п-толуолсульфонової кислоти.

У певних варіантах здійснення сполуку (B) можна піддавати бромованню у присутності розчинника або без розчинника. У певних варіантах здійснення бромовання проводиться у присутності розчинника. Розчинники можуть включати, наприклад, тетрагідрофуран, N,N-диметилформамід, N-диметилацетамід, N-метилпіролідон, диметилсульфоксид, 1,2-диметоксиетан, 1,4-діоксан, ацетонітрил, циклопентилметиловий етер, толуол, бензол, трет-аміловий спирт, трет-бутиловий спирт, 2-метилтетрагідрофуран, етилацетат, ізопропілацетат, анізол, трифтортолуол і будь-який інший придатний розчинник і їх комбінації. У певних

варіантах здійснення розчинник являє собою тетрагідрофуран. У певних варіантах здійснення розчинник являє собою ацетонітрил.

У певних варіантах здійснення сполуку (B) можна піддавати бромованню без розчинника, наприклад, сполуку (B) можна вводити в реакцію з бромом у чистій оцтовій кислоті з одержанням сполуки (A).

У певних варіантах здійснення сполуку (B) можна піддавати бромованню за температури від приблизно 20 °С до приблизно 50 °С. У певних варіантах здійснення сполуку (B) піддають бромованню за температури від приблизно 20 °С до приблизно 25 °С. У певних варіантах здійснення сполуку (B) піддають бромованню за температури приблизно 25 °С.

В одному варіанті здійснення сполуку (B) вводять у реакцію з N-бромсукцинімідом у присутності п-толуолсульфонової кислоти з одержанням сполуки (A).

В одному варіанті здійснення сполуку (B) вводять у реакцію з N-бромсукцинімідом у присутності п-толуолсульфонової кислоти та тетрагідрофурану з одержанням сполуки (A).

В одному варіанті здійснення сполуку (B) вводять у реакцію з N-бромсукцинімідом у присутності п-толуолсульфонової кислоти й ацетонітрилу з одержанням сполуки (A).

В одному варіанті здійснення сполуку (B) вводять у реакцію з N-бромсукцинімідом у присутності оцтової кислоти з одержанням сполуки (A).

В одному варіанті здійснення сполуку (B) вводять у реакцію з N-бромсукцинімідом у присутності п-толуолсульфонової кислоти та тетрагідрофурану за приблизно 25 °С з одержанням сполуки (A).

В одному варіанті здійснення сполуку (B) вводять у реакцію з N-бромсукцинімідом у присутності п-толуолсульфонової кислоти й ацетонітрилу за приблизно 25 °С з одержанням сполуки (A).

Сполуки за даним винаходом названі із застосуванням алгоритму називання Name 2015 від Advanced Chemical Development або алгоритму називання Struct=Name, який є частиною CHEMDRAW® ULTRA версії 12.0.2.1076.

Сполуки за даним винаходом можуть існувати у вигляді стереоізомерів, де присутні центри асиметрії або хіральні центри. Ці стереоізомери являють собою "R" або "S" залежно від конфігурації замісників біля хірального атома вуглецю. Терміни "R" та "S", використовувані в даному документі, являють собою конфігурації, визначені в рекомендаціях IUPAC 1974 р. для розділу E, Fundamental Stereochemistry (Фундаментальна стереохімія), у Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30. У даному винаході розглянуті різноманітні стереоізомери та їх суміші, та вони конкретно включені в обсяг даного винаходу. Стереоізомери включають енантіомери та діастереомери, а також суміші енантіомерів або діастереомерів. Окремі стереоізомери сполук за даним винаходом можна одержувати шляхом синтезу з комерційно доступних вихідних речовин, які містять центри асиметрії або хіральні центри, або шляхом одержання рацемічних сумішей із подальшим застосуванням способів розділення, які добре відомі фахівцям у даній галузі. Прикладами таких способів розділення є (1) приєднання суміші енантіомерів до хірального допоміжного засобу, розділення одержаної суміші діастереомерів за допомогою перекристалізації або хроматографії та необов'язково виділення оптично чистого продукту з допоміжного засобу, як описано у Furniss, Hannaford, Smith, and Tatchell, "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5th edition (1989), Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, England, або (2) безпосереднє розділення суміші оптичних енантіомерів на хіральних хроматографічних колонках, або (3) способи фракційної перекристалізації.

Сполуки за даним винаходом можуть існувати у вигляді цис- або транс-ізомерів, при цьому замісники на кільці можуть приєднуватись таким чином, що вони знаходяться з того самого боку кільця (цис) відносно один одного або з протилежних боків кільця відносно один одного (транс). Наприклад, циклобутан може знаходитись у цис- або транс-конфігурації та може бути присутнім у вигляді одного ізомеру або суміші цис- та транс-ізомерів. Окремі цис- або транс-ізомери сполук за даним винаходом можна одержувати шляхом синтезу з комерційно доступних вихідних речовин із застосуванням селективних органічних перетворень або одержувати у формі одного ізомеру за допомогою очищення сумішей цис- та транс-ізомерів. Такі способи добре відомі фахівцям у даній галузі та можуть включати розділення ізомерів за допомогою перекристалізації або хроматографії.

Слід розуміти, що сполуки за даним винаходом можуть мати таутомерні форми, а також геометричні ізомери, та що вони також утворюють аспект даного винаходу.

Даний винахід включає всі фармацевтично прийнятні мічені ізотопами сполуки формули (I), де один або декілька атомів замінені на атоми з таким самим атомним числом, але з атомною масою або масовим числом, які відрізняються від атомної маси або масового числа, що переважають у природі. Приклади ізоотопів, придатних для включення у сполуки за даним

винаходом, включають ізотопи водню, такі як ^2H та ^3H , вуглецю, такі як ^{11}C , ^{13}C і ^{14}C , хлору, такі як ^{36}Cl , фтору, такі як ^{18}F , йоду, такі як ^{123}I та ^{125}I , азоту, такі як ^{13}N і ^{15}N , кисню, такі як ^{15}O , ^{17}O та ^{18}O , фосфору, такі як ^{32}P , і сірки, такі як ^{35}S . Конкретні мічені ізотопами сполуки формули (I), наприклад, які містять радіоактивний ізоотоп, застосовні в дослідженнях розподілу в тканинах лікарських засобів та/або субстратів. Радіоактивні ізотопи тритій, тобто ^3H , та вуглець-14, тобто ^{14}C , особливо застосовні для цієї мети з огляду на простоту їх включення та простоту виявлення. Заміщення важкими ізотопами, такими як дейтерій, тобто ^2H , може забезпечувати конкретні терапевтичні переваги в результаті вищої метаболічної стабільності, наприклад, збільшений період напіврозпаду *in vivo* або зменшену необхідну дозу, а отже, може бути переважним у деяких випадках. Заміщення позитронно-активними ізотопами, такими як ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O та ^{13}N , може бути застосовним в дослідженнях за допомогою позитронно-емісійної томографії (PET) для оцінки ступеня зайнятості рецептора субстратом. Мічені ізотопами сполуки формули (I) можна, як правило, одержувати із застосуванням традиційних методик, відомих фахівцям у даній галузі, або способів, аналогічних описаним у наведених прикладах, із застосуванням придатних мічених ізотопами реагентів замість немічених реагентів, які застосовували до цього.

Таким чином, зображення формул у даному описі можуть являти собою лише одну з можливих таутомерних, геометричних або стереоізомерних форм. Слід розуміти, що даний винахід охоплює будь-яку таутомерну, геометричну або стереоізомерну форму та їх суміші та не обмежений лише однією таутомерною, геометричною або стереоізомерною формою, використаною на зображеннях формул.

Типові сполуки формули (I) включають без обмеження

4-[2-(2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-l]піридин-2-карбоксамід;

4-[2-(2,6-диметилфенокси)-5-(3-гідроксипентан-3-іл)піридин-3-іл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-c]піридин-2-карбоксамід;

4-[2-(2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-c]піридин-2-карбоксамід;

4-[2-(2,6-диметилфенокси)-5-(1-гідроксициклопент-3-ен-1-іл)піридин-3-іл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-c]піридин-2-карбоксамід;

4-[2-(2,6-диметилфенокси)-5-(1-гідроксициклопент-3-ен-1-іл)феніл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-c]піридин-2-карбоксамід;

4-[2-(2,6-диметилфенокси)-5-(1-гідроксициклопентил)піридин-3-іл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-c]піридин-2-карбоксамід;

4-[2-(2,6-диметилфенокси)-5-(1-гідрокси-1-фенілпропіл)піридин-3-іл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-c]піридин-2-карбоксамід;

4-[2-(2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідроксибутан-2-іл)піридин-3-іл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-c]піридин-2-карбоксамід;

4-{2-(2,6-диметилфенокси)-5-[1-(4-фторфеніл)-1-гідроксипропіл]піридин-3-іл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-c]піридин-2-карбоксамід;

4-[2-(2,6-диметилфенокси)-5-(3-гідрокси-5-метилгексан-3-іл)піридин-3-іл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-c]піридин-2-карбоксамід;

4-[5-(1-циклопентил-1-гідроксипропіл)-2-(2,6-диметилфенокси)піридин-3-іл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-c]піридин-2-карбоксамід;

4-[5-(1-циклопропіл-1-гідроксипропіл)-2-(2,6-диметилфенокси)піридин-3-іл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-c]піридин-2-карбоксамід;

4-[2-(2,6-диметилфенокси)-5-(3-гідрокси-4-метилгексан-3-іл)піридин-3-іл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-c]піридин-2-карбоксамід;

4-[2-(2,6-диметилфенокси)-5-(3-гідрокси-1-фенілпентан-3-іл)піридин-3-іл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-c]піридин-2-карбоксамід;

4-[2-(2,6-диметилфенокси)-5-[1-(4-фторфеніл)-2-гідроксибутан-2-іл]піридин-3-іл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-c]піридин-2-карбоксамід;

4-[2-(2,6-диметилфенокси)-5-(1-гідрокси-1-фенілетил)піридин-3-іл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-c]піридин-2-карбоксамід;

4-[2-(2,6-диметилфенокси)-5-[1-(4-фторфеніл)-1-гідроксиетил]піридин-3-іл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-c]піридин-2-карбоксамід;

4-[2-(2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідрокси-4-метилпентан-2-іл)піридин-3-іл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-c]піридин-2-карбоксамід;

4-[2-(2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідрокси-3-метилбутан-2-іл)піридин-3-іл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-c]піридин-2-карбоксамід;

- N-трет-бутил-4-{5-(2-гідроксипропан-2-іл)-2-[4-(2-гідроксипропан-2-іл)-2,6-диметилфеноксифеніл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід;
4-[2-(3-хлор-2,6-диметилфеноксифеніл)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід;
- 5 N-етил-4-[4-(2-гідроксипропан-2-іл)-4'-(трифторметокси)[1,1'-біфеніл]-2-іл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід;
4-[4',4'-дифтор-4-(2-гідроксипропан-2-іл)[2',3',4',5'-тетрагідро[1,1'-біфеніл]]-2-іл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід;
4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфеноксифеніл)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід;
- 10 N-етил-4-[4-(2-гідроксипропан-2-іл)-4'-метил[2',3',4',5'-тетрагідро[1,1'-біфеніл]]-2-іл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід;
4-[2-(циклопент-1-ен-1-іл)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід;
- 15 4-[2-(2-хлор-6-метилфеноксифеніл)-5-(1,2-дигідроксипропан-2-іл)феніл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід;
N-трет-бутил-4-[2-(2-хлор-6-метилфеноксифеніл)-5-(1,2-дигідроксипропан-2-іл)феніл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід;
4-[2-(2,6-диметилфеноксифеніл)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід;
- 20 N-трет-бутил-4-[2-(2-хлор-4-фтор-6-метилфеноксифеніл)-5-(1,2-дигідроксипропан-2-іл)феніл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід;
4-[2-(2-хлор-4-фтор-6-метилфеноксифеніл)-5-(1,2-дигідроксипропан-2-іл)феніл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід;
- 25 4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфеноксифеніл)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-N,6-диметил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід;
N-циклопропіл-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфеноксифеніл)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід;
- 30 N-етил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфеноксифеніл)-5-(1-гідроксициклобутил)феніл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід і
N-етил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфеноксифеніл)-5-(3-гідроксиоксетан-3-іл)феніл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід.
- Приклади сполук формули (I) також включають
- 35 N-етил-4-{5-(2-гідроксипропан-2-іл)-2-[4-(2-гідроксипропан-2-іл)-2,6-диметилфеноксипіридин-3-іл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід;
N-трет-бутил-4-{5-(2-гідроксипропан-2-іл)-2-[4-(2-гідроксипропан-2-іл)-2,6-диметилфеноксипіридин-3-іл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід;
- 40 4-{5-(1,2-дигідроксипропан-2-іл)-2-[2-метил-6-(трифторметил)феноксифеніл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід;
N-трет-бутил-4-{5-(1,2-дигідроксипропан-2-іл)-2-[2-метил-6-(трифторметил)феноксифеніл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід;
- 45 4-[5-(2,5-дигідроксипентан-2-іл)-2-(4-фтор-2,6-диметилфеноксифеніл)-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід і
N-етил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфеноксифеніл)-5-(4-гідроксиоксан-4-іл)феніл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід.
- Сполуки формули (I) можна застосовувати у вигляді фармацевтично прийнятних солей. Фраза "фармацевтично прийнятна сіль" означає такі солі, які у межах ретельної медичної оцінки є придатними для застосування в контакт з тканинами людей та нижчих тварин без небажаних токсичності, подразнення, алергічних реакцій тощо та відповідають прийнятному співвідношенню користі/ризиків.
- 50 Фармацевтично прийнятні солі описані в S. M. Berge et al. J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66: 1-19.
- 55 Сполуки формули (I) можуть мати або основні, або кислотні функціональні групи, або обидві та можуть бути перетворені за необхідності на фармацевтично прийнятну сіль із застосуванням придатної кислоти або основи. Солі можна одержувати *in situ* під час кінцевого виділення та очищення сполук за даним винаходом.
- 60 Приклади солей приєднання кислоти включають без обмеження ацетат, адипат, альгінат, цитрат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бісульфат, бутират, камфорат,

камфорсульфонат, диглюконат, гліцерофосфат, гемісульфат, гептаноат, гексаноат, фумарат, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, 2-гідроксиетансульфонат (ізотіонат), лактат, малат, малеат, метансульфонат, нікотинат, 2-нафталінсульфонат, оксалат, пальмітоат, пектинат, персульфат, 3-фенілпропіонат, пікрат, півалат, пропіонат, сукцинат, тартрат, тіоціанат, фосфат, глутамат, бікарбонат, *p*-толуолсульфонат та ундеканат. Також основні азотовмісні групи можуть бути кватернізовані такими засобами, як галогеніди нижчих алкілів, такі як без обмеження метил-, етил-, пропіл- і бутилхлориди, броміди та йодиди; діалкілсульфати, такі як диметил-, діетил-, дибутил- і діамілсульфати; довголанцюгові галогеніди, такі як без обмеження децил-, лаурил-, міристил- і стеарилхлориди, броміди та йодиди; арилалкілгалогеніди, такі як бензил- та фенетилброміди тощо. При цьому одержують розчинні у воді або маслі продукти або такі, які можна диспергувати у воді або маслі. Приклади кислот, які можна використовувати для утворення фармацевтично прийнятних солей приєднання кислоти, включають такі неорганічні кислоти, як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота та фосфорна кислота, і такі органічні кислоти, як оцтова кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, 4-метилбензолсульфонова кислота, бурштинова кислота та лимонна кислота.

Солі приєднання основи можна одержувати *in situ* під час кінцевого виділення та очищення сполук за даним винаходом шляхом здійснення реакції фрагмента, який містить карбонову кислоту, з придатною основою, такою як без обмеження гідроксид, карбонат або бікарбонат катіона фармацевтично прийнятного металу, або з аміаком, або органічним первинним, вторинним або третинним аміном. Фармацевтично прийнятні солі включають без обмеження катіони на основі лужних металів або лужноземельних металів, такі як без обмеження солі літію, натрію, калію, кальцію, магнію та алюмінію тощо, та нетоксичні катіони четвертинного амонію та аміну, у тому числі амоній, тетраметиламоній, тетраетиламоній, метиламін, диметиламін, триметиламін, триетиламін, діетиламін, етиламін тощо. Інші приклади органічних амінів, застосованих для утворення солей приєднання основи, включають етилендіамін, етаноламін, діетаноламін, піперидин, піперазин тощо.

Термін "фармацевтично прийнятні проліки" або "проліки", використовуваний у даному документі, стосується тих проліків сполук за даним винаходом, які в межах ретельного медичного обстеження є придатними для застосування у контакті з тканинами людей і нижчих тварин без небажаної токсичності, подразнення, алергічних реакцій тощо, відповідають прийнятному співвідношенню користі/ризиків та є ефективними для їх передбачуваного застосування.

У даному винаході розглядаються сполуки формули (I), утворені за допомогою синтезу або утворені *in vivo* шляхом біотрансформації проліків.

Сполуки, описані в даному документі, можуть існувати в несольватованих формах, а також у сольватованих формах, у тому числі в гідратованих формах, таких як напівгідрати. Загалом сольватовані форми з фармацевтично прийнятними розчинниками, такими як вода та етанол, серед іншого, еквівалентні несольватованим формам для цілей даного винаходу.

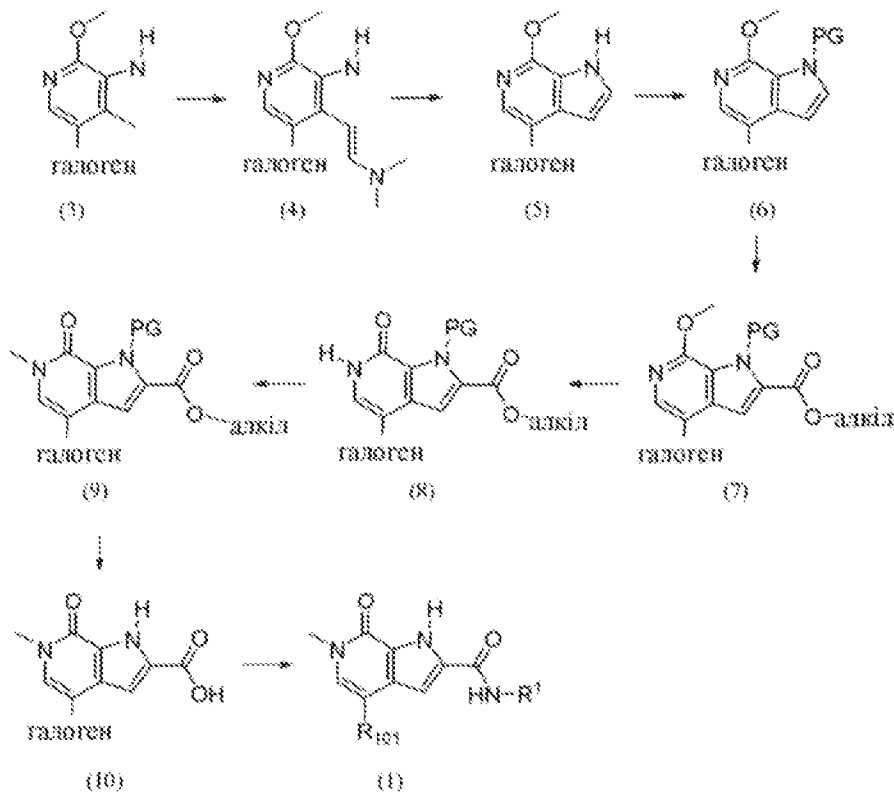
с. Загальний синтез

Сполуки, описані у даному документі, включаючи сполуки загальної формули (I) і конкретні приклади, можуть бути одержані, наприклад, із застосуванням шляхів реакції, зображених на схемах 1-9. Змінні X^1 , X^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4d} і Y , застосовувані на наступних схемах, мають значення, викладені в розділах "Короткий опис винаходу" та "Докладний опис", якщо не вказано інше.

Скорочення, застосовувані в описах схем і конкретних прикладів, мають наступні значення: DMF - N,N-диметилформамід, DMSO - диметилсульфоксид, фунт/кв. дюйм - фунтів на квадратний дюйм, HPLC - вискоєфективна рідинна хроматографія і SFC - надкритична флюїдна хроматографія.

50

Схема 2



Сполуки формули (1) можна одержувати із застосуванням загального шляху синтезу, як
 5 показано на схемі 2. Обробка сполук формули (3), де галоген являє собою Br, Cl або I, за
 допомогою 1,1-диметокси-N,N-диметилметанаміну за підвищеної температури (наприклад, за
 температури від приблизно 60 °C до приблизно 100 °C), за відсутності або у присутності основи
 й у такому розчиннику, як без обмеження N,N-диметилформамід, забезпечує одержання сполук
 10 формули (4). Приклади основ, які можна використовувати, включають без обмеження
 метанолат літію або натрію. Каталітичне гідування (4) у присутності такого каталізатора, як без
 обмеження нікель Ренея, і в атмосфері водню (приблизно 30 фунт/кв. дюйм), і у такому
 розчиннику, як без обмеження етилацетат, за приблизно кімнатної температури здебільшого
 забезпечує одержання сполук формули (5). Захист атома азоту за допомогою захисної групи
 15 (PG), такої як без обмеження бензильна, п-толуолсульфонільна та
 (триметилсиліл)етокси)метильна група, можна забезпечувати за допомогою реакції з
 відповідним галогенідом у присутності сильної основи, такої як без обмеження гідрид натрію, з
 одержанням сполук формули (6). Перетворення сполуки (6) на сполуку (7) можна здійснювати
 шляхом проведення реакції з алкілкарбонохлоридом у присутності основи, такої як без
 20 обмеження діізопропіламід літію. Обробка сполуки (7) кислотою, такою як без обмеження
 хлористоводнева кислота або бромистоводнева кислота, і у розчиннику, такому як без
 обмеження діоксан або вода, за температури від приблизно 40 °C до приблизно 100 °C
 забезпечує одержання сполук формули (8).

Алкілування сполуки (8) метилйодидом у присутності основи, такої як без обмеження гідрид
 натрію, карбонат цезію або карбонат калію, і у розчиннику, такому як без обмеження N,N-
 25 диметилформамід або диметилсульфоксид, за температури від приблизно 0 °C до приблизно
 50 °C забезпечує одержання сполук формули (9). Гідроліз естерів (9) забезпечує одержання
 кислот формули (10).

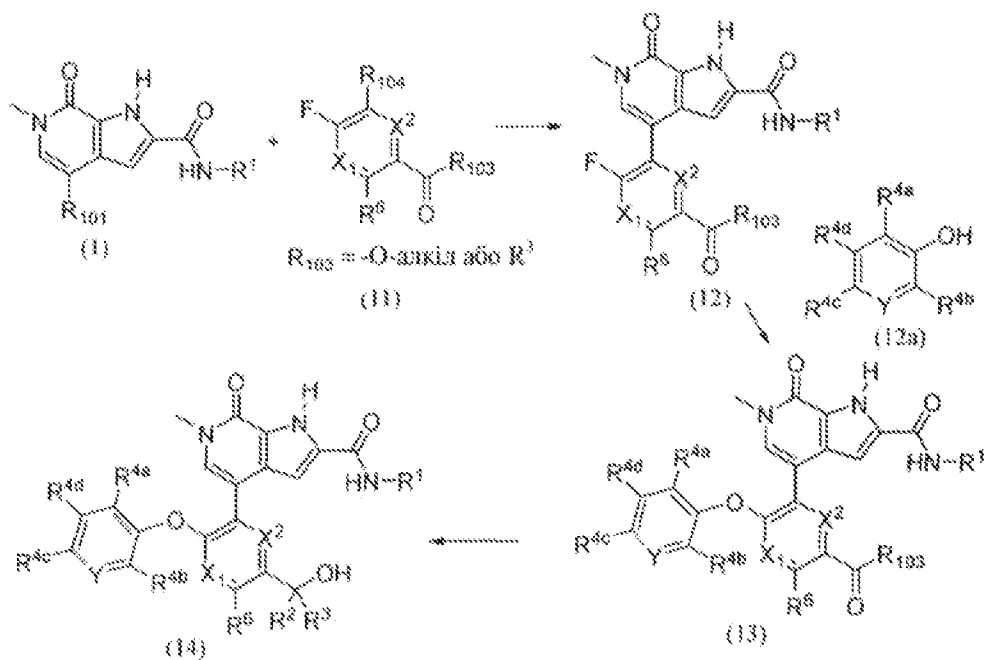
Кислоти формули (10) можна перетворювати у відповідні хлорангідриди шляхом обробки
 оксалілхлоридом у присутності каталітичної кількості N,N-диметилформаміду за приблизно
 30 кімнатної температури й у придатному розчиннику, такому як без обмеження тетрагідрофуран
 або дихлорметан. Одержаний хлорангідрид можна перетворювати в аміді формули (1), де R₁₀₁
 являє собою галоген, шляхом обробки аміном формули R'₁NH₂ у розчиннику, такому як без
 обмеження тетрагідрофуран, N,N-диметилформамід або дихлорметан, за температури від
 приблизно кімнатної до приблизно 50 °C, необов'язково у присутності основи, такої як без

обмеження триетиламін, N,N-діізопропілетиламін або карбонат калію, і необов'язково у присутності каталізатора, такого як 4-диметиламінопіридин.

Як альтернатива, кислоти формули (10) можна вводити в реакцію з аміном формули R¹NH₂ у розчиннику, такому як без обмеження тетрагідрофуран або N,N-диметилформамід, у присутності реагенту для реакції сполучення, такого як 1,1'-карбонілдіімідазол (CDI), біс(2-оксо-3-оксазолідиніл)фосфінхлорид (BOPCl), 1,3-дициклогексилкарбодіімід (DCC), 1,3-дициклогексилкарбодіімід на полімерній підкладці (PS-DCC), гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію (HATU) або тетрафторборат О-бензотриазол-1-іл-N,N,N',N'-тетраметилуронію (TBTU), у присутності або за відсутності допоміжних реагентів для реакції сполучення, таких як без обмеження 1-гідрокси-7-азабензотриазол (HOAT) або 1-гідроксибензотриазол гідрат (HOBT). Реакцію зазвичай можна здійснювати у присутності або за відсутності основи, такої як без обмеження N-метилморфолін, триетиламін або N,N-діізопропілетиламін.

Обробка сполук формули (1), де R₁₀₁ являє собою галоген, за допомогою 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолану) здебільшого забезпечує одержання сполук формули (1), де R₁₀₁ являє собою 4,4,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл. Загалом перетворенню можна сприяти шляхом застосування паладієвого каталізатора, такого як без обмеження тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) або ацетат паладію(II), необов'язкового ліганду, такого як без обмеження 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфеніл, 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфеніл (X-phos) або 1,1'-біс(дифенілфосфаніл)фероцен, і основи, такої як без обмеження карбонати, ацетати або фосфати натрію, калію та цезію, а також фторид цезію. Необмежувальні приклади придатних розчинників включають метанол, диметоксиетан, N,N-диметилформамід, диметилсульфоксид, діоксан, тетрагідрофуран і воду або їх суміш.

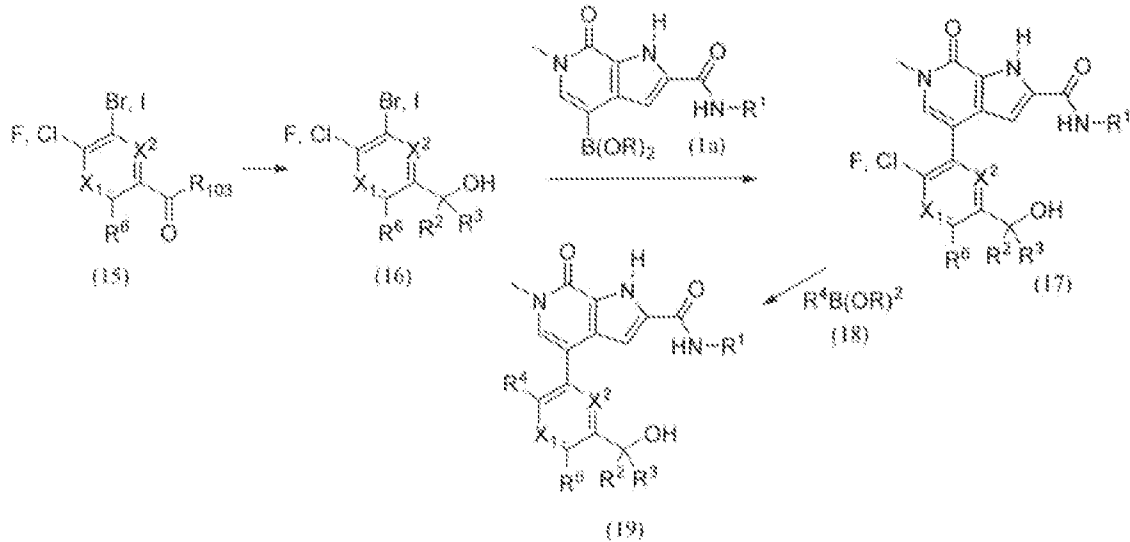
Схема 3



Сполуки загальної формули (I), де R⁴ представлений формулою (a), також можна одержувати за допомогою шляху, показаного на схемі 3. Проведення реакції сполуки формули (1), де R₁₀₁ являє собою боронову кислоту або її похідну (наприклад, пінаколовий естер), зі сполуками формули (11), де R₁₀₄ являє собою галоген (Cl, Br або I) або трифлат, за умов реакції сполучення Сузукі (N. Miyama and A. Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95:2457-2483, J. Organomet. Chem. 1999, 576:147-148), як описано вище, забезпечує одержання сполук формули (12). Сполуки формули (13) можна одержувати шляхом заміщення атома фтору у проміжних сполуках (12) відповідним спиртом (12а). Заміщення атома фтору можна проводити у розчиннику, такому як без обмеження диметилсульфоксид, диметилформамід, діоксан або тетрагідрофуран, і у присутності основи, такої як без обмеження карбонат цезію, калію або натрію або гідрид натрію, і за температури від приблизно 40 °C до приблизно 120 °C. Сполуки

формули (14), де R^2 і R^3 відрізняються, можна одержувати шляхом забезпечення реакції сполук формули (13), де $R_{103}=R^3$, з реактивом Грін'яра формули R^2MgX у розчиннику, такому як тетрагідрофуран, діетиловий етер або діоксан, за температури, яка приблизно відповідає значенням температури навколишнього середовища. Сполуки формули (14), де R^2 і R^3 є

5 однаковими, можна одержувати шляхом здійснення реакції сполук формули (13), де R_{103} являє собою O -алкіл, з більш ніж двома еквівалентами реактиву Грін'яра формули R^2MgX у розчиннику, такому як тетрагідрофуран, діетиловий етер або діоксан, за температури, яка приблизно відповідає значенням температури навколишнього середовища.

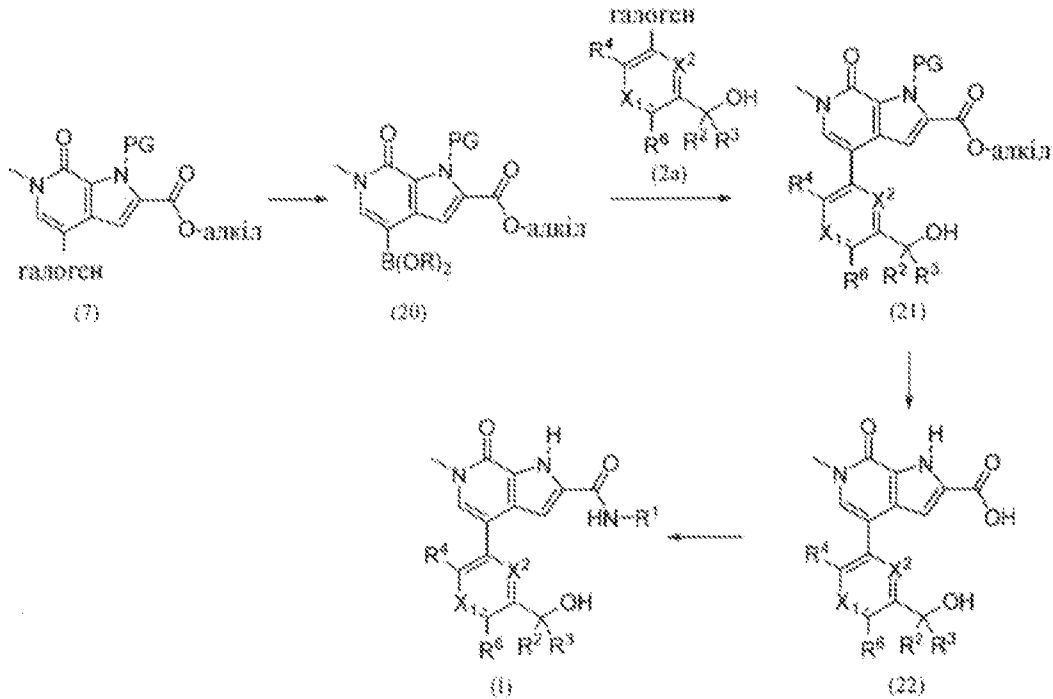
10 **Схема 4**

Сполуки загальної формули (I), де R^4 являє собою необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений піридиніл або необов'язково заміщений моноциклічний C_3 - C_6 циклоалкіл, можна одержувати згідно зі схемою 4. Із застосуванням умов реакції, вказаних на

15 схемі 3, спирти (16) можна одержувати зі сполук формули (15). Реакція сполук формули (16) зі сполуками формули (1a) за умов реакції сполучення Сузукі (N. Miyama and A. Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95:2457-2483, J. Organomet. Chem. 1999, 576:147-148), як описано на схемі 1, забезпечує одержання сполук формули (17). Потім зі сполук формули (17) шляхом наступної

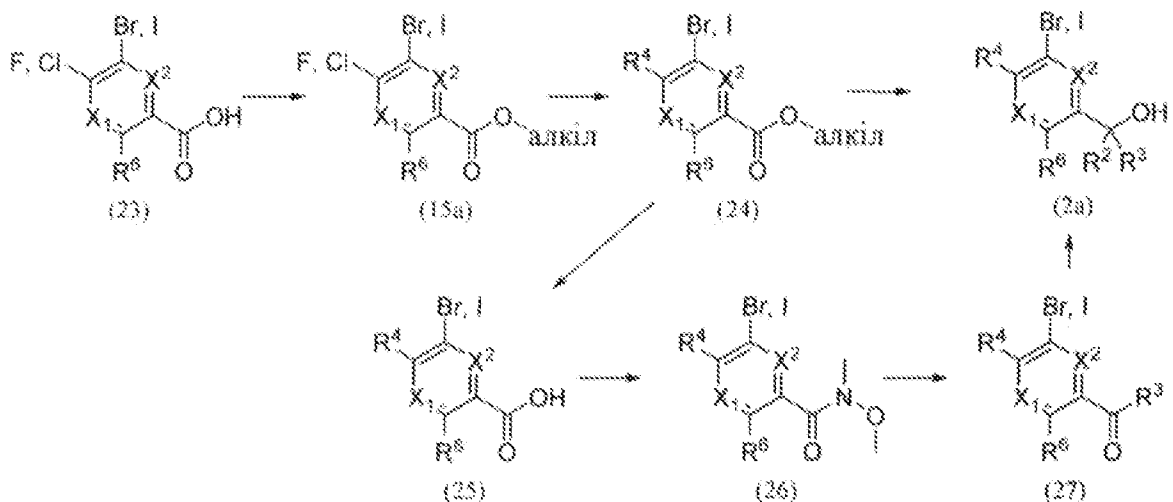
20 реакції сполучення Сузукі зі сполуками формули (18) можна одержати сполуки формули (19).

Схема 5



Сполуки загальної формули (I) також можна одержувати згідно зі схемою 5. Обробка сполук формули (7) за допомогою 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолану) в умовах крос-сполучення, як описано на схемі 2, здебільшого забезпечує одержання сполук формули (20). Реакція сполук формули (20) зі сполуками формули (2a) за умов реакції сполучення Сузукі (N. Miyama and A. Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95:2457-2483, J. Organomet. Chem. 1999, 576:147-148), як описано на схемі 1, забезпечує одержання сполук формули (21). Гідроліз естерів сполук формули (21), поряд з одночасним видаленням захисної групи (PG), забезпечує одержання сполук формули (22). Перетворення кислот (22) у відповідні аміди формули (I) можна досягати із застосуванням умов реакції, вказаних на схемі 2.

Схема 6



15

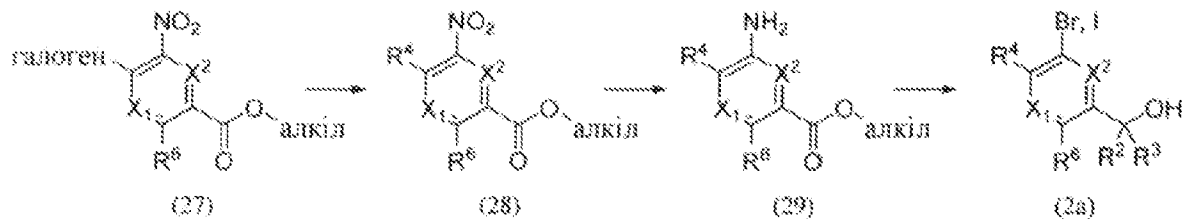
Сполуки загальної формули (2a) можна одержувати, як описано на схемі 7. Сполуки формули (23) можна естерифікувати за загальних умов, відомих фахівцю у даній галузі, з одержанням сполук формули (15a). Сполуки формули (24), де R⁴ представлений формулою (a), можна одержувати шляхом заміщення атома Cl або F у проміжних сполуках (15a) за допомогою спирту, як описано на схемі 3. Сполучення Сузукі сполуки (15a) з відповідною бороною кислотою або естерами (або їх похідними), як описано на схемі 1. Реакція сполуки (24) з

20

приблизно двома еквівалентами реактиву Грін'яра формули R^3MgX забезпечує одержання сполук формули (2a), де R^2 і R^3 є однаковими.

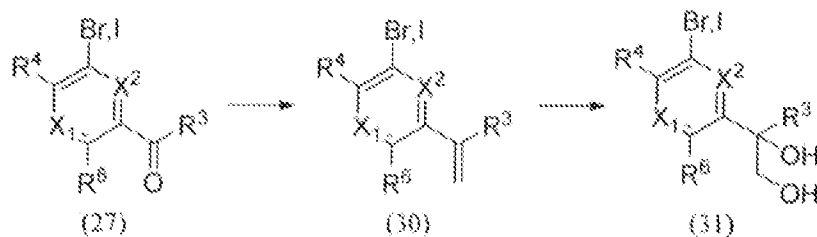
Гідроліз естерів (24) забезпечує одержання кислот формули (25), які можна обробляти N,O-диметилгідроксиламіном у розчиннику, такому як без обмеження тетрагідрофуран або N,N-диметилформаїд, у присутності реагенту для реакції сполучення, такого як 1,1'-карбонілдіїмідазол (CDI), біс(2-оксо-3-оксазолідиніл)фосфінхлорид (BOPCl), 1,3-дициклогексилкарбодіїмід (DCC), 1,3-дициклогексилкарбодіїмід на полімерній підкладці (PS-DCC), гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію (HATU) або тетрафторборат O-бензотриазол-1-іл-N,N,N',N'-тетраметилуронію (TBTU), у присутності або за відсутності допоміжного реагенту для реакції сполучення, такого як без обмеження 1-гідрокси-7-азабензотриазол (HOAT) або 1-гідроксибензотриазол гідрат (HOBT), з одержанням сполук формули (26). Реакція сполук формули (26) з реактивом Грін'яра формули R^3MgX у розчиннику, такому як тетрагідрофуран, діетиловий етер або діоксан за температури, яка приблизно відповідає значенням температури навколишнього середовища, забезпечує одержання сполук формули (27). Реакція сполук формули (27) з реактивом Грін'яра формули R^2MgX у розчиннику, такому як тетрагідрофуран, діетиловий етер або діоксан, за температури, яка приблизно відповідає значенням температури навколишнього середовища, забезпечує одержання сполук загальної формули (2a).

20 Схема 7



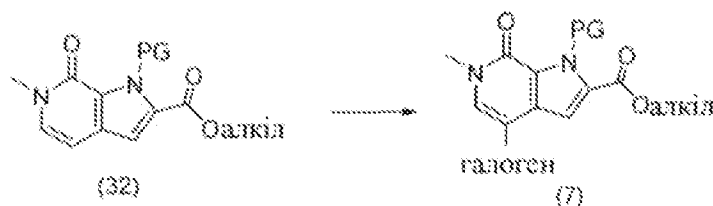
Як альтернатива, сполуки загальної формули (2a) можна одержувати, як описано на схемі 7. Перетворення сполук (27) на сполуки (28) можна досягати із застосуванням умов реакції, описаних на схемі 4. Відновлення нітрогрупи сполук формули (28) забезпечує одержання амінів формули (29). Сполуки загальної формули (2a) можна одержувати зі сполук (29) за умов реакції Зандмейєра.

30 Схема 8



Як альтернатива, сполуки загальної формули (2a), де R^2 являє собою $-CH_2OH$, можна одержувати, як описано на схемі 8. Реакція сполук формули (27) з реактивом Віттіга, таким як бромід метилтрифенілфосфонію, у розчиннику, такому як без обмеження тетрагідрофуран або діоксан, у присутності основи, такої як без обмеження n-бутиллітій або гідрид натрію, за температур, що знаходяться у діапазоні від приблизно -20 °C до температури навколишнього середовища, забезпечує одержання сполук формули (30). Окиснення сполук формули (30) за допомогою реагентів, таких як без обмеження гексаціаноферат (III) калію і гідрат осмату калію, в комбінації розчинників, таких як без обмеження вода та трет-бутанол, у присутності основи, такої як без обмеження карбонат калію або карбонат натрію, забезпечує одержання сполук формули (31).

Схема 9



Проміжні сполуки (7) також можна одержувати, як описано на схемі 9, шляхом галогенування сполук (32). Реакцію можна проводити у присутності галогенувального засобу, такого як без обмеження N-бромсукцинімід, N-йодсукцинімід або N-хлорсукцинімід, кислоти, такої як без обмеження п-толуолсульфонова кислота, і розчинника, такого як без обмеження тетрагідрофуран і ацетонітрил.

Слід розуміти, що схеми синтезу та конкретні приклади, проілюстровані в розділі "Приклади синтезу", є ілюстративними та не повинні розглядатися як такі, що обмежують обсяг даного винаходу, визначений у доданій формулі винаходу. Усі альтернативи, модифікації та еквіваленти способів синтезу та конкретні приклади включені в обсяг формули винаходу.

Оптимальні умови реакції та значення часу реакції для кожної окремої стадії можуть варіюватися залежно від конкретних реагентів і замісників, присутніх в застосовуваних реагентах. Якщо не вказано інше, розчинники, значення температури та інші умови реакції можуть бути легко підібрані фахівцем у даній галузі. Конкретні процедури представлені в розділі "Приклади синтезу". Реакційні суміші можна обробляти традиційним способом, наприклад, шляхом видалення розчинника з залишку та додаткового очищення згідно з методиками, загальновідомими в даній галузі техніки, такими як без обмеження кристалізація, перегонка, екстракція, розтирання та хроматографія. Якщо не описано інше, вихідні речовини та реагенти є або комерційно доступними, або можуть бути одержані фахівцем у даній галузі з комерційно доступних речовин із застосуванням описаних у літературі з хімії способів.

Звичайні експериментальні роботи, у тому числі відповідне регулювання умов реакції, реагенти та послідовність етапів у шляху синтезу, забезпечення захисту будь-якої хімічної функціональної групи, яка може бути несумісною з умовами реакції, і зняття захисту на необхідному етапі в послідовності реакцій способу, включені в обсяг даного винаходу. Придатні захисні групи та способи введення та зняття захисної групи для різних замісників із застосуванням таких придатних захисних груп добре відомі фахівцям у даній галузі; приклади таких груп і способів можна знайти в T. Greene and P. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis* (3rd ed.), John Wiley & Sons, NY (1999), який включений у даний документ у всій своїй повноті за допомогою посилання. Синтез сполук за даним винаходом можна здійснювати за допомогою способів, аналогічних описаним на схемах синтезу, описаних вище у даному документі та у конкретних прикладах.

Вихідні речовини, якщо вони не є комерційно доступними, можна одержувати за допомогою процедур, вибраних зі стандартних методик органічної хімії, методик, які аналогічні синтезу відомих, структурно подібних сполук, або методик, які аналогічні вище описаним схемам або процедурам, описаним у розділі "Приклади синтезу".

Якщо необхідна оптично активна форма сполуки, то її можна одержати шляхом здійснення однієї з процедур, описаних у даному документі, із застосуванням оптично активної вихідної речовини (одержаної, наприклад, шляхом асиметричної індукції на придатній стадії реакції) або шляхом розділення суміші стереоізомерів сполуки або проміжних сполук із застосуванням стандартної процедури (такої як хроматографічне розділення, перекристалізація або ферментативне розділення).

Подібним чином, якщо необхідний чистий геометричний ізомер сполуки, то його можна одержати шляхом здійснення вищевказаних процедур із застосуванням чистого геометричного ізомеру як вихідної речовини або шляхом розділення суміші геометричних ізомерів сполуки або проміжних сполук із застосуванням стандартної процедури, такої як хроматографічне розділення.

d. Фармацевтичні композиції

Якщо сполуку за даним винаходом використовують як фармацевтичний засіб, її зазвичай вводять у вигляді фармацевтичної композиції. Таку композицію можна одержувати добре відомим у галузі фармацевтики способом, і вона містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі окремо або в комбінації з щонайменше одним додатковим терапевтичним засобом, поряд з фармацевтично прийнятним

носієм. Фраза "фармацевтична композиція" стосується композиції, придатної для введення під час медичного або ветеринарного застосування.

Фармацевтичні композиції, які містять сполуку формули (I) окремо або в комбінації з щонайменше одним додатковим терапевтичним засобом, можна вводити суб'єктам перорально, ректально, парентерально, інтрацистернально, інтравагінально, внутрішньочеревинно, місцево (у вигляді порошків, мазей або крапель), букально або у вигляді перорального або назального спрею. Термін "парентерально" у разі використання у даному документі стосується способів введення, які включають внутрішньовенні, внутрішньом'язові, внутрішньочеревинні, внутрішньогрудні, підшкірні та внутрішньосуглобові ін'єкції та інфузії.

Термін "фармацевтично прийнятний носій" у разі використання в даному документі означає нетоксичний, інертний твердий, напівтвердий або рідкий наповнювач, розріджувач, речовину для інкапсуляції або допоміжну речовину для складу будь-якого типу. Деякі приклади речовин, які можуть слугувати як фармацевтично прийнятні носії, являють собою цукри, такі як без обмеження лактоза, глюкоза та сахароза; крохмалі, такі як без обмеження кукурудзяний крохмаль і картопляний крохмаль; целюлозу та її похідні, такі як без обмеження натрій-карбоксиметилцелюлоза, етилцелюлоза та ацетат целюлози; порошкоподібний трагакант; солод; желатин; тальк; допоміжні засоби, такі як без обмеження масло какао та воски для супозиторіїв; олії, такі як без обмеження арахісова олія, бавовняна олія, сафлорова олія, кунжутна олія, оливкова олія, кукурудзяна олія та соєва олія; гліколи, такі як пропіленгліколь; естери, такі як без обмеження етилолеат та етиллаурат; агар; буферні речовини, такі як без обмеження гідроксид магнію та гідроксид алюмінію; альгінову кислоту; апірогенну воду; ізотонічний розчин; розчин Рінгера; етиловий спирт і фосфатно-буферні розчини, а також інші нетоксичні сумісні змащувальні речовини, такі як без обмеження лаурилсульфат натрію та стеарат магнію, а також барвники, розділювальні засоби, покривні засоби, підсолондживачі, ароматизатори та ароматичні засоби, консерванти та антиоксиданти можуть також бути присутні в композиції, відповідно до рішення розробника складу.

Фармацевтичні композиції для парентеральної ін'єкції передбачають фармацевтично прийнятні стерильні водні або неводні розчини, дисперсії, суспензії або емульсії, а також стерильні порошки для розчинення в стерильних ін'єкційних розчинах або дисперсіях безпосередньо перед застосуванням. Приклади придатних водних та неводних носіїв, розріджувачів, розчинників або середовищ-носіїв включають воду, етанол, полііоли (такі як гліцерин, пропіленгліколь, поліетиленгліколь тощо), рослинні олії (такі як оливкова олія), органічні естери для ін'єкції (такі як етилолеат) та їх придатні суміші. Належну текучість можна підтримувати, наприклад, за допомогою застосування покривних речовин, таких як лецитин, за допомогою підтримання необхідного розміру частинок у разі дисперсій і за допомогою застосування поверхнево-активних речовин.

Ці композиції можуть також містити допоміжні речовини, такі як консерванти, змочувальні засоби, емульгатори та засоби, які сприяють диспергуванню. Попередження дії мікроорганізмів можна забезпечувати шляхом включення різноманітних антибактеріальних та протигрибкових засобів, наприклад, парабену, хлорбутанолу, фенолсорбінової кислоти тощо. Також може бути бажаним включення ізотонічних засобів, таких як цукри, хлорид натрію тощо. Пролонгованої абсорбції ін'єкційної фармацевтичної форми можна досягати шляхом включення засобів, які уповільнюють абсорбцію, таких як моностеарат алюмінію та желатин.

У деяких випадках для подовження дії лікарського засобу може бути бажано уповільнювати абсорбцію лікарського засобу внаслідок підшкірної або внутрішньом'язової ін'єкції. Це можна здійснити за допомогою застосування рідкої суспензії кристалічної або аморфної речовини з поганою розчинністю у воді. У такому випадку швидкість абсорбції лікарського засобу залежить від швидкості його розчинення, що, зі свого боку, може залежати від розміру кристалу та кристалічної форми. Як альтернатива, уповільнену абсорбцію лікарської форми, яку вводять парентерально, можна забезпечити шляхом розчинення або суспендування лікарського засобу в масляному середовищі-носії.

Ін'єкційні депо-форми можна одержувати шляхом утворення мікроінкапсульованих матриць лікарського засобу в біорозкладних полімерах, таких як полілактид-полігліколід. Залежно від співвідношення лікарського засобу та полімеру і природи конкретного застосованого полімеру швидкість вивільнення лікарського засобу можна регулювати. Приклади інших біорозкладних полімерів включають полі(ортоестери) та полі(ангідриди). Ін'єкційні склади-депо також одержують шляхом включення лікарського засобу в ліпосоми або мікроемульсії, які сумісні з тканинами організму.

Ін'єкційні склади можуть бути стерилізовані, наприклад, шляхом фільтрації через фільтр, який утримує бактерії, або шляхом включення стерилізувальних засобів у вигляді стерильних

твердих композицій, які можна розчиняти або диспергувати в стерильній воді або іншому стерильному ін'єкційному середовищі безпосередньо перед застосуванням.

Тверді лікарські форми для перорального введення включають капсули, таблетки, пілюлі, порошки та гранули. У певних варіантах здійснення тверді лікарські форми можуть містити від 1 % до 95 % (вага/вага) сполуки формули I. У певних варіантах здійснення вміст сполуки формули I у лікарській формі може знаходитись у діапазоні від 5 % до 70 % (вага/вага). У таких твердих лікарських формах активну сполуку можна змішувати із щонайменше одним інертним, фармацевтично прийнятним допоміжним засобом або носієм, таким як цитрат натрію або фосфат дикальцію, та/або з а) наповнювачами або сухими розріджувачами, такими як крохмалі, лактоза, сахароза, глюкоза, маніт та кремнієва кислота; б) зв'язуючими речовинами, такими як карбоксиметилцелюлоза, альгінати, желатин, полівінілпіролідон, сахароза та гуміарабік; в) зволожувальними речовинами, такими як гліцерин; г) засобами для поліпшення розпадання таблеток, такими як агар-агар, карбонат кальцію, картопляний або маніоковий крохмаль, альгінова кислота, конкретні силікати та карбонат натрію; е) уповільнювачами розчинення, такими як парафін; ф) прискорювачами абсорбції, такими як сполуки четвертинного амонію; г) змочувальними засобами, такими як цетиловий спирт та гліцеринмоностеарат; ж) абсорбентами, такими як каолін та бентонітова глина, та і) змащувальними речовинами, такими як тальк, стеарат кальцію, стеарат магнію, тверді поліетиленгліколі, лаурилсульфат натрію та їх суміші. У випадку капсул, таблеток та пілюль лікарська форма може також містити буферні засоби.

Фармацевтична композиція може бути єдиною лікарською формою. У такій формі препарат розділяють на разові дози, які містять відповідні кількості активного компонента. Єдинична лікарська форма може бути запакованим препаратом, при цьому упаковка містить окремі кількості препарату, такі як запаковані таблетки, капсули та порошки у флаконах або ампулах. Також єдинична лікарська форма може являти собою власне капсулу, таблетку, саше або пастилку, або вона може бути представлена відповідною кількістю будь-яких з цих запакованих форм. Кількість активного компонента в єдиничній дозі препарату може змінюватись або регулюватись від 0,1 мг до 1000 мг, від 1 мг до 100 мг або від 1 % до 95 % (вага/вага) єдиничної дози відповідно до конкретного застосування та сили активного компонента. Композиція може за необхідності також містити інші сумісні терапевтичні засоби.

Дозу, яка підлягає введенню суб'єкту, можна визначити за ефективністю конкретної використовуваної сполуки та станом суб'єкта, а також масою тіла або площею поверхні суб'єкта, який підлягає лікуванню. Розмір дози також будуть визначати залежно від наявності, природи та ступеня будь-яких побічних ефектів, які супроводжують введення конкретної сполуки конкретному суб'єкту. Під час визначення ефективної кількості сполуки, яка підлягає введенню під час лікування або профілактики порушення, лікування якого здійснюють, лікар може оцінити фактори, такі як рівні циркуляції сполуки у плазмі, токсичність сполуки та/або розвиток захворювання тощо. У більшості випадків для типового суб'єкта еквівалентна доза сполуки становить від приблизно 1 мкг/кг до 100 мкг/кг.

Що стосується введення, то сполуки формули (I) можна вводити у кількості, яка визначається факторами, що можуть включати без обмеження LD₅₀ сполуки, фармакокінетичний профіль сполуки, протипоказання для лікарських засобів і побічні ефекти сполуки за різних концентрацій, стосовно маси тіла та загального стану здоров'я суб'єкта. Введення можна здійснювати за допомогою однократних або розділених доз.

Сполуки, які використовуються у фармацевтичному способі за даним винаходом, можна вводити у початковій дозі від приблизно 0,001 мг/кг до приблизно 100 мг/кг на день. У конкретних варіантах здійснення діапазон добової дози становить від приблизно 0,1 мг/кг до приблизно 10 мг/кг. Дозування, однак, можна змінювати залежно від вимог суб'єкта, тяжкості стану, лікування якого здійснюють, та використовуваної сполуки. Визначення належного дозування для конкретної ситуації знаходиться в компетенції практикуючого лікаря. Лікування можна починати з менших доз, які є меншими, ніж оптимальна доза сполуки. Потім дозування збільшують із невеликим приростом, поки не отримають оптимальний ефект за даних умов. Для зручності загальна добова доза може бути розділена та за необхідності вводиться порціями протягом дня.

Тверді композиції аналогічного типу можна також використовувати як наповнювачі в м'яких і твердих желатинових капсулах із застосуванням таких носіїв, як лактоза або молочний цукор, а також високомолекулярних поліетиленгліколі тощо.

Тверді лікарські форми таблеток, драже, капсул, пілюль та гранул можна одержувати з покриттями та оболонками, такими як ентросолюбільні покриття та інші покриття, добре відомі в галузі складання фармацевтичних препаратів. Вони можуть необов'язково містити засоби

зниження прозорості та можуть додатково являти собою таку композицію, що вони вивільняють лише активний(активні) інгредієнт(інгредієнти) або переважно вивільняють його(їх) у певному відділі кишечника, необов'язково уповільненим способом. Приклади композицій, які вводяться та які можна застосовувати, включають полімерні речовини та воски.

5 Активні сполуки можуть також знаходитись у мікроінкапсульованій формі за необхідності з одним або декількома вказаними вище носіями.

Рідкі лікарські форми для перорального введення включають фармацевтично прийнятні емульсії, розчини, суспензії, сиропи та настоянки. Окрім активних сполук рідкі лікарські форми можуть містити інертні розріджувачі, зазвичай застосовувані у даній галузі техніки, такі як, 10 наприклад, вода або інші розчинники, солюбілізуювальні засоби та емульгатори, такі як етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, диметилформамід, олії (зокрема, бавовняну, арахісову, кукурудзяну олії, олію із зародків кукурудзи, оливкову, касторову та кунжутну олії), гліцерин, тетрагідрофурфуриловий спирт, поліетиленгліколи, естери жирних кислот і сорбітану та їх суміші.

15 Окрім інертних розріджувачів, композиції для перорального застосування можуть також містити допоміжні речовини, такі як змочувальні засоби, емульгатори та засоби, які сприяють суспендуванню, підсолюджувачі, ароматизатори та ароматичні засоби.

20 Суспензії, окрім активних сполук, можуть містити засоби, які сприяють суспендуванню, такі як, наприклад, етоксировані ізостеарилові спирти, поліоксиетиленсорбіт та естери сорбітану, мікрокристалічна целюлоза, метагідроксид алюмінію, бентоніт, агар-агар, трагакант та їх суміші.

Композиції для ректального або вагінального введення переважно являють собою супозиторії, які можна одержувати шляхом змішування сполук за даним винаходом із придатними не подразнювальними носіями або носіями, такими як масло какао, 25 поліетиленгліколь або віск для супозиторіїв, які є твердими за кімнатної температури, але рідкими за температури тіла, а отже, плавляться у прямій кишці або вагінальній порожнині та вивільняють активну сполуку.

Сполуки формули (I) також можна вводити у вигляді ліпосом. Ліпосоми зазвичай можна одержувати з фосфоліпідів або інших ліпідних речовин. Ліпосоми утворюються моно- або багат шаровими гідратованими рідкими кристалами, які диспергуються у водному середовищі. Можна застосовувати будь-який нетоксичний, фізіологічно прийнятний та придатний для метаболізму ліпід, здатний утворювати ліпосоми. Композиції за даним винаходом у вигляді ліпосом можуть містити, окрім сполуки формули (I), стабілізатори, консерванти, допоміжні засоби тощо. Приклади ліпідів включають без обмеження природні та синтетичні фосфоліпіди та фосфатидилхоліни (лецитини), застосовувані окремо або разом.

35 Способи одержання ліпосом були описані, наприклад, у Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976), p. 33 et seq.

Лікарські форми для місцевого застосування сполуки, описаної у даному документі, включають порошки, спреї, мазі та лікарські форми для інгаляції. Активну сполуку можна змішувати у стерильних умовах із фармацевтично прийнятним носієм та будь-якими необхідними консервантами, буферами або газами-витискувачами, які можуть бути потрібні. Офтальмологічні склади, очні мазі, порошки та розчини також розглянуті як ті, які знаходяться у межах обсягу даного винаходу.

е. Способи застосування

45 Сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі та фармацевтичні композиції, які містять сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, можна вводити суб'єкту, що страждає від порушення або стану, опосередкованих бромодоменами. Термін "введення" стосується способу приведення в контакт сполуки із суб'єктом. Отже, сполуки формули (I) можна вводити за допомогою ін'єкції, а саме внутрішньовенно, внутрішньом'язово, 50 внутрішньошкірно, підшкірно, інтрадуоденально, парентерально або внутрішньочеревинно. Також сполуки, описані в даному документі, можна вводити за допомогою інгаляції, наприклад, інтраназально. Крім того, сполуки формули (I) можна вводити трансдермально, місцево або шляхом імплантації, а також трансдермально. У певних варіантах здійснення сполуки формули (I) можна доставляти перорально. Сполуки можна також доставляти ректально, букально, інтравагінально, через очі, через зовнішній слуховий прохід або шляхом інсуфляції. Бромодомен-опосередковані порушення та стани можна піддавати лікуванню із застосуванням сполук формули (I) з профілактичною метою, а також за гострого та хронічного їх перебігу залежно від природи порушення або стану. Зазвичай хазяїном або суб'єктом у кожному з даних способів є людина, хоча інші ссавці можуть також одержувати користь від введення сполуки 60 формули (I).

"Бромодомен-опосередковані порушення або стан" характеризуються участю одного або декількох бромодоменів (наприклад, BRD4) у появі, прояві одного або декількох симптомів або маркерів захворювання, тяжкості або прогресуванні порушення або стану. Відповідно, у даному винаході передбачено спосіб лікування раку, у том числі без обмеження невриноми слухового нерва, гострого лейкозу, гострого лімфоцитарного лейкозу, гострого мієлоцитарного лейкозу (моноцитарного, мієлобластного лейкозу, аденокарциноми, ангіосаркоми, астроцитомі, мієломоноцитарного та промієлоцитарного лейкозу), гострого Т-клітинного лейкозу, базально-клітинного раку, карциноми жовчного протоку, раку сечового міхура, раку головного мозку, раку молочної залози, бронхогенного раку, раку шийки матки, хондросаркоми, хордоми, хоріокарциноми, хронічного лейкозу, хронічного лімфоцитарного лейкозу, хронічного мієлоцитарного (гранулоцитарного) лейкозу, хронічного мієлолейкозу, раку товстої кишки, колоректального раку, краніофарингіоми, цистаденокарциноми, дифузної В-великоклітинної лімфоми, диспроліферативних змін (дисплазій і метаплазій), ембріонального раку, раку ендометрію, ендотеліосаркоми, епендімоми, епітеліальної карциноми, еритролейкозу, раку стравоходу, естроген-рецептор-позитивного раку молочної залози, есенціальної тромбоцитемії, саркоми Юінга, фібросаркоми, фолікулярної лімфоми, герміногенного раку яєчка, гліоми, гліобластоми, гліосаркоми, хвороби важких ланцюгів, гемангіобластоми, гепатоми, гепатоцелюлярного раку, раку передміхурової залози, нечутливого до гормонотерапії, лейоміосаркоми, лейкозу, ліпосаркоми, раку легені, лімфангіоендотеліосаркоми, лімфангіосаркоми, лімфобластного лейкозу, лімфоми (Ходжкіна та неходжкінської), злякисних новоутворень і гіперпроліферативних порушень сечового міхура, молочної залози, товстої кишки, легені, яєчників, підшлункової залози, передміхурової залози, шкіри та матки, лімфонеоплазій Т-клітинного або В-клітинного походження, лейкозу, лімфоми, медулярного раку, медулобластоми, меланоми, менінгіоми, мезотеліоми, множинної мієломи, мієлогенного лейкозу, мієломи, міксосаркоми, нейробластоми, серединної карциноми, що має NUT-перегрупування (NMC), недрібноклітинного раку легені, олігодендрогліоми, раку ротової порожнини, остеогенної саркоми, раку яєчників, раку підшлункової залози, папілярних аденокарцином, папілярної карциноми, пінеаломи, справжньої поліцитемії, раку передміхурової залози, раку прямої кишки, раку нирки, ретинобластоми, рабдоміосаркоми, саркоми, раку сальної залози, семіноми, раку шкіри, дрібноклітинної карциноми легені, солідних пухлин (карцином і сарком), дрібноклітинного раку легені, раку шлунку, плоскоклітинного раку, синовіоми, раку потових залоз, раку щитоподібної залози, макроглобулінемії Вальденстрема, пухлин яєчка, раку матки та пухлини Вільмса. Спосіб включає стадію введення суб'єкту, який потребує цього, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її переважного варіанта здійснення з фармацевтично прийнятним носієм або без нього.

У даному винаході також передбачено спосіб лікування запальних захворювань, запальних станів і аутоімунних захворювань, у том числі без обмеження хвороби Адісона, гострої подагри, анкілозуючого спондилоартриту, астми, атеросклерозу, хвороби Бехчета, бульозних захворювань шкіри, хронічного обструктивного захворювання легень (COPD), хвороби Крона, дерматиту, екземи, гігантоклітинного артеріїту, гломерулонефриту, гепатиту, гіпофізиту, запального захворювання кишечника, хвороби Кавасакі, люпус-нефриту, розсіяного склерозу, міокардиту, міозиту, нефриту, відторгнення трансплантата органа, остеоартриту, панкреатиту, перикардиту, нодозного поліартеріїту, пневмонії, первинного біліарного цирозу, псоріазу, псоріатичного артриту, ревматоїдного артриту, склериту, склерозуючого холангіту, сепсису, системного червоного вовчака, артеріїту Такаюсу, синдрому токсичного шоку, тиреоїдиту, діабету I типу, неспецифічного виразкового коліту, увеїту, вітіліго, васкуліту та гранулематозу Вегенера. Спосіб включає стадію введення суб'єкту, який потребує цього, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її переважного варіанта здійснення з фармацевтично прийнятним носієм або без нього.

У даному винаході також передбачено спосіб лікування діабетичної нефропатії, гіпертензивної нефропатії, ВІЛ-асоційованої нефропатії, гломерулонефриту, люпус-нефриту, ІgА-нефропатії, фокально-сегментарного гломерулосклерозу, мембранного гломерулонефриту, хвороби мінімальних змін, полікістозної хвороби нирок або тубулярного інтерстиціального нефриту. Спосіб включає стадію введення суб'єкту, який потребує цього, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її переважного варіанта здійснення з фармацевтично прийнятним носієм або без нього.

У даному винаході також передбачено спосіб лікування гострого ураження, або захворювання, або стану нирок, при цьому вказане гостре ураження, або захворювання, або стан нирок вибрані з групи, яка складається з захворювання нирок, індукованого ішемією-реперфузією; захворювання нирок, індукованого операцією на серці та великим оперативним

втручанням; захворювання нирок, індукованого черезшкірним коронарним втручанням; захворювання нирок, індукованого рентгеноконтрастним засобом; захворювання нирок, індукованого сепсисом; захворювання нирок, індукованого пневмонією; та захворювання нирок, індукованого токсичністю лікарських засобів. Спосіб включає стадію введення суб'єкту, який

5 потребує цього, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її переважного варіанта здійснення з фармацевтично прийнятним носієм або без нього.

У даному винаході також передбачено спосіб лікування хронічного захворювання або стану нирок, при цьому вказані захворювання або стан вибрані з групи, яка складається з діабетичної нефропатії, гіпертензивної нефропатії, ВІЛ-асоційованої нефропатії, гломерулонефриту, люпус-нефриту, IgA-нефропатії, фокально-сегментарного гломерулосклерозу, мембранного

10 гломерулонефриту, хвороби мінімальних змін, полікістозної хвороби нирок і тубулярного інтерстиціального нефриту. Спосіб включає стадію введення суб'єкту, який потребує цього, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її переважного варіанта здійснення з фармацевтично прийнятним носієм або без нього.

15 У даному винаході також передбачено спосіб лікування СНІДу. Спосіб включає стадію введення суб'єкту, який потребує цього, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її переважного варіанта здійснення з фармацевтично прийнятним носієм або без нього.

В іншому варіанті здійснення у даному винаході передбачені сполуки за даним винаходом або фармацевтичні композиції, які містять сполуку за даним винаходом, для застосування у

20 медицині. У конкретному варіанті здійснення у даному винаході передбачено застосування сполук за даним винаходом або фармацевтичних композицій, які містять сполуку за даним винаходом, для лікування захворювань або порушень, описаних у даному документі вище.

Один варіант здійснення стосується застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі в одержанні лікарського препарату. Лікарський препарат

25 необов'язково може містити щонайменше один додатковий терапевтичний засіб. У деяких варіантах здійснення лікарський препарат призначений для застосування у лікуванні захворювань і порушень, описаних у даному документі вище.

Даний винахід також стосується застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі у виготовленні лікарського препарату для лікування захворювань і порушень,

30 описаних у даному документі вище. Лікарський препарат необов'язково може містити щонайменше один додатковий терапевтичний засіб.

Сполуки формули (I) можна вводити у вигляді одного активного засобу або їх можна вводити разом з іншими терапевтичними засобами, включаючи інші сполуки, які демонструють

35 таку саму або аналогічну терапевтичну активність, і для яких встановлено, що вони є безпечними й ефективними за такого спільного введення. Термін "спільне введення" означає введення двох або більше різних терапевтичних засобів або засобів для терапії (наприклад, променевої терапії), які вводять суб'єкту у вигляді однієї фармацевтичної композиції або у вигляді окремих фармацевтичних композицій. Отже, спільне введення передбачає як введення однієї фармацевтичної композиції, яка містить два або більше різних терапевтичних засобів, так

40 і введення двох або більше різних композицій одному і тому самому суб'єкту одночасно або в різний час.

Для лікування раку сполуки за даним винаходом можна вводити спільно з терапевтично ефективною кількістю щонайменше одного додаткового терапевтичного засобу, при цьому

45 приклади терапевтичних засобів включають такі, як засіб для променевої терапії, алкілувальні засоби, інгібітори ангіогенезу, антитіла, антиметаболіти, антимітотичні засоби, антипроліферативні фактори, противірусні засоби, інгібітори аврора-кінази, інгібітори промоторів апоптозу (наприклад, Bcl-xL, Bcl-w і Bfl-1), активатори шляху рецептора смерті, інгібітори Bcr-Abl-кінази, антитіла ВіТЕ (біспецифічний засіб для залучення Т-клітин), кон'югати лікарських засобів, що являють собою антитіла, модифікатори біологічних відповідей, циклін-

50 залежні інгібітори кіназ, інгібітори клітинного циклу, інгібітори циклооксигенази-2, DVD (антитіла з подвійним варіабельним доменом), інгібітори рецепторів гомолога вірусного онкогена лейкозу (ErbB2), інгібітори фактора росту, інгібітори білка теплового шоку (HSP)-90, інгібітори гістондеацетилази (HDAC), гормональні терапевтичні засоби, імунологічні препарати, інгібітори інгібіторів білків апоптозу (IAP), інтеркалювальні антибіотики, інгібітори кіназ, інгібітори кінезину,

55 інгібітори Jak2, інгібітори мішені рапаміцину у ссавців, microRNA, інгібітори мітоген-активованих регульованих позаклітинними сигналами кіназ, мультівалентні зв'язувальні білки, нестероїдні протизапальні лікарські засоби (NSAID), інгібітори polyADP (аденозиндифосфат)-рибозо-полімерази (PARP), хіміотерапевтичні препарати на основі платини, інгібітори Polo-подібної кінази (Plk), інгібітори фосфоінозитид-3-кінази (бромодомен), інгібітори протеосом, аналоги

60 пурину, аналоги піримідину, інгібітори рецепторної тирозинкінази, ретиноїди/дельтоїди, рослинні

алкалоїди, малі інгібуючі рибонуклеїнові кислоти (siRNA), інгібітори топоізомераз, інгібітори убіквітинлігази тощо, а також у комбінації із щонайменше одним із даних засобів.

Антитіла ВіТЕ являють собою біспецифічні антитіла, які примушують Т-клітини атакувати ракові клітини шляхом одночасного зв'язування з цими двома клітинами. Потім Т-клітина атакує ракову клітину-мішень. Приклади антитіл ВіТЕ включають адекватумумаб (Micromet MT201), блінатумомаб (Micromet MT103) тощо. Не обмежуючись теорією, одним з механізмів, за допомогою яких Т-клітини запускають апоптоз ракових клітин-мішеней, є екзоцитоз компонентів цитолітичних гранул, включаючи перфорин і гранзим В. Із цього боку було показано, що Bcl-2 послаблює індукцію апоптозу, як опосередковану перфорином, так і опосередковану гранзимом В. Ці дані свідчать про те, що інгібування Bcl-2 може призвести до посилення цитотоксичних ефектів, що запускаються Т-клітинами, коли вони націлені на ракові клітини (V.R. Sutton, D.L. Vaux and J.A. Trapani, *J. of Immunology* 1997, 158 (12), 5783).

siRNA являють собою молекули, які містять ендогенні РНК-основи або хімічно модифіковані нуклеотиди. Модифікації не призводять до припинення функціонування клітини, а скоріше надають їй підвищену стійкість і/або підвищену клітинну активність. Приклади хімічних модифікацій включають фосфоротіоатні групи; 2'-дезоксинуклеотид; рибонуклеотиди, які містять 2'-OCH₃; 2'-F-рибонуклеотиди; 2'-метоксietил-рибонуклеотиди; їх комбінації тощо. siRNA можуть мати різні значення довжини (наприклад, 10-200 пар основ) і різні структури (наприклад, шпильки, одиночні/подвійні нитки, петлі, одностричкові розриви/двостричкові розриви, помилкове спаровування) та піддаються процесингу в клітинах із забезпеченням сайленсингу активних генів. Двостричкова siRNA (dsRNA) може мати однакову кількість нуклеотидів на кожній нитці (тупі кінці), або асиметричні (липкі) кінці. 1-2 нуклеотиди, що стирчать, можуть бути присутніми на сенсовій і/або антисенсовій нитці, як і присутніми на 5'- і/або 3'-кінцях даної нитки.

Мультивалентні зв'язувальні білки являють собою зв'язувальні білки, які передбачають два або більше антигензв'язувальних сайтів. Мультивалентні зв'язувальні білки сконструйовані так, що вони містять три або більше антигензв'язувальних сайтів і зазвичай не є природними антитілами. Термін "мультиспецифічний зв'язувальний білок" означає зв'язувальний білок, здатний зв'язувати дві або більше споріднених або неспоріднених мішеней. Зв'язувальні білки з подвійним варіабельним доменом (DVD) являють собою тетравалентні або мультивалентні зв'язувальні білки, які включають два або більше антигензв'язувальних сайтів. Такі DVD можуть бути моноспецифічними (тобто здатними зв'язувати один антиген) або мультиспецифічними (тобто здатними зв'язувати два або більше антигенів). DVD-зв'язувальні білки, що містять два DVD-поліпептиди важкого ланцюга і два DVD-поліпептиди легкого ланцюга, позначаються як DVD-Ig. Кожна половина DVD-Ig містить DVD-поліпептид важкого ланцюга, DVD-поліпептид легкого ланцюга і два антигензв'язувальні сайти. Кожний зв'язувальний сайт містить варіабельний домен важкого ланцюга та варіабельний домен легкого ланцюга, які містять загалом 6 CDR, залучених у зв'язування антигена, на антигензв'язувальний сайт. Мультиспецифічні DVD включають DVD-зв'язувальні білки, які зв'язують DLL4 і VEGF або C-met і EGFR або ErbB3 і EGFR.

Алкілувальні засоби включають алтретамін, AMD-473, AP-5280, апазиквон, бендамустин, бросталіцин, бусульфан, карбоквон, кармустин (BCNU), хлорамбуцил, CLORETAZINE® (ларомустин, VNP 40101M), циклофосфамід, декарбазин, естрамустин, фотемустин, глүфосфамід, іфосфамід, KW-2170, ломустин (CCNU), мафосфамід, мелфалан, мітобронітол, мітолактол, німустин, N-оксид азотистого іприту, ранімустин, темозоломід, тіотепа, TREANDA® (бендамустин), треосульфат, рофосфамід тощо.

Інгібітори ангіогенезу включають інгібітори ендотелій-специфічної рецепторної тирозинкінази (Tie-2), інгібітори рецепторів епідермального фактора росту (EGFR), інгібітори рецепторів інсуліноподібного фактора росту 2 (IGFR-2), інгібітори матричної металопротеїнази-2 (MMP-2), інгібітори матричної металопротеїнази-9 (MMP-9), інгібітори рецепторів тромбоцитарного фактора росту (PDGFR), аналоги тромбоспондину, інгібітори рецепторної тирозинкінази фактора росту ендотелію судин (VEGFR) тощо.

Антиметаболіти включають ALIMTA® (пеметрексед динатрію, LY231514, MTA), 5-азацитидин, XELODA® (капецитабін), кармофур, LEUSTAT® (кладрибін), клофарабін, цитарабін, цитарабіну оксифосфат, цитозин арабінозид, децитабін, дефероксамін, доксифлуридин, ефлорнітин, EICAR (5-етиніл-1-β-D-рибофуранозилімідазол-4-карбоксамід), еноцитабін, етенілцитидин, флударабін, 5-фторурацил окремо або в комбінації з лейковорином, GEMZAR® (гемцитабін), гідроксисечовину, ALKERAN® (мелфалан), меркаптопурин, 6-меркаптопурину рибозид, метотрексат, мікофенолову кислоту, неларабін, нолатрексед, оксифосфат, пелітрексол, пентостатин, ралитрексед, рибавірин, триапін, триметрексед, S-1, тіазофуридин, тегафур, TS-1, відарабін, UFT тощо.

Противірусні засоби включають ритонавір, гідроксихлорохін тощо.

Інгібітори аврора-кінази включають ABT-348, AZD-1152, MLN-8054, VX-680, специфічні інгібітори аврора А-кінази, специфічні інгібітори аврора В-кінази, універсальні інгібітори аврора-кінази тощо.

5 Інгібітори білків родини Vcl-2 включають AT-101 ((-)-госипол), GENASENSE® (G3139 або облімерсен (Vcl-2-специфічний антисенсовий олігонуклеотид)), IPI-194, IPI-565, N-(4-(4-((4'-хлор(1,1'-біфеніл)-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоїл)-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-((фенілсульфаніл)метил)пропіл)аміно)-3-нітробензолсульфонамід) (ABT-737), N-(4-(4-((2-(4-хлорфент)-5,5-диметил-1-циклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоїл)-4-(((1R)-3-(морфолін-4-іл)-1-((фенілсульфаніл)метил)пропіл)аміно)-3-(трифторметил)сульфоніл)бензолсульфонамід (ABT-263), GX-070 (обатоклак) тощо.

Інгібітори Vcr-Abl кінази включають DASATINIB® (BMS-354825), GLEEVEC® (іматиніб) тощо.

10 Інгібітори CDK включають AZD-5438, BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, флавопіридол, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, селіцикліб (CYC-202, R-росковітин), ZK-304709 тощо.

Інгібітори COX-2 включають ABT-963, ARCOXIA® (еторикоксиб), BEXTRA® (валдекоксиб), BMS347070, CELEBREX® (целекоксиб), COX-189 (луміракоксиб), CT-3, DERAMAXX® (деракоксиб), JTE-522, 4-метил-2-(3,4-диметилфеніл)-1-(4-сульфамойлфеніл)-1H-пірол, МК-663 (еторикоксиб), NS-398, парекоксиб, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, VIOXX® (рофекоксиб) тощо.

Інгібітори EGFR включають антитіла до EGFR, ABX-EGF, імуноліпосоми до EGFR, EGF-вакцину, EMD-7200, ERBITUX® (цетуксимаб), HR3, антитіла IgA, IRESSA® (гефітиніб), TARCEVA® (ерлотиніб або OSI-774), TP-38, злитий білок EGFR, TYKERB® (лапатиніб) тощо.

Інгібітори рецептора ErbB2 включають CP-724-714, CI-1033 (канертиніб), HERCEPTIN® (трастузумаб), TYKERB® (лапатиніб), OMNITARG® (2C4, петузумаб), TAK-165, GW-572016 (лонафарніб), GW-282974, ЕКВ-569, PI-166, dHER2 (вакцина HER2), APC-8024 (вакцина HER-2), біспецифічне антитіло до HER/2neu, B7.her2lgG3, трифункціональні біспецифічні антитіла AS HER2, mAB AR-209, mAB 2B-1 тощо.

Інгібітори гістондеацетилази включають депсипептид, LAQ-824, MS-275, трапоксин, субероїланілідгідроксамову кислоту (SAHA), TSA, вальпроєву кислоту тощо.

Інгібітори HSP-90 включають 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, гелданаміцин, IPI-504, KOS-953, MYCOGRAB® (рекомбінантне антитіло людини до HSP-90), NCS-683664, PU24FC1, PU-3, радицикол, SNX-2112, STA-9090, VER49009 тощо.

Інгібітори інгібіторів білків апоптозу включають HGS1029, GDC-0145, GDC-0152, LCL-161, LBW-242 тощо.

35 Кон'югати "антитіло-лікарський засіб" включають антитіло до CD22-MC-MMAF, антитіло до CD22-MC-MMAE, антитіло до CD22-MCC-DM1, CR-011-vcMMAE, PSMA-ADC, MEDI-547, SGN-19Am SGN-35, SGN-75 тощо.

Активатори шляху рецепторів смерті включають TRAIL, антитіла або інші засоби, які націлені на TRAIL або рецептори смерті (наприклад, DR4 і DR5), такі як апомаб, конатумумаб, ETR2-ST01, GDC0145 (лексатумумаб), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762 і трастузумаб.

Інгібітори кінезину включають інгібітори Eg5, такі як AZD4877, ARRY-520; інгібітори CENPE, такі як GSK923295A тощо.

Інгібітори JAK-2 включають CEP-701 (лезауртиніб), XL019 і INCB018424 тощо.

45 Інгібітори MEK включають ARRY-142886, ARRY-438162, PD-325901, PD-98059 тощо.

Інгібітори mTOR включають AP-23573, CCI-779, еверолімус, RAD-001, рапаміцин, темсиролімус, АТФ-конкурентні інгібітори TORC1/TORC2, включаючи PI-103, PP242, PP30, торин 1 тощо.

Нестероїдні протизапальні лікарські засоби включають AMIGESIC® (салсалат), DOLOBID® (дифлунісал), MOTRIN® (ібупрофен), ORUDIS® (кетопрофен), RELAFEN® (набуметон), FELDENE® (піроксикам), ібупрофен крем, ALEVE® (напроксен) і NAPROSYN® (напроксен), VOLTAREN® (диклофенак), INDOCIN® (індометацин), CLINORIL® (суліндак), TOLECTIN® (толметин), LODINE® (етодолак), TORADOL® (кеторолак), DAYPRO® (оксапрозин) тощо.

Інгібітори PDGFR включають C-451, CP-673, CP-868596 тощо.

55 Хіміотерапевтичні препарати на основі платини включають цисплатин, ELOXATIN® (оксалиплатин) ептаплатин, лобаплатин, недаплатин, PARAPLATIN® (карбоплатин), сатраплатин, пікоплатин тощо.

Інгібітори ролю-подібної кінази включають BI-2536 тощо.

60 Інгібітори фосфоїнозитид-3-кінази (PI3K) включають вортманін, LY294002, XL-147, CAL-120, ONC-21, AEZS-127, ETP-45658, PX-866, GDC-0941, BGT226, BEZ235, XL765 тощо.

Аналоги тромбоспондину включають ABT-510, ABT-567, ABT-898, TSP-1 тощо.

Інгібітори VEGFR включають AVASTIN® (бевацизумаб), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME™ (рибозим, який інгібує ангиогенез (Ribozyme Pharmaceuticals (Боулдер, Колорадо) та хірон (Емерівілл, Каліфорнія)), акситиніб (AG-13736), AZD-2171, CP-547,632, IM-862, MACUGEN (пегаптаніб), NEXAVAR® (сорафеніб, BAY43-9006), пазопаніб (GW-786034), ваталаніб (PTK-787 або ZK-222584), SUTENT® (сунітиніб, SU-11248), VEGF Trap, ZACTIMA™ (вандетаніб, ZD-6474), GA101, офатумумаб, ABT-806 (mAb-806), ErbB3-специфічні антитіла, BSG2-специфічні антитіла, DLL4-специфічні антитіла та C-met-специфічні антитіла тощо.

Антибіотики включають інтеркалювальні антибіотики акларубіцин, актиноміцин D, амрубіцин, анаміцин, адриаміцин, BLENOXANE® (блеоміцин), даунорубіцин, CAELYX® або MYOCET® (ліпосомальний доксорубіцин), елсамітруцин, епірубіцин, гларбуїцин, ZAVEDOS® (ідарубіцин), мітоміцин C, неморубіцин, неокарциностанін, пепломіцин, пірарубіцин, ребекаміцин, стимуламер, стрептозоцин, VALSTAR® (валрубіцин), зиностанін тощо.

Інгібітори топоізомерази включають акларубіцин, 9-амінокамптотецин, амонафід, амсакрин, бекатекарин, белотекан, BN-80915, CAMPTOSAR® (іринотекану гідрохлорид), камптотецин, CARDIOXANE® (дексразоксин), дифломотекан, едотекарин, ELLENCE® або PHARMORUBICIN® (епірубіцин), етопозид, ексатекан, 10-гідроксикамптотецин, гіматекан, луртотекан, мітоксантрон, оратецин, пірарбуцин, піксантрон, рубітекан, собузоксан, SN-38, тафлупозид, топотекан тощо.

Антитіла включають AVASTIN® (бевацизумаб), CD40-специфічні антитіла, chTNT-1/B, денозумаб, ERBITUX® (цетуксимаб), HUMAX-CD4® (заноліумаб), IGF1R-специфічні антитіла, лінтузумаб, PANOEX® (едреколомаб), RENCAREX® (WX G250), RITUXAN® (ритуксимаб), тициліумаб, трастузумаб, антитіла до CD20 типів I і II тощо.

Гормональні терапевтичні засоби включають ARIMIDEX® (анастрозол), AROMASIN® (екземестан), арзоксифен, CASODEX® (бікалутамід), CETROTIDE® (цетрорелікс), дегарелікс, деслорелін, DESOPAN® (трилостан), дексаметазон, DROGENIL® (флутамід), EVISTA® (ралоксифен), AFEMA™ (фадрозол), FARESTON® (тореміфен), FASLODEX® (фулвестрант), FEMARA® (летрозол), форместан, глюкокортикоїди, HECTOROL® (доксеркальциферол), RENAGEL® (севеламеру карбонат), лазофоксифен, лейпролід ацетат, MEGACE® (мегестерол), MIFEPREX® (міфепристон), NILANDRON™ (нілутамід), NOLVADEX® (тамоксифену цитрат), PLENAXIS™ (абарелікс), преднізон, PROPECIA® (фінастерид), рилостан, SUPREFACT® (бусерелін), TRELSTAR® (рилізінг-фактор лютеїнізуючого гормону (LHRH)), VANTAS® (імплант з гістреліном), VETORYL® (трилостан або модрастан), ZOLADEX® (фосрелін, гoserelin) тощо.

Дельтоїди та ретиноїди включають сеокальцитол (EB1089, CB1093), лексакальцитрол (KH1060), фенретинід, PANRETIN® (аліретиноїн), ATRAGEN® (ліпосомальний третиноїн), TARGRETIN® (бексаротен), LGD-1550 тощо.

Інгібітори PARP включають ABT-888 (веліпариб), олапариб, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 тощо.

Рослинні алкалоїди включають без обмеження вінкристин, вінбластин, віндезин, вінорелбін тощо.

Інгібітори протеасом включають VELCADE® (бортезоміб), MG132, NPI-0052, PR-171 тощо.

Приклади імунологічних засобів включають інтерферони та інші імуностимулюючі засоби. Інтерферони включають інтерферон альфа, інтерферон альфа-2а, інтерферон альфа-2b, інтерферон бета, інтерферон гамма-1а, ACTIMMUNE® (інтерферон гамма-1b) або інтерферон гамма-n1, їх комбінації тощо. Інші засоби включають ALFAFERONE®, (IFN- α), BAM-002 (окиснений глутатіон), BEROMUN® (тазонермін), BEXXAR® (тозитумомаб), CAMPATH® (алемтузумаб), CTLA4 (цитотоксичний лімфоцитарний антиген 4), декарбазин, денілейкін, епратузумаб, GRANOCYTE® (ленограстим), лентинан, лейкоцитарний інтерферон альфа, іміквімод, MDX-010 (антитіло до CTLA-4), вакцину проти меланоми, мітумомаб, молграмостим, MYLOTARG™ (гемтузумаб озогаміцин), NEUPOGEN® (філграстим), OncoVAC-CL, OVAREX® (ореговомаб), пемтумомаб (Y-muHMFG1), PROVENGE® (сипулейцел-Т), саргарамостим, сизофілан, тецелейкін, THERACYS® (бацила Кальметта-Герена), убенімекс, VIRULIZIN® (імунотерапевтичний засіб, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (специфічна речовина від Maruyama (SSM)), WF-10 (тетрахлордекаоксид (TCDO)), PROLEUKIN® (алдеслейкін), ZADAXIN® (тималфазин), ZENAPAX® (даклізумаб), ZEVALIN® (90Y-ібритумомаб тіуксетан) тощо.

Модифікатори біологічної відповіді являють собою засоби, які змінюють захисні механізми живих організмів або біологічні відповіді, такі як виживання, ріст або диференціювання клітин тканини, направляючи їх у такий спосіб, щоб вони виявляли протипухлинну активність, і включають крестин, лентинан, сизофіран, піцибаніл, PF-3512676 (CpG-8954), убенімекс тощо.

Аналоги піримідинів включають цитарабін (ара С або арабінозид С), цитозин арабінозид, доксифлуридин, FLUDARA® (флударабін), 5-FU (5-фторурацил), флоксуридин, GEMZAR® (гемцитабін), TOMUDEX® (ратитрексед), TROXATYL™ (триацетилауридин троксацитабін) тощо.

Аналоги пуринів включають LANVIS® (тіогуанін) і PURI-NETHOL® (меркаптопурин) тощо.

5 Антимітотичні засоби включають батабулін, епотилон D (KOS-862), N-(2-((4-гідроксифеніл)аміно)піридин-3-іл)-4-метоксибензолсульфонамід, іксабепілон (BMS-247550), паклітаксел, TAXOTERE® (доцетаксел), PNU100940 (109881), патупілон, XRP-9881 (ларотаксел), вінфлунін, ZK-EPO (синтетичний епотилон) тощо.

10 Інгібітори убіквітин-лігази включають інгібітори MDM2, такі як нутліни, інгібітори NEDD8, такі як MLN4924 тощо.

Сполуки за даним винаходом також можна застосовувати як радіосенсибілізатори, які підвищують ефективність променевої терапії. Приклади променевої терапії включають дистанційну променеву терапію, телетерапію, брахітерапію та променеву терапію з закритим і з відкритим джерелом тощо.

15 Крім того, сполуки формули (I) можна комбінувати з іншими хіміотерапевтичними засобами, такими як ABRAXANE™ (ABI-007), ABT-100 (інгібітор фарнезилтрансферази), ADVEXIN® (Ad5CMV-p53 вакцина), ALTOCOR® або MEVACOR® (ловастатин), AMPLIGEN® (полі-І:полі-С12U, синтетична РНК), APTOSYN® (ексисулінд), AREDIA® (памідронова кислота), арглабін, L-аспарагіназа, атаместан (1-метил-3,17-діон-андроста-1,4-дієн), AVAGE® (тазаротен), AVE-8062 (похідна комбреастатину) BEC2 (мітумомаб), кахектин або кахексин (фактор некрозу пухлини), канваксин (вакцина), CEAVAC® (вакцина проти раку), CELEUK® (целмолейкін), CEPLENE® (гістаміну дигідрохлорид), CERVARIX® (вакцина проти вірусу папіломи людини), CHOP® (С: CYTOXAN® (циклофосфамід); Н: ADRIAMYCIN® (гідроксидоксорубіцин); О: вінкристин (ONCOVIN®); Р: преднізон), CYPAT™ (ципротерону ацетат), комбрестатин A4P, DAB(389)EGF (каталітичний і транслокаційний домен дифтерійного токсину, злиті за допомогою лінкеру His-Ala з епідермальним фактором росту людини) або TransMID-107R™ (дифтерійні токсини), дакарбазин, дактиноміцин, 5,6-диметилксантенон-4-оцтова кислота (DMXAA), еніпурацил, EVIZON™ (скваламіну лактат), DIMERICINE® (ліпосомний лосьйон T4N5), дискодермолід, DX-8951f (екзатекану мезилат), ензастаурин, EPO906 (епотилон В), GARDASIL® (квадривалентна рекомбінантна вакцина проти вірусу папіломи людини (типів 6, 11, 16, 18)), GASTRIMMUNE®, GENASENSE®, GМK (гангліозид-кон'югована вакцина), GVAX® (вакцина проти раку передміхурової залози), галофугінон, гістерелін, гідроксикарбамід, ібандронова кислота, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (цинтредекіну бесудотокс), IL-13-екзотоксин pseudomonas, інтерферон-α, інтерферон-γ, JUNOVAN™ або МЕРАСТ™ (міфамуртид), лонафарніб, 5,10-метилентетрагідрофолат, мілтефосин (гексадецилфосфохолін), NEOVASTAT® (AE-941), NEUTREXIN® (триметрексату глюкуронат), NIPENT® (пентостатин), ONCONASE® (фермент рибонуклеаза), ONCOPHAGE® (вакцина для лікування меланому), ONCOVAX® (IL-2 вакцина), ORATHECIN™ (рубітекан), OSIDEM® (клітинний препарат на основі антитіл), OVAREX® MAb (моноклональне антитіло миші), паклітаксел, PANDIMEX™ (агліконові сапоніни з женьшеню, що включають 20(S)-протопанаксادیол (aPPD) і 20(S)-протопанаксатриол (aPPT)), панітумумаб, PANVAC®-VF (експериментальна вакцина проти раку), пегаспаргаза, PEG інтерферон А, феноксодіол, прокарбазин, ребімастат, REMOVAB® (катумаксомаб), REVLIMID® (леналідомід), RSR13 (ефапроксирал), SOMATULINE® LA (ланреотид), SORIATANE® (ацитретин), стауроспорин (Streptomyces staurospores), талабостат (PT100), TARGRETIN® (бексаротен), TAXOPREXIN® (DHA-паклітаксел), TELCYTA® (канфосфамід, TLK286), теміліфен, TEMODAR® (темозоломід), тесміліфен, талідомід, THERATOPE® (STn-KLH), тімітак (2-аміно-3,4-дигідро-6-метил-4-оксо-5-(4-піридилтіо)хіназоліну дигідрохлорид), TNFERADE™ (аденовектор: ДНК-носій, що містить ген фактора некрозу пухлини α), TRACLEER® або ZAVESCA® (бозентан), третиноїн (Retin-A), тетрандрин, TRISENOX® (триоксид арсену), VIRULIZIN®, україн (похідна алкалоїдів із чистотила великого), вітаксин (антитіло до αvβ3), XCYTRIN® (мотексафін гадоліній), XINLAY™ (атразентан), XYOTAX™ (паклітаксел поліглюмекс), YONDELIS® (трабектедин), ZD-6126, ZINECARD® (дексразоксан), ZOMETA® (золедроновна кислота), зорубіцин тощо.

Для лікування запальних захворювання або стану або аутоімунного захворювання сполуки за даним винаходом також можна вводити спільно з терапевтично ефективною кількістю щонайменше одного додаткового терапевтичного засобу, при цьому приклади засобів включають такі, як метотрексат, 6-меркаптопурин, азатіоприн, сульфасалазин, месалазин, олсалазин, хлорохінін/гідроксихлорохінін, пеніцилламін, ауротіомалат (внутрішньом'язовий і пероральний), азатіоприн, колхіцин, кортикостероїди (пероральні, вдихувані та такі, що вводяться за допомогою місцевої ін'єкції), агоністи бета-2-адренорецепторів (сальбутамол, тербуталін, сальметерол), ксантини (теофілін, амінофілін), кромоглікат, недокроміл, кетотифен,

іпратропій і окситропій, циклоспорин, FK506, рапаміцин, мікофенолату мофетил, лефлуномід, NSAID, наприклад ібупрофен, кортикостероїди, такі як преднізолон, інгібітори фосфодіестерази, агоністи аденозину, антитромботичні засоби, інгібітори комплементу, адренергічні засоби, засоби, які перешкоджають передачі сигналу за допомогою прозапальних цитокінів, таких як TNF α або IL-1 (наприклад, інгібітори кіназ NIK, IKK, p38 або MAP), інгібітори IL-1 β -перетворювального ферменту, інгібітори передачі сигналу за участю T-клітин, такі як інгібітори кіназ, інгібітори металопротеїназ, сульфасалазин, 6-меркаптопурини, інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту, розчинні рецептори цитокінів та їх похідні (наприклад, розчинні рецептори TNF p55 або p75 і похідні p75TNFRlgG (етанерцепт) і p55TNFRlgG (ленерцепт), sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R), протизапальні цитокіни (наприклад, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 і TGF β), целекоксиб, фолієва кислота, гідроксихлорохіну сульфат, рофекоксиб, етанерцепт, інфліксимаб, напроксен, вальдекоксиб, сульфасалазин, метилпреднізолон, мелоксикам, метилпреднізолону ацетат, ауротіомалат натрію, аспірин, триамцинолону ацетонід, пропоксифену напсилат/апап, фолат, набуметон, диклофенак, піроксикам, етодолак, диклофенак натрію, оксапрозин, оксикодону HCl, гідрокодону бітартрат/апап, диклофенак натрію/мізопростол, фентаніл, анакінра, трамадолу HCl, салсалат, суліндак, ціанкобаламін/фа/піридоксин, ацетамінофен, алендронат натрію, преднізолон, морфін сульфат, лідокаїну гідрохлорид, індометацин, глюкозаміну сульфат/хондроїтин, амітриптиліну HCl, сульфадіазин, оксикодону HCl/ацетамінофен, олопатадину HCl, мізопростол, напроксен натрію, омепразол, циклофосфамід, ритуксимаб, IL-1 TRAP, MRA, CTLA4-IG, IL-18 BP, антитіло до IL-12, антитіло до IL15, BIRB-796, SCIO-469, VX-702, AMG-548, VX-740, рофлуміласт, IC-485, CDC-801, агоністи S1P1 (такі як FTY720), інгібітори родини PKC (такі як рубоксистаурин або AEB-071) і мезопрам. У певних варіантах здійснення комбінації включають метотрексат або лефлуномід, а у випадках помірного або важкого ревматоїдного артриту - циклоспорин і антитіла до TNF, як вказано вище.

Необмежувальні приклади терапевтичних засобів для лікування запального захворювання кишечника, з якими сполуку формули (I) можна вводити спільно, включають наступні: буденозид; епідермальний фактор росту; кортикостероїди; циклоспорин, сульфасалазин; аміносаліцилати; 6-меркаптопурин; азатіоприн; метронідазол; інгібітори ліпоксигенази; месаламін; олсалазин; балсалазид; антиоксиданти; інгібітори тромбоксану; антагоністи рецептора IL-1; моноклональні антитіла до IL-1P; моноклональні антитіла до IL-6; фактори росту; інгібітори еластази; піридиніл-імідазольні сполуки; антитіла до інших цитокінів або факторів росту людини або антагоністи інших цитокінів або факторів росту людини, наприклад, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-16, IL-23, EMAP-II, GM-CSF, FGF і PDGF; молекули клітинної поверхні, такі як CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD90 або їх ліганди; метотрексат; циклоспорин; FK506; рапаміцин; мофетилу мікофенолат; лефлуномід; NSAID, наприклад ібупрофен; кортикостероїди, такі як преднізолон; інгібітори фосфодіестерази; агоністи аденозину; антитромботичні засоби; інгібітори комплементу; адренергічні засоби; засоби, які перешкоджають передачі сигналу шляхом прозапальних цитокінів, таких як TNF α або IL-1 (наприклад, інгібітори NIK, IKK або MAP-кінази); інгібітори IL-1 β -перетворювального ферменту; інгібітори TNF α -перетворювального ферменту; інгібітори передачі сигналу за участю T-клітин, такі як інгібітори кінази; інгібітори металопротеїнази; сульфасалазин; азатіоприн; 6-меркаптопурини; інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту; розчинні рецептори цитокінів і їх похідні (наприклад, розчинні рецептори TNF p55 або p75, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R) і протизапальні цитокіни (наприклад, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 і TGF β). Переважні приклади терапевтичних засобів для лікування хвороби Крона, з якими сполуку формули (I) можна комбінувати, включають наступні: антагоністи TNF, наприклад, антитіла до TNF, D2E7 (адаліумаб), CA2 (інфліксимаб), CDP 571, конструкції TNFR-Ig, інгібітори (p75TNFRlgG (етанерцепт) і p55TNFRlgG (LENERCEPT™)) та інгібітори PDE4. Сполуку формули (I) можна комбінувати з кортикостероїдами, наприклад буденозидом і дексаметазоном; сульфасалазином, 5-аміносаліциловою кислотою; олсалазином; і засобами, які перешкоджають синтезу або дії прозапальних цитокінів, таких як IL-1, наприклад інгібіторами IL-1 β -перетворювального ферменту та IL-1ra; інгібіторами передачі сигналу за участю T-клітин, наприклад, інгібіторами тирозинкінази; 6-меркаптопурином; IL-11; месаламіном; преднізоном; азатіоприном; меркаптопурином; інфліксимабом; метилпреднізолону натрію сукцинатом; дифеноксилатом/атропсульфатом; лопераміду гідрохлоридом; метотрексатом; омепразолом; фолатом; ципрофлоксацином/сумішшю декстроза-вода; гідрокодону бітартратом/апапом; тетрацикліну гідрохлоридом; флуоцинонідом; метронідазолом; тіомерсалом/борною кислотою; холестеріаміном/сахарозою; ципрофлоксацину гідрохлоридом; сульфатом гіосціаміну; меперидину гідрохлоридом; мідазоламу гідрохлоридом; оксикодону HCl/ацетамінофеном;

прометадину гідрохлоридом; фосфатом натрію; сульфаметоксазолом/триметопримом; цефексоксимом; полікарбофілом; пропоксифену напсилатом; гідрокортизоном; полівітамінами; балсалазидом динатрію; кодеїну фосфатом/апапом; колесевеламу HCl; ціанокобал аміном; фолієвою кислотою; левофлоксацином; метилпреднізолоном; наталізумабом та інтерфероном-гамма.

Необмежувальні приклади терапевтичних засобів для лікування розсіяного склерозу, з якими сполуку формули (I) можна вводити спільно, включають наступні: кортикостероїди; преднізолон; метилпреднізолон; азатиоприн; циклофосфамід; циклоспорин; метотрексат; 4-амінопіридин; тизанідин; інтерферон- α (AVONEX[®]; Biogen); інтерферон- β 1b (BETASERON[®]; Chiron/Berlex); інтерферон- α -n3 (Interferon Sciences/Fujimoto), інтерферон- α (Alfa Wassermann/J&J), інтерферон β 1A-IF (Serono/Inhale Therapeutics), пегінтерферон α -2b (Enzon/Schering-Plough), співполімер 1 (Cop-1; COPAXONE[®]; Teva Pharmaceutical Industries, Inc.); гіпербаричний кисень; внутрішньовенний імуноглобулін; кладрибін; антитіла до інших цитокінів або факторів росту людини та їхніх рецепторів, або їх антагоністи, наприклад TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-23, IL-15, IL-16, EMAP-II, GM-CSF, FGF і PDGF. Сполуку формули (I) можна комбінувати з антитілами до молекул клітинної поверхні, такими як CD2, CD3, CD4, CD8, CD19, CD20, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD80, CD86, CD90 або їх лігандами. Сполуку формули (I) можна також комбінувати з засобами, такими як метотрексат, циклоспорин, FK506, рапаміцин, мофетилу мікофенолат, лефлуномід, агоніст S1P1, NSAID, наприклад ібупрофен, кортикостероїди, такі як преднізолон, інгібітори фосфодіестерази, агоністи аденозину, антитромботичні засоби, інгібітори комплементу, адренергічні засоби, засоби, які перешкоджають передачі сигналу шляхом прозапальних цитокінів, таких як TNF α або IL-1 (наприклад, інгібітори NIK, IKK, p38 або MAP-кінази), інгібітори IL-1 β -перетворювального ферменту, інгібітори TACE, інгібітори передачі сигналу за участю T-клітин, такі як інгібітори кінази, інгібітори металопротеїнази, сульфасалазин, азатиоприн, 6-меркаптопурици, інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту, розчинні рецептори цитокінів та їх похідні (наприклад, розчинні рецептори TNF p55 або p75, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R) і протизапальні цитокіни (наприклад, IL-4, IL-10, IL-13 і TGF β).

Сполуку формули (I) можна також вводити спільно з такими засобами, як алемтузумаб, дронабінол, даклізумаб, мітоксантрон, гідрохлорид ксаліпродену, фампридин, ацетат глатирамеру, наталізумаб, синабідол, α -імунокін NNSO3, ABR-215062, Anergix.MS, антагоністи хемокінових рецепторів, BBR-2778, калагуалін, CPI-1189, LEM (включений у ліпосоми мітоксантрон), THC.CBD (агоніст канабіноїдів), MBP-8298, мезопрам (інгібітор PDE4), MNA-715, антитіло до рецептора IL-6, нейровакс, пірфенідон алотрап 1258 (RDP-1258), sTNF-R1, талампанел, терифлуномід, TGF-бета2, типлімотид, антагоністи VLA-4 (наприклад, TR-14035, VLA4 Ultrahaler, Antegran-ELAN/Biogen), антагоністи інтерферону-гамма й агоністи IL-4.

Необмежувальні приклади терапевтичних засобів для лікування анкілозуючого спондилоартриту, з якими сполуку формули (I) можна вводити спільно, включають наступні: ібупрофен, диклофенак, мізопростол, напроксен, мелоксикам, індометацин, диклофенак, цефексоксим, рофексоксим, сульфасалазин, метотрексат, азатиоприн, міноциклін, преднізон і антитіла до TNF, D2E7 (HUMIRA[®]), CA2 (інфліксимаб), CDP 571, конструкції TNFR-Ig, (p75TNFR1IgG (ENBREL[®]) і p55TNFR1IgG (LENERCEPT[®]).

Необмежувальні приклади терапевтичних засобів для лікування астми, з якими сполуку формули (I) можна вводити спільно, включають наступні: альбутерол, сальметерол/флутиказон, монтелукаст натрію, флутиказону пропіонат, будесонід, преднізон, сальметеролу ксинафоат, левальбутеролу HCl, альбутеролу сульфат/іпратропій, преднізолону натрію фосфат, триамцинолону ацетонід, беклометазону дипропіонат, іпратропію бромід, азитроміцин, пірбутеролу ацетат, преднізолон, теофілін безводний, метилпреднізолону натрію сукцинат, кларитроміцин, зафірлукаст, формотеролу fumarat, вакцина проти вірусу грипу, амоксициліну тригідрат, флунізолід, алерген-специфічна імунотерапія, кромолін-натрій, фексофенадину гідрохлорид, флунізолід/ментол, амоксицилін/клавуланат, левофлоксацин, допоміжний пристрій для інгаляцій, гвайфенезин, дексаметазону натрію фосфат, моксифлоксацину HCl, доксицикліну гіклат, гвайфенезин/ЛЗ-меторфан, псевдоефедрин/кодеїн/хлорфенірамін, гатифлоксацин, цетиризину гідрохлорид, мометазону фураат, сальметеролу ксинафоат, бензонатат, цефалексин, псевдоефедрин/гідрокodon/хлорфенірамін, цетиризину HCl/псевдоефедрин, фенілефрин/кодеїн/прометадин, кодеїн/прометадин, цефпрозил, дексаметазон, гвайфенезин/псевдоефедрин, хлорфенірамін/гідрокodon, недокроміл натрію, тербуталіну сульфат, епінефрин, метилпреднізолон, антитіло до IL-13 і метапротерену сульфат.

Необмежувальні приклади терапевтичних засобів для лікування COPD, з якими сполуку формули (I) можна вводити спільно, включають наступні: альбутеролу сульфат/іпратропій,

іпратропію бромід, сальметерол/флутиказон, альбутерол, сальметеролу ксинафоат, флутиказону пропіонат, преднізон, теофілін безводний, метилпреднізолону натрію сукцинат, монтелукаст натрію, будесонід, формотеролу фумарат, триамцинолону ацетонід, левофлоксацин, гвайфенезин, азитроміцин, беклометазону дипропіонат, левальбутеролу HCl, флунізолід, цефтриаксон натрію, амоксициліну тригідрат, гатифлоксацин, зафірлукаст, амоксицилін/клавуланат, флунізолід/ментол, хлорфенірамін/гідрокодон, метапротеренолу сульфат, метилпреднізолон, мометазону фуруат, псевдоефедрин/кодеїн/хлорфенірамін, пірбутеролу ацетат, псевдоефедрин/лоратадин, тербуталіну сульфат, тіотропію бромід, (R,R)-формотерол, TgAAT, циломіласт і рофлуміласт.

Необмежувальні приклади терапевтичних засобів для лікування псоріазу, з якими сполуку формули (I) можна вводити спільно, включають наступні: кальципотрієн, клобетазолу пропіонат, триамцинолону ацетонід, галобетазолу пропіонат, тазаротен, метотрексат, флуоцинонід, бетаметазону дипропіонат доповнений, флуоцинолону ацетонід, ацитретин, дьогтярний шампунь, бетаметазону валерат, мометазону фуруат, кетоконазол, прамоксин/флуоцинолон, гідрокортизону валерат, флурандренолід, сечовина, бетаметазон, клобетазолу пропіонат/пом'якшувальний засіб, флутиказону пропіонат, азитроміцин, гідрокортизон, зволожуючий склад, фолієва кислота, дезонід, пімекролімус, коксовий дьоготь, дифлоразону діацетат, етанерцепт, фолат, молочна кислота, метоксален, hc/вісмуту субгалат/оксид Zn/резорцин, метилпреднізолону ацетат, преднізон, сонцезахисна речовина, галцинонід, саліцилова кислота, антралін, клокортолону півалат, вугільний екстракт, коксовий дьоготь/саліцилова кислота, коксовий дьоготь/саліцилова кислота/сірка, дезоксиметазон, діазепам, пом'якшувальний засіб, флуоцинонід/пом'якшувальний засіб, мінеральне масло/касторова олія/Na лактат, мінеральне масло/арахісова олія, мінеральне масло/ізопропілміристат, псорален, саліцилова кислота, мило/трибромсалан, тіомерсал/борна кислота, целекоксиб, інфліксимаб, циклоспорин, алефацепт, ефалізумаб, такролімус, пімекролімус, PUVA, UVB, сульфасалазин, ABT-874 й устекінумаб.

Необмежувальні приклади терапевтичних засобів для лікування псоріатичного артрити, з якими сполуку формули (I) можна вводити спільно, включають наступні: метотрексат, етанерцепт, рофекоксиб, целекоксиб, фолієва кислота, сульфасалазин, напроксен, лефлуномід, метилпреднізолону ацетат, індометацин, гідроксихлорохіну сульфат, преднізон, суліндак, бетаметазону дипропіонат доповнений, інфліксимаб, метотрексат, фолат, триамцинолону ацетонід, диклофенак, диметилсульфоксид, піроксикам, диклофенак натрію, кетопрофен, мелоксикам, метилпреднізолон, набуметон, толметин натрію, кальципотрієн, циклоспорин, диклофенак натрію/мізопростол, флуоцинонід, глюкозаміну сульфат, ауротіомалат натрію, гідрокодону бітарtrat/апап, ібупрофен, ризедронат натрію, сульфадіазин, тіогуанін, валдекоксиб, алефацепт, D2E7 (адалімумаб) й ефалізумаб.

Приклади терапевтичних засобів для лікування SLE (вовчака), з якими сполуку формули (I) можна вводити спільно, включають наступні: NSAID, наприклад диклофенак, напроксен, ібупрофен, піроксикам, індометацин; інгібітори COX2, наприклад целекоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб; протималарійні препарати, наприклад гідроксихлорохін; стероїди, наприклад преднізон, преднізолон, буденозид, дексаметазон; цитотоксичні речовини, наприклад азатіоприн, циклофосфамід, мікофенолату мофетил, метотрексат; інгібітори PDE4 або інгібітори синтезу пурину, наприклад Cellcept®. Сполуку формули (I) можна також комбінувати з такими засобами, як сульфасалазин, 5-аміносаліцилова кислота, олсалазин, Imuran®, і засобами, які перешкоджають синтезу, продукуванню або дії прозапальних цитокінів, таких як IL-1, наприклад, такі інгібітори каспази, як інгібітори IL-1β-перетворювального ферменту та IL-1ra. Сполуку формули (I) можна також застосовувати з інгібіторами передачі сигналу за участю T-клітин, наприклад інгібіторами тирозинкінази; або молекулами, які націлені на молекули активації T-клітин, наприклад CTLA-4-IgG або антитіла до родини B7, антитіла до родини PD-1. Сполуку формули (I) можна комбінувати з IL-11 або антитілами до цитокінів, наприклад, фонотолізумабом (антитілом до IFNγ), або рецепторними антитілами до рецепторів, наприклад, антитілом до рецептора IL-6, і антитілами до поверхневих молекул B-клітин. Сполуку формули (I) можна також застосовувати з LJP 394 (абетимус), засобами, які виснажують або інактивують B-клітини, наприклад, ритуксимабом (антитіло до CD20), лімфостатом-B (антитіло до BlyS), антагоністами TNF, наприклад антитілами до TNF, D2E7 (адалімумаб), CA2 (інфліксимаб), CDP 571, конструкціями TNFR-Ig, (p75TNFR)IgG (етанерцепт) і p55TNFR)IgG (LENERCEPT™).

Сполуки за даним винаходом можна також вводити спільно з терапевтично ефективною кількістю щонайменше одного додаткового терапевтичного засобу, застосовуваного у попередженні або лікуванні СНІДу, при цьому приклади засобів включають інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ, інгібітори протеази ВІЛ, імуномодулятори та інші лікарські засоби для

антиретровірусної терапії. Приклади інгібіторів зворотної транскриптази включають без обмеження абакавір, адефовір, диданозин, дипівоксил делавердин, ефавіренз, ламівудин, невірапін, ставудин, залцитабін і зидовудин. Приклади інгібіторів протеази включають без обмеження ампренавір, індинавір, лопінавір, нелфінавір, ритонавір і саквінавір.

5 Наступні приклади можна застосовувати з метою ілюстрації, та вони не повинні розглядатися як такі, що обмежують обсяг даного винаходу.

f. Приклади

Усі реагенти були технічно чистими та застосовувались такими, як були одержані, без додаткового очищення, якщо не вказано інше. Для реакцій, які проводили в інертній атмосфері, застосовували комерційно доступні безводні розчинники. У всіх інших випадках застосовували хімічно чисті розчинники, якщо не вказано інше. Хімічні зсуви (δ) для спектрів ^1H -ЯМР записували в частинах на мільйон (ppm) відносно тетраметилсилану (δ 0,00) або відповідного піку залишкового розчинника, тобто CHCl_3 (δ 7,27), як внутрішнього стандарту. Мультиплетності наведені у вигляді синглета (s), дублета (d), триплетта (t), квартета (q), квінтуплетта (quin), мультиплетта (m) і широкого сигналу (br).

Приклад 1

4-[2-(2,6-Диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

20 Спосіб А одержання етил-4-бром-6-метил-7-оксо-1-тозил-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксилату

Приклад 1a

(E)-2-(5-Бром-2-метокси-3-нітропіридин-4-іл)-N,N-диметилетенамін

25 Розчиняли 5-бром-2-метокси-4-метил-3-нітропіридин (15,0 г, 60,7 ммоль) у диметилформаміді (300 мл) і додавали метанолат літію (6,07 мл, 6,07 ммоль, 1 M). Реакційну суміш нагрівали за $100\text{ }^\circ\text{C}$. До даної суміші додавали 1,1-диметокси-N,N-диметилметанамін (64,5 мл, 486 ммоль) за 10 хвилин. Реакційну суміш перемішували за $95\text{ }^\circ\text{C}$ протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища й обережно додавали воду (300 мл, екзотермічний ефект). Одержаний осад збирали за допомогою вакуумної фільтрації, промивали водою та висушували з одержанням указаної в заголовку сполуки (13,9 г, 45,9 ммоль, вихід 76 %).

Приклад 1b

4-Бром-7-метокси-1H-піроло[2,3-с]піридин

35 Додавали приклад 1a (13,9 г, 45,8 ммоль) і етилацетат (150 мл) до зависі (6,9 г, 118 ммоль) Ra-Ni 2800 у воді (попередньо промитого етанолом) у ємності з нержавіючої сталі для роботи під тиском і перемішували протягом 30 хвилин за тиску H_2 30 фунтів/кв. дюйм і за температури навколишнього середовища. Реакційну суміш фільтрували та концентрували. Залишок розтирали з дихлорметаном і тверду речовину фільтрували з одержанням указаної в заголовку сполуки (5,82 г). Вихідний розчин концентрували та залишок знову розтирали з дихлорметаном і фільтрували з одержанням додатково 1,63 г указаної в заголовку сполуки. Загальний вихід =

40 7,45 г, вихід 72 %.

Приклад 1c

4-Бром-7-метокси-1-тозил-1H-піроло[2,3-с]піридин

45 Перемішували розчин прикладу 1b (7,42 г, 32,7 ммоль) у диметилформаміді (235 мл) за температури навколишнього середовища. У даний розчин додавали гідрид натрію (1,18 г, 1,96 г 60 % дисперсія в маслі, 49,0 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин. Потім порціями додавали n-толуолсульфонілхлорид (9,35 г, 49,0 ммоль) і суміш перемішували за температури навколишнього середовища в атмосфері азоту протягом 16 годин. Реакційну суміш гасили водою. Одержану тверду речовину бежевого кольору збирали за допомогою вакуумної фільтрації за допомогою лійки Бюхнера та промивали водою. Тверду речовину збирали та висушували у вакуумній печі за $50\text{ }^\circ\text{C}$ з одержанням 12,4 г (100 %) указаної в заголовку сполуки.

Приклад 1d

Етил-4-бром-7-метокси-1-тозил-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксилат

55 До розчину прикладу 1c (12 г, 31,5 ммоль) у тетрагідрофурані (150 мл) додавали по краплях діізопропіламід літію (24,3 мл, 47,2 ммоль) за $-70\text{ }^\circ\text{C}$. Суміш перемішували за температури від $-70\text{ }^\circ\text{C}$ до $-50\text{ }^\circ\text{C}$ протягом 45 хвилин, після чого по краплях додавали етилкарбонохлоридат (5,12 г, 47,2 ммоль). Через 1,5 години реакційну суміш гасили насиченим водним розчином хлориду амонію, органічний шар відокремлювали та водну фазу екстрагували етилацетатом (3×300 мл). Об'єднані органічні шари висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та

концентрували за зниженого тиску. Неочищений продукт розтирали з дихлорметаном і метанолом (1:10) з одержанням указаної в заголовку сполуки (13 г, вихід 91 %).

Приклад 1e

Етил-4-бром-7-оксо-1-тозил-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксилат

5 До суміші прикладу 1d (29 г, 64,0 ммоль) і йодиду натрію (14,38 г, 96 ммоль) в ацетонітрилі (400 мл) додавали по краплях хлортриметилсилан (10,43 г, 96 ммоль) за температури навколишнього середовища. Одержану суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 1 години. До реакційної суміші по краплях додавали воду (0,576 г, 32,0 ммоль) і суміш перемішували за 65 °С протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до 10 температури навколишнього середовища та фільтрували. Осад розчиняли в дихлорметані, фільтрували та концентрували з одержанням твердої речовини, яку розтирали з петролейним етером і дихлорметаном з одержанням указаної в заголовку сполуки (32 г, 97 %).

Приклад 1f

Етил-4-бром-6-метил-7-оксо-1-тозил-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксилат

15 До розчину прикладу 1e (18,72 г, 42,6 ммоль) у безводному диметилформаміді (200 мл) додавали карбонат цезію (16,66 г, 51,1 ммоль) з наступним додаванням по краплях йодметану (3,20 мл, 51,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 72 годин за температури навколишнього середовища. До реакційної суміші додавали воду (500 мл) і осад відфільтровували, промивали водою та висушували протягом ночі у вакуумній печі за 55 °С з 20 одержанням 17,9 г (93 %) указаної в заголовку сполуки.

Спосіб В одержання етил-4-бром-6-метил-7-оксо-1-тозил-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксилату

Приклад 1f-i

N-(2,2-Диметоксиетил)-N-метил-1Н-пірол-2-карбоксамід

25 Охолоджували розчин 1Н-пірол-2-карбонової кислоти (50,0 г, 450 ммоль) у 500 мл тетрагідрофурану до температури від -5 до -8 °С, після чого додавали 2,2-диметокси-N-метилетанамін (64,4 г, 540 ммоль) і дізопропілетиламін (171 мл, 128 ммоль). Реакційну суміш перемішували за даної температури, і при цьому додавали по краплях пропілфосфоновий ангідрид (315 г, 495 ммоль) протягом 20 хвилин. Після додавання реакційну суміш нагрівали до 30 23 °С протягом 15 хвилин. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години за температури навколишнього середовища і потім нагрівали до 40 °С. Через 18 годин за 40 °С реакційну суміш охолоджували на льодяній бані та розбавляли за допомогою 1000 мл води та 500 мл 35 етилацетату. Відокремлювали органічний шар. Водний шар три рази реекстрагували за допомогою 250 мл етилацетату. Об'єднані етилацетатні шари промивали за допомогою 250 мл води та 250 мл сольового розчину. Одержаний органічний шар зменшували за об'ємом за допомогою вбудованої системи високого вакууму з температурою сорочки, яка становить 30-40 °С. Після зменшення об'єму на 50 % до 850 мл додавали додатково 850 мл гептану та 40 перегонку продовжували за допомогою вбудованої системи високого вакууму з температурою сорочки, яка становить 30-40 °С. Відганяли гептан (550 мл) і реакційну суміш охолоджували до 15 °С. Продукт починав осаджуватись, а потім додавали 500 мл гептану з утворенням зависі, яку нагрівали до 30-40 °С з видаленням усіх твердих речовин, які прилипли до стінки ємності. Завись охолоджували до 25 °С. Додавали додатково 500 мл гептану для зменшення в'язкості 45 зависі. Завись охолоджували на льодяній бані та фільтрували за 0 °С. Тверду речовину швидко промивали гептаном і потім висушували у вакуумній печі за 40 °С протягом ночі з одержанням 45 указаної в заголовку сполуки (63,6 г, вихід 70,1 %) у вигляді розсипчастої білої твердої речовини.

Приклад 1f-ii

6-Метил-1Н-піроло[2,3-с]піридин-7-(6Н)-он

50 До прикладу 1f-i (50 г, 236 ммоль) у 500 мл тетрагідрофурану додавали п-толуолсульфонові кислоти моногідрат (8,96 г, 47,1 ммоль) і реакційну суміш перемішували за 60 °С протягом 5 годин. Після цього реакційну суміш перемішували протягом 12 годин і забезпечували її охолодження до 23 °С. У цей час продукт починав осаджуватися з реакційної суміші. Додавали розчин бікарбонату натрію (0,2 н., 500 мл) і реакційну суміш екстрагували за 55 допомогою 250 мл етилацетату. Органічний шар відокремлювали та водний шар три рази реекстрагували за допомогою 188 мл етилацетату. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (188 мл). Одержаний органічний шар висушували за допомогою безводного сульфату магнію, фільтрували через фільтр 0,45 мікрон і органічний шар зменшували за об'ємом до 850 мл під вакуумом із температурою сорочки, яка становить 40 °С. Після цього 60 повільно додавали 500 мл гептану протягом 10 хвилин за 25 °С. Утворювалася завись, яку охолоджували до 10 °С і перемішували за даної температури протягом 14 годин. Одержану

тверду речовину фільтрували, промивали гептаном і висушували у вакуумній печі за 50 °С з одержанням указаної в заголовку сполуки (27,9 г, вихід 80 %) у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини.

Приклад 1f-iii

5 6-Метил-1-тозил-1Н-піроло[2,3-с]піридин-7(6Н)-он

Круглодонну колбу із сорочкою об'ємом 3000 мл продували азотом і поміщали в неї приклад 1f-ii (121 г, 817 ммоль). Додавали тетрагідрофуран (1200 мл) і реакційну суміш охолоджували до -8 °С. До одержаної суспензії додавали біс(триметилсиліл)амід літію (1 М, 1022 мл, 1022 ммоль), розчин у тетрагідрофурані, зі швидкістю, за якої зберігалася внутрішня температура реакційної суміші, яка становила менше 10 °С. Розчин охолоджували до -8 °С і перемішували протягом 1 години. Після цього декількома частинами додавали п-толуолсульфонілхлорид (238 г, 1225 ммоль). Як тільки внутрішню температуру реакційної суміші стабілізували, забезпечували нагрівання вмісту колби до температури 20 °С, за якої продукт починав осаджуватися. Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин і витримували протягом додатково 14 годин. Після цього додавали гептан (600 мл) і реакційну суміш переганяли з одержанням загального об'єму, який становив приблизно 1200 мл. Розчин охолоджували до 0 °С і осаджену тверду речовину фільтрували через фільтр-лійку об'ємом 2 л зі спеченим склом, яка характеризується порами середнього розміру. Потім зібрану тверду речовину суспендували в 1200 мл води та повторно фільтрували. Одержували додаткову завись із застосуванням твердої речовини та 1200 мл метанолу.

Після перемішування зависі протягом 15 хвилин тверду речовину фільтрували та висушували за 35 °С з одержанням указаної в заголовку сполуки (215 г, вихід 86 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

Приклад 1f-iv

25 Етил-6-метил-7-оксо-1-тозил-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксилат

У тригорлу круглодонну колбу об'ємом 500 мл додавали приклад 1f-iii (10,0 г, 33,1 ммоль). Колбу обладнували термopарою та продували азотом. Через 30 хвилин колбу закривали перегородкою та впускним клапаном для азоту. Потім тверду речовину суспендували в 70 мл тетрагідрофурану. Суспензію брудно-білого кольору перемішували та охолоджували до -15 °С. Після витримування за даної температури протягом 2 хвилин додавали н-бутиллітій у гексанах (2,5 М, 13,0 мл, 32,5 ммоль) зі швидкістю, за якої зберігалася температура на рівні +/-5 °С, в результаті чого одержували світло-коричневу суспензію. Після додавання реакційну суміш перемішували протягом 5 хвилин і потім охолоджували до -55 °С. Після витримування за даної температури протягом 1 хвилини додавали етилкарбонохлоридат (4,6 мл, 50,7 ммоль) зі швидкістю, за якої зберігалася температура +/-10 °С. Після завершення додавання реакційну суміш перемішували протягом 5 хвилин і потім холодну баню видаляли. Реакційну суміш перемішували протягом додатково 180 хвилин або поки реакційна суміш не нагрівалася до 20 °С. Після цього реакційну суміш гасили за допомогою 50 мл води та додавали в ділильну лійку з приблизно 100 мл додаткової кількості води. Потім додавали етилацетат (200 мл) і шари розділяли. Потім водний шар екстрагували за допомогою 2 × 100 мл етилацетату. Після видалення етилацетату неочищену темно-коричневу тверду речовину суспендували в 100 мл ацетонітрилу, в результаті чого утворювався жовтувато-коричневий осад. Тверду речовину збирали, промивали за допомогою 20 мл ацетонітрилу та висушували. Фільтрат на основі ацетонітрилу переганяли, поки осадження не починалося знову. Тверду речовину жовтувато-коричневого кольору збирали за допомогою фільтрації, промивали ацетонітрилом (1 × 20 мл) і висушували. Зібрані тверді речовини об'єднували з одержанням указаної в заголовку сполуки (6,94 г, вихід 57 %) у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини.

Приклад 1f

Етил-4-бром-6-метил-7-оксо-1-тозил-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксилат

50 У круглодонну колбу об'ємом 250 мл поміщали якір магнітної мішалки та приклад 1f-iv (3,00 г, 8,02 ммоль). У ємність додавали 100 мл тетрагідрофурану та реакційну суміш перемішували до повного розчинення (приблизно 1 хвилина). У перемішувану реакційну суміш додавали п-толуолсульфонові кислоти гідрат (0,763 г, 4,01 ммоль) після чого додавали N-бромсукцинімід (1,455 г, 8,17 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 23 °С протягом 12,5 годин. Після цього тетрагідрофуран видаляли на роторному випарнику, після чого залишався жовтий залишок. Залишок суспендували в етанолі міцності 200 (75 мл) і перемішували у вигляді зависі протягом 80 хвилин. Завись фільтрували та промивали етанолом (міцність 200, 1 × 50 мл) з одержанням указаної в заголовку сполуки (3,06 г, вихід 84 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

Приклад 1g

60 4-Бром-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

До розчину прикладу 1f (10 г, 22,06 ммоль) і 2 М етанаміну в тетрагідрофурані (90 мл, 180 ммоль) за 20 °С додавали 8 ваг. % метанолату магнію (88 мл, 66,7 ммоль) в метанолі. Реакційну суміш нагрівали за 55 °С протягом 15 годин у закритій системі. Потім суміш охолоджували до температури навколишнього середовища та розбавляли за допомогою 0,5 н. HCl (800 мл), перемішували протягом 5 хвилин і фільтрували. Тверду речовину промивали льодяною водою та висушували з одержанням 6,8 г (98 %) указаної в заголовку сполуки.

Приклад 1h

N-Етил-6-метил-7-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

У тригорлу круглодонну колбу об'ємом 1 л поміщали висушений ацетат калію (17,18 г, 175 ммоль), приклад 1g (17,4 г, 58,4 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (29,6 г, 117 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладій(II) (1,837 г, 2,335 ммоль) і 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфеніл (1,113 г, 2,335 ммоль) і поміщали в атмосферу азоту. Додавали дегазований безводний 2-метилтетрагідрофуран (500 мл) і суміш нагрівали за 75 °С протягом ночі. Суміш охолоджували до температури навколишнього середовища, розбавляли водою й етилацетатом і двофазну суміш перемішували протягом приблизно однієї години з 1,2 г (3,0 екв. на основі кількості молей паладію) піролідиндітіокарбамату амонію. Суміш фільтрували через шар діатомової землі з промиванням етилацетатом і метанолом/етилацетатом, 10 %.

Фільтрат додатково розбавляли етилацетатом і сольовим розчином, шари розділяли та органічний шар промивали водою та сольовим розчином, висушували за допомогою безводного сульфату натрію, фільтрували та концентрували. Неочищений продукт розтирали з 300 мл етилацетату/гептану, 20 %. Висушені тверді речовини містили 17,4 г (86 %) указаної в заголовку сполуки.

Приклад 1i

5-Бром-6-(2,6-диметилфенокс)нікотинова кислота

Нагрівали розчин 5-бром-6-хлорнікотинової кислоти (12 г, 50,8 ммоль), 2,6-диметилфенолу (7,44 г, 60,9 ммоль) і карбонату цезію (49,6 г, 152 ммоль) у диметилсульфоксиді (100 мл) за 100 °С протягом 40 годин, охолоджували до температури навколишнього середовища та виливали в 500 мл льодяної води. рН доводили до постійного значення рН, яке становило 2, шляхом обережного додавання 12 М HCl. Водну суміш екстрагували етилацетатом (3×200 мл). Об'єднані органічні речовини двічі промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над безводним сульфатом магнію, обробляли знебарвлювальним вугіллям, фільтрували та концентрували. Неочищений матеріал адсорбували на силікагелі та хроматографували на картриджі з 330 г діоксиду кремнію з елюванням сумішшю 3:1 етилацетат/етанолтептани, від 10 до 70 %, з одержанням 10,74 г (66 %) указаної в заголовку сполуки.

Приклад 1j

5-Бром-6-(2,6-диметилфенокс)-N-метокси-N-метилнікотинамід

Перемішували розчин прикладу 1 і (8,5 г, 26,4 ммоль), N¹-((етиліміно)метиле)-N³,N³-диметилпропан-1,3-діаміну гідрохлориду (6,05 г, 31,6 ммоль), 1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-олу гідрату (5,12 г, 33,4 ммоль), N,O-диметилгідроксиламіну гідрохлориду (5,21 г, 53,4 ммоль) і 4-метилморфоліну (10 мл, 91 ммоль) у дихлорметані (130 мл) за 25 °С протягом 3 годин. Суміш промивали через ділільну лійку за допомогою 50 мл дихлорметану, екстрагували водою, промивали водним розчином бікарбонату натрію та висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії (силікагель, від 0 до 50 % етилацетату в гептані) з одержанням указаної в заголовку сполуки (8,56 г, 89 %).

Приклад 1k

1-(5-Бром-6-(2,6-диметилфенокс)піридин-3-іл)етанол

Обробляли розчин прикладу 1j (1,51 г, 4,13 ммоль) у тетрагідрофурані (30 мл) розчином хлориду метилмагнію (3,0 М розчин у тетрагідрофурані, 1,8 мл, 5,40 ммоль) і перемішували за 25 °С протягом 90 хвилин. Розчин виливали у водний розчин хлориду амонію й екстрагували етилацетатом (100 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії (силікагель, від 0 до 100 % етилацетату в гептані) з одержанням 0,875 г (66 %) указаної в заголовку сполуки.

Приклад 1l

2-(5-Бром-6-(2,6-диметилфенокс)піридин-3-іл)пропан-2-ол

Обробляли розчин прикладу 1k (0,239 г, 0,746 ммоль) у тетрагідрофурані (5 мл) розчином хлориду метилмагнію (3,0 М розчин у тетрагідрофурані, 0,4 мл, 1,2 ммоль) і перемішували за

25 °C протягом 3,5 години. Розчин виливали у водний розчин хлориду амонію й екстрагували етилацетатом (60 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії (силікагель, від 0 до 100 % етилацетату в гептані) з одержанням 0,195 г (78 %) указаної в заголовку сполуки.

5 Приклад 1m

4-(2-(2,6-Диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Об'єднували приклад 1h (222 мг, 0,643 ммоль), приклад 1l (195 мг, 0,580 ммоль), фосфат калію (363 мг, 1,710 ммоль), трис(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (16,7 мг, 0,018 ммоль) і 1,3,5,7-тетраметил-6-феніл-2,4,8-триокса-6-фосфаадамантан (18,3 мг, 0,063 ммоль) і барботували азотом протягом 15 хвилин, після чого додавали дегазовану суміш тетрагідрофуран/вода (4,80 мл) / (1,20 мл). Суміш нагрівали за 60 °C протягом 3 годин. Суміш розбавляли за допомогою 20 мл етилацетату, промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували за допомогою безводного сульфату натрію, фільтрували та випарювали. Залишки очищали за допомогою HPLC з оберненою фазою (C18, градієнт CH₃CN/вода (0,1 % трифтороцтова кислота) від 0 до 100 %) з одержанням указаної в заголовку сполуки у вигляді солі трифтороцтової кислоти. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,31 (bs, 1H), 8,35 (t, J=5,3 Гц, 1H), 8,10 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,95 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,88 (d, J=2,1 Гц, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,28 (m, 2H), 1,99 (s, 6H), 1,48 (s, 6H), 1,12 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 475,2 (M+H)⁺.

20 Приклад 2

4-[2-(2,6-Диметилфенокси)-5-(3-гідроксипентан-3-іл)піридин-3-іл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Сіль трифтороцтової кислоти прикладу 2 одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 7, шляхом заміни бромідом етилмагнію броміду фенілмагнію. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,97 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,83 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,83 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,03-6,99 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,28 (t, J=7,2 Гц, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,76 (dh, J=13,8, 7,1 Гц, 4H), 1,12 (t, J=7,2 Гц, 3H), 0,71 (t, J=7,3 Гц, 6H). MS (ESI+) маса/заряд 503 (M+H)⁺.

30 Приклад 3

4-[2-(2,6-Диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 3a

3-Бром-4-(2,6-диметилфенокси)бензойна кислота

35 Нагрівали суміш метил-3-бром-4-фторбензоату (10,80 г, 46,3 ммоль), 2,6-диметилфенолу (6,24 г, 51,1 ммоль) і карбонату цезію (16,6 г, 50,9 ммоль) у диметилсульфоксиді (95 мл) за 190 °C протягом 20 годин. Забезпечували охолодження суміші, потім її виливали в 400 мл сольового розчину, підкислювали за допомогою HCl і екстрагували за допомогою 500 мл етилацетату. Органічні екстракти промивали сольовим розчином і висушували над безводним сульфатом магнію. Після фільтрації неочищений матеріал адсорбували на силікагелі та хроматографували на картриджі з 220 г діоксиду кремнію з елюванням сумішшю 3:1 етилацетат/етанол:гептан, від 10 до 70 %, з одержанням 13,54 г (91 %) указаної в заголовку сполуки.

Приклад 3b

45 3-Бром-4-(2,6-диметилфенокси)-N-метокси-N-метилбензамід

Приклад 3b одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 1j, шляхом заміни прикладом 3a прикладу 1i.

Приклад 3c

1-(3-Бром-4-(2,6-диметилфенокси)феніл)етанон

50 Спосіб А

До суміші прикладу 3b (1,19 г, 3,27 ммоль) у тетрагідрофурані (24 мл) додавали за допомогою шприца хлорид метилмагнію (3,0 М розчин у тетрагідрофурані, 1,4 мл, 4,20 ммоль) і суміш перемішували за температури навколишнього середовища. Через 90 хвилин розчин виливали в насичений водний розчин хлориду амонію й екстрагували етилацетатом (100 мл). Органічні речовини висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, етилацетат/гептан, від 0 до 100 %) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,631 г, вихід 61 %).

Спосіб В.

Перемішували суміш карбонату калію (4,78 г, 34,6 ммоль) 2,6-диметилфенолу (2,96 г, 24,19 ммоль) 1-(3-бром-4-фторфеніл)етанону (5 г, 23,04 ммоль) у диметилацетаміді (50 мл) за 80 °С протягом 1,5 години. Після охолодження до температури навколишнього середовища додавали воду (40 мл). Суміш екстрагували за допомогою етилацетату й об'єднану органічну фазу промивали водою, сольовим розчином і концентрували з одержанням указаної в заголовку сполуки (7,1 г, 22,24 ммоль, вихід 97 %).

Приклад 3d

2-(3-Бром-4-(2,6-диметилфенокси)феніл)пропан-2-ол

Спосіб А.

До розчину прикладу 3с (0,365 г, 1,144 ммоль) у тетрагідрофурані (10,00 мл) додавали за допомогою шприца хлорид метилмагнію (3,0 М розчин у тетрагідрофурані, 1 мл, 3,00 ммоль) і суміш перемішували за температури навколишнього середовища. Через 3,5 години розчин розподіляли між насиченим водним розчином хлориду амонію (50 мл) і етилацетатом (75 мл). Органічні речовини висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, етилацетат/гептан, від 0 до 100 %) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,247 г, вихід 64 %).

Спосіб В.

До розчину 2,6-диметилфенолу (11,53 г, 94 ммоль) і метил-3-бром-4-фторбензоату (20 г, 86 ммоль) у диметилсульфоксиді (80 мл) додавали карбонат цезію (41,9 г, 129 ммоль). Суміш перемішували за 80 °С в атмосфері азоту протягом 2 годин, охолоджували, розбавляли за допомогою 200 мл води та перемішували протягом 10 хвилин. Суміш переносили в ділильну лійку й екстрагували за допомогою 4×200 мл метил-трет-бутилового етеру. Органічні екстракти об'єднували, висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Під час очищення за допомогою хроматографії (діоксид кремнію, від 0 до 10 % етилацетату в гептанах) одержували метил-3-бром-4-(2,6-диметилфенокси)бензоат у вигляді масла, яке тверділо під час відстоювання (25,7 г, 82 %). До розчину даного матеріалу (11,08 г, 33,1 ммоль) у тетрагідрофурані (165 мл) в атмосфері азоту за 23 °С додавали по краплях бромід метилмагнію (33,1 мл, 99 ммоль, 3,0 М у діетиловому етері). Реакція була екзотермічною. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години із забезпеченням зниження внутрішньої температури до приблизно температури навколишнього середовища. Суміш виливали в холодний 5 % водний розчин хлориду амонію та розподіляли за допомогою 400 мл діетилового етеру. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Під час очищення за допомогою хроматографії (діоксид кремнію, від 0 до 25 % етилацетату в гептанах) одержували вказану в заголовку сполуку (9,0 г, 81 %).

Приклад 3e

4-(2-(2,6-Диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 3e одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 1m, шляхом заміни прикладом 3d прикладу 1l. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,21 (bds, 1H), 8,34 (t, J=5,4 Гц, 1H), 7,52 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,31 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,12 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,86 (d, J=2,1 Гц, 1H), 6,28 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,28 (m 2H), 2,02 (s, 6H), 1,44 (s, 6H), 1,12 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 474,2 (M+H)⁺.

Приклад 4

4-[2-(2,6-Диметилфенокси)-5-(1-гідроксициклопент-3-ен-1-іл)піридин-3-іл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 4a

1-(5-Бром-6-(2,6-диметилфенокси)піридин-3-іл)бут-3-ен-1-он

Приклад 4a одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 1k, шляхом заміни хлоридом алілмагнію хлориду метилмагнію.

Приклад 4b

4-(5-Бром-6-(2,6-диметилфенокси)піридин-3-іл)гепта-1,6-дієн-4-ол

Приклад 4b одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 1l, шляхом заміни прикладом 4a прикладу 1k і шляхом заміни хлоридом алілмагнію хлориду метилмагнію.

Приклад 4с

1-(5-Бром-6-(2,6-диметилфенокси)піридин-3-іл)циклопент-3-енол

У колбу з якорем магнітної мішалки поміщали (1,3-біс(2,4,6-триметилфеніл)-2-імідазолідиніліден)дихлор(фенілметилен)(трициклогексилфосфін)рутеній (21,5 мг, 0,025

ммоль), закривали перегородкою та продували азотом. Додавали розчин прикладу 4b (176 мг, 0,453 ммоль) у дегазованому 1,2-дихлоретані (4,5 мл) у реакційну ємність. Розчин перемішували за температури навколишнього середовища протягом 3 годин, концентрували та залишок поглинали за допомогою 4 мл дихлорметану, фільтрували через шприцевий фільтр і хроматографували (силікагель, етилацетат/гептани, від 0 до 100 %) з одержанням 0,138 г (85 %) указаної в заголовку сполуки.

Приклад 4d

4-(2-(2,6-Диметилфенокси)-5-(1-гідроксициклопент-3-ен-1-іл)піридин-3-іл)-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Сіль трифтороцтової кислоти прикладу 4d одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 1m, шляхом заміни прикладом 4c прикладу 1l. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,31 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,34 (t, J=5,3 Гц, 1H), 8,09 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,89 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,00 (dd, J=8,6, 6,0 Гц, 1H), 6,89 (d, J=2,2 Гц, 1H), 5,75 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,27 (m, 2H), 2,86-2,61 (m, 4H), 1,99 (s, 6H), 1,12 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 499,2 (M+H)⁺.

Приклад 5

4-[2-(2,6-Диметилфенокси)-5-(1-гідроксициклопент-3-ен-1-іл)феніл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 5a

1-(5-Бром-6-(2,6-диметилфенокси)піридин-3-іл)бут-3-ен-1-он

Приклад 5a одержували відповідно до способу А з прикладу 3c шляхом заміни хлоридом алілмагнію хлориду метилмагнію.

Приклад 5b

4-(3-Бром-4-(2,6-диметилфенокси)феніл)гепта-1,6-дієн-4-ол

Приклад 5b одержували відповідно до способу А з прикладу 3d, шляхом заміни прикладом 5a прикладу 3c і шляхом заміни хлоридом алілмагнію хлориду метилмагнію.

Приклад 5c

1-(5-Бром-6-(2,6-диметилфенокси)піридин-3-іл)циклопент-3-енол

Приклад 5c одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 4c, шляхом заміни прикладом 5b прикладу 4b.

Приклад 5d

4-(2-(2,6-Диметилфенокси)-5-(1-гідроксициклопент-3-ен-1-іл)феніл)-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 5d одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 1m, шляхом заміни прикладом 5c прикладу 1l. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,22 (bs, 1H), 8,34 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,28 (dd, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,18-6,97 (m, 2H), 6,88 (m, 1H), 6,31 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,73 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,26 (m, 2H), 2,75 (d, J=16,2 Гц, 2H), 2,56 (d, J=16,2 Гц, 2H), 2,03 (s, 6H), 1,12 (td, J=7,3, 1,9 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 498,1 (M+H)⁺.

Приклад 6

4-[2-(2,6-Диметилфенокси)-5-(1-гідроксициклопентил)піридин-3-іл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Додавали приклад 4d (48 мг, 0,096 ммоль) і тетрагідрофуран (10 мл) до 5 % Pd/C (вологий JM № 9) (9 мг, 0,038 ммоль) у ємність для роботи під тиском об'ємом 50 мл і струшували протягом 30 хвилин за тиску водню 30 фунтів/кв. дюйм і за температури навколишнього середовища. Суміш фільтрували та концентрували. Залишки очищали за допомогою HPLC з оберненою фазою (C18, градієнт CH₃CN/вода (0,1 % трифтороцтова кислота) від 0 до 100 %) з одержанням указаної в заголовку сполуки у вигляді солі трифтороцтової кислоти. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,31 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,34 (t, J=5,4 Гц, 1H), 8,11 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,92 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,11-6,93 (m, 2H), 6,88 (d, J=2,1 Гц, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,27 (m, 2H), 1,99 (s, 6H), 1,97-1,68 (m, 8H), 1,12 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI) маса/заряд 501,2 (M+H)⁺.

Приклад 7

4-[2-(2,6-Диметилфенокси)-5-(1-гідрокси-1-фенілпропіл)піридин-3-іл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

У ємність об'ємом 4 мл поміщали приклад 1j (75 мг, 0,20 ммоль) у тетрагідрофурані (1,5 мл) і обробляли бромідом фенілмагнію, 1,0 М розчин у тетрагідрофурані (0,3 мл, 0,3 ммоль), і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 3 годин. Через 3 години додавали водний розчин хлориду амонію та проміжну сполуку, яка являє собою кетон, екстрагували дихлорметаном із застосуванням фазового розділювача. Органічний шар концентрували. Одержаний залишок розчиняли в тетрагідрофурані (1,5 мл) і обробляли бромідом етилмагнію (3,0 М розчин у тетрагідрофурані, 0,1 мл, 0,32 ммоль) і забезпечували

перемішування одержаного за температури навколишнього середовища протягом 3 годин. Через 3 години додавали водний розчин хлориду амонію до реакційної суміші й екстрагували проміжну сполуку, яка являє собою третинний спирт, дихлорметаном із застосуванням фазового розділювача. Після фільтрації та видалення розчинника неочищений матеріал об'єднували з прикладом 1h (9 мг, 0,027 ммоль), фосфатом калію (20 мг, 0,027 ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладієм(0) (0,75 мг, 0,82 мкмоль) і 1,3,5,7-тетраметил-6-феніл-2,4,8-триокса-6-фосфоадамманом (0,70 мг, 0,0025 ммоль). Суміш продували азотом протягом 15 хвилин і розчиняли в дегазованій суміші 0,5 мл тетрагідрофурану і 0,1 мл води. Дану суміш нагрівали за 60 °С протягом 3 годин, фільтрували через діатомову землю та концентрували за зниженого тиску. Залишок розчиняли в суміші диметилсульфоксид/метанол 1:1 і очищали за допомогою HPLC з оберненою фазою на колонці Phenomenex Luna C8(2) 5 мкм 100Å AXIA (30 мм × 150 мм) із градієнтом ацетонітрилу (А) і 0,1 % трифтороцтової кислоти у воді (В), з витратою 50 мл/хв. (0-0,5 хв. 5 % А, 0,5-8,5 хв. лінійний градієнт 5-100 % А, 8,7-10,7 хв. 100 % А, 10,7-11,0 хв. лінійний градієнт 100-5 % А) з одержанням указаної в заголовку сполуки у вигляді солі трифтороцтової кислоти (3,8 мг, вихід 21 %).] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,06 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,85 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,31 (dd, J=8,4, 7,1 Гц, 2H), 7,22-7,17 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,04-6,99 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,28 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,28 (q, J=7,3 Гц, 2H), 1,94 (s, 6H), 1,12 (t, J=7,2 Гц, 3H), 0,78 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 551 (M+H)⁺.

Приклад 8

4-[2-(2,6-Диметилфенокси)-5-(2-гідроксибутан-2-іл)піридин-3-іл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Сіль трифтороцтової кислоти з прикладу 8 одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 7, шляхом заміни бромідом метилмагнію броміду фенілмагнію. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,05 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,08 (d, J=7,4 Гц, 2H), 7,03 (dd, J=8,4, 6,3 Гц, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,30 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,00 (s, 6H), 1,75 (dt, J=8,9, 6,7 Гц, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,13 (d, J=7,2 Гц, 3H), 0,76 (t, J=7,3 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 489 (M+H)⁺.

Приклад 9

4-{2-(2,6-Диметилфенокси)-5-[1-(4-фторфеніл)-1-гідроксипропіл]піридин-3-іл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Сіль трифтороцтової кислоти прикладу 9 одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 7, шляхом заміни бромідом 4-фторфенілмагнію броміду фенілмагнію. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,07 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,85 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,51 (dd, J=8,9, 5,5 Гц, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,13 (t, J=8,9 Гц, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,28 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,28 (d, J=7,4 Гц, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,13 (t, J=7,2 Гц, 3H), 0,78 (t, J=7,1 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 569 (M+H)⁺.

Приклад 10

4-[2-(2,6-Диметилфенокси)-5-(3-гідрокси-5-метилгексан-3-іл)піридин-3-іл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Сіль трифтороцтової кислоти з прикладу 10 одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 7, шляхом заміни бромідом 2-метил-1-пропілмагнію броміду фенілмагнію. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,98 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,84 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,10-6,98 (m, 3H), 6,86 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,27 (q, J=7,3 Гц, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,75 (ddd, J=25,4, 14,0, 6,6 Гц, 3H), 1,68-1,50 (m, 2H), 1,12 (t, J=7,2 Гц, 3H), 0,85 (d, J=6,5 Гц, 3H), 0,68 (t, J=7,3 Гц, 3H), 0,62 (d, J=6,5 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 531 (M+H)⁺.

Приклад 11

4-[5-(1-Циклопентил-1-гідроксипропіл)-2-(2,6-диметилфенокси)піридин-3-іл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Сіль трифтороцтової кислоти прикладу 11 одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 7, шляхом заміни бромідом циклопентилмагнію броміду фенілмагнію. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,00 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,86 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,07 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,04-6,97 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,28 (q, J=7,2 Гц, 2H), 7,04-6,97 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,28 (q, J=11,5, 7,1 Гц, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,47 (d, J=33,2 Гц, 3H), 1,27-1,20 (m, 1H), 1,13 (t, J=7,2 Гц, 3H), 0,66 (t, J=7,3 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 543 (M+H)⁺.

Приклад 12

4-[5-(1-Циклопропіл-1-гідроксипропіл)-2-(2,6-диметилфенокси)піридин-3-іл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Сіль трифтороцтової кислоти прикладу 12 одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 7, шляхом заміни бромідом циклопропілмагнію броміду фенілмагнію. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,07 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,91 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,91 (d, J=7,2 Гц, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,83 (dh, J=21,1, 7,3 Гц, 2H), 1,33-1,25 (m, 1H), 1,12 (t, J=7,2 Гц, 3H), 0,76 (q, J=7,4, 6,9 Гц, 3H), 0,43 (ddt, J=43,3, 9,1, 4,9 Гц, 2H), 0,31-0,21 (m, 2H). MS (ESI+) маса/заряд 515 (M+H) $^+$.

Приклад 13

4-[2-(2,6-Диметилфенокси)-5-(3-гідрокси-4-метилгексан-3-іл)піридин-3-іл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Сіль трифтороцтової кислоти прикладу 13 одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 7, шляхом заміни бромідом 2-бутилмагнію броміду фенілмагнію. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,96 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,42 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,07 (d, J=7,1 Гц, 2H), 7,04-6,98 (m, 1H), 6,88 (d, J=1,4 Гц, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,28 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,88-1,74 (m, 1H), 1,65 (d, J=8,2 Гц, 1H), 1,35 (s, 1H), 1,13 (t, J=7,2 Гц, 3H), 0,90-0,82 (m, 3H), 0,79 (t, J=7,1 Гц, 2H), 7,04-6,98 (m, 1H), 6,88 (d, J=14,7, 7,4 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 531 (M+H) $^+$.

Приклад 14

4-[2-(2,6-Диметилфенокси)-5-(3-гідрокси-1-фенілпентан-3-іл)піридин-3-іл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Сіль трифтороцтової кислоти прикладу 14 одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 7, шляхом заміни бромідом 2-фенілетилмагнію броміду фенілмагнію. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,06 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,26-7,18 (m, 2H), 7,15-7,10 (m, 3H), 7,07 (d, J=1,8 Гц, 2H), 7,03-6,98 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,28 (q, J=7,3 Гц, 2H), 2,65 (dq, J=12,4, 7,6, 6,5 Гц, 1H), 2,36-2,25 (m, 1H), 2,11-2,02 (m, 1H), 1,97 (s, 6H), 1,81 (dt, J=13,6, 6,8 Гц, 2H), 1,11 (t, J=7,2 Гц, 3H), 0,73 (t, J=7,3 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 579 (M+H) $^+$.

Приклад 15

4-[2-(2,6-Диметилфенокси)-5-[1-(4-фторфеніл)-2-гідроксибутан-2-іл]піридин-3-іл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Сіль трифтороцтової кислоти прикладу 15 одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 7, шляхом заміни бромідом 4-фторбензилмагнію броміду фенілмагнію. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,80 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,67 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,09-6,93 (m, 7H), 6,81 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,29 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,99 (q, J=13,5 Гц, 2H), 1,94 (s, 7H), 1,78 (dt, J=14,2, 7,2 Гц, 1H), 1,12 (t, J=7,2 Гц, 3H), 0,76 (t, J=7,3 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 514 (M+H) $^+$. MS (ESI+) 583 маса/заряд (M+H) $^+$.

Приклад 16

4-[2-(2,6-Диметилфенокси)-5-(1-гідрокси-1-фенілетил)піридин-3-іл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Сіль трифтороцтової кислоти прикладу 16 одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 7, шляхом заміни бромідом метилмагнію броміду етилмагнію. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,08 (s, 1H), 7,88 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,50 (d, J=7,5 Гц, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (t, J=7,6 Гц, 2H), 7,22 (t, J=7,3 Гц, 1H), 7,07 (d, J=7,3 Гц, 2H), 7,02 (dd, J=8,5, 6,1 Гц, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,30 (q, J=7,3 Гц, 2H), 7,02 (dd, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 536,9 (M+H) $^+$.

Приклад 17

4-[2-(2,6-Диметилфенокси)-5-[1-(4-фторфеніл)-1-гідроксиетил]піридин-3-іл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Сіль трифтороцтової кислоти прикладу 17 одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 7, шляхом заміни бромідом 4-фторфенілмагнію броміду фенілмагнію та шляхом заміни бромідом метилмагнію броміду етилмагнію. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,07 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,87 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,55-7,50 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,14 (t, J=8,9 Гц, 2H), 7,07 (d, J=6,7 Гц, 2H), 7,02 (dd, J=8,5, 6,1 Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,30 (q, J=7,3 Гц, 2H), 2,04 (s, 1H), 1,98 (s, 5H), 1,90 (s, 3H), 1,14 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 555,7 (M+H) $^+$.

Приклад 18

4-[2-(2,6-Диметилфенокси)-5-(2-гідрокси-4-метилпентан-2-іл)піридин-3-іл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Сіль трифтороцтової кислоти прикладу 18 одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 7, шляхом заміни бромідом 2-метил-1-пропілмагнію броміду фенілмагнію та шляхом заміни бромідом метилмагнію броміду етилмагнію. ^1H ЯМР

(500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,07 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,92 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,08 (d, J=7,4 Гц, 2H), 7,04-7,00 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,30 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,99 (s, 6H), 1,71-1,57 (m, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,14 (t, J=7,2 Гц, 3H), 0,85 (d, J=6,4 Гц, 3H), 0,70 (d, J=6,6 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 517 (M+H)⁺.

5 Приклад 19

4-[2-(2,6-Диметилфенокси)-5-(2-гідрокси-3-метилбутан-2-іл)піридин-3-іл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Сіль трифтороцтової кислоти прикладу 19 одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 7, шляхом заміни бромідом ізопропілмагнію броміду фенілмагнію та шляхом заміни бромідом метилмагнію броміду етилмагнію. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,07 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,87 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,55-7,50 (m, 2H), 5 7,09 (d, J=7,4 Гц, 2H), 7,04-6,99 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 6,9 (s, 1H) 3,30 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,99 (s, 6H), 1,91 (hept, J=6,8 Гц, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,18-1,09 (m, 3H), 0,84 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,77 (d, J=6,8 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 503 (M+H)⁺.

15 Приклад 20

4-[2-(2,6-Диметилфенокси)-5-(2-гідрокси-3-метилпентан-2-іл)піридин-3-іл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Сіль трифтороцтової кислоти прикладу 20 одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 7, шляхом заміни бромідом 2-бутилмагнію броміду фенілмагнію та шляхом заміни бромідом метилмагнію броміду етилмагнію. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,02 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,08 (d, 2H), 7,04-7,00 (m, 1H), 6,9 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,29 (t, J=7,3 Гц, 2H), 1,99 (s, 6H), 1,59-1,53 (m, 1H), 1,47 (d, J=11,7 Гц, 3H), 1,14 (d, J=7,2 Гц, 2H), 0,83-0,75 (m, 5H). MS (ESI+) маса/заряд 517 (M+H)⁺.

Приклад 21

25 4-[2-(2,6-Диметилфенокси)-5-(2-гідрокси-4-фенілбутан-2-іл)піридин-3-іл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Сіль трифтороцтової кислоти прикладу 21 одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 7, шляхом заміни бромідом 2-фенілетилмагнію броміду фенілмагнію та шляхом заміни бромідом метилмагнію броміду етилмагнію. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,13 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,96 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,26-7,21 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, 3H), 7,08 (d, J=7,9 Гц, 2H), 7,03 (dd, J=8,4, 6,3 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,29 (q, J=7,3 Гц, 2H), 2,65 (ddd, J=13,6, 11,0, 6,0 Гц, 1H), 2,41 (ddd, J=13,4, 11,0, 5,6 Гц, 1H), 2,07-2,03 (m, 1H), 2,00 (s, 6H), 1,56 (s, 3H), 1,14 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 565 (M+H)⁺.

Приклад 22

35 4-[2-(2,6-Диметилфенокси)-5-[1-(4-фторфеніл)-2-гідроксипропан-2-іл]піридин-3-іл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Сіль трифтороцтової кислоти прикладу 22 одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 7, шляхом заміни бромідом 4-фторбензилмагнію броміду фенілмагнію та шляхом заміни бромідом метилмагнію броміду етилмагнію. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,88 (s, 1H), 7,77 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,08 (d, J=7,4 Гц, 2H), 7,04-6,96 (m, 5H), 6,88 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,30 (q, J=7,3 Гц, 2H), 3,03-2,93 (m, 2H), 1,98 (s, 6H), 1,53 (s, 3H), 1,15 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 568,9 (M+H)⁺.

Приклад 23

45 4-[5-[Циклопропіл(4-фторфеніл)гідроксиметил]-2-(2,6-диметилфенокси)піридин-3-іл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Сіль трифтороцтової кислоти прикладу 23 одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 7, шляхом заміни бромідом 4-фторфенілмагнію броміду фенілмагнію та шляхом заміни бромідом циклопропілмагнію броміду етилмагнію. ¹H ЯМР (400 МГц, Піридин-d₅) δ 8,46 (s, 1H), 8,31 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,11-6,98 (m, 6H), 3,59 (s, 3H), 3,58-3,51 (m, 2H), 2,15 (s, 7H), 1,81 (tt, J=8,2, 5,4 Гц, 1H), 1,20 (t, J=7,2 Гц, 3H), 0,90-0,75 (m, 2H), 0,62 (dtdd, J=26,5, 9,1, 5,3, 3,7 Гц, 2H). MS (ESI+) маса/заряд 581 (M+H)⁺.

Приклад 24

55 4-[5-[Циклопентил(циклопропіл)гідроксиметил]-2-(2,6-диметилфенокси)піридин-3-іл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Сіль трифтороцтової кислоти прикладу 24 одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 7, шляхом заміни бромідом циклопентилмагнію броміду фенілмагнію та шляхом заміни бромідом циклопропілмагнію броміду етилмагнію. ¹H ЯМР (400 МГц, Піридин-d₅) δ 8,47 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,36 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,25 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,08-7,03 (m, 2H), 7,03-6,96 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,55 (td, J=7,2, 5,6 Гц, 2H), 2,64 (h,

J=9,0, 8,6 Гц, 1H), 2,17 (s, 6H), 1,85 (dt, J=9,6, 6,6 Гц, 2H), 1,75-1,40 (m, 7H), 1,18 (t, J=7,2 Гц, 3H), 0,88 (ddd, J=9,1, 5,4, 3,7 Гц, 1H), 0,57-0,31 (m, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 555 (M+H)⁺.

Приклад 25

4-{5-[Дициклопропіл(гідрокси)метил]-2-(2,6-диметилфеноксипіридин-3-іл)-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Сіль трифтороцтової кислоти прикладу 25 одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 7, шляхом заміни бромідом циклопропілмагнію броміду фенілмагнію та шляхом заміни бромідом циклопропілмагнію броміду етил магнію ¹H ЯМР (400 МГц, Піридин-d₅) δ 8,58 (s, 1H), 8,48 (d, J=0,7 Гц, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,23 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,06 (d, J=10,3 Гц, 2H), 7,03-6,98 (m, 1H), 3,65 (d, J=10,0 Гц, 3H), 3,59-3,51 (m, 2H), 2,16 (d, J=3,2 Гц, 6H), 1,43-1,29 (m, 1H), 1,19 (t, J=7,2 Гц, 3H), 0,88-0,78 (m, 2H), 0,72 (dtd, J=9,5, 5,5, 3,9 Гц, 2H), 0,54 (ddd, J=9,4, 7,4, 4,6 Гц, 2H), 0,42 (tdd, J=9,1, 5,6, 3,9 Гц, 2H). MS (ESI+) маса/заряд 527 (M+H)⁺.

Приклад 26

4-[5-(1-Циклопропіл-1-гідрокси-2-метилпропіл)-2-(2,6-диметилфеноксипіридин-3-іл)-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Сіль трифтороцтової кислоти прикладу 26 одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 7, шляхом заміни бромідом ізопропілмагнію броміду фенілмагнію та шляхом заміни бромідом циклопропілмагнію броміду етилмагнію. ¹H ЯМР (400 МГц, Піридин-d₅) δ 8,45 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,33 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,24 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,01 (d, J=5,9 Гц, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,59-3,50 (m, 2H), 2,17 (s, 6H), 1,50-1,40 (m, 1H), 1,20-1,13 (t, 3H), 1,12 (d, 3H), 1,06 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,98-0,90 (m, 1H), 0,58-0,50 (m, 1H), 0,50-0,43 (m, 1H), 0,4-0,38 (m, 1H). MS (ESI+) маса/заряд 529 (M+H)⁺.

Приклад 27

4-[5-(1-Циклопропіл-1-гідрокси-2-метилбутил)-2-(2,6-диметилфеноксипіридин-3-іл)-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Сіль трифтороцтової кислоти прикладу 27 одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 7, шляхом заміни бромідом 2-бутилмагнію броміду фенілмагнію та шляхом заміни бромідом циклопропілмагнію броміду етилмагнію. ¹H ЯМР (400 МГц, Піридин-d₅) δ 8,47 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,35 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,07 (d, J=7,0 Гц, 2H), 7,05-6,95 (m, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,57-3,50 (m, 2H), 2,17 (s, 7H), 2,06 (td, J=6,9, 3,6 Гц, 2H), 1,58-1,39 (m, 1H), 1,32-1,19 (m, 2H), 1,17 (d, J=12 Гц, 3H), 1,10 (dd, J=12,8, 6,9 Гц, 3H), 0,98-0,87 (m, 4H), 0,61-0,43 (m, 2H), 0,43-0,34 (m, 1H). MS (ESI+) маса/заряд 543 (M+H)⁺.

Приклад 28

N-Етил-4-{5-(2-гідроксипропан-2-іл)-2-[2-метил-6-(трифторметил)феноксифеніл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 28а

2-(Бензилокси)-1-метил-3-(трифторметил)бензол

Фенілметанол (3,24 г, 30,0 ммоль) в 1-метилпіролідин-2-оні (25 мл) обробляли 60 % розчином гідриду натрію в маслі (2,40 г, 60,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 10 хвилин. У даний розчин додавали 2-фтор-1-метил-3-(трифторметил)бензол (1,781 г, 10 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 100 °С протягом 4 годин. Після охолодження реакційну суміш розподіляли між водою та етилацетатом. Водний шар екстрагували три рази за допомогою додаткової кількості етилацетату. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, розділяли, висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на діоксиді кремнію з елюванням 5 % етилацетатом у гептанах з одержанням указаної в заголовку сполуки (1,56 г, 5,86 ммоль, вихід 58,6 %) у вигляді безбарвного масла.

Приклад 28b

2-Метил-6-(трифторметил)фенол

Приклад 28а (1,1 г, 4,13 ммоль) і метанол (25 мл) додавали до 20 % Pd(OH)₂ на вугіллі (вологий, 0,22 г, 0,16 ммоль) у ємності для роботи під тиском об'ємом 50 мл і перемішували протягом 3 годин за тиску водню 30 фунтів/кв. дюйм і за 50 °С. Після охолодження тверду речовину видаляли за допомогою фільтрації. Фільтрат концентрували за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,35 г, 1,987 ммоль, 48 %).

Приклад 28с

Метил-3-бром-4-(2-метил-6-(трифторметил)феноксифеніл)бензоат

Нагрівали суміш метил-3-бром-4-фторбензоату (0,280 г, 1,2 ммоль), прикладу 28b (0,211 г, 1,200 ммоль) і карбонату цезію (0,391 г, 1,200 ммоль) у диметилсульфоксиді (5 мл) за 110 °С протягом ночі. Після охолодження реакційну суміш розподіляли між водою та етилацетатом.

Водний шар екстрагували три рази за допомогою додаткової кількості етилацетату. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, розділяли, висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на діоксиді кремнію з елююванням 20 % етилацетатом у гептанах з одержанням

5
вказаної в заголовку сполуки (0,08 г, 0,206 ммоль, вихід 17,1 %).

Приклад 28d

2-(3-Бром-4-(2-метил-6-(трифторметил)фенокси)феніл)пропан-2-ол

Обробляли приклад 28с (0,08 г, 0,206 ммоль) у тетрагідрофурані (5 мл) хлоридом метилмагнію (0,685 мл, 2,056 ммоль) за 0 °С. Реакційну суміш перемішували за температури

10

навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш гасили насиченим водним розчином хлориду амонію та розподіляли між водою та етилацетатом. Водний шар екстрагували три рази за допомогою додаткової кількості етилацетату. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, розділяли, висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (діоксид

15

кремнію з елююванням 20 % етилацетатом у гептанах) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,056 г, 0,144 ммоль, вихід 70,0 %).

Приклад 28e

N-Етил-4-{5-(2-гідроксипропан-2-іл)-2-[2-метил-6-(трифторметил)фенокси]феніл}-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

20

Нагрівали суміш прикладу 1h (0,069 г, 0,2 ммоль), прикладу 28d (0,078 г, 0,200 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (0,023 г, 0,020 ммоль) і фториду цезію (0,091 г, 0,600 ммоль) в 1,2-диметоксиетані (1 мл) і метанолі (0,500 мл) за 120 °С протягом 40 хвилин у мікрохвильовому реакторі. Після охолодження реакційну суміш розподіляли між водою та етилацетатом. Водний шар екстрагували три рази за допомогою додаткової кількості етилацетату. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, розділяли, висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, 5 % метанолу в етилацетаті) з одержанням неочищеного продукту, який потім очищали за допомогою препаративної HPLC з оберненою фазою (колонка C18, градієнт CH₃CN/вода (0,1 % трифтороцтової кислоти), від 20 до 80 %) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,039 г, 0,074 ммоль, вихід 37,0 %). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,25 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,35 (t, J=5,3 Гц, 1H), 7,72-7,53 (m, 3H), 7,42-7,21 (m, 3H), 6,81 (d, J=2,2 Гц, 1H), 6,33 (d, J=8,7 Гц, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,27 (qdd, J=7,2, 4,9, 2,4 Гц, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,45 (s, 6H), 1,12 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 528,1 (M+H)⁺.

25

30

Приклад 29

4-[2-(2-Хлор-6-метилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

35

Приклад 29a

Метил-5-бром-6-(2-хлор-6-метилфенокси)нікотинат

Суміш 2-хлор-6-метилфенолу (1,195 г, 8,38 ммоль), метил-5-бром-6-хлорнікотинату (2 г, 7,98 ммоль) і карбонату цезію (2,60 г, 7,98 ммоль) у безводному диметилсульфоксиді (20 мл) перемішували за 80 °С протягом 1,5 години. Після охолодження до температури навколишнього середовища в суміш додавали воду (40 мл) і осаджений продукт збирали за допомогою фільтрації та висушували з одержанням указаної в заголовку сполуки (2,6 г, 7,29 ммоль, вихід 91 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

40

45

Приклад 29b

2-(5-Бром-6-(2-хлор-6-метилфенокси)піридин-3-іл)пропан-2-ол

До розчину прикладу 29a (1 г, 2,80 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (10 мл) за 0 °С додавали по краплях 1 М бромід метилмагнію (14,02 ммоль) у тетрагідрофурані та суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин. Реакційну суміш обережно гасили насиченим водним розчином хлориду амонію (20 мл) і екстрагували етилацетатом (20мл × 3). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином (20 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували до сухого стану з одержанням указаної в заголовку сполуки (1 г, 2,80 ммоль, вихід 100 %).

50

Приклад 29c

4-(2-(2-Хлор-6-метилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

55

Приклад 29с одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 1m, шляхом заміни прикладом 29b прикладу 1l. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,30 (s, 1H), 8,36 (t, J=5,4 Гц, 1H), 8,11 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,99 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,35 (dd, J=7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,31-7,21 (m, 1H), 7,16 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 3,61 (s, 3H),

60

3,28 (td, J=7,2, 5,3 Гц, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,49 (s, 6H), 1,12 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 495,2 (M+H)⁺.

Приклад 30

4-[2-(2-Хлор-6-метилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 30a

Метил-3-бром-4-(2-хлор-6-метилфенокси)бензоат

Перемішували суміш карбонату цезію (839 мг, 2,57 ммоль), 2-хлор-6-метилфенолу (294 мг, 2,060 ммоль) і метил-3-бром-4-фторбензоату (400 мг, 1,716 ммоль) у диметилсульфоксиді (5 мл) за 100 °С протягом 1 години в атмосфері азоту. Після охолодження до температури навколишнього середовища додавали воду (50 мл). Одержану суміш двічі екстрагували етилацетатом (50 мл). Органічні шари об'єднували та висушували над безводним сульфатом натрію. Після фільтрації та видалення розчинника неочищений матеріал очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, етилацетат/петролейний етер, від 0 до 50 %) з одержанням

указаної в заголовку сполуки (400 мг, вихід 65,5 %).

Приклад 30b

2-(3-Бром-4-(2-хлор-6-метилфенокси)феніл)пропан-2-ол

Приклад 30b одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 29b, шляхом заміни прикладом 30a прикладу 29a.

Приклад 30c

4-[2-(2-Хлор-6-метилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 30c одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 1m, шляхом заміни прикладом 30b прикладу 1l. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,23 (s, 1H), 8,34 (bs, 1H), 7,53 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,45-7,25 (m, 4H), 7,19 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,30 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,01 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,30-3,21 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,44 (s, 6H), 1,11 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 494,2 (M+H)⁺.

Приклад 31

N-трет-бутил-4-[2-(2-хлор-6-метилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Розчиняли суміш прикладу 30b (95 мг, 0,268 ммоль), карбонату натрію (85 мг, 0,804 ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (24,5 мг, 0,027 ммоль), прикладу 32c (100 мг, 0,268 ммоль) і 1,3,5,7-тетраметил-6-феніл-2,4,8-триокса-6-фосфаадамтану (9,40 мг, 0,032 ммоль) у тетрагідрофурані (4 мл) і воді (1 мл). Суміш нагрівали за 60 °С протягом 3 годин в атмосфері азоту. Суміш охолоджували до температури навколишнього середовища і фільтрували та фільтрат екстрагували етилацетатом. Органічний шар розділяли та висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували та випарювали. Неочищений залишок розчиняли в диметилсульфоксиді й очищали за допомогою препаративної HPLC (колонка: Waters HSS C18, 2,1 * 50 мм, 1,8 мкм; рухома фаза А: вода/10 ммоль NH₄HCO₃, рухома фаза В: ацетонітрил; витрата: 25 мл/хв.; градієнт: від 25 % В до 50 % В за 5 хв., утримування 0,5 хв.; 254 нм) з одержанням указаної в заголовку сполуки (18,9 мг, 0,036 ммоль, вихід 13,5 %). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,36 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,54 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,41 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,19 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,91 (d, J=2,1 Гц, 1H), 6,29 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,01 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,44 (s, 6H), 1,36 (s, 9H). MS (ESI+) маса/заряд 522,2 (M+H)⁺.

Приклад 32

N-трет-бутил-4-[2-(2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 32a

4-Бром-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбонова кислота

У круглодонну колбу об'ємом 500 мл поміщали приклад 1f (7,9 г, 17,43 ммоль) і діоксан (100 мл). У даний розчин додавали 2 М NaOH (34,9 мл, 69,7 ммоль) і реакційну суміш нагрівали за 80 °С протягом 2 годин. Після охолодження реакційну суміш розбавляли за допомогою HCl (0,1 н.) до досягнення рН 2. Потім по краплях додавали 1 н. HCl із пониженням рН до приблизно 1. Одержану суміш енергійно перемішували протягом приблизно однієї години. Суміш фільтрували й одержану тверду речовину промивали водою та висушували з одержанням указаної в заголовку сполуки (4,44 г, вихід 94 %).

Приклад 32b

4-Бром-N-(трет-бутил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

До зависі прикладу 32a (2,98 г, 11,0 ммоль) у дихлорметані (30 мл) додавали 4 краплини диметилформаміду з наступним додаванням оксалілхлориду (1,93 мл, 22,0 ммоль). Суміш

перемішували за температури навколишнього середовища протягом 3 годин і концентрували. До залишку додавали тетрагідрофуран (30 мл) і 2-метилпропан-2-амін (3,47 мл, 33,0 ммоль) і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 1 години. Суміш розподіляли за допомогою етилацетату та води. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували за допомогою безводного сульфату натрію, фільтрували та концентрували. Одержаний залишок розтирали з етилацетатом/гептанами (1:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (3,35 г, 10,27 ммоль, 93 %).

Приклад 32с

N-(Трет-бутил)-6-метил-7-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-е]піридин-2-карбоксамід

Дегазували суміш безводного ацетату калію (26,6 г, 271 ммоль), прикладу 32b (29,5 г, 90 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (45,9 г, 181 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) (2,85 г, 3,62 ммоль) і 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфенілу (1,725 г, 3,62 ммоль) у потоці азоту. До даної суміші додавали дегазований безводний 2-метилтетрагідрофуран (1 л). Одержану завись жовтого кольору нагрівали за 80 °С протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища і потім розбавляли водою (500 мл) і етилацетатом (500 мл) і перемішували протягом 90 хвилин із 1,8 г (3,0 еквіваленти в перерахунку на кількість молей паладію) піролідіндитіокарбамату амонію. Одержану суміш фільтрували через діатомову землю і шар діатомової землі ополіскували етилацетатом. Фільтрат промивали сольовим розчином. Органічний шар змішували з приблизно 20 г SiliaMetS Thiol® (тіол, приєднаний до діоксиду кремнію за допомогою алкільного ланцюга, поглинач паладію від Silicycle) і дану суміш перемішували протягом приблизно однієї години. Суміш висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою Grace Reveleris X2 MPLC із застосуванням колонки Teledyne-Isco RediSep Rf Gold із силікагелем 750 г з елюванням етилацетатом/гептаном, від 50 % до 60 %, до 70 %, до 80 %, з одержанням указаної в заголовку сполуки. Даний матеріал піддавали дії ультразвуку в 250 мл етилацетату/гептану, 20 %. Тверду речовину збирали за допомогою фільтрації, промивали етилацетатом/гептаном, 20 %, і висушували з одержанням указаної в заголовку сполуки (17,6 г, вихід 52 %).

Приклад 32d

N-трет-бутил-4-[2-(2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Потік газоподібного азоту продували через суміш прикладу 32с (15,0 г, 40,2 ммоль), прикладу 3d (16,2 г, 48,2 ммоль), 1,3,5,7-тетраметил-6-феніл-2,4,8-триокса-6-фосфаадаммантану (1,175 г, 4,02 ммоль), фосфату калію (21,33 г, 100 ммоль) і трис(добензиліденацетон)дипаладію (1,104 г, 1,206 ммоль) протягом однієї години. У той самий час у колбі об'ємом 1 л змішували безводний діоксан (300 мл) і воду (75 мл). Даний розчин дегазували протягом однієї години шляхом барботування через нього азоту. Через одну годину розчинники переносили за допомогою канюлі в суміш дегазованих твердих речовин. У міру того як додавали розчинники, спостерігали екзотермічний ефект, і температура підвищувалася від 20,5 °С до 32,0 °С. Коли реакційну суміш достатньо перемішали, її нагрівали за 80 °С протягом 2,5 годин. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища та розбавляли етилацетатом і водою. Суміш перемішували протягом однієї години з приблизно 600 мг (3,0 еквіваленти на основі кількості молей паладію) піролідіндитіокарбамату амонію. Одержану суміш фільтрували через діатомову землю. Шар діатомової землі промивали етилацетатом. Одержаний фільтрат виливали в ділильну лійку і суміш додатково розбавляли етилацетатом і сольовим розчином. Органічний шар промивали водою (2X) і сольовим розчином. Органічний шар висушували за допомогою безводного сульфату натрію, фільтрували та концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою Grace Reveleris X2 MPLC із застосуванням колонки Teledyne Isco RediSep Rf Gold із силікагелем 330 г з елюванням від 70 % до 80 %, до 90 % етилацетату/гептанів, до 100 % етилацетату. Одержаний у результаті очищений матеріал розчиняли з нагріванням у етанолі, концентрували за зниженого тиску та висушували з одержанням указаної в заголовку сполуки (18,0 г, вихід 89 %). ¹H ЯМР (501 МГц, DMSO-d₆) δ 12,34 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,52 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,28 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,10 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,03 (dd, J=8,3, 6,6 Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,26 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,97 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,00 (s, 6H), 1,42 (s, 6H), 1,35 (s, 9H). MS (ESI+) маса/заряд 502,1 (M+H)⁺.

Приклад 33

N-трет-бутил-4-[2',4'-дифтор-4-(2-гідроксипропан-2-іл)[1,1'-біфеніл]-2-іл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 33а

Метил-2',4'-дифтор-2-нітро-[1,1'-біфеніл]-4-карбоксилат

Об'єднували суміш метил-4-бром-3-нітробензоату (750 мг, 2,88 ммоль), (2,4-дифторфеніл)боронової кислоти (683 мг, 4,33 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (333 мг, 0,288 ммоль) і карбонату натрію (611 мг, 5,77 ммоль) у діоксані (15 мл) і воді (4 мл), барботували газоподібним азотом протягом 10 хвилин і нагрівали за 90 °С в атмосфері азоту протягом 2 годин. Суміш охолоджували до температури навколишнього середовища і розподіляли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над безводним сульфатом натрію, обробляли діатомовою землею, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії (силікагель, від 0 до 100 % етилацетату в петролейному етері) з одержанням указаної в заголовку сполуки (510 мг, 1,739 ммоль, вихід 60,3 %).

Приклад 33б

Метил-2-аміно-2',4'-дифтор-[1,1'-біфеніл]-4-карбоксилат

Об'єднували приклад 33а (450 мг, 1,535 ммоль), цинк (1003 мг, 15,35 ммоль) і гідрохлорид аміаку (821 мг, 15,35 ммоль) у тетрагідрофурані (4 мл), метанолі (1 мл) і воді (1 мл) за ретельного перемішування за 26 °С протягом 3 годин. Суміш фільтрували через шар діатомової землі з видаленням твердих речовин. Шар декілька разів ополіскували метанолом і тетрагідрофураном. Фільтрат концентрували та залишок розподіляли між етилацетатом і водою. Етилацетатний шар промивали сольовим розчином, висушували (безводний сульфат натрію), фільтрували та концентрували з одержанням указаної в заголовку сполуки (380 мг, 1,444 ммоль, вихід 94 %).

Приклад 33с

Метил-2',4'-дифтор-2-йод-[1,1'-біфеніл]-4-карбоксилат

Розчин прикладу 33б (200 мг, 0,760 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) за 0 °С обробляли концентрованою HCl (27,7 мг, 0,760 ммоль) і перемішували протягом 15 хвилин і потім обробляли розчином нітриту натрію (62,9 мг, 0,912 ммоль) у воді (2 мл). Суміш перемішували протягом 1 години за 0 °С, обробляли розчином йодиду калію (252 мг, 1,52 ммоль) у воді (2 мл) і перемішували протягом 1 години за температури навколишнього середовища. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали насиченим розчином тіосульфату натрію, водою та сольовим розчином, висушували (безводний сульфат магнію), фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (гексан) з одержанням указаної в заголовку сполуки (300 мг, 0,642 ммоль, вихід 84 %).

Приклад 33д

2-(2',4'-Дифтор-2-йод-[1,1'-біфеніл]-4-іл)пропан-2-ол

Перемішували суміш прикладу 33с (100 мг, 0,267 ммоль) у тетрагідрофурані (10 мл) за -10 °С. У даний розчин повільно додавали бромід метилмагнію (0,356 мл, 1,069 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 25 °С протягом ночі. Суміш розбавляли етиловим етером, промивали за допомогою 20 мл води (двічі) та сольового розчину. Органічний шар висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = 33/1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (50 мг, 0,134 ммоль, вихід 50,0 %).

Приклад 33е

N-трет-бутил-4-[2',4'-дифтор-4-(2-гідроксипропан-2-іл) [1,1'-біфеніл]-2-іл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 33е одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 32d, шляхом заміни прикладом 33д прикладу 3d. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,67 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,62 (dd, J=8,0, 2,1 Гц, 1H), 7,41 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,30-7,21 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,86-6,77 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,63 (s, 6H), 1,45 (s, 9H). MS (ESI+) маса/заряд 494,2 (M+H)⁺.

Приклад 34

N-(2,2-Дифтор-1-метилциклопропіл)-4-[2-(2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 34а

4-Бром-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбонілхлорид

Обробляли приклад 32а (1,0 г, 3,69 ммоль) у дихлорметані (18,45 мл) в атмосфері азоту N,N-диметилформамідом (0,057 мл, 0,738 ммоль) із наступним додаванням по краплях оксалілдіхлориду (0,969 мл, 11,07 ммоль). Реакційну суміш перемішували в атмосфері азоту за температури навколишнього середовища протягом 3 годин і концентрували. Залишок ще три

рази піддавали азеотропній перегонці із сумішшю дихлорметан/толуол 1:1 з одержанням
указаної в заголовку сполуки (1,06 г, 99 %), яку застосовували без очищення.

Приклад 34b

4-Бром-N-(2,2-дифтор-1-метилциклопропіл)-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]
5 піридин-2-карбоксамід

Обробляли по краплях суміш прикладу 34a (1,06 г, 3,69 ммоль) і 2,2-дифтор-1-
метилциклопропанаміну гідрохлориду (0,636 г, 4,43 ммоль) у тетрагідрофурані (24,59 мл) в
атмосфері азоту N-етил-N-ізопропілпропан-2-аміном (6,44 мл, 36,9 ммоль). Реакційну суміш
10 перемішували в атмосфері азоту за температури навколишнього середовища протягом 18
годин. Суміш розподіляли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали насиченим
водним розчином хлориду натрію, висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували
та концентрували. Під час очищення шляхом розтирання (дихлорметан/гептани 2:1)
одержували вказану в заголовку сполуку (0,688 г, 52 %).

Приклад 34c

15 N-(2,2-Дифтор-1-метилциклопропіл)-6-метил-7-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-
діоксаборолан-2-іл)-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Об'єднували дициклогексил-(2',4',6'-триізопропіл-[1,1'-біфеніл]-2-іл)фосфін (0,109 г, 0,229
ммоль), ацетат калію (0,750 г, 7,64 ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (0,052 г,
0,057 ммоль), приклад 34b (0,688 г, 1,910 ммоль) і 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-
20 діоксаборолан) (1,455 г, 5,73 ммоль) у діоксані (9,55 мл) і барботували аргоном протягом 15
хвилин. Потім суміш нагрівали в атмосфері азоту протягом 18 годин за 80 °С, охолоджували та
розподіляли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали насиченим водним
розчином хлориду натрію, висушували (безводний сульфат натрію), обробляли 3-
меркаптопропіл-функціоналізованим силікагелем, фільтрували та концентрували. Під час
25 очищення за допомогою хроматографії (силікагель, від 20 до 100 % етилацетату в гептанах)
одержували неочищений необхідний продукт. Під час розтирання в мінімальному об'ємі
гептани/діетиловий етер 9:1 одержували вказану в заголовку сполуку (0,362 г, 46 %).

Приклад 34d

30 N-(2,2-Дифтор-1-метилциклопропіл)-4-[2-(2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-
іл)піридин-3-іл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Об'єднували приклад 34c (0,06 г, 0,147 ммоль), приклад 11 (0,059 г, 0,177 ммоль),
трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (4,05 мг, 4,42 мкмоль), 1,3,5,7-тетраметил-6-феніл-2,4,8-
триокса-6-фосфаадамтан (4,31 мг, 0,015 ммоль) і карбонат натрію (0,062 г, 0,589 ммоль) і
35 барботували аргоном протягом 15 хвилин. У той самий час розчин тетрагідрофуран/вода 4:1
(1,0 мл) барботували азотом протягом 15 хвилин і переносили за допомогою шприца
в реакційну ємність в атмосфері аргону. Суміш перемішували протягом 3 годин в атмосфері
аргону за 60 °С, охолоджували та розподіляли між етилацетатом і водою. Органічний шар
промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над безводним
сульфатом натрію, обробляли 3-меркаптопропіл-функціоналізованим силікагелем, фільтрували
40 та концентрували. Під час очищення за допомогою HPLC з оберненою фазою (C18, CH₃CN/вода
(0,1 % трифтороцтова кислота), від 0 до 100 %) одержували вказану в заголовку сполуку (0,066
г, 83 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,38 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,77 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,08 (d,
J=2,4 Гц, 1H), 7,92 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,07-6,89 (m, 4H), 3,59 (s, 3H), 1,96 (s, 6H), 1,72-
1,54 (m, 2H), 1,46 (s, 6H), 1,43 (d, J=2,5 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 537 [M+H]⁺.

45 Приклад 35

N-Етил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-6-метил-7-оксо-
6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 35a

4-Фтор-2,6-диметилфенол

50 Охолоджували розчин 2-бром-5-фтор-1,3-диметилбензолу (25 г, 123 ммоль) у
тетрагідрофурані (300 мл) до -78 °С і додавали по краплях н-бутиллітій (59,1 мл, 148 ммоль) із
такою швидкістю, за якої зберігалася внутрішня температура на рівні -75 °С або нижче. Суміш
перемішували протягом 2 годин і потім додавали триметилборат (16,51 мл, 148 ммоль) і суміш
55 перемішували протягом 3 годин за -78 °С, потім нагрівали до температури навколишнього
середовища. Через 4 години суміш охолоджували до -10 °С і додавали попередньо
охолоджений розчин NaOH (7,39 г, 185 ммоль) і 30 % пероксид водню (201 мл, 1970 ммоль).
Після завершення додавання забезпечували нагрівання суміші до температури навколишнього
середовища протягом ночі. рН суміші доводили до рН 1 за допомогою 2 М HCl. Додавали 400
мл етилового етеру і 200 мл води та шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою 3
60 × 200 мл етеру й об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином NaHCO₃ і насиченим

розчином N_2O_3 , потім перемішували з насиченим водним розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (200 мл) протягом 15 хвилин. Органічну фазу висушували за допомогою безводного сульфату магнію, фільтрували та концентрували. Залишки поглинали за допомогою суміші діетиловий етер/пентан 1/1 і пропускали через шар діоксиду кремнію. Під час концентрування фільтрату

5 одержували 11,47 г (67 %) указаної в заголовку сполуки.

Приклад 35b

Метил-3-бром-4-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)бензоат

До розчину прикладу 35a (1,86 г, 13,27 ммоль) і метил-3-бром-4-фторбензоату (2,099 мл, 14,20 ммоль) у диметилсульфоксиді (14 мл) додавали карбонат цезію (6,49 г, 19,91 ммоль). Суміш нагрівали за 80 °C протягом 2 годин, охолоджували та розбавляли водою (100 мл), потім екстрагували метил-трет-бутиловим етером (200 мл). Водну фазу екстрагували за допомогою

10

додаткових порцій (2 × 100 мл) метил-трет-бутилового етеру. Об'єднані органічні речовини висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Неочищений матеріал очищали за допомогою хроматографії (силікагель, елювання етилацетатом/гептанами, від 0 до 25 %) з одержанням 4,56 г (97 %) указаної в заголовку

15

сполуки.

Приклад 35c

2-(3-Бром-4-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)феніл)пропан-2-ол

Поміщали колбу, яка містила розчин прикладу 35b (2,49 г, 7,05 ммоль) у тетрагідрофурані (28,0 мл), на водяну баню і потім обробляли 3 М розчином броміду метилмагнію в тетрагідрофурані (7,0 мл, 21,00 ммоль). Через 30 хвилин суміш гасили шляхом додавання 100 мл водного розчину хлориду амонію та розподіляли за допомогою 100 мл діетилового етеру. Органічні речовини промивали водою та висушували над безводним сульфатом натрію. Після фільтрації та видалення розчинника неочищений матеріал хроматографували (картридж із діоксидом кремнію, етилацетат/гептани, від 0 до 100 %) з одержанням 2,056 г (83 %) указаної в заголовку

20

25

сполуки.

Приклад 35d

N-Етил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-c]піридин-2-карбоксамід

30

Спосіб А.

Дегазували суміш прикладу 35c, прикладу 1h (0,280 г, 0,810 ммоль), 1,3,5,7-тетраметил-6-феніл-2,4,8-триокса-6-фосфаадаммантану (0,021 г, 0,073 ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (4) (0,017 г, 0,019 ммоль) і фосфату калію (0,331 г, 1,557 ммоль) у діоксані (4 мл) і воді (1 мл) і знову шість разів заповнювали азотом. Реакційну суміш нагрівали за 60 °C протягом 12 годин. Реакційну суміш розподіляли між водою та етилацетатом. Водний шар екстрагували за допомогою додаткової кількості етилацетату (3×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі з елюванням 5 % метанолом в етилацетаті. Неочищений продукт додатково очищали за допомогою препаративної HPLC з оберненою фазою (C18, градієнт $\text{CH}_3\text{CN}/\text{вода}$ (0,1 % трифтороцтова кислота), від 20 до 80 %). Необхідні фракції об'єднували та сублімували з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,14 г, 0,285 ммоль, вихід 45,7 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,20 (s, 1H), 8,32 (t, J=5,3 Гц, 1H), 7,50 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,46-7,21 (m, 2H), 6,96 (d, J=8,9 Гц, 2H), 6,83 (d, J=2,3 Гц, 1H), 6,29 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,24 (dt, J=12,6, 6,2 Гц, 2H), 2,00 (s, 6H), 1,42 (s, 6H), 1,10 (t, J=7,2 Гц, 2H). MS (ESI+) маса/заряд 492,2 (M+H)⁺.

35

40

45

Спосіб В.

Стадія 1. Одержання етил-4-(2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-6-метил-7-оксо-1-тозил-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-c]піридин-2-карбоксилату

50

У тригорлу колбу поміщали якір магнітної мішалки та обладнували її термопарою та зворотним холодильником. У колбу додавали біс(пінаколато)дибор (27,0 г, 106 ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (605 мг, 0,661 ммоль), 1,3,5,7-тетраметил-6-феніл-2,4,8-триокса-6-фосфаадаммантан (465 мг, 1,591 ммоль), приклад 1f, одержаний у способів, (38,832 г, 86 ммоль), і ацетат калію (17,67 г, 180 ммоль). Колбу, яка містила тверді речовини, продували азотом протягом 30 хвилин і окрему колбу, яка містила 350 мл тетрагідрофурану, барботували протягом 30 хвилин. Після цього тригорлу колбу закривали притертою пробкою і 350 мл барботованого тетрагідрофурану переносили до твердих речовин із застосуванням канюлі. Потім реакційну суміш перемішували та нагрівали до 60 °C, поки реакція не була оцінена як завершена, що було встановлено за допомогою HPLC (22 години). Після цього реакційну суміш

55

60

фільтрували через шар діатомової землі та збирали в круглодонну колбу. Шар діатомової землі

промивали тетрагідрофураном (1 × 50 мл) і додавали в реакційну суміш. Потім реакційну суміш барботували азотом протягом 30 хвилин. В окремій колбі розчиняли трьохосновний фосфат калію (52,0 г, 548 ммоль) у воді (50 мл) і розчин барботували азотом протягом 30 хвилин. Після цього колбу, яка містила реакційну суміш, відкривали (в інтенсивному потоці азоту) та додавали приклад 35с (28,8 г, 82 ммоль) у вигляді твердої речовини. Безпосередньо після додавання додавали розчин фосфату у воді за допомогою канюлі. Потім реакційну суміш нагрівали за 60 °С протягом 2 годин або поки не спостерігали повне витрачання прикладу 35с. Потім леткі компоненти видаляли на роторному випарнику. У суміш, яка залишилася, додавали 300 мл етилацетату до повного розчинення неочищеного залишку. Водний і органічний шар розділяли та водний шар екстрагували етилацетатом (2×250 мл). Органічні шари об'єднували та промивали цистеїном/бікарбонатом натрію, 5 %/8 % (2×100 мл). Органічний і водний шари розділяли та органічний компонент видаляли на роторному випарнику, після чого залишалася жовта/світло-коричнева тверда речовина. Тверду речовину розчиняли в метил-трет-бутиловому етері (450 мл) з одержанням розчину жовтого кольору та додавали 900 мл гептану для сприяння осадженню. Тверду речовину брудно-білого кольору фільтрували та швидко промивали за допомогою 200 мл гептану. Фільтрат концентрували, поки осадження не починалося знову. Тверду речовину знову фільтрували та промивали. Кінцеву кількість розчинника видаляли з другого фільтрату та починав утворюватися осад. Під час охолодження фільтрату з наступною фільтрацією та промиванням твердої речовини гептаном одержували третю, і останню, партію вказаної в заголовку сполуки (41,69 г, 75 %).

Стадія 2. Одержання 4-(2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбонової кислоти

В аптечний флакон об'ємом 24 мл поміщали якір магнітної мішалки й етил-4-(2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-6-метил-7-оксо-1-тозил-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксилат (140 мг, 0,216 ммоль). Тверду речовину розчиняли в 3 мл тетрагідрофурану та додавали водний розчин гідроксиду калію (4,45 М, 0,60 мл, 2,67 ммоль). Суміш перемішували за 60 °С протягом 22 годин. В ємність додавали 10 мл етилацетату. Реакційну суміш переносили в ділильну лійку та струшували. Органічний і водний шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою додаткової кількості етилацетату (2×10 мл). Потім рН водного шару доводили до значення рН = 3 із застосуванням 1 М НСІ і його екстрагували етилацетатом (3×10 мл). Зібрані етилацетатні фракції об'єднували після доведення рН і переганяли з реакційної суміші із застосуванням роторного випарника з одержанням вказаної в заголовку сполуки (80 мг, вихід 80 %).

Стадія 3. Одержання N-етил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксаміду

У круглодонну колбу об'ємом 50 мл поміщали якір магнітної мішалки та 4-(2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбонову кислоту (80 мг, 0,388 ммоль). Колбу продували азотом і додавали 3,8 мл безводного N,N-диметилформаміду. Розчин світло-жовтого кольору перемішували в міру того як додавали однією порцією НАТУ (гексафторфосфат 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-b]піридин-3-оксиду, 166 мг, 0,437 ммоль) у вигляді твердої речовини. Реакційну суміш яскраво-жовтого кольору перемішували протягом 10 хвилин. Після цього додавали етанамін (0,40 мл, 0,800 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом додаткових 20 хвилин, після чого додавали діізопропілетиламін (0,20 мл, 1,145 ммоль). Через 12 годин додавали 20 мл води до реакційної суміші, що спричиняло осадження продукту у вигляді білої твердої речовини. Тверду речовину швидко промивали за допомогою додаткової кількості води (2×10 мл) і висушували з одержанням вказаної в заголовку сполуки (70 мг, вихід 83 %).

Приклад 36

N-трет-бутил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 36 одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 32d, шляхом заміни прикладом 35с прикладу 3d. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,35 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,53 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,41-7,25 (m, 2H), 6,99 (d, J=9,0 Гц, 2H), 6,84 (d, J=2,3 Гц, 1H), 6,31 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,02 (s, 6H), 1,44 (s, 6H), 1,37 (s, 9H). MS (ESI+) маса/заряд 520,1 (M+H)⁺.

Приклад 37

N-трет-бутил-4-[2-(2-хлор-6-метилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Об'єднували приклад 32с (45 мг, 0,12 ммоль), приклад 29b (47 мг, 0,13 ммоль), карбонат натрію (46 мг, 0,42 ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (3,3 мг, 3,6 мкмоль) і 1,3,5,7-

тетраметил-6-феніл-2,4,8-триокса-6-фосфаадамтан (3,2 мг, 11 мкмоль) у пробірці для мікрохвильового реактора та продували азотом протягом 15 хвилин. Суміш тетрагідрофурану (2 мл) і води (0,5 мл) продували азотом протягом 15 хвилин і переносили в пробірку для мікрохвильового реактора. Реакційну суміш нагрівали за 60 °C протягом 3 годин, охолоджували та розподіляли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували за допомогою безводного сульфату натрію, обробляли 3-меркаптопропіл-функціоналізованим силікагелем, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, 3:1 етилацетат/етанол у гептанах, від 20 до 40 %) з одержанням указаної в заголовку сполуки (56 мг, 89 %). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,41 (s, 1H), 8,08 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,97 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,13 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,94 (d, J=2,1 Гц, 1H), 5,19 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,46 (s, 6H), 1,35 (s, 9H). MS (ESI+) маса/заряд 523 (M+H)⁺.

Приклад 38

4-[2-(2-Хлор-6-метилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл]-6-метил-7-оксо-N-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-іл)-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 38a

4-Бром-6-метил-7-оксо-N-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-іл)-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 38a (1,04 г, 74 %) одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 34b, шляхом заміни 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-аміном гідрохлориду 2,2-дифтор-1-метилциклопропанаміну.

Приклад 38b

6-Метил-7-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-N-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-іл)-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 38b (0,404 г, 60 %) одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 34c, шляхом заміни прикладом 38a прикладу 34b.

Приклад 38c

4-[2-(2-Хлор-6-метилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл]-6-метил-7-оксо-N-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-іл)-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 38c (48 мг, 83 %) одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 37, шляхом заміни прикладом 38b прикладу 32c. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,54 (s, 1H), 8,11-8,06 (m, 2H), 7,97 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,33 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,23 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,13 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,59 (s, 6H), 1,46 (s, 6H). MS (ESI+) маса/заряд 577 (M+H)⁺.

Приклад 39

4-[2-(2-Хлор-6-метилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл]-N-(2,2-дифтор-1-метилциклопропіл)-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 39 (48 мг, 86 %) одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 37, шляхом заміни прикладом 34c прикладу 32c. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,39 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,09 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,95 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,95 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,98 (d, J=1,7 Гц, 1H), 5,19 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,71-1,55 (m, 2H), 1,46 (s, 6H), 1,43 (s, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 557 (M+H)⁺.

Приклад 40

4-{2-[2,6-Диметил-4-(метилсульфаніл)фенокси]-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл}-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 40 виділяли як побічний продукт під час одержання прикладу 35. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,21 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,33 (t, J=5,4 Гц, 1H), 7,51 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,32 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,02 (s, 2H), 6,84 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,33 (t, J=8,7 Гц, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,26 (qd, J=7,2, 5,2 Гц, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,99 (s, 6H), 1,44 (s, 6H), 1,12 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 520,1 (M+H)⁺.

Приклад 41

4-[2-(2-Хлор-6-метилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-6-метил-7-оксо-N-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-іл)-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 41 (44 мг, 76 %) одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 37, шляхом заміни прикладом 38b прикладу 32c і шляхом заміни прикладом 30b прикладу 29b. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,45 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,53 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,34-7,25 (m, 2H), 7,17 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,28 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,98 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,59 (s, 6H), 1,42 (s, 6H). MS (ESI+) маса/заряд 576 (M+H)⁺.

Приклад 42

4-[2-(2-Хлор-6-метилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-N-(2,2-дифтор-1-метилциклопропіл)-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

5 Приклад 42 (45 мг, 81 %) одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 34d, шляхом заміни прикладом 30b прикладу 1l. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,29 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,52 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,39 (dd, J=7,9, 1,0 Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,31 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,28 (d, J=6,9 Гц, 1H), 7,17 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,95 (d, J=1,7 Гц, 1H), 6,29 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,98 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,71-1,52 (m, 2H), 1,43 (s, 9H). MS (ESI+) маса/заряд 556 (M+H)⁺.

10 Приклад 43

N-Етил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 43а

Метил-5-бром-6-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)нікотинат

15 Приклад 43а одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 28с, шляхом заміни прикладом 35а прикладу 28b і шляхом заміни метил-5-бром-6-хлорнікотинатом метил-3-бром-4-фторбензоату відповідно.

Приклад 43b

2-(5-Бром-6-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)піридин-3-іл)пропан-2-ол

20 Приклад 43b одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 28d, шляхом заміни прикладом 43а прикладу 28с.

Приклад 43с

N-Етил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

25 Приклад 43с одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 1m, шляхом заміни прикладом 43b прикладу 1l. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,31 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,34 (t, J=5,4 Гц, 1H), 8,11 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,95 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,92 (d, J=9,2 Гц, 2H), 6,86 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,34 (t, J=7,3, 5,2 Гц, 2H), 1,99 (s, 6H), 1,48 (s, 6H), 1,12 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 493,2 (M+H)⁺.

30 Приклад 44

N-трет-бутил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

35 Приклад 44 одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 1m, шляхом заміни прикладом 43b прикладу 1l і шляхом заміни прикладом 32с прикладу 1h відповідно. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,43 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,10 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,10 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,10 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,10 (d, +.

Приклад 45

N-трет-бутил-4-{5-(2-гідроксипропан-2-іл)-2-[2-метил-6-(трифторметил)фенокси]піридин-3-іл}-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

40 Приклад 45а

2-(Бензилокси)-1-метил-3-(трифторметил)бензол

45 У висушену в печі та продуту азотом 3-горлу круглодонну колбу об'ємом 250 мл поміщали 60 % розчин гідриду натрію (8,98 г, 225 ммоль). Колбу обладнували зворотним холодильником і температурним датчиком і систему дегазували азотом протягом 30 хвилин. Додавали 1-метилпіролідін-2-он (150 мл) і суспензію охолоджували на бані з льодяною водою (до внутрішньої темп. = 4 °С). Додавали по краплях бензиловий спирт (17,4 мл, 168 ммоль) протягом приблизно 5 хвилин. Реакційну суміш нагрівали до температури навколишнього середовища протягом приблизно 30 хвилин. Додавали розчин 2-фтор-1-метил-3-(трифторметил)бензолу (20,0 г, 112 ммоль) у толуолі (30 мл). Реакційну суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом приблизно 5 хвилин, потім нагрівали за 50 50 60 °С протягом 16 годин, охолоджували на льодяній бані, обережно гасили ізопропіловим спиртом (25 мл), розбавляли водою та чотири рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушували за допомогою безводного сульфату натрію, фільтрували та випарювали. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, від 0 до 5 % етилацетату в гептанах) з одержанням указаної в заголовку сполуки (27,6 г, 92 %).

Приклад 45b

2-Метил-6-(трифторметил)фенол

60 До розчину прикладу 45а (35,3 г, 133 ммоль) у метанолі (200 мл) у ємності з нержавіючої сталі для роботи під тиском об'ємом 500 мл додавали Pd(OH)₂/C (вологий, 20 %, 6,60 г, 10,2 ваг. %, 4,79 ммоль). Реакційну суміш струшували за 50 °С протягом 3 годин за тиску водню 30

фунтів/кв. дюйм, фільтрували та концентрували з одержанням указаної в заголовку сполуки (22,9 г, 98 %).

Приклад 45с

Метил-5-бром-6-(2-метил-6-(трифторметил)феноксид)нікотинат

5 Об'єднували метил-5-бром-6-хлорнікотинат (9,90 г, 39,5 ммоль), приклад 45b (8,70 г, 49,4 ммоль) і карбонат цезію (25,8 г, 79,0 ммоль) у диметилсульфоксиді (100 мл). Реакційну суміш нагрівали за 100 °С протягом 2 годин, охолоджували, розбавляли водою та три рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували за допомогою безводного сульфату натрію, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, від 0 до 10 % етилацетату в гептані) з одержанням указаної в заголовку сполуки (11,9 г, 77 %).

Приклад 45d

2-(5-Бром-6-(2-метил-6-(трифторметил)феноксид)піридин-3-іл)пропан-2-ол

15 До розчину прикладу 45с (11,9 г, 30,6 ммоль) у тетрагідрофурані (300 мл) додавали 3 М хлорид метилмагнію в тетрагідрофурані (30,6 мл, 92,0 ммоль) по краплях протягом 20 хвилин за -74 °С. Реакційну суміш перемішували на холодній бані з талою водою протягом ночі, охолоджували на бані з льодяною водою, гасили шляхом обережного додавання води, розбавляли водою й екстрагували три рази етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушували за допомогою безводного сульфату натрію, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, від 0 до 25 % етилацетату в гептані) з одержанням указаної в заголовку сполуки (6,1 г, 51 %).

Приклад 45е

N-трет-бутил-4-{5-(2-гідроксипропан-2-іл)-2-[2-метил-6-(трифторметил)феноксид]піридин-3-іл}-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

25 Приклад 45е одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 37, шляхом заміни прикладом 45d прикладу 29b. Під час очищення за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, від 2 до 4 % метанолу в дихлорметані) одержували вказану в заголовку сполуку (57 мг, 85 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,07 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,98 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,98 (d, J=7,7, 3,0 Гц, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,31 (t, J=7,7 Гц, 1H), 6,79 (d, J=1,7 Гц, 1H), 5,19 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,44 (s, 6H), 1,34 (s, 9H). MS (ESI+) маса/заряд 557 (M+H)⁺.

Приклад 46

4-{5-(2-Гідроксипропан-2-іл)-2-[2-метил-6-(трифторметил)феноксид]піридин-3-іл}-6-метил-7-оксо-N-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-іл)-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

35 Приклад 46 одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 37, шляхом заміни прикладом 38b прикладу 32с і шляхом заміни прикладом 45d прикладу 29b. Під час очищення за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, від 2 до 4 % метанолу в дихлорметані) одержували вказану в заголовку сполуку (61 мг, 83 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,56 (s, 1H), 8,09-8,06 (m, 2H), 7,98 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,55 (dd, J=7,7, 3,2 Гц, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,30 (t, J=7,7 Гц, 1H), 6,89 (d, J=1,7 Гц, 1H), 5,18 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,58 (s, 6H), 1,44 (s, 6H). MS (ESI+) маса/заряд 611 (M+H)⁺.

Приклад 47

45 N-(2,2-Дифтор-1-метилциклопропіл)-4-{5-(2-гідроксипропан-2-іл)-2-[2-метил-6-(трифторметил)феноксид]піридин-3-іл}-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

50 Приклад 47 одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 37, шляхом заміни прикладом 34с прикладу 32с і шляхом заміни прикладом 45d прикладу 29b. Під час очищення за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, від 2 до 4 % метанолу в дихлорметані) одержували вказану в заголовку сполуку (53 мг, 75 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,39 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,08 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,97 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,97 (d, J=7,7, 3,1 Гц, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,30 (t, J=7,7 Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 3,55 (s, 3H), 1,97 (d, J=3,9 Гц, 3H), 1,70-1,53 (m, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,42 (s, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 591 (M+H)⁺.

Приклад 48

55 N-Етил-4-{5-(2-гідроксипропан-2-іл)-2-[2-метил-6-(трифторметил)феноксид]піридин-3-іл}-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

60 Приклад 48 одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 1m, шляхом заміни прикладом 45d прикладу 1l. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,12 (s, 2H), 7,54 (dd, J=16,8, 7,7 Гц, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,31 (t, J=7,7 Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,41 (q, J=7,3 Гц, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,60 (s, 6H), 1,23 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 529,2 (M+H)⁺.

Приклад 49

4-[2-(2-Хлор-4-фтор-6-метилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 49а

5 Метил-3-бром-4-(2-хлор-4-фтор-6-метилфенокси)бензоат

Приклад 49а одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 35b, шляхом заміни 2-хлор-4-фтор-6-метилфенолом прикладу 35а.

Приклад 49b

2-(3-Бром-4-(2-хлор-4-фтор-6-метилфенокси)феніл)пропан-2-ол

10 Приклад 49b одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 35с, шляхом заміни прикладом 49а прикладу 35b.

Приклад 49с

4-[2-(2-Хлор-4-фтор-6-метилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

15 Приклад 49с одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 1m, шляхом заміни прикладом 49b прикладу 1l. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,55 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,26 (dd, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,08 (dd, J=8,1, 3,1 Гц, 1H), 6,94 (dd, J=8,9, 3,0 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,33 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,31 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,47 (s, 6H), 1,12 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 512,2 (M+H)⁺.

Приклад 50

20 N-трет-бутил-4-[2-(2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

25 Сіль трифтороцтової кислоти прикладу 50 одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 1m, шляхом заміни прикладом 32с прикладу 1h. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,07 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,94 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,05 (d, J=7,1 Гц, 2H), 7,02-6,96 (m, 1H), 6,87 (d, J=2,0 Гц, 1H), 3,60 (s, 3H), 1,98 (s, 6H), 1,46 (s, 6H), 1,35 (s, 9H). MS (ESI+) маса/заряд 512,2 (M+H)⁺.

Приклад 51

30 N-трет-бутил-4-[2-(2-хлор-4-фтор-6-метилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 51а

Метил-5-бром-6-(2-хлор-4-фтор-6-метилфенокси)нікотинат

35 Приклад 51а одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 35b, шляхом заміни метил-5-бром-6-хлорнікотинатом метил-3-бром-4-фторбензоату та шляхом заміни 2-хлор-4-фтор-6-метил фенол ом прикладу 35а.

Приклад 51b

2-(5-Бром-6-(2-хлор-4-фтор-6-метилфенокси)піридин-3-іл)пропан-2-ол

Приклад 51b одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 35с, шляхом заміни прикладом 51а прикладу 35b.

40 Приклад 51с

N-трет-бутил-4-[2-(2-хлор-4-фтор-6-метилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

45 Приклад 51с одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 37, шляхом заміни прикладом 51b прикладу 29b. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,03 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,97 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,04 (dd, J=8,2, 3,0 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,91 (dd, J=8,9, 3,0 Гц, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,50 (s, 6H), 1,36 (s, 9H). MS (ESI+) маса/заряд 541,2 (M+H)⁺.

Приклад 52

50 4-[2-(2-Хлор-4-фтор-6-метилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

55 Сіль трифтороцтової кислоти прикладу 52 одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 1m, шляхом заміни прикладом 51b прикладу 1l. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,30 (s, 1H), 8,32 (t, J=5,4 Гц, 1H), 8,10 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,97 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,33 (dd, J=8,3, 3,0 Гц, 1H), 7,17 (dd, J=9,3, 3,0 Гц, 1H), 6,91 (d, J=2,1 Гц, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,25 (td, J=7,3, 5,4 Гц, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,47 (s, 6H), 1,10 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 513,2 (M+H)⁺.

Приклад 53

N-трет-бутил-4-[2-(2-хлор-4-фтор-6-метилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 53 одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 37, шляхом заміни прикладом 49b прикладу 29b. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,63 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,41-7,32 (m, 2H), 7,17 (dd, J=8,1, 3,0 Hz, 1H), 7,06-6,99 (m, 2H), 6,41 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,56 (s, 6H), 1,44 (s, 9H). MS (ESI+) маса/заряд 540,2 (M+H)⁺.

5 Приклад 54

N-трет-бутил-4-{5-(2-гідроксипропан-2-іл)-2-[2-метил-6-(трифторметил)фенокси]феніл}-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-c]піридин-2-карбоксамід

10 Приклад 54 одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 37, шляхом заміни прикладом 28d прикладу 29b. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,37 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,56 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,36 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,31 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,78 (d, J=1,7 Гц, 1H), 6,31 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,01 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,43 (s, 6H), 1,36 (s, 9H). MS (ESI+) маса/заряд 556,4 (M+H)⁺.

Приклад 55

15 4-[2-(4-Фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-6-метил-7-оксо-N-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-іл)-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-c]піридин-2-карбоксамід

Приклад 55 одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 35d, шляхом заміни прикладом 38b прикладу 1h. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,61 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,45 7,25 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,83 (d, J=8,9 Гц, 2H), 6,39 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 1,67 (s, 6H), 1,55 (s, 6H). MS (ESI+) маса/заряд 574,2 (M+H)⁺.

20 Приклад 56

4-[2-(4-Фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл]-6-метил-7-оксо-N-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-іл)-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-c]піридин-2-карбоксамід

25 Нагрівали суміш прикладу 43b (80 мг, 0,226 ммоль), прикладу 38b (106 мг, 0,248 ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (7,65 мг, 8,36 мкмоль), трьохосновного фосфату калію (144 мг, 0,678 ммоль) і 1,3,5,7-тетраметил-6-феніл-2,4,8-триокса-6-фосфаадаммантану (8,85 мг, 0,030 ммоль) у тетрагідрофурані (2,5 мл) і воді (0,6 мл) у мікрохвильовому реакторі за 70 °C протягом 2 годин в атмосфері азоту. Реакційну суміш охолоджували, розподіляли між етилацетатом і водою і водну фазу двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні речовини промивали водою та сольовим розчином, висушували над безводним сульфатом натрію та концентрували з одержанням неочищеної речовини. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC (колонка: Waters HSS C18, 2,1 * 50 мм, 1,8 мкм; рухома фаза А: вода/10 ммоль карбонату амонію, рухома фаза В: ацетонітрил; витрата: 25 мл/хв.; градієнт: від 25 % В до 50 % В за 5 хв., утримання 0,5 хв; 254 нм) з одержанням указаної в заголовку сполуки (68 мг, 0,118 ммоль, вихід 52,4 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,03 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,95 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,95 (d, J=8,9 Гц, 2H), 3,62 (s, 3H), 1,94 (s, 6H), 1,58 (s, 6H), 1,49 (s, 6H). MS (ESI+) маса/заряд 575,2 (M+H)⁺.

Приклад 57

4-[2-(2-Хлор-4-фтор-6-метилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-6-метил-7-оксо-N-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-іл)-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-c]піридин-2-карбоксамід

40 Приклад 57 одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 56, шляхом заміни прикладом 49b прикладу 43b і нагрівання в мікрохвильовому реакторі за 60 °C протягом двох годин. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,54 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,26 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,06 (dd, J=8,1, 3,0 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,96-6,89 (m, 1H), 6,32 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,57 (s, 6H), 1,46 (s, 6H). MS (ESI+) маса/заряд 594,2 (M+H)⁺.

Приклад 58

4-[2-(2-Хлор-4-фтор-6-метилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл]-6-метил-7-оксо-N-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-іл)-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-c]піридин-2-карбоксамід

50 Сіль трифтороцтової кислоти прикладу 58 одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 56, шляхом заміни прикладом 51b прикладу 43b. Суміш нагрівали в мікрохвильовому реакторі за 60 °C протягом двох годин і неочищений продукт очищали за допомогою HPLC (колонка C18, CH₃CN/вода (0,1 % трифтороцтова кислота)). ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,03 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,96 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,99-7,04 (m, 2H), 6,90 (dd, J=9,1, 3,1 Гц, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,57 (s, 6H), 1,49 (s, 6H). MS (ESI+) маса/заряд 595,2 (M+H)⁺.

Приклад 59

4-[2-(2-Хлор-4-фтор-6-метилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-N-(2,2-дифтор-1-метилциклопропіл)-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-c]піридин-2-карбоксамід

60 Нагрівали суміш трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (9,19 мг, 10,04 мкмоль), прикладу 49b (0,075 г, 0,201 ммоль), прикладу 34c (0,090 г, 0,221 ммоль), 1,3,5,7-тетраметил-6-феніл-

2,4,8-триокса-6-фосфаадаммантану (5,86 мг, 0,020 ммоль) і трьохосновного фосфату калію (0,128 г, 0,602 ммоль) у тетрагідрофурані (4 мл), воді (1 мл) у мікрохвильовому реакторі за 60 °С в атмосфері азоту протягом 2 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища суміш фільтрували через шар діатомової землі та промивали етилацетатом (30
 5 мл). Фільтрат промивали водою (20 мл) і концентрували до сухого стану. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC (колонка: Waters HSS C18, 2,1 * 50 мм, 1,8 мкм; рухома фаза А: вода/10 ммоль карбонату амонію, рухома фаза В: ацетонітрил; витрата: 25 мл/хв.; градієнт: від 25 % В до 50 % В за 5 хв., утримування 0,5 хв.; 254 нм) і зібрані фракції ліофілізували з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,038 г, 0,066 ммоль, вихід 33,0 %).
 10 ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,54 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,25 (dd, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,06 (dd, J=8,1, 3,0 Гц, 1H), 6,95-6,88 (m, 2H), 6,31 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,61 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,45-1,55 (m, 2H), 1,46 (s, 6H), 1,43 (s, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 594,2 (M+H)⁺.

Приклад 60

N-(2,2-Дифтор-1-метилциклопропіл)-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-
 15 2-іл)феніл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 60 одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 59, шляхом заміни прикладом 35с прикладу 49b і нагрівання в мікрохвильовому реакторі за 70 °С протягом двох годин. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,52 (s, 1H), 7,2-7,3 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,73 (d, J=8,9 Гц, 2H), 6,30 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,62 (s, 3H), 1,95 (s, 6H), 1,35-1,55
 20 (m, 11H). MS (ESI+) маса/заряд 554,2 (M+H)⁺.

Приклад 61

N-(2,2-Дифтор-1-метилциклопропіл)-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-
 2-іл)піридин-3-іл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 61 одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 59, шляхом заміни прикладом 43b прикладу 49b і нагрівання в мікрохвильовому реакторі за 70 °С протягом двох годин. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,02 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,95 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,95 (d, J=8,9 Гц, 2H), 3,62 (s, 3H), 1,93 (s, 6H), 1,45-1,55 (m, 8H), 1,43 (q, J=2,7 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 555,2 (M+H)⁺.
 25

Приклад 62

4-[2-(2-Хлор-4-фтор-6-метилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл]-N-(2,2-дифтор-
 1-метилциклопропіл)-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 62 одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 59, шляхом заміни прикладом 51b прикладу 49b. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,03 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,97 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,03 (dd, J=8,1, 3,0 Гц, 1H), 6,88-6,98 (m, 2H),
 35 3,62 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,45-1,55 (m, 8H), 1,44 (s, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 575,2 (M+H)⁺.

Приклад 63

N-(Біцикло[1.1.1]пентан-1-іл)-4-[2-(2-хлор-6-метилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-
 3-іл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 63a

N-(Біцикло[1.1.1]пентан-1-іл)-4-бром-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-
 40 карбоксамід

Приклад 63a одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 32b, шляхом заміни 2-метилпропан-2-аміну на біцикло[1.1.1] пентан-1-амін.

Приклад 63b

N-(Біцикло[1.1.1]пентан-1-іл)-6-метил-7-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-
 45 6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 63b одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 32с, шляхом заміни прикладу 32b на приклад 63a.

Приклад 63с

N-(Біцикло[1.1.1]пентан-1-іл)-4-[2-(2-хлор-6-метилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-
 50 3-іл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Нагрівали суміш прикладу 2 % (40 мг, 0,112 ммоль), прикладу 63b (47,3 мг, 0,123 ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (3,80 мг, 4,15 мкмоль), трьохосновного фосфату калію (71,4 мг, 0,336 ммоль) і 1,3,5,7-тетраметил-6-феніл-2,4,8-триокса-6-фосфаадаммантану (4,39 мг, 0,015 ммоль) у тетрагідрофурані (3 мл) і воді (0,3 мл) у мікрохвильовому реакторі за 80 °С протягом 2 годин в атмосфері азоту. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища, розподіляли між етилацетатом і водою, водну фазу двічі екстрагували етилацетатом і об'єднані органічні речовини промивали водою та насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували
 55 та концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC (колонка: Waters HSS
 60

C18, 2,1 * 50 мм, 1,8 мкм; рухома фаза А: вода/10 ммоль карбонату амонію, рухома фаза В: ацетонітрил; витрата: 25мл/хв.; градієнт: від 25 % В до 50 % В за 5 хв., утримування 0,5 хв.; 254 нм) з одержанням указаної в заголовку сполуки (11 мг, 0,021 ммоль, вихід 18,40 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,01 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,20 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,11 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,02 (t, J=7,7 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,38 (s, 1H), 2,08 (s, 6H), 2,02 (s, 3H), 1,50 (s, 6H). MS (ESI+) маса/заряд 533,2 (M+H)⁺.

Приклад 64

4-[2-(2,6-Диметилфенокси)-4-фтор-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 64a

Метил-5-бром-2,4-дифторбензоат

До розчину 5-бром-2,4-дифторбензойної кислоти (400 мг, 1,688 ммоль) у метанолі (8,44 мл) додавали тіонілхлорид (0,493 мл, 6,75 ммоль) і реакційну суміш перемішували за 65 °C протягом 1 години. Реакційну суміш виливали в 50 мл льодяної води та потім розподіляли за допомогою етилацетату (3×30 мл). Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували за допомогою безводного сульфату натрію, фільтрували та концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, гексани) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,269 г, 1,05 ммоль, вихід 62,3 %).

Приклад 64b

Метил-5-бром-4-(2,6-диметилфенокси)-2-фторбензоат

Перемішували суміш карбонату цезію (1,537 г, 4,72 ммоль), 2,6-диметилфенолу (0,137 г, 1,120 ммоль) і прикладу 64a (0,296 г, 1,179 ммоль) у диметилсульфоксиді (6 мл) за 80 °C протягом 1 години. Реакційну суміш виливали в льодяну воду (50 мл) і розподіляли за допомогою етилацетату (3 × 30 мл). Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували за допомогою безводного сульфату натрію, фільтрували та концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (гексани) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,362 г, 1,026 ммоль, вихід 87 %) у вигляді безбарвного масла.

Приклад 64c

2-(5-Бром-4-(2,6-диметилфенокси)-2-фторфеніл)пропан-2-ол

Приклад 64c одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 35c, шляхом заміни прикладу 35b на приклад 64b.

Приклад 64d

4-[2-(2,6-Диметилфенокси)-4-фтор-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 64d одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 1m, шляхом заміни прикладом 64c прикладу 1l. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,65 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,05-6,93 (m, 3H), 6,86 (s, 1H), 5,98 (d, J=13,2 Гц, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,31 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,98 (s, 6H), 1,50 (d, J=1,0 Гц, 6H), 1,12 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 492,2 (M+H)⁺.

Приклад 65

N-Етил-4-[4-фтор-2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 65a

Метил-5-бром-2-фтор-4-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)бензоат

Приклад 65a одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 64b, шляхом заміни 2,6-диметилфенолу на 4-фтор-2,6-диметилфенол.

Приклад 65b

2-(5-Бром-2-фтор-4-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)феніл)пропан-2-ол

Приклад 65b одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 35c, шляхом заміни прикладу 35b на приклад 65a.

Приклад 65c

N-Етил-4-[4-фтор-2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 65c одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 1m, шляхом заміни прикладом 65b прикладу 1l. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,21 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,27 (t, J=5,4 Гц, 1H), 7,59 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,95 (d, J=9,1 Гц, 2H), 6,75 (d, J=2,1 Гц, 1H), 6,01 (d, J=12,9 Гц, 1H), 5,22 (s, 1H), 3,26 (s, 2H), 3,20 (m, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,42 (s, 6H), 1,05 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 510,2 (M+H)⁺.

Приклад 66

4-[5-(1,2-Дигідроксипропан-2-іл)-2-(2,6-диметилфенокси)феніл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 66a

5 2-(2-Бром-4-(проп-1-ен-2-іл)фенокси)-1,3-диметилбензол

До суміші броміду метилтрифенілфосфонію (3,68 г, 10,34 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (40 мл) додавали н-бутиллітій у гексані (6,46 мл, 10,34 ммоль) за 0 °C і суміш перемішували за 0 °C протягом 1 години. У суміш додавали по краплях розчин прикладу 3с (3 г, 9,40 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (10 мл) за 0 °C і забезпечували повільне нагрівання суміші до кімнатної температури протягом 16 годин. Суміш розподіляли між водою (50 мл) і етилацетатом (30 мл), екстрагували етилацетатом (30 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, елювання гексаном) з одержанням указаної в заголовку сполуки (2 г, 6,30 ммоль, вихід 67,1 %) у вигляді безбарвного масла.

15 Приклад 66b

2-(3-Бром-4-(2,6-диметилфенокси)феніл)пропан-1,2-діол

До суміші прикладу 66a (0,2 г, 0,630 ммоль) у воді (10 мл) і трет-бутанолі (10 мл) додавали карбонат калію (0,261 г, 1,891 ммоль), гідрат осмату калію (4,67 мг, 0,013 ммоль) і гексаціаноферат(III) калію (0,933 г, 2,84 ммоль) за 0 °C і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 48 годин. Суміш розбавляли водою (20 мл), екстрагували етилацетатом, висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,2 г, 0,199 ммоль, вихід 31,6 %), яка була забруднена прикладом 66a. Даний матеріал застосовували в прикладі 66c без додаткового очищення.

25 Приклад 66c

4-[5-(1,2-Дигідроксипропан-2-іл)-2-(2,6-диметилфенокси)феніл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Нагрівали суміш трис(дибензиліденацетон)дипаладію (7,82 мг, 8,54 мкмоль), прикладу 66b (0,2 г, 0,171 ммоль), прикладу 1h (0,071 г, 0,205 ммоль), 1,3,5,7-тетраметил-6-феніл-2,4,8-триокса-6-фосфаадаммантану (4,99 мг, 0,017 ммоль) і фосфату калію (0,109 г, 0,512 ммоль) у тетрагідрофурані (4 мл) і воді (1 мл) в мікрохвильовому реакторі за 60 °C в атмосфері азоту протягом 2 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш фільтрували через шар діатомової землі з ополіскуванням етилацетатом (30 мл). Фільтрат промивали водою (20 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували до сухого стану. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC (колонка: Waters HSS C18, 2,1 * 50 мм, 1,8 мкм; рухома фаза А: вода/10 ммоль карбонату амонію, рухома фаза В: ацетонітрил; витрата: 25 мл/хв.; градієнт: від 25 % В до 50 % В за 5 хв., утримування 0,5 хв.; 254 нм) і зібрані фракції концентрували за зниженого тиску. Залишок ліофілізували з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,03 г, 0,061 ммоль, вихід 35,9 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,24 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,35-7,25 (m, 2H), 7,15-7,00 (m, 3H), 6,86 (s, 1H), 6,26 (d, J=8,2 Гц, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,50-3,20 (m, 4H), 2,00 (s, 6H), 1,39 (s, 3H), 1,16-1,05 (m, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 490,5 (M+H)⁺.

Приклад 67

45 4-[5-(2,4-Дигідроксибутан-2-іл)-2-(2,6-диметилфенокси)феніл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 67a

2-(3-Бром-4-(2,6-диметилфенокси)феніл)бут-3-ен-2-ол

До розчину прикладу 3с (0,5 г, 1,566 ммоль) у тетрагідрофурані (10 мл) додавали бромід вінілмагнію (1 M у тетрагідрофурані, 1,6 мл) за 0 °C і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 16 годин. Суміш розподіляли між водою та етилацетатом і екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти концентрували до сухого стану і неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, етилацетат/гексани) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,2 г, 0,576 ммоль, вихід 36,8 %).

Приклад 67b

55 3-(3-Бром-4-(2,6-диметилфенокси)феніл)бутан-1,3-діол

До розчину прикладу 67a (0,4 г, 1,152 ммоль) у тетрагідрофурані (5 мл) додавали боран-тетрагідрофурановий комплекс (2,304 мл, 2,304 ммоль) за 0 °C і суміш перемішували за 0 °C протягом 3 годин. У суміш повільно додавали 5 M розчин гідроксиду натрію у воді (0,276 г, 6,91 ммоль), після чого додавали 30 % пероксид водню (1,883 мл, 18,43 ммоль) і суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 16 годин. Суміш

розподіляли між водою та етилацетатом, екстрагували етилацетатом, висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,4 г, вихід 95 %).

Приклад 67с

5 4-[5-(2,4-Дигідроксибутан-2-іл)-2-(2,6-диметилфенокси)феніл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 67с одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 1m, шляхом заміни прикладом 67b прикладу 1l. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,59 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,28 (dd, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,13-6,99 (m, 3H), 6,96 (s, 1H), 6,40 (d, J=8,7 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,67-3,49 (m, 2H), 3,40 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,0-2,1 (m, 8H), 1,56 (s, 3H), 1,21 (t, J=7,2 Гц, 4H). MS (ESI+) маса/заряд 504,5 (M+H)⁺.

Приклад 68

4-[5-[(2R)-1,2-Дигідроксипропан-2-іл]-2-(2,6-диметилфенокси)феніл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

15 Приклад 68 одержували як перший енантіомер, що елюється, під час розділення двох енантіомерів прикладу 66с за допомогою хіральної SFC-HPLC ((CO₂):метанол 70 %:30 % (0,1 % трифтороцтова кислота як добавка, колонка AD-H (10 мм × 250 мм, 5 мкм). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,17 (bs, 1H), 8,28 (t, J=5,3 Гц, 1H), 7,45 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,22 (dd, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,05 (d, J=7,4 Гц, 2H), 6,98 (dd, J=8,5, 6,3 Гц, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,21 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,63 (t, J=5,8 Гц, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,34 (m, 1H), 3,20 (dd, J=7,3, 5,4 Гц, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,95 (s, 6H), 1,33 (s, 3H), 1,05 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 490,5 (M+H)⁺. Стереохімія задавалася довільно.

Приклад 69

25 4-[5-[(2S)-1,2-Дигідроксипропан-2-іл]-2-(2,6-диметилфенокси)феніл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

30 Приклад 69 одержували як другий енантіомер, що елюється, під час розділення двох енантіомерів прикладу 66с за допомогою хіральної SFC-HPLC ((CO₂):метанол 70 %:30 % (0,1 % трифтороцтова кислота як добавка, колонка AD-H (10 мм × 250 мм, 5 мкм). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,17 (s, 1H), 8,28 (t, J=5,4 Гц, 1H), 7,45 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,22 (dd, J=8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,05 (d, J=7,4 Гц, 2H), 6,99 (dd, J=8,5, 6,3 Гц, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,21 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,63 (t, J=5,8 Гц, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,34 (m, 1H), 3,24-3,15 (m, 1H), 1,95 (s, 6H), 1,33 (s, 3H), 1,17 (s, 1H), 1,05 (t, J=7,3 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 490,5 (M+H)⁺. Стереохімія задавалася довільно.

Приклад 70

35 4-[2-[2-(Дифторметил)-6-метилфенокси]-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 70a

Метил-3-бром-4-(2-форміл-6-метилфенокси)бензоат

40 Приклад 70a одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 35b, шляхом заміни 2-гідрокси-3-метилбензальдегідом прикладу 35a.

Приклад 70b

Метил-3-бром-4-(2-(дифторметил)-6-метилфенокси)бензоат

45 Обробляли приклад 70a (0,56 г, 1,604 ммоль) у дихлорметані (20 мл) за допомогою DAST (трифторид діетиламіносірки) (0,636 мл, 4,81 ммоль) за температури навколишнього середовища. Реакційну суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі й обробляли насиченим водним розчином карбонату натрію. Водний шар три рази екстрагували за допомогою додаткової кількості дихлорметану. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі з елюванням 10 % етилацетатом у гептанах з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,52 г, 1,401 ммоль, вихід 87 %).

Приклад 70с

2-(3-Бром-4-(2-(дифторметил)-6-метилфенокси)феніл)пропан-2-ол

55 Приклад 70с одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 28d, шляхом заміни прикладом 70b прикладу 28с.

Приклад 70d

4-[2-[2-(Дифторметил)-6-метилфенокси]-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

60 Приклад 70d одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 1m, шляхом заміни прикладом 70с прикладу 1l. ¹H ЯМР (501 МГц, DMSO-d₆) δ 12,22 (d,

J=2,3 Гц, 1H), 8,33 (t, J=5,4 Гц, 1H), 7,54 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,50 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,46 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,35-7,30 (m, 2H), 6,94 (J=57,4 Гц, 1H), 6,84 (t, J=2,2 Гц, 1H), 6,31 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,26 (qd, J=7,2, 5,3 Гц, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,43 (s, 6H), 1,11 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 510,1 (M+H)+.

5 Приклад 71

N-трет-бутил-4-{2-[2-(дифторметил)-6-метилфенокси]-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл}-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

10 Приклад 71 одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 1m, шляхом заміни прикладом 70c прикладу 1l і шляхом заміни прикладом 32c прикладу 1h відповідно. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,32 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,69-7,23 (m, 5H), 6,95 (d, J=54,8 Гц, 1H), 6,84 (t, J=2,2 Гц, 1H), 6,30 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,58 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,42 (s, 6H), 1,36 (s, 9H). MS (ESI+) маса/заряд 538,1 (M+H)+.

Приклад 72

15 4-[2-(4-Бром-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 72a

4-(5-Ацетил-2-фторфеніл)-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

20 Об'єднували 3'-бром-4'-фторацетофенон (0,126 г, 0,579 ммоль), приклад 1h (0,2 г, 0,579 ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (0,016 г, 0,017 ммоль), 1,3,5,7-тетраметил-6-феніл-2,4,8-триокса-6-фосфаадамтан (0,017 г, 0,058 ммоль) і карбонат натрію (0,246 г, 2,317 ммоль) і барботували аргоном протягом 15 хвилин. У той самий час розчин тетрагідрофуран/вода 4:1 (6,0 мл) барботували азотом протягом 15 хвилин і переносили за допомогою шприца в реакційну ємність в атмосфері аргону. Суміш перемішували протягом 6 годин в атмосфері аргону за 60 °С, охолоджували та розподіляли між водою та етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над безводним сульфатом натрію, обробляли 3-меркаптопропіл-функціоналізованим силікагелем, фільтрували та концентрували. Під час очищення шляхом розтирання в суміші дихлорметан/гептани 1:1 (5 мл) одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді білого порошку (0,180 г, 85 %).

Приклад 72b

4-(5-Ацетил-2-(4-бром-2,6-диметилфенокси)феніл)-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

35 Об'єднували 4-бром-2,6-диметилфенол (0,204 г, 1,013 ммоль), приклад 72a (0,18 г, 0,507 ммоль) і карбонат цезію (0,413 г, 1,266 ммоль) у диметилсульфоксиді (1,688 мл) в атмосфері аргону в закритій пробірці та нагрівали за 90 °С протягом 18 годин. Суміш розподіляли між водою та етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Під час очищення за допомогою хроматографії (діоксид кремнію, 3:1 етилацетат/етанол у гептанах, від 40 30 до 60 %) одержували вказану в заголовку сполуку (0,12 г, 43 %).

Приклад 72c

4-[2-(4-Бром-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

45 Обробляли по краплях приклад 72b (0,03 г, 0,056 ммоль) у тетрагідрофурані (1,119 мл) в атмосфері азоту за температури навколишнього середовища 1,4 М розчином броміду метилмагнію в тетрагідрофурані (0,160 мл, 0,224 ммоль). Суміш перемішували протягом 16 годин і розподіляли між 5 % водним розчином хлориду амонію і етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Під час очищення за допомогою хроматографії (діоксид кремнію, від 1 до 10 % метанолу в дихлорметані) одержували вказану в заголовку сполуку (0,0018 г, 6 %). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,25 (s, 1H), 8,32 (t, J=5,3 Гц, 1H), 7,50 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,19 (d, J=0,8 Гц, 2H), 6,81 (d, J=2,1 Гц, 1H), 6,30 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,97 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,24 (qd, J=7,2, 5,3 Гц, 2H), 1,99 (s, 6H), 1,42 (s, 6H), 1,10 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 552 [M+H]+.

55 Приклад 73

4-[2-(4-Ціано-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 73a

4-(4-Ацетил-2-бромфенокси)-3,5-диметилбензонітрил

Об'єднували 4-гідрокси-3,5-диметилбензонітрил (0,356 г, 2,419 ммоль), 3'-бром-4'-фторацетофенон (0,5 г, 2,304 ммоль) і карбонат цезію (1,126 г, 3,46 ммоль) у диметилсульфоксиді (7,68 мл) в атмосфері аргону в закритій пробірці та нагрівали за 90 °С протягом 18 годин. Суміш охолоджували та розподіляли між 5 % водним розчином бікарбонату натрію і етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Під час очищення за допомогою хроматографії (діоксид кремнію, від 0 до 40 % етилацетату в гептанах) одержували вказану в заголовку сполуку (0,3 г, 51 %).

Приклад 73b

4-(2-Бром-4-(2-гідроксипропан-2-іл)фенокси)-3,5-диметилбензонітрил

Обробляли по краплях приклад 73a (0,22 г, 0,639 ммоль) у тетрагідрофурані (6,39 мл) в атмосфері азоту за 10 °С 1,4 М розчином броміду метилмагнію в тетрагідрофурані (0,913 мл, 1,278 ммоль). Суміш перемішували протягом 1 години та розподіляли між 5 % водним розчином хлориду амонію і етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Під час очищення за допомогою хроматографії (діоксид кремнію, від 5 до 50 % етилацетату в гептанах) одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,21 г, 88 %).

Приклад 73c

4-[2-(4-Ціано-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Об'єднували приклад 73b (0,052 г, 0,145 ммоль), приклад 1h (0,05 г, 0,145 ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (3,98 мг, 4,35 мкмоль), 1,3,5,7-тетраметил-6-феніл-2,4,8-триокса-6-фосфаадаммантан (4,23 мг, 0,014 ммоль) і карбонат натрію (0,061 г, 0,579 ммоль) і барботували аргонном протягом 15 хвилин. У той самий час розчин тетрагідрофуран/вода 4:1 (1,5 мл) барботували азотом протягом 15 хвилин і переносили за допомогою шприца в реакційну ємність в атмосфері аргону. Суміш перемішували протягом 16 годин в атмосфері аргону за 60 °С, охолоджували та розподіляли між водою та етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над безводним сульфатом натрію, обробляли 3-меркаптопропіл-функціоналізованим силікагелем, фільтрували та концентрували. Під час очищення за допомогою хроматографії (3:1 етилацетат/етанол у гептанах, від 25 до 60 %) одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,055 г, 73 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,19 (s, 1H), 8,30 (t, J=5,4 Гц, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,51 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,30 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,29 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,98 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,25-3,16 (m, 2H), 2,01 (s, 6H), 1,41 (s, 6H), 1,08 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 499 [M+H].

Приклад 74

4-[2-[(2,4-Диметилпіридин-3-іл)окси]-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 74a

1-(3-Бром-4-((2,4-диметилпіридин-3-іл)окси)феніл)етанон

Перемішували суспензію 3'-бром-4'-фторацетофенону (1,0128 г, 4,67 ммоль), 2,4-диметилпіридин-3-олу (0,603 г, 4,90 ммоль) і карбонату цезію (2,281 г, 7,00 ммоль) у диметилсульфоксиді (15,56мл) за приблизно 90 °С протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між водою та етилацетатом. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії ((етилацетат:етанол 3:1):гептани, від 10 до 70 %) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла (1,1753 г, 79 %).

Приклад 74b

2-(3-Бром-4-((2,4-диметилпіридин-3-іл)окси)феніл)пропан-2-ол

До розчину прикладу 74a (1,1753 г, 3,67 ммоль) у тетрагідрофурані (25 мл) додавали по краплях бромід метилмагнію (4,46 мл, 6,24 ммоль). Реакційну суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 3 годин. Реакційну суміш гасили насиченим розчином хлориду амонію і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії ((етилацетат:етанол 3:1):гептани, від 20 до 80 %) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла, яке тверділо з утворенням білої твердої речовини під час відстоювання протягом ночі (0,7518 г, 61 %).

Приклад 74с

4-(2-[(2,4-Диметилпіридин-3-іл)окси]-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 74с (0,0858 г, 61 %) одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 1m, шляхом заміни прикладом 74b прикладу 1l. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,21 (s, 1H), 8,32 (t, J=5,3 Гц, 1H), 8,17 (d, J=4,9 Гц, 1H), 7,52 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,32 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,16 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6,83 (d, J=2,1 Гц, 1H), 6,29 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,99 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,31-3,19 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,43 (s, 6H), 1,10 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 524,2 (M+H)⁺.

Приклад 75

N-(Біцикло [1.1.1] пентан-1-іл)-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 75а

Етил-6-метил-7-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1-тозил-6,7-дигідро-1Р-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксилат

Приклад 75а одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 1h, шляхом заміни прикладом 1f прикладу 1g.

Приклад 75b

Етил-4-(2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-6-метил-7-оксо-1-тозил-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксилат

Колбу, в яку поміщали приклад 75а (3,506 г, 7,01 ммоль), карбонат цезію (3,11 г, 9,55 ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (65 мг, 0,071 ммоль) і 1,3,5,7-тетраметил-6-феніл-2,4,8-триокса-6-фосфаадамтан (84 мг, 0,287 ммоль), закривали та продували азотом протягом 15 хвилин, після чого додавали дегазований розчин прикладу 35с (2,056 г, 5,82 ммоль) у суміші тетрагідрофуран/вода (40,0 мл)/(10 мл). Суміш нагрівали за 60 °С протягом 5 годин. Реакційну суміш розподіляли між водою та етилацетатом. Органічну фазу висушували над безводним сульфатом натрію. Після фільтрації та видалення розчинника залишки хроматографували на картриджі з 80 г діоксиду кремнію, з елюванням етилацетатом/гептанами, від 0 до 100 %, з одержанням 3,21 г (85 %) указаної в заголовку сполуки.

Приклад 75с

4-(2-(4-Фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбонова кислота

Нагрівали суміш прикладу 75b (3,21 г, 4,96 ммоль) і моногідрату гідроксиду літію (2,13 г, 50,8 ммоль) у суміші 1,4-діоксану (75 мл) і води (25 мл) за 70 °С протягом 2 годин, потім охолоджували до температури навколишнього середовища та доводили рН до 2-3 за допомогою 1 М НСІ. Суміш розбавляли за допомогою 400 мл льодяної води, екстрагували за допомогою 2×200 мл метил-трет-бутилового етеру. Об'єднані органічні речовини висушували над безводним сульфатом натрію. Після фільтрації та видалення розчинника залишки хроматографували на колонці НР з 40 г діоксиду кремнію з елюванням етилацетатом: етанол ом 3:1/гептанами, від 10 до 100 %, з одержанням 1,95 г (85 %) указаної в заголовку сполуки.

Приклад 75d

N-(Біцикло [1.1.1] пентан-1-іл)-4-(2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Перемішували суміш прикладу 75с (59,4 мг, 0,128 ммоль), N¹-((етиліміно)метилен)-N³,N³-диметилпропан-1,3-діаміну гідрохлориду (36 мг, 0,188 ммоль), 1Н-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-олу гідрату (33 мг, 0,215 ммоль), біцикло[1.1.1]пентан-1-аміну гідрохлориду (24,7 мг, 0,207 ммоль) і 4-метилморфоліну (65 мкл, 0,591 ммоль) у дихлорметані (4 мл) протягом 16 годин за температури навколишнього середовища. Суміш розподіляли між водним розчином бікарбонату натрію та дихлорметаном. Органічні речовини висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Залишки хроматографували (силікагель, насичений аміаком метанол/дихлорметан, від 0 до 10 %) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,045 г, вихід 66 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,14 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,49 (d, J=2,4 Гц, 2H), 7,31-7,28 (m, 3H), 6,96 (d, J=9,1 Гц, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,29 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,96 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,42 (s, 1H), 2,02 (s, 6H), 1,93 (s, 6H), 1,42 (s, 6H). MS (ESI+) маса/заряд 530,1 (M+H)⁺.

Приклад 76

N-трет-бутил-4-[3-(2,6-диметилфенокси)-6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-2-іл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 76а

Метил-6-бром-5-(2,6-диметилфенокси)піколінат

Приклад 76a одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 35b, шляхом заміни 2,6-диметилфенолом прикладу 35a і шляхом заміни метил-6-бром-5-фторпіколінатом метил-3-бром-4-фторбензоату відповідно.

Приклад 76b

5 2-(6-Бром-5-(2,6-диметилфеноксипіридин-2-іл)пропан-2-ол

Приклад 76b одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 28d, шляхом заміни прикладом 76a прикладу 28c.

Приклад 76с

10 N-трет-бутил-4-[3-(2,6-диметилфеноксипіридин-2-іл)-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 76с одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 37, шляхом заміни прикладом 76b прикладу 2%. ¹H ЯМР (501 МГц, DMSO-d₆) δ 12,23 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,32 (t, J=5,3 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,66-7,57 (m, 2H), 7,57-7,49 (m, 2H), 7,45 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,22 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,16 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,10 (dd, J=8,4, 6,4 Гц, 1H), 6,74 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,48 (s, 6H), 1,37 (s, 9H). MS (ESI+) маса/заряд 503,2 (M+H)⁺.

Приклад 77

4-[3-(2,6-Диметилфеноксипіридин-2-іл)-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

20 Сіль трифтороцтової кислоти прикладу 77 одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 1m, шляхом заміни прикладом 76b прикладу 1l. ¹H ЯМР (501 МГц, DMSO-d₆) δ 12,23 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,32 (t, J=5,3 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,66-7,57 (m, 2H), 7,57-7,49 (m, 2H), 7,45 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,22 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,16 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,10 (dd, J=8,4, 6,4 Гц, 1H), 6,74 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,22 (d, J=7,2, 5,2 Гц, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,48 (s, 6H), 1,12 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 475,1 (M+H)⁺.

Приклад 78

N-Етил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфеноксипіридин-3-іл)-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 78a

30 2-(5-Бром-6-(4-фтор-2,6-диметилфеноксипіридин-3-іл)-1-фторпропан-2-ол

Нагрівали розчин прикладу 43b (0,200 г, 0,565 ммоль) і 1-(хлорметил)-4-фтор-1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан-1,4-дііно тетрафторборат (0,231 г, 0,652 ммоль) у безводному ацетонітрилі (6 мл) за 82 °С в закритій ємності протягом 68 годин. Суміш охолоджували до температури навколишнього середовища та розподіляли між насиченим водним розчином бікарбонату натрію та дихлорметаном, кожного по 50 мл. Органічні речовини двічі промивали водою, висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії (діоксид кремнію, етилацетат/гептани, від 0 до 50 %) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,052 г, 25 %).

Приклад 78b

40 N-Етил-4-(2-(4-фтор-2,6-диметилфеноксипіридин-3-іл)-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 78b одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 1m, шляхом заміни прикладом 78a прикладу 1l. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,06 (s, 1H), 8,33 (t, J=5,4 Гц, 1H), 8,11 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,96 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,91 (d, J=9,1 Гц, 2H), 6,84 (s, 1H), 5,63 (s, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,48 (d, J=2,0 Гц, 3H), 1,10 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд = 511,2 (M+H)⁺.

Приклад 79

N-Етил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфеноксипіридин-3-іл)-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

50 Приклад 79a

5-Бром-6-(4-фтор-2,6-диметилфеноксипіридин-3-іл)-N-метилнікотинаміна кислота

Приклад 79a одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 3a, шляхом заміни метил-5-бром-6-хлорнікотинатом метил-3-бром-4-фторбензоату та шляхом заміни прикладом 35a 2,6-диметилфенолу відповідно.

55 Приклад 79b

5-Бром-6-(4-фтор-2,6-диметилфеноксипіридин-3-іл)-N-метилнікотинаміна кислота

Приклад 79b одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 1j, шляхом заміни прикладом 79a прикладу 1i.

Приклад 79с

60 1-(5-Бром-6-(4-фтор-2,6-диметилфеноксипіридин-3-іл)етанон

Приклад 79с одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 1k, шляхом заміни прикладом 79b прикладу 1j.

Приклад 79d

2-(5-Бром-6-(4-фтор-2,6-диметилфеноксипіридин-3-іл)-1,1,1-трифторпропан-2-ол

5 Обробляли розчин прикладу 79с (0,585 г, 1,730 ммоль) і фториду цезію (0,284 г, 1,870 ммоль) у тетрагідрофурані (12,00 мл) розчином триметил(трифторметил)силану (2,0 М у тетрагідрофурані, 1,2 мл, 2,400 ммоль). Суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 3 годин і розподіляли між етилацетатом і водою. Органічні речовини висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували та концентрували і залишок очищали за допомогою хроматографії (силікагель, етилацетат/гептани, від 0 до 50 %) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,132 г, 19 %).

Приклад 79е

N-Етил-4-(2-(4-фтор-2,6-диметилфеноксипіридин-3-іл)-5-(1,1,1-трифтор-2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

15 Приклад 79е одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 1m, шляхом заміни прикладом 79d прикладу 1l. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,33 (s, 1H), 8,33 (t, J=5,4 Гц, 1H), 8,22 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,04 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,92 (d, J=9,1 Гц, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,73 (s, 3H), 1,10 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 547,1 (M+H)⁺.

Приклад 80

N-Етил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфеноксипіридин-3-іл)-5-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 80а

(5-Бром-6-(4-фтор-2,6-диметилфеноксипіридин-3-іл)(1H-імідазол-1-іл)метанон

25 Перемішували розчин прикладу 79а (0,488 г, 1,435 ммоль) і ди(1H-імідазол-1-іл)метанону (0,282 г, 1,739 ммоль) у дихлорметані (10 мл) протягом ночі за температури навколишнього середовища. Суміш розподіляли між буферним розчином із рН 7 і дихлорметаном. Органічні речовини висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 0,551 г (98 %) указаної в заголовку сполуки.

Приклад 80b

2-(5-Бром-6-(4-фтор-2,6-диметилфеноксипіридин-3-іл)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол

35 Обробляли розчин прикладу 80а (0,551 г, 1,412 ммоль) і фториду цезію (0,436 г, 2,87 ммоль) у тетрагідрофурані (12,00 мл) розчином триметил(трифторметил)силану, 2,0 М у тетрагідрофурані (2,118 мл, 4,24 ммоль). Суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 90 хвилин і розподіляли між етилацетатом і водою. Органічні речовини висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Залишок хроматографували на картриджі з 40 г діоксиду кремнію з елюванням етилацетатом/гептанами від 0 до 50 % з одержанням 0,618 г (95 %) указаної в заголовку сполуки.

Приклад 80с

N-Етил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфеноксипіридин-3-іл)-5-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

45 Приклад 80с одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 1m, шляхом заміни прикладом 80b прикладу 1l. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,38 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,34 (t, J=5,4 Гц, 1H), 8,32 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,08 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6,94 (d, J=9,1 Гц, 2H), 6,80 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,26 (m, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,10 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI) маса/заряд 601,1 (M+H)⁺.

Приклад 81

N-Етил-4-[2-(2-фтор-6-метилфеноксипіридин-3-іл)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 81а

Метил-3-бром-4-(2-фтор-6-метилфеноксипіридин-3-іл)бензоат

55 Приклад 81а одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 35b, шляхом заміни 2-метил-6-фторфенолом прикладу 35а.

Приклад 81b

Приклад 81b одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 28d, шляхом заміни прикладом 81а прикладу 28с.

Приклад 81с

60 N-Етил-4-[2-(2-фтор-6-метилфеноксипіридин-3-іл)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 81с одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 1m, шляхом заміни прикладом 81b прикладу 1l. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,18 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,29 (t, J=5,3 Гц, 1H), 7,49 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,39-7,24 (m, 2H), 7,19-7,03 (m, 2H), 6,82 (d, J=2,3 Гц, 1H), 6,42 (d, J=8,4 Гц, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,23 (qd, J=7,2, 5,2 Гц, 4H), 2,09 (s, 3H), 1,41 (s, 6H), 1,08 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 478,1 (M+H)⁺.

Приклад 82

N-(d₅)-Етил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-c]піридин-2-карбоксамід

У колбу поміщали приклад 75с (103 мг, 0,222 ммоль), N¹-((етиліміно)метилен)-N³,N³-диметилпропан-1,3-діаміну гідрохлорид (51 мг, 0,266 ммоль), 1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-олу гідрат (41 мг, 0,268 ммоль) і 4-метилморфолін (100 мкл, 0,910 ммоль) у тетрагідрофурані (4 мл). Колбу обладнували холодильником із сухим льодом і охолоджували на бані з льодом/водою. Етиламін-d₅ (1,3 г, 25,9 ммоль) подавали з газового балону в реакційну ємність. Забезпечували нагрівання суміші до температури навколишнього середовища за перемішування протягом ночі. Суміш розподіляли між етилацетатом і водним розчином бікарбонату натрію і органічні речовини висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Залишок хроматографували на картриджі з 4 г діоксиду кремнію з елюванням сумішшю 3:1 етилацетат:етанол/гептани, від 10 до 100 %, з одержанням 12 мг (11 %) указаної в заголовку сполуки. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,21 (s, 1H), 8,32 (t, J=5,4 Гц, 1H), 7,51 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,37-7,21 (m, 2H), 6,96 (d, J=9,0 Гц, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,29 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,96 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,00 (s, 6H), 1,42 (s, 6H). MS (ESI+), маса/заряд = 497,2 (M+H)⁺.

Приклад 83

N-Етил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(1-фтор-2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-c]піридин-2-карбоксамід

Приклад 83а

2-(3-Бром-4-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)феніл)-1-фторпропан-2-ол

Приклад 83а одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 78а, шляхом заміни прикладом 35с прикладу 43b.

Приклад 83b

N-Етил-4-(2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(1-фтор-2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-c]піридин-2-карбоксамід

Приклад 83b одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 1m, шляхом заміни прикладом 83а прикладу 1l. ¹H ЯМР (501 МГц, DMSO-d₆) δ 12,21 (s, 1H), 8,32 (t, J=5,4 Гц, 1H), 7,53 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,97 (d, J=9,1 Гц, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,33 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 2,00 (s, 6H), 1,45 (d, J=2,0 Гц, 3H), 1,10 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 510,1 (M+H)⁺.

Приклад 84

4-[2-(4-Хлор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-c]піридин-2-карбоксамід

Приклад 84а

Метил-3-бром-4-(4-хлор-2,6-диметилфенокси)бензоат

Об'єднували 4-хлор-2,6-диметилфенол (0,672 г, 4,29 ммоль), метил-3-бром-4-фторбензоат (1,0 г, 4,29 ммоль) і карбонат цезію (2,097 г, 6,44 ммоль) у диметилсульфоксиді (4,29 мл) в атмосфері аргону в закритій пробірці та нагрівали за 80 °C протягом 3 годин. Суміш розподіляли між водою та етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Під час очищення за допомогою хроматографії (діоксид кремнію, від 0 до 30 % етилацетату в гептанах) одержували вказану в заголовку сполуку (1,57 г, 93 %).

Приклад 84b

2-(3-Бром-4-(4-хлор-2,6-диметилфенокси)феніл)пропан-2-ол

До розчину прикладу 84а (0,4 г, 1,082 ммоль) у тетрагідрофурані (5,41 мл) в атмосфері азоту за 23 °C додавали по краплях хлорид метилмагнію (1,082 мл, 3,25 ммоль, 3,0 M у діетиловому етері). Суміш перемішували протягом 2 годин за температури навколишнього середовища, виливали в 5 % водний розчин хлориду амонію та розподіляли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Під час очищення одержаного залишку за допомогою хроматографії (силікагель, від 0 до 60 % етилацетату в гептанах) одержували вказану в заголовку сполуку (0,376 г, 81 %).

Приклад 84с

4-[2-(4-Хлор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Об'єднували приклад 1h (0,05 г, 0,145 ммоль), приклад 84b (0,054 г, 0,145 ммоль),
 5 трис(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (3,98 мг, 4,35 мкмоль), 1,3,5,7-тетраметил-6-феніл-2,4,8-триокса-6-фосфаадамтан (4,23 мг, 0,014 ммоль) і карбонат натрію (0,061 г, 0,579 ммоль) і барботували аргоном протягом 15 хвилин. У той самий час розчин тетрагідрофуран/вода 4:1 (2,0 мл) барботували азотом протягом 15 хвилин і переносили за допомогою шприца в реакційну ємність в атмосфері аргону. Суміш перемішували протягом 16 годин в атмосфері
 10 аргону за 60 °С, охолоджували та розподіляли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над безводним сульфатом натрію, обробляли 3-меркаптопропіл-функціоналізованим силікагелем, фільтрували та концентрували. Під час очищення одержаного залишку за допомогою хроматографії (діоксид кремнію, 3:1 етилацетат/етанол у гептанах, від 25 до 60 %) одержували вказану в заголовку
 15 сполуку (0,020 г, 25 %). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,25 (s, 1H), 8,32 (t, J=5,3 Гц, 1H), 7,50 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,19 (d, J=0,8 Гц, 2H), 6,81 (d, J=2,1 Гц, 1H), 6,30 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,97 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,24 (qd, J=7,2, 5,3 Гц, 2H), 1,99 (s, 6H), 1,42 (s, 6H), 1,10 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 508 [M+H]⁺.

Приклад 85

20 N-Етил-4-{5-(2-гідроксипропан-2-іл)-2-[4-(метансульфоніл)-2,6-диметилфенокси]феніл}-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 85а

Метил-3-бром-4-(2,6-диметил-4-(метилсульфоніл)фенокси)бензоат

Об'єднували 2,6-диметил-4-(метилсульфоніл)фенол (0,307 г, 1,533 ммоль), метил-3-бром-4-
 25 фторбензоат (0,375 г, 1,609 ммоль) і карбонат цезію (0,749 г, 2,299 ммоль) у диметилсульфоксиді (1,533 мл) в атмосфері аргону в закритій пробірці та нагрівали за 100 °С протягом 24 годин. Суміш розподіляли між водою та етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Під час очищення одержаного залишку за допомогою
 30 хроматографії (діоксид кремнію, 3:1 етилацетат/етанол у гептанах, від 20 до 40 %) одержували матеріал, який характеризувався чистотою 80-90 %. Даний матеріал розтирали в етилацетаті/гептані 1:1 з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,29 г, 44 %).

Приклад 85b

2-(3-Бром-4-(2,6-диметил-4-(метилсульфоніл)фенокси)феніл)пропан-2-ол

До розчину прикладу 85а (0,289 г, 0,699 ммоль) у тетрагідрофурані (3,50 мл) в атмосфері азоту за температури навколишнього середовища додавали по краплях хлорид метилмагнію (0,699 мл, 2,098 ммоль, 3,0 М у тетрагідрофурані). Суміш перемішували протягом 2 годин за температури навколишнього середовища, виливали в 5 % водний розчин хлориду амонію та розподіляли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали насиченим водним
 40 розчином хлориду натрію, висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Під час очищення одержаного залишку за допомогою хроматографії (силікагель, від 0 до 50 % етилацетату в гептанах) одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді клейкої білої твердої речовини (0,162 г, 47 %).

Приклад 85с

45 N-Етил-4-{5-(2-гідроксипропан-2-іл)-2-[4-(метансульфоніл)-2,6-диметилфенокси]феніл}-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Об'єднували приклад 1h (0,05 г, 0,145 ммоль), приклад 85b (0,060 г, 0,145 ммоль),
 50 трис(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (3,98 мг, 4,35 мкмоль), 1,3,5,7-тетраметил-6-феніл-2,4,8-триокса-6-фосфаадамтан (4,23 мг, 0,014 ммоль) і карбонат натрію (0,061 г, 0,579 ммоль) і барботували аргоном протягом 15 хвилин. У той самий час розчин тетрагідрофуран/вода 4:1 (2,0 мл) барботували азотом протягом 15 хвилин і переносили за допомогою шприца в реакційну ємність в атмосфері аргону. Суміш перемішували протягом 16 годин в атмосфері аргону за 60 °С, охолоджували до температури навколишнього середовища та розподіляли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду
 55 натрію, висушували над безводним сульфатом натрію, обробляли 3-меркаптопропіл-функціоналізованим силікагелем, фільтрували та концентрували. Під час очищення за допомогою хроматографії (діоксид кремнію, 3:1 етилацетат/етанол у гептанах, від 25 до 60 %) одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,070 г, 82 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,20 (s, 1H), 8,31 (t, J=5,3 Гц, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,52 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,30 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 6,82 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6,31 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,98 (s, 1H),
 60

3,56 (s, 3H), 3,25-3,18 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,41 (s, 6H), 1,08 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 552 [M+H]⁺.

Приклад 86

5 N-Етил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(1,1,1-трифтор-2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 86a

3-Бром-4-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)бензойна кислота

10 Перемішували розчин прикладу 35b (2,0 г, 5,66 ммоль) і гідрату гідроксиду літію (0,951 г, 22,65 ммоль) у суміші метанолу (3,79 мл), тетрагідрофурану (3,79 мл) і води (1,897 мл) протягом 90 хвилин. Суміш концентрували, потім розбавляли за допомогою 15 мл води та підкислювали до pH 2 за допомогою 2 M HCl. Осад висушували у вакуумній печі з одержанням 1,77 г (92 %) узваної в заголовку сполуки.

Приклад 86b

3-Бром-4-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-N-метокси-N-метилбензамід

15 Приклад 86b одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 1j, шляхом заміни прикладом 86a прикладу 1i.

Приклад 86c

1-(3-Бром-4-(4-фтор-2,6-диметил фенокси)феніл)етанол

20 Приклад 86c одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 1k, шляхом заміни прикладом 86b прикладу 1j.

Приклад 86d

2-(3-Бром-4-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)феніл)-1,1,1-трифторпропан-2-ол

Приклад 86d одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 79d, шляхом заміни прикладом 86c прикладу 79c.

25 Приклад 86e

N-Етил-4-(2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(1,1,1-трифтор-2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

30 Приклад 86e одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 1m, шляхом заміни прикладом 86d прикладу 1l. ¹H ЯМР (501 МГц, DMSO-d₆) δ 12,12 (s, 1H), 8,34 (t, J=5,4 Гц, 1H), 7,62 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,44 (dd, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,98 (d, J=9,0 Гц, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,40 (d, J=8,7 Гц, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,25 (qd, J=7,2, 5,3 Гц, 2H), 2,00 (s, 6H), 1,68 (s, 3H), 1,10 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI) маса/заряд 544,1 (M+H)⁺.

Приклад 87

35 N-трет-бутил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(1-фтор-2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

40 Об'єднували приклад 32c (0,05 г, 0,134 ммоль), приклад 83a (0,050 г, 0,134 ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (3,68 мг, 4,02 ммоль), 1,3,5,7-тетраметил-6-феніл-2,4,8-триокса-6-фосфаадамантан (3,92 мг, 0,013 ммоль) і карбонат натрію (0,057 г, 0,536 ммоль) і барботували аргументом протягом 15 хвилин. У той самий час розчин тетрагідрофуран/вода 4:1 (2,0 мл) барботували азотом протягом 15 хвилин і переносили за допомогою шприца в реакційну ємність в атмосфері аргону. Суміш перемішували протягом 3 годин в атмосфері аргону за 60 °C, охолоджували та розподіляли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над безводним сульфатом натрію, обробляли 3-меркаптопропіл-функціоналізованим силікагелем, фільтрували та концентрували. Під час очищення одержаного залишку за допомогою хроматографії (діоксид кремнію, 3:1 етилацетат/етанол у гептанах, від 25 до 60 %) одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,0491 г, 62 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,32 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,52 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,36-7,27 (m, 2H), 6,95 (d, J=9,1 Гц, 2H), 6,80 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,31 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,42-4,34 (m, 1H), 4,29-4,23 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 1,98 (s, 6H), 1,43 (d, J=2,0 Гц, 3H), 1,33 (s, 9H). MS (ESI+) маса/заряд 538 [M+H]⁺.

Приклад 88

4-[2-(4-Хлор-2,6-диметилфенокси)-5-(1-фтор-2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 88a

2-(3-Бром-4-(4-хлор-2,6-диметилфенокси)феніл)-1-фторпропан-2-ол

55 Нагрівали розчин прикладу 84b (0,3 г, 0,812 ммоль) і 1-(хлорметил)-4-фтор-1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан-1,4-дііно тетрафторборат (0,316 г, 0,893 ммоль) в ацетонітрилі (8,12 мл) в атмосфері аргону в закритій пробірці за 80 °C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджували та розподіляли між етилацетатом і 5 % водним розчином бікарбонату натрію. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над

безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Під час очищення за допомогою хроматографії (діоксид кремнію, від 5 до 35 % етилацетату в гептанах) одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді в'язкого масла, яке тверділо під час відстоювання (0,2 г, 64 %).

Приклад 88b

5 4-[2-(4-Хлор-2,6-диметилфенокси)-5-(1-фтор-2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Об'єднували приклад 1h (0,05 г, 0,145 ммоль), приклад 88a (0,056 г, 0,145 ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (3,98 мг, 4,35 мкмоль), 1,3,5,7-тетраметил-6-феніл-2,4,8-триокса-6-фосфаадамтан (4,23 мг, 0,014 ммоль) і карбонат натрію (0,061 г, 0,579 ммоль) і барботували аргонном протягом 15 хвилин. У той самий час розчин тетрагідрофуран/вода 4:1 (2,0 мл) барботували азотом протягом 15 хвилин і переносили за допомогою шприца в реакційну ємність в атмосфері аргону. Суміш перемішували протягом 18 годин в атмосфері аргону за 60 °С, охолоджували та розподіляли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над безводним сульфатом натрію, обробляли 3-меркаптопропіл-функціоналізованим силкагелем, фільтрували та концентрували. Під час очищення одержаного залишку за допомогою хроматографії (діоксид кремнію, 3:1 етилацетат/етанол у гептанах, від 25 до 60 %) одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,06 г, 79 %). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,25 (s, 1H), 8,38-8,30 (m, 1H), 7,55 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,36 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,23 (t, J=0,8 Гц, 2H), 6,84 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6,37 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,44-4,38 (m, 1H), 4,35-4,28 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,27 (qd, J=7,2, 5,3 Гц, 2H), 2,01 (s, 6H), 1,47 (d, J=2,0 Гц, 3H), 1,12 (t, J=7,3 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 526 [M+H]⁺.

Приклад 89

25 4-[2-(2,4-Дифторфеніл)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 89a

Метил-5-хлор-6-(2,4-дифторфеніл)нікотинат

30 Продували 2-(2,4-дифторфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (1,0095 г, 4,21 ммоль), метил-5,6-дихлорнікотинат (0,953 г, 4,63 ммоль), карбонат натрію (1,560 г, 14,72 ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (0,193 г, 0,210 ммоль) і 1,3,5,7-тетраметил-6-феніл-2,4,8-триокса-6-фосфаадамтан (0,209 г, 0,715 ммоль) потоком азоту протягом 1 години. Додавали дегазований тетрагідрофуран (11,21 мл) і воду (2,80 мл). Реакційну суміш нагрівали за 60 °С протягом 6 годин. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища та розподіляли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 10 % етилацетат:гептани до 50 % етилацетат:гептани за 20 хвилин). Зібрані фракції концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (100 % CH₂Cl₂ за 15 хвилин) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (0,8605 г, вихід 72 %).

Приклад 89b

2-(5-Хлор-6-(2,4-дифторфеніл)піридин-3-іл)пропан-2-ол

45 До розчину прикладу 89a (0,2061 г, 0,727 ммоль) у тетрагідрофуран і (4,38 мл) додавали по краплях бромід метилмагнію (1,557 мл, 2,180 ммоль). Реакційну суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом приблизно 3 годин. Реакційну суміш гасили насиченим розчином хлориду амонію і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (етилацетат/гептани, від 20 до 60 %) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла, яке тверділо з утворенням білої твердої речовини під час відстоювання протягом ночі (0,1817 г, вихід 88 %).

Приклад 89c

55 4-[2-(2,4-Дифторфеніл)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 89c (0,0319 г, 22 %) одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 1m, шляхом заміни прикладом 89b прикладу 1l. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,29-12,15 (m, 1H), 8,81 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,30-8,23 (m, 1H), 7,95 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,54-7,45 (m, 1H), 7,13-7,01 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,52 (d, J=1,7 Гц, 1H), 5,38 (s, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,24 (qd, J=7,2, 5,3 Гц, 2H), 1,56 (s, 6H), 1,11 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 467,2 (M+H)⁺.

60

Приклад 90

N-трет-бутил-4-{5-(2-гідроксипропан-2-іл)-2-[4-(метансульфоніл)-2,6-диметилфеноксифеніл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Об'єднували приклад 32с (0,04 г, 0,107 ммоль), приклад 85b (0,044 г, 0,107 ммоль),
 5 трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (2,94 мг, 3,21 мкмоль), 1,3,5,7-тетраметил-6-феніл-2,4,8-триокса-6-фосфаадамтан (3,13 мг, 10,72 мкмоль) і карбонат натрію (0,045 г, 0,429 ммоль) і барботували аргоном протягом 15 хвилин. У той самий час розчин тетрагідрофуран/вода 4:1 (1,4 мл) барботували азотом протягом 15 хвилин і переносили за допомогою шприца в реакційну ємність в атмосфері аргону. Суміш перемішували протягом 4 годин в атмосфері
 10 аргону за 60 °С, охолоджували та розподіляли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над безводним сульфатом натрію, обробляли 3-меркаптопропіл-функціоналізованим силікагелем, фільтрували та концентрували. Під час очищення залишку за допомогою хроматографії (діоксид кремнію, 3:1 етилацетат/етанол у гептанах, від 25 до 60 %) одержували вказану в заголовку сполуку (0,056 г,
 15 88 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,34 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,54 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,31 (dd, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 6,84 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6,32 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,01 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,09 (s, 6H), 1,43 (s, 6H), 1,35 (s, 9H). MS (ESI+) маса/заряд 580 [M+H]⁺.

Приклад 91

20 N-Етил-4-[2-(3-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 91a

Метил-6-(3-аміно-2,6-диметилфенокси)-5-бромнікотинат

Перемішували суміш метил-5-бром-6-фторнікотинату (900 мг, 3,85 ммоль), прикладу 99d
 25 (528 мг, 3,85 ммоль) і карбонату цезію (2506 мг, 7,69 ммоль) у диметилсульфоксиді (12 мл) за 65 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш розподіляли між водою (80 мл) і етилацетатом (150 мл). Водний шар ще раз екстрагували етилацетатом і об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, від 20
 30 до 50 % етилацетату в петролейному етері) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (365 мг, 0,831 ммоль, вихід 21,62 %).

Приклад 91b

Метил-5-бром-6-(3-фтор-2,6-диметилфенокси)нікотинат

35 Приклад 91b одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 104a, шляхом заміни прикладом 91a прикладу 99e.

Приклад 91c

2-(5-Бром-6-(3-фтор-2,6-диметилфенокси)піридин-3-іл)пропан-2-ол

40 Приклад 91c одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 28d, шляхом заміни прикладом 91b прикладу 28c.

Приклад 91d

N-Етил-4-[2-(3-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

45 Приклад 91d одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 1m, шляхом заміни прикладом 91c прикладу 1l. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,14 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,06 (d, J=7,0 Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,87 (t, J=8,8 Гц, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,43 (d, J=6,9 Гц, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,61 (s, 6H), 1,24 (t, J=6,9 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 493 (M+H)⁺.

Приклад 92

50 N-трет-бутил-4-{5-(2-гідроксипропан-2-іл)-2-[4-(метансульфоніл)-2,6-

диметилфеноксипіридин-3-іл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 92a Метил-5-бром-6-(2,6-диметил-4-(метилсульфоніл)фенокси)нікотинат

55 Об'єднували 2,6-диметил-4-(метилсульфоніл)фенол (0,420 г, 2,096 ммоль), метил-5-бром-6-хлорнікотинат (0,5 г, 1,996 ммоль) і карбонат цезію (0,976 г, 2,99 ммоль) у диметилсульфоксиді (4,0 мл) в атмосфері аргону в закритій пробірці та перемішували за 80 °С протягом 4 годин. Суміш охолоджували, розбавляли за допомогою 100 мл води та перемішували протягом 15 хвилин. Тверду речовину збирали за допомогою фільтрації та висушували до постійної маси з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини (0,62 г, 75 %).

60

Приклад 92b

2-(5-Бром-6-(2,6-диметил-4-(метилсульфоніл)феноксипіридин-3-іл)пропан-2-ол

До розчину прикладу 92a (0,62 г, 1,497 ммоль) у тетрагідрофурані (7,48 мл) в атмосфері азоту за температури навколишнього середовища додавали по краплях хлорид метилмагнію (1,497 мл, 4,49 ммоль, 3,0 М у тетрагідрофурані). Суміш перемішували протягом 2 годин за температури навколишнього середовища, виливали в 5 % водний розчин хлориду амонію та розподіляли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Під час очищення залишку за допомогою хроматографії (силікагель, від 0 до 50 % етилацетату в гептанах) одержували вказану в заголовку сполуку 1 (0,17 г, 27 %).

Приклад 92с

N-трет-бутил-4-{5-(2-гідроксипропан-2-іл)-2-[4-(метансульфоніл)-2,6-

диметилфеноксипіридин-3-іл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Об'єднували приклад 32с (0,045 г, 0,121 ммоль), приклад 92b (0,05 г, 0,121 ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (3,32 мг, 3,62 мкмоль), 1,3,5,7-тетраметил-6-феніл-2,4,8-триокса-6-фосфаадаммантан (3,53 мг, 0,012 ммоль) і карбонат натрію (0,051 г, 0,483 ммоль) і барботували аргоном протягом 15 хвилин. У той самий час розчин тетрагідрофуран/вода 4:1 (1,8 мл) барботували азотом протягом 15 хвилин і переносили за допомогою шприца в реакційну ємність в атмосфері аргону. Суміш перемішували протягом 4 годин в атмосфері аргону за 60 °С, охолоджували та розподіляли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над безводним сульфатом натрію, обробляли 3-меркаптопропіл-функціоналізованим силікагелем, фільтрували та концентрували. Під час очищення за допомогою хроматографії (діоксид кремнію, 3:1 етилацетат/етанол у гептанах, від 25 до 60 %) одержували вказану в заголовку сполуку (0,065 г, 90 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 8,07 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,97 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 6,85 (d, J=1,9 Гц, 1H), 5,19 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 1,44 (s, 6H), 1,34 (s, 9H). MS (ESI+) маса/заряд 581 [M+H]⁺.

Приклад 93

N-Етил-4-{5-(2-гідроксипропан-2-іл)-2-[4-(метансульфоніл)-2,6-диметилфеноксипіридин-3-іл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Об'єднували приклад 1h (0,042 г, 0,121 ммоль), приклад 92b (0,05 г, 0,121 ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (3,32 мг, 3,62 мкмоль), 1,3,5,7-тетраметил-6-феніл-2,4,8-триокса-6-фосфаадаммантан (3,53 мг, 0,012 ммоль) і карбонат натрію (0,051 г, 0,483 ммоль) і барботували аргоном протягом 15 хвилин. У той самий час розчин тетрагідрофуран/вода 4:1 (2,0 мл) барботували азотом протягом 15 хвилин і переносили за допомогою шприца в реакційну ємність в атмосфері аргону. Суміш перемішували протягом 4 годин в атмосфері аргону за 60 °С, охолоджували та розподіляли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над безводним сульфатом натрію, обробляли 3-меркаптопропіл-функціоналізованим силікагелем, фільтрували та концентрували. Під час очищення залишку за допомогою хроматографії (діоксид кремнію, 3:1 етилацетат/етанол у гептанах, від 25 до 60 %) одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,060, 87 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,35-12,26 (m, 1H), 8,31 (t, J=5,3 Гц, 1H), 8,08 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,96 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 6,84 (d, J=1,8 Гц, 1H), 5,18 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,27-3,19 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 1,45 (s, 6H), 1,09 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 553 [M+H]⁺.

Приклад 94

4-[2-(4-Хлор-2,6-диметилфеноксипіридин-3-іл)-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 94а

Метил-5-бром-6-(4-хлор-2,6-диметилфеноксипіридин-3-іл)нікотинат

Об'єднували метил-5-бром-6-хлорнікотинат (1,50 г, 6,00 ммоль), 4-хлор-2,6-диметилфенол (0,940 г, 6,00 ммоль) і карбонат цезію (2,93 г, 9,00 ммоль) у диметилсульфоксиді (6 мл). Реакційну суміш нагрівали за 60 °С протягом 2 годин, охолоджували до температури навколишнього середовища та розбавляли водою. Одержаний осад збирали за допомогою фільтрації, промивали водою та висушували з одержанням вказаної в заголовку сполуки (2,01 г, 90 %).

Приклад 94b

2-(5-Бром-6-(4-хлор-2,6-диметилфеноксипіридин-3-іл)пропан-2-ол

До розчину прикладу 94a (2,00 г, 5,40 ммоль) у тетрагідрофурані (15 мл) додавали 3 М розчин хлориду метилмагнію в тетрагідрофурані (5,40 мл, 16,2 ммоль) за 0 °С. Реакційну суміш

перемішували за температури навколишнього середовища протягом 2 годин, обережно обробляли 5 % водним розчином хлориду амонію та розподіляли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували за допомогою безводного сульфату натрію, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, від 20 до 40 % етилацетату в гептанах) з одержанням указаної в заголовку сполуки (1,01 г, 51 %).

Приклад 94с

4-[2-(4-Хлор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 94с (38 мг, 75 %) одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 1т, шляхом заміни прикладом 94b прикладу 1l. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,30 (s, 1H), 8,33 (t, J=5,4 Гц, 1H), 8,09 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,94 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,14 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,30-3,20 (m, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,46 (s, 6H), 1,10 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 509 (M+H)⁺.

Приклад 95

N-трет-бутил-4-[2-(4-хлор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 95 (47 мг, 88 %) одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 37, шляхом заміни прикладом 94b прикладу 29b. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,41 (s, 1H), 8,08 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,94 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,94 (d, J=1,5 Гц, 1H), 5,18 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 1,97 (s, 6H), 1,46 (s, 6H), 1,35 (s, 9H). MS (ESI+) маса/заряд 537 (M+H)⁺.

Приклад 96

N-Етил-4-[3-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-2-іл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 96а

Метил-6-бром-5-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)піколінат

Приклад 96а одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 35b, шляхом заміни метил-6-бром-5-фторпіколінатом метил-3-бром-4-фторбензоату.

Приклад 96b

2-(6-Бром-5-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)піридин-2-іл)пропан-2-ол

Приклад 96b одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 28d, шляхом заміни прикладом 96а прикладу 28с.

Приклад 96с

N-Етил-4-[3-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-2-іл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Сіль трифтороцтової кислоти прикладу 96с одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 1т, шляхом заміни прикладом 96b прикладу 1l. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,23 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,31 (t, J=5,3 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,46 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,19 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,03 (d, J=9,1 Гц, 2H), 6,78 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,19 (d, J=7,2, 5,1 Гц, 2H), 2,02 (s, 6H), 1,47 (s, 6H), 1,12 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 493,1 (M+H)⁺.

Приклад 97

N-трет-бутил-4-[3-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-2-іл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Сіль трифтороцтової кислоти прикладу 97 одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 37, шляхом заміни прикладом 96b прикладу 29b. Неочищений продукт очищали за допомогою HPLC (колонка C18, CH₃CN/вода (0,1 % трифтороцтова кислота)). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,39 (s, 1H), 7,84 (dd, J=16,6, 2,7 Гц, 1H), 7,53-7,36 (m, 1H), 7,22 (t, J=2,5 Гц, 1H), 7,03 (dd, J=9,2, 2,7 Гц, 1H), 6,87-6,71 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,02 (s, 6H), 1,48 (s, 6H), 1,36 (s, 9H). MS (ESI+) маса/заряд 521,1 (M+H)⁺.

Приклад 98

4-{2-[2-(Дифторметил)-4-фтор-6-метилфенокси]-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл}-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 98а

2-(Диметоксиметил)-4-фтор-6-метилфенол

Обробляли розчин 5-фтор-2-гідрокси-3-метилбензальдегіду (0,38 г, 2,47 ммоль) у метанолі (12,4 мл) за 0 °C в атмосфері азоту хлоридом титану(IV) (60 мкл, 0,06 ммоль) і перемішували за 0 °C протягом 20 хвилин. Додавали триетиламін (100 мкл, 0,72 ммоль) і реакційну суміш перемішували за 0 °C протягом 1 години. Забезпечували поступове підвищення температури до 10 °C за перемішування протягом ще 4,5 години. Потім реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і водою. Водний шар екстрагували етилацетатом (2 × 50 мл). Органічні шари

об'єднували, висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,339 г, вихід 62 %, чистота 90 %).

Приклад 98b

Метил-3-бром-4-(2-(диметоксиметил)-4-фтор-6-метилфенокси)бензоат

5 Приклад 98b одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 35b, шляхом заміни прикладом 98a прикладу 35a. Суміш нагрівали протягом 5 годин замість 2 годин.

Приклад 98c

Метил-3-бром-4-(4-фтор-2-форміл-6-метилфенокси)бензоат

10 Обробляли розчин прикладу 98b (0,29 г, 0,7 ммоль) у тетрагідрофурані (6 мл) розчином хлороводню (2 М водний розчин, 0,35 мл, 0,7 ммоль) і перемішували за 50 °С протягом 1,25 години. Потім реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища, нейтралізували насиченим розчином бікарбонату натрію, розподіляли між етилацетатом і водою, промивали сольовим розчином, висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,251 г, 98 %).

Приклад 98d

Метил-3-бром-4-(2-(дифторметил)-4-фтор-6-метилфенокси)бензоат

20 Додавали по краплях розчин прикладу 98c (0,25 г, 0,68 ммоль) у дихлорметані (5 мл) до розчину трифториду діетиламіносірки (0,25 мл, 1,9 ммоль) у дихлорметані (5 мл) за 0 °С. Одержаний розчин перемішували за 0 °С протягом 1 години та потім за температури навколишнього середовища протягом 3,5 години. Реакційну суміш обережно гасили насиченим розчином бікарбонату натрію. Шари розділяли та органічний шар промивали сольовим розчином. Водні шари об'єднували та екстрагували дихлорметаном (2×40 мл). Органічні шари об'єднували, висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (колонка Biotage KP-Sil Snap з 50 г силікагелю, від 0 до 12 % етилацетату в гептанах) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,26 г, 97 %).

Приклад 98e

2-(3-Бром-4-(2-(дифторметил)-4-фтор-6-метилфенокси)феніл)пропан-2-ол

30 Приклад 98e одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 35c, шляхом заміни прикладом 98d прикладу 35b. Реакційну суміш перемішували протягом ночі замість 30 хвилин.

Приклад 98f

4-{2-[2-(Дифторметил)-4-фтор-6-метилфенокси]-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл}-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-c]піридин-2-карбоксамід

35 Приклад 98f одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 1m, шляхом заміни прикладом 98e прикладу 1l. Реакційну суміш нагрівали за 60 °С протягом ночі замість 3 годин. ¹H ЯМР (501 МГц, DMSO-d₆) δ 12,23 (s, 1H), 8,34 (t, J=5,4 Гц, 1H), 7,55 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,36 (m, 3H), 6,95 (t, J=54,1 Гц, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,37 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,03 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,27 (qd, J=7,2, 5,7 Гц, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,45 (s, 6H), 1,12 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 528,2 (M+H)⁺.

Приклад 99

4-[2-(3-Хлор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-c]піридин-2-карбоксамід

45 Приклад 99a

2,6-Диметилфенілацетат

50 До розчину 2,6-диметилфенолу (10 г, 82 ммоль) в оцтовому ангідриді (30 мл) додавали 4 краплі концентрованої H₂SO₄ за 0 °С і реакційну суміш перемішували за 20 °С протягом 1 години. Потім додавали льодяну воду і продукт екстрагували етилацетатом (3 × 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином бікарбонату натрію (3 × 30 мл) і сольовим розчином, висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували з одержанням указаної в заголовку сполуки (17,6 г, 77 ммоль, вихід 94 %).

Приклад 99b

2,6-Диметил-3-нітрофенілацетат

55 До розчину прикладу 99a (17,6 г, 77 ммоль) в оцтовому ангідриді (10 мл) додавали по краплях суспензію тригідрату нітрату двохвалентної міді (51,9 г, 215 ммоль) в оцтовому ангідриді (10 мл) зі швидкістю, за якої підтримувалася внутрішня температура нижче 10 °С. Після завершення додавання суміш перемішували за даної температури протягом 20 хвилин, потім нагрівали до 40 °С і перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш виливали в льодяну воду і продукт екстрагували етилацетатом (3×150 мл). Об'єднані органічні шари

60

промивали розчином карбонату натрію (3 × 30 мл) і сольовим розчином, висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували з одержанням указаної в заголовку сполуки, (17,8 г, 55,7 ммоль, вихід 72,6 %) у вигляді безбарвного масла.

Приклад 99c

5 2,6-Диметил-3-нітрофенол

До розчину гідроксиду натрію (1,682 г, 42,1 ммоль) у воді (20 мл) додавали приклад 99b (1,1 г, 5,26 ммоль) і суміш перемішували за 20 °С протягом 18 годин. рН доводили до 2-3 за допомогою 15 % розчину НСІ. Продукт екстрагували етилацетатом (4×20 мл), органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували з одержанням указаної в заголовку сполуки (810 мг, 4,85 ммоль, вихід 92 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

Приклад 99d

3-Аміно-2,6-диметилфенол

15 До розчину прикладу 99c (5 г, 29,9 ммоль) в оцтовій кислоті (20 мл) додавали цинк (1,956 г, 29,9 ммоль) і реакційну суміш перемішували за 90 °С протягом 90 хв. Після охолодження реакційну суміш фільтрували та рН доводили до приблизно 8 за допомогою твердого карбонату натрію. Потім суміш три рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, 5 % метанол у дихлорметані) з одержанням указаної в заголовку сполуки (3,6 г, 23,09 ммоль, вихід 77 %).

Приклад 99e

Метил-4-(3-аміно-2,6-диметилфенокси)-3-бромбензоат

Приклад 99e одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 35b, шляхом заміни прикладом 99d прикладу 35a.

25 Приклад 99f

Метил-3-бром-4-(3-хлор-2,6-диметилфенокси)бензоат

30 Нагрівали розчин сульфату міді(II) (54,7 мг, 0,343 ммоль) і хлориду натрію (53,4 мг, 0,914 ммоль) у воді (6 мл) до 95 °С і потім у гарячий розчин додавали розчин гідроксиду натрію (13,71 мг, 0,343 ммоль) і метабісульфіту натрію (19,54 мг, 0,103 ммоль) у воді (5 мл). Реакційну суміш перемішували за даної температури протягом 20 хвилин, потім охолоджували до 75 °С. Розчиняли приклад 99e (80 мг, 0,228 ммоль) у діоксані (1 мл), концентрованій НСІ (2 мл) і воді (1 мл) і суміш охолоджували до температури -5~0 °С. У даний розчин додавали нітрит натрію (17,34 мг, 0,251 ммоль) в 1 мл води. Реакційну суміш перемішували за даної температури протягом 30 хв. Потім дану реакційну суміш додавали в свіжоодержаний розчин CuCl за 75 °С. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години і потім охолоджували до температури навколишнього середовища. Суміш екстрагували етилацетатом (3×30 мл) і об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (з елюванням 5 % етилацетатом у петролейному етері) з одержанням указаної в заголовку сполуки (38 мг, 0,074 ммоль, вихід 32,4 %).

Приклад 99g

2-(3-Бром-4-(3-хлор-2,6-диметилфенокси)феніл)пропан-2-ол

Приклад 99g одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 28d, шляхом заміни прикладом 99f прикладу 28c.

45 Приклад 99h

4-[2-(3-Хлор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

50 Приклад 99h одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 1m, шляхом заміни прикладом 99g прикладу 1l. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,65 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,36 (dd, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 7,09 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,38 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,42 (q, J=7,3 Гц, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,58 (s, 6H), 1,23 (t, J=7,3 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 508,1 (M+H)⁺.

Приклад 100

55 N-Трет-бутил-4-[2-(2,6-дихлор-4-фторфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 100a

Метил-5-бром-6-(2,6-дихлор-4-фторфенокси)нікотинат

60 Об'єднували метил-5-бром-6-хлорнікотинат (1,384 г, 5,53 ммоль), 2,6-дихлор-4-фторфенол (1,0 г, 5,53 ммоль) і карбонат цезію (2,70 г, 8,29 ммоль) у диметилсульфоксиді (11,05 мл) в атмосфері аргону в закритій пробірці та перемішували за 50 °С протягом 18 годин. Суміш

розподіляли між водою та етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Під час очищення залишку шляхом розтирання в гептанах/етилацетаті 9:1 одержували вказану в заголовку сполуку (1,386 г, 69 %).

5 Приклад 100b

2-(5-Бром-6-(2,6-дихлор-4-фторфенокси)піридин-3-іл)пропан-2-ол

До зависі хлориду церію(III) (1,135 г, 4,61 ммоль) у тетрагідрофурані (16 мл) в атмосфері азоту за 5 °С додавали по краплях розчин прикладу 100a (1,516 г, 3,84 ммоль) у тетрагідрофурані (16 мл). Суміш перемішували протягом 1,5 години, охолоджували до -78 °С і обробляли по краплях хлоридом метилмагнію (3,84 мл, 11,51 ммоль, 3,0 М у тетрагідрофурані). Суміш перемішували протягом 2 годин і забезпечували її нагрівання до температури навколишнього середовища, виливали в 5 % водний розчин хлориду амонію та розподіляли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Під час очищення залишку за допомогою хроматографії (силікагель, від 0 до 50 % етилацетату в гептанах) одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді в'язкого масла, яке тверділо під час відстоювання (1,19 г, 78 %).

Приклад 100c

20 N-Трет-бутил-4-[2-(2,6-дихлор-4-фторфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Об'єднували приклад 32c (0,05 г, 0,134 ммоль), приклад 100b (0,053 г, 0,134 ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (3,68 мг, 4,02 мкмоль), 1,3,5,7-тетраметил-6-феніл-2,4,8-триокса-6-фосфаадамтан (3,92 мг, 0,013 ммоль) і карбонат натрію (0,057 г, 0,536 ммоль) і барботували аргоном протягом 15 хвилин. У той самий час розчин тетрагідрофуран/вода 4:1 (1,8 мл) барботували азотом протягом 15 хвилин і переносили за допомогою шприца в реакційну ємність в атмосфері аргону. Суміш перемішували протягом 18 годин в атмосфері аргону за 50 °С, охолоджували та розподіляли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над безводним сульфатом натрію, обробляли 3-меркаптопропіл-функціоналізованим силікагелем, фільтрували та концентрували. Під час очищення залишку за допомогою хроматографії (діоксид кремнію, 3:1 етилацетат/етанол у гептанах, від 25 до 60 %) одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,05 г, 63 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 8,11 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,00 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,63 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,46 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 1,46 (s, 6H), 1,35 (s, 9H). MS (ESI+) маса/заряд 561 [M+H]⁺.

35 Приклад 101

4-[2-(2,6-Дихлор-4-фторфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Об'єднували приклад 1h (0,05 г, 0,145 ммоль), приклад 100b (0,057 г, 0,145 ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (3,98 мг, 4,35 мкмоль), 1,3,5,7-тетраметил-6-феніл-2,4,8-триокса-6-фосфаадамтан (4,23 мг, 0,014 ммоль) і карбонат натрію (0,061 г, 0,579 ммоль) і барботували аргоном протягом 15 хвилин. У той самий час розчин тетрагідрофуран/вода 4:1 (2,0 мл) барботували азотом протягом 15 хвилин і переносили за допомогою шприца в реакційну ємність в атмосфері аргону. Суміш перемішували протягом 4 годин в атмосфері аргону за 60 °С, охолоджували та розподіляли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над безводним сульфатом натрію, обробляли 3-меркаптопропіл-функціоналізованим силікагелем, фільтрували та концентрували. Під час очищення залишку за допомогою хроматографії (діоксид кремнію, 3:1 етилацетат/етанол у гептанах, від 25 до 60 %) одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,55 г, 68 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,31 (s, 1H), 8,32 (t, J=5,4 Гц, 1H), 8,12 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,99 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,62 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,46 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,28-3,16 (m, 2H), 1,46 (s, 6H), 1,10 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 533 [M+H]⁺.

Приклад 102

55 4-[2-(4-Хлор-2,6-диметилфенокси)-5-(1-фтор-2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 102a

2-(5-Бром-6-(4-хлор-2,6-диметилфенокси)піридин-3-іл)-1-фторпропан-2-ол

Об'єднували приклад 94b (556 мг, 1,50 ммоль) і Selectfluor (1-хлорметил-4-фтор-1,4-діазоніабіцикло[2.2.2]октану біс(тетрафторборат), 585 мг, 1,65 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл). Реакційну суміш нагрівали за 80 °С протягом 44 годин, охолоджували до температури

навоколишнього середовища та розподіляли між етилацетатом і насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували за допомогою безводного сульфату натрію, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, від 10 до 20 % етилацетату в гептанах) з одержанням указаної в заголовку сполуки (250 мг, 43 %).

Приклад 102b

4-[2-(4-Хлор-2,6-диметилфенокси)-5-(1-фтор-2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 102b одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 1m, шляхом заміни прикладом 102a прикладу 1l. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, 3:1 етилацетат/етанол у гептанах, від 20 до 40 %) і потім за допомогою HPLC з оберненою фазою (C18, ацетонітрил/0,1 % трифтороцтова кислота у воді, від 20 до 80 %) з одержанням указаної в заголовку сполуки (27 мг, 42 %) у вигляді солі трифтороцтової кислоти. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,31 (s, 1H), 8,32 (t, J=5,4 Гц, 1H), 8,11 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,97 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,97 (d, J=2,2 Гц, 1H), 5,56 (s, br, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,30-3,20 (m, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,48 (d, J=2,0 Гц, 3H), 1,10 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 527 (M+H)⁺.

Приклад 103

N-Трет-бутил-4-[2-(4-хлор-2,6-диметилфенокси)-5-(1-фтор-2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 103 одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 37, шляхом заміни прикладом 102a прикладу 29b. Під час очищення за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, 3:1 етилацетат/етанол у гептанах, від 20 до 40 %) і потім за допомогою HPLC з оберненою фазою (C18, ацетонітрил/0,1 % трифтороцтова кислота у воді, від 20 до 80 %) з одержанням указаної в заголовку сполуки (28 мг, 42 %) у вигляді солі трифтороцтової кислоти. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,10 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,97 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,15 (s, 2H), 6,84 (d, J=2,2 Гц, 1H), 5,55 (s, br, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 1,97 (s, 6H), 1,48 (d, J=2,0 Гц, 3H), 1,35 (s, 9H). MS (ESI+) маса/заряд 555 (M+H)⁺.

Приклад 104

N-Етил-4-[2-(3-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 104a

Метил-3-бром-4-(3-фтор-2,6-диметилфенокси)бензоат

Додавали по краплях розчин нітриту натрію (21,67 мг, 0,314 ммоль) у воді (1 мл) до розчину прикладу 99e (100 мг, 0,286 ммоль) у розчині піридин-HF (4 мл) за внутрішньої температури, яка становила 5 °С, і суміш герметизували та перемішували за даної температури протягом 30 хвилин. Потім дану суспензію нагрівали до 85 °С протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до температури навоколишнього середовища і суміш екстрагували етилацетатом (3×30 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 10 % етилацетат у петролейному етері) з одержанням указаної в заголовку сполуки (59 мг, 0,120 ммоль, вихід 42,0 %) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 104b

2-(3-Бром-4-(3-фтор-2,6-диметилфенокси)феніл)пропан-2-ол

Приклад 104b одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 28d, шляхом заміни прикладом 104a прикладу 28c.

Приклад 104c

N-Етил-4-[2-(3-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 104c одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 1m, шляхом заміни прикладом 104b прикладу 1d. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,65 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,36 (dd, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,14-7,06 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,89 (t, J=8,8 Гц, 1H), 6,41 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,42 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,00 (d, J=1,7 Гц, 3H), 1,58 (s, 6H), 1,23 (t, J=7,3 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 492 (M+H)⁺.

Приклад 105

4-[2-(2,6-Диметилфенокси)-5-(2-гідрокси-4-метилпентан-2-іл)феніл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 105a

2-(3-Бром-4-(2,6-диметилфенокси)феніл)-4-метилпентан-2-ол

Приклад 105а одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 3d (спосіб А), шляхом заміни хлоридом ізобутилмагнію хлориду метилмагнію.

Приклад 105b

4-[2-(2,6-Диметилфенокси)-5-(2-гідрокси-4-метилпентан-2-іл)феніл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 105b одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 1m, шляхом заміни прикладом 105а прикладу 1l. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,20 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,29 (t, J=5,3 Гц, 2H), 7,45 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,29 (t, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,07 (d, J=7,3 Гц, 2H), 7,01 (dd, J=8,5, 6,3 Гц, 1H), 6,80 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,29 (t, J=8,6 Гц, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,24 (qd, J=7,2, 5,1 Гц, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,64-1,50 (m, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,09 (t, J=7,2 Гц, 3H), 0,81 (dd, J=8,9, 6,2 Гц, 3H), 0,63 (d, J=5,9 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 516,2 (M+H)⁺.

Приклад 106

N-Трет-бутил-4-[2-(2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідрокси-4-метилпентан-2-іл)феніл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 106 одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 37, шляхом заміни прикладом 105а прикладу 29b. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,34 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,46 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,46 (d, J=2,2 Гц, 1H), 6,25 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,58 (s, 5H), 1,97 (s, 6H), 1,68-1,51 (m, 2H), 1,40 (s, 2H), 1,34 (s, 9H), 0,79 (d, J=6,2 Гц, 2 3H), 0,63 (d, J=6,2 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 516,2 (M+H)⁺.

Приклад 107

N-Етил-4-{5-(2-гідроксипропан-2-іл)-2-[4-(2-гідроксипропан-2-іл)-2,6-диметилфенокси]феніл} - 6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 107a

Метил-4-(4-ацетил-2,6-диметилфенокси)-3-бромбензоат

Об'єднували метил-3-бром-4-фторбензоат (699 мг, 3,00 ммоль), 1-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)етанон (493 мг, 3,00 ммоль) і карбонат цезію (1,47 г, 4,50 ммоль) у диметилсульфоксиді (3 мл). Реакційну суміш нагрівали за 100 °С протягом 16 годин, охолоджували до температури навколишнього середовища та розподіляли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували за допомогою безводного сульфату натрію, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, від 10 до 20 % етилацетату в гептанах) з одержанням указаної в заголовку сполуки (540 мг, 48 %).

Приклад 107b

2-(4-(2-Бром-4-(2-гідроксипропан-2-іл)фенокси)-3,5-диметил феніл) пропан-2-ол

До розчину прикладу 107a (528 мг, 1,40 ммоль) у тетрагідрофурані (10 мл) додавали по краплях 3 М розчин хлориду метилмагнію в тетрагідрофурані (2,80 мл, 8,40 ммоль) за -78 °С. Реакційну суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до -78 °С і додавали по краплях додаткову кількість 3 М хлориду метилмагнію в тетрагідрофурані (2,80 мл, 8,40 ммоль). Реакційну суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ще 3 годин, обережно обробляли 5 % водним розчином хлориду амонію та розподіляли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували за допомогою безводного сульфату натрію, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, від 20 до 40 % етилацетату в гептанах) з одержанням указаної в заголовку сполуки (375 мг, 68 %).

Приклад 107c

N-Етил-4-{5-(2-гідроксипропан-2-іл)-2-[4-(2-гідроксипропан-2-іл)-2,6-диметилфенокси]феніл}-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 107c (50 мг, 94 %) одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 1m, шляхом заміни прикладом 107b прикладу 1l. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,18 (s, 1H), 8,30 (t, J=5,3 Гц, 1H), 7,49 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,27 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,15 (s, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,25 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,90 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,28-3,20 (m, 2H), 1,98 (s, 6H), 1,41 (s, 6H), 1,37 (s, 6H), 1,08 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI-) маса/заряд 530 (M-H)⁺.

Приклад 108

N-Трет-бутил-4-{5-(2-гідроксипропан-2-іл)-2-[4-(2-гідроксипропан-2-іл)-2,6-диметилфенокси]феніл}-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 108 (54 мг, 96 %) одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 37, шляхом заміни прикладом 107b прикладу 29b. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,31 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,50 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,27 (dd, J=8,6, 2,4 Гц,

1H), 7,16 (s, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,25 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,90 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 1,98 (s, 6H), 1,41 (s, 6H), 1,37 (s, 6H), 1,34 (s, 9H). MS (ESI-) маса/заряд 558 (M-H)⁺.

Приклад 109

4-[2-(3-Хлор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 109a

Метил-5-бром-6-(3-хлор-2,6-диметилфенокси)нікотинат

Приклад 109a одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 99f, шляхом заміни прикладом 91a прикладу 99e.

10 Приклад 109b

2-(5-Бром-6-(3-хлор-2,6-диметилфенокси)піридин-3-іл)пропан-2-ол

Приклад 109b одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 28d, шляхом заміни прикладом 109a прикладу 28c.

Приклад 109c

15 4-[2-(3-Хлор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 109c одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 1m, шляхом заміни прикладом 109b прикладу 1l. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,14 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,08 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,08 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,07 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,43 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,61 (s, 6H), 1,24 (t, J=7,3 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 509,2 (M+H)⁺.

Приклад 110

N-Етил-4-[4-(2-гідроксипропан-2-іл)-4'-(трифторметокси)[1,1'-біфеніл]-2-іл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло-[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

25 Приклад 110a

2-(3-Бром-4-хлорфеніл)пропан-2-ол

Приклад 110a одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 35c, шляхом заміни метил-3-бром-4-хлорбензоатом прикладу 35b. Реакційну суміш перемішували протягом ночі замість 30 хвилин.

30 Приклад 110b

4-(2-Хлор-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 110b одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 1m, шляхом заміни прикладом 110a прикладу 1l. Реакційну суміш нагрівали протягом 6 годин замість 3 годин.

35 Приклад 110c

N-Етил-4-[4-(2-гідроксипропан-2-іл)-4'-(трифторметокси)[1,1'-біфеніл]-2-іл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

40 Об'єднували приклад 110b (0,035 г, 0,09 ммоль), (4-(трифторметокси)феніл)боронову кислоту (0,028 г, 0,135 ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (0,0083 г, 0,009 ммоль), дициклогексил-(2',6'-диметокси-[1,1'-біфеніл]-2-іл)фосфін (0,011 г, 0,027 ммоль) і фторид калію (0,026 г, 0,45 ммоль) і продували азотом протягом 30 хвилин. До даної суміші додавали барботовані азотом діоксан (0,9 мл) і воду (0,1 мл) за допомогою шприца. Реакційну суміш перемішували за 90 °C протягом ночі та потім розподіляли між етилацетатом і водою.

45 Органічний шар промивали сольовим розчином, обробляли 3-меркаптопропіл-функціоналізованим силікагелем протягом 20 хвилин, висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували через шар діатомової землі та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (колонка Grace Reveleris із 12 г силікагелю, від 12 до 50 % суміші 3:1 етилацетат/етанол у гептанах) з одержанням указаної в заголовку сполуки та деяких фракцій. Змішані фракції очищали за допомогою другої флеш-хроматографії (колонка Grace Reveleris з 12 г силікагелю, від 2 до 35 % суміші 3:1 етилацетат/етанол у гептанах). Одержували об'єднаний вихід указаної в заголовку сполуки, який становив 0,024 г (52 %). ¹H ЯМР (501 МГц, DMSO-d₆) δ 12,09 (s, 1H), 8,20 (t, J=5,3 Гц, 1H), 7,58 (dd, J=8,0, 1,9 Гц, 1H), 7,56 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,44 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,19 (d, J=8,1 Гц, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,41 (d, J=1,3 Гц, 1H), 5,13 (s, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,22 (qd, J=7,2, 5,4 Гц, 2H), 1,50 (s, 6H), 1,08 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 514,0 (M+H)⁺.

Приклад 111

4-[4',4'-Дифтор-4-(2-гідроксипропан-2-іл)[2',3',4',5'-тетрагідро[1,1'-біфеніл]]-2-іл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 111 одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 110с, шляхом заміни 2-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксабороланом (4-(трифторметокси)феніл)боронової кислоти. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,21 (s, 1H), 8,32 (t, J=5,3 Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,44 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 2,49 (m, 2H), 2,18 (t, J=5,7 Гц, 2H), 1,81 (dt, J=14,6, 7,4 Гц, 2H), 1,46 (s, 6H), 1,11 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 470,1 (M+H)⁺.

Приклад 112

4-[2-(4-Фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-c]піридин-2-карбоксамід

Розчиняли гідрат 1-гідроксибензотриазолу (9,0 мг, 0,059 ммоль), приклад 75с (17 мг, 0,037 ммоль) у дихлорметані (2,5 мл). Додавали аміак (0,5 М у діоксані, 1,0 мл, 0,500 ммоль) і суміш перемішували за температури навколишнього середовища у міру того як додавали 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлорид (13,1 мг, 0,068 ммоль). Суміш перемішували протягом 23 годин і одержану суспензію білого кольору концентрували під вакуумом. Залишок очищали за допомогою HPLC (колонка XBridge 30 × 100 мм, елюювання 10 мМ водним розчином (NH₄)₂CO₃ - CH₃CN, від 80:20 до 0:100 за 15 хвилин) з одержанням указаної в заголовку сполуки (13 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,23 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,52 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 7,26 (m, 2H), 6,98 (d, J=8,9 Гц, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,31 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,98 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,01 (s, 6H), 1,44 (s, 6H). MS (ESI+) маса/заряд 464 (M+H)⁺.

Приклад 113

N-Етил-4-[4-(2-гідроксипропан-2-іл)-4'-метил[2',3',4',5'-тетрагідро[1,1'-біфеніл]]-2-іл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-c]піридин-2-карбоксамід

Приклад 113 одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 110с, шляхом заміни (4-метилциклогекс-1-ен-1-іл)бороновою кислотою (4-(трифторметокси)феніл)боронової кислоти. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,17 (s, 1H), 8,32 (t, J=5,5 Гц, 1H), 7,42 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,40 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,20 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,58 (m, 1H), 5,03 (s, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,26 (m, 2H), 2,07 (dt, J=16,6, 4,5 Гц, 1H), 1,93 (m, 2H), 1,53 (m, 3H), 1,45 (s, 6H), 1,10 (t, J=7,2 Гц, 3H), 0,96 (m, 1H), 0,81 (d, J=6,4 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 448,2 (M+H)⁺.

Приклад 114

4-[2-(Циклопент-1-ен-1-іл)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-c]піридин-2-карбоксамід

Приклад 114 одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 110с, шляхом заміни 2-(циклопент-1-ен-1-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксабороланом (4-(трифторметокси)феніл)боронової кислоти. Під час додаткового очищення за допомогою HPLC з оберненою фазою (C18, ацетонітрил/вода (0,1 % трифтороцтова кислота), від 10 до 80 %) одержували вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (501 МГц, DMSO-d₆) δ 12,16 (s, 1H), 8,30 (t, J=5,3 Гц, 1H), 7,43 (dd, J=8,1, 2,0 Гц, 1H), 7,39 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,34 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,54 (d, J=2,2 Гц, 1H), 5,62 (p, J=2,2 Гц, 1H), 5,03 (s, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,24 (qd, J=7,2, 5,3 Гц, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,18 (m, J=9,2, 7,6, 2,2 Гц, 2H), 1,66 (p, J=7,5 Гц, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,10 (t, J=7,2 Гц, 3H). LCMS (APCI+) маса/заряд 420,5 (M+H)⁺.

Приклад 115

4-[2-(2-Хлор-6-метилфенокси)-5-(1,2-дигідроксипропан-2-іл)феніл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-c]піридин-2-карбоксамід

Приклад 115а

1-(3-Бром-4-(2-хлор-6-метилфенокси)феніл)етан-1-он

Приклад 115а одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 35b, шляхом заміни 2-метил-6-хлорфенолом прикладу 35а і шляхом заміни 1-(3-бром-4-фторфеніл)етан-1-оном метил-3-бром-4-фторбензоату відповідно.

Приклад 115b

2-(2-Бром-4-(проп-1-ен-2-іл)фенокси)-1-хлор-3-метилбензол

До розчину броміду метилтрифенілфосфонію (1,893 г, 5,30ммоль) у тетрагідрофурані (12 мл) додавали 2,5 М н-бутиллітій (2,120 мл, 5,30 ммоль) за 0 °С. Реакційну суміш перемішували за даної температури протягом 1 години та потім у реакційний розчин додавали приклад 115а (900 мг, 2,65 ммоль) у 2 мл тетрагідрофурану. Забезпечували поступове нагрівання реакційної суміші до температури навколишнього середовища та її перемішували протягом 16 годин. Потім реакційну суміш гасили водою. Суміш розподіляли між водою (15 мл) і етилацетатом (15 мл), екстрагували етилацетатом (10 мл), висушували над безводним сульфатом натрію,

фільтрували та концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з елюванням гексаном: ацетатом 100:5 з одержанням указаної в заголовку сполуки (810 мг, 2,267 ммоль, вихід 86 %) у вигляді безбарвного масла.

Приклад 115c

5 2-(3-Бром-4-(2-хлор-6-метилфеноксифеніл)пропан-1,2-діол

До розчину прикладу 115b (810 мг, 2,399 ммоль) і карбонату калію (995 мг, 7,20 ммоль) у воді (15 мл) і трет-бутанолі (15,000 мл) додавали гексаціаноферат(III) калію (3,949 г, 12,00 ммоль) і дигідрат осмату калію (35,4 мг, 0,096 ммоль) за температури навколишнього середовища. Реакційну суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 48 годин. Суміш розподіляли між водою (15 мл) і етилацетатом (25 мл), екстрагували етилацетатом (3 × 20 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, етилацетат/петролейний етер 1:2) з одержанням указаної в заголовку сполуки (620 мг, 1,668 ммоль, вихід 69,5 %).

15 Приклад 115d

4-[2-(2-Хлор-6-метилфеноксифеніл)-5-(1,2-дигідроксипропан-2-іл)феніл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 115d одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 1m, шляхом заміни прикладом 115c прикладу 1l. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,21 (s, 1H), 8,34 (t, J=5,3 Гц, 1H), 7,55 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,41 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,19 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,30 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,71 (t, J=5,8 Гц, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,43 (dd, J=5,6, 2,7 Гц, 2H), 3,32-3,22 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,12 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 510,1 (M+H)⁺.

Приклад 116

25 N-Трет-бутил-4-[2-(2-хлор-6-метилфеноксифеніл)-5-(1,2-дигідроксипропан-2-іл)феніл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 116 одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 37, шляхом заміни прикладом 115c прикладу 29b. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,35 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,55 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,42 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,20 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,30 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,71 (t, J=5,8 Гц, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,46-3,39 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,37 (s, 9H). MS (ESI+) маса/заряд 538,1 (M+H)⁺.

Приклад 117

4-[2-(2,6-Диметилфеноксифеніл)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

35 Приклад 117a

Етил-4-(2-(2,6-диметилфеноксифеніл)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-6-метил-7-оксо-1-тозил-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксилат

Приклад 117a (615 мг, 98 %) одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 75b, шляхом заміни прикладом 3d прикладу 35c.

40 Приклад 117b

4-(2-(2,6-Диметилфеноксифеніл)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбонова кислота

Об'єднували приклад 117a (610 мг, 0,970 ммоль) і гідроксид літію (232 мг, 9,70 ммоль) у суміші діоксану (15 мл) і води (5 мл). Реакційну суміш нагрівали за 70 °C протягом 2 годин, охолоджували, розбавляли водою, рН доводили до 4 шляхом додавання 1 М HCl, фільтрували, промивали водою та висушували з одержанням указаної в заголовку сполуки (322 мг, 74 %).

Приклад 117c

4-[2-(2,6-Диметилфеноксифеніл)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

50 Об'єднували приклад 117b (89 мг, 0,20 ммоль), 1-гідроксибензотриазолу гідрат (49 мг, 0,32 ммоль), 1-етил-3-[3-(диметиламіно)пропіл]карбодііміду гідрохлорид (61 мг, 0,32 ммоль) і 0,5 М розчин аміаку в діоксані (6,0 мл, 3,0 ммоль) у дихлорметані (1 мл). Реакційну суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 48 годин. У дану реакційну суміш знову додавали 0,5 М розчин аміаку в діоксані (6,0 мл, 3,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ще 48 годин. У дану реакційну суміш знову додавали 0,5 М розчин аміаку в діоксані (6,0 мл, 3,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ще 48 годин і концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, 3:1 етилацетат/етанол у гептанах, від 20 до 40 %) з одержанням указаної в заголовку сполуки (25 мг, 28 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,21 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,51 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,43 (s,

1H), 7,33 (s, 1H), 7,28 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,13-7,00 (m, 3H), 6,84 (s, 1H), 6,26 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,96 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,00 (s, 6H), 1,42 (s, 6H). MS (ESI+) маса/заряд 446 (M+H)⁺.

Приклад 118

5 N-Трет-бутил-4-[2-(2-хлор-4-фтор-6-метилфенокси)-5-(1,2-дигідроксипропан-2-іл)феніл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 118а

1-(3-Бром-4-(2-хлор-4-фтор-6-метилфенокси)феніл)етан-1-он

10 Приклад 118а одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 35b, шляхом заміни 2-метил-4-фтор-6-хлорфенолом прикладу 35а і шляхом заміни 1-(3-бром-4-фторфеніл)етан-1-оном метил-3-бром-4-фторбензоату відповідно.

Приклад 118b

2-(2-Бром-4-(проп-1-ен-2-іл)фенокси)-1-хлор-5-фтор-3-метилбензол

15 Приклад 118b одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 115b, шляхом заміни прикладом 118а прикладу 115а.

Приклад 118с

2-(5-Бром-6-(3-фтор-2,6-диметилфенокси)піридин-3-іл)пропан-2-ол

Приклад 118с одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 115с, шляхом заміни прикладом 118b прикладу 115b.

Приклад 118d

20 N-Трет-бутил-4-[2-(2-хлор-4-фтор-6-метилфенокси)-5-(1,2-дигідроксипропан-2-іл)феніл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

25 Приклад 118d одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 37, шляхом заміни прикладом 118с прикладу 29b. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,67 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,37 (dd, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,18 (dd, J=8,0, 3,0 Гц, 1H), 7,09-7,00 (m, 2H), 6,44 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,70-3,60 (m, J=5,9 Гц, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,46 (s, 9H). MS (ESI+) маса/заряд 556,2 (M+H)⁺.

Приклад 119

4-[2-(2-Хлор-4-фтор-6-метилфенокси)-5-(1,2-дигідроксипропан-2-іл)феніл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

30 Приклад 119 одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 1m, шляхом заміни прикладом 118с прикладу 1l. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,69 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,38 (dd, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,17 (dd, J=8,1, 3,0 Гц, 1H), 7,06-6,99 (m, 2H), 6,45 (d, J=8,7 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,66 (q, J=5,6 Гц, 2H), 3,42 (q, J=7,3 Гц, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,23 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 528,2 (M+H)⁺.

Приклад 120

4-[2-(4-Фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-N,6-диметил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло [2,3-с] піридин-2-карбоксамід

Приклад 120а

4-Бром-N,6-диметил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

40 Обробляли приклад 32а (1,084 г, 4 ммоль) у дихлорметані (25 мл) оксалілдихлоридом (0,700 мл, 8,00 ммоль) і N,N-диметилформамідом (0,062 мл, 0,800 ммоль). Утворювався газ і реакційна суміш перетворювалася із суспензії білого кольору на дрібнодисперсну суспензію жовтого кольору. Реакційну суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 2 годин. Розчинник випарювали за зниженого тиску і залишок обробляли тетрагідрофураном (20 мл) і N,N-диметилформамідом (10 мл). У дану реакційну суміш додавали 2,0 н. розчин метанаміну в тетрагідрофурані (20,00 мл, 40,0 ммоль). Суспензію білого кольору перемішували за температури навколишнього середовища протягом 2 годин. Надлишок тетрагідрофурану видаляли за зниженого тиску. Суміш, яка залишилася, виливали у воду (300 мл). Одержану тверду речовину збирали шляхом фільтрації з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,95 г, вихід 84 %) після висушування у вакуумній печі протягом ночі.

Приклад 120b

2-(4-(4-Фтор-2,6-диметилфенокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропан-2-ол

55 Охолоджували розчин прикладу 35с (21 г, 59,5 ммоль) у тетрагідрофурані (396 мл) до -78 °С і додавали н-бутиллітій (71,3 мл, 178 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин. Додавали чистий 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (37,6 мл, 184 ммоль). Холодну баню видаляли через 10 хвилин і забезпечували нагрівання реакційної суміші до температури навколишнього середовища протягом однієї години. Реакційну суміш гасили шляхом додавання насиченого водного розчину карбонату натрію і екстрагували етилацетатом.

60 Органічну фазу відокремлювали, висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували

та концентрували за зниженого тиску. Неочищений матеріал очищали за допомогою флеш-хроматографії із застосуванням колонки Grace із силікагелем з елюванням етилацетатом/гептанами, від 10 до 25 %, з одержанням указаної в заголовку сполуки (15 г, 63 %) у вигляді білої твердої речовини.

5 Приклад 120с

4-[2-(4-Фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-N,6-диметил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Нагрівали суміш прикладу 120a (0,057 г, 0,2 ммоль), прикладу 120b (0,096 г, 0,240 ммоль), тетракіс(трифепілфосфін)паладію(0) (0,012 г, 10,00 мкмоль) і фториду цезію (0,091 г, 0,600 ммоль) у диметоксиетані (1 мл) і метанолі (0,5 мл) за 120 °C протягом 40 хвилин за умов для мікрохвильового нагрівання. Реакційну суміш завантажували на картридж із 15 г силікагелю та висушували. Потім одержане завантажували на колонку із силікагелем 12 г з елюванням метанолом:етилацетатом 15:85 з одержанням неочищеного продукту, який потім очищали за допомогою препаративної HPLC з оберненою фазою (колонка C18, ацетонітрил/вода (0,1 % трифтороцтова кислота)) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,062 г, 0,130 ммоль, вихід 64,9 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,26-12,09 (m, 1H), 8,31 (q, J=4,5 Гц, 1H), 7,50 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,34-7,26 (m, 2H), 6,96 (d, J=9,0 Гц, 2H), 6,80 (d, J=2,2 Гц, 1H), 6,29 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,74 (d, J=4,5 Гц, 3H), 1,99 (s, 6H), 1,42 (s, 6H). MS (ESI+) маса/заряд 478,1 (M+H)⁺.

20 Приклад 121

N-Циклопропіл-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 121a

4-Бром-N-циклопропіл-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

25 Обробляли розчин прикладу 32a (1 г, 3,69 ммоль) у диметилсульфоксиді (18,5 мл) 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-3-іл)-1,1,3,3-тетраметилізоуронію гексафторфосфатом(V) (НАТУ, 1,543 г, 4,06 ммоль) і N-етил-N-ізопропілпропан-2-аміном (2 мл, 11,45 ммоль). Одержану суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 5 хвилин і потім обробляли циклопропанаміном (0,3 мл, 4,33 ммоль). Одержану суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. До реакційної суміші додавали воду (80 мл), що спричиняло осадження світло-жовтої твердої речовини. Тверду речовину збирали за допомогою фільтрації, ополіскували за допомогою 300 мл води та 50 мл гептанів і висушували у вакуумній печі за 65 °C з одержанням 0,966 г (84 %) указаної в заголовку сполуки.

Приклад 121b

35 N-Циклопропіл-4-(2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Об'єднували приклад 121a (0,12 г, 0,387 ммоль), приклад 120b (0,155 г, 0,387 ммоль), трис(добензілденацетон)дипаладій(0) (0,018 г, 0,019 ммоль), 1,3,5,7-тетраметил-6-феніл-2,4,8-триокса-6-фосфаадамтан (0,017 г, 0,058 ммоль) і карбонат натрію (0,176 г, 1,664 ммоль) і барботували азотом протягом 30 хвилин. До даної суміші додавали барботовані азотом тетрагідрофуран (2 мл) і воду (0,5 мл) за допомогою шприца. Реакційну суміш перемішували за 60 °C протягом 4,5 годин. Потім реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, обробляли 3-меркаптопропіл-функціоналізованим силікагелем протягом ночі, висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували через шар діатомової землі та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (колонка Grace Reveleris з 24 г силікагелю з градієнтом елювання від 0 до 60 % суміші 3:1 етилацетат/етанол у гептанах) з одержанням указаної в заголовку сполуки у вигляді суміші. Матеріал очищали за допомогою другої флеш-хроматографії (колонка Grace Reveleris із 24 г силікагелю, від 15 до 35 % суміші 3:1 етилацетат/етанол у гептанах) з одержанням 0,147 г (75 %) указаної в заголовку сполуки. ¹H ЯМР (501 МГц, DMSO-d₆) δ 12,17 (s, 1H), 8,35 (d, J=4,2 Гц, 1H), 7,51 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,32 (dd, J=9,0, 2,5 Гц, 1H), 6,98 (d, J=9,1 Гц, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,31 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,98 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,82 (tq, J=7,7, 4,0 Гц, 1H), 2,01 (s, 6H), 1,44 (s, 6H), 0,70 (td, J=7,0, 4,9 Гц, 2H), 0,52 (m, 2H). MS (ESI+) маса/заряд 504,1 (M+H)⁺.

55 Приклад 122

N-Етил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(1-гідроксициклобутил)феніл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 122a

2-(2-Бром-4-йодфенокси)-5-фтор-1,3-диметилбензол

Нагрівали суміш 2-бром-1-фтор-4-йодбензолу (3,01г, 10 ммоль), прикладу 35а (1,472 г, 10,50 ммоль) і карбонату цезію (3,42 г, 10,50 ммоль) у диметилсульфоксиді (20 мл) за 110 °С протягом ночі. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розподіляли між водою та етилацетатом. Водний шар двічі екстрагували за допомогою

5 додаткової кількості етилацетату. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з елююванням гептанами з одержанням

Приклад 122b

1-(3-Бром-4-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)феніл)циклобутан-1-ол

Охолоджували приклад 122а (0,421 г, 1,0 ммоль) у гексані (10 мл) до -78 °С. У даний розчин додавали 1,7 М трет-бутиллітій (0,647 мл, 1,1 ммоль) за -78 °С. Реакційну суміш перемішували за -78 °С протягом 1 години. Потім додавали толуол (3 мл) і розчин ставав прозорим. У даний розчин додавали циклобутанон (0,105 г, 1,5 ммоль) у толуолі (1 мл). Забезпечували повільне нагрівання реакційної суміші до температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш гасили насиченим розчином NH₄Cl. Потім одержане розподіляли між водою та етилацетатом. Водний шар двічі екстрагували за допомогою додаткової кількості етилацетату. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над MgSO₄, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з елююванням 10 % етилацетатом у гептанах з одержанням

15 20

указаної в заголовку сполуки (0,086 г, 0,235 ммоль, вихід 24 %).

Приклад 122с

N-Етил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(1-гідроксициклобутил)феніл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-б]піридин-2-карбоксамід

Приклад 122с одержували відповідно до процедури одержання прикладу 28е, шляхом заміни прикладом 122b прикладу 28d. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,21 (s, 1H), 8,32 (t, J=5,4 Гц, 1H), 7,50 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,37-7,30 (m, 2H), 6,97 (d, J=9,1 Гц, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,33 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,44 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,31-3,19 (m, 2H), 2,49-2,38 (m, 2H), 2,24 (ddd, J=11,6, 9,2, 7,2 Гц, 2H), 2,00 (s, 6H), 1,98-1,81 (m, 1H), 1,68-1,55 (m, 1H), 1,16-1,05 (m, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 504,1 (M+H)⁺.

25 30

Приклад 123

N-Етил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(3-гідроксиоксетан-3-іл)феніл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 123а

3-(3-Бром-4-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)феніл)оксетан-3-ол

Приклад 123а одержували відповідно до процедури одержання прикладу 122b, шляхом заміни оксетан-3-оном циклобутанону.

Приклад 123b

N-Етил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(3-гідроксиоксетан-3-іл)феніл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 123b одержували відповідно до процедури одержання прикладу 28е, шляхом заміни прикладом 123а прикладу 28d. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,23 (s, 1H), 8,31 (t, J=5,3 Гц, 1H), 7,62 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,46 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,98 (d, J=9,1 Гц, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,40 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,78-4,67 (m, 4H), 3,58 (s, 3H), 3,25 (qd, J=7,2, 5,3 Гц, 2H), 2,01 (s, 6H), 1,10 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 506,1 (M+H)⁺.

40 45

Приклад 124

N-Етил-4-{5-(2-гідроксипропан-2-іл)-2-[4-(2-гідроксипропан-2-іл)-2,6-диметилфенокси]піридин-3-іл}-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 124а

Метил-6-(4-ацетил-2,6-диметилфенокси)-5-бромнікотинат

Об'єднували метил-5-бром-6-хлорнікотинат (751 мг, 3,00 ммоль), 1-(4-гідрокси-3,5-диметилфеніл)етанон (493 мг, 3,00 ммоль) і карбонат цезію (1,47 г, 4,50 ммоль) у диметилсульфоксиді (3 мл). Реакційну суміш нагрівали за 100 °С протягом 2 годин, охолоджували до температури навколишнього середовища та розподіляли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували за допомогою безводного сульфату натрію, фільтрували та концентрували з одержанням

50 55

указаної в заголовку сполуки (980 мг, 86 %).

Приклад 124b

2-(4-((3-Бром-5-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-2-іл)окси)-3,5-диметилфеніл)пропан-2-ол

До розчину прикладу 124а (970 мг, 2,56 ммоль) у тетрагідрофурані (15 мл) додавали по краплях 3 М розчин хлориду метилмагнію в тетрагідрофурані (5,13 мл, 15,4 ммоль) за -78 °С. Реакційну суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 2 годин, обережно обробляли 5 % водним розчином хлориду амонію та розподіляли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували за допомогою безводного сульфату натрію, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, від 20 до 40 % етилацетату в гептанах) з одержанням указаної в заголовку сполуки (854 мг, 84 %).

Приклад 124с

N-Етил-4-{5-(2-гідроксипропан-2-іл)-2-[4-(2-гідроксипропан-2-іл)-2,6-диметилфеноксипіридин-3-іл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Об'єднували приклад 1h (34,5 мг, 0,100 ммоль), приклад 124b (39,4 мг, 0,100 ммоль), карбонат натрію (37,1 мг, 0,350 ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (2,75 мг, 3,00 мкмоль) і 1,3,5,7-тетраметил-6-феніл-2,4,8-триокса-6-фосфаадамтантан (2,63 мг, 9,00 мкмоль) у пробірці для мікрохвильового реактора та продували азотом протягом 15 хвилин. Суміш тетрагідрофурану (2 мл) і води (0,5 мл) продували азотом протягом 15 хвилин і переносили в реакційну ємність. Реакційну суміш нагрівали за 60 °С протягом 3 годин, охолоджували до температури навколишнього середовища та розподіляли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували за допомогою безводного сульфату натрію, обробляли 3-меркаптопропіл-функціоналізованим силікагелем, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, 3:1 етилацетат/етанол у гептанах, від 20 до 60 %) з одержанням указаної в заголовку сполуки (50 мг, 94 %). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,33 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,36 (t, J=5,4 Гц, 1H), 8,10 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,95 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,95 (d, J=2,2 Гц, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,31-3,25 (m, 2H), 1,99 (s, 6H), 1,48 (s, 6H), 1,41 (s, 6H), 1,13 (t, J=7,2 Гц, 3H). (ESI+) маса/заряд 533 (M+H)⁺.

Приклад 125

N-Трем-бутил-4-{5-(2-гідроксипропан-2-іл)-2-[4-(2-гідроксипропан-2-іл)-2,6-диметилфеноксипіридин-3-іл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 125 одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 124с, шляхом заміни прикладом 32с прикладу 1h. Під час очищення за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, 3:1 етилацетат/етанол у гептанах, від 20 до 40 %) одержували вказану в заголовку сполуку (49 мг, 87 %). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,45 (s, 1H), 8,10 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,96 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,15 (s, 2H), 6,90 (d, J=1,7 Гц, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 1,99 (s, 6H), 1,48 (s, 6H), 1,41 (s, 6H), 1,38 (s, 9H). (ESI+) маса/заряд 561 (M+H)⁺.

Приклад 126

4-{5-(1,2-Дигідроксипропан-2-іл)-2-[2-метил-6-(трифторметил)феноксифеніл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 126а

1-(3-Бром-4-(2-метил-6-(трифторметил)феноксифеніл)етан-1-он

Перемішували суміш 2-метил-6-(трифторметил)фенолу (213 мг, 1,21 ммоль), карбонату цезію (751 мг, 2,30 ммоль) і 1-(3-бром-4-фторфеніл)етанону (250 мг, 1,15 ммоль) у диметилсульфоксиді (3 мл) за 60 °С в закритій пробірці протягом 2 днів і потім за 80 °С протягом ще одного дня. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища та розподіляли між етилацетатом (50 мл) і водою (20 мл). Водний шар двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, від 5 % до 20 % етилацетату в петролейному етері) з одержанням указаної в заголовку сполуки (180 мг, вихід 39 %). MS (ESI+) маса/заряд 373,0, 375,0 (M, M+2)⁺.

Приклад 126b

2-(2-Бром-4-(проп-1-ен-2-іл)феноксифеніл)-1-метил-3-(трифторметил)бензол

До розчину броміду метилтрифенілфосфонію (402 мг, 1,13 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (10 мл) додавали н-бутиллітій (0,703 мл, 1,6 М у тетрагідрофурані, 1,13 ммоль) за 0 °С і реакційну суміш перемішували за даної температури протягом 1 години. Потім додавали приклад 126а (280 мг, 0,750 ммоль) у 2 мл тетрагідрофурану в реакційний розчин і забезпечували нагрівання реакційної суміші до 15 °С протягом 16 годин. Суміш розподіляли між водою (10 мл) і етилацетатом (30 мл). Органічний шар відокремлювали та водний шар ще раз екстрагували етилацетатом (20 мл). Об'єднані органічні шари висушували над безводним

сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, від 5 % до 10 % етилацетату в петролейному етері) з одержанням
указаної в заголовку сполуки (230 мг, вихід 83 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,73 (s, 1H), 7,58
(d, J=7,8 Гц, 1H), 7,46 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,29 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,21 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,29 (d, J=8,6
5 Гц, 1H), 5,30 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 2,09 (s, 6H).

Приклад 126с

2-(3-Бром-4-(2-метил-6-(трифторметил)фенокси)феніл)пропан-1,2-діол

До розчину прикладу 126b (230 мг, 0,620 ммоль) і карбонату калію (257 мг, 1,86 ммоль) у
воді (15 мл) і трет-бутанолі (15 мл) додавали гексаціаноферат(III) калію (1020 мг, 3,10 ммоль) і
10 дигідрат осмату калію (9,13 мг, 0,025 ммоль) за 15 °С. Реакційну суміш перемішували за 15 °С
протягом 18 годин. Додавали воду і продукт екстрагували етилацетатом (3×30 мл). Об'єднані
органічні шари промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над
безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою
15 флеш-хроматографії (силікагель, від 50 % до 100 % етилацетату в петролейному етері) з
одержанням указаної в заголовку сполуки (230 мг, вихід 92 %). MS (ESI+) маса/заряд 387,0,
389,1 (M-18, M-16)⁺.

Приклад 126d

4-{5-(1,2-Дигідроксипропан-2-іл)-2-[2-метил-6-(трифторметил)фенокси]феніл}-N-етил-6-
метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

20 Приклад 126d одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання
прикладу 1m, шляхом заміни прикладом 126с прикладу 1l. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,25
(s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,69-7,59 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,37 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,34-7,25 (m, 2H), 6,83
(s, 1H), 6,33 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,73 (t, J=5,8 Гц, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,45-3,38 (m, 2H),
3,29-3,23 (m, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,12 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 544,1
25 (M+H)⁺.

Приклад 127

N-Трет-бутил-4-{5-(1,2-дигідроксипропан-2-іл)-2-[2-метил-6-(трифторметил)фенокси]феніл}-
6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

30 Приклад 127 одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання
прикладу 32d, шляхом заміни прикладом 126d прикладу 3d. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,35
(s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,67-7,59 (m, 2H), 7,57 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,37 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,33-7,27 (m,
2H), 6,82 (s, 1H), 6,33 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,73 (t, J=5,7 Гц, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,41 (d,
J=5,8 Гц, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,38 (s, 9H). MS (ESI+) маса/заряд 572,1 (M+H)⁺.

Приклад 128

4-[5-(2,5-Дигідроксипентан-2-іл)-2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)феніл]-N-етил-6-метил-7-
оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 128a

2-(2-Бром-4-йодфенокси)-5-фтор-1,3-диметилбензол

40 Нагрівали суміш 2-бром-1-фтор-4-йодбензолу (3,01 г, 10 ммоль), 4-фтор-2,6-диметилфенолу
(1,47 г, 10,5 ммоль) і карбонату цезію (3,42 г, 10,5 ммоль) у диметилсульфоксиді (20 мл) за
110 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш розподіляли між водою та етилацетатом. Водний
шар двічі екстрагували за допомогою додаткової кількості етилацетату. Об'єднані органічні
шари промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над безводним
сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-
45 хроматографії (силікагель, 2 % етилацетат у гептанах) з одержанням указаної в заголовку
сполуки (3,21 г, вихід 76 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,98 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,51 (dd, J=8,6,
2,1 Гц, 1H), 7,03 (dt, J=9,1, 0,7 Гц, 2H), 6,15 (d, J=8,6 Гц, 1H), 2,00 (t, J=0,6 Гц, 6H).

Приклад 128b

1-(3-Бром-4-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)феніл)-4-гідроксибутан-1-он

50 Нагрівали суміш прикладу 128a (0,421 г, 1,0 ммоль), трибутил(4,5-дигідрофуран-2-іл)станану
(0,395 г, 1,100 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (0,058 г, 0,050 ммоль) у толуолі (5
мл) за 90 °С протягом 2 годин. Розчинник випарювали за зниженого тиску і залишок очищали за
допомогою флеш-хроматографії (силікагель, 20 % етилацетат у гептанах) з одержанням
указаної в заголовку сполуки (0,29 г, вихід 76 %).

Приклад 128с

4-(3-Бром-4-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)феніл)пентан-1,4-діол

60 Обробляли приклад 128b (0,1 г, 0,262 ммоль) у тетрагідрофурані (5 мл) бромідом
метилмагнію (0,350 мл, 3 M у тетрагідрофурані, 1,049 ммоль) за температури навколишнього
середовища протягом ночі. Реакційну суміш обережно гасили метанолом і потім розподіляли
між водою та етилацетатом. Водний шар двічі екстрагували за допомогою додаткової кількості

етилацетату. Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, з елюванням 30 % етилацетатом у гептанах) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,079 г, вихід 76 %). ¹H ЯМР (501 МГц, DMSO-d₆) δ 7,70 (d, J=2,2 Гц, 2H), 7,22 (dd, J=8,6, 2,2 Гц, 2H), 7,09-7,02 (m, 4H), 6,30 (d, J=8,6 Гц, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,33 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,29 (tdd, J=6,7, 5,2, 1,5 Гц, 4H), 2,05 (d, J=0,6 Гц, 1H), 1,70-1,56 (m, 4H), 1,38 (s, 6H), 1,23-1,10 (m, 3H). MS (DCI+) маса/заряд 398,1 (M+H)⁺.

Приклад 128d

4-[5-(2,5-Дигідроксипентан-2-іл)-2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)феніл]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 128d одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу 1m, шляхом заміни прикладом 128с прикладу 1l. ¹H ЯМР (501 МГц, DMSO-d₆) δ 12,21 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,31 (t, J=5,4 Гц, 1H), 7,45 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,25 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 6,96 (d, J=9,1 Гц, 2H), 6,81 (d, J=2,2 Гц, 1H), 6,30 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,34-3,20 (m, 4H), 2,00 (s, 6H), 1,72-1,59 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,45-1,35 (m, 1H), 1,24 (ddd, J=12,3, 8,8, 5,8 Гц, 1H), 1,10 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 536,2 (M+H)⁺.

Приклад 129

N-Етил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(4-гідроксиоксан-4-іл)феніл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 129a

4-(3-Бром-4-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)феніл)тетрагідро-2H-піран-4-ол

Охолоджували приклад 128a (0,842 г, 2 ммоль) у гексанах (20 мл) до -78 °С. У даний розчин додавали трет-бутиллітій (1,35 мл, 2,30 ммоль) за -78 °С. Реакційну суміш перемішували за -78 °С протягом 1 години. Потім забезпечували нагрівання реакційної суміші до температури навколишнього середовища та її перемішували за температури навколишнього середовища протягом 1 години. Реакційну суміш знову охолоджували назад до -78 °С. У даний розчин додавали дигідро-2H-піран-4-(3H)-он (0,200 г, 2 ммоль) у толуолі (1 мл). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш гасили насиченим водним розчином хлориду амонію. Реакційну суміш розподіляли між водою та етилацетатом. Водний шар двічі екстрагували за допомогою додаткової кількості етилацетату. Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 10 % етилацетат у гептанах) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,14 г, вихід 18 %). ¹H ЯМР (501 МГц, DMSO-d₆) δ 7,76 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,30 (dd, J=8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,08-7,02 (m, 2H), 6,31 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,08 (d, J=1,0 Гц, 1H), 3,77-3,54 (m, 4H), 2,6 (s, 6H), 1,89 (td, J=12,7, 5,2 Гц, 2H), 1,58 (td, J=12,6, 5,9 Гц, 2H). MS (ESI-) маса/заряд 394,9 (M-H)⁻.

Приклад 129b

N-Етил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(4-гідроксиоксан-4-іл)феніл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід

Приклад 129b одержували відповідно до процедури, яку застосовували для одержання прикладу1, шляхом заміни прикладом 129a прикладу 1l. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,21-12,22 (m, 1H), 8,32 (t, J=5,3 Гц, 1H), 7,53 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,37-7,29 (m, 2H), 6,97 (d, J=9,1 Гц, 2H), 6,83 (d, J=2,2 Гц, 1H), 6,33 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,81-3,64 (m, 4H), 3,59 (s, 3H), 3,24 (td, J=7,3, 5,2 Гц, 2H), 2,00 (s, 6H), 1,94 (dt, J=12,5, 6,7 Гц, 2H), 1,55 (d, J=13,0 Гц, 2H), 1,10 (t, J=7,2 Гц, 3H). MS (ESI+) маса/заряд 534,1 (M+H)⁺.

г. Біологічні приклади

Аналіз зв'язування домену щодо бромодому

Застосовували аналіз резонансного переносу енергії флуоресценції з часовим розподіленням (TR-FRET) для визначення значень спорідненості сполук прикладів, перерахованих у таблиці 1, щодо кожного бромодому BRD4. Мічені за допомогою His перший (BDI: амінокислоти K57-E168) і другий (BDII: амінокислоти E352-M457) бромодому BRD4 експресували та очищали. Мічений за допомогою Alexa647 BET-інгібітор застосовували як флуоресцентний зонд в аналізі.

Синтез сполуки, яка являє собою мічений за допомогою Alexa647 інгібітор бромодому 2-((6S,Z)-4-(4-Хлорфеніл)-2,3,9-триметил-6H-тієно[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]діазепін-6-іл)оцтова кислота

Суспендували метил-2-((6S,Z)-4-(4-хлорфеніл)-2,3,9-триметил-6H-тієно[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]діазепін-6-іл)ацетат (див., наприклад, WO 2006129623) (100,95 мг, 0,243 ммоль) в 1 мл метанолу, до якого додавали свіжоодержаний розчин моногідрату

гідроксиду літію (0,973 мл, 0,5 М, 0,487 ммоль) і струшували за температури навколишнього середовища протягом 3 годин. Випарювали метанол і рН доводили водним розчином хлористоводневої кислоти (1 М, 0,5 мл, 0,5 ммоль) і чотири рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані етилацетатні шари висушували над сульфатом магнію та випарювали з одержанням

5 2-((6S,Z)-4-(4-хлорфеніл)-2,3,9-триметил-6Н-тієно[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]діазепін-6-іл)оцтової кислоти (85,3 мг, 87,0 %); відповідно до ESI-MS, маса/заряд = 401,1 [(M+H)⁺], яку застосовували безпосередньо в наступній реакції.

N-(2-(2-(2-Аміноетокси)етокси)етил)-2-((6S,Z)-4-(4-хлорфеніл)-2,3,9-триметил-6Н-тієно[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]діазепін-6-іл)ацетамід-біс(2,2,2-трифторацетат)

10 Об'єднували 2-((6S,Z)-4-(4-хлорфеніл)-2,3,9-триметил-6Н-тієно[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]діазепін-6-іл)оцтову кислоту (85,3 мг, 0,213 ммоль) із 2,2'-(етан-1,2-діілбіс(окси))діетанаміном (Sigma-Aldrich, 0,315 мг, 2,13 ммоль) у 5 мл безводного диметилформаміду. Додавали (1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ілокси)трипіролідін-1-ілфосфонію гексафторфосфат(V) (РубОВ, CSBio, Менло-Парк, Каліфорнія; 332 мг, 0,638 ммоль) і реакційну суміш струшували за температури навколишнього середовища протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли до 6 мл сумішшю диметилсульфоксид:вода (9:1, об./об.) і очищали за два введення із серією проміжків часу на колонці Waters Deltapak C18 200 × 25 мм із градієнтом елюювання 0,1 % трифтороцтової кислоти (об./об.) у воді й ацетонітрилі. Фракції, які містять два очищені продукти, ліофілізували з одержанням N-(2-(2-(2-аміноетокси)етокси)етил)-2-((6S,Z)-4-(4-хлорфеніл)-2,3,9-триметил-6Н-тієно[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]діазепін-6-іл)ацетамід-біс(2,2,2-трифторацетат) (134,4 мг, 82,3 %); відповідно до ESI-MS, маса/заряд = 531,1 [(M+H)⁺]; 529,1 [(M-H)⁻], і (S,Z)-N,N'-(2,2'-(етан-1,2-діілбіс(окси))біс(етан-2,1-дііл)біс(2-((6S,Z)-4-(4-хлорфеніл)-2,3,9-триметил-6Н-тієно[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]діазепін-6-іл)ацетамід)-біс(2,2,2-трифторацетату) (3,0 мг, 1,5 %); відповідно до ESI-MS, маса/заряд = 913,2 [(M+H)⁺]; 911,0 [(M-H)⁻].

N-(2-(2-(2-Амідо-(Алеха647)-етокси)етокси)етил)-2-((6S,Z)-4-(4-хлорфеніл)-2,3,9-триметил-6Н-тієно[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]діазепін-6-іл)ацетамід-(2,2,2-трифторацетат)

30 Об'єднували N-(2-(2-(2-аміноетокси)етокси)етил)-2-((6S,Z)-4-(4-хлорфеніл)-2,3,9-триметил-6Н-тієно[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]діазепін-6-іл)ацетамід-біс(2,2,2-трифторацетат) (5,4 мг, 0,0071 ммоль) із сукцинімідилловим естером карбонової кислоти Alexa Fluor® 647 (Life Technologies, Гранд-Айленд, штат Нью-Йорк; 3 мг, 0,0024 ммоль) в 1 мл безводного диметилсульфоксиду, який містить діізопропілетиламін (1 % об./об.), і струшували за температури навколишнього середовища протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли до 3 мл сумішшю диметилсульфоксид:вода (9:1, об./об.) і очищали за одне введення із серією проміжків часу на колонці Waters Deltapak C18 200 × 25 мм із градієнтом елюювання 0,1 % трифтороцтова кислота (об./об.) у воді й ацетонітрилі. Фракції, які містять очищений продукт, ліофілізували з одержанням N-(2-(2-(2-амідо-(Алеха647)-етокси)етокси)етил)-2-((6S,Z)-4-(4-хлорфеніл)-2,3,9-триметил-6Н-тієно[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]діазепін-6-іл)ацетамід-(2,2,2-трифторацетату) (1,8 мг); відповідно до MALDI-MS, маса/заряд = 1371,1, 1373,1 [(M+H)⁺], у вигляді темно-синього порошку.

Аналіз

Серії розведення сполуки одержували в DMSO шляхом приблизно 3-кратного послідовного розведення. Розведені сполуки додавали безпосередньо в білі малооб'ємні аналітичні планшети (Perkin Elmer Proxiplate 384 Plus №6008280) із застосуванням Labcyte Echo в сполученні з Labcyte Access і автоматизованою системою Thermo Multidrop CombinL. Потім сполуки суспендували у восьми мікролітрах (мкл) аналітичного буфера (20 мМ фосфат натрію, рН 6,0, 50 мМ NaCl, 1 мМ дигідрат динатрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти, 0,01 % Triton X-100, 1 мМ DL-дитіотреїтол), який містить мічений His бромодомен, антитіло до His, кон'юговане з європієм (Invitrogen PV5596), і зонд, кон'югований з Alexa-647.

50 Аналітична суміш із кінцевою концентрацією 1X містила 2 % DMSO, 12 нМ мічений за допомогою His BRD4 (BDI_K57-E168) і 100 нМ зонд або 4 нМ мічений за допомогою His BRD4 (BDII_E352-M457), а також 30 нМ зонд і 1 нМ антитіло до мітки His, кон'юговане з європієм, і концентрації сполуки знаходилися в діапазоні від 49,02 мкМ до 0,61 нМ або від 0,98 мкМ до 0,15 нМ.

55 Після встановлення рівноваги протягом однієї години за кімнатної температури визначали показники TR-FRET із застосуванням пристрою для зчитування планшетів із декількома мітками Envision (Ex 340, Em 495/520).

60 Дані TR-FRET нормалізували відносно середніх значень 24 контролів, які не містять сполуки ("високих"), і 8 контролів, які містять 1 мкМ немічений зонд ("низьких"). Відсоток інгібування наносили на графік залежно від концентрації сполуки та дані апроксимували відповідно до

логістичного рівняння з 4 параметрами з одержанням IC_{50} . Константи інгібування (K_i) розраховували виходячи з IC_{50} , K_d зонда та концентрації зонда.

Середні значення K_i наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

№ прикладу	K_i зв'язування відповідно до TR-FRET: BRD4 (BDI_K57-E168) (мкМ)	K_i зв'язування відповідно до TR-FRET: BRD4 (BDII_E352-M457) (мкМ)
1	0,462	0,0023
2	0,220	0,0030
3	0,404	0,0011
4	0,215	0,0031
5	0,187	0,0016
6	0,273	0,0023
7	0,632	0,0041
8	0,359	0,0023
9	0,601	0,0038
10	0,715	0,0054
11	0,170	0,0026
12	0,097	0,0019
13	0,114	0,0020
14	0,965	0,0023
15	1,84	0,0265
16	0,333	0,0023
17	0,467	0,0030
18	0,449	0,0038
19	0,196	0,0040
20	0,363	0,0031
21	0,521	0,0015
22	2,50	0,0105
23	0,701	0,0032
24	0,079	0,0017
25	0,171	0,0030
26	0,015	0,0015
27	0,044	0,0018
28	1,18	0,0054
29	0,594	0,0013
30	0,279	0,0019
31	0,260	0,0033
32	0,599	0,0028
33	0,921	0,0064
34	0,729	0,0051
35	0,426	0,0014
36	0,579	0,0034
37	0,195	0,0037
38	0,241	0,0057
39	0,640	0,0113
40	0,773	0,0021
41	0,759	0,0048
42	0,704	0,0057
43	0,525	0,0050
44	0,323	0,0073
45	1,08	0,0125
46	2,52	0,0195
47	2,06	0,0244
48	1,60	0,0060
49	0,284	0,0010
50	0,318	0,0013

Таблиця 1 (продовження)

№ прикладу	Кі зв'язування відповідно до TR-FRET: BRD4 (BDI_K57-E168) (мкМ)	Кі зв'язування відповідно до TR-FRET: BRD4 (BDII_E352-M457) (мкМ)
51	0,263	0,0049
52	0,325	0,0009
53	0,432	0,0046
54	4,52	0,0060
55	4,69	0,0069
56	0,917	0,0047
57	2,89	0,0175
58	0,723	0,0081
59	1,77	0,0074
60	3,51	0,0075
61	1,58	0,0120
62	1,11	0,0102
63	0,406	0,0015
64	0,181	0,0004
65	0,222	0,0013
66	0,289	0,0014
67	0,259	0,0011
68	0,341	0,0022
69	0,499	0,0023
70	1,34	0,0037
71	2,3!	0,0075
72	0,794	0,0013
73	0,417	0,0015
74	0,551	0,0030
75	0,743	0,0029
76	0,927	0,0087
77	0,606	0,0022
78	0,253	0,0022
79	0,225	0,0025
80	0,486	0,0052
81	0,043	0,0011
82	1,03	0,0014
83	0,350	0,0011
84	0,610	0,0019
85	0,433	0,0018
86	0,416	0,0014
87	0,501	0,0028
88	0,389	0,0011
89	0,281	0,0017
90	0,158	0,0020
91	0,271	0,0016
92	0,410	0,0121
93	0,502	0,0109
94	0,236	0,0037
95	0,333	0,0048
96	0,801	0,0091
97	0,657	0,0247
98	0,682	0,0096
99	0,431	0,0018
100	0,115	0,0056
101	0,11	0,0025
102	0,309	0,0025
103	0,450	0,0033

Таблиця 1 (продовження)

№ прикладу	K _i зв'язування відповідно до TR-FRET: BRD4 (BDI_K57-E168) (мкМ)	K _i зв'язування відповідно до TR-FRET: BRD4 (BDII_E352-M457) (мкМ)
104	0,375	0,0012
105	1,34	0,0025
106	6,69	0,0066
107	0,231	0,0008
108	0,175	0,0016
109	0,169	0,0011
110	0,224	0,0020
111	0,150	0,0014
112	0,332	0,0023
113	0,098	0,0015
114	0,096	0,0013
115	0,323	0,0014
116	0,756	0,0029
117	0,215	0,0015
118	1,39	0,0104
119	0,346	0,0022
120	0,161	0,0008
121	0,356	0,0006
122	0,308	0,0020
123	0,168	0,0010
124	0,269	0,0017
125	0,140	0,0035
126	1,51	0,0063
127	6,58	0,0205
128	0,469	0,0013
129	0,649	0,0023

№ прикладу	K _i зв'язування відповідно до TR-FRET: BRD4 (BDI_K57-E168) (мкМ)	K _i зв'язування відповідно до TR-FRET: BRD4 (BDII_E352-M457) (мкМ)
Сполука X	0,00209	0,000952
Сполука Y	0,0216	0,00132
Сполука Z	0,0699	0,0155

- 5 Сполука X являє собою N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-4-іл)феніл]етансульфонамід;
 сполука Y являє собою 4-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(метилсульфонш)фенш]-N-етил-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід; і
 сполука Z являє собою 4-[5-(гідроксиметил)-2-феноксифеніл]-6-метил-1,6-дигідро-7H-піроло[2,3-с]піридин-7-он.

- 10 Було виявлено, що всі тестовані сполуки характеризуються селективністю щодо BRD4 BDII порівняно з BRD4 BDI в аналізі TR-FRET, описаному вище, і є в щонайменше 10 разів більш селективними щодо BRD4 BDII порівняно з BRD4 BDI. В одному варіанті здійснення сполуки за даним винаходом є в приблизно 50-100 разів більш селективними щодо BRD4 BDII порівняно з BRD4 BDI. В одному варіанті здійснення сполуки за даним винаходом є в приблизно 100-200 разів більш селективними щодо BRD4 BDII порівняно з BRD4 BDI. В одному варіанті здійснення сполуки за даним винаходом є в щонайменше приблизно 200 разів більш селективними щодо BRD4 BDII порівняно з BRD4 BDI.

Аналіз пригнічення росту ксенотрансплантатних пухлин

- 20 Оцінювали ефект сполуки з прикладів 32, 35 і сполуки X щодо пригнічення росту ксенотрансплантатних пухлин SKM-1_FP1 і LNCaP-FGC. Використовували самиць мишей SCID Beige (Charles River) для моделі SKM-1_FP1 трансплантації в бік. Використовували самців мишей NSG (JAX Labs) для дослідження LNCaP-FGC. Клітини суспендували в PBS, змішували з Matrigel (без фенолового червоного, Vecton Dickinson Biosciences Discovery Labware) у співвідношенні 1:4 (об./об.) та інюкулювали підшкірно в бік (п'ять мільйонів клітин на ділянку)

миші. Інокульованих мишей рандомізували в групи й обробку починали, коли середній об'єм пухлини становив 0,2-0,25 см³. Сполуки вводили перорально в складі (% за об'ємом): 1,5 % DMSO, 30 % PEG 400 і 68,5 % Phosol 53 MCT. Ріст пухлини в боку оцінювали шляхом вимірювання розміру пухлини за допомогою штангенциркуля й обчислення об'єму із застосуванням формули (L×W²/2). Досліджувані групи умертвляли до того, як пухлина досягала в об'ємі 3 см³. Пригнічення росту пухлини оцінювали в той час, коли умертвляли групу, яку обробляли середовищем-носієм, шляхом розрахунку відношення середнього об'єму в групі тестованого лікарського засобу до середнього об'єму в необробленій (контрольній) групі (Т/С) і розрахунку відсотка пригнічення росту пухлини (%TGI).

%TGI = ((1-Т/С) × 100). Результати наведені в таблиці 2.

Ефективність і допустимі межі дії інгібіторів ВЕТ, селективних щодо ВDII

Ефективність за AML (гострого мієлолейкозу) та раку передміхурової залози тестували для двох сполук, які являють собою інгібітори ВЕТ, селективні щодо ВDII (приклад 35 і приклад 32), і загального інгібітора ВЕТ (сполука Х) за трансплантації миші SKM-1 (AML) і LNCaP (передміхурова залоза) (таблиця 2).

Проводили чотирнадцятиденні дослідження токсичності за участі щурів для прикладу 35, прикладу 32 і сполуки Х, і значення максимальної переносимої дії визначали на основі прижиттєвих спостережень, які включали клінічні симптоми, вагу тіла та споживання їжі. Сполуки вводили перорально раз на добу щурам Sprague-Dawley. Допустимі межі дії, розраховані як відношення значень переносимої дії в щурів до значень ефективною дії в моделях трансплантації в мишей, наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Приклад	Результати ефективності в мишей, одержані в дослідженнях трансплантації						Максимальна переносима дія в щурів	Співвідношення AUC (максимальна переносима дія в щурів/ефективна дія в мишей)	
	AML(SKM-1)			Передміхурова залоза (LNCaP)			AUC (мкг* година/ мл) (доза)	AML (SKM-1)	Передміхурова залоза (LNCaP)
	AUC (мкг*година /мл)	Доза (мг/кг)	%TGI	AUC (мкг*година /мл)	Доза (мг/кг)	%TGI			
Пр.35	0,84	4,7	74	1,1	4,7	64	27,5 (30 мг/кг)	32x	25x
Пр. 32	5	9,4	76	12,6	30	60	69,2 (30 мг/кг)	14x	5,5x
Сполука Х	1,2	1	76	1,2	1	64	0,725 (1 мг/кг)	0,6x	0,6x

Зрозуміло, що вищенаведений детальний опис та наведені приклади є лише ілюстративними та не повинні розглядатись як обмеження обсягу даного винаходу, який визначений лише доданою формулою винаходу та її еквівалентами. Різноманітні зміни та модифікації розкритих варіантів здійснення будуть очевидні фахівцям у даній галузі. Такі зміни та модифікації, в тому числі без обмеження ті, що стосуються хімічних структур, замісників, похідних, проміжних сполук, способів синтезу, складів і/або способів застосування даного винаходу можна здійснювати без відхилення від його сутності й обсягу. Усі публікації, патенти та заявки на патент, згадані в даному документі, включені в даний документ за допомогою посилання в усій своїй повноті та для всіх цілей.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. N-етил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід або його фармацевтично прийнятна сіль.

2. N-етил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл]-6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-карбоксамід.

