

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 033697

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.11.18

(21) Номер заявки
201790655

(22) Дата подачи заявки
2015.09.18

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01)

(54) АКТИВАТОРЫ РАСТВОРИМОЙ ГУАНИЛАТЦИКЛАЗЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 62/052,537

(32) 2014.09.19

(33) US

(43) 2017.08.31

(86) PCT/IB2015/057219

(87) WO 2016/042536 2016.03.24

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ГЛЭКСОСМИТКЛАЙН
ИНТЕЛЛЕКТУАЛ ПРОПЕРТИ
ДИВЕЛОПМЕНТ ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:

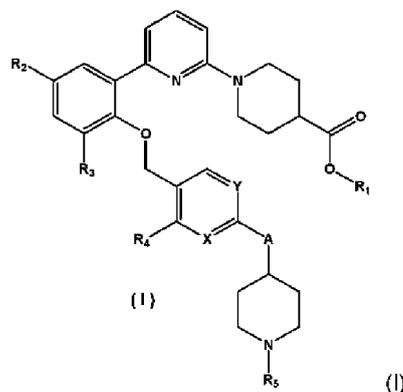
Буйо Анн Мари Жанн, Додик Нерина
(FR)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A2-2010099054
WO-A1-2009071504
WO-A1-2010015653

(57) Изобретение относится к соединению формулы (I), представляющему собой активатор растворимой гуанилатциклазы (sGC), и его фармацевтически приемлемой соли. Изобретение также относится к фармацевтической композиции на его основе, к способу лечения глаукомы, внутриглазной гипертензии и также к способу снижения повышенного внутриглазного давления у животных видов млекопитающих.



033697 B1

033697 B1

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к активаторам растворимой гуанилатциклазы (sGC), их фармацевтически приемлемым солям, фармацевтическим композициям, способам их получения и их применению в медицине, в основном офтальмологических композиций для местного применения. Фармацевтические композиции могут быть использованы для снижения внутриглазного давления (ВГД) у животных вида млекопитающих. Настоящее изобретение также относится к введению таких фармацевтических композиций животным вида млекопитающих, включая человека, для снижения внутриглазного давления, в том числе повышенного ВГД, вызванного глаукомой или глазной гипертензией.

Уровень техники

Глаукома представляет собой оптическую невропатию, приводящую к необратимой потере функции зрения с течением времени. Глаукома считается второй ведущей причиной слепоты в мире. По прогнозам к 2020 г. во всем мире будет приблизительно 80 млн человек, страдающих глаукомой (Quigley and Bromam, Br. J. Ophthalmol 2006). Часто, но не всегда, глаукома связана с повышенным ВГД, которое признается важным фактором риска для заболевания. Внутриглазная гипертензия, состояние, связанное с повышенным ВГД, которое еще не прогрессировало до возникновения необратимого глаукоматозного повреждения, считается самой ранней стадией глаукомы. Терапевтические средства, разработанные для лечения глаукомы и внутриглазной гипертензии, были разработаны для снижения ВГД, которое остается единственным доказанным поддающимся лечению фактором риска заболевания.

Лекарственные средства, используемые в настоящее время для лечения глаукомы и внутриглазной гипертензии, включают аналоги простагландина (например, латанопрост, биматопрост, травопрост, тафлупрост), β -адреноблокаторы (например, тимолол, бетаксолол, левобунолол), α -адренергические агонисты (например, бримонидин, параамино-клонидин), парасимпатомиметики (например, пилокарпин, карбахол, ингибиторы ацетилхолинэстеразы), симпатомиметики (например, эпинефрин, дипивалил-эпинефрин), ингибиторы карбоангидразы (например, дорзоламид, бринзоламид). Давление в глазу (ВГД) определяется балансом притока внутриглазной жидкости и оттока внутриглазной жидкости. Общепринято, что повышенное ВГД является результатом нарушенного оттока внутриглазной жидкости. Таким образом, соединения, которые увеличивают отток внутриглазной жидкости, считаются предпочтительными для снижения ВГД у пациентов с глаукомой и глазной гипертензией. Полагают, что аналоги простагландина, симпатомиметики и парасимпатомиметики уменьшают ВГД за счет увеличения оттока жидкости, в то время как β -блокаторы, α -адренергические агонисты и ингибиторы карбоангидразы, как полагают, уменьшают ВГД за счет уменьшения образования внутриглазной жидкости. Аналоги простагландина вызывают нежелательные эффекты, такие как, например, повышенная конъюнктивальная гиперемия и гиперпигментация радужной оболочки. Парасимпатомиметики вызывают нежелательные изменения аккомодации, приводящие к неясности зрения. Симпатомиметики могут также стимулировать продукцию внутриглазной жидкости, что частично противодействует их действию на отток внутриглазной жидкости и, таким образом, ограничивает их получаемый в результате эффект на регуляцию ВГД. Некоторые антиглаукомные лекарственные препараты, например тимолол, вызывают системные эффекты. Эти побочные эффекты могут привести к плохому соблюдению пациентами инструкций по приему препарата и возможно повлечет за собой отмену лечения лекарственными средствами.

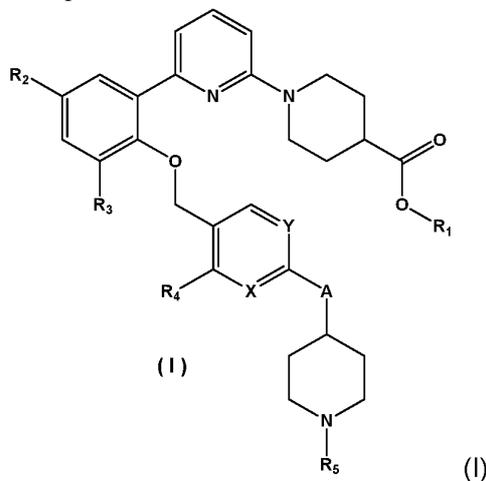
Как следствие, по-прежнему существует потребность в выявлении и разработке противоглаукомных лекарственных средств, которые, в частности, улучшают отток внутриглазной жидкости из глаза и предпочтительно имеют более ограниченный профиль побочных эффектов.

Из двух основных путей оттока внутриглазной жидкости в глазу обычный/трабекулярный путь оттока представляет собой более привлекательную мишень, так как является местом обструкции оттока, что приводит к глазной гипертензии. Как было показано Ellis (Cell Physiol Biochem 2011), доноры оксида азота и активаторы гуанилатциклазы уменьшают ВГД у людей, кроликов и обезьян. Оксид азота является эндогенным активатором фермента растворимая гуанилатциклаза, который, в свою очередь, катализирует образование циклического GMP в качестве второй молекулы-мессенджера. Роль сигнального пути оксид азота-растворимая гуанилатциклаза-циклический GMP в регулировании ВГД является общепризнанным (Ellis, Cell Physiol Biochem 2011). Компоненты этого пути, такие как эндотелиальная и нейронная формы синтазы оксида азота, ответственные за эндогенную генерацию оксида азота, присутствуют в тканях пути оттока. Таким образом, стимуляция sGC представляет собой новый подход в глазной антигипертензивной терапии независимо от того, вызвано снижение ВГД повышением дренажа внутриглазной жидкости модуляцией объема клетки трабекулярной сети или клеток канала Шлемма (Ellis, Cell Physiol Biochem 2011) или сократимостью трабекулярной сети (Stumpff and Wiederholt, Ophthalmologica 2000). Модуляция объема клетки и/или сократимости структур в трабекулярном пути оттока была предложена в качестве обоснования механизма регуляции ВГД.

В патенте США № 5652236 заявлен способ снижения ВГД в глазу млекопитающего путем введения ингибиторов гуанилатциклазы. В этом контексте было удивительно, что активаторы гуанилатциклазы также снижают ВГД.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, которые представляют собой 2-пиридин-пиперидин карбоновую кислоту активаторы sGC. В частности, изобретение относится к соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям



где R_1 выбран из H и $-C_{1-3}$ алкила;

R_2 и R_3 , каждый независимо, выбран из H и галогена;

R_4 выбран из H, $-C_{1-3}$ алкила, $-O-C_{1-3}$ алкила, $-O-C_{3-4}$ циклоалкила, $-O-(CH_2)_p$ -оксетанила и $-O-(CH_2)_p$ -тетрагидрофуранила;

каждый X и Y представляет собой CH; или если X представляет собой N, то Y представляет собой CH; или если Y представляет собой N, то X представляет собой CH;

A отсутствует или представляет собой O;

R_5 выбран из $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{3-4}$ циклоалкила, $-(CH_2)_n$ CN, $-(CH_2)_n$ CF₃, $-(CH_2)_m$ -тетрагидрофуранила, $-(CH_2)_m$ -оксетанила, $-C_{2-5}$ алкил-OH, $-C_{2-5}$ алкил-OCH₃ и $-CO-R_6$;

R_6 выбран из $-C_{1-6}$ алкила и $-C_{3-6}$ циклоалкила, необязательно замещенного -OH, -OCH₃, -CN, COOH или -F, или R_6 представляет собой $-(CH_2)_m$ -тетрагидрофуранил или $-(CH_2)_m$ -оксетанил;

n равен 1 или 2;

m равен 0 или 1 и

p равен 0 или 1.

Соединения по настоящему изобретению представляют собой активаторы sGC. В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения sGC-опосредованного заболевания или нарушения, который включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту (человеку или другому млекопитающему, в частности человеку), нуждающемуся в лечении. Такие sGC-опосредованные заболевания или нарушения включают заболевания или нарушения, связанные с плохим оттоком внутриглазной жидкости или повышенным внутриглазным давлением. Такие заболевания или нарушения включают, но не ограничиваются ими, глаукому и глазную гипертензию.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению в соответствии с формулой (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент. В частности, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения sGC-опосредованного заболевания или нарушения, где композиция содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения офтальмологического нарушения, вызванного внутриглазным давлением, включающему введение безопасного и эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли млекопитающему, нуждающемуся в этом. Кроме того, настоящее изобретение относится к способу снижения внутриглазного давления у млекопитающего, включающему введение безопасного и эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли млекопитающему, нуждающемуся в этом. Более того, изобретение относится к способу лечения глаукомы, включающему введение безопасного и эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли млекопитающему, нуждающемуся в этом. Кроме того, изобретение относится к способу лечения глазной гипертензии, включающему введение безопасного и эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли млекопитающему, нуждающемуся в этом. Как используется в настоящем описании термин "млекопитающее" включает, но не ограничивается ими, человека.

Настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую

мую соль для применения в терапии, в частности для использования при лечении внутриглазного давления, включая, но не ограничиваясь, глаукому или глазную гипертензию. В частности, настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль для применения в терапии.

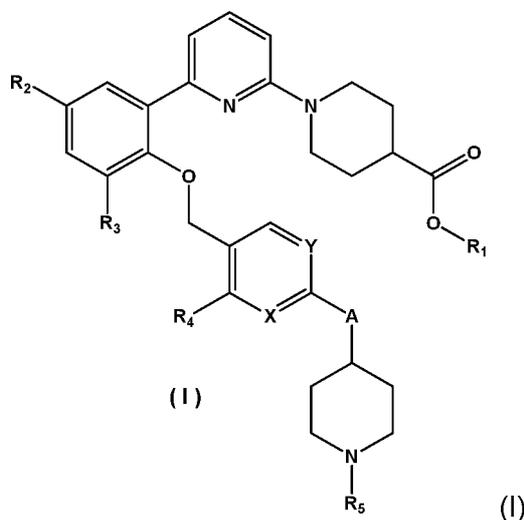
В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к соединению, описанному в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении офтальмологического заболевания или нарушения. Настоящее изобретение обеспечивает соединение по настоящему изобретению для применения при лечении офтальмологического заболевания или нарушения, в частности заболевания или нарушения, указанного в настоящем описании. Настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль для применения при лечении офтальмологического нарушения.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в качестве активного терапевтического вещества. Более конкретно настоящее изобретение обеспечивает применение соединений, описанных в настоящем документе, для лечения офтальмологического заболевания или нарушения, в частности заболевания или нарушения, указанного в настоящем описании. Соответственно, настоящее изобретение предусматривает применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в качестве активного терапевтического вещества при лечении человека, нуждающегося в этом, имеющего офтальмологическое заболевание или нарушение, в частности заболевание или нарушение, указанное в настоящем описании.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к соединению, описанному в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли при получении лекарственного средства для лечения офтальмологического заболевания или нарушения, например заболеваний и нарушений, приведенных в настоящем описании. В частности, настоящее изобретение дополнительно обеспечивает использование соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для применения при лечении офтальмологического заболевания или нарушения, например заболеваний и нарушений, указанных в настоящем описании.

Подробное описание изобретения

Изобретение относится к активаторам растворимой гуанилатциклазы (sGC) и их применению в фармацевтических композициях для снижения ВГД. В частности, изобретение относится к соединению формулы (I)



или его фармацевтически приемлемой соли, где

R_1 выбран из H и $-C_{1-3}$ алкила;

R_2 и R_3 , каждый независимо, выбран из H и галогена;

R_4 выбран из H, $-C_{1-3}$ алкила, $-O-C_{1-3}$ алкила, $-O-C_{3,4}$ циклоалкила, $-O-(CH_2)_p$ -оксетанила и $-O-(CH_2)_p$ -тетрагидрофуранила;

каждый X и Y представляет собой CH; или если X представляет собой N, то Y представляет собой CH; или если Y представляет собой N, то X представляет собой CH;

A отсутствует или представляет собой O;

R_5 выбран из $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{3,4}$ циклоалкила, $-(CH_2)_n$ CN, $-(CH_2)_n$ CF₃, $-(CH_2)_m$ -тетрагидрофуранила, $-(CH_2)_m$ -оксетанила, $-C_{2,5}$ алкил-OH, $-C_{2,5}$ алкил-OCH₃ и $-CO-R_6$;

R_6 выбран из $-C_{1-6}$ алкила и $-C_{3,6}$ циклоалкила, необязательно замещенного -OH, -OCH₃, -CN, COOH или -F, или R_6 представляет собой $-(CH_2)_m$ -тетрагидрофуранил или $-(CH_2)_m$ -оксетанил;

n равен 1 или 2;

стоящего изобретения R_5 представляет собой $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$. В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения R_5 представляет собой $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$. В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения R_5 представляет собой $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_2-\text{OH}$. В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения R_5 представляет собой $-(\text{CH}_2)_4-\text{OH}$. В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения R_5 представляет собой $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3-\text{OH}$. В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения R_5 представляет собой $-(\text{CH}_2)_5-\text{OH}$. В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения R_5 представляет собой $-(\text{CH}_2)_2-(\text{CH}_2)_3-\text{OH}$.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения R_5 представляет собой $-\text{CO}-R_6$.

Соответственно, R_6 выбран из $-\text{C}_{1-6}$ алкила и $-\text{C}_{3-6}$ циклоалкила, необязательно замещенного $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CN}$, COOH или $-\text{F}$, или R_6 представляет собой $-(\text{CH}_2)_m$ -тетрагидрофуранил или $-(\text{CH}_2)_m$ -оксетанил.

Соответственно, R_6 представляет собой $-\text{C}_{1-6}$ алкил.

Соответственно, R_6 представляет собой $-\text{C}_{3-6}$ циклоалкил.

Соответственно, R_6 представляет собой $-(\text{CH}_2)_m$ -тетрагидрофуранил или $-(\text{CH}_2)_m$ -оксетанил.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения R_6 представляет собой $-(\text{CH}_2)_m$ -оксетанил.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения R_6 представляет собой $-(\text{CH}_2)_m$ -тетрагидрофуранил.

Если R_6 представляет собой $-\text{C}_{1-6}$ алкил или $-\text{C}_{3-6}$ циклоалкил, каждый из них может быть необязательно замещен $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{COOH}$ или $-\text{F}$.

Соответственно, n равен 1.

Соответственно, n равен 2.

Соответственно, m равен 0.

Соответственно, m равен 1.

Соответственно, p равен 0.

Соответственно, p равен 1.

В одном из аспектов настоящее изобретение представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, которое описано в настоящем документе

1- (6- (2- ((4- (1- (цианометил) пиперидин-4-ил) -2-

метилбензил) окси) -3, 5-дифторфенил) пиридин-2-ил) пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1- (6- (3, 5-дифтор-2- ((2-метил-4- (1- (2, 2, 2-

трифторэтил) пиперидин-4-ил) бензил) окси) фенил) пиридин-2-ил) пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1- (6- (3, 5-дифтор-2- ((2-метил-4- (1- (оксетан-3-

карбонил) пиперидин-4-ил) бензил) окси) фенил) пиридин-2-ил) пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1- (6- (3, 5-дифтор-2- ((4-метил-6- (1- (2, 2, 2-

трифторэтил) пиперидин-4-ил) пиридин-3-ил) метокси) фенил) пиридин-2-ил) пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1- (6- (2- ((6- (1- (цианометил) пиперидин-4-ил) -4-метилпиридин-

3-ил) метокси) -3, 5-дифторфенил) пиридин-2-ил) пиперидин-4-

карбоновую кислоту;

1- (6- (3,5-дифтор-2- ((2-метил-6- (1- (2,2,2-трифторэтил) пиперидин-4-ил) пиридин-3-ил) метокси) фенил) пиридин-2-ил) пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1- (6- (3,5-дифтор-2- ((2-метил-6- (1- (оксетан-3-ил) пиперидин-4-ил) пиридин-3-ил) метокси) фенил) пиридин-2-ил) пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1- (6- (3,5-дифтор-2- ((2-метил-6- (1- (тетрагидрофуран-3-ил) пиперидин-4-ил) пиридин-3-ил) метокси) фенил) пиридин-2-ил) пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1- (6- (3,5-дифтор-2- ((2-метил-6- (1- ((тетрагидрофуран-3-ил) метил) пиперидин-4-ил) пиридин-3-ил) метокси) фенил) пиридин-2-ил) пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1- (6- (2- ((6- (1- (цианометил) пиперидин-4-ил) -2-метилпиридин-3-ил) метокси) -3,5-дифторфенил) пиридин-2-ил) пиперидин-4-карбоновую кислоту, натриевую соль;

1- (6- (3,5-дифтор-2- ((2-метил-6- (1- (оксетан-3-карбонил) пиперидин-4-ил) пиридин-3-ил) метокси) фенил) пиридин-2-ил) пиперидин-4-карбоновую кислоту, натриевую соль;

1- (6- (3,5-дифтор-2- ((6- (1- (2-гидроксиацетил) пиперидин-4-ил) -2-метилпиридин-3-ил) метокси) фенил) пиридин-2-ил) пиперидин-4-карбоновую кислоту, натриевую соль;

1- (6- (3-хлор-2- ((2-метил-4- (1- (оксетан-3-ил) пиперидин-4-ил) бензил) окси) фенил) пиридин-2-ил) пиперидин-4-карбоновую кислоту, натриевую соль;

1- (6- (3,5-дифтор-2- ((2-метил-4- (1- (оксетан-3-ил) пиперидин-4-ил) бензил) окси) фенил) пиридин-2-ил) пиперидин-4-карбоновую кислоту, натриевую соль;

1- (6- (3,5-дифтор-2- ((2-метил-4- (1- (тетрагидрофуран-3-ил) пиперидин-4-ил) бензил) окси) фенил) пиридин-2-ил) пиперидин-4-карбоновую кислоту, натриевую соль;

1- (6- (2- ((4- (1-циклопропилпиперидин-4-ил) -2-метилбензил) окси) -3,5-дифторфенил) пиридин-2-ил) пиперидин-4-карбоновую кислоту, натриевую соль;

1- (6- (3,5-дифтор-2- ((4- (1- (2-метоксиэтил) пиперидин-4-ил) -2-метилбензил) окси) фенил) пиридин-2-ил) пиперидин-4-карбоновую

кислоту, натриевую соль;

1-(6-(3,5-дифтор-2-((4-(1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту, натриевую соль;

1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(1-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту, натриевую соль;

1-(6-(3,5-дифтор-2-((4-(1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту, натриевую соль;

1-(6-(3,5-дифтор-2-((4-(1-(2-метоксиацетил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту, натриевую соль;

1-(6-(2-((4-(1-(2-цианоацетил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)-3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту, натриевую соль;

1-(6-(2-((4-(1-(2-циклопропилацетил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)-3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту, натриевую соль;

1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(1-(тетрагидрофуран-3-карбонил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту, натриевую соль;

(S)-1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(1-(тетрагидрофуран-3-карбонил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту, натриевую соль;

(R)-1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(1-(тетрагидрофуран-3-карбонил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту, натриевую соль;

1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(1-(2-(оксетан-3-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту, натриевую соль;

1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(1-(2-(тетрагидрофуран-3-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту, натриевую соль;

1-(6-(2-((4-(1-(2-карбок시아цетил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)-3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-

карбоновую кислоту, ди-натриевую соль;

1- (6- (2- ((4- (1- (2- (1H-1, 2, 4-триазол-1-ил) ацетил) пиперидин-4-ил) -2-метилбензил) окси) -3, 5-дифторфенил) пиридин-2-ил) пиперидин-4-карбоновую кислоту, натриевую соль;

1- (6- (3, 5-дифтор-2- ((2-метокси-4- (1- (2, 2, 2-трифторэтил) пиперидин-4-ил) бензил) окси) фенил) пиридин-2-ил) пиперидин-4-карбоновую кислоту, натриевую соль;

1- (6- (3, 5-дифтор-2- ((2- (оксетан-3-илокси) -4- (1- (2, 2, 2-трифторэтил) пиперидин-4-ил) бензил) окси) фенил) пиридин-2-ил) пиперидин-4-карбоновую кислоту, натриевую соль; или

1- (6- (3, 5-дифтор-2- ((2-метил-4- ((1- (2, 2, 2-трифторэтил) пиперидин-4-ил) окси) бензил) окси) фенил) пиридин-2-ил) пиперидин-4-карбоновую кислоту, натриевую соль.

Альтернативные определения для различных групп и групп заместителей формулы (I), предусмотренные в описании, предназначены, в частности, для описания каждого вида соединения, раскрытого в настоящем описании, индивидуально, а также групп одного или нескольких видов соединения. Объем настоящего изобретения включает любую комбинацию этих определений группы и группы заместителей. Соединениями по настоящему изобретению являются только те соединения, которые рассматриваются как "химически стабильные", как будет понятно специалистам в данной области.

Как используется в настоящем описании термин "соединение" относится к одному или нескольким соединениям по настоящему изобретению, в частности соединениям формулы (I), как определено в настоящем описании, в любой форме, т.е. любой солевой или несолевой форме (например, в форме свободной кислоты или основания или в форме соли, в частности его фармацевтически приемлемой соли) и любой их физической форме (например, включая нетвердые формы (например, жидкие или полутвердые формы) и твердые формы (например, аморфные или кристаллические формы, специфические полиморфные формы, сольватированные формы, включая гидратные формы (например, моно-, ди- и полугидраты)) и смеси различных форм. Специалисту в данной области будет понятно, что фармацевтически приемлемые сольваты могут быть получены для кристаллических соединений, в которых молекулы растворителя включены в кристаллическую решетку во время кристаллизации. Сольваты могут включать неводные растворители, такие как этанол, изопропанол, ДМСО, уксусную кислоту, этаноламин и этилацетат, или они могут включать воду в качестве растворителя, который включен в кристаллическую решетку. Сольваты, в которых вода является растворителем, включенным в кристаллическую решетку, обычно называются "гидратами". Гидраты включают стехиометрические гидраты, а также композиции, содержащие различное количество воды. Настоящее изобретение включает все такие сольваты и формы.

Настоящее изобретение включает соединения, а также их фармацевтически приемлемые соли. Соответственно, под "или" в контексте "соединение или его фармацевтически приемлемая соль" понимают либо соединение или его фармацевтически приемлемую соль (альтернатива), либо соединение и его фармацевтически приемлемую соль (в комбинации). Следующие примеры иллюстрируют настоящее изобретение. Эти примеры не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения, а скорее дают специалисту в данной области указания для получения и применения соединений, композиций и способов по настоящему изобретению. Хотя описаны конкретные варианты осуществления настоящего изобретения, специалисту в данной области понятно, что могут быть сделаны различные изменения и модификации без отклонения от сущности и объема изобретения.

Как используется в настоящем описании, термин "фармацевтически приемлемый" относится к таким соединениям, материалам, композициям и лекарственным формам, которые в рамках результатов тщательной медицинской оценки подходят для использования в контакте с тканями человека и животных без превышенной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск. Специалисту в данной области будет понятно, что могут быть получены фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I). Эти фармацевтически приемлемые соли могут быть получены *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединения или путем отдельного взаимодействия с очищенным соединением в форме его свободной кислоты или свободного основания с подходящим основанием или кислотой соответственно.

Соединения по настоящему изобретению могут образовывать фармацевтически приемлемые соли взаимодействием с подходящим основанием. Подходящие основания включают, например, гидроксиды, карбонаты, гидриды и алкоксиды, включая NaOH, KOH, Na₂CO₃, K₂CO₃, NaNH, трет-бутоксид калия, аммониевые соли и триметамол, который представляет собой трис-соль в виде трис-гидрокси-метил-аминометана или 2-амино-2-гидрокси-метил-1,3-пропандиола.

В одном из вариантов осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой натриевую соль.

В следующем аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания, включающему введение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом, где заболевание является результатом увеличения ВГД, например глаукома или внутриглазная гипертензия.

"Алкил" относится к насыщенной, прямой или разветвленной углеводородной группе, имеющей указанное число атомов углерода. Термин "(C₁-C₃)алкил" относится к алкильной группе, содержащей от 1 до 3 атомов углерода. Термин "(C₁-C₄)алкил" относится к алкильной группе, содержащей от 1 до 4 атомов углерода. Термин "(C₁-C₆)алкил" относится к алкильной группе, содержащей от 1 до 6 атомов углерода. Примеры алкилов включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил, изогексил и неогексил.

Карбоциклическая группа представляет собой циклическую группу, в которой все члены кольца представляют собой атомы углерода, которые могут быть насыщенными, частично ненасыщенными (неароматическими) или полностью ненасыщенными (ароматическими). Термин "карбоциклический" включает циклоалкильные и арильные группы.

"Циклоалкил" относится к неароматической, насыщенной, циклической углеводородной группе, содержащей указанное число атомов углерода. Термин "(C₃-C₄)циклоалкил" относится к неароматическому циклическому углеводородному кольцу, имеющему от трех до четырех кольцевых атомов углерода. Термин "(C₃-C₆)циклоалкил" относится к неароматическому циклическому углеводородному кольцу, имеющему от трех до шести кольцевых атомов углерода. Примеры "(C₃-C₄)циклоалкильных" групп включают циклопропил и циклобутил. Примеры "(C₃-C₆)циклоалкильных" групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Термины "галоген" и "гало" относятся к заместителям хлор, фтор, бром или йод. "Оксо" представляет собой кислородный фрагмент с двойной связью; например, при присоединении непосредственно к атому углерода образуется карбонильная группа (-C=O). "Гидрокси" или "гидроксил" означает радикал -OH. Как используется в настоящем изобретении, термин "циано" относится к группе -CN.

Как используется в настоящем изобретении, термины "гетероцикл" или "гетероциклическая группа" используются взаимозаменяемо для обозначения циклической группы, имеющей в качестве членов кольца атомы по меньшей мере двух различных элементов, например, выбранных из углерода и одного или нескольких атомов азота, кислорода или серы, причем циклическая группа может быть насыщенной, частично ненасыщенной (неароматической) или полностью ненасыщенной (ароматической). Соответственно, гетероцикл представляет собой 4-5-членную гетероциклическую группу. В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения гетероциклическая группа представляет собой триазол.

Как используется в настоящем изобретении, термин "необязательно замещенный" означает, что группа (такая как алкил, циклоалкил, алкокси, гетероциклоалкил, арил или гетероарильная группа) или кольцо или фрагмент (такой как карбоциклическое или гетероциклическое кольцо или фрагмент) могут быть незамещенными, или группа, кольцо или фрагмент могут быть замещены одним или несколькими заместителем(заместителями), согласно определению. В случае, когда группы могут быть выбраны из нескольких альтернативных групп, выбранные группы могут быть одинаковыми или различными.

Термин "независимо" означает, что когда выбрано более одного заместителя выбрано из числа возможных заместителей, такие заместители могут быть одинаковыми или разными.

Терапевтически "эффективное количество" означает такое количество соединения, которое при введении пациенту, нуждающемуся в таком лечении, является достаточным для осуществления лечения, как определено в настоящем изобретении. Так, например, терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой количество средства по настоящему изобретению, которое при введении человеку, нуждающемуся в лечении, является достаточным для модуляции и/или ингибирования активности sGC, так что состояние заболевания, которое опосредовано этой активностью, уменьшается, облегчается или предотвращается. Количество данного соединения, которое будет соответствовать такому количеству, будет варьироваться в зависимости от таких факторов, как конкретное соединение (например, активность (pIC₅₀), эффективность (EC₅₀) и биологический период полувыведения конкретного соединения), состояние заболевания и его тяжести, индивидуальной характеристики (например, возраст, рост и масса) пациента, нуждающегося в лечении, но тем не менее, может быть установлено специалистом в данной области в обычном порядке. Аналогичным образом, продолжительность лечения и период времени введения (период времени между дозировками и время приема, например до/с/после приема пищи) соединения будут варьироваться в зависимости от индивидуальной характеристики млекопитающего, нуждающегося в лечении (например, массы), конкретного соединения и его свойств (например, фармакокинетических свойств), заболевания или нарушения и его тяжести, а также конкретной композиции и способа, которые используются, но тем не менее, могут быть определены специалистом в данной области.

"Лечение" означает, по меньшей мере, смягчение заболевания или нарушения у пациента. Способы

лечения для смягчения заболевания или нарушения включают использование соединений в настоящем изобретении любым обычно приемлемым способом, например, для предотвращения, замедления, профилактики, лечения или устранения опосредованного sGC заболевания или нарушения, как описано выше.

Соединения, например средства, активирующие sGC, как раскрыто в настоящем описании, могут быть использованы в качестве лекарственного средства или использованы для получения фармацевтической композиции с одним или несколькими дополнительными компонентами, описанными в настоящем описании. Они могут быть введены *in vitro* в клетки в культуре, *in vivo* в клетки в организме или *ex vivo* в клетки вне организма индивидуума, которые впоследствии могут быть возвращены в организм одного и того же индивидуума или другого. Такие клетки могут быть дезагрегированы или представлены в виде плотной ткани.

Соединения, например средства, активирующие sGC, как раскрыто в настоящем описании, могут быть использованы для получения лекарственного средства или других фармацевтических композиций. Использование средств, активирующих sGC, которые дополнительно содержат фармацевтически приемлемый носитель, и композиций, которые дополнительно содержат компоненты, полезные для доставки композиции индивидууму, известно в данной области. Добавление таких носителей и других компонентов к средствам, как раскрыто в настоящем описании, находится в пределах знаний специалиста в данной области. Кроме того, имеется ряд источников, которые доступны квалифицированному специалисту, в которых описаны фармацевтически приемлемые эксципиенты, и могут быть полезными при выборе подходящих фармацевтически приемлемых эксципиентов. Примеры включают Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), и The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

В дополнение к активному соединению такие композиции могут содержать фармацевтически приемлемые носители и другие ингредиенты, которые известны для облегчения введения и/или усиления поглощения (например, солевой раствор, диметилсульфоксид, липид, полимер, основанные на средстве системы для клеточно-специфического нацеливания). Композиция может быть включена в гель, губку или другую проницаемую матрицу (например, сформированную в виде пеллет или диска) и помещена в непосредственной близости от эндотелия для устойчивого местного высвобождения. Композиция может быть введена в виде разовой дозы или в виде нескольких доз, которые вводятся с различными временными интервалами.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить в виде глазных капель для местного применения. Соединения по настоящему изобретению можно вводить с помощью субконъюнктивального, интракамерального или интравитреального путей введения, что потребует интервалы введения более продолжительные, чем ежедневные.

Как используется в настоящем описании, фраза "фармацевтически приемлемый носитель" означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, эксципиент, растворитель или материал для инкапсулирования, вовлеченный в перенос или транспортирование испытуемых средств от одного органа или части тела к другому органу или части тела. Каждый носитель должен быть "приемлемым" в смысле совместимости с другими ингредиентами состава, например, носитель не уменьшает эффект средства при лечении. Другими словами, носитель является фармацевтически инертным.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению получают с использованием методов и способов, известных специалистам в данной области. Некоторые из способов, обычно используемых в данной области, описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

Соответственно, другим вариантом осуществления настоящего изобретения является способ получения фармацевтической композиции, включающий стадию смешивания соединения формулы (I) с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

Лечение заболеваний или нарушений, описанных в настоящем документе, может быть достигнуто с использованием соединения по настоящему изобретению в качестве монотерапии или в двух или много комбинированной терапии. Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли могут быть использованы отдельно или в комбинации с другими терапевтическими средствами. Комбинированные терапии в соответствии с настоящим изобретением, таким образом, включают введение по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одного другого терапевтически активного средства. Предпочтительно комбинированная терапия в соответствии с настоящим изобретением включает введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одного другого терапевтически активного средства. Соединение формул (I) и его фармацевтически приемлемые соли и другое терапевтически активное средство(средства) можно вводить вместе в одной фармацевтической композиции или по отдельности, и при введении по отдельности это может происходить одновременно или последовательно в любом порядке. Количество соединения формул (I) и его фармацевтически приемлемой соли и другого терапевтически активного средства(средств) и соответствующие сроки введения будут выбраны для достижения желаемого комбинированного терапевтического эффекта.

В контексте настоящего изобретения комбинированные терапии включают другие лекарственные средства для снижения ВГД, например аналоги простагландина (например, латанопрост, биматопрост, травопрост, тафлупрост); β -адреноблокаторы (например, тимолол, бетаксолол, левобунолол); α -адренергические агонисты (например, бримонидин, параамино-клонидин); парасимпатомиметики (например, пилокарпин, карбахол, ингибиторы ацетилхолинэстеразы); симпатомиметики (например, эпинефрин, дипивалил-эпинефрин); и ингибиторы карбоангидразы (например, дорзоламид, бринзоламид). В одном из вариантов осуществления соединение данного изобретения вводят в комбинации с аналогом простагландина (например, латанопростом, биматопростом, травопростом или тафлупростом). В другом варианте осуществления соединение по настоящему изобретению вводят в комбинации с β -адреноблокатором (например, тимололом, бетаксололом, левобунололом). В еще одном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению вводят в комбинации с α -адренергическим агонистом (например, бримонидином, параамино-клонидином). В еще одном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибитором карбоангидразы (например, дорзоламидом, бринзоламидом).

Фармацевтические составы, адаптированные для местного введения, могут быть сформулированы в виде мазей, кремов, эмульсий, суспензий, лосьонов, порошков, растворов, паст, гелей, спреев, аэрозолей или масел.

Для лечения глаза или других наружных тканей, например полости рта и кожи, составы могут быть применены в виде мази или крема для местного применения. При приготовлении в виде мази активный ингредиент можно использовать либо с парафиновой, либо с водорастворимой мазевой основой. Альтернативно, активный ингредиент можно приготовить в виде крема с кремовой основой масло-в-воде или основой вода-в-масле.

Фармацевтические составы, адаптированные для местного введения в глаз, включают глазные капли, в которых активный ингредиент растворен или суспендирован в подходящем носителе, особенно в водном растворителе. Препараты, вводимые в глаз, будут иметь офтальмологически совместимый pH и осмоляльность. В композицию по настоящему изобретению могут быть включены один или несколько офтальмологически приемлемых средств, регулирующих pH, и/или буферных средств, включая кислоты, такие как уксусная, борная, лимонная, молочная, фосфорная и соляная кислоты; основания, такие как гидроксид натрия, фосфат натрия, борат натрия, цитрат натрия, ацетат натрия и лактат натрия; и буферы, такие как цитрат/декстроза, бикарбонат натрия и хлорид аммония. Такие кислоты, основания и буферы могут быть включены в количестве, необходимом для поддержания значения pH композиции в офтальмологически приемлемом диапазоне. Одна или несколько офтальмологических приемлемых солей могут быть включены в композицию в количестве, достаточном для доведения осмоляльности композиции до офтальмологически приемлемого диапазона. Такие соли включают соли, содержащие катионы натрия, калия или аммония, и анионы хлорида, цитрата, аскорбата, бората, фосфата, бикарбоната, сульфата, тиосульфата или бисульфата.

Офтальмологическое устройство доставки может быть разработано для контролируемого высвобождения одного или нескольких терапевтических средств с различными определенными скоростями высвобождения и непрерывной кинетикой дозирования и проницаемостью. Контролируемое высвобождение можно быть достигнуто путем разработки полимерных матриц, содержащих различные варианты и свойства биodeградируемых/биоразлагаемых полимеров (например, поли(этиленвинил)ацетат (EVA), супергидролизованый PVA), гидроксилалкилцеллюлоза (HPC), метилцеллюлоза (MC), гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), поликапролактон, поли(гликолевая) кислота, поли(молочная) кислота, полиангидрид, молекулярные массы полимеров, кристалличность полимеров, соотношения сополимеров, условия обработки, качество обработки поверхности, конфигурация, введение эксципиентов и полимерные покрытия, которые будут усиливать диффузию, деградацию, растворение и осмос лекарственного средства.

Составы для доставки лекарственного средства с использованием офтальмологических устройств для доставки могут объединять одно или несколько активных средств и адьювантов, подходящих для указанного пути введения. Например, активные средства могут быть смешаны с любым фармацевтически приемлемым эксципиентом, лактозой, сахарозой, порошком крахмала, сложными эфирами целлюлозы и алкановых кислот, стеариновой кислотой, тальком, стеаратом магния, оксидом магния, натриевыми и кальциевыми солями фосфорной и серной кислот, аравийской камедью, желатином, альгинатом натрия, поливинилпирролидином и/или поливиниловым спиртом, могут быть таблетированы или инкапсулированы для обычного введения. Соединения также могут быть смешаны с композициями как биodeградируемых, так и небиodeградируемых полимеров, и носителем или разбавителем, который обладает свойством временной задержки. Репрезентативные примеры биodeградируемых композиций включают альбумин, желатин, крахмал, целлюлозу, декстраны, полисахариды, поли(D,L-лактид), поли(D,L-лактид-когликолид), поли(гликолид), поли(гидроксибутират), поли(алкилкарбонат) и поли(ортоэфиры) и их смеси. Репрезентативные примеры небиodeградируемых полимеров включают сополимеры EVA, силиконовый каучук и поли(метилакрилат) и их смеси.

Фармацевтические композиции для офтальмологической доставки также включают образующую гель *in situ* водную композицию. Такая композиция содержит гелеобразующий агент в концентрации, эффективной для стимулирования гелеобразования при контакте с глазом или со слезной жидкостью. Подходящие гелеобразующие агенты включают, но не ограничиваются ими, термореактивные полимеры. Как используется в настоящем описании, термин "образующий гель *in situ*" включает не только жидкости с низкой вязкостью, которые образуют гели при контакте с глазом или слезной жидкостью, но также включают более вязкие жидкости, такие как полужидкие и тиксотропные гели, которые проявляют значительно повышенную вязкость или жесткость геля при введении в глаз. См., например, Ludwig (2005) *Adv. Drug Deliv. Rev.* 3; 57:1595-639, включенную в данное описание посредством ссылки на ее основные положения, касающиеся примеров полимеров для применения при доставке лекарственного средства в глаз.

При описании изобретения химические элементы идентифицируются в соответствии с Периодической таблицей элементов. Аббревиатуры и условные обозначения, используемые в настоящем описании, соответствуют обычному использованию таких аббревиатур и условных обозначений специалистами в области химии и биологии. В частности, следующие сокращения могут использоваться в примерах и во всем описании:

г - граммы,
 мг - миллиграммы,
 ВУ - время удерживания,
 л - литры,
 мл - миллилитры,
 EtOH - этанол,
 мкл - микролитры,
 фунт/кв.дюйм - фунты на кв.дюйм,
 М - молярность,
 mM - миллимолярность,
 EtOAc - этилацетат,
 моль - моль,
 ммоль - миллимоль,
 КТ - комнатная температура,
 MeOH - метанол,
 i-PrOH - изопропанол,
 TEA - триэтиламин,
 TFA - трифторуксусная кислота,
 TFAA - трифторуксусный ангидрид,
 THF - тетрагидрофуран,
 DMSO - диметилсульфоксид,
 HATU - O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфат.

Описанные в настоящем описании реакции применимы для получения соединений по настоящему изобретению, имеющих множество различных групп заместителей (например, R¹, R² и т.д.), как определено в настоящем описании. Специалисту в данной области будет понятно, что если конкретный заместитель несовместим со способами синтеза, описанными в настоящем описании, заместитель может быть защищен подходящей защитной группой, которая является стабильной в условиях реакции. Защитную группу можно удалить в подходящей точке реакционной последовательности для получения желаемого промежуточного соединения или целевого соединения. Подходящие защитные группы и способы введения защиты и снятия защиты для различных заместителей с использованием таких подходящих защитных групп хорошо известны специалистам в данной области; примеры которых можно найти в T. Greene and P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3rd ed.), John Wiley & Sons, NY (1999).

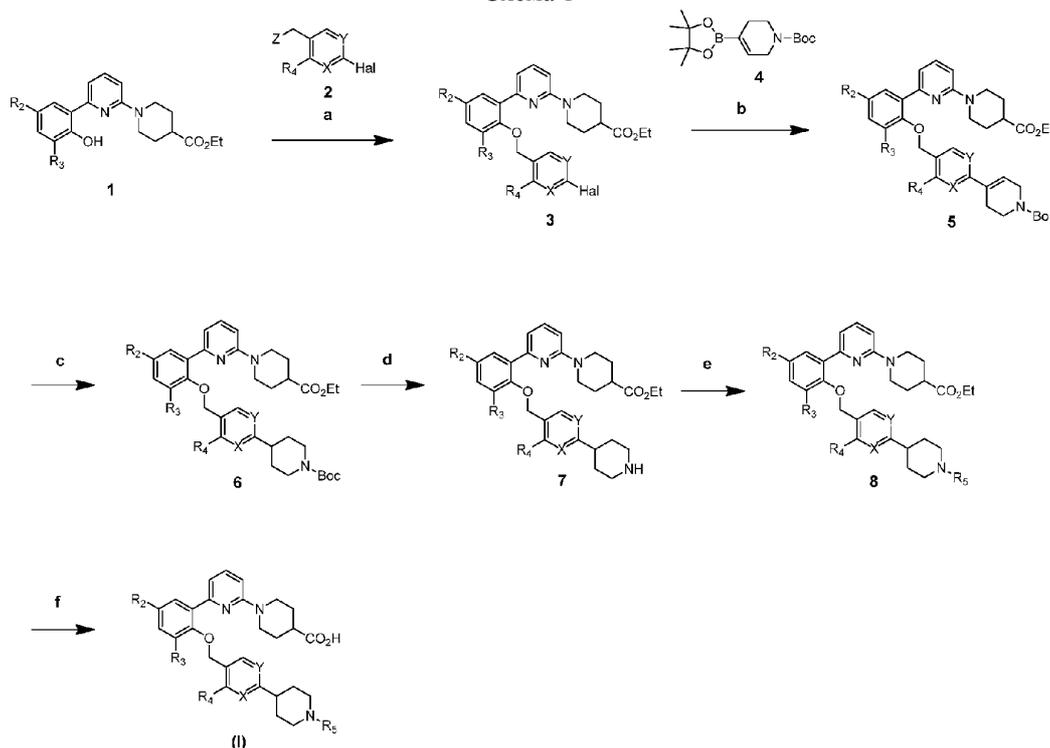
Специалист в данной области поймет, что на схеме 1 предшественник 8 соединения формулы (I) представляет собой также соединение, которое подпадает под объем изобретения, как определено в формуле изобретения.

Схемы

Следующие схемы показывают, как соединения по настоящему изобретению могут быть получены. Упомянутые конкретные растворители и условия реакции также являются иллюстративными и не предназначены для ограничения. Неописанные соединения являются коммерчески доступными или могут быть легко получены специалистом в данной области с использованием доступных исходных материалов.

Схемы 1-6 представляют общие схемы получения соединений согласно формуле (I), где А отсутствует, и схема 7 представляет общую схему получения соединений формулы (I), где А представляет собой кислород.

Схема 1

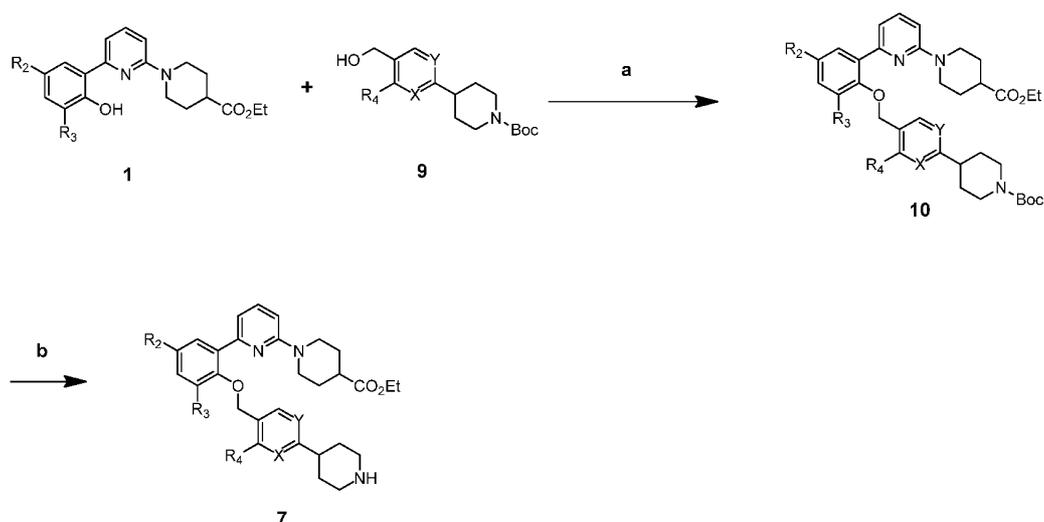


Условия: (a) для X=Y=CH, Z=Br, Hal=Br: Cs₂CO₃, ацетон, кипячение с обратным холодильником; X или Y=N, Z=OH, Hal=Cl: DEAD, PPh₃, THF, 0°C до комнатной температуры; b) PdCl₂(PPh₃)₂, Na₂CO₃, DME/H₂O, 100°C; c) H₂, PtO₂, EtOAc; d) TFA, CH₂Cl₂, 0°C; e) R₅-LG*, Cs₂CO₃, ацетон, 60°C; или R₅-CHO, NaCNBH₄, АсОН, MeOH, от комнатной температуры до 60°C, для R₅=оксетанил или тетрагидрофуранил: оксетан-3-он или дигидрофуран-3(2H)-он, NaCNBH₄, АсОН, MeOH, от комнатной температуры до 60°C, для R₅=CO-R₆: R₆-COOH, НАТУ, TEA, CH₂Cl₂, комнатная температура; f) NaOH или LiOH, H₂O, ROH, комнатная температура (*LG=галоген, OTf, OMs).

Схема 1 представляет общую схему получения соединений согласно формуле (I), где А отсутствует.

Получение соединения 1, представленного в качестве исходного материала, описано в WO 2009/071504 А1. Соединения 2 и 4, представленные в качестве исходного материала, являются коммерчески доступными или получены из коммерчески доступных исходных материалов с использованием способов, известных специалистам в данной области техники. Условия реакции такие, как описаны выше в схеме; однако специалисту в данной области будет понятно, что возможны определенные изменения в условиях реакции и/или используемых реагентах.

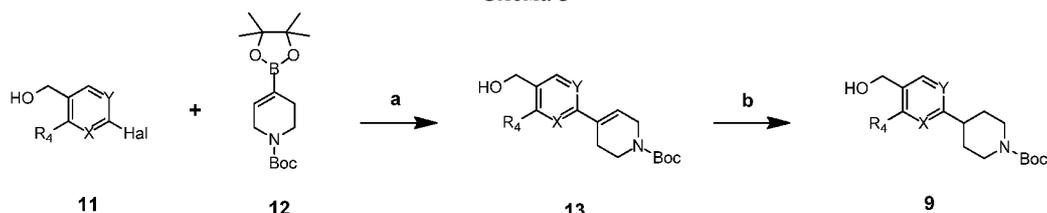
Схема 2



Условия: a) DEAD, PPh₃, THF, 0°C до комнатной температуры; b) TFA, CH₂Cl₂, 0°C до комнатной температуры.

Схема 2 представляет собой альтернативный способ получения промежуточных соединений 7, показанных на схеме 1, используемых для синтеза соединений формулы (I).

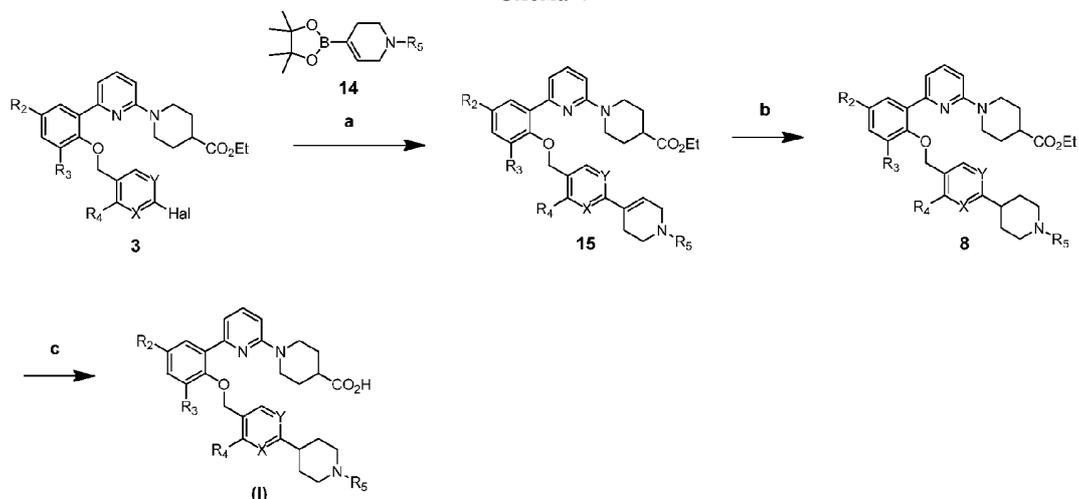
Схема 3



Условия: а) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Na_2CO_3 , DME, H_2O , 100°C ; б) H_2 , PtO_2 , EtOAc.

Схема 3 представляет собой общую схему для получения промежуточных соединений 9, представленных на схеме 2, используемых для синтеза соединений формулы (I), где А отсутствует. Указанные исходные вещества являются коммерчески доступными или получают из коммерчески доступных исходных материалов с использованием способов, известных специалистам в данной области техники. Условия реакции такие, как описаны выше в схеме; однако специалисту в данной области будет понятно, что возможны определенные изменения в условиях реакции и/или используемых реагентах.

Схема 4

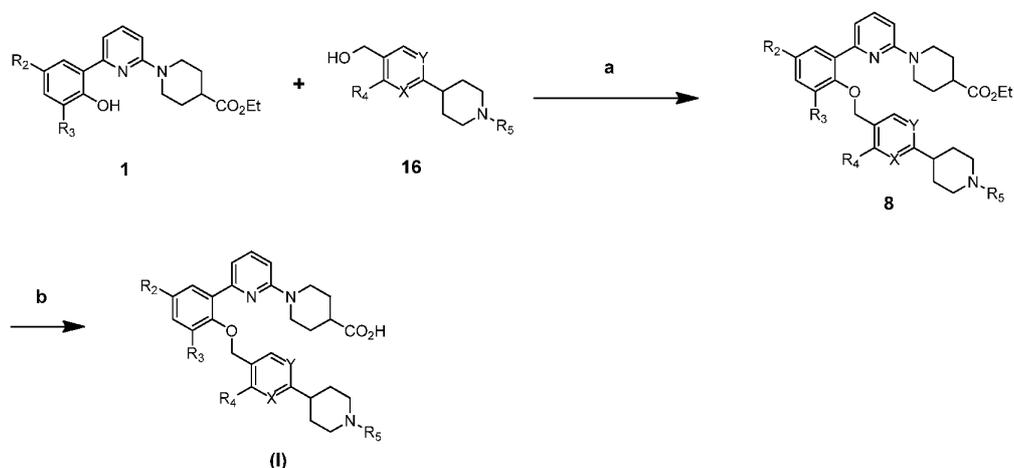


Условия: а) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Na_2CO_3 , DME/ H_2O , 100°C ; б) H_2 , PtO_2 , EtOAc; в) NaOH или LiOH , H_2O , ROH, комнатная температура.

Схема 4 представляет собой предпочтительную общую схему для получения соединений формулы (I), где R_4 выбран из $\text{O}-\text{C}_{1-3}$ алкила или $\text{O}-\text{C}_{3-4}$ циклоалкила, $\text{O}-(\text{CH}_2)_p$ -оксетанила, $\text{O}-(\text{CH}_2)_p$ -тетрагидрофуриила, с $p=0$ или 1, А отсутствует, начиная с промежуточного соединения 3, представленного на схеме 1.

Соединение 14, представленное в качестве исходного материала, является коммерчески доступным или получено из коммерчески доступных исходных материалов с использованием способов, известных специалистам в данной области.

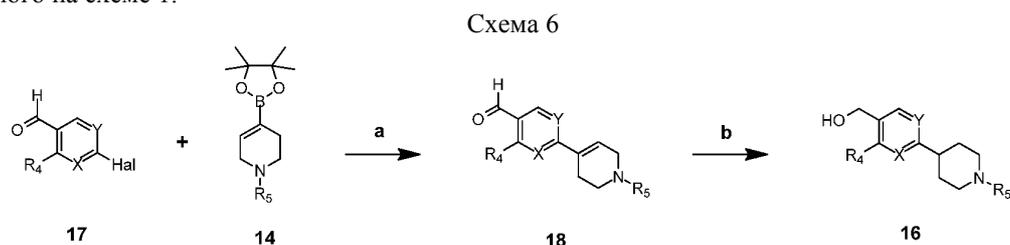
Схема 5



Условия: а) DEAD, PPh_3 , THF, 0°C до комнатной температуры; б) NaOH или LiOH , H_2O , ROH, комнатная температура.

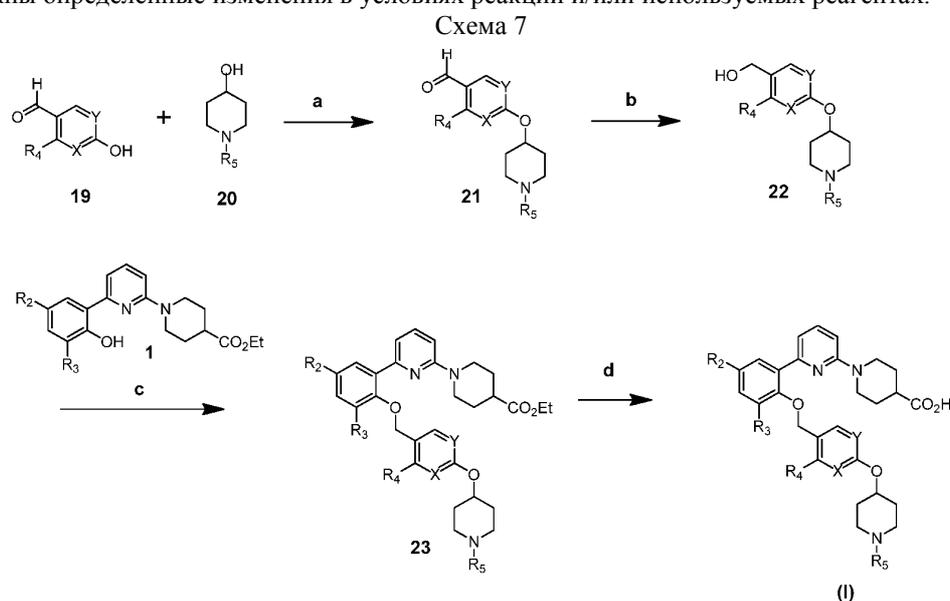
Схема 5 представляет собой альтернативный предпочтительный способ получения соединений формулы (I), где R_4 выбран из $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ алкила или $-\text{O}-\text{C}_{3-4}$ циклоалкила, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_p$ -оксетанила, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_p$ -

тетрагидрофурилу, где p равен 0 или 1, А отсутствует, начиная с промежуточного соединения 1, представленного на схеме 1.



Условия: a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Na_2CO_3 , $\text{DME}/\text{H}_2\text{O}$, 100°C ; b) H_2 , PtO_2 , EtOAc .

Схема 6 представляет собой общий способ получения промежуточного соединения 16, представленного на схеме 5, используемого для синтеза соединений формулы (I), где А отсутствует. Указанные исходные вещества являются коммерчески доступными или получают из коммерчески доступных исходных материалов с использованием способов, известных специалистам в данной области техники. Условия реакции такие, как описаны выше в схеме; однако специалисту в данной области будет понятно, что возможны определенные изменения в условиях реакции и/или используемых реагентах.



Условия: a) DEAD , PPh_3 , THF , от 0°C до комнатной температуры; b) NaBH_4 , EtOH , 0°C до комнатной температуры; c) DEAD , PPh_3 , THF , от 0°C до комнатной температуры; d) NaOH или LiOH , H_2O , ROH , KT .

Схема 7 представляет собой общую схему получения соединений формулы (I), где А представляет собой кислород. Указанные исходные вещества 19 и 20 являются коммерчески доступными или получают из коммерчески доступных исходных материалов с использованием способов, известных специалистам в данной области техники. Условия реакции такие, как описаны выше в схеме; однако специалисту в данной области будет понятно, что возможны определенные изменения в условиях реакции и/или используемых реагентах.

Примеры

Следующие примеры иллюстрируют настоящее изобретение. Эти примеры не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения, а служат скорее для предоставления специалисту в данной области руководства для получения и использования соединений, композиций и способов по настоящему изобретению. Хотя описаны конкретные варианты осуществления настоящего изобретения, специалистам в данной области будет понятно, что могут быть сделаны различные изменения и модификации без отклонения от сущности и объема изобретения.

Если не указано иное, все исходные вещества были получены от коммерческих поставщиков и использованы без дополнительной очистки. Если не указано иное, все значения выражены в $^\circ\text{C}$ (градусы Цельсия). Если не указано иное, все реакции проводят в инертной атмосфере при комнатной температуре (КТ).

Соединения очищали при помощи хроматографии на силикагеле. Препаративная ВЭЖХ 25 относится к способам, в которых материал очищают при помощи жидкостной хроматографии высокого давления. Использовали следующее оборудование для препаративной ВЭЖХ.

Оборудование для препаративной ВЭЖХ: Waters 2545, автодозатор 2707 с WFC III Fraction collection.

Способ А: колонка: X Terra C18 (250×19 мм, 10 мкм); подвижная фаза, А=0,1% бикарбонат аммония (63%) и В=ацетонитрил (37%); скорость потока, 18 мл/мин; растворитель для загрузки образца 5 ацетонитрил+MeOH; объем фракции 200 мл.

Способ В: колонка: XBridge C18 (150×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза, А=0,1% муравьиная кислота в воде, В=ацетонитрил, градиент время (мин)/% В: 0/10, 2/10, 15/60, 18/90; температура колонки °С: температура окружающей среды; скорость потока, 30 мл/мин, растворитель для загрузки образца ACN+THF; объем фракции, 150 мл.

Способ С: колонка: Sunfire C18 (150×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза, А=0,1% муравьиная кислота в воде, В=ацетонитрил градиент время (мин)/% В: 0/10, 1/10, 15/60; температура колонки °С: температура окружающей среды; скорость потока, 30 мл/мин, растворитель для загрузки образца ACN+метанол; объем фракции, 150 мл.

Способ D: колонка: XBridge C18 (150×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза А=10 мм бикарбонат аммония; В=ацетонитрил (40:60); температура: температура окружающей среды; скорость потока, 30 мл/мин; растворитель для загрузки образца, ацетонитрил; объем фракции, 150 мл.

Способы ЖХМС:

(а) Условия метода Acq.: RND-FA-4,5-МИН.

Колонка: Acquity BEN C18 (50 мм×2,1 мм, 1,7 мкм).

Подвижная фаза: А: 0,1% муравьиная кислота в воде; В: 0,1% муравьиная кислота в ACN.

Время (мин)/% В: 0/3, 0,4/3, 3,2/98, 3,8/98, 4,2/3, 4,5/3.

Температура колонки: 35°C, скорость потока: 0,6 мл/мин.

(b) Условия метода Acq.: RND-FA-7-МИН.

Колонка: Acquity BEN C18 (50 мм×2,1 мм, 1,7 мкм).

Подвижная фаза: А: 0,1% муравьиная кислота в воде; В: 0,1% муравьиная кислота в ACN.

Время (мин)/% В: 0/3, 1,8/3, 3,8/30, 4,5/50, 5/95, 6/95, 7/3.

Температура колонки: 35°C, скорость потока: 0,6 мл/мин.

(c) Условия метода Acq.: RND-AA-6-МИН.

Колонка: XBridge BEN C18 (50 мм×4,6 мм, 2,5 мкм).

Подвижная фаза: А: 5 мМ ацетат аммония в воде; В: ACN.

Время (мин)/% В: 0/5, 0,5/5, 1/15, 3,3/98, 5,2/98, 5,5/5, 6/5.

Температура колонки: 35°C, скорость потока: 1,3 мл/мин.

(d) Условия метода Acq.: RND-AA-6-МИН.

Колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 (50 мм×4,6 мм, 3,0 мкм).

Подвижная фаза: А: 5 мМ ацетат аммония в воде; В: ACN.

Время (мин)/% В: 0/5, 0,5/5, 1/15, 3,3/98, 5,2/98, 5,5/5, 6/5.

Температура колонки: 35°C, скорость потока: 1,3 мл/мин.

(e) Условия метода Acq.: RND-ABC-6-МИН.

Колонка: Xbridge C18 (50 мм×4,6 мм, 2,5 мкм).

Подвижная фаза: А: 5 мМ бикарбонат аммония в воде (pH-10); В: ACN.

Время (мин)/% ACN: 0/5, 0,5/5, 1/15, 3,3/98, 5,2/98, 5,5/5, 6,05/5.

Температура колонки: 35°C, скорость потока 1,3 мл/мин.

(f) Условия метода Acq.: RND-ABC-6,5-МИН.

Колонка: XBridge BEN C18 (50 мм×4,6 мм, 2,5 мкм).

Подвижная фаза: А: 5 мМ бикарбонат аммония в воде (pH-10), В: 100% ACN.

Градиент: время (мин)/% В: 0/5, 0,5/5, 1/15, 3,3/98, 6,0/98, 6,1/5, 6,5/5.

Температура колонки: 35°C, скорость потока: 1,3 мл/мин.

(g) Условия метода Acq.: RND-AA-10-МИН.

Колонка: X-SELECT CSH C18 (150 мм×3 мм, 2,5 мкм).

Подвижная фаза: А: 5 мМ ацетат аммония в воде; В: ACN.

Градиент: время (мин)/% В: 0/3, 1/3, 4/98, 9/98, 9,5/3, 10/3.

Температура колонки: 35°C, скорость потока: 0,6 мл/мин.

(h) Условия метода Acq.: RND-ABC-5-МИН.

Колонка: ACQUITY VEN-C18 (50 мм×2,1 мм, 1,7 мкм).

Скорость потока: 0,6 мл/мин.

Температура колонки: 35°C.

Подвижная фаза: А: 5 мМ бикарбонат аммония в воде (pH-10); В: ацетонитрил.

Градиент: время (мин)/% А: 0,01/97, 0,4/97, 3,2/2, 4,8/2, 4,9/97, 5/97.

(i) Условия метода Acq.: RND-ABC-10-МИН-V.

Колонка: Xbridge C18 (50 мм×4,6 мм, 2,5 мкм).

Подвижная фаза: А: 5 мМ бикарбонат аммония в воде (pH-10); В: ACN.

Время (мин)/% ACN: 0/5, 0,5/5, 1/15, 6/98, 9/98, 9,5/5, 10/5.

Температура колонки: 35°C, скорость потока 1,3 мл/мин.

(j) Условия метода Acq.: RND-ABC-7,5-МИН.

Колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 (50 мм×4,6 мм, 3,0 мкм).

Подвижная фаза: А: 5 мМ бикарбонат аммония в воде (рН 10), В: 100% АСN.

Градиент: время (мин)/% В: 0/5, 0,5/5, 1,5/15, 4,5/98, 6,5/98, 7/5, 7,5/5.

Температура колонки: 35°C, скорость потока: 1,3 мл/мин.

Методы хиральной ВЭЖХ:

(а) Колонка: YMC AMYLOSE-C(4,6×250 мм, 5 мкм).

Соразтворитель: 0,5% DEA в метаноле.

Общий поток: 4 г/мин, % соразтворителя: 40%.

Температура: 30°C, ABPR: 100 бар, УФ: 215 нм.

(b) Колонка: Chiralpak ADH (4,6×250 мм, 5 мкм).

Соразтворитель: 0,5% DEA в метаноле.

Общий поток: 4 г/мин, % соразтворителя: 40%.

Температура: 29,9°C, ABPR: 100 бар, УФ: 215 нм.

(c) Колонка: Chiralpak ADH (4,6×250 мм, 5 мкм).

Соразтворитель: 0,5% DEA в метаноле.

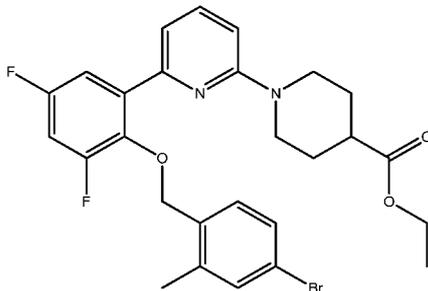
Общий поток: 3 г/мин, % соразтворителя: 40%.

Температура: 29,9°C, ABPR: 100 бар, УФ: 215 нм.

Для соединений примеров в результатах спектральных данных протонного магнитного резонанса химические сдвиги приведены в м.д. (δ) с использованием тетраметилсилана в качестве внутреннего стандарта. Виды расщепления обозначаются как с, синглет; д, дублет; т, триплет; кв, квартет; м, мультиплет.

Все эксперименты ЯМР регистрировали при 400 МГц на приборе Varian. Растворители, используемые для записи экспериментов ЯМР, представляли собой ДМСO-d₆ (Cambridge Isotope Laboratories, CIL) и CDCl₃ (CIL), ТМС использовали в качестве внутреннего стандарта. Все результаты были интерпретированы с использованием VNMJRJ 3.2 version.

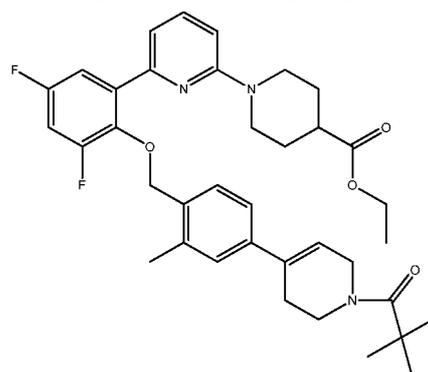
Промежуточное соединение 1: этил 1-(6-(2-((4-бром-2-метилбензил)окси)-3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат



К раствору этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-гидроксифенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (5 г, 13,80 ммоль) в ацетоне (100 мл) добавляли карбонат цезия (8,99 г, 27,6 ммоль) и 4-бром-1-(бромметил)-2-метилбензол (5,46 г, 20,70 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч, затем охлаждали и разбавляли водой (100 мл). После экстрагирования EtOAc (3×100 мл) органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (6 г, выход 68,0%).

ЖХМС (а): время удерживания: 3,48 мин, M/z=545,24 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 2: трет-бутил 4-(4-((2-(6-(4-(этоксикарбонил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)-4,6-дифторфенокси)метил)-3-метилфенил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат

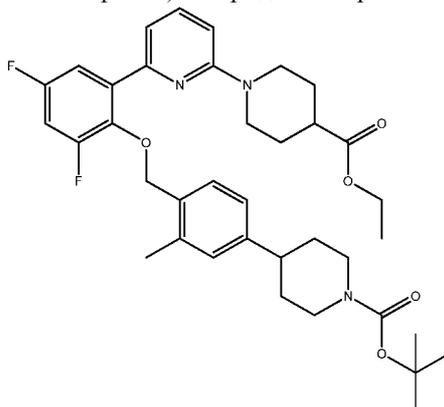


К раствору этил 1-(6-(2-((4-бром-2-метилбензил)окси)-3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (1 г, 1,833 ммоль), трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-

дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (0,850 г, 2,75 ммоль) и Na_2CO_3 (0,389 г, 3,67 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (10 мл) и воде (3 мл), перемешиваемому в атмосфере азота при комнатной температуре, добавляли тетраис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,212 г, 0,183 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч, затем охлаждали и разбавляли водой (10 мл). После экстрагирования EtOAc (3×20 мл) органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (15% EtOAc в гексане в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, выход 51,6%).

ЖХМС (а): время удерживания: 3,84 мин, $M/z=648 (M+H)^+$.

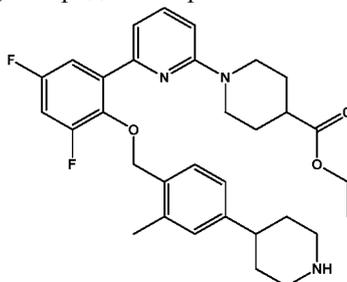
Промежуточное соединение 3: трет-бутил 4-(4-((2-(6-(4-(этоксикарбонил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)-4,6-дифторфенокси)метил)-3-метилфенил)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил 4-(4-((2-(6-(4-(этоксикарбонил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)-4,6-дифторфенокси)метил)-3-метилфенил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (5 г, 7,72 ммоль) в EtOAc (150 мл) добавляли PtO_2 (0,815 г, 3,86 ммоль). Смесь гидрогенизировали при комнатной температуре в течение 16 ч и затем фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (8-15% EtOAc :гексан в качестве элюента), с получением указанного в заголовке соединения (3 г, выход=56,9%).

ЖХМС (а): время удерживания: 3,63 мин, $M/z=650,59 (M+H)^+$.

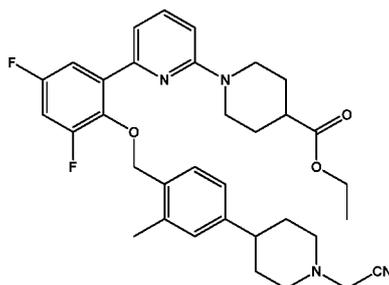
Промежуточное соединение 4: этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат



К раствору трет-бутил 4-(4-((2-(6-(4-(этоксикарбонил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)-4,6-дифторфенокси)метил)-3-метилфенил)пиперидин-1-карбоксилата (2 г, 3,08 ммоль) в CH_2Cl_2 (15 мл) добавляли по каплям TFA (4,98 мл, 64,6 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в холодной воде и подщелачивали раствором Na_2CO_3 до pH 10. После экстрагирования EtOAc (3×25 мл) органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневой смолы (1,6 г, выход 95%).

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , м.д.): 7,55 (т, 1H), 7,35 (м, 2H), 7,15 (д, 1H), 7,1 (д, 1H), 7 (м, 2H), 6,85 (д, 1H), 4,85 (с, 2H), 4,25 (м, 2H), 4,05 (кв, 2H), 3,35 (м, 2H), 2,95 (м, 4H), 2,8 (м, 1H), 2,6 (м, 1H), 2,2 (с, 3H), 1,9 (м, 4H), 1,75 (м, 2H), 1,55 (м, 2H), 1,15 (т, 3H).

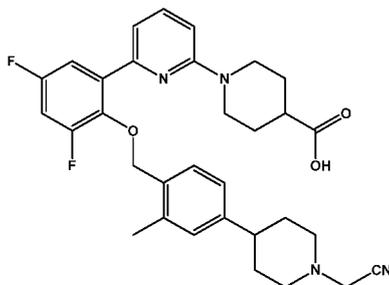
Пример 1. Этил 1-(6-(2-((4-(1-(цианометил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)-3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат



К раствору этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (500 мг, 0,910 ммоль) в ацетоне (25 мл) добавляли 2-бромацетонитрил (0,076 мл, 1,092 ммоль) и Cs_2CO_3 (741 мг, 2,274 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 6 ч, затем концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в EtOAc (25 мл). Органическую фазу промывали водой (3×15 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (12-15% EtOAc:гексан в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневой смолы (328 мг, выход 61,3%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , м.д.): 7,45 (м, 2H), 7,3 (м, 1H), 7,2 (м, 1H), 7 (м, 2H), 6,85 (м, 1H), 6,65 (д, 1H), 4,8 (с, 2H), 4,3 (м, 2H), 4,15 (кв, 2H), 3,55 (с, 2H), 3 (м, 2H), 2,9 (м, 2H), 2,3 (м, 4H), 2,3 (с, 3H), 2 (м, 2H), 1,9-1,7 (м, 6H), 1,25 (т, 3H).

Пример 2. 1-(6-(2-((4-(1-(Цианометил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)-3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота

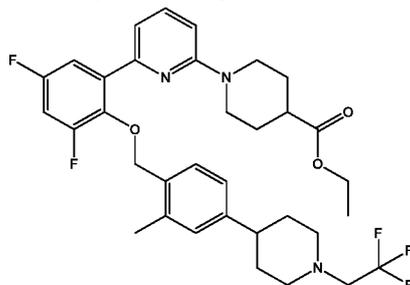


К раствору этил 1-(6-(2-((4-(1-(цианометил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)-3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (328 мг, 0,557 ммоль) в этаноле (2 мл) и воде (0,2 мл) добавляли NaOH (33,4 мг, 0,836 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и затем разбавляли водой (10 мл) и подкисляли раствором лимонной кислоты (рН доводили до ~6). После экстрагирования EtOAc (3×20 мл), органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ (градиент муравьиная кислота/ CH_3CN). Фракции собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (130 мг, выход 40,3%).

^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$ м.д.): 7,54 (дд, 1H), 7,36 (м, 2H), 7,09 (д, 2H), 7,01 (м, 2H), 6,85 (д, 1H), 4,82 (с, 2H), 4,24 (м, 1H), 4,21 (м, 1H), 3,73 (с, 2H), 2,96-2,86 (м, 4H), 2,45 (м, 2H), 2,27 (м, 2H), 2,2 (с, 3H), 1,87 (м, 2H), 1,79 (м, 2H), 1,66 (м, 2H), 1,55 (м, 2H).

ЖХМС (а): время удерживания=2,74 мин, $M/z=561,39$ ($M+H$) $^+$.

Пример 3. Этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат

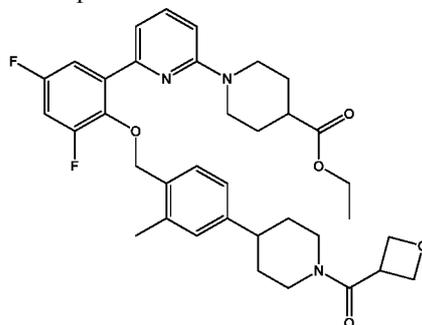


К раствору этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (600 мг, 1,092 ммоль) в ацетоне (15 мл) добавляли 2,2,2-трифторэтил трифторметансульфонат (0,177 мл, 1,310 ммоль) и Cs_2CO_3 (889 мг, 2,73 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 6 ч, затем охлаждали и разбавляли водой (150 мл). После экстрагирования EtOAc (5×25 мл) объединенную органическую фазу промывали насыщенным раствором NaCl, сушили

над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (12-15% EtOAc :гексан в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения (340 мг, выход 45,4%) в виде коричневой смолы.

ЖХМС (а): время удерживания: 4,47 мин, $M/z=632$ ($M+H$)⁺.

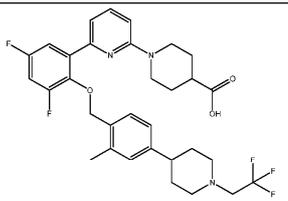
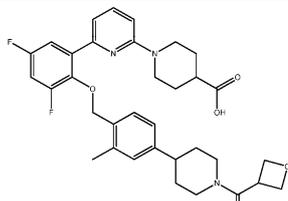
Пример 4. Этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(1-(оксетан-3-карбонил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиперидин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат



К раствору этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиперидин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (500 мг, 0,910 ммоль) и оксетан-3-карбоновой кислоты (0,065 мл, 1,092 ммоль) в N,N -диметилформамиде (2 мл) добавляли NATU (519 мг, 1,365 ммоль), затем TEA (0,190 мл, 1,365 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После разбавления водой (10 мл) и экстрагирования EtOAc (3×20 мл) органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (25 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (EtOAc : Hexane , 1:9) и затем при помощи ВЭЖХ (градиент 0,1% муравьиной кислоты (водный раствор): ACN : MeOH (1:1)). Фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении для удаления ACN , водный слой экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с пентаном (3×5 мл), фильтровали и сушили в высоком вакууме с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, выход 13,28%).

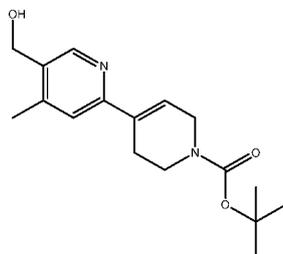
ЖХМС: время удерживания: 2,92 мин, $M/z=634,37$ ($M+H$)⁺.

Следующие примеры получали с использованием процедуры, аналогичной описанной в примере 2.

Пр.	Название	ЖХ/МС	1H ЯМР (м.д.)
5	 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(1-(2,2,2-трифторэтил) пиперидин-4-ил) бензил) окси) фенил) пиперидин-2-ил) пиперидин-4-карбоновая кислота	(а) время удерживания=2,86 мин, M/z=604,31 (M+H) ⁺	ДМСО d6: 7,54 (дд, 1H), 7,37 (м, 2H), 7,09 (дд, 2H), 7,05 (м, 2H), 6,86 (д, 1H), 4,81 (с, 2H), 4,23 (м, 2H), 3,17 (кв, 2H), 2,96 (м, 4H), 2,43 (м, 4H), 2,19 (с, 3H), 1,88 (м, 2H), 1,7-1,5 (м, 6H)
6	 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(1-(оксетан-3-карбонил) пиперидин-4-ил) бензил) окси) фенил) пиперидин-2-ил) пиперидин-4-карбоновая кислота	(а) время удерживания=2,39 мин, M/z=606,33 (M+H)	ДМСО d6: 7,54 (дд, 1H), 7,36 (м, 2H), 7,08 (д, 2H), 7 (м, 2H), 6,85 (д, 1H), 4,82 (с, 2H), 4,7 (м, 4H), 4,53 (м, 1H), 4,23 (м, 2H), 4,13 (м, 1H), 3,43 (м, 1H), 3-2,9 (м, 3H), 2,7 (м, 2H), 2,46 (м, 1H), 2,19 (с, 3H), 1,9 (м, 2H), 1,73 (м, 2H), 1,58-1,42 (м, 4H)

Специалисту в данной области должно быть понятно, что натриевая соль соединения из примера 5 может быть получена в соответствии с примерами, представленными в настоящем описании и в соответствии со стандартной практикой в данной области.

Промежуточное соединение 5: трет-бутил 5-(гидроксиметил)-4-метил-5',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2H)-карбоксилат



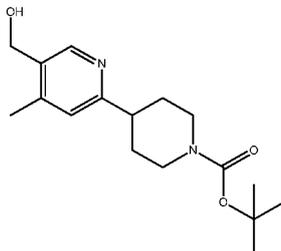
К раствору (6-хлор-4-метилпиридин-3-ил)метанола (5 г, 31,7 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (10 мл) и воде (3 мл), перемешиваемому в атмосфере азота при комнатной температуре, добавляли трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (14,72 г, 47,6 ммоль) и Na₂CO₃ (6,73 г, 63,5 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 30 мин и затем добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (3,67 г, 3,17 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч, затем охлаждали и разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным

солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, элюировали 30% EtOAc в гексане). Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (6 г, выход 49,7%) в виде не совсем белого полутвердого вещества.

ЖХ/МС (с): время удерживания=3,22 мин, $M/z=305,36$ ($M+H$)⁺.

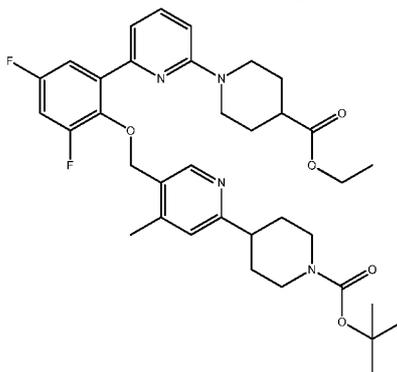
Промежуточное соединение 6: трет-бутил 4-(5-(гидроксиметил)-4-метилпиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил 5-(гидроксиметил)-4-метил-5',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилата (6 г, 19,71 ммоль) в EtOAc (100 мл), перемешиваемому в атмосфере азота при комнатной температуре, добавляли оксид платины(IV) (4,48 г, 19,71 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали под давлением водорода (30 фунтов на кв.дюйм) при комнатной температуре в течение 16 ч. Катализатор отфильтровывали на слое целита и промывали EtOAc . Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (5 г, выход 61,3%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ/МС (а): время удерживания=1,44 мин, $M/z=307,30$ ($M+H$)⁺.

Промежуточное соединение 7: трет-бутил 4-(5-((2-(6-(4-(этоксикарбонил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)-4,6-дифторфенокси)метил)-4-метилпиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат

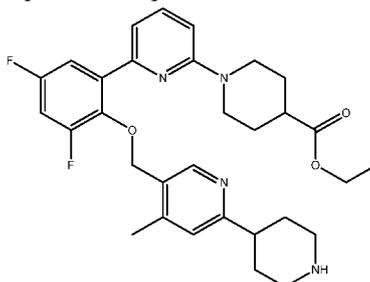


К раствору этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-гидроксифенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (5 г, 13,80 ммоль), трет-бутил 4-(5-(гидроксиметил)-4-метилпиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (4,23 г, 13,80 ммоль) и трифенилфосфина (3,62 г, 13,80 ммоль) в THF (25 мл), перемешиваемому в атмосфере азота при 0°C, добавляли по каплям раствор DEAD (2,185 мл, 13,80 ммоль) в THF (10 мл).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и затем разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (25 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, элюировали 20% EtOAc в гексане). Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (5 г, выход 52,6%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ/МС (а): время удерживания=2,87 мин, $M/z=651,45$ ($M+H$)⁺.

Промежуточное соединение 8: этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((4-метил-6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат

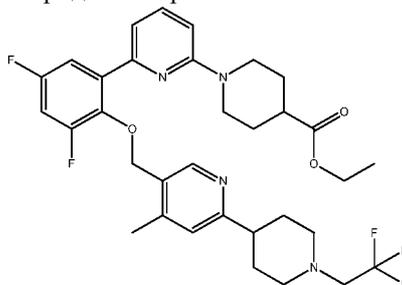


К раствору трет-бутил 4-(5-((2-(6-(4-(этоксикарбонил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)-4,6-

дифторфенокси)метил)-4-метилпиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (2 г, 3,07 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл), перемешиваемому в атмосфере азота при 0°C , добавляли TFA (0,237 мл, 3,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и затем разбавляли водой (10 мл) и раствором Na_2CO_3 . После экстрагирования EtOAc (3×20 мл) объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, выход 60,7%) в виде клейкой жидкости.

ЖХ/МС (а): время удерживания=1,99 мин, $M/z=551,46$ ($M+H$)⁺.

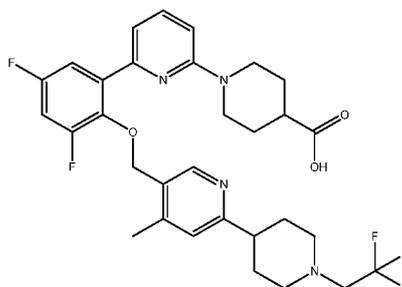
Пример 7. Этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((4-метил-6-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат



К раствору этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((4-метил-6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (500 мг, 0,908 ммоль) в ацетоне (10 мл), перемешиваемому в атмосфере азота, добавляли Cs_2CO_3 (740 мг, 2,270 ммоль) и 2,2,2-трифторэтил трифторметансульфонат (253 мг, 1,090 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч и затем разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, элюировали 10% EtOAc в гексане). Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, выход 31,3%).

ЖХ/МС (с): время удерживания=4,49 мин, $M/z=633,43$ ($M+H$)⁺.

Пример 8. 1-(6-(3,5-Дифтор-2-((4-метил-6-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота

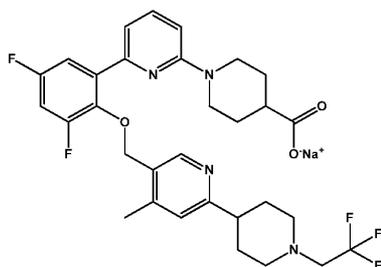


К раствору этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((4-метил-6-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (180 мг, 0,285 ммоль) в этаноле (2 мл), перемешиваемому в атмосфере азота при 0°C , добавляли раствор NaOH (22,76 мг, 0,569 ммоль) в воде (1 мл) по каплям в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (10 мл) и значение pH доводили до 5 с помощью раствора уксусной кислоты. Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой, затем *n*-пентаном и сушили в вакууме с получением 1-(6-(3,5-дифтор-2-((4-метил-6-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (75 мг, выход 42,3%) в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (CDCl_3 , м.д.): 8,2 (с, 1H), 7,5 (м, 1H), 7,3 (м, 1H), 7,15 (д, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,85 (м, 1H), 6,65 (д, 1H), 4,85 (с, 2H), 4,2 (м, 2H), 3,1 (м, 4H), 3,05 (кв, 2H), 2,65 (м, 2H), 2,5 (м, 2H), 2,3 (с, 3H), 2 (м, 2H), 1,9 (м, 6H).

ЖХ/МС (h): время удерживания=2,51 мин, $M/z=605,05$ ($M+H$)⁺.

Пример 9. 1-(6-(3,5-Дифтор-2-((4-метил-6-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота, натриевая соль



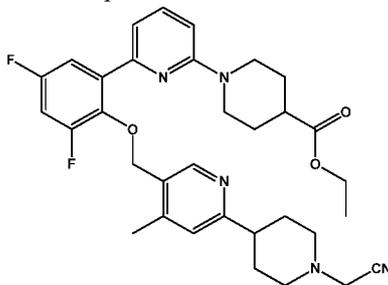
GSK3376618

К раствору 1-(6-(3,5-дифтор-2-((4-метил-6-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (75 мг, 0,124 ммоль) в воде (7 мл) добавляли NaOH (4,96 мг, 0,124 ммоль) в воде (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин и затем переносили в колбу для лиофилизации и лиофилизировали в течение 20 ч с получением 1-(6-(3,5-дифтор-2-((4-метил-6-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, натриевой соли (75 мг, выход 95%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ/МС (с): время удерживания=3,56 мин, $M/z=605,40 (M+H)^+$.

1H ЯМР (ДМСО d_6 м.д.): 8,15 (с, 1H), 7,5 (м, 1H), 7,35 (м, 2H), 7,07 (с, 1H), 7 (д, 1H), 6,8 (д, 1H), 4,9 (с, 2H), 4,15 (м, 2H), 3,15 (кв, 2H), 3 (м, 2H), 2,9 (м, 2H), 2,55 (м, 1H), 2,45 (м, 2H), 2,2 (с, 3H), 2 (м, 1H), 1,75 (м, 6H), 1,5 (м, 2H).

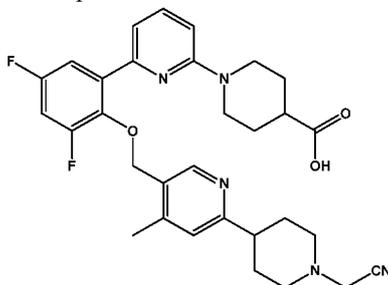
Пример 10. Этил 1-(6-(2-((6-(1-(цианометил)пиперидин-4-ил)-4-метилпиридин-3-ил)метокси)-3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат



К раствору этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((4-метил-6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (450 мг, 0,817 ммоль) в ацетоне (5 мл), перемешиваемому в атмосфере азота при комнатной температуре, добавляли CS_2CO_3 (666 мг, 2,043 ммоль) и 2-хлорацетонитрил (74,0 мг, 0,981 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч и затем разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, элюировали 10% EtOAc в гексане). Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, выход 38,0%) в виде липкого твердого вещества.

ЖХ/МС (а): время удерживания=2,32 мин, $M/z=590,46 (M+H)^+$.

Пример 11. 1-(6-(2-((6-(1-(Цианометил)пиперидин-4-ил)-4-метилпиридин-3-ил)метокси)-3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота



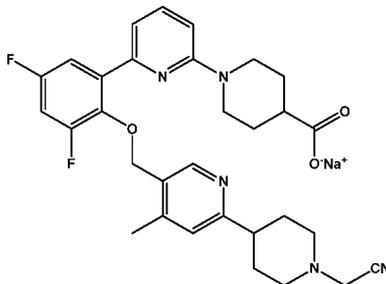
К раствору этил 1-(6-(2-((6-(1-(цианометил)пиперидин-4-ил)-4-метилпиридин-3-ил)метокси)-3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (200 мг, 0,339 ммоль) в этаноле (5 мл), перемешиваемому в атмосфере азота при 0°C, добавляли по каплям раствор NaOH (16,28 мг, 0,407 ммоль) в воде (2 мл) в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч, затем разбавляли водой (10 мл) и подкисляли уксусной кислотой (значение pH доводили до ~5). Полученный осадок отфильтровывали и промывали n-пентаном. Твердое вещество очищали с помощью препаративной ТСХ (силикагель GF 254, элюировали 8% MeOH в CH_2Cl_2). После растирания с пентаном, продукт фильтровали и сушили с получением указанного в заголовке соединения (53 мг, выход 27,7%) в виде не совсем бе-

лого твердого вещества.

ЖХ/МС (с): время удерживания=3,18 мин, $M/z=562,24 (M+H)^+$.

1H ЯМР (ДМСО- d_6 м.д.): 8,15 (с, 1H), 7,55 (т, 1H), 7,35 (м, 2H), 7,05 (s+d, 2H), 6,85 (д, 1H), 4,85 (с, 2H), 4,2 (м, 2H), 3,75 (с, 2H), 2,9 (м, 4H), 2,6 (м, 1H), 2,4 (м, 1H), 2,25 (м, 2H), 2,2 (с, 3H), 1,9-1,8 (м, 4H), 1,7 (м, 2H), 1,55 (м, 2H).

Пример 12. 1-(6-(2-((6-(1-(Цианометил)пиперидин-4-ил)-4-метилпиридин-3-ил)метокси)-3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота, натриевая соль

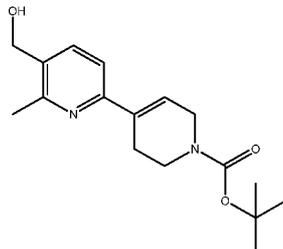


К раствору 1-(6-(2-((6-(1-(цианометил)пиперидин-4-ил)-4-метилпиридин-3-ил)метокси)-3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (53 мг, 0,094 ммоль) в воде (3 мл) добавляли бикарбонат натрия (7,93 мг, 0,094 ммоль) в воде (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин и затем переносили в колбу для лиофилизации и лиофилизировали в течение 20 ч с получением указанного в заголовке соединения (34 мг, выход 59,2%) в виде не совсем белого липкого твердого вещества.

ЖХ/МС (а): время удерживания=1,97 мин, $M/z=562,3 (M+H)^+$.

1H ЯМР (ДМСО- d_6 м.д.): 8,15 (с, 1H), 7,5 (м, 1H), 7,35 (м, 2H), 7,08 (с, 1H), 7 (д, 1H), 6,8 (д, 1H), 4,88 (с, 2H), 4,14 (м, 1H), 4,11 (м, 1H), 3,73 (с, 2H), 2,88 (м, 4H), 2,29 (м, 2H), 2,07 (с, 3H), 2 (м, 2H), 1,84-1,7 (м, 6H), 1,5 (м, 2H).

Промежуточное соединение 9: трет-бутил 5-(гидроксиметил)-6-метил-5',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилат

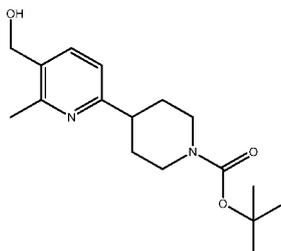


К раствору (6-хлор-2-метилпиридин-3-ил)метанола (5 г, 31,7 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (10 мл) и воде (3 мл), перемешиваемому в атмосфере азота при комнатной температуре, добавляли трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (14,72 г, 47,6 ммоль) и Na_2CO_3 (6,73 г, 63,5 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 30 мин и затем добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (3,67 г, 3,17 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч, затем охлаждали, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, элюировали 10% EtOAc в гексане). Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (7 г, 18,53 ммоль, выход 58,4%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ/МС (а): время удерживания =1,44 мин, $M/z=305,32 (M+H)^+$.

Промежуточное соединение 10: трет-бутил 4-(5-(гидроксиметил)-6-метилпиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат

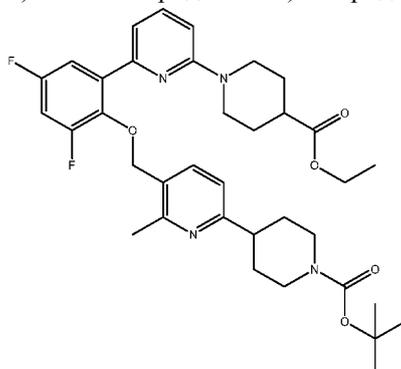


К раствору трет-бутил 5-(гидроксиметил)-6-метил-5',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-

карбоксилата (7 г, 23,00 ммоль) в EtOAc (100 мл) добавляли оксид платины(IV) (2,61 г, 11,50 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали под давлением водорода (30 фунтов на кв.дюйм) при комнатной температуре. Катализатор отфильтровывали на слое целита и промывали EtOAc (3×30 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (5,5 г, выход 68,3%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ/МС (а): время удерживания=3,18 мин, $M/z=307,31$ ($M+H$)⁺.

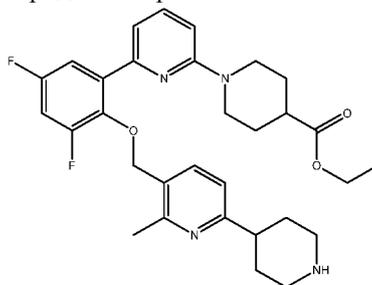
Промежуточное соединение 11: трет-бутил 4-(5-((2-(6-(4-(этоксикарбонил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)-4,6-дифторфенокси)метил)-6-метилпиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-гидроксифенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (3 г, 8,28 ммоль) и в THF (15 мл), перемешиваемому в атмосфере азота при 0°C, добавляли трет-бутил 4-(5-(гидроксиметил)-6-метилпиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (3,80 г, 12,42 ммоль) и трифенилфосфин (4,34 г, 16,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и затем добавляли по каплям раствор DEAD (2,62 мл, 16,56 ммоль) в THF (10 мл) в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и затем разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, элюировали 10% EtOAc в гексане). Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (4 г, выход 66,6%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ/МС (с): время удерживания=4,62 мин, $M/z=651,44$ ($M+H$)⁺.

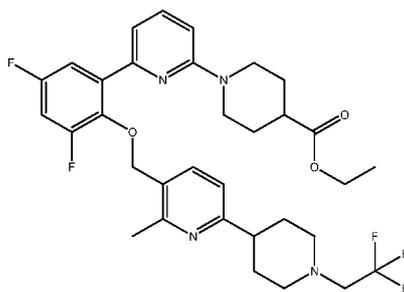
Промежуточное соединение 12: этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат



Раствор трет-бутил 4-(5-((2-(6-(4-(этоксикарбонил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)-4,6-дифторфенокси)метил)-6-метилпиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (4 г, 6,15 ммоль) и TFA (0,474 мл, 6,15 ммоль) в CH₂Cl₂ (20 мл) перемешивали в атмосфере азота при 0-15°C в течение 20 ч и затем разбавляли водой (10 мл) и раствором бикарбоната натрия. После экстрагирования EtOAc (3×20 мл) объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,8 г, выход 66,9%).

ЖХ/МС (а): время удерживания =2,13 мин, $M/z=551,39$ ($M+H$)⁺.

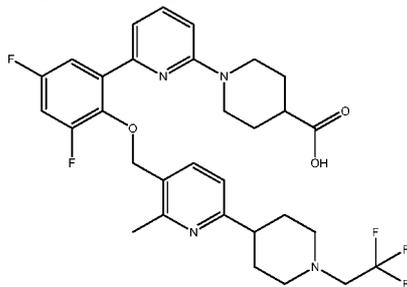
Пример 13. Этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-6-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат



К раствору этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (500 мг, 0,908 ммоль) в ацетоне (5 мл), перемешиваемому в атмосфере азота, добавляли и 2,2,2-трифторэтил трифторметансульфонат (253 мг, 1,090 ммоль) и CS_2CO_3 (740 мг, 2,270 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч и затем разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, элюировали 10% EtOAc в гексане). Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (320 мг, выход 53,7%).

ЖХ/МС (а): время удерживания=2,99 мин, $M/z=633,3$ ($M+H$)⁺.

Пример 14. 1-(6-(3,5-Дифтор-2-((2-метил-6-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота

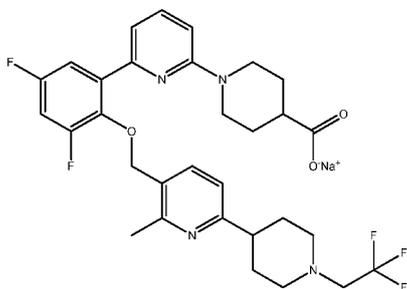


К раствору этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-6-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (300 мг, 0,474 ммоль) в этаноле (3 мл) добавляли NaOH (37,9 мг, 0,948 ммоль) в воде (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и затем разбавляли водой (10 мл) и подкисляли раствором лимонной кислоты (рН доводили до 4). Полученный осадок отфильтровывали, промывали *n*-пентаном и сушили с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, выход 84%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХМС (h): время удерживания=2,48 мин, $M/z=605,1$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР: (CDCl_3 , м.д.): 7,5 (т, 1H), 7,4 (д, 1H), 7,3 (м, 1H), 7,15 (д, 1H), 6,9 (м, 2H), 6,65 (д, 1H), 4,9 (с, 2H), 4,15 (м, 2H), 3,1 (м, 4H), 3,03 (кв, 2H), 2,65 (м, 2H), 2,5 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 2 (м, 2H), 1,9 (м, 2H), 1,8 (м, 4H).

Пример 15. 1-(6-(3,5-Дифтор-2-((2-метил-6-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота, натриевая соль



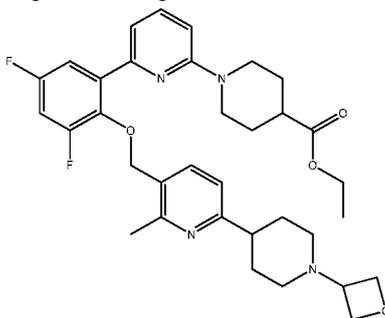
К раствору 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-6-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (150 мг, 0,248 ммоль) в воде (7 мл) добавляли гидроксид натрия (9,92 мг, 0,248 ммоль) в воде (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин и затем переносили в колбу для лиофилизации и лиофилизировали в течение 20 ч с получением 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-6-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, натриевой соли (129 мг, выход 83%) в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H-ЯМР: (DMSO-d_6 , м.д.): 7,5 (дд, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,36 (м, 2H), 7,02 (т, 2H), 6,8 (д, 1H), 4,87 (с, 2H),

4,16 (м, 1H), 4,13 (м, 1H), 3,18 (кв, 2H), 3 (м, 2H), 2,88 (м, 2H), 2,58 (м, 1H), 2,44 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,04 (м, 1H), 1,8-1,68 (м, 6H), 1,55-1,45 (м, 2H).

ЖХМС (а): время удерживания=2,19 мин, $M/z=605,35 (M+H)^+$.

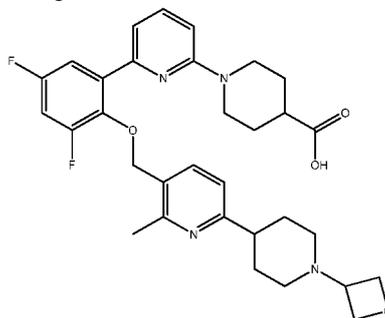
Пример 16. Этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-6-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат



К суспензии молекулярных сит в метаноле (2 мл) добавляли этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-6-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат (350 мг, 0,636 ммоль) и оксетан-3-он (55,0 мг, 0,763 ммоль) в метаноле (2 мл) и затем добавляли одну каплю уксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 2 ч. Затем, добавляли NaCNBH_4 (19,97 мг, 0,318 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч и затем разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (25 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, элюировали 5% MeOH в CH_2Cl_2). Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, выход 74,5%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХМС (h): время удерживания=3,2 мин, $M/z=607,55 (M+H)^+$.

Пример 17. 1-(6-(3,5-Дифтор-2-((2-метил-6-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота



К раствору этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-6-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (310 мг, 0,511 ммоль) в этаноле (5 мл), перемешиваемому в атмосфере азота, добавляли раствор NaOH (40,9 мг, 1,022 ммоль) в воде (1 мл) по каплям в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и затем разбавляли водой (10 мл) и значение pH доводили раствором лимонной кислоты. После экстрагирования $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9/1) (3×20 мл) объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ.

Условия очистки препаративной ВЭЖХ.

Колонка для препаративной ВЭЖХ.

Колонка: Xbridge (19×250 мм, 5 мкм).

Подвижная фаза: 10 мм бикарбонат аммония (водн. раствор) (PH-9 NH_4OH).

Подвижная фаза В: ацетонитрил.

Скорость потока: 25 мл/мин.

Разбавитель: подвижная фаза.

Способ: 0/10, 1/10, 10/45, 11/45, 11,5/100, 15/100.

Температура колонки, °C: температура окружающей среды.

Растворимость: $\text{THF}+\text{MeOH}$.

Объем фракции: 250 мл.

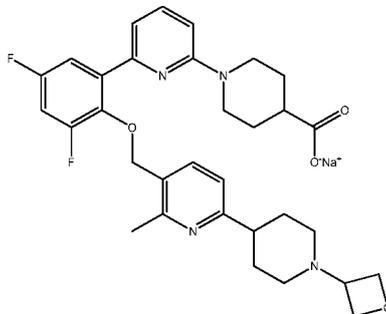
Собранные фракции лиофилизировали. Остаток растворяли в воде (5 мл) и подкисляли уксусной кислотой. После экстрагирования EtOAc органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (65 мг, выход

21,90%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХМС (с): время удерживания=3,09 мин, $M/z=579,45$ ($M+H$)⁺.

¹H ЯМР (CDCl₃, м.д.): 7,55 (м, 1H), 7,15 (м, 1H), 7,05 (м, 1H), 7 (м, 1H), 6,85 (м, 1H), 6,65 (м, 2H), 5,05 (с, 2H), 4,85 (м, 2H), 4,7 (м, 2H), 3,7 (м, 2H), 3,55 (м, 1H), 3,4 (м, 2H), 3 (м, 2H), 2,7 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 2-1,9 (м, 8H), 1,8 (м, 2H).

Пример 18. 1-(6-(3,5-Дифтор-2-((2-метил-6-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота, натриевая соль

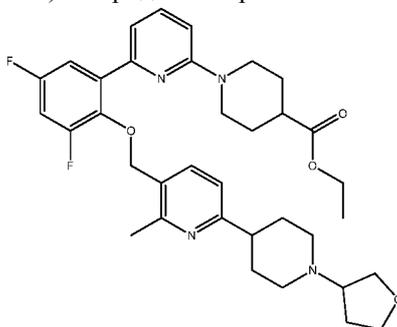


К раствору 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-6-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (65 мг, 0,112 ммоль) в воде (7 мл) добавляли NaOH (4,49 мг, 0,112 ммоль) в воде (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин и затем переносили в колбу для лиофилизации и лиофилизировали в течение 20 ч с получением указанного в заголовке соединения (67 мг, выход 97%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХМС (с): время удерживания=3,06 мин, $M/z=579,43$ ($M+H$)⁺.

¹H ЯМР (DMSO-d₆ м.д.): 7,5 (дд, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,36 (м, 2H), 7,03 (2д, 2H), 6,8 (д, 1H), 4,87 (с, 2H), 4,53 (т, 2H), 4,44 (т, 2H), 4,16 (м, 1H), 4,13 (м, 1H), 3,39 (м, 1H), 2,88 (м, 2H), 2,77 (м, 2H), 2,58 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,08 (м, 1H), 1,88-1,68 (м, 8H), 1,55-1,46 (м, 2H).

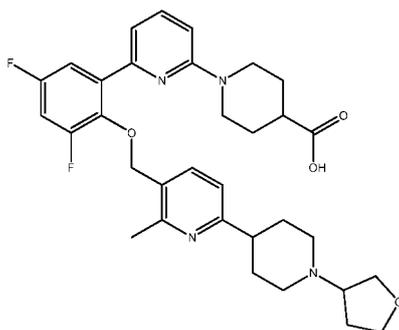
Пример 19. Этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-6-(1-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат



К суспензии молекулярных сит в метаноле (2 мл), перемешиваемой в атмосфере азота при 0°C, добавляли этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат (350 мг, 0,636 ммоль) и дигидрофуран-3(2H)-он (65,7 мг, 0,763 ммоль) в метаноле (2 мл) и затем 2 капли уксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем добавляли NaCNBH₄ (39,9 мг, 0,636 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч и затем разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (25 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, элюировали 10% EtOAc в гексане). Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, выход 73,3%).

ЖХМС (с): время удерживания=4,09 мин, $M/z=621,46$ ($M+H$)⁺.

Пример 20. 1-(6-(3,5-Дифтор-2-((2-метил-6-(1-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота



К раствору этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-6-(1-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (310 мг, 0,499 ммоль) в этаноле (5 мл), перемешиваемому в атмосфере азота, добавляли раствор NaOH (30,0 мг, 0,749 ммоль) в воде (2 мл) по каплям в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и затем разбавляли водой (10 мл) и значение pH доводили до 5 с помощью раствора лимонной кислоты. После экстрагирования 10% MeOH/CH₂Cl₂ (9/1) (3×20 мл) объединенную органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ.

Условия очистки препаративной ВЭЖХ.

Колонка для препаративной ВЭЖХ:

kgomasil (21,1×250 мм, 10 мкм).

Подвижная фаза А: 10 мм бикарбоната аммония (водн. раствор) (pH 9).

Подвижная фаза В: ацетонитрил.

Скорость потока: 20 мл/мин.

Разбавитель: MeOH+THF+CENTRIFUGE.

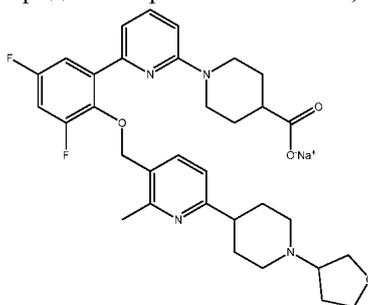
Способ: 0/10, 1/10, 10/45, 13/45, 13,5/100, 18/100.

Температура колонки, °С: температура окружающей среды.

Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (5 мл) и подкисляли уксусной кислотой. После экстрагирования EtOAc органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (78 мг, 0,131 ммоль, выход 26,2%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХМС (с): время удерживания=3,03 мин, M/z=593,43 (M+H)⁺.

Пример 21. 1-(6-(3,5-Дифтор-2-((2-метил-6-(1-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота, натриевая соль

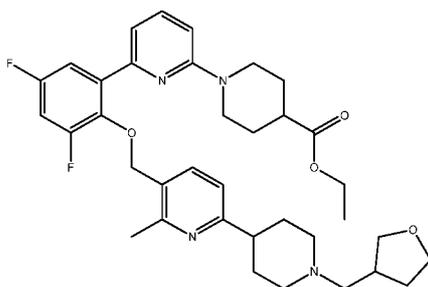


К раствору 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-6-(1-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (78 мг, 0,132 ммоль) в воде (7 мл) добавляли NaOH (5,26 мг, 0,132 ммоль) в воде (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин и затем переносили в колбу для лиофилизации и лиофилизировали в течение 20 ч с получением указанного в заголовке соединения (75 мг, выход 91%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХМС (с): время удерживания=3,04 мин, M/z=593,43 (M+H)⁺.

¹H ЯМР: (DMCO-d₆ м.д.): 7,5 (дд, 1H), 7,42 (д, 1H), 7,4-7,32 (м, 2H), 7,02 (м, 2H), 6,8 (д, 1H), 4,87 (с, 2H), 4,16 (м, 1H), 4,13 (м, 1H), 3,78 (м, 2H), 3,65 (кв, 1H), 3,47 (дд, 1H), 2,98 (м, 1H), 2,9 (м, 3H), 2,78 (м, 1H), 2,56 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,1-1,96 (м, 4H), 1,8-1,64 (м, 7H), 1,51 (м, 2H).

Пример 22. Этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-6-(1-(тетрагидрофуран-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат

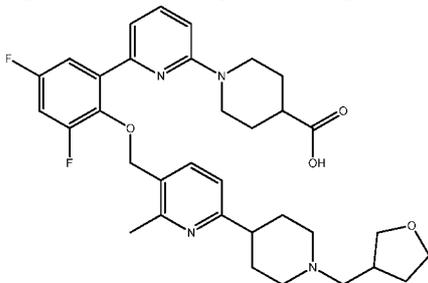


К суспензии молекулярных сит в метаноле (5 мл) при 0°C добавляли этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат (300 мг, 0,545 ммоль) и тетрагидрофуран-3-карбальдегид (65,5 мг, 0,654 ммоль) в метаноле (5 мл).

Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 0°C в течение 2 ч. Затем добавляли NaCNBH_4 (34,2 мг, 0,545 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч, затем добавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc . Органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, элюировали 10% EtOAc в гексане). Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, выход 86%).

ЖХМС (а): время удерживания=2,11 мин, $M/z=635,47 (M+H)^+$.

Пример 23. 1-(6-(3,5-Дифтор-2-((2-метил-6-(1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота



К раствору этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-6-(1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (300 мг, 0,473 ммоль) в этаноле (3 мл) добавляли NaOH (37,8 мг, 0,945 ммоль) в воде (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и затем разбавляли водой (10 мл) и значение pH доводили до 4 с помощью раствора лимонной кислоты. После экстрагирования $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (9/1), органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ.

Условия очистки препаративной ВЭЖХ.

Колонка для препаративной ВЭЖХ:

kromasil (250×21,2×10 мкм).

Подвижная фаза: подвижная фаза А: 10 mM бикарбоната аммония (водн. раствор); подвижная фаза В: ацетонитрил.

Скорость потока: 20 мл/мин.

Растворимость: $\text{H}_2\text{O}+\text{THF}$.

Способ: 0/20, 10/50, 15/50, 15,1/20, 20/20.

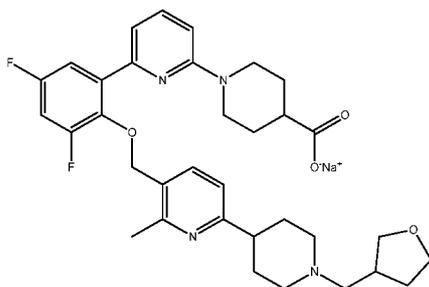
Температура колонки, °C: температура окружающей среды.

Объем фракции: 150 мл.

Собранные фракции лиофилизировали и остаток растворяли в воде (5 мл) и подкисляли уксусной кислотой. После экстрагирования EtOAc органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, выход 19,66%).

ЖХМС (с): время удерживания=3,03 мин, $M/z=607,42 (M+H)^+$.

Пример 24. 1-(6-(3,5-Дифтор-2-((2-метил-6-(1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота, натриевая соль

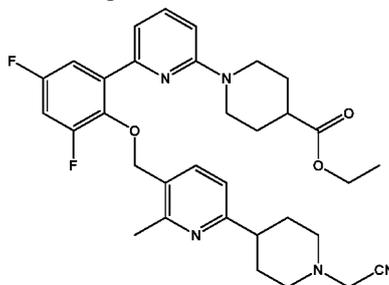


К раствору 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-6-(1-(тетрагидрофуран-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (58 мг, 0,096 ммоль) в воде (7 мл) добавляли NaOH (3,82 мг, 0,096 ммоль) в воде (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин и затем переносили в колбу для лиофилизации и лиофилизировали в течение 20 ч с получением указанного в заголовке соединения (55 мг, выход 91%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХМС (с): время удерживания=3,04 мин, $M/z=607,48 (M+H)^+$.

1H ЯМР (ДМСО- d_6 м.д.): 7,5 (дд, 1H), 7,42 (д, 1H), 7,38 (м, 2H), 7,02 (д, 2H), 6,8 (д, 1H), 4,87 (с, 2H), 4,16 (м, 1H), 4,13 (м, 1H), 3,71 (м, 2H), 3,6 (кв, 1H), 3,38 (м, 1H), 3-2,85 (м, 4H), 2,55 (м, 1H), 2,43 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,26 (м, 2H), 2,1-1,9 (м, 4H), 1,8-1,65 (м, 6H), 1,56-1,46 (м, 3H).

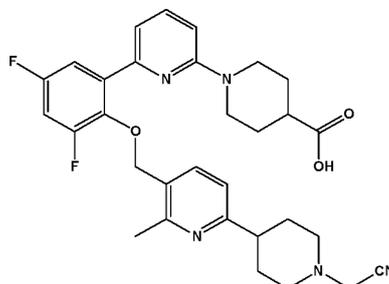
Пример 25. Этил 1-(6-(2-((6-(1-(цианометил)пиперидин-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)метокси)-3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат



К раствору этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (500 мг, 0,908 ммоль) в ацетоне (5 мл), перемешиваемому в атмосфере азота, добавляли Cs_2CO_3 (740 мг, 2,270 ммоль) и 2-хлорацетонитрил (82 мг, 1,090 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч, затем разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (25 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (силикагель, элюировали 10% EtOAc в гексане). Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, выход 40,2%).

ЖХ/МС (а): время удерживания= 2,31 мин, $M/z= 590,42 (M+H)^+$.

Пример 26. 1-(6-(2-((6-(1-(Цианометил)пиперидин-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)метокси)-3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота



К раствору этил 1-(6-(2-((6-(1-(цианометил)пиперидин-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)метокси)-3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (250 мг, 0,424 ммоль) в EtOH (5 мл), перемешиваемому в атмосфере азота при 0°C, добавляли по каплям раствор NaOH (20,35 мг, 0,509 ммоль) в воде (2 мл) в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 16 ч, затем концентрировали при пониженном давлении и разбавляли водой (10 мл). Водную фазу подкисляли уксусной кислотой (значение pH доводили до ~5) и полученный осадок отфильтровывали и промывали пентаном. Твердое вещество очищали с помощью ВЭЖХ.

Условия очистки препаративной ВЭЖХ.

Колонка: Xbridge (19×150 мм).

Подвижная фаза: подвижная фаза А: 10 мм бикарбонат аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил.

Скорость потока: 30 мл/мин.

Разбавитель: подвижная фаза.

Способ: 0/10, 1/10, 10/45, 11/45, 11,5/100, 15/100.

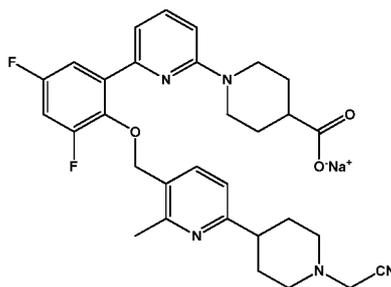
Температура колонки. °С: температура окружающей среды.

Растворимость: ACN+THF+MeOH.

Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении для удаления CH₃CN и затем водную фазу подкисляли уксусной кислотой (значение pH доводили до ~5). После экстрагирования EtOAc органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Продукт далее очищали с помощью препаративной ТСХ (силикагель GF 254, элюировали 8% MeOH в CH₂Cl₂). Указанное в заголовке соединение получали (40 мг, выход 16,48%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ/МС (b): время удерживания=4,48 мин, M/z= 562,35 (M+H)⁺.

Пример 27. 1-(6-(2-((6-(1-(цианометил)пиперидин-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)метокси)-3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота, натриевая соль

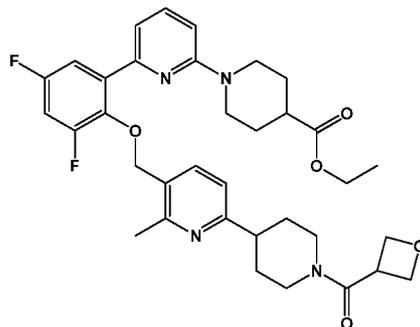


К раствору 1-(6-(2-((6-(1-(цианометил)пиперидин-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)метокси)-3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (40 мг, 0,071 ммоль) в воде (3 мл) добавляли бикарбонат натрия (5,98 мг, 0,071 ммоль) в воде (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин и затем переносили в колбу для лиофилизации и лиофилизировали в течение 20 ч с получением указанного в заголовке соединения (31 мг, выход 68,3%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ/МС (e): время удерживания=3,11 мин, M/z= 562 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (DMCO-d₆, м.д.): 7,51 (дд, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,36 (м, 2H), 7,03 (т, 2H), 6,8 (д, 1H), 4,87 (с, 2H), 4,16 (м, 1H), 4,13 (м, 1H), 3,73 (с, 2H), 2,89 (м, 4H), 2,56 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,27 (м, 2H), 2,1 (м, 1H), 1,86-1,7 (м, 6H), 1,51 (м, 2H).

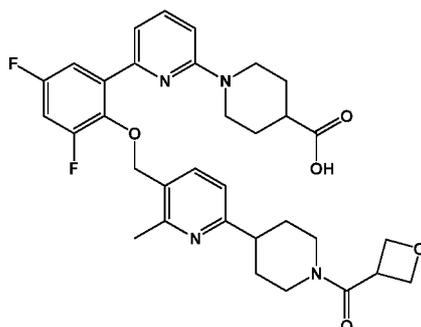
Пример 28. Этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-6-(1-(оксетан-3-карбонил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат



К раствору оксетан-3-карбоновой кислоты (111 мг, 1,090 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли NATU (621 мг, 1,634 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. После охлаждения медленно добавляли этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат (600 мг, 1,090 ммоль) и затем DIPEA (0,571 мл, 3,27 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч и затем разбавляли холодной водой (60 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (80 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (силикагель, элюировали EtOAc). Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, выход 25,8%) в виде бесцветной вязкой жидкости.

ЖХМС (f): время удерживания= 5,81 мин, M/z= 634,9 (M+H)⁺.

Пример 29. 1-(6-(3,5-Дифтор-2-((2-метил-6-(1-(оксетан-3-карбонил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота



К раствору этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-6-(1-(оксетан-3-карбонил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (250 мг, 0,394 ммоль) в EtOH (3 мл) и воде (0,3 мл) добавляли NaOH (0,788 мл, 0,788 ммоль) по каплям. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч и затем подкисляли 10% раствором лимонной кислоты (рН довели до 5) с получением коллоида, который отфильтровывали и промывали водой. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ.

Условия препаративной ВЭЖХ.

Подвижная фаза А: 5 мМ бикарбонат аммония (водн. раствор); подвижная фаза В: ацетонитрил.

Колонка: Xterra RPC18 (1×250 мм, 10 мкм).

Способ: 0/10, 1/10, 10/50, 12/50, 12,5/100.

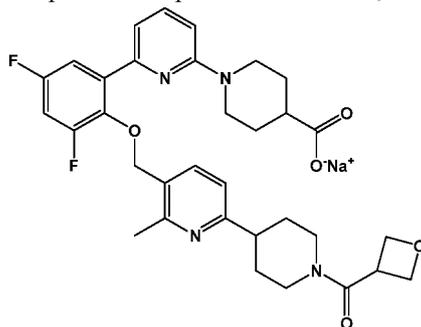
Поток: 19 мл/мин.

Растворимость: THF+CAN.

Собранные фракции подвергали лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, выход 32,9%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (а): время удерживания=1,80 мин, M/z=607,26 (M+H)⁺.

Пример 30. 1-(6-(3,5-Дифтор-2-((2-метил-6-(1-(оксетан-3-карбонил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота, натриевая соль

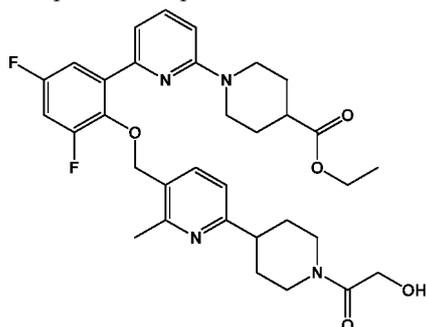


К раствору 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-6-(1-(оксетан-3-карбонил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (117 мг, 0,193 ммоль) в воде (5 мл) добавляли бикарбонат натрия (16,20 мг, 0,193 ммоль) в воде (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 20 мин и затем переносили в колбу для лиофилизации и лиофилизировали в течение 12 ч с получением указанного в заголовке соединения (122 мг, выход 99%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХМС (а): время удерживания=2,05 мин, M/z=607,3 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, м.д.): 7,49 (дд, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,4-7,33 (м, 2H), 7,04 (д, 1H), 7 (д, 1H), 6,79 (д, 1H), 4,87 (с, 2H), 4,7 (м, 3H), 4,63 (м, 1H), 4,5 (м, 1H), 4,13 (м, 3H), 3,45 (м, 1H), 3,03 (м, 1H), 2,86 (м, 3H), 2,67 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 1,95 (м, 1H), 1,83-1,73 (м, 4H), 1,57-1,47 (м, 4H).

Пример 31. Этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((6-(1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат

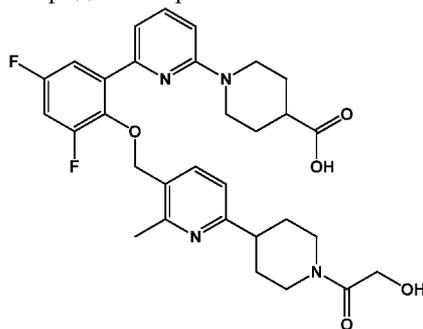


К перемешиваемому раствору этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-

ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (600 мг, 1,090 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли 2-гидроксиуксусную кислоту (83 мг, 1,090 ммоль) и HATU (621 мг, 1,634 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем добавляли по каплям DIPEA (0,571 мл, 3,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч, затем разбавляли холодной водой (60 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (80 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (силикагель, элюировали EtOAc). Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (260 мг, выход 32,1%) в виде бесцветной вязкой жидкости.

ЖХМС (а): время удерживания=2,18 мин, M/z=609,20 (M+H)⁺.

Пример 32. 1-(6-(3,5-Дифтор-2-((6-(1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота



К раствору этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((6-(1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (260 мг, 0,427 ммоль) в EtOH (4 мл) и воде (2 мл) добавляли NaOH (0,513 мл, 0,513 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре и контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции EtOH выпаривали при пониженном давлении. Водную фазу подкисляли 10% раствором лимонной кислоты (значение pH доводили до ~5). Полученный коллоидный осадок фильтровали, промывали водой и сушили. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ.

Условия препаративной ВЭЖХ.

Подвижная фаза А: 5 мМ бикарбонат аммония (водн. раствор); подвижная фаза В: ацетонитрил.

Колонка: Xterra RPC18(19×250 мм, 10 мкм).

Способ: 0/10, 1/10, 10/50, 12/50, 12,5/100.

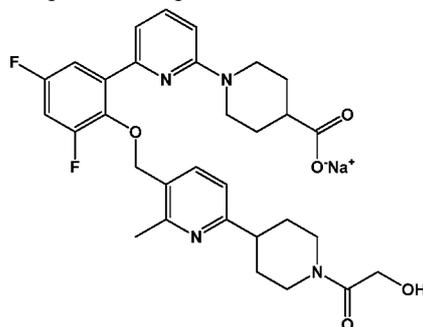
Поток: 19 мл/мин.

Растворимость: THF+ACN.

Собранные фракции лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (72 мг, выход 28,7%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (а): время удерживания=1,75 мин, M/z=581,23 (M+H)⁺.

Пример 33. 1-(6-(3,5-Дифтор-2-((6-(1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота, натриевая соль

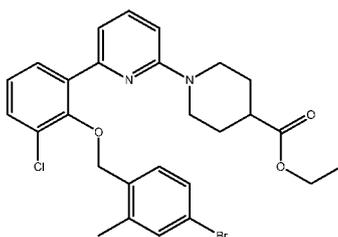


К раствору 1-(6-(3,5-дифтор-2-((6-(1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (70 мг, 0,121 ммоль) в воде (5 мл) добавляли бикарбонат натрия (10,13 мг, 0,121 ммоль) в воде (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 20 мин и затем переносили в колбу для лиофилизации и лиофилизировали в течение 12 ч с получением указанного в заголовке соединения (выход 100%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХМС (а): время удерживания =1,99 мин, M/z=581,27 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (DMCO-d₆, м.д.): 7,48 (дд, 1H), 7,37 (д, 1H), 7,34 (м, 2H), 6,99 (дд, 2H), 6,77 (д, 1H), 4,89 (с, 2H+м, 1H), 4,45 (с, 1H), 4,1 (м, 4H), 3,82 (м, 1H), 3,04 (м, 1H), 2,85 (м, 3H), 2,68 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 1,95 (м, 1H), 1,82-1,72 (м, 4H), 1,62-1,44 (м, 4H).

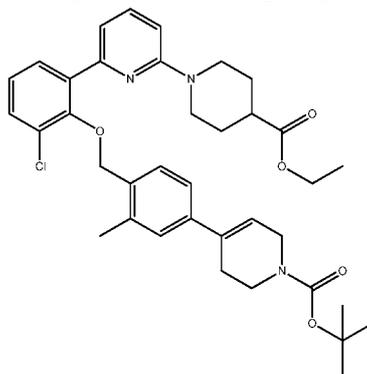
Промежуточное соединение 13: этил 1-(6-(2-((4-бром-2-метилбензил)окси)-3-хлорфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат



К раствору этил 1-(6-(3-хлор-2-гидроксифенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (2,5 г, 6,93 ммоль) и 4-бром-1-(бромметил)-2-метилбензола (2,195 г, 8,31 ммоль) в ацетоне (50 мл), перемешиваемому в атмосфере азота, добавляли Cs_2CO_3 (4,51 г, 13,86 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 20 ч, затем охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли воду (50 мл). После экстрагирования EtOAc (3×50 мл) объединенную органическую фазу промывали насыщенным раствором NaCl (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи системы для колоночной флэш-хроматографии Combiflash (элюировали 6-8% EtOAc :гексан). Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (3,1 г, выход 81%) в виде бесцветной смолы.

ЖХ/МС (b): время удерживания=2,8 мин, $M/z=545,25$ ($M+H$)⁺.

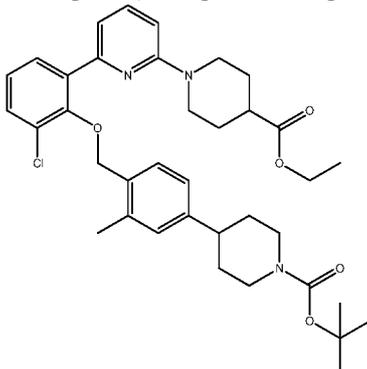
Промежуточное соединение 14: трет-бутил 4-(4-((2-хлор-6-(6-(4-(этоксикарбонил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)фенокси)метил)-3-метилфенил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



К раствору этил 1-(6-(2-((4-бром-2-метилбензил)окси)-3-хлорфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (2,6 г, 4,78 ммоль) и трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (2,217 г, 7,17 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (75 мл) и воде (5 мл) в атмосфере аргона добавляли Na_2CO_3 (1,013 г, 9,56 ммоль). Аргон продували через реакционную смесь в течение 20 мин и затем добавляли тетраакис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,552 г, 0,478 ммоль). После продувки в течение дополнительных 5 мин реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч, затем охлаждали и фильтровали через слой целита. Осадок промывали EtOAc (3×25 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (неполярную примесь удаляли с помощью 2-6% EtOAc в гексане и продукт элюировали 8-10% EtOAc в гексане). Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,1 г, выход 65,8%) в виде бледно-желтой смолы.

ЖХ/МС (c): время удерживания=4,89 мин, $M/z=646,3$ ($M+H$)⁺.

Промежуточное соединение 15: трет-бутил 4-(4-((2-хлор-6-(6-(4-(этоксикарбонил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)фенокси)метил)-3-метилфенил)пиперидин-1-карбоксилат

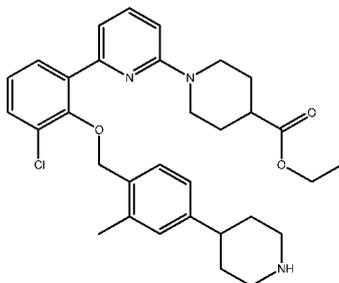


К раствору трет-бутил 4-(4-((2-хлор-6-(6-(4-(этоксикарбонил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)фенок-

си)метил)-3-метилфенил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (2,1 г, 3,25 ммоль) в EtOAc (10 мл), перемешиваемому при 25°C в атмосфере азота, осторожно добавляли оксид платины(IV) (0,369 г, 1,625 ммоль). Затем реакцию смесь перемешивали под давлением водорода при 25°C в течение 16 ч. Катализатор отфильтровывали на слое целита и промывали EtOAc (3×25 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,7 г, выход 63,1%) в виде бледно-желтой смолы.

ЖХ/МС (с): время удерживания=4,95 мин, M/z=648,38 (M+H)⁺.

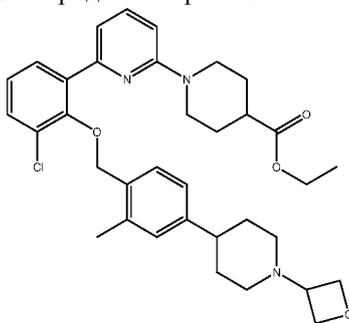
Промежуточное соединение 16: этил 1-(6-(3-хлор-2-((2-метил-4-(пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат



К раствору трет-бутил 4-(4-((2-хлор-6-(6-(4-(этоксикарбонил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)фенокси)метил)-3-метилфенил)пиперидин-1-карбоксилата (1,7 г, 2,62 ммоль) в CH₂Cl₂ (20 мл), перемешиваемому при 0°C в атмосфере азота, по каплям добавляли TFA (1,01 мл, 13,11 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли холодной водой (15 мл) и водную фазу подщелачивали насыщенным раствором NaHCO₃ (до значения pH ~10) при 0°C. После экстрагирования CH₂Cl₂ (3×50 мл), объединенную органическую фазу промывали насыщенным раствором NaCl (водный раствор) (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (Al₂O₃), неполярную примесь удаляли 50-70% EtOAc в гексане и продукт выделяли 10% MeOH в CH₂Cl₂. Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (780 мг, выход 52,8%) в виде светло-коричневой смолы.

ЖХ/МС (а): время удерживания=2,07 мин, M/z=548,34 (M+H)⁺.

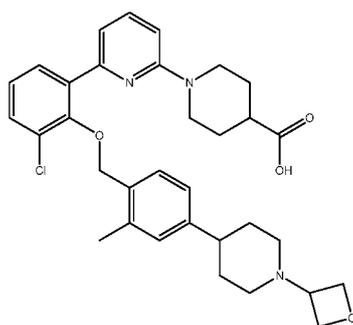
Пример 34. Этил 1-(6-(3-хлор-2-((2-метил-4-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат



К суспензии молекулярного сита (4 Å, 250 мг) в MeOH (15 мл), перемешиваемой при 0°C в атмосфере азота, добавляли этил 1-(6-(3-хлор-2-((2-метил-4-(пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат (680 мг, 1,241 ммоль), затем оксетан-3-он (134 мг, 1,861 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, поддерживая температуру бани при 0°C. Затем добавляли цианоборгидрид натрия (195 мг, 3,10 ммоль) при 0°C и реакцию смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем нагревали при 50°C в течение 16 ч и охлаждали. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали метанолом (2×15 мл) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (элюировали EtOAc/гексан: 3/7 до EtOAc 100%). Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (460 мг, выход 52,3%) в виде бесцветной смолы.

ЖХ/МС (а): время удерживания=2,04 мин, M/z=604,34 (M+H)⁺.

Пример 35. 1-(6-(3-Хлор-2-((2-метил-4-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота



К раствору этил 1-(6-(3-хлор-2-((2-метил-4-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (460 мг, 0,761 ммоль) в EtOH (20 мл), перемешиваемому при 0°C, добавляли по каплям гидроксид натрия (2,284 мл раствора 1М, 2,284 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. После разбавления холодной водой (10 мл), водную фазу подкисляли 10% раствором лимонной кислоты (значение pH доводили до ~5) при 0°C. Полученный осадок фильтровали через воронку Бюхнера и промывали водой (2×15 мл), затем n-пентаном (3×15 мл) и сушили. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ.

Условия препаративной ВЭЖХ.

Колонка: X Bridge C 18 (150 Å 4,6 мм, 3,5 мкм).

Подвижная фаза: А: 0,01М бикарбонат аммония В: ACN.

Градиент: время/% В: 0/10, 1/10, 10/50, 15/50, 18/98, 20/98, 20,1/10, 25/10.

Температура колонки: температура окружающей среды.

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

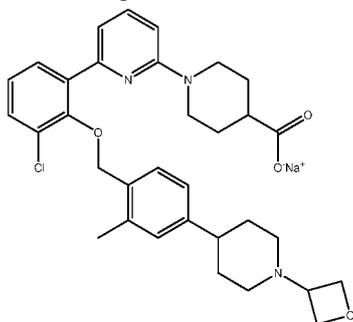
Разбавитель: ACN.

Собранный объем: 800 мл.

Собранные фракции собирали и лиофилизировали с получением белого твердого вещества, в которое добавляли воду (15 мл). Смесь перемешивали в течение 15 мин и осадок фильтровали и сушили в высоком вакууме с получением указанного в заголовке соединения (138 мг, выход 30,2%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ/МС (j): время удерживания=3,76 мин, M/z=574,1 (M-H)⁺.

Пример 36. 1-(6-(3-Хлор-2-((2-метил-4-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота, натриевая соль

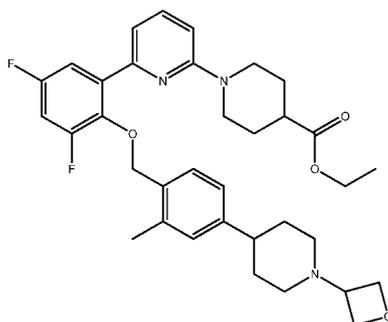


К раствору 1-(6-(3-хлор-2-((2-метил-4-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (138 мг, 0,24 ммоль) в воде (5 мл) добавляли по каплям гидроксид натрия (0,24 мл раствора 1М, 0,24 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 20 мин и затем переносили в колбу для лиофилизации и лиофилизировали в течение 16 ч с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, количественный выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (а): время удерживания=1,7 мин, M/z= 576,46 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (DMCO-d₆ м.д.): 7,6 (дд, 1H), 7,51 (м, 2H), 7,25 (т, 1H), 7,13 (д, 1H), 7 (м, 2H), 6,94 (д, 1H), 6,78 (д, 1H), 4,7 (с, 2H), 4,53 (т, 2H), 4,44 (т, 2H), 4,14 (м, 2H), 3,4 (м, 1H), 2,87 (м, 2H), 2,78 (м, 2H), 2,44 (м, 1H), 2,15 (с, 3H), 1,96 (м, 1H), 1,87-1,61 (м, 8H), 1,51 (м, 2H).

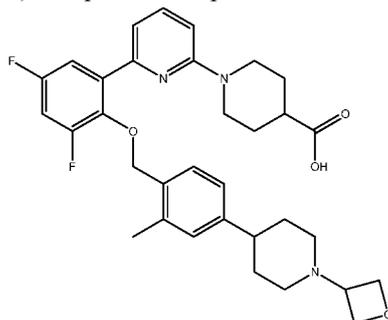
Пример 37. Этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат



К перемешиваемому раствору молекулярных сит 4 Å (1 г) в MeOH (10 мл) добавляли этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-(2-метил-4-(пиперидин-4-ил)бензилокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат (450 мг, 0,818 ммоль) и оксетан-3-он (0,057 мл, 0,98 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч и затем добавляли частями NaCNBH₃ (0,066 г, 1,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток разделяли между EtOAc (20 мл) и водой (10 мл). Органическую фазу отделяли и водную фазу далее экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали колоночной хроматографией (элюировали CH₂Cl₂/MeOH 99:1-98:2 для удаления неполярных примесей, затем элюировали CH₂Cl₂/MeOH 92:8). Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, выход 40%).

ЖХ/МС (d): время удерживания=4,55 мин, M/z=606,25(M+H)⁺.

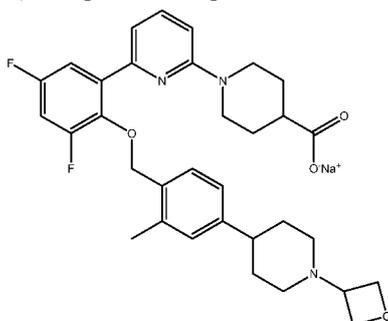
Пример 38. 1-(6-(3,5-Дифтор-2-((2-метил-4-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота



К перемешиваемому раствору этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-(2-метил-4-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)бензилокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (200 мг, 0,33 ммоль) в EtOH (5 мл) при 0°C добавляли раствор NaOH (26 мг в 2 мл воды, 0,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч и затем концентрировали при пониженном давлении для удаления EtOH. После добавления водой (10 мл) значение pH доводили до 5 с помощью 5% раствора лимонной кислоты. Полученный осадок фильтровали, промывали водой (10 мл), затем n-пентаном (10 мл) и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (190 мг, выход 100%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ/МС (a): время удерживания=1,96 мин, M/z=578,62 (M+H)⁺.

Пример 39. 1-(6-(3,5-Дифтор-2-((2-метил-4-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота, натриевая соль



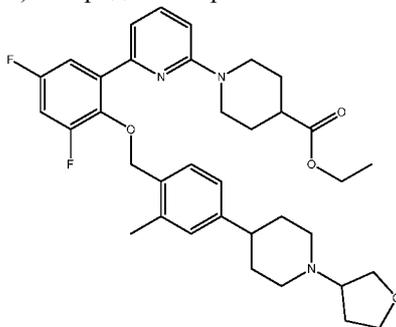
К раствору 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (165 мг, 0,286 ммоль) в воде (7 мл) добавляли NaOH (11,42 мг, 0,286 ммоль) в воде (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 20 мин и затем переносили в колбу для лиофилизации и лиофилизировали в течение 12 ч с полу-

чением указанного в заголовке соединения (158 мг, выход 91%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ/МС (а): время удерживания=1,86 мин, $M/z=578,48 (M+H)^+$.

1H ЯМР (ДМСО- d_6 м.д.): 7,5 (дд, 1H), 7,36 (м, 2H), 7,1 (д, 1H), 7,03 (м, 3H), 6,8 (д, 1H), 4,82 (с, 2H), 4,53 (т, 2H), 4,44 (т, 2H), 4,14 (м, 2H), 3,4 (м, 1H), 2,88 (м, 2H), 2,79 (м, 2H), 2,44 (м, 1H), 2,2 (с, 3H), 1,95 (м, 1H), 1,84 (м, 2H), 1,78-1,48 (м, 8H).

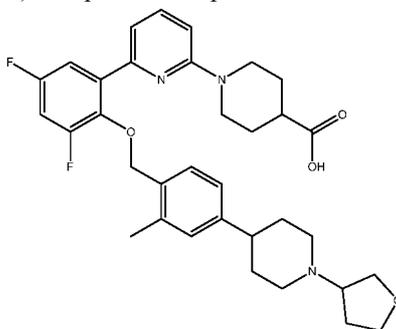
Пример 40. Этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(1-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат



К перемешиваемому раствору молекулярных сит 4 Å (1 г) в MeOH (25 мл) добавляли этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-(2-метил-4-(пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат (300 мг, 0,0546 ммоль) и дигидрофуран-3(2H)-он (0,05 мл, 0,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Затем добавляли частями $NaCNBH_3$ (0,0446 г, 0,70 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток разделяли между EtOAc (20 мл) и водой (10 мл). Органическую фазу отделяли и водную фазу далее экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и затем концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали колоночной хроматографией (элюировали $CH_2Cl_2/MeOH$ 99:1-98:2, затем $CH_2Cl_2/MeOH$ 92:8). Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, выход 88%) в виде вязкой жидкости.

ЖХ/МС (а): время удерживания=2,3 мин, $M/z=620,4 (M+H)^+$.

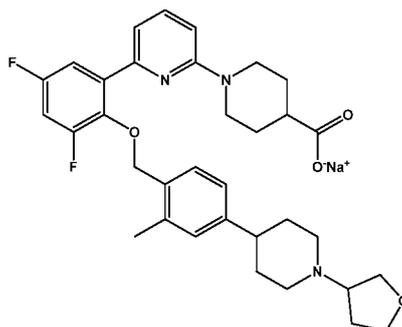
Пример 41. 1-(6-(3,5-Дифтор-2-((2-метил-4-(1-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота



К раствору этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(1-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (220 мг, 0,355 ммоль) в EtOH (5 мл), перемешиваемому при 0°C, добавляли раствор NaOH (28,4 мг, 0,710 ммоль) в воде (2 мл). После добавления реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч и затем концентрировали при пониженном давлении для удаления EtOH. Неочищенный продукт разбавляли водой (30 мл), значение pH доводили до 5 с помощью 5% раствора лимонной кислоты. Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой (10 мл), затем н-пентаном (10 мл) и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (160 мг, выход 72,9%).

ЖХ/МС (а): время удерживания=1,9 мин, $M/z=592,38 (M+H)^+$.

Пример 42. 1-(6-(3,5-Дифтор-2-((2-метил-4-(1-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота, натриевая соль

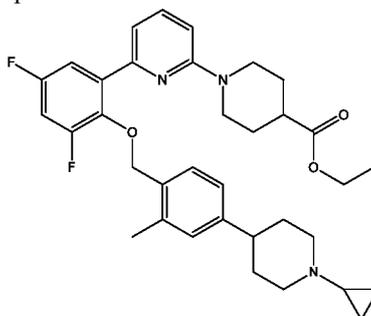


К раствору 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(1-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (160 мг, 0,270 ммоль) в воде (7 мл) добавляли NaOH (10,82 мг, 0,270 ммоль) в воде (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 20 мин и затем переносили в колбу для лиофилизации и лиофилизировали в течение 12 ч с получением указанного в заголовке соединения (144 мг, выход 84%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ/МС (а): время удерживания=1,9 мин, $M/z=592,48 (M+H)^+$.

1H ЯМР (ДМСО- d_6 м.д.): 7,51 (дд, 1H), 7,36 (м, 2H), 7,1-6,98 (м, 4H), 6,82 (д, 1H), 4,81 (с, 2H), 4,16 (м, 2H), 3,78 (м, 2H), 3,65 (м, 1H), 3,47 (м, 1H), 3-2,85 (м, 4H), 2,78 (м, 1H), 2,43 (м, 1H), 2,2 (с, 3H), 2,11-1,95 (м, 4H), 1,8-1,49 (м, 9H).

Пример 43. Этил 1-(6-(2-((4-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)-3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат

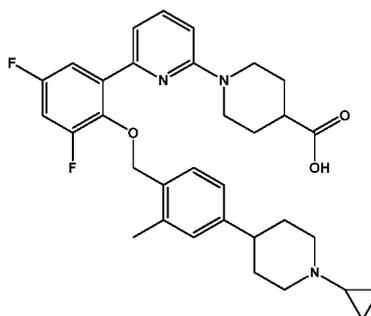


К перемешиваемому раствору молекулярных сит 4 Å (20 мг) в MeOH (5 мл) добавляли этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат (200 мг, 0,364 ммоль) и (1-этоксциклопропокси)триметилсилан (76 мг, 0,437 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Затем добавляли частями $NaCNBH_3$ (29,7 мг, 0,473 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 12 ч и затем концентрировали при пониженном давлении для удаления MeOH. Неочищенный остаток разделяли между EtOAc (20 мл) и водой (5 мл). Органическую фазу отделяли и водную фазу далее экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), затем сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали колоночной хроматографией (элюировали градиентом 5-10% EtOAc в петролейном эфире для удаления неполярных примесей, затем EtOAc/петролейным эфиром, 1:1). Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, выход 69,1%) в виде липкого твердого вещества.

ЖХ/МС (б): время удерживания=4,92 мин, $M/z=590,24 (M+H)^+$.

Пример 44. 1-(6-(2-((4-(1-Циклопропилпиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)-3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота



К перемешиваемому раствору этил 1-(6-(2-((4-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-2-метилбензил)ок-

си)-3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (180 мг, 0,305 ммоль) в EtOH (3 мл) добавляли NaOH (24,42 мг, 0,610 ммоль), воду (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем при 25°C в течение 12 ч и затем концентрировали при пониженном давлении для удаления этанола. Неочищенный остаток разбавляли водой (10 мл) и значение pH доводили до 5 с помощью 5% раствора лимонной кислоты. Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой (10 мл), затем н-пентаном (10 мл) и сушили в вакууме. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ.

Условия препаративной ВЭЖХ.

Колонка: XBridge C18 (19×150 мм, 5 мкм).

Подвижная фаза А: 5 mM ацетат аммония (водн.); подвижная фаза В: ацетонитрил.

Способ: T/% B=0/10, 10/50, 12/50, 12,5/100, 12/100, 12,5/47.

Поток: 19 мл/мин

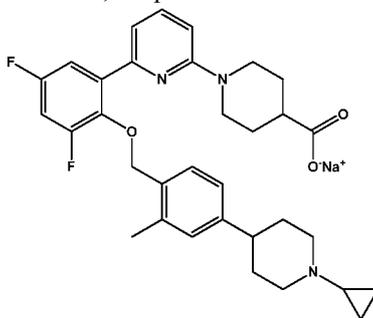
Растворимость: ACN+MeOH+THF

Объем фракции: 250 мл.

Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении для удаления CH₃CN и затем водную фазу экстрагировали EtOAc. Органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (75 мг, выход 42,8%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ/МС (е): время удерживания=3,76 мин, M/z=560,52 (M-H)⁺.

Пример 45. 1-(6-(2-((4-(1-Циклопропилпиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)-3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота, натриевая соль

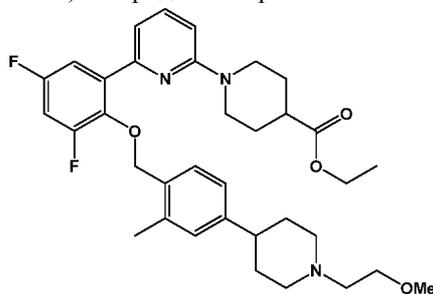


К раствору 1-(6-(2-((4-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)-3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (75 мг, 0,134 ммоль) в воде (5 мл) добавляли бикарбонат натрия (11,22 мг, 0,134 ммоль) в воде (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 20 мин и затем переносили в колбу для лиофилизации и лиофилизировали в течение 12 ч с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, выход 89%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХМС (е): время удерживания=3,42 мин, M/z=562,47 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (DMSO-d₆ м.д.) 7,5 (д, 1H), 7,35 (м, 2H), 7,1-6,98 (м, 4H), 6,8 (д, 1H), 4,81 (с, 2H), 4,15 (м, 1H), 4,12 (м, 1H), 3 (м, 2H), 2,88 (м, 2H), 2,44 (м, 1H), 2,23 (м, 2H), 2,2 (с, 3H), 1,98 (м, 1H), 1,77 (м, 2H), 1,68 (м, 2H), 1,63-1,57 (м, 2H), 1,55-1,45 (м, 4H), 0,41 (м, 2H), 0,3 (м, 2H).

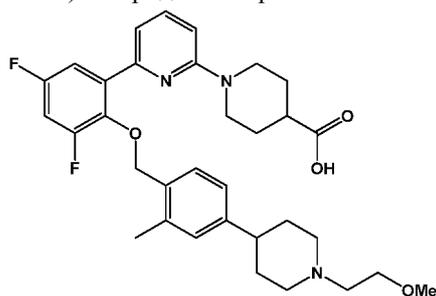
Пример 46. Этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((4-(1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат



К раствору этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (300 мг, 0,546 ммоль) в ацетонитриле (10 мл), перемешиваемому при 0°C, добавляли Cs₂CO₃ (356 мг, 1,092 ммоль) и 1-бром-2-метоксиэтан (114 мг, 0,819 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток разделяли между этилацетатом (25 мл) и водой (20 мл). Органическую фазу отделяли и водную фазу далее экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенный органический слой промывали раствором бикарбоната натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и затем концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (200 мг; выход 30,2%) в виде липкого твердого вещества.

ЖХМС (а): время удерживания=2,27 мин, M/z= 608,54 (M+H)⁺.

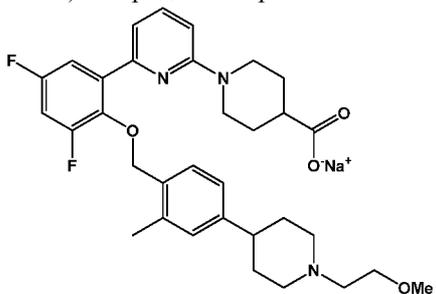
Пример 47. 1-(6-(3,5-Дифтор-2-((4-(1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота



К раствору этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((4-(1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (200 мг, 0,329 ммоль) в EtOH (5 мл), перемешиваемому при 0°C, добавляли раствор NaOH (26,3 мг, 0,658 ммоль) в воде (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч и затем концентрировали при пониженном давлении для удаления EtOH. Неочищенный остаток разбавляли водой (10 мл) и значение pH доводили до 5 с помощью 5% раствора лимонной кислоты. Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой (10 мл), затем n-пентаном (5 мл) и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (170 мг, выход 88%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХМС (а): время удерживания=1,97мин, M/z=580,32 (M+H)⁺.

Пример 48. 1-(6-(3,5-Дифтор-2-((4-(1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота, натриевая соль



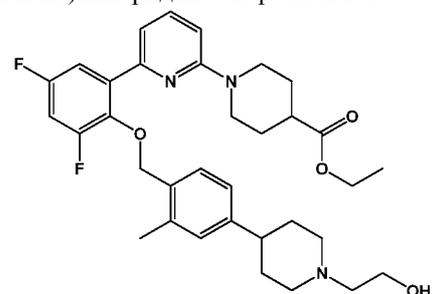
К раствору этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((4-(1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (170 мг, 0,293 ммоль) в воде (7 мл) добавляли NaOH (11,73 мг, 0,293 ммоль) в воде (5 мл).

Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 20 мин и затем переносили в колбу для лиофилизации и лиофилизировали в течение 12 ч с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, выход 97%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХМС (а): время удерживания=1,96 мин, M/z= 580,53 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆ м.д.): 7,54 (д, 1H), 7,37 (м, 2H), 7,09 (м, 2H), 6,98 (м, 2H), 6,86 (д, 1H), 4,82 (с, 2H), 4,24 (м, 1H), 4,21 (м, 1H), 3,49 (м, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,05 (м, 2H), 2,95 (м, 2H), 2,65 (м, 2H), 2,46 (м, 2H), 2,19 (с, 3H), 2,16 (м, 2H), 1,88 (м, 2H), 1,71-1,64 (м, 4H), 1,54 (м, 2H).

Пример 49. Этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((4-(1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат

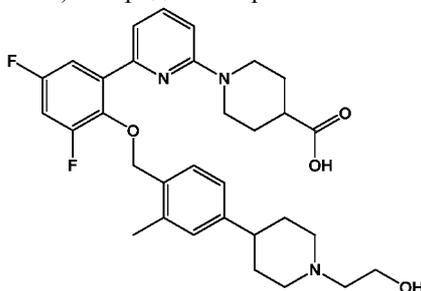


К перемешиваемому раствору этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (400 мг, 0,728 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) при 0°C, добавляли 2-бромэтанол (109 мг, 0,873 ммоль) и CS₂CO₃ (474 мг, 1,455 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем при 80°C в течение 24 ч и разбавляли водой (10 мл). После экстрагирования EtOAc (3×30 мл), объединенную органическую фазу промывали водой (2×20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (элюировали CH₂Cl₂/MeOH, 99:1-98:2 для удале-

ния неполярных примесей и затем $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92:8). Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, выход 32,3%) в виде липкого твердого вещества.

ЖХ/МС (а): время удерживания=2,26 мин, $M/z=594,23$ ($M+H$)⁺.

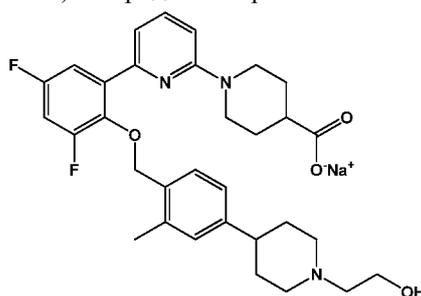
Пример 50. 1-(6-(3,5-Дифтор-2-((4-(1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота



К раствору этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((4-(1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (160 мг, 0,269 ммоль) в EtOH (3 мл), перемешиваемому при 0°C, добавляли NaOH (21,56 мг, 0,539 ммоль) в воде (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем при 25°C в течение 12 ч и концентрировали при пониженном давлении для удаления EtOH . Неочищенный остаток разбавляли водой (10 мл) и значение pH доводили до 5 с помощью 5% раствора лимонной кислоты. Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой, затем *n*-пентаном и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (55 мг, выход 34,8%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ/МС (г): время удерживания=4,58 мин, $M/z=566,2$ ($M+H$)⁺.

Пример 51. 1-(6-(3,5-Дифтор-2-((4-(1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота, натриевая соль

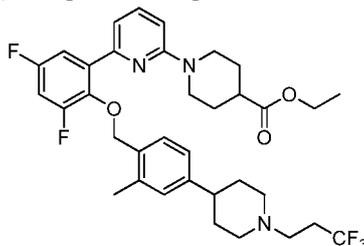


К раствору этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((4-(1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (55 мг, 0,097 ммоль) в воде (5 мл) добавляли NaOH (3,89 мг, 0,097 ммоль) в воде (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 20 мин и затем переносили в колбу для лиофилизации и лиофилизировали в течение 12 ч с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, количественный выход) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ/МС (г): время удерживания=4,59 мин, $M/z=566,2$ ($M+H$)⁺.

¹H ЯМР (DMSO-d_6 м.д.): 7,5 (дд, 1H), 7,35 (м, 2H), 7,08 (м, 2H), 7 (м, 2H), 6,8 (д, 1H), 4,8 (с, 2H), 4,4 (ушир.с, 1H), 4,15 (м, 2H), 3,5 (т, 2H), 2,95 (м, 2H), 2,9 (м, 2H), 2,4 (т, 3H), 2,2 (с, 3H), 2 (м, 3H), 1,8-1,6 (м, 6H), 1,5 (м, 2H).

Пример 52. Этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(1-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат

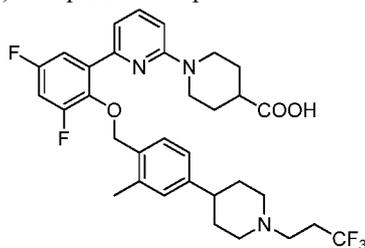


К раствору этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (200 мг, 0,364 ммоль) в ацетоне (10 мл), добавляли CS_2CO_3 (296 мг, 0,910 ммоль) и затем по каплям 3-бром-1,1,1-трифторпропан (0,056 мл, 0,546 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч, затем охлаждали и фильтровали через слой целита. Фильтрат кон-

центрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток разделяли между EtOAc (50 мл) и водой (20 мл). Органическую фазу отделяли и водную фазу далее экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (сначала элюировали EtOAc/гексаном 6:94 для удаления неполярных примесей, затем элюировали EtOAc/гексаном 10:90). Чистые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, выход 25,02%) в виде жидкости коричневого цвета.

ЖХМС (а): время удерживания=2,78 мин, M/z=646,3 (M+H)⁺.

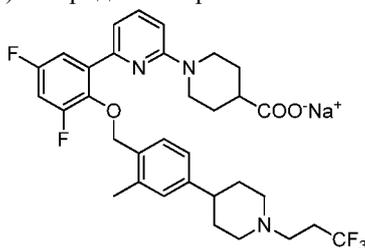
Пример 53. 1-(6-(3,5-Дифтор-2-((2-метил-4-(1-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота



К раствору этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(1-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (210 мг, 0,325 ммоль) в EtOH (5 мл) и воде (1,25 мл), охлаждаемому при 0°C, добавляли по каплям NaOH (0,650 мл, 1М раствор, 0,650 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой и значение pH доводили до 5 с помощью 5% раствора лимонной кислоты. Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, выход 41,4%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХМС (е): время удерживания=3,46 мин, M/z=618,52 (M+H)⁺.

Пример 54. 1-(6-(3,5-Дифтор-2-((2-метил-4-(1-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота, натриевая соль

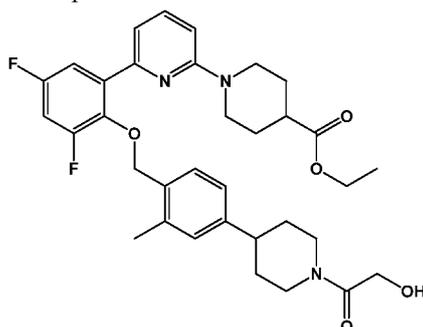


К раствору 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(1-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (90 мг, 0,146 ммоль) в воде (10 мл) добавляли бикарбонат натрия (12,24 мг, 0,146 ммоль) в воде (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 20 мин и затем переносили в колбу для лиофилизации и лиофилизировали в течение 12 ч с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, выход 88%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХМС (а): время удерживания= 2,05 мин, M/z= 618,31 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆ м.д.): 7,5 (дд, 1H), 7,36 (м, 2H), 7,08 (м, 2H), 7,01 (м, 2H), 6,81 (д, 1H), 4,81 (с, 2H), 4,16 (м, 1H), 4,13 (м, 1H), 2,96 (м, 2H), 2,89 (м, 2H), 2,52 (м, 2H), 2,46 (м, 2H), 2,2 (с, 3H), 2,03 (м, 3H), 1,8-1,7 (м, 4H), 1,65-1,49 (м, 5H).

Пример 55. Этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((4-(1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат

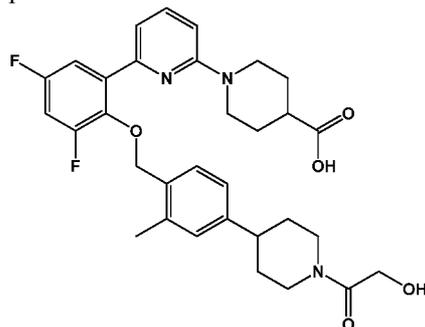


К перемешиваемому раствору 2-гидроксиуксусной кислоты (66,4 мг, 0,873 ммоль) в ацетонитриле

(20 мл) в атмосфере азота добавляли этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат (400 мг, 0,728 ммоль), затем HATU (415 мг, 1,092 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и затем добавляли по каплям DIPEA (0,380 мл, 2,183 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc (25 мл) и промывали водой (3×15 мл), затем насыщенным раствором NaCl (водный раствор) (15 мл). Органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали при помощи системы для колоночной флэш-хроматографии Combiflash (элюировали EtOAc/гексан, 65:35-75:25). Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (242 мг, выход 49,7%) в виде светло-коричневой смолы.

ЖХ/МС (j): время удерживания=5,38 мин, M/z=608 (M+H)⁺.

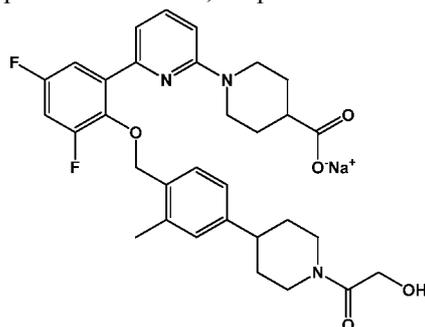
Пример 56. 1-(6-(3,5-Дифтор-2-((4-(1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота



К раствору этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((4-(1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (240 мг, 0,395 ммоль) в EtOH (5 мл), перемешиваемому при 0°C, добавляли по каплям гидроксид натрия (1,185 мл, 1М раствор, 1,185 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч и затем концентрировали при пониженном давлении для удаления EtOH. К неочищенному остатку добавляли холодную воду (10 мл) и значение pH доводили до 5 лимонной кислотой (10% водный раствор) при 0°C. Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой (3×10 мл), затем n-пентаном (2×10 мл) и сушили. Продукт очищали при помощи системы для колоночной флэш-хроматографии Combiflash (элюировали CH₂Cl₂/MeOH, 95:5-94:6). Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, выход 33,8%) в виде светло-коричневой смолы.

ЖХ/МС (a): время удерживания=2,31 мин, M/z=580,42 (M+H)⁺.

Пример 57. 1-(6-(3,5-Дифтор-2-((4-(1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота, натриевая соль

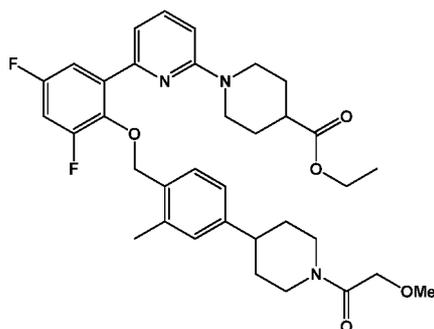


К раствору 1-(6-(3,5-дифтор-2-((4-(1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (80 мг, 0,138 ммоль) в воде (2,5 мл), перемешиваемому при 0°C, добавляли по каплям гидроксид натрия (0,138 мл, 1М раствор, 0,138 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 20 мин и затем переносили в колбу для лиофилизации и лиофилизировали в течение 16 ч с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, выход 93%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХМС (a): время удерживания=2,3 мин, M/z=580,45 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (DMCO-d₆ м.д.): 7,49 (дд, 1H), 7,35 (м, 2H), 7,06 to 6,95 (м, 4H), 6,78 (д, 1H), 4,83 (с, 2H), 4,48 (м, 1H), 4,1 (м, 4H), 3,82 (м, 1H), 3,03 (м, 1H), 2,88 (м, 2H), 2,68 (м, 2H), 2,19 (с, 3H), 1,95 (м, 1H), 1,74 (м, 4H), 1,53-1,45 (м, 4H).

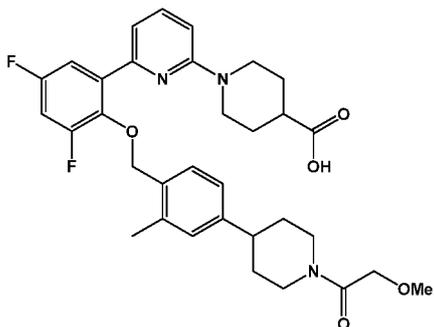
Пример 58. Этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((4-(1-(2-метоксиацетил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат



К раствору этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (400 мг, 0,728 ммоль) в ацетонитриле (10 мл), перемешиваемому при 0°C, добавляли 2-метоксиуксусную кислоту (79 мг, 0,873 ммоль) и НАТУ (415 мг, 1,092 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем добавляли частями DIPEA (0,381 мл, 2,183 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч и затем разбавляли водой (10 мл). После экстрагирования EtOAc (3×30 мл) объединенную органическую фазу промывали водой (2×20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 100-200 меш, элюировали CH₂Cl₂/MeOH, 99:1-98:2, для удаления неполярных примесей, и затем CH₂Cl₂/MeOH, 92:8). Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, выход 75%) в виде липкого твердого вещества.

ЖХ/МС (b): время удерживания=5,35 мин, M/z=622,34 (M+H)⁺.

Пример 59. 1-(6-(3,5-Дифтор-2-((4-(1-(2-метоксиацетил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота



К перемешиваемому раствору этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((4-(1-(2-метоксиацетил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (400 мг, 0,643 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли NaOH (51,5 мг, 1,287 ммоль) в воде (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем при 25°C в течение 12 ч и концентрировали при пониженном давлении для удаления EtOH. Неочищенный остаток разбавляли водой (10 мл) и значение pH доводили до 5 с помощью 5% раствора лимонной кислоты. Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой (10 мл), затем н-пентаном (10 мл) и сушили в вакууме. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ.

Условия препаративной ВЭЖХ.

Колонка: XBridge C18 (250×30 мм, 5 мкм).

Подвижная фаза А: 5 мМ бикарбонат аммония (водн. раствор); подвижная фаза В: аАцетонитрил.

Способ: изократический (А:В)=25:75.

Поток: 30 мл/мин.

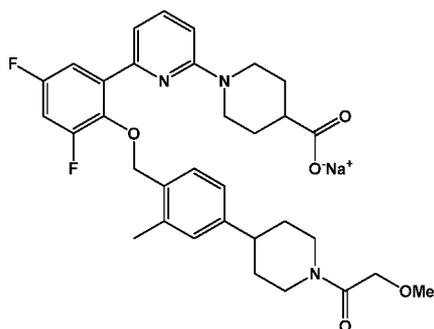
Растворимость: ACN+MeOH+THF(избыток)+H₂O.

Объем фракции: 500 мл.

Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении для удаления ACN и затем добавляли EtOAc (20 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (95 мг, выход 24,62%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ/МС (e): время удерживания=2,99 мин, M/z=594,46 (M+H)⁺.

Пример 60. 1-(6-(3,5-Дифтор-2-((4-(1-(2-метоксиацетил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота, натриевая соль

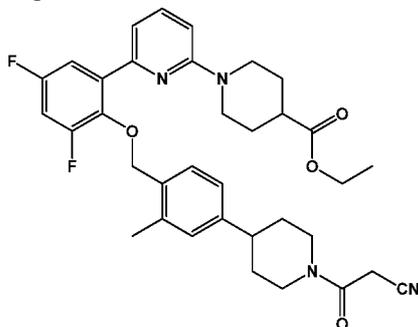


К раствору 1-(6-(3,5-дифтор-2-((4-(1-(2-метоксиацетил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (60 мг, 0,101 ммоль) в воде (5 мл) добавляли бикарбонат натрия (8,49 мг, 0,101 ммоль) в воде (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 20 мин и затем переносили в колбу для лиофилизации и лиофилизировали в течение 12 ч с получением указанного в заголовке соединения (59 мг, выход 94%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ/МС (а): время удерживания=2,42 мин, $M/z=594,26 (M+H)^+$.

1H ЯМР (CD_3OD , м.д.): 7,46 (дд, 1H), 7,29 (м, 1H), 7,05 (т, 2H), 7,02-6,94 (м, 3H), 6,76 (д, 1H), 4,84 (с, 2H), 4,62 (м, 1H), 4,34 (м, 2H), 4,19 (кв, 2H), 3,96 (м, 1H), 3,42 (с, 3H), 3,15 (м, 1H), 2,88 (м, 2H), 2,75 (м, 2H), 2,34 (м, 1H), 2,24 (с, 3H), 1,93 (м, 2H), 1,86 (м, 2H), 1,76-1,55 (м, 4H).

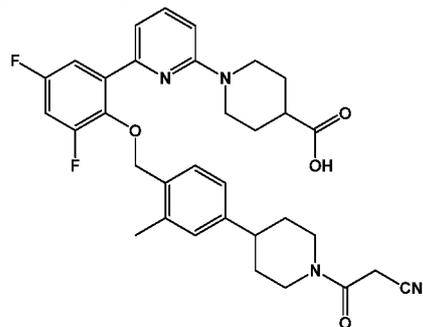
Пример 61. Этил 1-(6-(2-((4-(1-(2-цианоацетил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)-3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат



К перемешиваемому раствору этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (500 мг, 0,910 ммоль) в ацетонитриле (20 мл), перемешиваемому при 0°C, добавляли 2-цианоуксусную кислоту (93 мг, 1,092 ммоль) и NHTU (519 мг, 1,365 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем добавляли по каплям DIPEA (0,477 мл, 2,73 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч и затем разбавляли водой (20 мл). После экстрагирования EtOAc (3×30 мл) объединенную органическую фазу промывали водой (2×20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 100-200 меш элюировали $CH_2Cl_2/MeOH$ 99:1-98:2 для удаления неполярных примесей, затем $CH_2Cl_2/MeOH$ 95:5). Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, выход 56,0%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХМС (е): время удерживания=4,26 мин, $M/z=617,39 (M+H)^+$.

Пример 62. 1-(6-(2-((4-(1-(2-Цианоацетил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)-3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота



К перемешиваемому раствору этил 1-(6-(2-((4-(1-(2-цианоацетил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)-3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (350 мг, 0,568 ммоль) в THF (10 мл) добавляли триметилсиланолат калия (146 мг, 1,135 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при

40°C в течение 3 ч и затем охлаждали до 0°C. Значение pH довели до 5 с помощью 5% раствора лимонной кислоты и затем разбавляли водой (10 мл). После экстрагирования EtOAc (3×20 мл) объединенную органическую фазу промывали водой (2×20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали при помощи препаративной ВЭЖХ.

Условия препаративной ВЭЖХ.

Колонка: Xbridge C18 (30×250 мм, 5 мкм).

Подвижная фаза А: 5 мМ бикарбонат аммония (водн.); подвижная фаза В: ацетонитрил.

Способ: Т/% В=0/30, 10/60, 10,5/100, 18/100, 18,5/30.

Поток: 30 мл/мин.

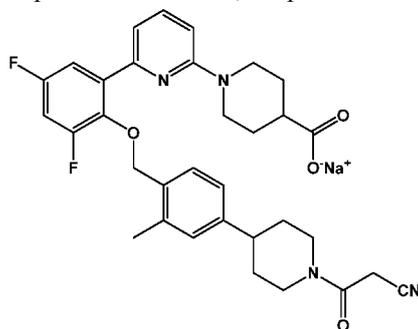
Растворимость: THF+ACN+МЕОН.

Объем фракции: 500 мл.

Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении для удаления ацетонитрила и затем добавляли EtOAc (20 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄, затем концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (95 мг, выход 27,5%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХМС (g): время удерживания= 4,8 мин, М/z= 589,2 (М+Н)⁺.

Пример 63. 1-(6-(2-((4-(1-(2-цианоацетил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)-3,5-дифторфенил)пиперидин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота, натриевая соль

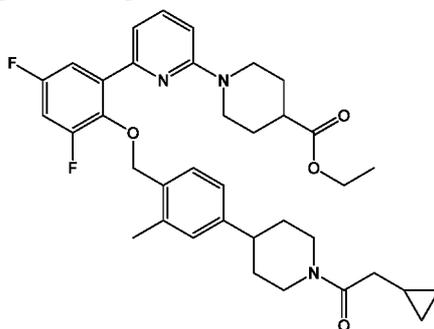


К раствору 1-(6-(2-((4-(1-(2-цианоацетил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)-3,5-дифторфенил)пиперидин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (95 мг, 0,161 ммоль) в воде (5 мл) добавляли бикарбонат натрия (13,56 мг, 0,161 ммоль) в воде (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 20 мин и затем переносили в колбу для лиофилизации и лиофилизировали в течение 12 ч с получением указанного в заголовке соединения (91 мг, выход 91%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХМС (а): время удерживания= 2,45 мин, М/z= 589,22 (М+Н)⁺.

¹H ЯМР (d₆-DMCO, м.д.): 7,49 (дд, 1H), 7,35 (м, 2H), 7,1 (д, 1H), 7,03 (м, 2H), 6,98 (м, 1H), 6,79 (д, 1H), 4,83 (с, 2H), 4,45 (м, 1H), 4,14-4 (м, 4H), 3,76 (м, 1H), 3,11 (м, 1H), 2,88 (м, 2H), 2,75-2,64 (м, 2H), 2,2 (с, 3H), 1,95 (м, 1H), 1,76-1,6 (м, 5H), 1,52-1,44 (м, 3H).

Пример 64. Этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиперидин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат

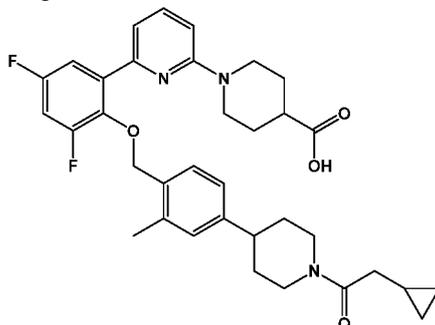


К раствору этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиперидин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (600 мг, 1,092 ммоль) в DMF (10 мл), перемешиваемому при 0°C, добавляли 2-циклопропилуксусную кислоту (131 мг, 1,310 ммоль) и HATU (623 мг, 1,637 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем добавляли по каплям DIPEA (0,572 мл, 3,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч и затем разделяли между водой (10 мл) и EtOAc (20 мл). Органическую фазу отделяли и водную фазу далее экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (2×20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 100-200 меш, сначала элюировали EtOAc/гексаном, 10:90-20:80 для удаления неполяр-

ных примесей, затем элюировали EtOAc/гексаном 80:20). Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, выход 53,3%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХМС (а): время удерживания= 3,19 мин, $M/z=6,26 (M+H)^+$.

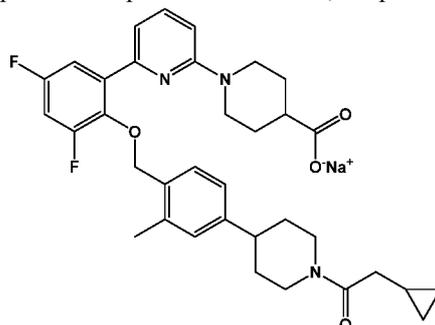
Пример 65. 1-(6-(2-((4-(1-(2-Циклопропилацетил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)-3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота



К раствору этил 1-(6-(2-((4-(1-(2-циклопропилацетил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)-3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (400 мг, 0,633 ммоль) в EtOH (10 мл) и воде (4 мл), перемешиваемому при 0°C, добавляли NaOH (1,266 мл, 1М раствор, 1,266 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем при 25°C в течение 12 ч и затем концентрировали при пониженном давлении для удаления этанола. Неочищенный продукт разбавляли водой (10 мл) и значение pH доводили до 5 с помощью 5% раствора лимонной кислоты. Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой (10 мл) и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (280 мг, выход 71,7%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХМС (е): время удерживания=3,22 мин, $M/z= 604,35 (M+H)^+$.

Пример 66. 1-(6-(2-((4-(1-(2-Циклопропилацетил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)-3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота, натриевая соль

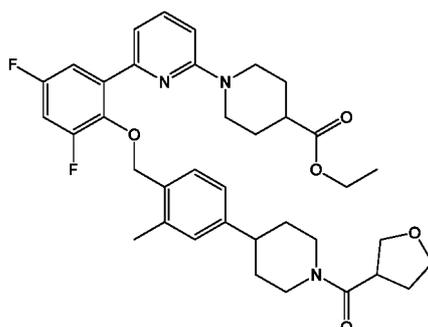


К раствору 1-(6-(2-((4-(1-(2-циклопропилацетил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)-3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (280 мг, 0,464 ммоль) в воде (10 мл) добавляли бикарбонат натрия (39,0 мг, 0,464 ммоль) в воде (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 20 мин, затем переносили в колбу для лиофилизации и лиофилизировали в течение 12 ч с получением указанного в заголовке соединения (248 мг, выход 84%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХМС (а): время удерживания=2,62 мин, $M/z=604,24 (M+H)^+$.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО, м.д.): 7,5 (т, 1H), 7,36 (м, 2H), 7,11 (д, 1H), 7,04 (м, 2H), 7 (д, 1H), 6,8 (д, 1H), 4,82 (с, 2H), 4,56 (м, 1H), 4,16 (м, 1H), 4,13 (м, 1H), 3,93 (м, 1H), 3,07 (м, 1H), 2,89 (м, 2H), 2,7 (м, 1H), 2,57 (м, 1H), 2,28 (д, 2H), 2,20 (с, 3H), 1,99 (м, 1H), 1,75 (м, 4H), 1,55-1,36 (м, 4H), 0,97 (м, 1H), 0,45 (м, 2H), 0,13 (м, 2H).

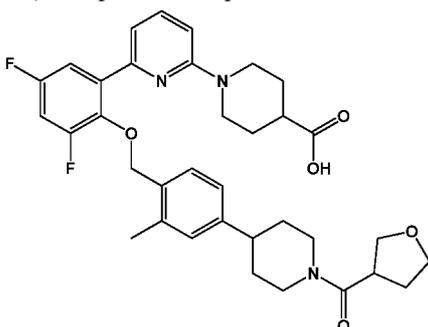
Пример 67. Этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(1-(тетрагидрофуран-3-карбонил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат



К раствору этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (600 мг, 1,092 ммоль) в DMF (10 мл), перемешиваемому при 0°C, добавляли тетрагидрофуран-3-карбоновую кислоту (152 мг, 1,310 ммоль) и HATU (623 мг, 1,637 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем добавляли по каплям DIPEA (0,572 мл, 3,27 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч и затем разделяли между водой (15 мл) и EtOAc (20 мл). Органическую фазу отделяли и водную фазу далее экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (2×20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 100-200 меш, сначала элюировали EtOAc/гексаном 10:90-20:80 для удаления неполярных примесей, и затем EtOAc/гексаном 85:15). Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, выход 41,4%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХМС (е): время удерживания= 4,77 мин, M/z=648,69 (M+H)⁺.

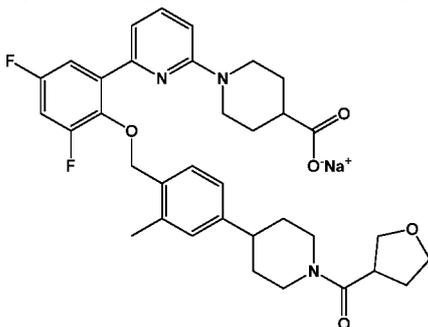
Пример 68. 1-(6-(3,5-Дифтор-2-((2-метил-4-(1-(тетрагидрофуран-3-карбонил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота



К раствору этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(1-(тетрагидрофуран-3-карбонил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (300 мг, 0,463 ммоль) в EtOH (10 мл) и воде (4 мл), перемешиваемому при 0°C, добавляли NaOH (0,926 мл, 1M раствор, 0,926 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем при 25°C в течение 12 ч и затем концентрировали при пониженном давлении для удаления этанола. Неочищенный продукт разбавляли водой (10 мл) и значение pH доводили до 5 с помощью 5% раствора лимонной кислоты. Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой (10 мл) и затем сушили с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, выход 84%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХМС (а): время удерживания=2,54 мин, M/z=620,20 (M+H)⁺.

Пример 69. 1-(6-(3,5-Дифтор-2-((2-метил-4-(1-(тетрагидрофуран-3-карбонил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота, натриевая соль



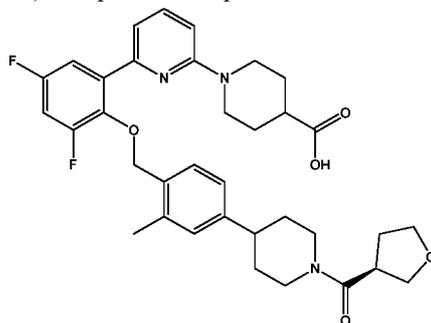
К раствору 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(1-(тетрагидрофуран-3-карбонил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (250 мг, 0,403 ммоль) в воде (10

мл) добавляли бикарбонат натрия (33,9 мг, 0,403 ммоль) в воде (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 20 мин и затем переносили в колбу для лиофилизации и лиофилизировали в течение 12 ч с получением указанного в заголовке соединения (190 мг, выход 71,6%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХМС (а): время удерживания=2,41 мин, $M/z=620,22 (M+H)^+$.

1H ЯМР (ДМСО- d_6 м.д.): 7,5 (т, 1H), 7,36 (м, 2H), 7,11 (д, 1H), 7,04 (м, 3H), 6,8 (д, 1H), 4,82 (с, 2H), 4,53 (м, 1H), 4,14 (м, 2H), 4,06 (м, 1H), 3,88 (м, 1H), 3,7 (м, 3H), 3,37 (м, 1H), 3,09 (м, 1H), 2,89 (м, 2H), 2,71 (м, 1H), 2,61 (м, 1H), 2,21 (с, 3H), 2,02 (м, 3H), 1,77 (м, 4H), 1,51 (м, 4H).

Пример 70. (S)-1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(1-(тетрагидрофуран-3-карбонил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота



1-(6-(3,5-Дифтор-2-((2-метил-4-(1-(тетрагидрофуран-3-карбонил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту (пример 69) очищали при помощи СФХ.

Условия препаративной СФХ.

Колонка/размеры: Lux Amylose-2 (250×30 мм, 5 мкм).

% CO_2 : 50,0%.

% соразвителя: 50,0% (100% IPA).

Общий поток: 100,0 г/мин.

Обратное давление: 100,0 бар.

УФ: 210 нм.

Время стека: 14,0 мин.

Загрузка/введение: 42,0 мг.

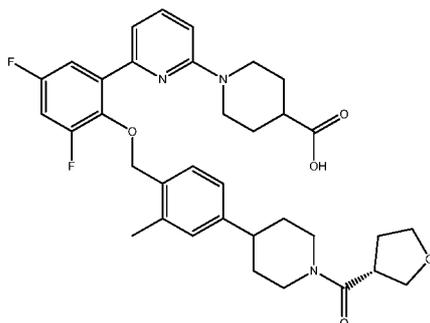
Растворимость: MeOH+ACN.

Первый элюированный энантиомер идентифицировали как (S)-энантиомер и получали в виде не совсем белого твердого вещества (по сравнению с (R)-энантиомером, полученным, как описано в примере 69, начиная с (R)-тетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты).

ЖХ/МС (i): время удерживания=3,86 мин, $M/z=620,23 (M+H)^+$.

Хиральная ВЭЖХ (а): чистота=99,16%, время удерживания=2,95 мин.

Пример 71. (R)-1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(1-(тетрагидрофуран-3-карбонил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота



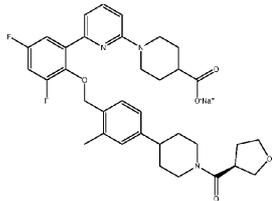
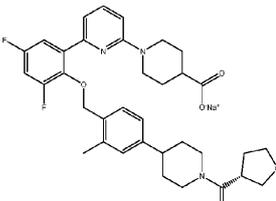
Второй элюированный энантиомер идентифицировали как (R)-энантиомер и получали в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ/МС (i): время удерживания=3,91 мин, $M/z=620,35 (M+H)^+$.

Хиральная ВЭЖХ (а): чистота=99,56%, время удерживания=4,99 мин.

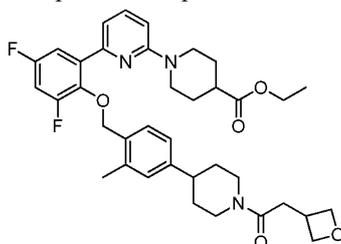
Примеры 72 и 73.

Следующие примеры получали с использованием процедуры, аналогичной описанной для примера 69.

Пр.	Название	Хиральная ВЭЖХ	ЖХ/МС	¹ H ЯМР (м.д.)
72	 <p>(S)-1-(6-(3,5-дифтор-2-</p>	(а) чистота: 99,59%, время удерживания= 3,77 мин; э.и.: 99,18%	(i) время удерживания= 3,89 мин, M/z=620,29 (M+H) ⁺	¹ H ЯМР (d6-DMCO, м.д.): 7,5 (дд, 1H), 7,36 (м, 2H), 7,11 (д, 1H),
	((2-метил-4-(1-(тетрагидрофуран-3-карбонил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота, натриевая соль			7,05 (м, 2H), 7,01 (д, 1H), 6,8 (д, 1H), 4,82 (с, 2H), 4,52 (м, 1H), 4,16 (м, 1H), 4,13 (м, 1H), 4,06 (м, 1H), 3,88 (м, 1H), 3,77- 3,65 (м, 3H), 3,37 (м, 1H), 3,09 (м, 1H), 2,89 (м, 2H), 2,72 (м, 1H), 2,61 (м, 1H), 2,2 (с, 3H), 2,07- 1,96 (м, 3H), 1,78 (м, 4H), 1,54-1,4 (м, 4H)
73	 <p>(R)-1-(6-(3,5-дифтор-2-</p>	(b) чистота: 99,77%, время удерживания= 6,84 мин; э.и.: 99,545%	(i) время удерживания =3,96 мин, M/z=620,35 (M+H) ⁺	¹ H ЯМР (d6-DMCO, м.д.): 7,5 (т, 1H), 7,36 (м, 2H), 7 (д, 1H), 7,04 (м, 3H),

(тетрагидрофуран-3-карбонил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота, натриевая соль N36162-70-1	6,8	(д,
	1H),	4,82
	(с,	2H),
	4,54	(м,
	1H),	4,15
	(м,	1H),
	4,12	(м,
	1H),	4,06
	(м,	1H),
	3,88	(м,
	1H),	3,7
	(м,	3H),
	3,37	(м,
	1H),	3,1
	(м,	1H),
	2,89	(м,
	2H),	2,72
	(м,	1H),
	2,61	(м,
	1H),	2,21
(с,	3H),	
2,05-1,95	(м,	
(м,	3H),	
1,76	(м,	
4H),	1,55-	
1,45	(м,	
4H)		

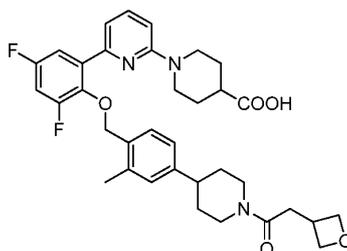
Пример 74. Этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(1-(2-(оксетан-3-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат



К раствору этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (450 мг, 0,819 ммоль) в DMF (10 мл), перемешиваемому при 0°C, добавляли литий-2-(оксетан-3-ил)ацетат (150 мг, 1,228 ммоль) и NATU (467 мг, 1,228 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем добавляли по каплям DIPEA (0,429 мл, 2,456 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч и затем разделяли между водой (10 мл) и EtOAc (20 мл). Органическую фазу отделяли и водную фазу далее экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (2×20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 100-200 меш, сначала элюировали CH₂Cl₂/MeOH 99:1-98:2, для удаления неполярных примесей, затем элюировали CH₂Cl₂/MeOH 95:5). Чистые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (230 мг, выход 26,5%) в виде липкого твердого вещества.

ЖХМС (f): время удерживания=4,409 мин, M/z=648,0 (M+H)⁺.

Пример 75. 1-(6-(3,5-Дифтор-2-((2-метил-4-(1-(2-(оксетан-3-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота



К раствору этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(1-(2-(оксетан-3-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (230 мг, 0,355 ммоль) в EtOH (10 мл) и воде (2 мл), перемешиваемому при 0°C, добавляли NaOH (0,710 мл, раствор 1М, 0,710 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем при 25°C в течение 12 ч и затем концентрировали при пониженном давлении для удаления EtOH. Неочищенный продукт разбавляли водой (10 мл) и значение pH доводили до 5 с помощью 5% раствора лимонной кислоты. Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой (10 мл) и сушили в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи препаративной ВЭЖХ.

Условия метода препаративной ВЭЖХ.

Колонка: XBridge C 18 (75×4,6 мм, 3,5 мкм).

Подвижная фаза: А: 5 мМ бикарбонат аммония, В: ACN.

Градиент: время/% В: 0/5, 0,8/5, 5/50, 9/98, 12/98, 12,1/5, 15/5.

Температура колонки: температура окружающей среды.

Скорость потока: 0,8 мл/мин.

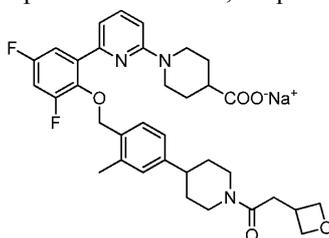
Разбавитель: ACN.

Объем фракции: 350 мл.

Чистые фракции собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, выход 30,3%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХМС (е): время удерживания=3,03 мин, M/z=620,48 (M+H)⁺.

Пример 76. 1-(6-(3,5-Дифтор-2-((2-метил-4-(1-(2-(оксетан-3-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота, натриевая соль

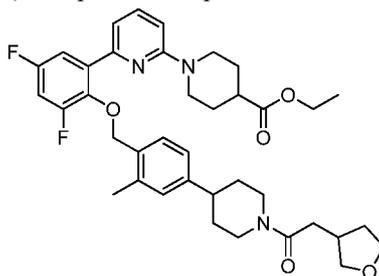


К раствору 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(1-(2-(оксетан-3-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (70 мг, 0,113 ммоль) в воде (10 мл) добавляли бикарбонат натрия (9,49 мг, 0,113 ммоль) в воде (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 20 мин и затем переносили в колбу для лиофилизации и лиофилизировали в течение 12 ч с получением указанного в заголовке соединения (55 мг, выход 70,5%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХМС (а): время удерживания=2,43 мин, M/z=620,22 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (d₆-DMCO, м.д.): 7,5 (дд, 1H), 7,36 (м, 2H), 7,11 (д, 1H), 7,03 (м, 3H), 6,8 (д, 1H), 4,82 (с, 2H), 4,66 (дд, 2H), 4,49 (м, 1H), 4,27 (м, 2H), 4,16 (м, 1H), 4,12 (м, 1H), 3,96 (м, 1H), 3,23 (м, 1H), 3,07 (м, 1H), 2,89 (м, 2H), 2,77 (м, 2H), 2,70 (м, 1H), 2,56 (м, 1H), 2,2 (с, 3H), 1,98 (м, 1H), 1,75 (м, 4H), 1,57-1,37 (м, 4H).

Пример 77. Этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(1-(2-(тетрагидрофуран-3-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат

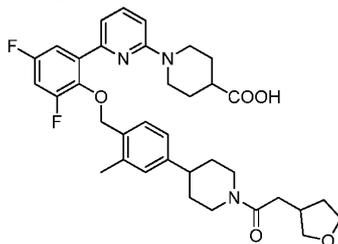


К перемешиваемому раствору этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (500 мг, 0,910 ммоль) в DMF (7 мл), пе-

ремешиваемому при 0°C, добавляли 2-(тетрагидрофуран-3-ил)уксусную кислоту (142 мг, 1,092 ммоль) и ВОР-С1 (347 мг, 1,365 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем по каплям добавляли DIPEA (0,477 мл, 2,73 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч и затем разделяли между водой (10 мл) и EtOAc (20 мл). Органическую фазу отделяли и водную фазу далее экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (2×20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (с использованием силикагеля 100-200 меш, сначала элюировали EtOAc/гексаном 10:90-20:80 для удаления неполярных примесей, затем EtOAc/гексаном 8:2). Чистые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, выход 49,8%) в виде липкого твердого вещества.

ЖХМС (а): время удерживания=3,01 мин, M/z=662,34 (M+H)⁺.

Пример 78. 1-(6-(3,5-Дифтор-2-((2-метил-4-(1-(2-(тетрагидрофуран-3-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота



К раствору этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(1-(2-(тетрагидрофуран-3-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (400 мг, 0,604 ммоль) в THF (15 мл) добавляли триметилсиланолат калия (155 мг, 1,209 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 3 ч и затем охлаждали до 0°C. Значение pH доводили до 5 с помощью 5% раствора лимонной кислоты и реакционную смесь затем разделяли между водой (10 мл) и EtOAc (25 мл). Органическую фазу отделяли и водную фазу далее экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (2×10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали при помощи препаративной ВЭЖХ.

Условия способа препаративной ВЭЖХ.

Колонка: XBridge C18 (75×4,6 мм, 3,5 мкм).

Подвижная фаза: А: 5 мМ бикарбонат аммония, В: ACN.

Градиент: время/% В: 0/5, 0,8/5, 5/50, 9/98, 12/98, 12,1/5, 15/5.

Температура колонки: температура окружающей среды.

Скорость потока: 0,8 мл/мин.

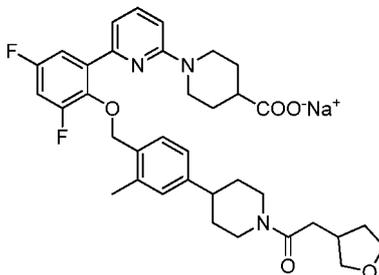
Разбавитель: ACN.

Объем фракции: 250 мл.

Собранные фракции лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, выход 23,07%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХМС (а): время удерживания=2,55 мин, M/z=634,23 (M+H)⁺.

Пример 79. 1-(6-(3,5-Дифтор-2-((2-метил-4-(1-(2-(тетрагидрофуран-3-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота, натриевая соль



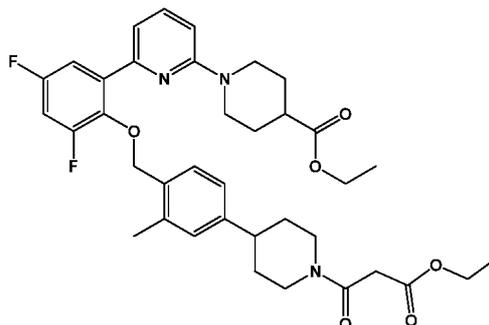
К раствору 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(1-(2-(тетрагидрофуран-3-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (90 мг, 0,142 ммоль) в воде (10 мл) добавляли бикарбонат натрия (11,93 мг, 0,142 ммоль) в воде (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 20 мин и затем переносили в колбу для лиофилизации и лиофилизировали в течение 12 ч с получением указанного в заголовке соединения (92 мг, выход 98%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХМС (а): время удерживания=2,49 мин, M/z=634,26 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (DMCO-d₆ м.д.): 7,5 (дд, 1H), 7,36 (м, 2H), 7,11 (д, 1H), 7,04 (м, 2H), 7 (д, 1H), 6,8 (д, 1H), 4,82 (с, 2H), 4,53 (м, 1H), 4,16 (м, 1H), 4,13 (м, 1H), 3,96 (м, 1H), 3,83 (м, 1H), 3,71 (м, 1H), 3,62 (м, 1H), 3,24 (м, 1H), 3,07 (м, 1H), 2,89 (м, 2H), 2,7 (м, 1H), 2,57 (м, 2H), 2,46 (м, 2H), 2,2 (с, 3H), 2 (м, 2H), 1,75 (м,

4H), 1,55-1,38 (м, 5H).

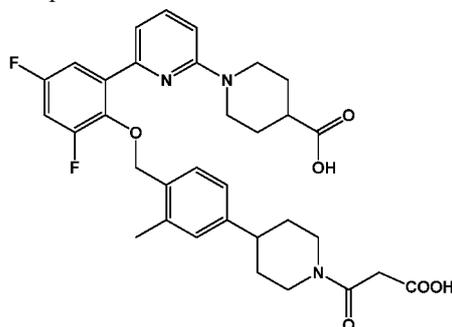
Промежуточное соединение 17: этил 1-(6-(2-((4-(1-(3-этокси-3-оксопропаноил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)-3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат



К раствору этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (600 мг, 1,092 ммоль) в DMF (5 мл), перемешиваемому при 0°C, добавляли 3-этокси-3-оксопропановую кислоту, литиевую соль (182 мг, 1,310 ммоль) и HATU (623 мг, 1,637 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем по каплям добавляли DIPEA (0,572 мл, 3,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч и затем разделяли между водой (15 мл) и EtOAc (20 мл). Органическую фазу отделяли и водную фазу далее экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (2×20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (используя силикагель 100-200 меш, сначала элюировали EtOAc/гексаном 10:90-20:80 для удаления неполярных примесей и затем EtOAc/гексаном 85:15). Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, выход 37,3%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХМС (а): время удерживания=3,08 мин, M/z=664,54 (M+H)⁺.

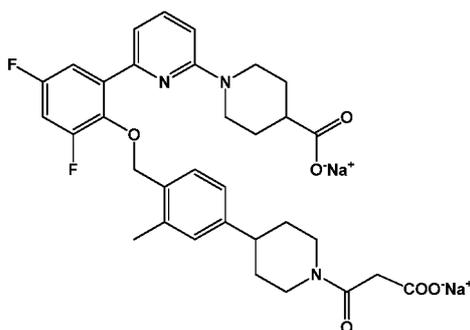
Пример 80. 1-(6-(2-((4-(1-(2-Карбоксиацетил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)-3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота



К перемешиваемому раствору этил 1-(6-(2-((4-(1-(3-этокси-3-оксопропаноил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)-3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (250 мг, 0,377 ммоль) в THF (15 мл) добавляли триметилсиланолат калия (193 мг, 1,507 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 3 ч и затем охлаждали до 0°C. Значение pH довели до 5 с помощью 5% раствора лимонной кислоты. Смесь разделяли между водой (10 мл) и EtOAc (20 мл) и органическую фазу отделяли. Водную фазу далее экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (2×20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, 73,1% выход) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХМС (а): время удерживания=2,40 мин, M/z=608,14 (M+H)⁺.

Пример 81. 1-(6-(2-((4-(1-(2-Карбоксиацетил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)-3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота, ди-натриевая соль.

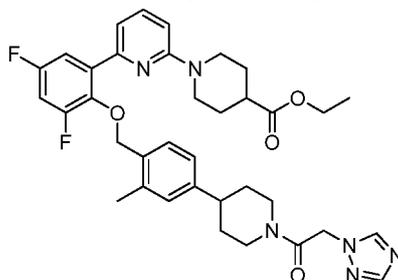


К раствору 1-(6-(2-((4-(1-(2-карбоксияцетил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)-3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (180 мг, 0,296 ммоль) в воде (10 мл) добавляли бикарбонат натрия (49,8 мг, 0,592 ммоль) в воде (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 20 мин и затем переносили в колбу для лиофилизации и лиофилизировали в течение 12 ч с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, выход 88%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХМС (а): время удерживания=2,25 мин, $M/z=608,20 (M+H)^+$.

1H ЯМР (ДМСО- d_6 м.д.): 7,5 (дд, 1H), 7,35 (м, 2H), 7,02 (м, 4H), 6,79 (д, 1H), 4,82 (с, 2H), 4,5 (м, 1H), 4,14 (м, 1H), 4,11 (м, 1H), 4,04 (м, 1H), 2,97 (м, 3H), 2,87 (м, 2H), 2,66 (м, 2H), 2,19 (с, 3H), 1,98 (м, 1H), 1,77-1,66 (м, 5H), 1,56-1,45 (м, 3H).

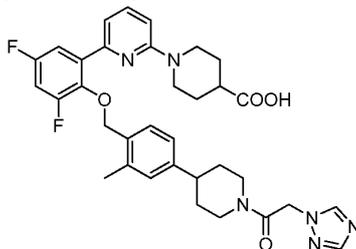
Пример 82. Этил 1-(6-(2-((4-(1-(2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)-3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат



К раствору этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (600 мг, 1,092 ммоль) в DMF (5 мл), перемешиваемому при 0°C, добавляли 2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)уксусную кислоту, гидрхлорид (214 мг, 1,310 ммоль) и HATU (623 мг, 1,637 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем по каплям добавляли DIPEA (0,953 мл, 5,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч и затем добавляли EtOAc (50 мл) и промывали холодной водой (5×20 мл). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 100-200 меш, элюировали $CH_2Cl_2/MeOH$, 98:2-97:3 для удаления неполярных примесей, затем $CH_2Cl_2/MeOH$, 97:3-96:4). Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (370 мг, выход 47,0%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХМС (h): время удерживания=3,22 мин, $M/z=659,1 (M+H)^+$.

Пример 83. 1-(6-(2-((4-(1-(2-(1H-1,2,4-Триазол-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)-3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота

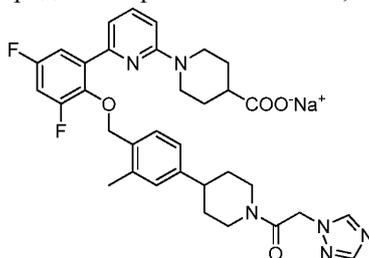


К раствору этил 1-(6-(2-((4-(1-(2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)-3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (300 мг, 0,455 ммоль) в EtOH (15 мл), перемешиваемому при 0°C, добавляли по каплям NaOH (1,366 мл, 1M раствор, 1,366 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч и затем концентрировали при пониженном давлении для удаления летучих веществ. Сырой продукт растворяли в воде (10 мл) и промывали диэтиловым эфиром (3×15 мл). Затем водную фазу подкисляли 5% раствором лимонной кислоты до зна-

чения pH 5 при 0°C и затем экстрагировали EtOAc (3×15 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 230-400 меш, элюировали CH₂Cl₂/MeOH, 99:1 для удаления неполярных примесей, затем CH₂Cl₂/MeOH 98/2-95/5). Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, выход 35,8%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (ε): время удерживания=2,98 мин, M/z=631,44 (M+H)⁺.

Пример 84. 1-(6-(2-((4-(1-(2-(1H-1,2,4-Триазол-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)-3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота, натриевая соль

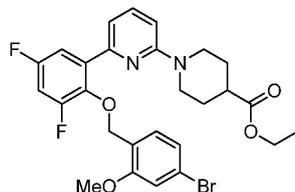


К раствору 1-(6-(2-((4-(1-(2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)-3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (110 мг, 0,174 ммоль) в воде (10 мл) добавляли бикарбонат натрия (14,65 мг, 0,174 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 5 мин и затем переносили в колбу для лиофилизации и лиофилизировали в течение 16 ч с получением указанного в заголовке соединения (98 мг, выход 85%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХМС (α): время удерживания=2,29 мин, M/z=631,24 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (d₆-DMCO, м.д.): 8,47 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,5 (дл, 1H), 7,36 (м, 2H), 7,11 (д, 1H), 7,03 (м, 3H), 6,8 (д, 1H), 5,31 (кв, 2H), 4,84 (с, 2H), 4,45 (м, 1H), 4,15 (м, 1H), 4,12 (м, 1H), 4,01 (м, 1H), 3,17 (м, 1H), 2,88 (м, 2H), 2,72 (м, 2H), 2,21 (с, 3H), 1,97 (м, 1H), 1,82-1,65 (м, 5H), 1,53-1,45 (м, 3H).

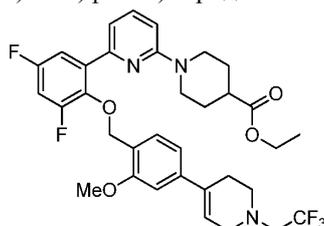
Промежуточное соединение 18: этил 1-(6-(2-((4-бром-2-метоксибензил)окси)-3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат



К раствору этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-гидроксифенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (2 г, 5,52 ммоль) в ацетоне (50 мл), перемешиваемому в атмосфере азота при 25°C, добавляли Cs₂CO₃ (3,60 г, 11,04 ммоль), затем 4-бром-1-(бромметил)-2-метилбензол (2,318 г, 8,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч, затем охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растворяли в воде (25 мл). После экстрагирования EtOAc (3×35 мл), объединенную органическую фазу промывали водой (25 мл), затем насыщенным раствором NaCl (водн. 30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 100-200 меш, элюировали EtOAc/гексан 4:96-6:94 для удаления неполярных примесей, затем EtOAc/гексан 8:92-10:90). Чистые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г, выход 58,1%) в виде бесцветной смолы.

ЖХМС (ε): время удерживания=4,56 мин, M/z=561,27-563,29 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 19: этил 1-(6-(2-((4-бром-2-метоксибензил)окси)-3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат

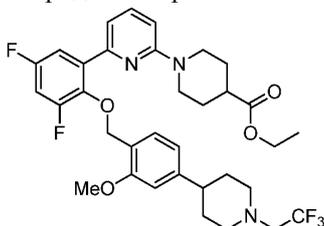


К раствору этил 1-(6-(2-((4-бром-2-метоксибензил)окси)-3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (775 мг, 1,38 ммоль) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина (703 мг, 2,416 ммоль) в DME (15 мл) и воде (0,25 мл) добавляли Na₂CO₃ (293 мг, 2,76 ммоль). Аргон продували через реакционную смесь в течение 20 мин и затем добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (160 мг, 0,138 ммоль). После продувки аргон

в течение дополнительных 5 мин реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч, затем охлаждали, фильтровали через слой целита и промывали EtOAc (3×25 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 100-200 меш, элюировали EtOAc/гексан 8:92-10:90 для удаления неполярных примесей и затем EtOAc/гексан 12:88-16:84). Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, выход 39,0%) в виде бесцветной смолы.

ЖХМС (e): время удерживания=4,72 мин, M/z=646,43 (M+H)⁺.

Пример 85. Этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метокси-4-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат



К раствору этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метокси-4-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (400 мг, 0,620 ммоль) в EtOAc (10 мл) добавляли оксид платины(IV) (40 мг, 0,176 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали под давлением водорода в течение 6 ч и затем фильтровали через слой целита и промывали EtOAc (3×5 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 100-200 меш, элюировали EtOAc/гексан 2:98-3:97 для удаления неполярных примесей, затем EtOAc/гексаном 4:96-7:93). Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении. Продукт затем очищали препаративной ВЭЖХ.

Условия препаративной ВЭЖХ.

Подвижная фаза А: 10 mM бикарбонат аммония (водн.), подвижная фаза В: ацетонитрил.

Колонка: X Bridge C18 (50×19 мм, 10 мкм).

Способ: изократический (А:В)=15:85.

Поток: 17 мл/мин.

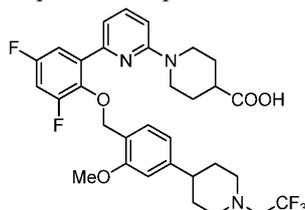
Растворимость: ACN+ вода+ THF.

Объем: 250 мл.

Собранные фракции лиофилизировали в течение 16 ч с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, выход 22,41%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (f): время удерживания=5,13 мин, M/z=647,9 (M+H)⁺.

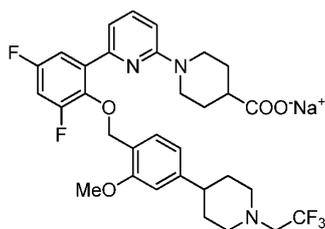
Пример 86. 1-(6-(3,5-Дифтор-2-((2-метокси-4-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота



К раствору этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метокси-4-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (90 мг, 0,139 ммоль) в THF (0,5 мл) и воде (0,1 мл), перемешиваемому при 0°C, добавляли NaOH (0,139 мл, 1M раствор, 0,139 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч и затем концентрировали при пониженном давлении для удаления летучих веществ. Сырой продукт растворяли в воде (5 мл) и промывали диэтиловым эфиром (3×15 мл). Затем водную фазу подкисляли 5% раствором лимонной кислоты до значения pH 5 при 0°C. Полученный осадок отфильтровывали, промывали холодной водой и сушили в высоком вакууме с получением указанного в заголовке соединения (75 мг, выход 86%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (e): время удерживания=3,46 мин, M/z=620,41 (M+H)⁺.

Пример 87. 1-(6-(3,5-Дифтор-2-((2-метокси-4-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота, натриевая соль

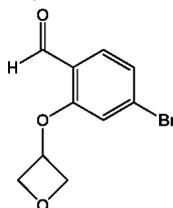


К раствору 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метокси-4-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (75 мг, 0,121 ммоль) в воде (5 мл) добавляли бикарбонат натрия (10,17 мг, 0,121 ммоль) в воде (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 20 мин и затем ее переносили в колбу для лиофилизации и лиофилизировали в течение 12 ч с получением указанного в заголовке соединения (69 мг, выход 85%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХМС (а): время удерживания=2,72 мин, $M/z=620,22 (M+H)^+$.

1H ЯМР (ДМСО- d_6 м.д.): 7,48 (т, 1H), 7,39 (м, 1H), 7,33 (м, 1H), 7,13 (д, 2H), 6,77 (м, 3H), 4,85 (с, 2H), 4,15 (м, 1H), 4,12 (м, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,18 (кв, 2H), 3,01 (м, 2H), 2,88 (м, 2H), 2,44 (м, 3H), 1,99 (м, 1H), 1,78-1,62 (м, 6H), 1,5 (м, 2H).

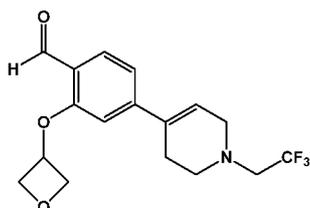
Промежуточное соединение 20: 4-бром-2-(оксетан-3-илокси)бензальдегид



К раствору 4-бром-2-гидроксибензальдегида (3 г, 14,92 ммоль) в DMF (15 мл), перемешиваемому в атмосфере азота, добавляли CS_2CO_3 (9,73 г, 29,8 ммоль) и затем 3-бромоксетан (3,07 г, 22,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч, затем охлаждали и разделяли между водой (20 мл) и EtOAc (30 мл). Органическую фазу отделяли и водную фазу далее экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и затем концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (3 г, выход 78%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХМС (е): время удерживания=2,48 мин, $M/z=255,13 (M+H)^+$.

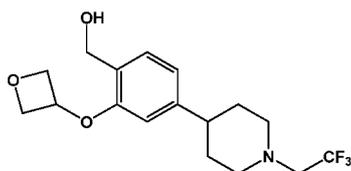
Промежуточное соединение 21: 2-(оксетан-3-илокси)-4-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)бензальдегид



К перемешиваемому раствору 4-бром-2-(оксетан-3-илокси)бензальдегида (1 г, 3,89 ммоль) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина (1,699 г, 5,83 ммоль) в DME (10 мл) и воде (2 мл) добавляли частями Na_2CO_3 (0,825 г, 7,78 ммоль). После добавления реакцию смесь продували аргоном в течение 30 мин и затем добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (0,449 г, 0,389 ммоль). Реакционную смесь дополнительно продували газообразным аргоном в течение 30 мин, а затем перемешивали при 100°C в течение 18 ч и охлаждали. Нерастворимый материал фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток разделяли между EtOAc (50 мл) и водой (20 мл). Органическую фазу отделяли и водный слой далее экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 100-200 меш (2 г), сначала элюировали EtOAc/гексаном 6:94 для удаления неполярных примесей, и затем EtOAc/гексаном 15:85). Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, выход 57,4%) в виде коричневой жидкости.

ЖХМС (а): время удерживания=2,25 мин, $M/z=342,03 (M+H)^+$.

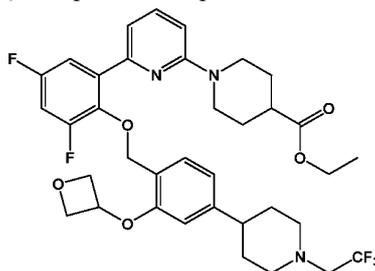
Промежуточное соединение 22: (2-(оксетан-3-илокси)-4-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)фенил)метанол



К раствору 2-(оксетан-3-илокси)-4-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)бензальдегида (800 мг, 2,344 ммоль) в EtOAc (10 мл), перемешиваемому при 0°C в атмосфере азота, осторожно добавляли оксид платины(IV) (80 мг, 0,352 ммоль). После добавления реакцию смесь затем перемешивали под давлением водорода при 25°C в течение 16 ч. Катализатор отфильтровывали на слое целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, выход 48%) в виде бесцветной жидкости.

ЖХМС (а): время удерживания=1,55 мин, M/z=346,21 (M+H)⁺.

Пример 88. Этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-(оксетан-3-илокси)-4-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат



К раствору этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-гидроксифенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (500 мг, 1,380 ммоль), (2-(оксетан-3-илокси)-4-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)фенил)метанола (572 мг, 1,656 ммоль) и трифенилфосфина (3619 мг, 13,80 ммоль) в THF (25 мл), перемешиваемому в атмосфере азота при 25°C, добавляли по каплям раствор DEAD (2,185 мл, 13,80 ммоль) в THF (25 мл) в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч, затем гасили водой (10 мл). Добавляли этилацетат (15 мл). Органическую фазу отделяли и водную фазу далее экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали при помощи препаративной ВЭЖХ.

Условия препаративной ВЭЖХ.

Колонка: xbridge (50×19).

Подвижная фаза А: 10 мМ бикарбонат аммония (водн.).

Подвижная фаза В: ацетонитрил.

Способ: изократический (А:В)=25:75.

Поток: 18 мл/мин.

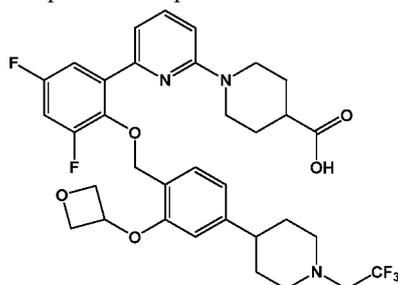
Растворимость: ACN+THF+центрифуга.

Объем фракции: 250 мл.

Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении для удаления ACN. После экстрагирования EtOAc (20 мл) органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении указанное в заголовке соединения (130 мг, выход 13,30%) в виде липкого твердого вещества.

ЖХМС (а): время удерживания=3,51 мин, M/z=690,3 (M+H)⁺.

Пример 89. 1-(6-(3,5-Дифтор-2-((2-(оксетан-3-илокси)-4-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота

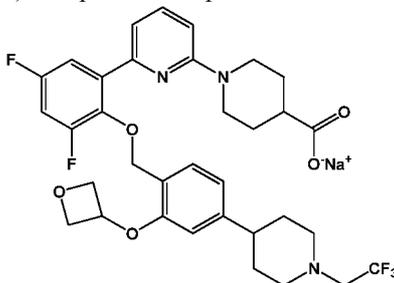


К перемешиваемому раствору этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-(оксетан-3-илокси)-4-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (130 мг, 0,188 ммоль) в EtOH (3 мл) при 0°C добавляли NaOH (0,377 мл, 1М раствор, 0,377 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем при 25°C в течение 12 ч и затем концентрировали

при пониженном давлении. Неочищенный остаток разбавляли водой (10 мл) и значение pH довели до 5 с помощью 5% раствора лимонной кислоты (5 мл). Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой (10 мл) и затем сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, выход 55,1%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХМС (е): время удерживания=3,49 мин, $M/z=662,68 (M+H)^+$.

Пример 90. 1-(6-(3,5-Дифтор-2-((2-(оксетан-3-илокси)-4-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота, натриевая соль

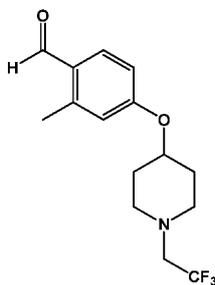


К раствору 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-(оксетан-3-илокси)-4-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (70 мг, 0,106 ммоль) в воде (5 мл) добавляли бикарбонат натрия (8,89 мг, 0,106 ммоль) в воде (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 20 мин и затем переносили в колбу для лиофилизации и лиофилизировали в течение 12 ч с получением указанного в заголовке соединения (63 мг, выход 86%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХМС (е): время удерживания=3,36 мин, $M/z=662,61 (M+H)^+$.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО, м.д.): 7,47 (т, 1H), 7,39 (м, 1H), 7,33 (м, 1H), 7,19 (д, 1H), 7,13 (д, 1H), 6,78 (т, 2H), 6,35 (с, 1H), 5,16 (м, 1H), 4,9 (с, 2H), 4,84 (т, 2H), 4,36 (м, 2H), 4,14 (м, 1H), 4,11 (м, 1H), 3,18 (кв, 2H), 2,99 (м, 2H), 2,88 (м, 2H), 2,42 (м, 3H), 1,98 (м, 1H), 1,77 (м, 2H), 1,64 (м, 4H), 1,5 (м, 2H).

Промежуточное соединение 23: 2-метил-4-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)окси)бензальдегид

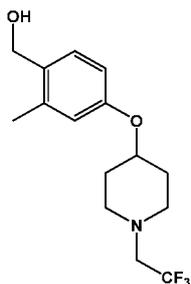


К раствору 4-гидрокси-2-метилбензальдегида (2 г, 14,69 ммоль), 1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ола (4,04 г, 22,03 ммоль) и трифенилфосфина (7,71 г, 29,4 ммоль) в THF (50 мл) добавляли DIAD (5,94 г, 29,4 ммоль) в течение 10 мин при 0°C.

Затем реакционную смесь перемешивали при 25°C в атмосфере азота в течение 3 ч и затем разделяли между водой (30 мл) и EtOAc (50 мл). Органическую фазу отделяли и водную фазу далее экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 100-200 меш, сначала элюировали EtOAc/гексаном 6:94 для удаления неполярных примесей, и затем EtOAc/гексаном 15:85). Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, выход 27,4%) в виде коричневой жидкости.

ЖХМС (а): время удерживания=2,37 мин, $M/z=302,29 (M+H)^+$.

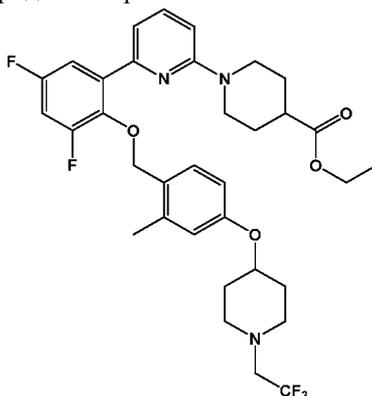
Промежуточное соединение 24: (2-метил-4-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)метанол



К раствору 2-метил-4-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)окси)бензальдегида (1,2 г, 3,98 ммоль) в EtOH (30 мл), перемешиваемому при 0°C, добавляли частями NaBH₄ (0,301 г, 7,97 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч и затем добавляли холодную воду (5 мл). Растворители удаляли при пониженном давлении. К неочищенному продукту добавляли воду (15 мл). После экстрагирования EtOAc (3×25 мл) объединенную органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 230-400 меш, элюировали EtOAc/гексаном 12:88-14:86). Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (900 мг, выход 67,5%) в виде бесцветной смолы.

ЖХМС (e): время удерживания=3,44 мин, M/z=304,29 (M+H)⁺.

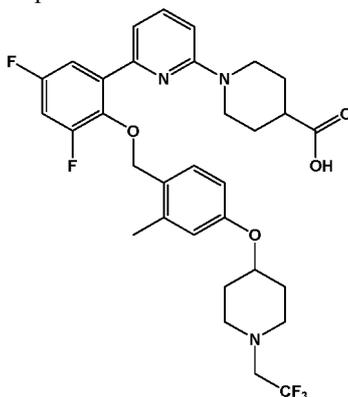
Пример 91. Этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)окси)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат



К раствору этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-гидроксифенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (1 г, 2,76 ммоль), (2-метил-4-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)окси)фенил)метанола (0,837 г, 2,76 ммоль) и трифенилфосфина (7,24 г, 27,6 ммоль) в THF (50 мл), перемешиваемому в атмосфере азота при 25°C, по каплям добавляли раствор DEAD (4,37 мл, 27,6 ммоль) в THF (50 мл) в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч и затем разделяли между водой (20 мл) и EtOAc (30 мл). Органическую фазу отделяли и водную фазу далее экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 100-200 меш, сначала элюировали EtOAc/гексаном 2:98-3:97 для удаления неполярных примесей и затем EtOAc/гексаном 10:90). Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,7 г, выход 54,3%) в виде коричневой жидкости.

ЖХМС (a): время удерживания=3,86 мин, M/z=648,3 (M+H)⁺.

Пример 92. 1-(6-(3,5-Дифтор-2-((2-метил-4-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)окси)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота



К раствору этил 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)окси)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (500 мг, 0,772 ммоль) в EtOH (10 мл) и воде (3 мл), перемешиваемому при 0°C, добавляли NaOH (3,09 мл, 1M раствор, 3,09 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем при 25°C в течение 12 ч и затем концентрировали при пониженном давлении для удаления EtOH. Неочищенный продукт разбавляли водой (10 мл) и значение pH доводили до 5 с помощью 5% раствора лимонной кислоты. Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой (10 мл), затем n-пентаном (10 мл) и высушивали. Неочищенный продукт очищали при помощи препаративной ВЭЖХ.

Условие препаративной ВЭЖХ.

Колонка: XTERRA C18 (19×250 мм, 10 мкм).

Подвижная фаза А: 5 мМ бикарбонат аммония (водн.).

Подвижная фаза В: ACN.

Способ: 0/20, 1/20, 10/80, 10,5/100.

Поток: 18 мл/мин.

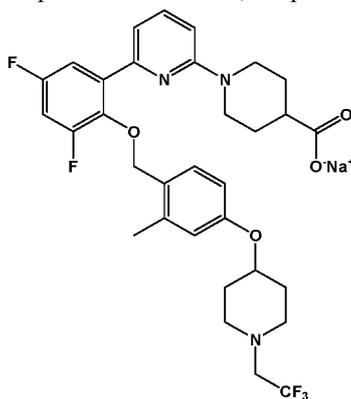
Растворимость: ACN+THF+центрифуга.

Объем фракции: 250 мл.

Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении для удаления ACN. Добавляли EtOAc (20 мл) и органическую фазу отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, выход 8,36%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХМС (е): время удерживания=3,44 мин, M/z= 618,59 (M-H).

Пример 93. 1-(6-(3,5-Дифтор-2-((2-метил-4-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)окси)бензил)окси)фенил)пиперидин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота, натриевая соль



К раствору 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)окси)бензил)окси)фенил)пиперидин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (40 мг, 0,065 ммоль) в воде (5 мл) добавляли бикарбонат натрия (5,42 мг, 0,065 ммоль) в воде (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 20 мин и затем переносили в колбу для лиофилизации и лиофилизировали в течение 12 ч с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, выход 79%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХМС (е): время удерживания=3,93 мин, M/z=620,60 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (DMCO-d₆ м.д.): 7,5 (дд, 1H), 7,34 (м, 2H), 7,05 (м, 2H), 6,81 (д, 1H), 6,75 (д, 1H), 6,69 (дд, 1H), 4,77 (с, 2H), 4,37 (м, 1H), 4,16 (м, 1H), 4,13 (м, 1H), 3,19 (кв, 2H), 2,9 (м, 2H), 2,83 (м, 2H), 2,56 (м, 2H), 2,19 (с, 3H), 1,99 (м, 1H), 1,88 (м, 2H), 1,78 (м, 2H), 1,65-1,47 (м, 4H).

Биологические примеры

Анализ биологической активности на основе клеток.

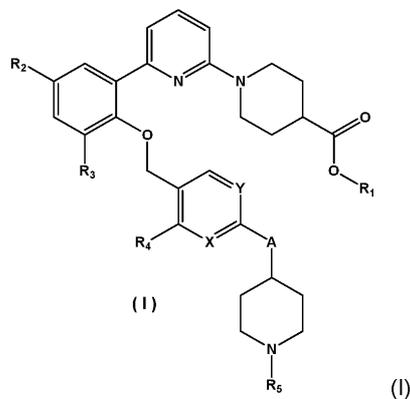
Активность растворимой гуанилатциклазы (sGC) тестировали в анализе, основанном на измерении фосфорилирования субстрата протеинкиназы G (PKG), стимулированного вазодилатором фосфопротеина (VASP), в гладкомышечных клетках аорты крысы. Первичные гладкомышечные клетки аорты крысы инкубировали при 37°C в течение 10 мин в присутствии 10 мкМ 1H-[1,2,4]оксадиазол[4,3-а]хиноксалин-1-она (ODQ), высокоселективного и необратимого окислителя гема железа sGC. Затем добавляли носитель диметилсульфоксид (DMCO) и различные концентрации тестируемого соединения. После 30-минутной инкубации при 37°C среду отсасывали и клетки промывали фосфатно-солевым буферным раствором (PBS) и фиксировали 4% формальдегидом в PBS путем инкубации при комнатной температуре в течение 20 мин. Клетки затем промывали PBS и пермеабилizировали в течение 10 мин, используя 0,1% тритон X-100 в PBS. После промывки PBS клетки блокировали в течение 90 мин при комнатной температуре блокирующим буфером. Буфер отсасывали и клетки обрабатывали в течение ночи при 4°C первичным антителом (pSer239-VASP, кроличье поликлональное антитело), разведенным 1:500 в блокирующем буфере. После трех промывок с 0,05% Tween 20 клетки обрабатывали в течение 1 ч при комнатной температуре флуоресцентно меченным вторичным антителом (IRDye® 800CW Donkey Anti-Rabbit IgG), разведенным 1:2500 в блокирующем буфере с 0,05% Tween 20. После двух промывок с PBS инфракрасную флуоресценцию измеряли с использованием системы инфракрасной визуализации Odyssey (Odyssey Infrared Imaging System). Активность тестируемого соединения определяли как значение pEC₅₀, которое представляет собой концентрацию, способную увеличивать флуоресцентный сигнал фосфо-VASP на 50% (по сравнению с V_{max}). *Front. Pharmacol.*, 05 July 2012 |doi:10.3389/fphar.2012.00128, Volume 3 Jul, 2012, Article number 128.

Значения pEC₅₀ для соединений, которые входят в объем настоящего изображения, приведены ниже.

Пример No.	Значения рЕС50 в клеточном анализе
1	9,2
5	9,3
6	10
9	8
14	8
17	7,1
20	6,8
23	6,6
27	7,4
30	7,7
33	7,8
36	8
39	9,1
42	8,6
45	8,5
48	7,8
51	7,5
54	8,6
57	10,1
60	9,9
63	9,4
66	9,5
69	9,6
72	9,37
73	10,05
76	9
79	8,9
81	7,8
84	7,7
87	8,6
90	8,9
93	8,1

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, где
 R_1 выбран из H и $-C_{1-3}$ алкила;
 R_2 и R_3 , каждый независимо, выбраны из H и галогена;
 R_4 выбран из H, $-C_{1-3}$ алкила, $-O-C_{1-3}$ алкила, $-O-C_{3,4}$ циклоалкила, $-O-(CH_2)_p$ -оксетанила и $-O-(CH_2)_p$ -тетрагидрофуранила;
каждый X и Y представляет собой CH; или если X представляет собой N, то Y представляет собой

СН; или если Y представляет собой N, то X представляет собой СН;

A отсутствует или представляет собой O;

R₅ выбран из -C_{1,4}алкила, -C_{3,4}циклоалкила, -(CH₂)_nCN, -(CH₂)_nCF₃, -(CH₂)_m-тетрагидрофуранила, -(CH₂)_m-оксетанила, -C_{2,5}алкил-OH, -C_{2,5}алкил-OCH₃ и -CO-R₆;

R₆ выбран из -C_{1,6}алкила и -C_{3,6}циклоалкила, необязательно замещенного -OH, -OCH₃, -CN, COOH или -F, или R₆ представляет собой -(CH₂)_m-тетрагидрофуранил или -(CH₂)_m-оксетанил;

n равен 1 или 2;

m равен 0 или 1;

r равен 0 или 1.

2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой

1-(6-(2-((4-(1-(цианометил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)-3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(1-(оксетан-3-карбонил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-(6-(3,5-дифтор-2-((4-метил-6-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-(6-(2-((6-(1-(цианометил)пиперидин-4-ил)-4-метилпиридин-3-ил)метокси)-3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-6-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-6-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-6-(1-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-6-(1-(тетрагидрофуран-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-(6-(2-((6-(1-(цианометил)пиперидин-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)метокси)-3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-6-(1-(оксетан-3-карбонил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-(6-(3,5-дифтор-2-((6-(1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)метокси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-(6-(3-хлор-2-((2-метил-4-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(1-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-(6-(2-((4-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)-3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-(6-(3,5-дифтор-2-((4-(1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-(6-(3,5-дифтор-2-((4-(1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(1-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-(6-(3,5-дифтор-2-((4-(1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-(6-(3,5-дифтор-2-((4-(1-(2-метоксиацетил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-(6-(2-((4-(1-(2-цианоацетил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)-3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-(6-(2-((4-(1-(2-циклопропилацетил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)-3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(1-(тетрагидрофуран-3-карбонил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

(S)-1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(1-(тетрагидрофуран-3-карбонил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

(R)-1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(1-(тетрагидрофуран-3-карбонил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

натриевую соль 1-(6-(2-((4-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)-3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

натриевую соль 1-(6-(3,5-дифтор-2-((4-(1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

натриевую соль 1-(6-(3,5-дифтор-2-((4-(1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

натриевую соль 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(1-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

натриевую соль 1-(6-(3,5-дифтор-2-((4-(1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

натриевую соль 1-(6-(3,5-дифтор-2-((4-(1-(2-метоксиацетил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

натриевую соль 1-(6-(2-((4-(1-(2-цианоацетил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)-3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

натриевую соль 1-(6-(2-((4-(1-(2-циклопропилацетил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)-3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

натриевую соль 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(1-(тетрагидрофуран-3-карбонил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

натриевую соль (S)-1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(1-(тетрагидрофуран-3-карбонил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

натриевую соль (R)-1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(1-(тетрагидрофуран-3-карбонил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

натриевую соль 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(1-(2-(оксетан-3-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

натриевую соль 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(1-(2-(тетрагидрофуран-3-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

динатриевую соль 1-(6-(2-((4-(1-(2-карбоксияцетил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)-3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

натриевую соль 1-(6-(2-((4-(1-(2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)-2-метилбензил)окси)-3,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

натриевую соль 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метокси-4-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

натриевую соль 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-(оксетан-3-илокси)-4-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты или

натриевую соль 1-(6-(3,5-дифтор-2-((2-метил-4-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)окси)бензил)окси)фенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1-9 и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов.

11. Способ снижения повышенного внутриглазного давления у млекопитающего, включающий введение безопасного и эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-9 млекопитающему, нуждающемуся в этом.

12. Способ лечения глаукомы, включающий введение безопасного и эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-9 млекопитающему, нуждающемуся в этом.

13. Способ лечения внутриглазной гипертензии, включающий введение безопасного и эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-9 млекопитающему, нуждающемуся в этом.

14. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-9 в получении лекарственного средства для лечения повышенного внутриглазного давления.

15. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-9 в получении лекарственного средства для лечения глаукомы.

16. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-9 в получении лекарственного средства для лечения внутриглазной гипертензии.

17. Применение соединения по любому из пп.1-9 для лечения sGC-опосредованного заболевания или нарушения.

