

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201990158 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.05.31

(22) Дата подачи заявки
2017.06.28

(51) Int. Cl. C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 473/00 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
A61K 31/453 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОДИОКСАНА И ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 20165536

(32) 2016.06.29

(33) FI

(86) PCT/FI2017/050484

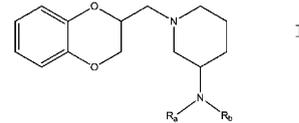
(87) WO 2018/002437 2018.01.04

(71) Заявитель:
ОРИОН КОРПОРЕЙШН (FI)

(72) Изобретатель:
Хайкарайнен Ансси, Кумпулаинен
Эса, Похьякаллио Антти, Пюстюннен
Ярмо, Ван Шоумин (FI)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Соединения формулы I



где R_a и R_b имеют значения, определенные в формуле изобретения, проявляют альфа2C-антагонистическую активность и, таким образом, могут применяться в качестве альфа2C-антагонистов.

A1

201990158

201990158

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-553890EA/018

ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОДИОКСАНА И ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к фармакологически активным производным 1-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидина или их фармацевтически приемлемым солям и сложным эфирам, а также к содержащим их фармацевтическим композициям и к их применению в качестве альфа₂C-антагонистов.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

В уровне техники известно и общепринято, что соединения, демонстрирующие альфа-адренергическую активность, могут применяться для лечения целого ряда заболеваний и состояний периферической системы и центральной нервной системы (ЦНС).

Альфа-адренергические рецепторы могут быть подразделены, на фармакологической основе, на альфа₁ и альфа₂-адренорецепторы, которые также могут быть подразделены на подтипы. У человека были обнаружены три генетически кодируемых подтипа, а именно: альфа₂A, альфа₂B и альфа₂C-адренорецепторы. Четвертый фармакологически определенный подтип, а именно альфа₂D-адренорецептор, известен у некоторых других млекопитающих и у грызунов. Он соответствует генетически определенному альфа₂A-адренорецептору.

Подтипы альфа₂-адренорецепторов имеют определенное распределение в тканях и функциональные роли. Например, тогда как альфа₂A-адренорецепторы широко экспрессируются в различных тканях, альфа₂C-адренорецепторы сконцентрированы в ЦНС и, по-видимому, играют роль в модуляции специфических ЦНС-опосредованных поведенческих и физиологических реакций.

Некоторые соединения, которые являются неспецифическими в отношении любого из вышеуказанных подтипов альфа₂, и некоторые соединения, которые являются специфическими в отношении некоторых подтипов альфа₂, известны в уровне техники. Например, атипамезол, раскрытый в EP 183 492, является неспецифическим альфа₂-антагонистом. Соединения, которые являются селективными антагонистами альфа₂C подтипа и, таким образом, могут

применяться для лечения заболеваний центральной нервной системы, описаны, например, в WO 2009/013390 и WO 2010/058060.

Для снижения риска нежелательных явлений во время лечения, может быть желательной повышенная селективность альфа2-антагонистов. Например, применение неселективных альфа2-антагонистов связывают с такими побочными действиями, как повышение артериального давления, частоты сердечных сокращений, секреции слюнных желез, желудочно-кишечной секреции и тревоги. Также повышенная активность альфа2С-антагонистов может требоваться для того, чтобы можно было снижать необходимую дозу.

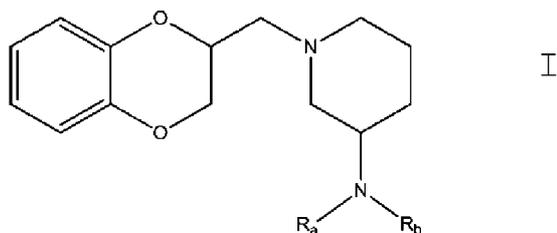
СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Цель настоящего изобретения состоит в предоставлении новых альфа2С-антагонистов, которые могут применяться для лечения заболеваний или состояний периферической или центральной нервной системы, при которых показаны к применению альфа2С-антагонисты. Таким образом, цель настоящего изобретения состоит в предоставлении дополнительных соединений для применения в качестве альфа2С-антагонистов при лечении млекопитающих. Кроме того, также предоставлены фармацевтические композиции, содержащие раскрытые в настоящее время соединения.

Альфа2-антагонисты согласно настоящему изобретению обладают повышенной селективностью в отношении адренорецепторов альфа2С подтипа, повышенной активностью, улучшенной метаболической стабильностью и/или улучшенной растворимостью, а также более предпочтительной фармакокинетикой и фармакодинамикой.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, имеющим общую формулу I:



где

R_a и R_b , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5 или 6-членное насыщенное или ненасыщенное

гетероциклическое кольцо, содержащее, в дополнение к атому азота, к которому R_a и R_b присоединены, 0, 1 или 2 гетероатома в кольце, каждый из которых независимо выбран из N, O и S, где указанное гетероциклическое кольцо замещено 1 заместителем R_1 , или указанное гетероциклическое кольцо замещено 2 заместителями R_1 и R_2 , или указанное гетероциклическое кольцо замещено 3 заместителями R_1 , R_2 и R_3 , или указанное гетероциклическое кольцо замещено 4 заместителями R_1 , R_2 , R_3 и R_4 , или указанное гетероциклическое кольцо замещено 5 заместителями R_1 , R_2 , R_3 , R_4 и R_5 ;

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 и R_5 независимо являются оксо, (C_1-C_6) алкилом, (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкилом, $(R_6)_2N-$, $(R_6)_2N-(C_1-C_6)$ алкилом, $(R_6)_2N-(C=O)-(C_1-C_6)$ алкилом, (C_1-C_6) алкил- $(C=O)-NR_6-(C_1-C_6)$ алкилом, цикло (C_3-C_6) алкилом, цикло (C_3-C_6) алкил (C_1-C_6) алкилом, фенилом, фенил (C_1-C_6) алкилом, гетероциклилом или гетероциклил (C_1-C_6) алкилом, где указанный фенил, цикло (C_3-C_6) алкил или гетероциклил необязательно замещены 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо является галогеном, (C_1-C_6) алкокси или (C_1-C_6) алкил- $(C=O)$;

или два из R_3 , R_4 и R_5 , присоединенные к одному атому углерода в кольце, образуют, вместе с атомами углерода в кольце, к которым они присоединены, 3-членное карбоциклическое незамещенное кольцо;

или два из R_1 , R_2 , R_3 , R_4 и R_5 , присоединенные к соседним атомам углерода в кольце, вместе с атомами углерода в кольце, к которым они присоединены, образуют фенильное кольцо, 3-6-членное насыщенное или ненасыщенное карбоциклическое кольцо или 5 или 6-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома в кольце, каждый из которых независимо выбран из N и S, где указанное фенильное кольцо, карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо незамещено, или указанное фенильное кольцо, карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо замещено 1 заместителем R_7 , или указанное фенильное кольцо, карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо замещено 2 заместителями R_7 и R_8 ;

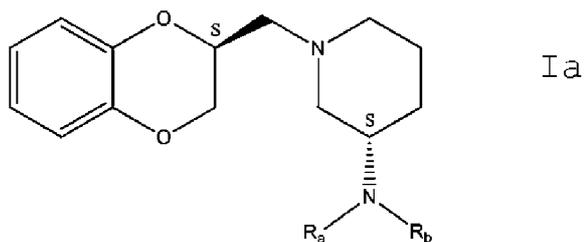
R_6 является H или (C_1-C_6) алкилом;

R_7 и R_8 независимо являются галогеном, (C_1-C_6) алкилом, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкил-S-, CN или (C_1-C_6) алкил-(C=O)-NR₆- (C_1-C_6) алкилом;

или R_7 и R_8 , присоединенные к несмежным атомам углерода в кольце, образуют мостик;

или их фармацевтически приемлемой соли или сложному эфиру.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы I, где соединение является соединением формулы Ia:



В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы I, в которых:

R_a и R_b , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5 или 6-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее, в дополнение к атому азота, к которому R_a и R_b присоединены, 0, 1 или 2 гетероатома в кольце, каждый из которых независимо выбран из N, O и S, где указанное гетероциклическое кольцо замещено 1 заместителем R_1 , или указанное гетероциклическое кольцо замещено 2 заместителями R_1 и R_2 , или указанное гетероциклическое кольцо замещено 3 заместителями R_1 , R_2 и R_3 , или указанное гетероциклическое кольцо замещено 4 заместителями R_1 , R_2 , R_3 и R_4 , или указанное гетероциклическое кольцо замещено 5 заместителями R_1 , R_2 , R_3 , R_4 и R_5 ;

R_1 является оксо;

R_2 является оксо, (C_1-C_6) алкилом, (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкилом, $(R_6)_2N-(C_1-C_6)$ алкилом, $(R_6)_2N-(C=O)-(C_1-C_6)$ алкилом, (C_1-C_6) алкил-(C=O)-NR₆- (C_1-C_6) алкилом, цикло (C_3-C_6) алкилом, цикло (C_3-C_6) алкил (C_1-C_6) алкилом, фенилом, фенил (C_1-C_6) алкилом, гетероциклилом или гетероциклил (C_1-C_6) алкилом, где указанный фенил, цикло (C_3-C_6) алкил или гетероциклил необязательно замещены 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо является

галогеном, (C_1-C_6) алкокси или (C_1-C_6) алкил- $(C=O)$;

R_3 является оксо, (C_1-C_6) алкилом или фенилом;

R_4 является оксо или (C_1-C_6) алкилом;

R_5 является (C_1-C_6) алкилом;

или два из R_3 , R_4 и R_5 , присоединенные к одному атому углерода в кольце, вместе с атомом углерода в кольце, к которому они присоединены, образуют 3-членное незамещенное карбоциклическое кольцо;

или два из R_1 , R_2 , R_3 , R_4 и R_5 , присоединенные к соседним атомам углерода в кольце, вместе с атомами углерода в кольце, к которым они присоединены, образуют фенильное кольцо, 3-6-членное насыщенное или ненасыщенное карбоциклическое кольцо или 5 или 6-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома в кольце, каждый из которых независимо выбран из N и S, где указанное фенильное кольцо, карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо незамещено, или указанное фенильное кольцо, карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо замещено 1 заместителем R_7 , или указанное фенильное кольцо, карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо замещено 2 заместителями R_7 и R_8 ;

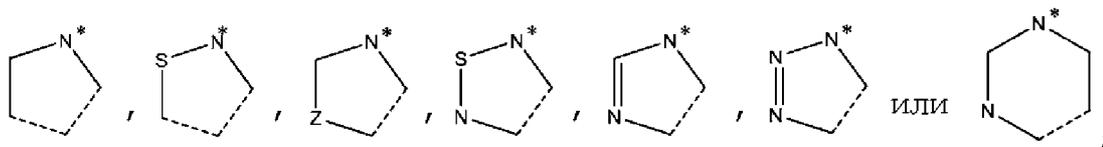
R_6 является H или (C_1-C_6) алкилом;

R_7 является галогеном, (C_1-C_6) алкилом, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкил-S-, CN или (C_1-C_6) алкил- $(C=O)-NR_6-(C_1-C_6)$ алкилом;

R_8 является галогеном или (C_1-C_6) алкокси;

или R_7 и R_8 , присоединенные к несмежным атомам углерода в кольце, образуют мостик.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы I, где R_a и R_b , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют любую из следующих групп:

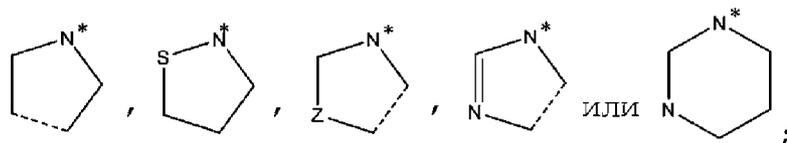


где

Z является N или O;

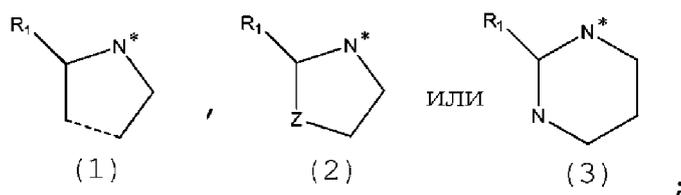
атом, отмеченный *, соединен с исходной молекулярной структурой, и пунктирная линия является одинарной или двойной связью.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы I, где R_a и R_b , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют любую из следующих групп:



где Z является N или O, и пунктирная линия является одинарной или двойной связью.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы I, где R_a и R_b , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют любую из следующих групп:



где

группа (1), (2) или (3) необязательно дополнительно замещена R_2 , R_3 и/или R_4 ;

Z является N или O;

R_1 является оксо;

R_2 является (C_1-C_6) алкилом, $(R_6)_2N-(C=O)-(C_1-C_6)$ алкилом, (C_1-C_6) алкил- $(C=O)-NR_6-(C_1-C_6)$ алкилом, фенилом или фенил (C_1-C_6) алкилом, где указанный фенил необязательно замещен 1 заместителем, который является галогеном или (C_1-C_6) алкокси;

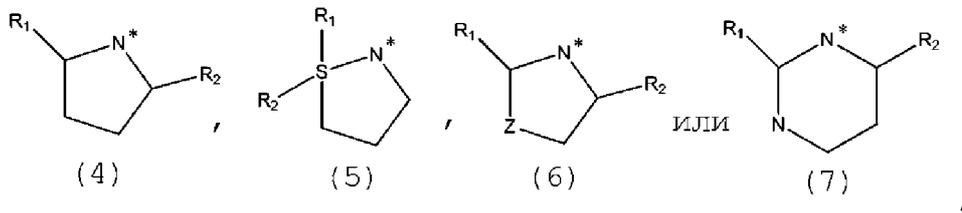
R_3 является оксо, (C_1-C_6) алкилом или фенилом;

R_4 является (C_1-C_6) алкилом;

R_6 является H или (C_1-C_6) алкилом;

атом, отмеченный *, соединен с исходной молекулярной структурой, и пунктирная линия является одинарной или двойной связью.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы I, где R_a и R_b , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют любую из следующих групп:



где

группа (4), (5), (6) или (7) необязательно дополнительно замещена R_3 , R_4 и/или R_5 ;

Z является N или O;

R_1 является оксо;

R_2 является оксо;

R_3 является (C_1-C_6) алкилом, $(R_6)_2N-(C_1-C_6)$ алкилом, $(R_6)_2N-(C=O)-(C_1-C_6)$ алкилом, цикло (C_3-C_6) алкилом, цикло (C_3-C_6) алкил (C_1-C_6) алкилом, фенилом, фенил (C_1-C_6) алкилом, гетероциклилом или гетероциклил (C_1-C_6) алкилом, где указанный фенил, цикло (C_3-C_6) алкил или гетероциклил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо является галогеном или (C_1-C_6) алкил- $(C=O)$;

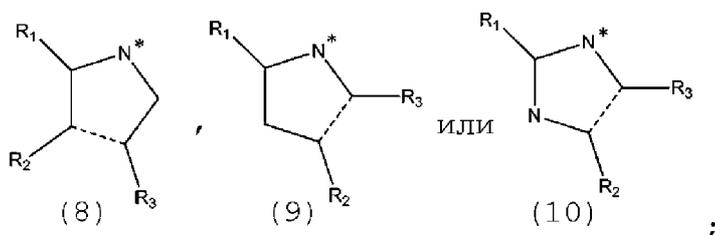
R_4 является оксо или (C_1-C_6) алкилом;

R_5 является (C_1-C_6) алкилом;

R_6 является (C_1-C_6) алкилом;

или два из R_3 , R_4 и R_5 , присоединенные к одному атому углерода в кольце, вместе с атомом углерода в кольце, к которому они присоединены, образуют 3-членное незамещенное карбоциклическое кольцо; и атом, отмеченный *, соединен с исходной молекулярной структурой.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы I, где R_a и R_b , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют любую из следующих групп:



где

группа (8), (9) или (10) необязательно дополнительно замещена R₄;

R₁ является оксо;

R₂ и R₃, вместе с атомами углерода в кольце, к которым они присоединены, образуют фенильное кольцо или 5 или 6-членное ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома в кольце, каждый из которых независимо выбран из N и S, где указанное фенильное кольцо или гетероциклическое кольцо незамещено, или указанное фенильное кольцо или гетероциклическое кольцо замещено 1 заместителем R₇, или указанное фенильное кольцо замещено 2 заместителями R₇ и R₈;

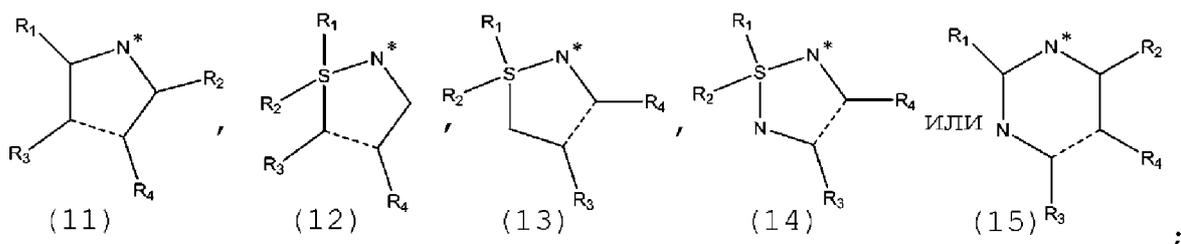
R₄ является (C₁-C₆) алкилом или фенилом;

R₇ является галогеном, (C₁-C₆) алкилом, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) алкил-S-, CN или (C₁-C₆) алкил-(C=O)-NH-(C₁-C₆) алкилом;

R₈ является галогеном или (C₁-C₆) алкокси;

атом, отмеченный *, соединен с исходной молекулярной структурой, и пунктирная линия является одинарной или двойной связью.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы I, где R_a и R_b, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют любую из следующих групп:



где

группа (11), (12), (13), (14) или (15) необязательно дополнительно замещена R₅;

R_1 является оксо;

R_2 является оксо;

R_3 и R_4 , вместе с атомами углерода в кольце, к которым они присоединены, образуют фенильное кольцо, 3-6-членное насыщенное или ненасыщенное карбоциклическое кольцо или 6-членное ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом в кольце, который является N, где указанное фенильное кольцо, карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо незамещено, или указанное фенильное кольцо замещено 1 заместителем R_7 , или указанное фенильное кольцо или карбоциклическое кольцо замещено 2 заместителями R_7 и R_8 ;

R_5 является фенилом;

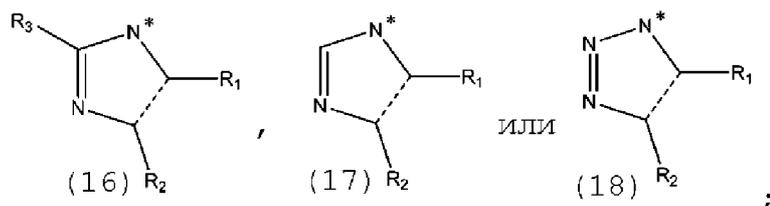
R_7 является галогеном или (C_1-C_6) алкокси;

R_8 является (C_1-C_6) алкокси;

или R_7 и R_8 , присоединенные к несмежным атомам углерода в кольце, образуют мостик;

атом, отмеченный *, соединен с исходной молекулярной структурой, и пунктирная линия является одинарной или двойной связью.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы I, где R_a и R_b , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют любую из следующих групп:



где

R_1 и R_2 , вместе с атомами углерода в кольце, к которым они присоединены, образуют фенильное кольцо или 6-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома в кольце, каждый из которых независимо выбран из N, где указанное фенильное кольцо или гетероциклическое кольцо незамещено, или указанное фенильное кольцо или гетероциклическое кольцо замещено 1 заместителем R_7 , или указанное фенильное кольцо

замещено 2 заместителями R₇ и R₈;

R₃ является (C₁-C₆) алкилом, (C₁-C₆) алкокси (C₁-C₆) алкилом или (R₆)₂N- (C₁-C₆) алкилом;

R₆ является H или (C₁-C₆) алкилом;

R₇ является галогеном или (C₁-C₆) алкокси;

R₈ является галогеном; и

атом, отмеченный *, соединен с исходной молекулярной структурой, и пунктирная линия является одинарной или двойной связью.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы I, где соединением является 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4,4-диметилпирролидин-2-он, 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-4,4-дифенилимидазолидин-2-он, 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4-фенилимидазолидин-2-он, (3R,4R)-1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3,4-диметилпирролидин-2,5-дион, 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5,5-диэтилоксазолидин-2,4-дион, (R)-1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-3-изопропил-4-фенилимидазолидин-2-он, (S)-1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-изопропил-4-фенилимидазолидин-2-он, (R)-1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4-фенилимидазолидин-2-он, (S)-1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4-фенилимидазолидин-2-он, 6-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он, 2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-3(2H)-он, 6-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2-(метилтио)-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-7(6H)-он, 5-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5,6-

дигидро-4Н-пирроло [3,4-d] тиазол-4-он, (R)-1-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил)-3-метил-
 3-фенилпирролидин-2-он, (S)-1-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) -пиперидин-3-ил)-3-метил-
 3-фенилпирролидин-2-он, 1-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил)-3-
 этилимидазолидин-2-он, 2-(3-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) -пиперидин-3-ил)-2-
 оксоимидазолидин-1-ил) -N,N-диметилацетамид, 5-трет-бутил-3-((S)-
 1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-
 ил) оксазолидин-2-он, 3-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил)-5-
 изопропилоксазолидин-2-он, N-(3-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил)-2-
 оксооксазолидин-5-ил) метил) ацетамид, 3-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил)-5-(4-
 фторфенил) оксазолидин-2-он, 6-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил)-2-
 (метилтио) -6,7-дигидро-5Н-пирроло [3,4-d] пиримидин-5-он, 6-((S)-
 1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-
 ил) -6,7-дигидро-5Н-пирроло [3,4-d] пиримидин-5-он, 5-((S)-1-((S)-
 2,3-дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил)-1-
 метил-4,5-дигидропирроло [3,4-c] пиразол-6(1Н) -он, 2,2-диоксид 1-
 ((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-
 ил) метил) пиперидин-3-ил)-1,3-дигидробензо [c] изотиазола, 1-((S)-
 1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-
 ил) индолин-2-он, 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1,4] диоксин-
 2-ил) метил) пиперидин-3-ил)-4,6-дифтор-2-метил-1Н-
 бензо [d] имидазол, 1-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил)-5,6-
 дифтор-2-метил-1Н-бензо [d] имидазол, 1-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-
 ил) пирролидин-2-он, 1-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил)-5-
 метилпирролидин-2-он, 1-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) -пиперидин-3-ил)-3-

фенилпирролидин-2-он, 1-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил)-4-
 фенилпирролидин-2-он, 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо-
 [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) пирролидин-2,5-дион,
 2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-
 ил) метил) пиперидин-3-ил)-3а,4,7,7а-тетрагидро-1Н-4,7-
 метаноизоиндол-1,3-(2Н)-дион, 1-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил)-3-метил-
 3-фенилпирролидин-2,5-дион, (R)-1-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил)-3-метил-
 3-фенилпирролидин-2,5-дион, (S)-1-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил)-3-метил-
 3-фенилпирролидин-2,5-дион, 3-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил)-1-фенил-
 3-азабицикло [3.1.0] гексан-2,4-дион, 1-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил)-4-
 фенилпирролидин-2,3-дион, 1-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил)-4-фенил-
 1Н-пиррол-2(5Н)-он, 1-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил)-4-метил-
 1Н-пиррол-2(5Н)-он, 1-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил)-4-(4-
 фторфенил)-1Н-пиррол-2(5Н)-он, 1-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил)-4-метил-
 3-фенил-1Н-пиррол-2(5Н)-он, формиат 1-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил)-4-(2-
 метоксифенил)-1Н-пиррол-2(5Н)-она, 1-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-
 ил) имидазолидин-2-он, 1-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил)-4,4-
 диметилимидазолидин-2-он, (R)-1-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил)-4-
 метилимидазолидин-2-он, 1-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил)-5-
 метилимидазолидин-2-он, 1-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил)-3-

фенилимидазолидин-2-он, 1-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил)-3,4-
 диметилимидазолидин-2-он, 1-бензил-3-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-
 ил) имидазолидин-2-он, 1-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил)-3,4,4-
 триметилимидазолидин-2-он, гидрохлорид 1-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил)-3-(1-
 фенилэтил) имидазолидин-2-она, 1-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-
 ил) тетрагидропиримидин-2(1H)-он, 1-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил)-3-
 метилтетрагидропиримидин-2(1H)-он, 2-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил)-4-
 метоксиизоиндолин-1-он, гидрохлорид 2-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил)-4,5-
 дифторизоиндолин-1-она, гидрохлорид 2-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил)-4-
 фторизоиндолин-1-она, 2-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил)-5-
 фторизоиндолин-1-она гидрохлорид, формиат 2-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил)-5-
 метилизоиндолин-1-она, 5-хлор-2-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-
 ил) изоиндолин-1-он, 2-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-
 ил) изоиндолин-1,3-дион, 2-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) -пиперидин-3-ил)-5-
 фторизоиндолин-1,3-дион, гидрохлорид 2-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил)-4-
 фторизоиндолин-1,3-диона, гидрохлорид 4-хлор-2-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-
 ил) изоиндолин-1,3-диона, 2-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил)-4-
 метоксиизоиндолин-1,3-дион, гидрохлорид 2-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил)-4,5-

диметоксиизоиндолин-1,3-диона, 2-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1-
 оксоизоиндолин-5-карбонитрил, 2-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5,6-
 диметоксиизоиндолин-1-он, 2-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-5-
 метоксиизоиндолин-1-он, 2-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-6-
 метоксиизоиндолин-1-он, N-(2-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1-
 оксоизоиндолин-5-ил)метил)-ацетамид, 3-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-
 ил)хиназолин-2,4(1H,3H)-дион, 3-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-5-этил-
 1-метил-5-фенилимидазолидин-2,4-дион, 3-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5-метил-
 5-фенил-имидазолидин-2,4-дион, 6-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-5H-
 пирроло[3,4-b]пиридин-5,7(6H)-дион, 2-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2,3-
 дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он, 6-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5H-
 пирроло[3,4-b]пиридин-7(6H)-он, 6-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5H-
 пирроло[3,4-d]пиримидин-7(6H)-он, 5-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4H-
 пирроло[3,4-d]тиазол-6(5H)-он, 5-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1-метил-
 5,6-дигидропирроло[3,4-c]пиразол-4(1H)-он, 1,1-диоксид 2-((S)-1-
 ((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-
 ил)-2,3-дигидробензо[d]изотиазол, 1-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-6-фтор-
 1H-бензо[d]имидазол, 1-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-6-фтор-2-
 метил-1H-бензо[d]имидазол, 1-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-2-этил-

6-фтор-1H-бензо [d] имидазол, 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо-
 [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -6-фтор-2-изопропил-
 1H-бензо [d] имидазол, 1-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -6-фтор-
 1H-бензо [d] имидазол-2(3H)-он, 1-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) -пиперидин-3-ил) -5-фтор-
 1H-бензо [d] имидазол, 1-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -5-фтор-
 1H-бензо [d] имидазол-2(3H)-он, 6-хлор-1-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -1H-
 бензо [d] имидазол, 6-хлор-1-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -2-метил-
 1H-бензо [d] имидазол, 5-хлор-1-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -1H-
 бензо [d] имидазол, гидрохлорид 2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо-
 [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) тетрагидроцикло-
 пента [c] пиррол-1,3(2H,3aH)-диона, гидрохлорид (3aR,7aS)-2-((S)-
 1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-
 ил) гексагидро-1H-изоиндол-1,3-(2H)-диона, гидрохлорид 2-((S)-1-
 ((S)-2,3-дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) -пиперидин-3-
 ил) -4,5,6,7-тетрагидро-1H-изоиндол-1,3(2H)-диона, 3-((S)-1-
 ((S)-2,3-дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-
 ил) -3-азабицикло [3.1.0] гексан-2,4-дион, 1-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) -пиперидин-3-ил) -3-
 этилпиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион, 1-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) -пиперидин-3-ил) -3-
 метилпирролидин-2-он, диастереомер 1 1-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -3-
 метилпирролидин-2-она, диастереомер 2 1-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -3-
 метилпирролидин-2-она, 1-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -3,3-
 диметилпирролидин-2-он, 1-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -3-
 метилимидазолидин-2-он, 3-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-

ил) имидазолидин-2, 4-дион, 3-((S)-1-((S)-2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -1-метилимидазолидин-2, 4-дион, 3-((S)-1-((S)-2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -1-изопропилимидазолидин-2, 4-дион, 3-((S)-1-((S)-2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) -пиперидин-3-ил) -1-этилимидазолидин-2, 4-дион, 1-циклопентил-3-((S)-1-((S)-2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) имидазолидин-2, 4-дион, 3-((S)-1-((S)-2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -1-изобутилимидазолидин-2, 4-дион, 1-(циклопропилметил)-3-((S)-1-((S)-2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) имидазолидин-2, 4-дион, 2-(3-((S)-1-((S)-2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -2, 4-диоксоимидазолидин-1-ил) -N, N-диметил-ацетамид, 3-((S)-1-((S)-2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -5, 5-диметилимидазолидин-2, 4-дион, 3-((S)-1-((S)-2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) -пиперидин-3-ил) -1, 5, 5-триметилимидазолидин-2, 4-дион, (R)-3-((S)-1-((S)-2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -5-метилимидазолидин-2, 4-дион, (S)-3-((S)-1-((S)-2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -5-метилимидазолидин-2, 4-дион, 3-((S)-1-((S)-2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) -пиперидин-3-ил) -5-фенилимидазолидин-2, 4-дион, 3-((S)-1-((S)-2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) -пиперидин-3-ил) -1, 5-диметилимидазолидин-2, 4-дион, 3-((S)-1-((S)-2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) -пиперидин-3-ил) -1-изопропил-5, 5-диметил-имидазолидин-2, 4-дион, 1-трет-бутил-3-((S)-1-((S)-2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) имидазолидин-2, 4-дион, 1-бензил-3-((S)-1-((S)-2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) имидазолидин-2, 4-дион, 1-циклопропил-3-((S)-1-((S)-2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) имидазолидин-2, 4-дион, 3-((S)-1-((S)-2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) -пиперидин-3-ил) -1-

(оксетан-3-ил) имидазолидин-2,4-дион, 1-(3,3-дифторциклобутил)-3-
 ((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо-[b][1,4]диоксин-2-
 ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2,4-дион, 6-((S)-1-((S)-
 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-4,6-
 диазаспиро[2.4]гептан-5,7-дион, 6-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-4-метил-
 4,6-диазаспиро[2.4]гептан-5,7-дион, 2-(6-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5,7-
 диоксо-4,6-диазаспиро[2.4]гептан-4-ил)-N,N-диметил-ацетамид, 1-
 ((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-
 пиперидин-3-ил)-3-этилимидазолидин-2,4,5-трион, 1-циклогексил-3-
 ((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-
 ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2,4,5-трион, 1-циклопентил-
 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-
 ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2,4,5-трион, 1-((S)-1-
 ((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-
 ил)-3-(R)-1-фенилэтил)имидазолидин-2,4,5-трион, 1-((S)-1-((S)-
 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-3-
 фенилимидазолидин-2,4,5-трион, 1-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-3-
 изопропилимидазолидин-2,4,5-трион, 1-бензил-3-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-
 ил)имидазолидин-2,4,5-трион, 1-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-3-
 пропилимидазолидин-2,4,5-трион, 1-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-3-(S)-1-
 фенилэтил)имидазолидин-2,4,5-трион, 1-трет-бутил-3-((S)-1-((S)-
 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-
 имидазолидин-2,4,5-трион, 1-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-3-(2-
 (диметиламино)этил)имидазолидин-2,4,5-трион, 1-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-
 (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазолидин-2,4,5-трион, 1-((S)-1-
 ((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-
 ил)-3-(пиперидин-4-ил)имидазолидин-2,4,5-триона дигидрохлорид,
 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-

ил) метил) пиперидин-3-ил) -3-метилимидазолидин-2, 4, 5-трион, 1- (1-ацетилпиперидин-4-ил) -3- ((S)-1- ((S)-2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) имидазолидин-2, 4, 5-трион, 1- ((S)-1- ((S)-2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -3- (пиридин-4-илметил) имидазолидин-2, 4, 5-трион, 1- ((S)-1- ((S)-2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -3- изобутилимидазолидин-2, 4, 5-трион, 1- ((S)-1- ((S)-2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -3- (пиридин-2-илметил) -имидазолидин-2, 4, 5-трион, 1- ((S)-1- ((S)-2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) -пиперидин-3-ил) -3- (пиридин-3-илметил) имидазолидин-2, 4, 5-трион, 1- ((S)-1- ((S)-2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -1Н-бензо [d] имидазол-2 (3Н) -он, 1- ((S)-1- ((S)-2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -1Н-бензо [d] [1, 2, 3] триазол, 2, 2-диоксид 1- ((S)-1- ((S)-2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -1, 3-дигидробензо [c] [1, 2, 5] тиadiaзола, 1- ((S)-1- ((S)-2, 3-дигидробензо - [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -3-метил-1Н-бензо [d] имидазол-2 (3Н) -он, 1- ((S)-1- ((S)-2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -1Н-бензо [d] имидазол, 1- ((S)-1- ((S)-2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -3-фенил-1Н-бензо [d] имидазол-2 (3Н) -он, 1- ((S)-1- ((S)-2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -2-метил-1Н-бензо [d] имидазол, 1- ((S)-1- ((S)-2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -2- (метоксиметил) -1Н-бензо [d] имидазол, 1- (6-хлор-1- ((S)-1- ((S)-2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -1Н-бензо [d] имидазол-2-ил) -N, N-диметилметанамина, 1- (6-хлор-1- ((S)-1- ((S)-2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -1Н-бензо [d] имидазол-2-ил) -N-метилметанамина, 1- ((S)-1- ((S)-2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -4-фтор-1Н-бензо [d] имидазол-2 (3Н) -он, 3- ((S)-1- ((S)-2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -5-метокси-2-метил-3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин, 3- ((S)-1- ((S)-2, 3-

дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) -пиперидин-3-ил) -2-метил-3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин, 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) -пиперидин-3-ил) -2-метил-1Н-имидазо [4, 5-b] пиридин, 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -2-метил-1Н-имидазо [4, 5-c] пиридин, 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -2-этил-3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин, 9-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -8-метил-9Н-пурин, 9-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) -пиперидин-3-ил) -9Н-пурин, 1,1-диоксид 2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -5,5-диметилизотиазолидина или 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) оксазолидин-2,4-дион.

Термины, используемые в настоящем описании, имеют значения, указанные ниже.

Термин "по меньшей мере один", используемый в значениях ниже, относится к одному или более, например, одному.

Термин "галоген" при использовании в настоящем описании самостоятельно или в качестве части другой группы относится к фтору, хлору, бромю или иоду.

Термин "оксо" при использовании в настоящем описании самостоятельно или в качестве части другой группы, относится к =O группе, присоединенной в качестве заместителя.

Термин "(C₁-C₆) алкил" при использовании в настоящем описании самостоятельно или в качестве части другой группы относится к насыщенной углеводородной группе, имеющей нормальную или разветвленную структуру, содержащей 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Репрезентативные примеры (C₁-C₆) алкила включают, без ограничения перечисленными, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил и н-гексил.

Термин "цикло (C₃-C₆) алкил" при использовании в настоящем описании самостоятельно или в качестве части другой группы относится к насыщенной углеводородной группе, имеющей

циклическую структуру, содержащей 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Репрезентативные примеры цикло (C_3-C_6) алкила включают, без ограничения перечисленными, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Термин "цикло (C_3-C_6) алкил (C_1-C_6) алкил" при использовании в настоящем описании самостоятельно или в качестве части другой группы относится к цикло (C_3-C_6) алкильной группе, как определено в настоящем описании, связанной с (C_1-C_6) алкильной группой, как определено в настоящем описании. Репрезентативные примеры цикло (C_3-C_6) алкил (C_1-C_6) алкила включают, без ограничения перечисленными, циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил и циклогексилметил.

Термин "(C_1-C_6) алкокси" при использовании в настоящем описании самостоятельно или в качестве части другой группы относится к (C_1-C_6) алкильной группе, как определено в настоящем описании, связанной с атомом кислорода. Репрезентативные примеры (C_1-C_6) алкокси включают, без ограничения перечисленными, метокси, этокси, н-пропокси, н-бутокси, изо-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, 2,2-диметилпропокси, 3-метилбутокси и н-гексокси.

Термин "(C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкил" при использовании в настоящем описании самостоятельно или в качестве части другой группы относится по меньшей мере к одной (C_1-C_6) алкоксигруппе, как определено в настоящем описании, связанной с (C_1-C_6) алкильной группой, как определено в настоящем описании. В случае присутствия нескольких (C_1-C_6) алкоксигрупп, (C_1-C_6) алкоксигруппы могут быть идентичными или разными. Репрезентативные примеры (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкила включают, без ограничения перечисленными, метоксиметил, этоксиметил, пропоксиметил, 2-метоксиэтил, 2-этоксиэтил, 2,2-диметоксиэтил, 1-метил-2-пропоксиэтил, 1-метокси-1-метилэтил и 4-метоксибутил.

Термин "(C_1-C_6) алкил- ($C=O$)" при использовании в настоящем описании самостоятельно или в качестве части другой группы относится к (C_1-C_6) алкильной группе, как определено в настоящем описании, связанной с карбонильной группой. Репрезентативные примеры (C_1-C_6) алкил- ($C=O$) включают, без ограничения перечисленными, ацетил, этилкарбонил, пропилкарбонил и

изопропилкарбонил.

Термин "(C₁-C₆) алкил-S-" при использовании в настоящем описании самостоятельно или в качестве части другой группы относится к (C₁-C₆) алкильной группе, как определено в настоящем описании, связанной с атомом серы. Репрезентативные примеры (C₁-C₆) алкил-S- включают, без ограничения перечисленными, тиометил, тиоэтил, тиопропил и тиобутил.

Термин "фенил (C₁-C₆) алкил" при использовании в настоящем описании самостоятельно или в качестве части другой группы относится к фенильной группе, связанной с (C₁-C₆) алкильной группой, как определено в настоящем описании. Репрезентативные примеры фенил (C₁-C₆) алкокси включают, без ограничения перечисленными, бензил, 2-фенилэтил, 3-фенилпропил и 2-фенил-2-метил-этил.

Термин "гетероциклил" или "гетероциклическое кольцо" при использовании в настоящем описании самостоятельно или в качестве части другой группы относится к 4, 5 или 6-членной насыщенной или ненасыщенной моноциклической группе, содержащей 1, 2 или 3 гетероатома в кольце, каждый из которых независимо выбран из N, O и S. Репрезентативные примеры гетероциклила или гетероциклического кольца включают, без ограничения перечисленными, пирролидин-1-ил, имидазолидин-1-ил, оксазолидин-3-ил, изотиазолидинил, пиразол-1-ил гексагидропиримидин-1-ил, пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, пиримидин-2-ил, пиримидин-4-ил, морфолин-4-ил, тетрагидропиран-4-ил, азетидин-1-ил и оксетан-3-ил.

Термин "гетероциклил (C₁-C₆) алкил" при использовании в настоящем описании самостоятельно или в качестве части другой группы относится к гетероциклильной группе, как определено в настоящем описании, связанной с (C₁-C₆) алкильной группой, как определено в настоящем описании. Репрезентативные примеры гетероциклил (C₁-C₆) алкила включают, без ограничения перечисленными, пиридин-2-илметил, пиридин-3-илметил, пиридин-4-илметил, пиридин-2-илэтил, пиридин-3-илэтил и пиридин-4-илэтил.

Термин "мостик" при использовании в настоящем описании

относится к валентной связи, атому или неразветвленной цепи атомов, соединяющей две разных части молекулы.

Выражение "соединения настоящего изобретения" при использовании в настоящем описании относится к соединениям формулы I или Ia.

"Фармацевтически приемлемые соли" согласно настоящему описанию включают терапевтически активные, нетоксичные, солевые формы оснований и кислот, которые соединения формулы I могут образовывать как с органическими, так и с неорганическими основаниями и кислотами. Репрезентативные примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения оснований, например, солей металлов или аминов, включают, без ограничения перечисленными, соли аммония, лития, натрия, калия, кальция, магния, алюминия и цинка, соли с органическими основаниями, такие как соли N-метил-D-глюкамина, гидрабамина, и соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин и т.п. Репрезентативные примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот включают, без ограничения перечисленными, хлориды, бромиды, сульфаты, нитраты, фосфаты, сульфонаты, метансульфонаты, формиаты, тартраты, малеаты, цитраты, бензоаты, салицилаты, аскорбаты, ацетаты и оксалаты, фумараты и сукцинаты.

Фармацевтически приемлемые сложные эфиры, в соответствующих случаях, могут быть получены известными методами при использовании фармацевтически приемлемых кислот, которые обычно применяются в области фармацевтических препаратов и которые сохраняют фармакологические свойства свободной формы. Неограничивающие примеры таких сложных эфиров включают сложные эфиры алифатических или ароматических спиртов. Репрезентативные примеры фармацевтически приемлемых сложных эфиров включают, без ограничения перечисленными, метиловый, этиловый, n-пропиловый, изопропиловый, n-бутиловый, изобутиловый, вторбутиловый, трет-бутиловый и бензиловый сложные эфиры.

Настоящее изобретение включает все возможные геометрические изомеры, например цис и транс-изомеры, соединений формулы I, а также все возможные оптические изомеры, такие как диастереомеры и энантиомеры, соединения формулы I. Кроме того, настоящее

изобретение включает все отдельные изомеры и их любые смеси, такие как рацемическую смесь. Отдельные изомеры могут быть получены при использовании соответствующих изомерных форм исходных соединений, или они могут быть разделены после получения конечного соединения согласно стандартным способам разделения. Для разделения оптических изомеров, таких как энантиомеры, из их смеси могут использоваться стандартные методы разделения, например, фракционная кристаллизация или препаративная хиральная хроматография.

Соединения изобретения могут быть получены с помощью множества способов синтеза, аналогично или согласно способам, известным в литературе, при использовании подходящих исходных соединений. Исходные соединения, используемые в настоящих способах, доступны в продаже или могут быть получены с помощью методов синтеза, известных в литературе.

В большинстве случаев соединения формулы I могут быть получены аналогично или согласно следующей схеме 1:

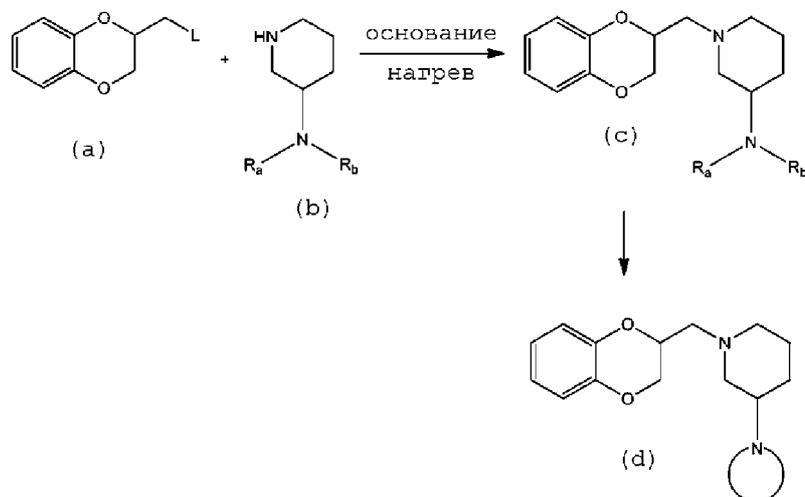


Схема 1

Например, подходящие исходные соединения, содержащие бензодиоксановую группу, являются соединениями формулы (a), где L является уходящей группой, например, галогеном, мезилатом или тозилатом. Соединения формулы (a) могут быть получены согласно известным способам.

Подходящие исходные соединения, содержащие пиперидиновое кольцо, являются соединениями формулы (b), где NR_aR_b является, например, NH_2 , $\text{NH}\text{Boc-t}$ или N-содержащим гетероциклом.

Соединения формулы (с), где NR_aR_b является N-содержащим гетероциклом, могут быть получены напрямую из известного соединения (а) и подходящего замещенного пиперидина (b) с основаниями, при 25–150°C в подходящем растворителе.

Кроме того, соединения формулы (d) могут быть также синтезированы из соединений формулы (с), где NR_aR_b является NH_2 , путем алкилирования или ацетилирования с использованием требуемой уходящей группы, с последующими внутренними циклизациями, при использовании известных способов.

На следующих схемах 2 и 3 описан общий синтез некоторых более конкретных классов соединений, представленных в настоящем описании.

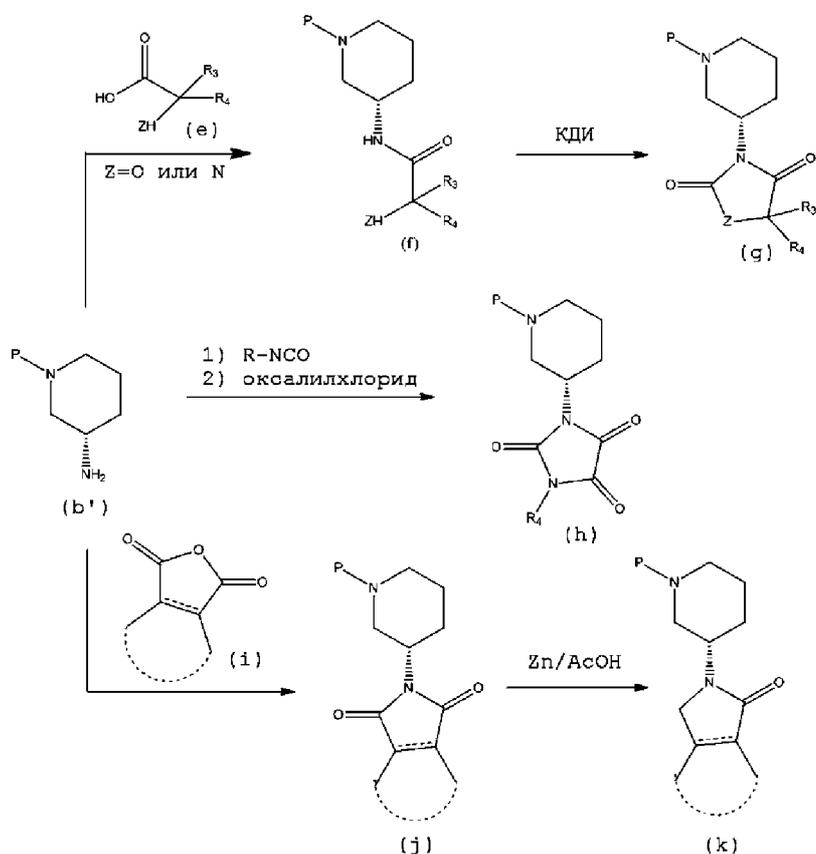


Схема 2.

На схеме 2 подходящий N-защищенный (P является, например, CBz или t-Boc) 3-амино-пиперидин (b') может быть ацилирован с использованием карбоксилирующего реагента (e) в соответствии со стандартными методиками конденсации амидов, с получением амида (f), который может быть циклизирован при последующем ацилировании, например, с использованием КДИ, с получением

пятичленных гетероциклов (g). Соединение формулы (b') может также реагировать с изоцианатами и последующей обработкой оксалилхлоридом, с получением трикарбонилированных соединений (h). Кроме того, соединение формулы (b') также может непосредственно реагировать с различными алифатическими замещенными или арил/гетероарил-конденсированными ангидридами (i) с получением соединений формулы (j), которые могут быть полностью восстановлены Zn/AsOH до соединений формулы (k).

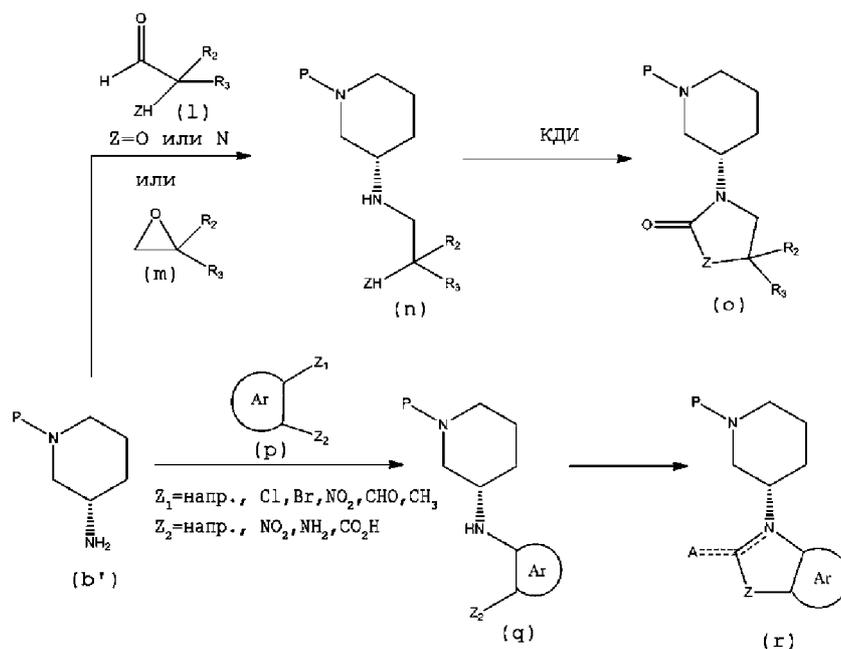


Схема 3.

На схеме 3 соединение формулы (b') (P является, например, соединением формулы (a), CBz или t-Boc) может быть N-алкилировано при восстановительном аминировании с альдегидами (l) или эпоксидами (m), с получением соединения формулы (n), которое может быть циклизировано при использовании карбонилирующих реагентов, таких как КДИ, с получением соединения формулы (o). Кроме того, соединение формулы (b') также может реагировать с соответствующим орто-замещенным арилом/гетероарилом (p) путем стандартного вытеснения, с получением функционализированного соединения формулы (q), которое может быть циклизировано при использовании карбонилирующих агентов, таких как карбоновая кислота, ангидриды кислот, альдегиды, КДИ и т.д., с получением арил/гетероарил конденсированных соединений формулы (r), в которых A, например,

является Н, О или алкилом.

Специалисту в данной области известно, что любое исходное соединение или промежуточное соединение в реакциях, описанных выше, может быть защищено, при необходимости, способом, известным в уровне техники. Защита на любой функциональной группе может быть затем удалена способом, известным в уровне техники.

Предполагается, что способы синтеза, описанные выше, иллюстрируют получение соединений формулы I, при этом такое получение ни коим образом не ограничивается ими, то есть существуют также другие возможные способы синтеза, которые хорошо известны специалисту в данной области.

Соединения формулы I могут быть превращены при необходимости в их фармацевтически приемлемые формы солей или сложных эфиров с применением способов, известных в уровне техники.

Настоящее изобретение будет более подробно объяснено посредством следующих примеров. Примеры предназначены исключительно для иллюстрации целей и не ограничивают объем изобретения, определенного в формуле изобретения.

Флеш-хроматографию с нормальными и обращенными фазами выполняли при использовании приборов CombiFlash вместе с одноразовыми колонками Redisep (Teledyne ISCO). Препаративные очистки ВЭЖХ проводили при использовании ВЭЖХ/МС системы препаративной очистки Waters, оборудованной колонкой XBridge Prep C18 (5 мкм, 30×150 мм). Как правило, в качестве элюента использовали градиент воды/ацетонитрила с 0,1% муравьиной кислоты. Микроволновое нагревание выполняли при использовании микроволновых реакторов производства Biotage. Структуры продуктов подтверждали с помощью ¹H-ЯМР. Спектры измеряли с помощью прибора Bruker Avance 400. Анализы ЖХ-МС выполняли при использовании Waters Acquity УВЭЖХ/МС/МС с ТQ-детектором. Для хирального анализа ВЭЖХ использовали прибор ВЭЖХ Agilent серии 1100, оборудованный диодно-матричным детектором.

Используются следующие общие сокращения: EtOAc=этилацетат,

ДХЭ=1,2-дихлорэтан, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ =триацетоксиборгидрид натрия, КДИ=1,1'-карбонилдиимдазол, ТФУ=трифторуксусная кислота, АСN=ацетонитрил, АСОН=уксусная кислота, АС₂О=уксусный ангидрид, ДЭА=диэтаноламин, ИПС=изопропиловый спирт, ДМСО-d₆=дейтерированный диметилсульфоксид, D₂O=оксид дейтерия, CDCl₃=дейтерированный хлороформ, DIPEA=N,N-диизопропилэтиламин, ДХМ=дихлорметан, ДМФА=N,N-диметилформаид, ТГФ=тетрагидрофуран, AIBN=азобисизобутиронитрил, NBS=N-бромсукцинимид, HCl=соляная кислота, PCC=хлорхромат пиридиния, МТВЭ=метил-трет-бутиловый эфир, Pd/C=палладий на угле, Pd₂(dba)₃=трис-(добензилиденацетон)-дипалладий (0), LiHMDS=гексаметилдисилазид лития, DMAP=4-диметил-аминопиридин, HOBT=гидроксibenзотриазол, ТЭА=триэтиламин, EDC HCl=гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодиимида, комплекс PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂=1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен-дихлорпалладия (II) с дихлорметаном, Pd(OAc)₂=ацетат палладия (II), XPhos=2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил, p-TsOH=п-толуолсульфоновая кислота, ТЗР=пропилфосфоновый ангидрид, KOtBu=трет-бутилат калия, HBTU=гексафторфосфат 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония, LDA=диизопропиламид лития, TEMPO=(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил) оксил, TBTU=тетрафторборат 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония, HEPES=4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислот, ЭДТА=этилендиаминтетрауксусная кислота, КТ=комнатная температура, СВЧ=микроволновое облучение, ЖХ-МС=жидкостная хроматография-масс-спектрометрия, СФХ=сверхкритическая флюидная хроматография, ВЭЖХ=высокоэффективная жидкостная хроматография, OF-ВЭЖХ=обращенно-фазовая ВЭЖХ, ¹H-ЯМР=протонный ядерный магнитный резонанс.

Получение соединений настоящего изобретения

Общая методика А

Производное 1-(пиперидин-3-ила) (1 экв.) растворяли в ацетонитриле или ДМФА (~1 М) в микроампуле. DIPEA (0-1,2 экв.), K₂CO₃ (1,5-2,5 экв.) и производное бензодиоксина (1-1,2 экв.)

добавляли под азотом и запаивали ампулу. Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 3 часов. Растворители удаляли при пониженном давлении.

Общая методика В

К раствору подходящего производного 4-оксобутаноата (1 экв.) и производного (S)-3-аминопиперидина (1-1,1 экв.) в ДХЭ (0,1-0,2 М) добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,2-2 экв.) при 0°C, после чего перемешивали при кт в течение 6-18 ч. В реакционную смесь вливали воду и экстрагировали ДХМ. Органический слой сушили и выпаривали.

Общая методика С

К раствору подходящего производного 2-гидроксиацетамида (1 экв.) в ДМФА (0,1-0,28 М) добавляли Et_3N или DIPEA (2-3 экв.) при 0°C, после чего добавляли КДИ (1,2-2,5 экв.) и перемешивали полученную смесь при кт или нагревали при 90°C в течение 16 ч. Растворитель выпаривали, а остаток растворяли в EtOAc , промывали водой, сушили и выпаривали досуха.

Общая методика D

Исходное соединение растворяли в этилацетате (50-120 мм) и добавляли 10% Pd/C (15-75% по весу). Реакцию гидрировали 5-16 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита и выпаривали.

Общая методика E

Производное (S)-трет-бутил-пиперидин-1-карбоксилата (1 экв.) суспендировали в HCl в Et_2O или диоксане (10-15 экв.) при 0°C и перемешивали полученную смесь при кт в течение 2-5 ч. Растворители выпаривали.

Общая методика F

Нитросоединение растворяли в ТГФ/MeOH/ H_2O (4:1:1-2:1:1 об/об/об). NH_4Cl (10 экв.) и Zn пыль (10 экв.) добавляли при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин, позволяли нагреться до КТ и перемешивали до завершения реакции. Смесь фильтровали через слой целита, разбавляли EtOAc , промывали насыщенным соевым раствором, сушили и выпаривали досуха.

Промежуточное соединение 1: (S)-1-((S)-2,3-

дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-амин

В колбу вносили (2R)-2-(бромметил)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин (4,49 г, 19,61 ммоль) или (R)-(2,3-дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил-4-метилбензолсульфонат (6,28 г, 19,61 ммоль, US5,767,116 A1), (S)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамат (3,57 г, 17,83 ммоль), карбонат натрия (2,267 г, 21,39 ммоль) и ДМФА (60 мл). Реакцию нагревали до 100-110°C в течение 6 ч. Смеси позволяли охладиться до комнатной температуры и подкисляли добавлением 1 М раствора HCl (70 мл). Водную смесь промывали МТВЭ (2×50 мл), затем подщелачивали добавлением твердого Na₂CO₃. Масляный раствор экстрагировали МТВЭ (3×50 мл). Органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили безводным Na₂SO₄ и выпаривали досуха с получением 5,94 г неочищенного трет-бутил-(S)-1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-илкарбамата в виде коричневого масла. Это масло смешивали с 4 М раствором HCl (43 мл) и нагревали до 60°C в течение 2 часов. Реакционной смеси позволяли охладиться до комнатной температуры и промывали EtOAc (15 мл). Водную фазу подщелачивали добавлением 6 М раствора NaOH, pH 10, и экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили безводным Na₂SO₄ и выпаривали досуха с получением 3,52 г (80%) (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-амин в виде масла.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 249,5.

Промежуточное соединение 2: (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-амин, п-толуолсульфонат

В колбу вносили (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-амин (3,90 г, 15,72 ммоль, Промежуточное соединение 1) и ацетонитрил (100 мл). К этой смеси добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (2,99 г, 15,72 ммоль) и нагревали смесь до появления конденсата, пока она не становилась прозрачной. Раствору позволяли охладиться до комнатной температуры и вводили ранее полученные кристаллы

продукта в качестве затравки. После охлаждения смеси до комнатной температуры, ее дополнительно охлаждали в ледяной бане. Сухие вещества отфильтровывали и промывали холодным ацетонитрилом. Продукт сушили при 40°C в вакуумном термостате с получением 5,2 г п-толуолсульфоната (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амин в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ES+) [M-OTs]: 249,5.

ПРИМЕР 1: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4,4-диметилпирролидин-2-он

Стадия 1: (S)-Бензил-3-(4,4-диметил-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат

(S)-Бензил-3-(4,4-диметил-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат получали согласно общей методике В при использовании метил-3,3-диметил-4-оксобутаноата (1,5 г, 10,4 ммоль, Organic Syntheses 1993, 71, 189), (S)-бензил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата (2,68 г, 11,4 ммоль) и NaBH(OAc)₃ (2,64 г, 12,5 ммоль) и ДХЭ (100 мл). Продукт очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 1 г (S)-бензил-3-(4,4-диметил-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 331,2.

Стадия 2: (S)-4,4-Диметил-1-(пиперидин-3-ил)пирролидин-2-он

Промежуточное соединение получали согласно общей методике D при использовании (S)-бензил-3-(4,4-диметил-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата из Стадии 1 (1,2 г, 3,6 ммоль), 10% Pd/C (200 мг) и EtOAc (50 мл). Неочищенный продукт очищали путем промывки диэтиловым эфиром и пентаном с получением 200 мг продукта.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 197,2.

Стадия 3: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4,4-диметилпирролидин-2-он

1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4,4-диметилпирролидин-2-он получали согласно общей методике А при использовании (S)-4,4-диметил-1-(пиперидин-3-ил)пирролидин-2-она (100 мг, 0,509 ммоль),

ацетонитрила (0,5 мл), DIPEA (0,106 мл, 0,611 ммоль), K₂CO₃ (106 мг, 0,764 ммоль) и (2R)-2-(бромметил)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксина (117 мг, 0,509 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-хроматографии с получением 98 мг продукта.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,13-1,15 (м, 6H), 1,25-1,45 (м, 1H), 1,63-1,78 (м, 3H), 2,06-2,17 (м, 2H), 2,21 (с, 2H), 2,64 (д, 2H), 2,81 (д, 1H), 2,87-2,94 (м, 1H), 3,05-3,14 (м, 2H), 3,95-4,05 (м, 1H), 4,11-4,21 (м, 1H), 4,25-4,33 (м, 2H), 6,81-6,89 (м, 4H).

ПРИМЕР 2: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4,4-дифенилимидазолидин-2-он

Стадия 1: Бензил-(2-оксо-1,1-дифенилэтил)карбамат

К охлаждаемому льдом перемешиваемому раствору бензил-(2-гидрокси-1,1-дифенилэтил)карбамата (8,0 г, 23,05 ммоль, European Journal of Organic Chemistry, 2008 (2), 350) в ДХМ (200 мл) добавляли смесь PCC (9,9 г, 46,10 ммоль) и силикагеля (10 г) и перемешивали при кт в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и фильтровали через слой целита. Фильтрат выпаривали с получением неочищенного соединения, которое очищали при использовании флеш-колонки с получением 4,0 г продукта.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 346,1.

Стадия 2: (S)-трет-Бутил-3-((2-((бензилокси)карбонил)амино)-2,2-дифенилэтил)амино)пиперидин-1-карбоксилат

(S)-трет-Бутил-3-((2-((бензилокси)карбонил)амино)-2,2-дифенилэтил)амино)пиперидин-1-карбоксилат получали согласно общей методике В при использовании (S)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата (2,32 г, 11,59 ммоль), бензил-(2-оксо-1,1-дифенилэтил)карбамата из Стадии 1 (4,0 г, 11,59 ммоль), ДХЭ (100 мл) и NaBH(OAc)₃ (4,9 г, 23,18 ммоль). Остаток после выпаривания очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 3,2 г продукта.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 530,3.

Стадия 3: (S)-трет-Бутил-3-((2-амино-2,2-дифенилэтил)амино)пиперидин-1-карбоксилат

(S)-трет-Бутил-3-((2-амино-2,2-дифенилэтил)амино)пиперидин-1-карбоксилат получали согласно общей методике D при использовании (S)-трет-бутил-3-((2-((бензилокси)карбонил)амино)-2,2-дифенилэтил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (3,2 г, 6,05 ммоль), 10% Pd/C (1,5 г) и EtOAc (50 мл). Остаток после выпаривания очищали при растирании с н-пентаном/Et₂O с получением 2,0 г продукта.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 396,2.

Стадия 4: (S)-трет-Бутил-3-(2-оксо-4,4-дифенилимидазолидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат

К охлаждаемому льдом перемешиваемому раствору (S)-трет-бутил-3-((2-амино-2,2-дифенилэтил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (2,0 г, 5,06 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли Et₃N (1,84 мл, 13,16 ммоль) и трифосген (0,49 г, 1,67 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 2 ч. Добавляли 10% водный NaHCO₃ и реакционную смесь экстрагировали ДХМ (2×150 мл). Объединенные органические слои промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали при растирании с Et₂O/пентаном с получением 1,5 г продукта.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 422,2.

Стадия 5: Гидрохлорид (S)-4,4-дифенил-1-(пиперидин-3-ил)имидазолидин-2-она

Гидрохлорид (S)-4,4-дифенил-1-(пиперидин-3-ил)имидазолидин-2-она получали согласно общей методике E при использовании (S)-трет-бутил-3-(2-оксо-4,4-дифенилимидазолидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1,0 г, 2,37 ммоль) в Et₂O (5 мл) и 1M HCl в Et₂O (30 мл). Остаток растирали с Et₂O/пентаном с получением 380 мг продукта в виде соли HCl.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 322,2.

Стадия 6: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4,4-дифенилимидазолидин-2-он

1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4,4-дифенилимидазолидин-2-он получали согласно общей методике A при использовании (S)-4,4-дифенил-1-

(пиперидин-3-ил)имидазолидин-2-она (100 мг, 0,311 ммоль), (2R)-2-(бромметил)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксина (71,3 мг, 0,311 ммоль), DIPEA (0,065 мл, 0,373 ммоль), K₂CO₃ (64,5 мг, 0,467 ммоль) и ACN (0,5 мл). Продукт очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-хроматографии с получением 70 мг продукта.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,43-1,53 (м, 1H), 1,62-1,78 (м, 2H), 1,79-1,87 (м, 1H), 2,13-2,31 (м, 2H), 2,50-2,71 (м, 2H), 2,78 (д, 1H), 2,98 (дд, 1H), 3,97-4,06 (м, 4H), 4,26-4,32 (м, 2H), 4,94 (с, 1H), 6,81-6,89 (м, 4H), 7,29-7,38 (м, 10H).

ПРИМЕР 3: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4-фенилимидазолидин-2-он

Стадия 1: (3S)-Бензил-3-((2-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-фенилэтил)амино)пиперидин-1-карбоксилат

(3S)-Бензил-3-((2-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-фенилэтил)амино)пиперидин-1-карбоксилат получали согласно общей методике В при использовании (S)-бензил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата (3,0 г, 12,82 ммоль), (R)-трет-бутил-(2-оксо-1-фенилэтил)карбамата (3,01 г, 12,82 ммоль, WO2006/014357), ДХЭ (60 мл) и NaBH(OAc)₃ (4,07 г, 19,23 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 2,0 г продукта.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 325,1.

Стадия 2: Гидрохлорид (3S)-бензил-3-((2-амино-2-фенилэтил)амино)пиперидин-1-карбоксилата

Гидрохлорид (3S)-бензил-3-((2-амино-2-фенилэтил)амино)-пиперидин-1-карбоксилат получали согласно общей методике Е при использовании (3S)-бензил-3-((2-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-фенилэтил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (2,0 г, 4,41 ммоль), Et₂O (20 мл) и Et₂O-HCl (1 M, 20 мл). Неочищенный продукт очищали при растирании с Et₂O/н-пентаном с получением 1,25 г продукта в виде соли HCl.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 380,1.

Стадия 3: (3S)-бензил-3-(2-оксо-4-фенилимидазолидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат

(3S)-Бензил-3-(2-оксо-4-фенилимидазолидин-1-ил)пиперидин-1-

карбоксилат получали согласно общей методике С при использовании гидрохлорида (3S)-бензил-3-((2-амино-2-фенилэтил)амино)-пиперидин-1-карбоксилата (1,25 г, 3,21 ммоль), ДМФА (20 мл), Et₃N (0,985 мл, 7,06 ммоль) и КДИ (0,624 г, 3,85 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 560 мг продукта.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 354,1.

Стадия 4: 4-Фенил-1-(S)-пиперидин-3-ил)имидазолидин-2-он

4-Фенил-1-(S)-пиперидин-3-ил)имидазолидин-2-он получали согласно общей методике D при использовании (3S)-бензил-3-(2-оксо-4-фенилимидазолидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 2,11 ммоль), 10% Pd/C (400 мг) и EtOAc (20 мл). Продукт очищали при растирании с Et₂O/н-пентаном с получением 180 мг продукта.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 245,9.

Стадия 5: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4-фенилимидазолидин-2-он

1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4-фенилимидазолидин-2-он получали согласно общей методике A при использовании 4-фенил-1-(S)-пиперидин-3-ил)имидазолидин-2-она (100 мг, 0,408 ммоль), (2R)-2-(бромметил)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксина (93 мг, 0,408 ммоль), DIPEA (0,085 мл, 0,489 ммоль), K₂CO₃ (85 мг, 0,611 ммоль) и ACN (0,5 мл). Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-хроматографии с получением 69,2 мг продукта.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,27-1,47 (м, 1H), 1,60-1,74 (м, 2H), 1,74-1,88 (м, 1H), 2,03-2,30 (м, 2H), 2,62 (ддд, 2H), 2,78 (дд, 1H), 2,90-3,04 (м, 1H), 3,20-3,32 (м, 1H), 3,85-3,91 (м, 1H), 3,92-4,04 (м, 2H), 4,21-4,35 (м, 2H), 4,60 (шс, 1H), 4,69-4,76 (м, 1H), 6,78-6,89 (м, 4H), 7,30-7,41 (м, 5H).

ПРИМЕР 4: (3R,4R)-1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]-диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3,4-диметилпирролидин-2,5-дион

Стадия 1: (S)-трет-Бутил-3-(3,4-диметил-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат

К перемешиваемому раствору (S)-трет-бутил-3-(метиламино)-

пиперидин-1-карбоксилата (5 г, 25 ммоль) в толуоле (150 мл) добавляли триэтиламин (5,42 мл, 37,5 ммоль), затем 3,4-диметилфуран-2,5-дион (3,15 г, 25 ммоль) при кт и полученную реакционную смесь нагревали при температуре дефлегмации в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, разбавляли EtOAc и промывали водой. Органический слой сушили и выпаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 6,0 г продукта.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,45 (с, 9H), 1,65-1,83 (м, 2H), 1,95 (с, 6H), 2,05-2,29 (м, 2H), 2,60-2,75 (м, 1H), 3,22-3,35 (м, 1H), 3,92-4,10 (м, 3H).

Стадия 2: (3S)-трет-Бутил-3-((3R,4R)-диметил-2,5-диоксопирролидин-1-ил) пиперидин-1-карбоксилат

К перемешиваемому раствору (S)-трет-бутил-3-(3,4-диметил-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил) пиперидин-1-карбоксилата из Стадии 1 (800 мг, 2,5 ммоль) и $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (61 мг, 0,25 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли NaBH_4 (99 мг, 2,5 ммоль) при -10°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовали 1M HCl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили и выпаривали. Неочищенное соединение очищали с помощью флеш-хроматографии с последующей очисткой на CombiFlash с получением 260 мг чистого изомера.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 311,2.

Стадия 3: Гидрохлорид (3R,4R)-диметил-1-(S)-пиперидин-3-ил) пирролидин-2,5-диона

(3R,4R)-Диметил-1-(S)-пиперидин-3-ил) пирролидин-2,5-дион получали согласно общей методике E при использовании (3S)-трет-бутил-3-(3,4-диметил-2,5-диоксопирролидин-1-ил) пиперидин-1-карбоксилата (700 мг, 2 ммоль) и HCl в Et_2O (25 мл) с получением 550 мг продукта в виде соли HCl.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 241,46.

Стадия 4: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил)-4-фенилимидазолидин-2-он

1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил)-4-фенилимидазолидин-2-он получали

согласно общей методике А при использовании (3R,4R)-3,4-диметил-1-(S)-пиперидин-3-ил)пирролидин-2,5-диона (75 мг, 0,357 ммоль), (2R)-2-(бромметил)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксина (82 мг, 0,357 ммоль), DIPEA (0,075 мл, 0,428 ммоль), K₂CO₃ (123 мг, 0,892 ммоль) и ACN (0,5 мл). Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-хроматографии с получением 55,4 мг продукта.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,26-1,39 (м, 6H), 1,59-1,83 (м, 3H), 2,05-2,29 (м, 2H), 2,30-2,42 (м, 2H), 2,57-2,94 (м, 5H), 3,92-4,06 (м, 1H), 4,12-4,37 (м, 3H), 6,78-6,92 (м, 4H).

ПРИМЕР 5: 3-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5,5-диэтилоксазолидин-2,4-дион

Стадия 1: (S)-трет-Бутил-3-(2-этил-2-гидроксипутанамидо)-пиперидин-1-карбоксилат

К перемешиваемому раствору (S)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата (2,0 г, 10 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли 2-этил-2-гидроксипутановую кислоту (1,45 г, 11 ммоль), затем EDC, HOBT и DMAP при 0°C, после чего реакционную смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали водой. Органический слой сушили и выпаривали. Неочищенное соединение очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 1,4 г продукта.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 0,75 (т, 6H), 1,36-1,62 (м, 12H), 1,61-1,77 (м, 5H), 2,85-3,10 (м, 2H), 3,45-3,70 (м, 3H), 4,88 (м, 1H), 7,38 (м, 1H).

Стадия 2: (S)-трет-Бутил-3-(5,5-диэтил-2,4-диоксооксазолидин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат

(S)-трет-бутил-3-(5,5-диэтил-2,4-диоксооксазолидин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат получали согласно общей методике С при использовании (S)-трет-бутил-3-(2-этил-2-гидроксипутанамидо)пиперидин-1-карбоксилата (1,0 г, 3,1 ммоль), ДМФА (20 мл), DIPEA (1,76 мл, 9,5 ммоль) и КДИ 1,3 г, 7,9 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 700 мг продукта.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 241,0.

Стадия 3: Гидрохлорид (S)-5,5-диэтил-3-(пиперидин-3-ил) оксазолидин-2,4-диона

Гидрохлорид (S)-5,5-диэтил-3-(пиперидин-3-ил) оксазолидин-2,4-диона получали согласно общей методике E при использовании (S)-трет-бутил-3-(5,5-диэтил-2,4-диоксооксазолидин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (250 мг, 0,8 ммоль) и HCl в диоксане с получением 170 мг продукта в виде соли HCl.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 211,1.

Стадия 4: 3-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5,5-диэтилоксазолидин-2,4-дион

3-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5,5-диэтилоксазолидин-2,4-дион получали согласно общей методике A при использовании (S)-5,5-диэтил-3-(пиперидин-3-ил)оксазолидин-2,4-диона, HCl (150 мг, 0,542 ммоль), (2R)-2-(бромметил)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксина (124 мг, 0,542 ммоль), DIPEA (0,113 мл, 0,650 ммоль), K₂CO₃ (112 мг, 0,813 ммоль) и ACN (1 мл). Продукт очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-хроматографии с получением 55,4 мг продукта.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 0,70 (т, 6H), 1,36-1,62 (м, 3H), 1,61-1,77 (м, 4H), 1,85-2,09 (м, 2H), 2,35-2,73 (м, 5H), 3,75-3,85 (м, 1H), 3,88-4,01 (м, 1H), 4,02-4,16 (м, 2H), 6,54-6,74 (м, 4H).

ПРИМЕР 6: (R)-1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-3-изопропил-4-фенилимидазолидин-2-он

Стадия 1: (3S)-бензил-3-((2-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-фенилэтил)амино)пиперидин-1-карбоксилат

(3S)-Бензил-3-((2-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-фенилэтил)амино)пиперидин-1-карбоксилат получали согласно общей методике B при использовании (S)-трет-бутил-(2-оксо-1-фенилэтил)карбамата (15,0 г, 64,10 ммоль, Synlett, 2005 (13), 2110), (S)-бензил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата (15,06 г, 64,10 ммоль), NaBH(OAc)₃ (20,38 г, 96,15 ммоль) и ДХЭ (300 мл). Неочищенный продукт очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 13 г продукта.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 454,3.

Стадия 2: Гидрохлорид (3S)-бензил-3-(2-амино-2-фенилэтил)амино) пиперидин-1-карбоксилата

(3S)-Бензил-3-(2-амино-2-фенилэтил)амино) пиперидин-1-карбоксилат получали согласно общей методике E при использовании (3S)-бензил-3-(2-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-фенилэтил)амино) пиперидин-1-карбоксилата (8,0 г, 17,66 ммоль), диоксана (80 мл) и 1M HCl в диоксане (80 мл). Остаток растирали с Et₂O/пентаном с получением 7,5 г продукта в виде соли HCl.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 354,3.

Стадия 3: (3S)-Бензил-3-(2-оксо-4-фенилимидазолидин-1-ил) пиперидин-1-карбоксилат

(3S)-Бензил-3-(2-оксо-4-фенилимидазолидин-1-ил) пиперидин-1-карбоксилат получали согласно общей методике C при использовании продукта из Стадии 2 (12,0 г, 33,99 ммоль), ДМФА (120 мл), Et₃N (10,89 мл, 78,18 ммоль) и КДИ (6,61 г, 40,79 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 6,8 г продукта.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 380,2.

Стадия 4: (3S)-Бензил-3-(3-изопропил-2-оксо-4-фенилимидазолидин-1-ил) пиперидин-1-карбоксилат

К охлаждаемому льдом раствору (3S)-бензил-3-(2-оксо-4-фенилимидазолидин-1-ил) пиперидин-1-карбоксилата (3,5 г, 9,23 ммоль) в ДМФА (70,0 мл) добавляли NaN (2,21 г, 92,3 ммоль) с последующим добавлением изопропилбромида (2,60 мл, 27,70 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 18 ч. В реакционную смесь вливали воду со льдом и выпаривали. Остаток разбавляли EtOAc и промывали водой. Органический слой сушили и выпаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 900 мг продукта.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 422,3.

Стадия 5: (R)-3-Изопропил-4-фенил-1-(S)-пиперидин-3-ил)имидазолидин-2-он и (S)-3-изопропил-4-фенил-1-(S)-пиперидин-3-ил)имидазолидин-2-он

3-Изопропил-4-фенил-1-(S)-пиперидин-3-ил)имидазолидин-2-он получали согласно общей методике D при использовании продукта из

Стадии 4 (2,6 г, 6,17 ммоль), 10% Pd/C (2,0 г) и EtOAc (50 мл). Энантиомеры разделяли на колонке СФХ с получением 200 мг энантиомера 1 и 330 мг энантиомера 2.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 288,3 для обоих энантиомеров.

Стадия 6: (R)-1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-изопропил-4-фенилимидазолидин-2-он

(R)-1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-изопропил-4-фенилимидазолидин-2-он получали согласно общей методике А при использовании (R)-3-изопропил-4-фенил-1-(S)-пиперидин-3-ил)имидазолидин-2-она (266 мг, 0,926 ммоль), (2R)-2-(бромметил)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксина (212 мг, 0,926 ммоль), DIPEA (0,193 мл, 1,111 ммоль), K₂CO₃ (192 мг, 1,388 ммоль) и ACN (1,1 мл). Продукт очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-хроматографии с получением 114 мг продукта.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 0,87 (д, 3H) 1,21 (д, 3H) 1,29-1,41 (м, 1H) 1,68-1,76 (м, 3H) 1,78-1,86 (м, 1H) 2,01-2,17 (м, 2H) 2,60-2,66 (м, 2H) 2,79 (д, 1H) 2,96-3,05 (м, 1H) 3,14 (т, 1H) 3,55-3,70 (м, 1H) 3,83 (м, 1H) 3,92-4,07 (м, 2H) 4,22-4,36 (м, 2H) 4,45-4,60 (м, 1H) 4,22-4,36 (м, 2H) 4,45-4,60 (м, 1H) 6,76-6,91 (м, 4H) 7,28-7,42 (м, 5H).

ПРИМЕР 7: (S)-1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-изопропил-4-фенилимидазолидин-2-он

(S)-1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-изопропил-4-фенилимидазолидин-2-он получали согласно общей методике А при использовании (S)-3-изопропил-4-фенил-1-(S)-пиперидин-3-ил)имидазолидин-2-она (266 мг, 0,926 ммоль), (2R)-2-(бромметил)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксина (212 мг, 0,926 ммоль), DIPEA (0,193 мл, 1,111 ммоль), K₂CO₃ (192 мг, 1,388 ммоль) и ACN (1,2 мл). Продукт очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-хроматографии с получением 177,4 мг продукта.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 0,87 (д, 3H) 1,21 (д, 3H)

1,29-1,41 (м, 1H) 1,61-1,76 (м, 3H) 1,73-1,86 (м, 1H) 2,01-2,17 (м, 2H) 2,60-2,66 (м, 2H) 2,79 (д, 1H) 2,96-3,05 (м, 1H) 3,14 (т, 1H) 3,55-3,70 (м, 1H) 3,83 (м, 1H) 3,92-4,07 (м, 2H) 4,22-4,36 (м, 2H) 4,45-4,60 (м, 1H) 6,76-6,91 (м, 4H) 7,28-7,42 (м, 5H).

ПРИМЕР 8: (R)-1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4-фенилимидазолидин-2-он

Стадия 1: (R)-4-Фенил-1-(S)-пиперидин-3-ил)имидазолидин-2-он и (S)-4-Фенил-1-(S)-пиперидин-3-ил)имидазолидин-2-он

4-Фенил-1-(S)-пиперидин-3-ил)имидазолидин-2-он получали согласно общей методике D при использовании (3S)-бензил-3-(2-оксо-4-фенилимидазолидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (2,1 г, 5,54 ммоль), 10% Pd/C (1,0 г) и EtOAc (40 мл). Неочищенное соединение очищали с помощью СФХ очистки с получением 248 мг энантиомера 1 и 340 мг энантиомера 2.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 246,2 для обоих энантиомеров.

Стадия 2: (R)-1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4-фенилимидазолидин-2-он

(R)-1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4-фенилимидазолидин-2-он получали согласно общей методике A при использовании (R)-4-Фенил-1-(S)-пиперидин-3-ил)имидазолидин-2-она (266 мг, 1,084 ммоль), (2R)-2-(бромметил)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксина (248 мг, 1,084 ммоль), DIPEA (0,227 мл, 1,301 ммоль), K₂CO₃ (225 мг, 1,626 ммоль) и ACN (1,1 мл). Продукт очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-хроматографии при использовании 0,5% HCOOH/ACN в качестве элюента с получением 19,5 мг масла.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,28-7,43 (м, 5H) 6,72-6,92 (м, 4H) 4,73 (тд, 1H) 4,60 (с, 1H) 4,20-4,34 (м, 2H) 3,80-4,05 (м, 3H) 3,18-3,33 (м, 1H) 2,87-3,01 (м, 1H) 2,77 (д, 1H) 2,47-2,66 (м, 2H) 2,04-2,18 (м, 2H) 1,63-1,89 (м, 3H) 1,33-1,50 (м, 1H) 1,21-1,30 (м, 1H).

ПРИМЕР 9: (S)-1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4-фенилимидазолидин-2-он

(S)-1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-

ил) метил) пиперидин-3-ил)-4-фенилимидазолидин-2-он получали согласно общей методике А при использовании (S)-4-фенил-1-(S)-пиперидин-3-ил)имидазолидин-2-она (226 мг, 0,921 ммоль), (2R)-2-(бромметил)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксина (211 мг, 0,921 ммоль), DIPEA (0,193 мл, 1,105 ммоль), K₂CO₃ (191 мг, 1,382 ммоль) и ACN (1,1 мл). Продукт очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-хроматографии с получением 134,9 мг продукта.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,27-7,45 (м, 5H) 6,77-6,93 (м, 4H) 4,67-4,79 (м, 1H) 4,59 (с, 1H) 4,22-4,36 (м, 2H) 3,89-4,09 (м, 2H) 3,73-3,85 (м, 1H) 3,22-3,35 (м, 1H) 2,95-3,08 (м, 1H) 2,78 (д, 1H) 2,51-2,72 (м, 2H) 2,02-2,29 (м, 2H) 1,60-1,83 (м, 3H) 1,28-1,40 (м, 1H).

ПРИМЕР 10: 6-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он

Стадия 1: (S)-Бензил-3-(5,7-диоксо-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-6(7H)-ил)пиперидин-1-карбоксилат

К охлаждаемому льдом перемешиваемому раствору (S)-бензил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата (1,0 г, 4,268 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли Et₃N (0,89 мл, 6,402 ммоль) и перемешивали при кт в течение 30 мин. К указанной смеси добавляли фуоро[3,4-b]пиридин-5,7-дион (764 мг, 5,122 ммоль) и затем нагревали до 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (60 мл) и промывали водой (2×30 мл). Органический слой сушили и выпаривали. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 250 мг продукта.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 366,1.

Стадия 2: (S)-Бензил-3-(5-оксо-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-6(7H)-ил)пиперидин-1-карбоксилат

Смесь (S)-бензил-3-(5,7-диоксо-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-6(7H)-ил)пиперидин-1-карбоксилат (700 мг, 1,916 ммоль) и цинковую пыль (550 мг, 8,429 ммоль) в уксусной кислоте (14 мл) нагревали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, фильтровали через слой целита и промывали EtOAc (15 мл). Фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток осторожно

подщелачивали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали ДХМ (2×80 мл). Объединенный органический слой сушили и выпаривали. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 320 мг продукта.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 352,2.

Стадия 3: (S)-Бензил-3-(5-оксо-5Н-пирроло[3,4-b]пиридин-6(7Н)-ил)пиперидин-1-карбоксилат

(S)-бензил-3-(5-оксо-5Н-пирроло[3,4-b]пиридин-6(7Н)-ил)пиперидин-1-карбоксилат получали согласно общей методике D при использовании (S)-бензил-3-(5-оксо-5Н-пирроло[3,4-b]пиридин-6(7Н)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (600 мг, ммоль), 10% Pd/C (300 мг) и EtOAc (40 мл). Неочищенное соединение очищали при растирании с Et_2O с получением 220 мг продукта.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 218,2.

Стадия 4: 6-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он

6-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он получали согласно общей методике A при использовании (S)-6-(пиперидин-3-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (208 мг, 0,957 ммоль), (R)-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (310 мг, 0,968 ммоль), DIPEA (0,200 мл, 1,149 ммоль), K_2CO_3 (198 мг, 1,436 ммоль) и ACN (1 мл). Продукт очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-хроматографии с получением 68 мг продукта.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,55-1,68 (м, 1H) 1,70-1,87 (м, 2H) 1,88-2,02 (м, 1H) 2,20-2,40 (м, 2H) 2,58-2,77 (м, 2H) 2,79-2,91 (м, 1H) 3,00-3,13 (м, 1H) 3,97-4,08 (м, 1H) 4,25-4,38 (м, 2H) 4,39-4,56 (м, 3H) 6,69-6,97 (м, 4H) 7,33-7,47 (м, 1H) 8,07-8,19 (м, 1H) 8,67-8,78 (м, 1H).

ПРИМЕР 11: 2-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-3(2Н)-он

Стадия 1: (S)-Бензил-3-(3-оксо-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-2(3Н)-ил)пиперидин-1-карбоксилат

Смесь (S)-бензил-3-(1,3-диоксо-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-2(3Н)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1,0 г, 2,73 ммоль) и цинковой пыли (0,9 г, 13,68 ммоль) в уксусной кислоте (16 мл) нагревали при 110°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, фильтровали через слой целита и промывали EtOAc (20 мл). Фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток подщелачивали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали ДХМ (2×80 мл). Объединенный органический слой сушили и выпаривали. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 800 мг продукта.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 352,2.

Стадия 2: (S)-2-(Пиперидин-3-ил)-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-3(2Н)-он

(S)-2-(Пиперидин-3-ил)-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-3(2Н)-он получали согласно общей методике D при использовании ((S)-бензил-3-(1,3-диоксо-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-2(3Н)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,5 г, 1,42 ммоль), 10% Pd/C (0,4 г) и EtOAc (20 мл). Неочищенное соединение очищали при растирании с Et₂O с получением 150 мг продукта.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 218,1.

Стадия 3: 2-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-3(2Н)-он

2-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-3(2Н)-он получали согласно общей методике A при использовании ((S)-2-(пиперидин-3-ил)-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-3(2Н)-он (180 мг, 0,828 ммоль), (R)-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (265 мг, 0,828 ммоль), DIPEA (0,173 мл, 0,994 ммоль), K₂CO₃ (172 мг, 1,243 ммоль) и ACN (1 мл). Продукт очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-хроматографии с получением 47 мг продукта.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,55-1,64 (м, 1H) 1,74-1,84 (м, 2H) 1,86-1,95 (м, 1H) 2,26-2,42 (м, 2H) 2,62-2,74 (м, 2H) 2,83 (дт, 1H) 3,03 (дд, 1H) 4,03 (дд, 1H) 4,25-4,34 (м, 2H) 4,41-4,57 (м, 3H) 6,80-6,88 (м, 4H) 7,42 (дд, 1H) 8,73-8,77 (м,

¹H) 9,10 (д, 1H).

ПРИМЕР 12: 6-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2-(метилтио)-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-7(6H)-он

Стадия 1: (4-Хлор-2-(метилтио)пиримидин-5-ил)метилметансульфонат

К холодному перемешиваемому раствору (4-хлор-2-(метилтио)пиримидин-5-ил)метанола (4,3 г, 22,63 ммоль, WO2008/094602) в ДХМ (45 мл) добавляли Et₃N (7,95 мл, 56,57 ммоль) и метансульфонилхлорид (2,1 мл, 27,157 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали при кт в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (50 мл) и промывали водой (1×50 мл), насыщенным солевым раствором (1×50 мл). Органический слой сушили и выпаривали с получением 3,9 г продукта.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 269,0.

Стадия 2: (S)-трет-Бутил-3-((4-хлор-2-(метилтио)пиримидин-5-ил)метил)амино)пиперидин-1-карбоксилат

К перемешиваемому раствору (4-хлор-2-(метилтио)пиримидин-5-ил)метил-метансульфоната (3,9 г, 14,606 ммоль) и (S)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата (2,92 г, 14,606 ммоль) в ACN (40 мл) добавляли K₂CO₃ (5,03 г, 36,516 ммоль) при кт и перемешивали в течение 16 ч. Реакцию выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в смеси EtOAc (100 мл) и воды (100 мл). Органический слой сушили и выпаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 2,7 г продукта.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ м.д. 1,21-1,32 (м, 3H) 1,37 (с, 9H) 1,63-1,66 (м, 1H) 1,85-1,99 (м, 1H) 2,28-2,33 (м, 1H) 2,41-2,45 (м, 1H) 2,52 (с, 3H) 2,84-2,90 (м, 1H) 3,02 (дд, 1H) 3,6 (шс, 1H) 3,76 (с, 2H) 8,65 (с, 1H).

Стадия 3: (S)-трет-Бутил-3-(2-(метилтио)-7-оксо-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-6(7H)-ил)пиперидин-1-карбоксилат

К раствору (S)-трет-бутил-3-((4-хлор-2-(метилтио)-пиримидин-5-ил)метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (2,7 г, 7,258 ммоль) в этаноле (80 мл) добавляли ацетат натрия и

$\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (142 мг, 0,362 ммоль) в стальной бомбе. Полученную реакционную смесь подвергали карбонилированию газообразным CO (500 фунтов на кв.дюйм (3,45 МПа)) и нагревали до 140°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc (100 мл), промывали водой (2×100 мл) и насыщенным соевым раствором (1×100 мл). Органический слой сушили и выпаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 1,6 г продукта.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ м.д. 1,21-1,32 (м, 3H) 1,40 (с, 9H) 1,35-1,49 (м, 2H) 1,75-1,80 (м, 2H) 1,89 (м, 1H) 2,58 (с, 3H) 2,75 (м, 1H) 2,96 (м, 1H) 3,86-3,90 (м, 1H) 3,99-4,04 (м, 2H) 4,53 (с, 2H) 8,99 (с, 1H).

Стадия 4: (S)-2-(Метилтио)-6-(пиперидин-3-ил)-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-7(6H)-он

(S)-2-(Метилтио)-6-(пиперидин-3-ил)-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-7(6H)-он получали согласно общей методике E при использовании (S)-трет-бутил-3-(2-(метилтио)-7-оксо-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-6(7H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (400 мг, 1,098 ммоль) и 1M HCl в диоксане (25 мл). Остаток растирали с пентаном с получением 300 мг продукта.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 265,1.

Стадия 5: 6-((S)-1-(((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2-(метилтио)-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-7(6H)-он

6-((S)-1-(((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2-(метилтио)-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-7(6H)-он получали согласно общей методике A при использовании ((S)-2-(пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[3,4-c]пиримидин-3(2H)-она (310 мг, 0,968 ммоль), (R)-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (265 мг, 0,968 ммоль), DIPEA (0,202 мл, 1,161 ммоль), K_2CO_3 (201 мг, 1,451 ммоль) и ACN (1 мл). Продукт очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-хроматографии с получением 99 мг продукта.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,67-1,96 (м, 4H) 2,24-2,52 (м, 2H) 2,58-2,74 (м, 2H) 2,66 (с, 3H) 2,77-2,91 (м, 1H) 3,02 (дд, 1H) 3,96-4,11 (м, 1H) 4,23-4,35 (м, 2H) 4,47-4,61 (м, 3H) 6,74-6,95 (м, 4H) 8,72 (с, 1H).

ПРИМЕР 13: 5-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]тиазол-4-он

Стадия 1: (S)-трет-Бутил-3-(5-метилтиазол-4-карбоксамидо)-пиперидин-1-карбоксилат

К перемешиваемому раствору 5-метилтиазол-4-карбоновой кислоты (4,0 г, 27,97 ммоль, W02008/016192) и (S)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата (6,15 г, 30,76 ммоль) в ДХМ добавляли EDC·HCl (6,51 г, 41,95 ммоль), HOBT (6,42 г, 41,95 ммоль) и DMAP (8,53 г, 69,93 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ, промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили и выпаривали. Неочищенный продукт очищали на флеш-колонке с получением 6,0 г продукта.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 326,2.

Стадия 2: (S)-трет-Бутил-3-(5-(бромметил)тиазол-4-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат

К перемешиваемому раствору (S)-трет-бутил-3-(5-метилтиазол-4-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата (4,0 г, 12,30 ммоль) в CCl_4 (80 мл) добавляли NBS (3,28 г, 18,46 ммоль), затем AIBN (1,61 г, 9,84 ммоль) при КТ. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали водой. Объединенный органический слой сушили и выпаривали. Неочищенный продукт очищали на флеш-колонке с получением 1,0 г продукта.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 406,1.

Стадия 3: (S)-трет-Бутил-3-(4-оксо-4H-пирроло[3,4-d]тиазол-5(6H)-ил)пиперидин-1-карбоксилат

К перемешиваемому раствору (S)-трет-бутил-3-(5-(бромметил)тиазол-4-карбоксамидо)-пиперидин-1-карбоксилата (0,4 г, 0,992 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли NaN (0,034 г, 1,48

ммоль) при -10°C . Реакционную смесь перемешивали при температуре от -10°C до 0°C в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и приливали воду. Органический слой сушили и выпаривали. Неочищенный продукт очищали на флеш-колонке с получением 200 мг продукта.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 324,2.

Стадия 4: (S)-5-(Пиперидин-3-ил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-4-он, HCl

(S)-5-(Пиперидин-3-ил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-4-он получали согласно общей методике Е при использовании (S)-трет-бутил-3-(4-оксо-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-5(6Н)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (300 мг 0,928 ммоль) и HCl в диоксане (10 мл). Остаток растирали с Et₂O-пентаном с получением 230 мг продукта.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 224,1.

Стадия 5: 5-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-4-он

5-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-4-он получали согласно общей методике А при использовании гидрохлорида (S)-5-(пиперидин-3-ил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-4-она (220 мг, 0,847 ммоль), (R)-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (271 мг, 0,847 ммоль), DIPEA (0,177 мл, 1,016 ммоль), K₂CO₃ (293 мг, 2,117 ммоль) и ACN (1 мл). Продукт очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-хроматографии с получением 55 мг продукта.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,68-1,85 (м, 2H) 1,86-1,97 (м, 1H) 1,97-2,05 (м, 1H) 2,19-2,50 (м, 2H) 2,62-2,74 (м, 2H) 2,74-2,86 (м, 1H) 3,04 (дд, 1H) 3,91-4,08 (м, 1H) 4,23-4,37 (м, 2H) 4,37-4,50 (м, 1H) 4,52-4,68 (м, 2H) 6,75-6,94 (м, 4H) 8,89 (с, 1H).

ПРИМЕР 14: (R)-1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-метил-3-фенилпирролидин-2-он

Стадия 1: (S)-Бензил-3-(R)-3-метил-2-оксо-3-фенилпирроли-

дин-1-ил) пиперидин-1-карбоксилат и (S)-бензил-3-(S)-3-метил-2-оксо-3-фенилпирролидин-1-ил) пиперидин-1-карбоксилат

К охлаждаемому льдом перемешиваемому раствору метил-2-метил-4-оксо-2-фенилбутаноата (3,2 г, 15,51 ммоль, *Organic Letters*, 2014, 16(1), 14) в уксусной кислоте (65 мл) добавляли (S)-бензил-3-аминопиперидин-1-карбоксилат (3,64 г, 15,51 ммоль) и металлический цинк (10 г, 155 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и фильтровали через слой целита. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении; остаток разбавляли ДХМ (150 мл) и промывали насыщенным водным NaHCO₃ (2×60 мл) и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили и выпаривали. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 710 мг (S)-бензил-3-(R)-3-метил-2-оксо-3-фенилпирролидин-1-ил) пиперидин-1-карбоксилата и 700 мг (S)-бензил-3-(S)-3-метил-2-оксо-3-фенилпирролидин-1-ил) пиперидин-1-карбоксилата.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 393,2 для обоих энантиомеров.

Стадия 2: (R)-3-Метил-3-фенил-1-(S)-пиперидин-3-ил) пирролидин-2-он

(R)-3-Метил-3-фенил-1-(S)-пиперидин-3-ил) пирролидин-2-он получали согласно общей методике D при использовании (S)-бензил-3-(R)-3-метил-2-оксо-3-фенилпирролидин-1-ил) пиперидин-1-карбоксилата (760 мг, 1,94 ммоль), 10% Pd/C (0,4 г) и EtOAc (80 мл). Неочищенное соединение использовали без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 259,3.

Стадия 3: (R)-1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -3-метил-3-фенилпирролидин-2-он

(R)-1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -3-метил-3-фенилпирролидин-2-он получали согласно общей методике A при использовании (R)-3-метил-3-фенил-1-(S)-пиперидин-3-ил) пирролидин-2-она (170 мг, 0,658 ммоль), (R)-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил) метил-4-метилбензолсульфоната (253 мг, 0,79 ммоль), K₂CO₃ (227 мг, 1,645

ммоль) и ACN (1 мл). Продукт очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-хроматографии с получением 136 мг продукта.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,35-1,48 (м, 1H) 1,53 (с, 3H) 1,63-1,82 (м, 3H) 2,03-2,27 (м, 3H) 2,41 (ддд, 1H) 2,56-2,71 (м, 2H) 2,74-2,87 (м, 1H) 2,87-3,02 (м, 1H) 3,15-3,39 (м, 2H) 4,02 (дд, 1H) 4,15-4,38 (м, 3H) 6,76-6,93 (м, 4H) 7,12-7,26 (м, 1H) 7,30-7,45 (м, 4H).

ПРИМЕР 15: (S)-1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-3-метил-3-фенилпирролидин-2-он

Стадия 1: (S)-3-Метил-3-фенил-1-(S)-пиперидин-3-ил) пирролидин-2-он

(S)-3-Метил-3-фенил-1-(S)-пиперидин-3-ил) пирролидин-2-он получали согласно общей методике D при использовании (S)-бензил-3-(S)-3-метил-2-оксо-3-фенилпирролидин-1-ил) пиперидин-1-карбоксилата (740 мг, 1,89 ммоль), 10% Pd/C (0,4 г) и EtOAc (80 мл). Неочищенное соединение использовали без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 259,3.

Стадия 2: (S)-1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-метил-3-фенилпирролидин-2-он

(S)-1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-метил-3-фенилпирролидин-2-он получали согласно общей методике A при использовании (S)-3-метил-3-фенил-1-(S)-пиперидин-3-ил)пирролидин-2-она (150 мг, 0,581 ммоль), (R)-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (223 мг, 0,697 ммоль), K_2CO_3 (201 мг, 1.451 ммоль) и ACN (1 мл). Продукт очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-хроматографии с получением 67 мг продукта.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,41-1,50 (м, 1H) 1,52 (с, 3H) 1,63-1,85 (м, 3H) 2,06-2,21 (м, 3H) 2,41 (ддд, 1H) 2,56-2,72 (м, 2H) 2,82 (шд, 1H) 2,88-2,95 (м, 1H) 3,22 (дт, 1H) 3,37 (ддд, 1H) 3,93-4,10 (м, 1H) 4,13-4,33 (м, 3H) 6,80-6,89 (м, 4H) 7,19-7,25 (м, 1H) 7,28-7,44 (м, 4H).

ПРИМЕР 16: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-этилимидазолидин-2-он

1-((S)-1-(((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2-он (100 мг, 0,315 ммоль) растворяли в ДМФА (1 мл) и охлаждали до 0°C под атмосферой азота, и добавляли NaN (25,2 мг, 0,630 ммоль). После перемешивания реакционной смеси в течение 20 минут, добавляли бромэтан (0,030 мл, 0,410 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в ледяной бане в течение 4 часов, после чего перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение ночи. После окончания реакции добавляли воду и реакционную смесь три раза экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили и выпаривали досуха. Остаток после выпаривания очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-хроматографии, затем флеш-хроматографии с нормальными фазами, с получением 23,9 мг продукта.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 6,78-6,89 (м, 4H) 4,22-4,36 (м, 2H) 3,80-4,06 (м, 2H) 3,17-3,43 (м, 6H) 2,88-3,01 (м, 1H) 2,75-2,85 (м, 1H) 2,50-2,71 (м, 2H) 1,94-2,24 (м, 2H) 1,63-1,83 (м, 3H) 1,31-1,45 (м, 1H) 1,04-1,17 (м, 3H).

ПРИМЕР 17: 2-(3-((S)-1-(((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид

2-(3-((S)-1-(((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид получали, как соединение Примера 16, при использовании 1-((S)-1-(((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2-она (200 мг, 0,630 ммоль) и 2-хлор-N,N-диметилацетамида (0,084 мл, 0,819 ммоль). Остаток после выпаривания очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-хроматографии, затем флеш-хроматографии с нормальными фазами, с получением 12,3 мг продукта.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 6,76-6,92 (м, 4H) 4,17-4,40 (м, 2H) 3,83-4,07 (м, 4H) 3,30-3,55 (м, 4H) 2,90-3,05 (м, 7H) 2,75-2,86 (м, 1H) 2,50-2,73 (м, 2H) 2,02-2,27 (м, 2H) 1,65-1,86 (м, 3H) 1,32-1,48 (м, 1H).

ПРИМЕР 18: 5-трет-Бутил-3-((S)-1-(((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-

ил) оксазолидин-2-он

Стадия 1: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-иламино)-3,3-диметилбутан-2-ол

Смесь (1,1-диметилэтил)оксирана (4,59 ммоль, 0,559 мл), (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (2,295 ммоль, 0,57 г) и 2-пропанола (4,2 мл) нагревали при 170°C в микроволновом реакторе в течение 2,5 часов. Растворители выпаривали. Остаток после выпаривания очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-хроматографии с получением 595 мг продукта.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 349,3.

Стадия 2: 5-трет-Бутил-3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)оксазолидин-2-он

Смесь 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-иламино)-3,3-диметилбутан-2-ола (0,861 ммоль, 300 мг), N,N'-карбонилдиимдазола (1,291 ммоль, 209 мг) и ДМФА (4 мл) нагревали в микроволновом реакторе при 170°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и подкисляли 0,5 М HCl. Смесь фильтровали через целит, разделяли фазы и водную фазу экстрагировали ДХМ. Объединенные органические фазы промывали водой и насыщенным соевым раствором, затем сушили и выпаривали. Остаток после выпаривания очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 17 мг продукта.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 0,96 (с, 9H) 1,32-1,54 (м, 1H) 1,58-1,90 (м, 3H) 2,16-2,23 (м, 2H) 2,55-2,70 (м, 2H) 2,72-3,07 (м, 2H) 3,22-3,59 (м, 2H) 3,79-3,93 (м, 1H) 3,94-4,06 (м, 1H) 4,10-4,20 (м, 1H) 4,22-4,39 (м, 2H) 6,64-6,98 (м, 4H).

ПРИМЕР 19: 3-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5-изопропил-оксазолидин-2-он

Стадия 1: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)амино)-3-метилбутан-2-ол

1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)амино)-3-метилбутан-2-ол получали, как в стадии 1 в примере 18, при использовании 1,2-эпокси-3-

метилбутана (2,215 ммоль, 0,234 мл) (S)-1-(((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (2,215 ммоль, 550 мг) и 2-пропанола (2 мл). Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии CombiFlash с получением 270 мг продукта.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 335,2.

Стадия 2: 3-((S)-1-(((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5-изопропилоксазолидин-2-он

1-((S)-1-(((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-иламино)-3-метилбутан-2-ол (0,276 ммоль, 110 мг), N,N'-карбонилдиимдазол (0,414 ммоль, 67,2 мг), 4-диметиламинопиридин (0,028 ммоль, 3,38 мг) и ACN нагревали в 100°C в микроволновом реакторе в течение 1 ч. После выпаривания растворителей остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-хроматографии с получением 67 мг продукта.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 0,92 (д, 3H) 1,00 (дд, 3H) 1,44-1,48 (м, 1H) 1,62-1,93 (м, 4H) 2,06-2,28 (м, 2H) 2,50-2,72 (м, 2H) 2,72-2,84 (м, 1H) 2,90-3,01 (м, 1H) 3,11-3,35 (м, 1H) 3,44-3,67 (м, 1H) 3,77-3,94 (м, 1H) 3,94-4,06 (м, 1H) 4,11-4,39 (м, 3H) 6,74-6,93 (м, 4H).

ПРИМЕР 20: N-(3-((S)-1-(((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)ацетамид

Стадия 1: трет-Бутил-3-((S)-1-(((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-иламино)-2-гидроксипропилкарбамат

трет-Бутил-3-((S)-1-(((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-иламино)-2-гидроксипропилкарбамат получали, как в стадии 1 в примере 18, при использовании (S)-1-(((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (5,24 ммоль, 1,30 г), трет-бутил-N-(2-оксиранилметил)-карбамата (5,76 ммоль, 0,997 г) и 2-пропанола (5 мл). Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-хроматографии с получением 1,3 г продукта.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,18-1,30 (м, 1H) 1,45 (с, 9H) 1,63-1,80 (м, 4H) 2,07-2,20 (м, 1H) 2,29-2,40 (м, 1H) 2,45-

2,70 (м, 5H) 2,73-2,89 (м, 2H) 3,03-3,10 (м, 1H) 3,23-3,37 (м, 1H) 3,55-3,73 (м, 2H) 3,98 (дд, 1H) 4,27-4,33 (м, 2H) 4,99 (шс, 1H) 6,80-6,93 (м, 4H).

Стадия 2: трет-Бутил-(3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метилкарбамат

трет-Бутил-(3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метилкарбамат получали, как в стадии 2 в примере 19, при использовании трет-бутил-3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-иламино)-2-гидроксипропилкарбамата (3,08 ммоль, 1,30 г), N,N'-карбонилдиимидазола (4,63 ммоль, 0,750 г), 4-диметиламинопиридина (0,308 ммоль, 0,038 г) и ACN (3 мл). Неочищенный продукт очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 1,12 г продукта.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 449,0.

Стадия 3: 5-(Аминометил)-3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)оксазолидин-2-он, HCl

5-(Аминометил)-3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)оксазолидин-2-он получали согласно общей методике E при использовании трет-бутил-(3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метилкарбамата (2,503 ммоль, 1,12 г), HCl в диоксане (0,626 мл) и ДХМ (15 мл). Остаток растирали с ДХМ с получением 940 мг продукта в виде соли HCl.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 348,5.

Стадия 4: N-((3-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)ацетамид

5-(Аминометил)-3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)оксазолидин-2-он (0,288 ммоль, 100 мг) и Et₃N (0,345 ммоль, 0,048 мл) растворяли в ТГФ. Реакционную смесь охлаждали на льду и добавляли уксусный ангидрид (0,317 ммоль, 0,030 мл). Реакционную смесь перемешивали на льду в течение 30 минут. Добавляли насыщенный NaHCO₃ и экстрагировали

смесь EtOAc. Объединение органические фазы промывали насыщенным соевым раствором, сушили и выпаривали с получением 48 мг продукта.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,32-1,53 (м, 1H) 1,66-1,89 (м, 3H) 2,02 (с, 3H) 1,99-2,03 (м, 1H) 2,07-2,30 (м, 2H) 2,58-2,72 (м, 2H) 2,79 (шд, 1H) 2,95 (тд, 1H) 3,22-3,41 (м, 1H) 3,39-3,54 (м, 1H) 3,55-3,72 (м, 2H) 3,77-3,92 (м, 1H) 3,99 (дд, 1H) 4,19-4,42 (м, 1H) 4,48-4,70 (м, 1H) 6,09 (шд, 1H) 6,73-6,98 (м, 4H).

ПРИМЕР 21: 3-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5-(4-фторфенил)оксазолидин-2-он

Стадия 1: 2-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-иламино)-1-(4-фторфенил)этанол

(S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амин (2,014 ммоль, 0,5 г), 2-(4-фторфенил)оксиран (2,82 ммоль, 0,389 г) и 2-пропанол нагревали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 1 ч. Растворители выпаривали и остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-хроматографии с получением 330 мг продукта.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 388,4.

Стадия 2: 3-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5-(4-фторфенил)оксазолидин-2-он

3-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5-(4-фторфенил)оксазолидин-2-он получали, как в стадии 2 примера 19, при использовании 2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-иламино)-1-(4-фторфенил)-этанола (0,854 ммоль, 330 мг), N,N'-карбонилдидиимдазола (1,281 ммоль, 208 мг), 4-диметиламинопиридина (0,085 ммоль, 10,43 мг) и ACN (8,5 мл). Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-хроматографии с получением 186 мг продукта.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,34-1,55 (м, 1H) 1,62-1,93 (м, 3H) 2,11-2,35 (м, 2H) 2,55-2,70 (м, 2H) 2,70-2,84 (м, 1H) 2,88-3,10 (м, 1H) 3,46 (ддд, 1H) 3,85-4,08 (м, 3H) 4,19-4,35 (м, 2H) 5,35-5,55 (м, 1H) 6,72-6,93 (м, 4H) 7,01-7,15 (м, 2H) 7,27-

7,36 (м, 2H).

ПРИМЕР 22: 6-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2-(метилтио)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-d]пиримидин-5-он

Стадия 1: (S)-трет-Бутил-3-(2-(метилтио)-5-оксо-5Н-пирроло[3,4-d]пиримидин-6(7Н)-ил)пиперидин-1-карбоксилат

К перемешиваемому раствору этил-4-(бромметил)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилата (2,80 г, 9,62 ммоль) в ДМФА (15 мл) при КТ добавляли DIPEA (5,00 мл, 3,71 г, 28,7 ммоль) и (S)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилат (1,93 г, 9,62 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение 67 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили и выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 0,22 г (S)-трет-бутил-3-(2-(метилтио)-5-оксо-5Н-пирроло[3,4-d]пиримидин-6(7Н)-ил)пиперидин-1-карбоксилата.

ЖХ-МС, $m/z=365,2$ (M+1)⁺.

Стадия 2: Гидрохлорид (S)-2-(метилтио)-6-(пиперидин-3-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-d]пиримидин-5-она

Смесь (S)-трет-бутил-3-(2-(метилтио)-5-оксо-5Н-пирроло[3,4-d]пиримидин-6(7Н)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,40 г, 1,10 ммоль) и 4 М HCl в диоксане (10 мл, 40 ммоль) перемешивали при КТ в течение 16 ч. Растворитель выпаривали и растирали остаток с Et₂O/пентаном 1:1 с получением 0,23 г гидрохлорида (S)-2-(метилтио)-6-(пиперидин-3-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-d]пиримидин-5-она.

ЖХ-МС, $m/z=265,2$ (M+1)⁺.

Стадия 3: 6-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2-(метилтио)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-d]пиримидин-5-он

Получали при использовании общей методики А из гидрохлорида (S)-2-(метилтио)-6-(пиперидин-3-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-d]пиримидин-5-она (0,10 г, 0,33 ммоль), (R)-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (0,15 г, 0,45 ммоль) и K₂CO₃ (0,12 г, 0,83 ммоль) в ACN (3 мл) с получением 94 мг 6-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-

2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -2- (метилтио) -6,7-дигидро-5Н-пирроло [3,4-d] пиримидин-5-она.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,51-1,67 (2Н, м), 1,68-1,94 (3Н, м), 2,26-2,40 (2Н, м), 2,63 (3Н, с), 2,65-2,71 (1Н, м), 2,76-2,86 (1Н, м), 2,96-3,05 (1Н, м), 3,98-4,06 (1Н, м), 4,25-4,33 (2Н, м), 4,40-4,51 (3Н, м), 6,77-6,90 (4Н, м), 8,89 (1Н, с).

ПРИМЕР 23: 6-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -6,7-дигидро-5Н-пирроло [3,4-d] пиримидин-5-он

Стадия 1: (S)-трет-бутил-3-(5-оксо-5Н-пирроло [3,4-d] пиримидин-6(7Н) -ил) пиперидин-1-карбоксилат

К суспензии 10% Pd/C (0,30 г) в ТГФ (30 мл) добавляли (S)-трет-бутил-3-(2-(метилтио)-5-оксо-5Н-пирроло [3,4-d] пиримидин-6(7Н) -ил) пиперидин-1-карбоксилат (0,60 г, 1,65 ммоль) и триэтилсилан (1,32 мл, 0,96 г, 8,26 ммоль) при КТ и нагревали полученную смесь до 35°C в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 0,48 г (S)-трет-бутил-3-(5-оксо-5Н-пирроло [3,4-d] пиримидин-6(7Н) -ил) пиперидин-1-карбоксилата.

ЖХ-МС, $m/z=319,2$ (M+1)⁺.

Стадия 2: Гидрохлорид (S)-6-(пиперидин-3-ил) -6,7-дигидро-5Н-пирроло [3,4-d] пиримидин-5-она

Смесь (S)-трет-бутил-3-(5-оксо-5Н-пирроло [3,4-d] пиримидин-6(7Н) -ил) пиперидин-1-карбоксилата (0,48 г, 1,51 ммоль) и 4 М HCl в диоксане (10 мл) перемешивали при КТ в течение 16 ч. Растворитель выпаривали и остаток растирали с Et₂O/пентаном 1:1 с получением 0,38 г гидрохлорида (S)-6-(пиперидин-3-ил) -6,7-дигидро-5Н-пирроло [3,4-d] пиримидин-5-она.

ЖХ-МС, $m/z=219,2$ (M+1)⁺.

Стадия 3: 6-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -6,7-дигидро-5Н-пирроло [3,4-d] пиримидин-5-он

Получали при использовании общей методики А из гидрохлорида

(S)-6-(пиперидин-3-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-5-она (0,10 г, 0,39 ммоль), (R)-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (0,15 г, 0,47 ммоль) и K₂CO₃ (0,16 г, 1,18 ммоль) в ACN (3 мл) с получением 15 мг 6-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-5-она.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,58-1,70 (1H, м), 1,71-1,87 (2H, м), 1,88-1,97 (1H, м), 2,28-2,43 (2H, м), 2,61-2,76 (2H, м), 2,78-2,88 (1H, м), 2,99-3,07 (1H, м), 3,98-4,06 (1H, м), 4,26-4,34 (2H, м), 4,44-4,59 (3H, м), 6,78-6,92 (4H, м), 9,15 (1H, с), 9,35 (1H, с).

ПРИМЕР 24: 5-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1-метил-4,5-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-6(1H)-он

Стадия 1: (S)-трет-Бутил-3-((5-бром-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)амино)пиперидин-1-карбоксилат

К охлаждаемому льдом перемешиваемому раствору (5-бром-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метанола (5,10 г, 26,7 ммоль) в CH₂Cl₂ (50 мл) добавляли ТЭА (11,23 мл, 8,15 г, 80,6 ммоль) и метансульфонилхлорид (2,50 мл, 3,70 г, 32,3 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при КТ. Реакционную смесь разбавляли ДХМ, промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили и выпаривали. Остаток (3,10 г, 11,52 ммоль) и (S)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилат (2,30 г, 11,52 ммоль) растворяли в ACN (35 мл) и добавляли K₂CO₃ (4,77 г, 34,57 ммоль). Полученную смесь нагревали до 80°C в течение 16 ч. Растворитель выпаривали, и остаток растворяли в смеси EtOAc, промывали водой, сушили и выпаривали. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 1,70 г (S)-трет-бутил-3-((5-бром-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)амино)-пиперидин-1-карбоксилата.

ЖХ-МС, m/z=373,1 (M+1)⁺.

Стадия 2: (S)-трет-Бутил-3-((5-(этоксикарбонил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)амино)пиперидин-1-карбоксилат

К раствору (S)-трет-бутил-3-((5-бром-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (1,70 г, 4,02 ммоль) в

EtOH (30 мл) добавляли NaOAc (0,66 г, 8,04 ммоль) и PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0,16 г, 0,20 ммоль) в автоклаве. В автоклав вводили CO под давлением (500 фунтов на кв.дюйм (3,45 МПа)) и перемешивали при 140°C в течение 24 ч. Растворитель выпаривали и остаток растворяли в EtOAc, промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили и выпаривали. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 0,80 г (S)-трет-бутил-3-(((5-(этоксикарбонил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата.

ЖХ-МС, m/z=367,3 (M+1)⁺.

Стадия 3: (S)-4-(((1-(трет-Бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоновая кислота

К перемешиваемому раствору (S)-трет-бутил-3-(((5-(этоксикарбонил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (0,75 г, 2,05 ммоль) в смеси ТГФ (7,5 мл) и воды (7,5 мл) добавляли LiOH·H₂O (0,43 г, 10,2 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение 5 ч при КТ. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в воде (50 мл). Водный слой промывали EtOAc. pH водного слоя доводили до 4 лимонной кислотой и экстрагировали 10% MeOH в CH₂Cl₂. Органический слой сушили и выпаривали с получением 0,69 г (S)-4-(((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты.

ЖХ-МС, m/z=339,3 (M+1)⁺.

Стадия 4: (S)-трет-Бутил-3-(1-метил-6-оксопирроло[3,4-с]пиразол-5(1H,4H,6H)-ил)пиперидин-1-карбоксилат

К раствору (S)-4-(((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (0,69 г, 2,04 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли EDC·HCl (0,69 г, 3,06 ммоль), HOBT (0,43 г, 3,06 ммоль) и DMAP (0,62 г, 5,10 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Смесь разбавляли ДХМ, промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили и выпаривали. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 0,14 г (S)-трет-бутил-3-(1-метил-6-оксопирроло[3,4-с]пиразол-5(1H,4H,6H)-ил)пиперидин-1-

карбоксилата.

ЖХ-МС, $m/z=321,2$ ($M+1$)⁺.

Стадия 5: Трифторацетат (S)-1-метил-5-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-6(1H)-она

Раствор (S)-трет-бутил-3-(1-метил-6-оксопирроло[3,4-с]пиразол-5(1H,4H,6H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,14 г, 0,44 ммоль) в ДХМ (10 мл) обрабатывали ТФУ (0,35 мл, 0,52 г, 4,57 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при КТ и выпаривали досуха. Остаток растирали с Et₂O с получением 0,12 г трифторацетата (S)-1-метил-5-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-6(1H)-она.

ЖХ-МС, $m/z=221,2$ ($M+1$)⁺

Стадия 6: 5-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1-метил-4,5-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-6(1H)-он

Получали при использовании общей методики А из трифторацетата (S)-1-метил-5-(пиперидин-3-ил)-4,5-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-6(1H)-она (0,10 г, 0,30 ммоль), (R)-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (0,12 г, 0,36 ммоль) и Na₂CO₃ (70 мг, 0,66 ммоль) в ДМФА (3 мл) с получением 51 мг 5-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1-метил-4,5-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-6(1H)-она.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,46-1,64 (1H, м), 1,67-1,83 (2H, м), 1,85-1,94 (1H, м), 2,18-2,36 (2H, м), 2,61-2,73 (2H, м), 2,79-2,88 (1H, м), 2,99-3,07 (1H, м), 3,99-4,05 (1H, м), 4,05 (3H, с), 4,19-4,25 (2H, м), 4,25-4,33 (3H, м), 6,80-6,90 (4H, м), 7,36 (1H, с).

ПРИМЕР 25: 2,2-Диоксид 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1,3-дигидробензо[с]изотиазола

Стадия 1: 1-(2-Бромфенил)-N-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид

К раствору (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (0,26 г, 1,03 ммоль) и ТЭА (0,17 мл,

0,13 г, 1,24 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли раствор в ДХМ (2 мл) 2-бромбензилсульфонилхлорида (0,28 г, 1,03 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при КТ, разбавляли ДХМ и промывали водой и насыщенным соевым раствором. После сушки и выпаривания досуха получали 0,48 г 1-(2-бромфенил)-N-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)метансульфонамид.

ЖХ-МС, m/z=481,3 (M+1)⁺.

Стадия 2: 2,2-Диоксид 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1,3-дигидробензо[c]изотиазола

К дегазированной смеси 1-(2-бромфенил)-N-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамида (0,25 г, 0,52 ммоль), K₃PO₄ (0,33 г, 1,56 ммоль) и толуола (6 мл) добавляли CuI (20 мг, 0,10 ммоль) и N,N'-диметил-1,2-диаминоэтан (11 мкл, 9,2 мг, 0,10 ммоль). Полученную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 110°C в течение 5 ч. После разбавления EОAc, смесь фильтровали через слой целита и выпаривали досуха. Неочищенный продукт очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 0,15 г 2,2-диоксида 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1,3-дигидробензо[c]изотиазола.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,63-1,77 (1H, м), 1,80-1,90 (1H, м), 2,01-2,15 (1H, м), 2,16-2,31 (2H, м), 2,61-2,81 (3H, м), 2,88-2,97 (1H, м), 3,23-3,31 (1H, м), 3,95-4,08 (2H, м), 4,26-4,36 (4H, м), 6,79-6,89 (5H, м), 6,94-7,41 (1H, м), 7,19-7,24 (1H, м), 7,28-7,35 (1H, м).

ПРИМЕР 26: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)индолин-2-он

Стадия 1: 2-(2-Бромфенил)-N-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)ацетамид

К раствору (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (0,22 г, 0,89 ммоль) и ТЭА (0,25 мл, 0,18 г, 1,77 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 2-(2-бромфенил)ацетилхлорид (из 0,20 г, 0,93 ммоль 2-

бромфенилуксусной кислоты, Chem. Comm., (24), 2874-2875, 2004) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Раствор разбавляли ДХМ и промывали раствором NaHCO₃, водой и насыщенным соевым раствором. После сушки и выпаривания досуха, остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 0,22 г 2-(2-бромфенил)-N-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)ацетамида.

ЖХ-МС, m/z=445,3 (M+1)⁺.

Стадия 2: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)индолин-2-он

Дегазированный раствор 2-(2-бромфенил)-N-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)ацетамида (0,22 г, 0,48 ммоль), K₂CO₃ (0,17 г, 1,21 ммоль), Pd(OAc)₂ (5,4 мг, 0,024 ммоль), фенилбороновой кислоты (7,4 мг, 0,060 ммоль) и XPhos (29 мг, 0,060 ммоль) в t-BuOH (7 мл) оставляли при нагревании с обратным холодильником на ночь. Полученную смесь разбавляли ДХМ, фильтровали через слой целита и выпаривали досуха. Неочищенный продукт очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 24 мг 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)индолин-2-она.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,66-1,89 (3H, м), 2,19-2,34 (2H, м), 2,63-2,79 (2H, м), 2,86-3,02 (3H, м), 3,50 (2H, с), 3,96-4,05 (1H, м), 4,23-4,36 (3H, м), 6,78-6,89 (4H, м), 6,98-7,05 (2H, м), 7,20-7,28 (2H, м).

ПРИМЕР 27: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4,6-дифтор-2-метил-1H-бензо[d]имидазол

Стадия 1: (S)-N-(3,5-Дифтор-2-нитрофенил)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амин

Смесь (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (0,55 г, 2,22 ммоль), 2,4,6-трифторнитробензола (0,39 г, 2,22 ммоль) и DIPEA (0,46 мл, 0,34 г, 2,66 ммоль) в ДМФА (15 мл) перемешивали в течение ночи при КТ. Смесь разбавляли EtOAc и промывали водой и насыщенным соевым раствором. После сушки и выпаривания досуха, остаток

очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 0,68 г (S)-N-(3,5-дифтор-2-нитрофенил)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]-диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амин.

ЖХ-МС, $m/z=406,8$ ($M+1$)⁺.

Стадия 2: N1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3,5-дифторбензол-1,2-диамин

Получали при использовании общей методики F из (S)-N-(3,5-дифтор-2-нитрофенил)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амин (0,68 г, 1,67 ммоль), NH₄Cl (0,89 г, 16,7 ммоль) и Zn пыли (1,09 г, 16,7 ммоль) в ТГФ (8 мл), MeOH (4 мл) и воде (4 мл) с получением 0,59 г N1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3,5-дифторбензол-1,2-диамина.

ЖХ-МС, $m/z=376,8$ ($M+1$)⁺.

Стадия 3: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4,6-дифтор-2-метил-1H-бензо[d]имидазол

Смесь N1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3,5-дифторбензол-1,2-диамина (0,28 г, 0,75 ммоль), триметилортоацетата (0,29 мл, 0,27 г, 2,24 ммоль) и кристалла p-TsOH в метаноле (3 мл) нагревали в течение 11 ч при 100°C в запаянной пробирке. После выпаривания досуха, неочищенный продукт очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 0,19 г 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-4,6-дифтор-2-метил-1H-бензо[d]имидазола.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,73-2,03 (3H, м), 2,07-2,21 (1H, м), 2,23-2,35 (1H, м), 2,64 (3H, с), 2,67-2,87 (3H, м), 2,99-3,09 (1H, м), 3,09-3,17 (1H, м), 3,96-4,05 (1H, м), 4,25-4,47 (3H, м), 6,68-6,77 (1H, м), 6,80-6,90 (4H, м), 7,01-7,07 (1H, м).

ПРИМЕР 28: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5,6-дифтор-2-метил-1H-бензо[d]имидазол

Стадия 1: (S)-N-(4,5-Дифтор-2-нитрофенил)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амин

К смеси (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-

ил)метил)пиперидин-3-амина (0,50 г, 2,01 ммоль) и K_2CO_3 (0,28 г, 2,01 ммоль) в ДМФА (5 мл) при 0°C медленно добавляли раствор 1,2,4-трифтор-5-нитробензола (0,36 г, 2,01 ммоль) в ДМФА (3 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Смесь разбавляли EtOAc и промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили и выпаривали досуха. Остаток перемешивали с Et_2O (10 мл) и твердую фазу удаляли при фильтровании. Фильтрат выпаривали досуха и остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 67 мг (S)-N-(4,5-дифтор-2-нитрофенил)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина.

ЖХ-МС, $m/z=406,8$ (M+1)⁺.

Стадия 2: N1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4,5-дифторбензол-1,2-диамин

Получали при использовании общей методики F из (S)-N-(4,5-дифтор-2-нитрофенил)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (67 мг, 0,17 ммоль), NH_4Cl (88 мг, 1,65 ммоль) и Zn пыли (0,11 г, 1,65 ммоль) в ТГФ (2 мл), MeOH (1 мл) и воде (1 мл) с получением 61 мг N1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4,5-дифторбензол-1,2-диамина.

ЖХ-МС, $m/z=376,7$ (M+1)⁺.

Стадия 3: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5,6-дифтор-2-метил-1H-бензо[d]имидазол

Получали, как описано в стадии 3 примера 27, из N1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4,5-дифторбензол-1,2-диамина (61 мг, 0,16 ммоль), триметил-ортоацетата (62 мкл, 59 мг, 0,49 ммоль) и кристалла p-TsOH в MeOH с получением (на 1 мл) 33 мг 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5,6-дифтор-2-метил-1H-бензо[d]имидазола.

1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 1,73-1,88 (1H, м), 1,89-2,04 (2H, м), 2,05-2,19 (1H, м), 2,24-2,36 (1H, м), 2,63 (3H, с), 2,66-2,85 (3H, м), 3,00-3,16 (2H, м), 3,96-4,06 (1H, м), 4,24-4,47 (3H, м), 6,79-6,91 (4H, м), 7,28-7,36 (1H, м), 7,39-7,47 (1H, м).

ПРИМЕР 29: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)пирролидин-2-он

Получали при использовании общей методики А из гидрохлорида (S)-1-(пиперидин-3-ил)пирролидин-2-она (0,10 г, 0,49 ммоль), (R)-2-(бромметил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксина (0,11 г, 0,49 ммоль) и DIPEA (0,30 мл, 0,22 г, 1,71 ммоль) в ACN (3 мл) с получением 40 мг 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)пирролидин-2-она.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,35-1,49 (1H, м), 1,63-1,80 (3H, м), 1,93-2,05 (2H, м), 2,07-2,20 (2H, м), 2,37 (2H, т), 2,60-2,67 (2H, м), 2,76-2,85 (1H, м), 2,86-2,94 (1H, м), 3,30-3,46 (2H, м), 3,96-4,05 (1H, м), 4,07-4,19 (1H, м), 4,22-4,33 (2H, м), 6,78-6,89 (4H, м).

ПРИМЕР 30: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5-метилпирролидин-2-он

Стадия 1: (3S)-трет-Бутил-3-(2-метил-5-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат

К перемешиваемой суспензии (S)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата (1,50 г, 7,48 ммоль) в сухом ДХМ (20 мл) добавляли метил-4-оксопентаноат (0,97 г, 7,48 ммоль), затем $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,90 г, 8,98 ммоль), при 0°C . Полученную суспензию перемешивали при КТ в течение 6 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили и выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 0,80 г (3S)-трет-бутил-3-(2-метил-5-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата.

ЖХ-МС, $m/z=283,2$ ($M+1$) $^+$.

Стадия 2: Гидрохлорид 5-метил-1-(S)-пиперидин-3-ил)пирролидин-2-она

(3S)-трет-Бутил-3-(2-метил-5-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (0,60 г, 2,13 ммоль) обрабатывали 1 М HCl в Et_2O (5 мл, 5 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 1 ч при той же температуре. Растворитель выпаривали, и остаток растирали с Et_2O с получением 0,29 г гидрохлорида 5-метил-1-(S)-пиперидин-3-

ил) пирролидин-2-она.

ЖХ-МС, $m/z=183,1$ ($M+1$)⁺.

Стадия 3: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5-метилпирролидин-2-он

Получали при использовании общей методики А из гидрохлорида 5-метил-1-(S)-пиперидин-3-ил)пирролидин-2-она (0,26 г, 1,19 ммоль), (R)-2-(бромметил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксина (0,33 г, 1,43 ммоль) и K₂CO₃ (0,30 г, 2,14 ммоль) в ACN (4 мл) с получением 0,15 г 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5-метилпирролидин-2-она.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,21-1,29 (3H, м), 1,54-1,87 (5H, м), 2,08-2,74 (7H, м), 2,79-3,00 (2H, м), 3,67-3,85 (2H, м), 3,95-4,04 (1H, м), 4,23-4,33 (2H, м), 6,78-6,89 (4H, м).

ПРИМЕР 31: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-фенилпирролидин-2-он

К раствору 4-хлор-2-фенилбутановой кислоты (0,22 г, 1,11 ммоль, Journal of Pharmaceutical Sciences, 79 (8), 758-62; 1990) и (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амин (0,25 г, 1,01 ммоль) в EtOAc (2 мл) при 0°C добавляли ТЭА (0,42 мл, 0,31 г, 3,02 ммоль) и 50% раствор ТЗР в EtOAc (0,77 мл, 1,31 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при КТ, вливали воду и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали водой, сушили и выпаривали досуха. Остаток растворяли в ТГФ (5 мл) и обрабатывали KOtBu (0,17 г, 1,51 ммоль). После перемешивания в течение ночи при КТ, смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органические фазы промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили и выпаривали. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 0,11 г 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-фенилпирролидин-2-она.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,41-1,59 (1H, м), 1,62-1,86 (3H, м), 2,04-2,27 (3H, м), 2,43-2,72 (3H, м), 2,77-2,88 (1H, м), 2,91-3,02 (1H, м), 3,33-3,58 (2H, м), 3,65 (1H, т), 3,97-4,06 (1H, м), 4,15-4,33 (3H, м), 6,78-6,90 (4H, м), 7,19-7,36 (5H, м).

ПРИМЕР 32: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил)-4-фенилпирролидин-2-он

Стадия 1: 4-Бром-N-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил)-3-фенилбутанамид

К раствору (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-амина (0,12 г, 0,50 ммоль) и 4-бром-3-фенилбутаноилхлорида (0,13 г, 0,50 ммоль, Farmaco, Edizione Scientifica (1968), 23 (4), 321-43) в толуоле (10 мл) добавляли ТЭА (0,21 мл, 0,15 г, 1,49 ммоль), полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при КТ и нагревали с обратным холодильником в течение 6,5 ч. После фильтрования через слой целита и выпаривания досуха, остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 48 мг 4-бром-N-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил)-3-фенилбутанамид.

ЖХ-МС, $m/z=475,2$ (M+1)⁺.

Стадия 2: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил)-4-фенилпирролидин-2-он

К раствору 4-бром-N-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил)-3-фенилбутанамид (48 мг, 0,10 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли KOtBu (17 мг, 0,15 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение 3 дней при КТ. Добавляли еще одну порцию KOtBu (17 мг, 0,15 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 4 ч. В реакционную смесь вливали MeOH и выпаривали досуха. Остаток растворяли в EtOAc, промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили и выпаривали. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 31 мг 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил)-4-фенилпирролидин-2-она.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,15-1,86 (5H, м), 2,07-2,25 (2H, м), 2,51-2,70 (3H, м), 2,75-2,88 (1H, м), 2,90-3,00 (1H, м), 3,30-3,45 (1H, м), 3,46-3,59 (1H, м), 3,73-3,88 (1H, м), 3,95-4,06 (1H, м), 4,16-4,34 (3H, м), 6,78-6,89 (4H, м), 7,19-7,38 (5H, м).

ПРИМЕР 33: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) пирролидин-2,5-дион

Раствор (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (0,30 г, 1,21 ммоль) и янтарного ангидрида (0,13 г, 1,33 ммоль) в смеси ксилолов (10 мл) нагревали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 3 ч и выпаривали досуха. Остаток растворяли в Ac₂O (5 мл) и добавляли NaOAc (0,13 г, 1,57 ммоль). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч, вливали в воду, подщелачивали раствором NaOH и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили и выпаривали. Остаток растирали с Et₂O-гептаном 1:1 с получением 0,21 г 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)пирролидин-2,5-диона.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,57-1,81 (3H, м), 2,09-2,27 (2H, м), 2,59-2,89 (9H, м), 3,94-4,04 (1H, м), 4,17-4,34 (3H, м), 6,78-6,90 (4H, м).

ПРИМЕР 34: 2-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3а,4,7,7а-тетрагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1,3-(2H)-дион

Смесь (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (0,17 г, 0,70 ммоль) и ангидрида 5-норборнен-эндо-2,3-дикарбоновой кислоты (0,11 г, 0,70 ммоль) в толуоле (2 мл) нагревали в течение 3 ч при 120°C в запаянной пробирке. Растворитель выпаривали и остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 0,16 г 2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3а,4,7,7а-тетрагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1,3-(2H)-диона.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,45-1,76 (5H, м), 1,98-2,21 (2H, м), 2,53-2,85 (5H, м), 3,13-3,24 (2H, м), 3,33-3,43 (2H, м), 3,92-4,11 (2H, м), 4,19-4,33 (2H, м), 6,08-6,13 (2H, м), 6,79-6,89 (4H, м).

ПРИМЕР 35: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-метил-3-фенилпирролидин-2,5-дион

Смесь (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (0,20 г, 0,81 ммоль) и 3-метил-3-

фенилдигидрофуран-2,5-диона (0,15 г, 0,81 ммоль) в смеси ксилолов (5 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч и выпаривали досуха. Остаток фильтровали через слой силикагеля (ДХМ-МеОН) с получением 0,13 г 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-метил-3-фенилпирролидин-2,5-диона.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,57-1,84 (3H, м), 1,70 (3H, с), 2,12-2,27 (2H, м), 2,60-2,76 (2H, м), 2,77-2,93 (4H, м), 3,01-3,11 (1H, м), 3,95-4,05 (1H, м), 4,21-4,35 (3H, м), 6,79-6,90 (4H, м), 7,27-7,41 (5H, м).

ПРИМЕР 36: (R)-1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-метил-3-фенилпирролидин-2,5-дион и (S)-1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-метил-3-фенилпирролидин-2,5-дион

Диастереомеры 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-метил-3-фенилпирролидин-2,5-диона разделяли с помощью препаративной ВЭЖХ (Chiralpak IF, 95:5% МТВЭ+0,2% ДЭА:ИПС+0,2% ДЭА, 20 мл/мин, время хроматографирования 10 мин) с получением 35 мг диастереомера 1 (время удерживания 4,6 мин),

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,58-1,80 (3H, м), 1,69 (3H, с), 2,11-2,27 (2H, м), 2,58-2,76 (2H, м), 2,76-2,93 (4H, м), 3,01-3,11 (1H, м), 3,94-4,04 (1H, м), 4,21-4,35 (3H, м), 6,78-6,89 (4H, м), 7,27-7,40 (5H, м);

и 42 мг диастереомера 2 (время удерживания 6,2 мин),

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,60-1,80 (3H, м), 1,70 (3H, с), 2,12-2,27 (2H, м), 2,59-2,76 (2H, м), 2,76-2,92 (4H, м), 3,01-3,11 (1H, м), 3,95-4,04 (1H, м), 4,21-4,35 (3H, м), 6,79-6,90 (4H, м), 7,27-7,40 (5H, м).

ПРИМЕР 37: 3-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1-фенил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2,4-дион

Смесь (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (0,33 г, 1,33 ммоль) и 1-фенил-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-2,4-диона (0,25 г, 1,33 ммоль, Bulletin

de la Societe Chimique de France (1964), (10), 2462-71) в толуоле (8 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч и выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 0,20 г 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1-фенил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2,4-диона.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,57-1,70 (2H, м), 1,70-1,79 (2H, м), 1,79-1,86 (1H, м), 2,02-2,24 (6H, м), 3,94-4,03 (1H, м), 4,03-4,15 (1H, м), 4,21-4,33 (2H, м), 6,78-6,90 (4H, м), 7,31-7,43 (5H, м).

ПРИМЕР 38: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4-фенилпирролидин-2,3-дион

Стадия 1: Метил-3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-иламино)-2-фенилпропаноат

Смесь (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (0,42 г, 1,70 ммоль) и метил-2-фенилакрилата (0,28 г, 1,70 ммоль) в ТГФ (5 мл) перемешивали при 40°C в течение 5 ч и при КТ 3 дня. Растворитель выпаривали и остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 0,21 г метил-3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-иламино)-2-фенилпропаноата.

ЖХ-МС, $m/z=411,5$ (M+1)⁺.

Стадия 2: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4-фенилпирролидин-2,3-дион

Раствор метил-3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-иламино)-2-фенилпропаноата (0,20 г, 0,48 ммоль) в ДХМ (3 мл) обрабатывали ТЭА (99 мкл, 72 мг, 0,71 ммоль) и метил-2-хлор-2-оксоацетатом (48 мкл, 64 мг, 0,52 ммоль) и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь разбавляли ДХМ, промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили и выпаривали. Остаток растворяли в ТГФ (3 мл) и обрабатывали 60% дисперсией NaH (29 мг, 0,71 ммоль) в течение 2 ч при КТ. Добавляли раствор NH_4Cl и EtOAc и водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили и выпаривали.

Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 40 мг 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-4-фенилпирролидин-2,3-диона.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,54-1,95 (5H, м), 2,21-2,31 (1H, м), 2,31-2,40 (1H, м), 2,62-2,75 (2H, м), 2,79-2,88 (1H, м), 2,99-3,07 (1H, м), 3,99-4,07 (1H, м), 4,19-4,35 (5H, м), 6,78-6,90 (4H, м), 7,24-7,30 (1H, м), 7,35-7,42 (2H, м), 7,64-7,71 (2H, м).

ПРИМЕР 39: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4-фенил-1H-пиррол-2(5H)-он

Смесь (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (0,21 г, 0,84 ммоль), (Z)-метил-4-бром-3-фенилбут-2-еноата (0,22 г, 0,84 ммоль, *Journal of Organic Chemistry*, 75(23), 8319-8321; 2010) и ТЭА (0,18 мл, 0,13 г, 1,26 ммоль) в толуоле (5 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. Осадок удаляли при фильтровании, и фильтрат выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 0,11 г 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4-фенил-1H-пиррол-2(5H)-она.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,50-1,64 (1H, м), 1,71-1,84 (2 H, м), 1,84-1,95 (1H, м), 2,22-2,37 (2H, м), 2,62-2,74 (2H, м), 2,77-2,86 (1H, м), 2,97-3,06 (1H, м), 4,00-4,08 (1H, м), 4,24-4,36 (3H, м), 4,38-4,45 (2H, м), 6,44 (1H, с), 6,77-6,91 (4H, м), 7,37-7,45 (3H, м), 7,46-7,53 (2H, м).

ПРИМЕР 40: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4-метил-1H-пиррол-2(5H)-он

Смесь (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (0,28 г, 1,13 ммоль), (Z)-метил-4-бром-3-метилбут-2-еноата (0,26 г, 1,35 ммоль, *Journal of the American Chemical Society*, 135(25), 9358-9361; 2013) и ТЭА (0,24 мл, 0,17 г, 1,69 ммоль) в толуоле (5 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. Осадок удаляли при фильтровании, и фильтрат выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 0,11 г 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4-метил-

1Н-пиррол-2 (5Н) -она.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,38-1,52 (1Н, м), 1,62-1,88 (3Н, м), 2,03-2,07 (3Н, м), 2,13-2,25 (2Н, м), 2,59-2,71 (2Н, м), 2,75-2,84 (1Н, м), 2,91-2,99 (1Н, м), 3,82-3,92 (2Н, м), 3,97-4,06 (1Н, м), 4,16-4,33 (3Н, м), 5,81-5,87 (1Н, м), 6,78-6,91 (4Н, м).

ПРИМЕР 41: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-1Н-пиррол-2 (5Н) -он

Смесь (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (0,32 г, 1,29 ммоль), (Z)-метил-4-бром-3-(4-фторфенил)бут-2-еноата (0,35 г, 1,29 ммоль, *Journal of Organic Chemistry*, 75(23), 8319-8321; 2010) и ТЭА (0,27 мл, 0,20 г, 1,93 ммоль) в толуоле (10 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Осадок удаляли при фильтровании, и фильтрат выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 93 мг 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-1Н-пиррол-2 (5Н) -она.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,50-1,64 (1Н, м), 1,66-1,93 (3Н, м), 2,24-2,38 (2Н, м), 2,59-2,75 (2Н, м), 2,76-2,85 (1Н, м), 2,96-3,05 (1Н, м), 4,00-4,07 (1Н, м), 4,22-4,35 (3Н, м), 4,36-4,42 (2Н, м), 6,35-6,40 (1Н, м), 6,78-6,88 (4Н, м), 7,07-7,14 (2Н, м), 7,44-7,51 (2Н, м).

ПРИМЕР 42: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4-метил-3-фенил-1Н-пиррол-2 (5Н) -он

Смесь (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (0,23 г, 0,93 ммоль), (Z)-метил-4-бром-3-метил-2-фенилбут-2-еноата (0,25 г, 0,93 ммоль, *US 3,622,569*) и ТЭА (0,20 мл, 0,14 г, 1,40 ммоль) в толуоле (5 мл) нагревали с обратным холодильником до окончания реакции. Осадок удаляли при фильтровании, и фильтрат выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ с получением 22 мг 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4-метил-3-фенил-1Н-пиррол-2 (5Н) -она.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,49-1,65 (1Н, м), 1,70-1,83

(2H, м), 1,84-1,95 (1H, м), 2,15 (3H, с), 2,20-2,40 (2H, м), 2,63-2,77 (2H, м), 2,80-2,91 (1H, м), 3,00-3,15 (1H, м), 3,96 (2H, д), 3,99-4,07 (1H, м), 4,24-4,40 (3H, м), 6,78-6,90 (4H, м), 7,28-7,35 (1H, м), 7,37-7,44 (2H, м), 7,44-7,50 (2H, м).

ПРИМЕР 43: формиат 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4-(2-метоксифенил)-1H-пиррол-2(5H)-она

Смесь (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амин (0,13 г, 0,52 ммоль), (Z)-метил-4-бром-3-(2-метоксифенил)бут-2-еноата (0,15 г, 0,52 ммоль, Journal of Organic Chemistry, 75(23), 8319-8321; 2010) и ТЭА (0,11 мл, 79 мг, 0,78 ммоль) в толуоле (4 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 3,5 ч. Осадок удаляли при фильтровании, и фильтрат выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ с получением 33 мг формиата 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4-(2-метоксифенил)-1H-пиррол-2(5H)-она.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,78-1,99 (4H, м), 2,48-2,60 (1H, м), 2,79-2,95 (2H, м), 2,97-3,06 (1H, м), 3,08-3,18 (1H, м), 3,33-3,42 (1H, м), 3,92 (3H, с), 4,00-4,10 (1H, м), 4,19-4,33 (2H, м), 4,42-4,58 (3H, м), 6,63-6,69 (1H, м), 6,80-6,91 (4H, м), 6,95-7,03 (2H, м), 7,34-7,44 (2H, м), 8,18 (2H, шс).

ПРИМЕР 44: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2-он

К раствору (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амин (0,43 г, 1,73 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли 2-хлорэтил-изоцианат (0,15 мл, 0,18 г, 1,73 ммоль). Через 1 ч при КТ, добавляли 1M LiHMDS в ТГФ (2,08 мл, 2,08 ммоль). После перемешивания в течение ночи, добавляли 0,87 мл 1M LiHMDS в ТГФ и продолжали перемешивание в течение 2 ч. Реакцию останавливали MeOH (5 мл) и выпаривали. Добавляли EtOAc, раствор промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили и выпаривали. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 0,20 г 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2-она.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,33-1,46 (1H, м), 1,63-1,82 (3H, м), 2,07-2,19 (2H, м), 2,59-2,69 (2H, м), 2,75-2,84 (1H, м), 2,91-3,00 (1H, м), 3,35-3,53 (4H, м), 3,84-3,95 (1H, м), 3,97-4,05 (1H, м), 4,24-4,32 (2H, м), 4,38 (1H, шс), 6,78-6,89 (4H, м).

ПРИМЕР 45: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4,4-диметилимидазолидин-2-он

Стадия 1: (S)-Бензил-3-((2-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропил)амино)пиперидин-1-карбоксилат

К раствору (S)-бензил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата (4,00 г, 17,1 ммоль) и трет-бутил-(2-метил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (3,19 г, 17,1 ммоль) в ДХЭ (60 мл) добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (7,20 г, 34,1 ммоль) при 0°C . Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакцию останавливали водой и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили и выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 4,10 г (S)-бензил-3-((2-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропил)-амино)пиперидин-1-карбоксилата.

ЖХ-МС, $m/z=406,5$ ($M+1$) $^+$.

Стадия 2: Дигидрохлорид (S)-бензил-3-((2-амино-2-метилпропил)амино)пиперидин-1-карбоксилата

К раствору (S)-бензил-3-((2-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (4,00 г, 9,87 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли HCl в MeOH (25 мл) при 0°C и перемешивали полученную смесь при КТ в течение 4 ч. Растворитель выпаривали, и остаток растирали с пентаном и Et_2O с получением 2,60 г дигидрохлорида (S)-бензил-3-((2-амино-2-метилпропил)-амино)пиперидин-1-карбоксилата.

ЖХ-МС, $m/z=306,2$ ($M+1$) $^+$.

Стадия 3: (S)-Бензил-3-(4,4-диметил-2-оксоимидазолидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат

К раствору дигидрохлорида (S)-бензил-3-((2-амино-2-метилпропил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (1,50 г, 4,39 ммоль) в ДМФА (36 мл) добавляли ТЭА (1,30 мл, 0,94 г, 9,67 ммоль) при 0°C , затем добавляли КДИ (1,07 г, 6,59 ммоль) и перемешивали

полученную смесь при КТ в течение 16 ч. Растворитель выпаривали, и остаток растворяли в EtOAc, промывали водой, сушили и выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 0,50 г (S)-бензил-3-(4,4-диметил-2-оксоимидазолидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата.

ЖХ-МС, $m/z=332,4$ (M+1)⁺.

Стадия 4: (S)-4,4-Диметил-1-(пиперидин-3-ил)имидазолидин-2-он

К раствору (S)-бензил-3-(4,4-диметил-2-оксоимидазолидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,50 г, 1,51 ммоль) в EtOAc (30 мл) добавляли 10% Pd/C (0,20 г) при КТ и гидрировали реакцию массу под давлением водорода из баллона при той же температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха. Остаток растирали с пентаном с получением 0,24 г (S)-4,4-диметил-1-(пиперидин-3-ил)имидазолидин-2-она.

ЖХ-МС, $m/z=198,3$ (M+1)⁺.

Стадия 5: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4,4-диметилимидазолидин-2-он

Получали при использовании общей методики А из (R)-2-(бромметил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксина (0,13 г, 0,56 ммоль), (S)-4,4-диметил-1-(пиперидин-3-ил)имидазолидин-2-она (0,10 г, 0,51 ммоль) и K₂CO₃ (0,11 г, 0,76 ммоль) в ACN (2 мл) с получением 0,11 г 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4,4-диметилимидазолидин-2-она.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,28 (6H, д), 1,31-1,43 (1H, м), 1,63-1,82 (3H, м), 2,06-2,16 (2H, м), 2,59-2,68 (2H, м), 2,74-2,83 (1H, м), 2,90-2,99 (1H, м), 3,11-3,24 (2H, м), 3,85-3,96 (1H, м), 3,97-4,05 (1H, м), 4,19 (1H, шс), 4,24-4,33 (2H, м), 6,78-6,89 (4H, м).

ПРИМЕР 46: (R)-1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-4-метилимидазолидин-2-он

Стадия 1: (S)-Бензил-3-((R)-2-(трет-бутоксикарбонил)-амино)пропил)амино)пиперидин-1-карбоксилат

К раствору (S)-бензил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата (6,76 г, 28,9 ммоль) и (R)-трет-бутил-(1-оксопропан-2-ил)карбамата

(5,00 г, 28,9 ммоль) в ДХЭ (100 мл) добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (9,19 г, 43,4 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 36 ч. Реакцию останавливали водой и экстрагировали ДХЭ. Объединенные органические слои сушили и выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 2,60 г (S)-бензил-3-((R)-2-(трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)амино)-пиперидин-1-карбоксилата.

ЖХ-МС, $m/z=392,3$ (M+1)⁺.

Стадия 2: Дигидрохлорид (S)-бензил-3-((R)-2-аминопропил)-амино)пиперидин-1-карбоксилата

К раствору (S)-бензил-3-((R)-2-(трет-бутоксикарбонил)-амино)пропил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (2,10 г, 5,36 ммоль) в Et_2O (20 мл) добавляли 1М HCl в Et_2O (20 мл, 20 ммоль) при 0°C и перемешивали полученную смесь при КТ в течение 18 ч. Растворитель выпаривали, и остаток растирали с пентаном и Et_2O с получением 1,90 г дигидрохлорида (S)-бензил-3-((R)-2-аминопропил)амино)пиперидин-1-карбоксилата.

ЖХ-МС, $m/z=292,3$ (M+1)⁺.

Стадия 3: (S)-Бензил-3-(R)-4-метил-2-оксоимидазолидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат

К раствору дигидрохлорида (S)-бензил-3-((R)-2-аминопропил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (2,00 г, 6,84 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли ТЭА (2,10 мл, 1,52 г, 15,1 ммоль) и КДИ (1,11 г, 6,84 ммоль) при 0°C и перемешивали полученную смесь при КТ в течение 18 ч. Растворитель выпаривали, и остаток растворяли в EtOAc , промывали водой, сушили и выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 0,80 г (S)-бензил-3-(R)-4-метил-2-оксоимидазолидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата.

ЖХ-МС, $m/z=318,1$ (M+1)⁺.

Стадия 4: (R)-4-Метил-1-(S)-пиперидин-3-ил)имидазолидин-2-она

К раствору (S)-бензил-3-(R)-4-метил-2-оксоимидазолидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,80 г, 2,52 ммоль) в EtOAc (20 мл) добавляли 10% Pd/C (0,25 г) при КТ и гидрировали реакцию

массу под давлением водорода из баллона при той же температуре в течение 8 ч. Смесь фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха. Остаток растирали с пентаном и Et₂O с получением 0,28 г (R)-4-метил-1-(S)-пиперидин-3-ил)имидазолидин-2-она.

ЖХ-МС, m/z=184,1 (M+1)⁺.

Стадия 5: (R)-1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4-метилимидазолидин-2-он

Получали при использовании общей методики А из (R)-2-(бромметил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]-диоксина (0,14 г, 0,60 ммоль), (R)-4-метил-1-(S)-пиперидин-3-ил)имидазолидин-2-она (0,10 г, 0,55 ммоль) и K₂CO₃ (0,11 г, 0,81 ммоль) в ACN (2 мл) с получением 80 мг (R)-1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]-диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4-метилимидазолидин-2-она.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,23 (3H, д), 1,31-1,43 (1H, м), 1,64-1,82 (3H, м), 2,06-2,16 (2H, м), 2,58-2,68 (2H, м), 2,75-2,84 (1H, м), 2,90-2,98 (1H, м), 2,98-3,06 (1H, м), 3,51 (1H, т), 3,70-3,81 (1H, м), 3,84-3,95 (1H, м), 3,97-4,04 (1H, м), 4,24-4,32 (2H, м), 4,37 (1H, шс), 6,79-6,90 (4H, м).

ПРИМЕР 47: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5-метилимидазолидин-2-он

Стадия 1: (3S)-Бензил-3-((1-(трет-бутоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат

К раствору (S)-бензил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата (4,50 г, 19,2 ммоль) и трет-бутил-(2-оксопропил)карбамата (3,99 г, 23,2 ммоль) в ДХЭ (80 мл) добавляли NaBH(OAc)₃ (8,10 г, 38,5 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакцию останавливали водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили и выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 3,00 г (3S)-бензил-3-((1-(трет-бутоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата.

ЖХ-МС, m/z=392,1 (M+1)⁺.

Стадия 2: Дигидрохлорид (3S)-бензил-3-((1-аминопропан-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата

К раствору (3S)-бензил-3-((1-(трет-бутоксикарбонил)амино)-

пропан-2-ил) амино) пиперидин-1-карбоксилата (0,10 г 0,26 ммоль) в Et₂O (5 мл) добавляли 1M HCl в Et₂O (5 мл, 5 ммоль) при 0°C и перемешивали полученную смесь при КТ в течение 8 ч. Растворитель выпаривали, и остаток растирали с Et₂O/пентаном 1:5 с получением 30 мг дигидрохлорида (3S)-бензил-3-((1-аминопропан-2-ил) амино) пиперидин-1-карбоксилата.

ЖХ-МС, m/z=292,2 (M+1)⁺.

Стадия 3: (3S)-Бензил-3-(5-метил-2-оксоимидазолидин-1-ил) пиперидин-1-карбоксилат

К охлаждаемому льдом перемешиваемому раствору дигидрохлорида (3S)-бензил-3-((1-аминопропан-2-ил) амино) пиперидин-1-карбоксилата (1,00 г, 3,05 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли DIPEA (1,20 мл, 0,89 г, 6,71 ммоль) и КДИ (0,49 г, 3,05 ммоль) и перемешивали полученную смесь при КТ в течение 18 ч. Реакцию останавливали водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили и выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 0,70 г (3S)-бензил-3-(5-метил-2-оксоимидазолидин-1-ил) пиперидин-1-карбоксилата.

ЖХ-МС, m/z=318,0 (M+1)⁺.

Стадия 4: 5-Метил-1-(S)-пиперидин-3-ил) имидазолидин-2-он

К раствору (3S)-бензил-3-(5-метил-2-оксоимидазолидин-1-ил) пиперидин-1-карбоксилата (1,20 г, 2,52 ммоль) в EtOAc (20 мл) добавляли 10% Pd/C (0,50 г) и реакционную смесь гидрировали под давлением водорода из баллона в течение 8 ч. Смесь фильтровали через слой целита и выпаривали растворитель. Остаток растирали с пентаном с получением 0,50 г 5-метил-1-(S)-пиперидин-3-ил) имидазолидин-2-она.

ЖХ-МС, m/z=183,8 (M+1)⁺.

Стадия 5: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -5-метилимидазолидин-2-он

Получали при использовании общей методики А из (R)-2-(бромметил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксина (0,17 г, 0,76 ммоль), 5-метил-1-(S)-пиперидин-3-ил) имидазолидин-2-она (0,13 г, 0,69 ммоль) и K₂CO₃ (0,14 г, 1,03 ммоль) в ACN (2 мл) с

получением 0,11 г 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5-метилимидазолидин-2-она.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,29 (3H, т), 1,54-1,89 (4H, м), 2,06-2,18 (1H, м), 2,51-2,75 (3H, м), 2,79-2,88 (1H, м), 2,89-3,03 (2H, м), 3,46-3,55 (2H, м), 3,75-3,87 (1H, м), 3,95-4,05 (1H, м), 4,24-4,36 (3H, м), 6,78-6,89 (4H, м).

ПРИМЕР 48: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-фенилимидазолидин-2-он

Смесь 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2-она (0,13 г, 0,40 ммоль), иодбензола (45 мкл, 82 мг, 0,40 ммоль), K_2CO_3 (0,11 г, 0,81 ммоль), CuI (9,2 мг, 0,048 ммоль) и N,N' -диметилэтилендиамина (8,6 мкл, 7,1 мг, 0,081 ммоль) в толуоле (4 мл) нагревали в микроволновом реакторе при 140°C в течение 7 ч. Добавляли 23 мкл иодбензола и продолжали нагревание в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и выпаривали фильтрат досуха. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 67 мг 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-фенилимидазолидин-2-она.

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 1,38-1,63 (1H, м), 1,64-1,79 (2H, м), 2,00-2,12 (1H, м), 2,13-2,26 (1H, м), 2,53-2,66 (3H, м), 2,74-2,85 (1H, м), 2,85-2,96 (1H, м), 3,39-3,59 (2H, м), 3,67-3,87 (3H, м), 3,90-4,03 (1H, м), 4,23-4,43 (2H, м), 6,74-6,92 (4H, м), 6,93-7,05 (1H, м), 7,24-7,38 (2H, м), 7,50-7,62 (2H, м).

ПРИМЕР 49: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3,4-диметилимидазолидин-2-он

Стадия 1: (3S)-Бензил-3-(4-метил-2-оксоимидазолидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат

Получали, как описано в стадиях 1-3 примера 46, при использовании рацемического трет-бутил-(1-оксопропан-2-ил)карбамата вместо (R)-трет-бутил-(1-оксопропан-2-ил)карбамата. Неочищенный продукт использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: (3S)-Бензил-3-(3,4-диметил-2-оксоимидазолидин-1-

ил) пиперидин-1-карбоксилат

К охлаждаемому льдом перемешиваемому раствору неочищенного (3S)-бензил-3-(4-метил-2-оксоимидазолидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (2,20 г, 10,1 ммоль) в ДМФА (40 мл) добавляли 60% дисперсию NaH (2,43 г, 101,3 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение 15 мин. К указанной выше холодной смеси добавляли CH₃I (0,69 мл, 1,57 г, 11,2 ммоль) и продолжали перемешивание при КТ в течение 2 ч. Растворитель выпаривали, и остаток растворяли в EtOAc, промывали водой, сушили и выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 2,00 г (3S)-бензил-3-(3,4-диметил-2-оксоимидазолидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата.

ЖХ-МС, m/z=332,1 (M+1)⁺.

Стадия 3: 3,4-Диметил-1-(S)-пиперидин-3-ил)имидазолидин-2-он

К раствору (3S)-бензил-3-(3,4-диметил-2-оксоимидазолидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (2,00 г, 6,04 ммоль) в EtOAc (20 мл) добавляли 10% Pd/C (0,50 г) и гидрировали реакционную смесь под давлением водорода из баллона в течение 3 ч. Смесь фильтровали через слой целита и выпаривали досуха. Остаток растирали с Et₂O/пентаном 1:5 с получением 0,70 г 3,4-диметил-1-(S)-пиперидин-3-ил)имидазолидин-2-она.

ЖХ-МС, m/z=198,1 (M+1)⁺.

Стадия 4: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3,4-диметилимидазолидин-2-он

Получали при использовании общей методики А из (R)-2-(бромметил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксина (0,26 г, 1,15 ммоль), 3,4-диметил-1-(S)-пиперидин-3-ил)имидазолидин-2-она (0,23 г, 1,15 ммоль) и DIPEA (0,40 мл, 0,30 г, 2,30 ммоль) в ACN (4 мл) с получением 0,29 г 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3,4-диметилимидазолидин-2-она.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,18-1,27 (3H, м), 1,31-1,51 (1H, м), 1,55-1,81 (3H, м), 2,05-2,19 (2H, м), 2,60-2,68 (2H, м), 2,72 (3H, с), 2,76-3,00 (3H, м), 3,35-3,52 (2H, м), 3,83-

3,96 (1H, м), 3,97-4,05 (1H, м), 4,23-4,33 (2H, м), 6,78-6,90 (4H, м).

ПРИМЕР 50: 1-Бензил-3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2-он

Смесь 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2-она (0,26 г, 0,82 ммоль), бензилхлорида (0,10 мл, 0,11 г, 0,90 ммоль) и K₂CO₃ (0,10 г, 0,90 ммоль) в ДМФА (2 мл) перемешивали при 50°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические фазы промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили и выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 0,10 г 1-бензил-3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2-она.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,33-1,47 (1H, м), 1,63-1,85 (3H, м), 2,06-2,21 (2H, м), 2,58-2,71 (2H, м), 2,76-2,85 (1H, м), 2,93-3,02 (1H, м), 3,10-3,19 (2H, м), 3,24-3,39 (2H, м), 3,89-4,06 (2H, м), 4,25-4,33 (2H, м), 4,36 (2H, с), 6,78-6,90 (4H, м), 7,23-7,37 (5H, м).

ПРИМЕР 51: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3,4,4-триметилимидазолидин-2-он

Стадия 1: (S)-Бензил-3-(3,4,4-триметил-2-оксоимидазолидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат

К охлаждаемому льдом перемешиваемому раствору (S)-бензил-3-(4,4-диметил-2-оксоимидазолидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1,70 г, 5,13 ммоль) в ДМФА (40 мл) добавляли 60% дисперсию NaNH (1,23 г, 51,4 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение 15 мин. Добавляли CH₃I (0,32 мл, 0,73 г, 5,13 ммоль) и перемешивали смесь при КТ в течение 1 ч. Реакцию останавливали водой и выпаривали досуха. Остаток растворяли в EtOAc, промывали водой, сушили и выпаривали. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 1,50 г (S)-бензил-3-(3,4,4-триметил-2-оксоимидазолидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата.

ЖХ-МС, m/z=346,4 (M+1)⁺.

Стадия 2: (S)-3,4,4-Триметил-1-(пиперидин-3-

ил) имидазолидин-2-он

К раствору (S)-бензил-3-(3,4,4-триметил-2-оксоимидазолидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1,50 г, 4,34 ммоль) в EtOAc (40 мл) добавляли 10% Pd/C (0,70 г) при КТ и гидрировали реакцию смесь под давлением баллона в течение 4 ч. Смесь фильтровали через слой целита и выпаривали досуха. Остаток растирали с пентаном и Et₂O с получением 0,50 г (S)-3,4,4-триметил-1-(пиперидин-3-ил)имидазолидин-2-она.

ЖХ-МС, m/z=212,1 (M+1)⁺.

Стадия 3: Гидрохлорид 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3,4,4-триметилимидазолидин-2-она

Получали при использовании общей методики А из (R)-2-(бромметил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксина (0,13 г, 0,57 ммоль), (S)-3,4,4-триметил-1-(пиперидин-3-ил)имидазолидин-2-она (0,10 г, 0,47 ммоль) и K₂CO₃ (0,13 г, 0,95 ммоль) в ACN (2 мл) с получением, после превращения в соль HCl в ДХМ-диоксане, 67 мг гидрохлорида 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3,4,4-триметилимидазолидин-2-она.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,18-1,29 (6H, м), 1,55-1,81 (1H, м), 1,89-2,21 (3 H, м), 2,25-2,45 (1H, м), 2,65 (3H, с), 2,80-2,97 (1H, м), 3,01-3,24 (3H, м), 3,26-3,48 (2H, м), 3,64-3,92 (3H, м), 4,07-4,17 (1H, м), 4,24-4,32 (1H, м), 6,79-6,96 (4H, м), 12,63 (1H, шс).

ПРИМЕР 52: Гидрохлорид 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-(1-фенилэтил)имидазолидин-2-она

Стадия 1: (S)-трет-Бутил-3-(2-((бензилокси)карбонил)-амино)ацетамидо)пиперидин-1-карбоксилат

К раствору (S)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата (10,0 г, 50,0 ммоль) в ДХМ (500 мл) добавляли 2-((бензилокси)карбонил)амино)уксусную кислоту (11,5 г, 55,0 ммоль), EDC·HCl (14,37 г, 75,0 ммоль), HOBT (10,1 г, 75,0 ммоль) и DMAP (12,2 г, 100,0 ммоль) при 0°C и перемешивали реакцию смесь при КТ в течение 16 ч. Смесь разбавляли ДХМ, промывали

водой, сушили и выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 12,0 г (S)-трет-бутил-3-(2-((бензилокси)карбонил)амино)ацетамидо)пиперидин-1-карбоксилата.

ЖХ-МС, $m/z=392,1$ (M+1)⁺.

Стадия 2: (S)-трет-Бутил-3-(2-((бензилокси)карбонил)-амино)этил)амино)пиперидин-1-карбоксилат

К раствору (S)-трет-бутил-3-(2-((бензилокси)карбонил)-амино)ацетамидо)пиперидин-1-карбоксилата (6,00 г, 15,3 ммоль) в ТГФ (200 мл) добавляли 1М ВН₃·ТГФ (23,0 мл, 23 ммоль) при КТ. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. После охлаждения до КТ в смесь вливали MeOH. Растворитель выпаривали, и остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 1,50 г (S)-трет-бутил-3-(2-((бензилокси)карбонил)-амино)этил)амино)пиперидин-1-карбоксилата.

ЖХ-МС, $m/z=378,3$ (M+1)⁺.

Стадия 3: (S)-трет-Бутил-3-(2-аминоэтил)амино)пиперидин-1-карбоксилат

Смесь 10% Pd/C (0,50 г) и (S)-трет-бутил-3-(2-((бензилокси)карбонил)амино)этил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (1,50 г, 3,97 ммоль) в EtOAc (50 мл) перемешивали при КТ в течение 16 ч под давлением водорода из баллона. Смесь фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха с получением 0,60 г (S)-трет-бутил-3-(2-аминоэтил)амино)пиперидин-1-карбоксилата.

ЖХ-МС, $m/z=244,3$ (M+1)⁺.

Стадия 4: (S)-трет-Бутил-3-(2-оксоимидазолидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат

К перемешиваемому раствору (S)-трет-бутил-3-(2-аминоэтил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (1,00 г, 4,11 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли ТЭА (1,50 мл, 1,09 г, 10,76 ммоль) и КДИ (1,66 г, 10,24 ммоль) при КТ и нагревали реакционную смесь при 90°C в течение 16 ч в запаянной пробирке. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили и выпаривали. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 0,42 г (S)-трет-бутил-3-(2-оксоимидазолидин-1-

ил) пиперидин-1-карбоксилата.

ЖХ-МС, $m/z=270,3$ ($M+1$)⁺.

Стадия 5: (3S)-трет-Бутил-3-(2-оксо-3-(1-фенилэтил)-имидазолидин-1-ил) пиперидин-1-карбоксилат

К суспензии 60% дисперсии NaN (0,15 г, 3,71 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли (S)-трет-бутил-3-(2-оксоимидазолидин-1-ил) пиперидин-1-карбоксилат (0,50 г, 1,86 ммоль) в ТГФ (15 мл) при 0°C и перемешивали полученную смесь в течение 20 мин при 0°C. Добавляли (1-бромэтил)бензол (0,52 мл, 0,71 г, 3,81 ммоль) и перемешивали реакцию смесь при 50°C в течение 4 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc, промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили и выпаривали. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 0,40 г (3S)-трет-бутил-3-(2-оксо-3-(1-фенилэтил)имидазолидин-1-ил) пиперидин-1-карбоксилата.

ЖХ-МС, $m/z=374,3$ ($M+1$)⁺.

Стадия 6: Гидрохлорид 1-(1-фенилэтил)-3-(S)-пиперидин-3-ил) имидазолидин-2-она

(3S)-трет-Бутил-3-(2-оксо-3-(1-фенилэтил)имидазолидин-1-ил) пиперидин-1-карбоксилат (0,50 г, 1,34 ммоль) добавляли к охлаждаемой льдом 4 M HCl в диоксане (20 мл, 80 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Растворитель выпаривали, и остаток растирали с пентаном с получением 0,44 г гидрохлорида 1-(1-фенилэтил)-3-(S)-пиперидин-3-ил) имидазолидин-2-она.

ЖХ-МС, $m/z=274,3$ ($M+1$)⁺.

Стадия 7: Гидрохлорид 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил)-3-(1-фенилэтил) имидазолидин-2-она

Получали при использовании общей методики А из (R)-2-(бромметил)-2,3-дигидробензо [b] [1,4]-диоксина (0,12 г, 0,53 ммоль), гидрохлорида 1-(1-фенилэтил)-3-(S)-пиперидин-3-ил) имидазолидин-2-она (0,15 г, 0,48 ммоль) и K₂CO₃ (0,13 г, 0,97 ммоль) в ACN (3 мл) с получением 86 мг гидрохлорида 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-

ил) -3-(1-фенилэтил)имидазолидин-2-она после превращения свободного основания в соль HCl в Et₂O.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,45 (3H, д), 1,54-2,02 (4H, м), 2,81-3,04 (2H, м), 3,07-3,71 (8H, м), 3,98-4,17 (2H, м), 4,26-4,38 (1H, м), 4,80-4,95 (1H, м), 4,98-5,10 (1H, м), 6,81-7,00 (4H, м), 7,22-7,42 (5H, м), 10,52 (1H, шс).

ПРИМЕР 53: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)тетрагидропиримидин-2(1H)-он

Стадия 1: (S)-Бензил-3-((3-(трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)амино)пиперидин-1-карбоксилат

К охлаждаемому льдом перемешиваемому раствору 3-(трет-бутоксикарбонил)амино)пропил-4-метилбензол-сульфоната (15,0 г, 45,57 ммоль) в сухом ДМФА (150 мл) добавляли (S)-бензил-3-аминопиперидин-1-карбоксилат (10,67 г, 45,57 ммоль) и K₂CO₃ (12,6 г, 91,18 ммоль) и перемешивали смесь при 60°C в течение 4 ч. В реакционную смесь осторожно приливали воду со льдом (100 мл) и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 3,00 г (S)-бензил-3-((3-(трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)амино)пиперидин-1-карбоксилата.

ЖХ-МС, m/z=392,1 (M+1)⁺.

Стадия 2: Дигидрохлорид (S)-бензил-3-((3-аминопропил)амино)пиперидин-1-карбоксилата

К охлаждаемому льдом перемешиваемому раствору (S)-бензил-3-((3-(трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (3,00 г, 7,67 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли 5 M HCl в MeOH (50 мл, 250 ммоль) и перемешивали полученную смесь при КТ в течение 1 ч. Растворитель выпаривали, и остаток растирали с Et₂O с получением 2,40 г дигидрохлорида (S)-бензил-3-((3-аминопропил)амино)пиперидин-1-карбоксилата.

ЖХ-МС, m/z=292,1 (M+1)⁺.

Стадия 3: (S)-Бензил-3-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)пиперидин-1-карбоксилат

К охлаждаемому льдом перемешиваемому раствору

дигидрохлорида (S)-бензил-3-(3-аминопропил)аминопиперидин-1-карбоксилата (2,40 г, 7,32 ммоль) в ДМФА (60 мл) добавляли Et₃N (2,25 мл, 1,63 г, 16,1 ммоль) и КДИ (1,78 г, 10,98 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Растворитель выпаривали, и остаток растворяли в EtOAc, промывали водой, сушили и выпаривали. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 1,00 г (S)-бензил-3-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата.

ЖХ-МС, m/z=318,0 (M+1)⁺.

Стадия 4: (S)-1-(Пиперидин-3-ил)тетрагидропиримидин-2(1H)-он

К раствору (S)-бензил-3-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,70 г, 2,21 ммоль) в EtOAc (20 мл) добавляли 10% Pd/C (0,40 г) при КТ и гидрировали реакционную смесь под давлением водорода из баллона при той же температуре в течение 4 ч. Смесь фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха. Остаток растирали с пентаном с получением 0,35 г (S)-1-(пиперидин-3-ил)тетрагидропиримидин-2(1H)-она.

ЖХ-МС, m/z=184,2 (M+1)⁺.

Стадия 5: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)тетрагидропиримидин-2(1H)-он

Получали при использовании общей методики А из (R)-2-(бромметил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]-диоксина (0,13 г, 0,55 ммоль), (S)-1-(пиперидин-3-ил)тетрагидропиримидин-2(1H)-она (0,10 г, 0,55 ммоль) и DIPEA (0,19 мл, 0,14 г, 1,09 ммоль) в ACN (3 мл) с получением 63 мг 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)тетрагидропиримидин-2(1H)-она.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,36-1,51 (1H, м), 1,64-1,79 (3H, м), 1,84-1,94 (2H, м), 1,99-2,19 (2H, м), 2,58-2,70 (2H, м), 2,76-2,87 (1H, м), 2,89-2,99 (1H, м), 3,15-3,31 (4H, м), 3,97-4,06 (1H, м), 4,22-4,33 (2H, м), 4,36-4,48 (1H, м), 4,64 (1H, шс), 6,78-6,89 (4H, м).

ПРИМЕР 54: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-метилтетрагидропиримидин-2(1H)-он

Стадия 1: (S)-Бензил-3-(3-метил-2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил) пиперидин-1-карбоксилат

К охлаждаемому льдом перемешиваемому раствору (S)-бензил-3-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил) пиперидин-1-карбоксилата (1,00 г, 3,15 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли 60% дисперсию NaN (0,76 г, 31,5 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение 15 мин. Добавляли CH₃I (0,20 мл, 0,46 г, 3,15 ммоль) и перемешивали полученную смесь при КТ в течение 1 ч. Растворитель выпаривали, и остаток растворяли в EtOAc, промывали водой, сушили и выпаривали. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 0,80 г (S)-бензил-3-(3-метил-2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил) пиперидин-1-карбоксилата.

ЖХ-МС, m/z=332,5 (M+1)⁺.

Стадия 2: (S)-1-Метил-3-(пиперидин-3-ил) тетрагидропиримидин-2(1H)-он

К раствору (S)-бензил-3-(3-метил-2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил) пиперидин-1-карбоксилата (0,80 г, 2,42 ммоль) в EtOAc (20 мл) добавляли 10% Pd/C (0,40 мг) при КТ и реакцию смесь гидрировали под давлением водорода из баллона при той же температуре в течение 4 ч. Смесь фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха с получением 0,45 г (S)-1-метил-3-(пиперидин-3-ил) тетрагидропиримидин-2(1H)-она.

ЖХ-МС, m/z=198,2 (M+1)⁺.

Стадия 3: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил)-3-метилтетрагидропиримидин-2(1H)-он

Получали при использовании общей методики А из (R)-2-(бромметил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]-диоксина (0,20 г, 0,85 ммоль), (S)-1-метил-3-(пиперидин-3-ил) тетрагидропиримидин-2(1H)-она (0,17 г, 0,85 ммоль) и DIPEA (0,30 мл, 0,22 г, 1,70 ммоль) в ACN (4 мл) с получением 0,13 г 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил)-3-метилтетрагидропиримидин-2(1H)-она.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,34-1,49 (1H, м), 1,57-1,77 (3H, м), 1,86-1,95 (2H, м), 1,99-2,14 (2H, м), 2-59-2,67 (2H, м), 2,77-2,86 (1H, м), 2,87-2,96 (1H, м), 2,93 (3H, с), 3,13-

3,29 (4H, м), 3,97-4,06 (1H, м), 4,23-4,34 (2H, м), 4,38-4,50 (1H, м), 6,78-6,89 (4H, м).

ПРИМЕР 55: 2-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4-метоксиизоиндолин-1-он

Смесь (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (0,20 г, 0,81 ммоль), метил-2-(бромметил)-3-метоксибензоата (0,21 г, 0,81 ммоль) и ТЭА (0,17 мл, 0,12 г, 1,21 ммоль) в толуоле (5 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. Осадок удаляли при фильтровании, и фильтрат выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 0,28 г 2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4-метоксиизоиндолин-1-она.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,51-1,69 (1H, м), 1,71-1,85 (2H, м), 1,86-1,96 (1H, м), 2,20-2,39 (2H, м), 2,61-2,73 (2H, м), 2,80-2,89 (1H, м), 2,99-3,08 (1H, м), 3,91 (3H, с), 3,99-4,07 (1H, м), 4,26-4,50 (5H, м), 6,78-6,89 (4H, м), 6,97-7,02 (1H, м), 7,39-7,48 (2H, м).

ПРИМЕР 56: Гидрохлорид 2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4,5-дифторизоиндолин-1-она

Смесь (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (0,25 г, 1,01 ммоль), метил-2-(бромметил)-3,4-дифторбензоата (0,27 г, 1,01 ммоль, W095/31446 A1) и ТЭА (0,21 мл, 0,15 г, 1,51 ммоль) в толуоле (7 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1,5 ч. Осадок удаляли при фильтровании, и фильтрат выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 0,27 г гидрохлорида 2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4,5-дифторизоиндолин-1-она после превращения свободного основания в соль HCl в Et₂O.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,80-2,11 (4H, м), 2,96-3,16 (1H, м), 3,34-3,47 (5H, м), 3,99-4,10 (1H, м), 4,30-4,40 (1H, м), 4,49-4,74 (3H, м), 4,83-4,97 (1H, м), 6,83-6,99 (4H, м), 7,57-7,66 (2H, м), 10,99 (1H, шс).

ПРИМЕР 57: Гидрохлорид 2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4-фторизоиндолин-1-она

Смесь (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (0,25 г, 1,01 ммоль), метил-2-(бромметил)-3,4-дифторбензоата (0,25 г, 1,01 ммоль) и ТЭА (0,21 мл, 0,15 г, 1,51 ммоль) в толуоле (7 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1,5 ч. Осадок удаляли при фильтровании, и фильтрат выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 0,30 г гидрохлорида 2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4-фторизоиндолин-1-она после превращения свободного основания в соль HCl в Et₂O.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,82-2,09 (4H, м), 2,98-3,16 (1H, м), 3,32-3,66 (5H, м), 3,99-4,11 (1H, м), 4,31-4,40 (1H, м), 4,55-4,70 (3H, м), 4,85-4,98 (1H, м), 6,82-7,00 (4H, м), 7,45-7,54 (1H, м), 7,55-7,65 (2H, м), 11,06 (1H, шс).

ПРИМЕР 58: Гидрохлорид 2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1-она

Смесь (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (0,25 г, 1,01 ммоль), метил-2-(бромметил)-4-фторбензоата (0,25 г, 1,01 ммоль) и ТЭА (0,21 мл, 0,15 г, 1,51 ммоль) в толуоле (7 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Осадок удаляли при фильтровании, и фильтрат выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 0,23 г гидрохлорида 2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4-фторизоиндолин-1-она после превращения свободного основания в соль HCl в EtOAc.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,77-2,11 (4H, м), 2,99-3,18 (1H, м), 3,32-3,68 (5H, м), 4,00-4,10 (1H, м), 4,31-4,40 (1H, м), 4,48-4,69 (3H, м), 4,86-5,00 (1H, м), 6,83-6,97 (4H, м), 7,31-7,39 (1H, м), 7,51-7,58 (1H, м), 7,73-7,81 (1H, м), 11,05 (1H, шс).

ПРИМЕР 59: Формиат 2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]-диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5-метилизоиндолин-1-она

Смесь (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (0,28 г, 1,13 ммоль), метил-2-(бромметил)-4-метилбензоата (0,27 г, 1,13 ммоль, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 16(6), 1532-1536; 2006) и ТЭА (0,24 мл, 0,17 г, 1,69 ммоль) в толуоле (7 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1,5 ч. Осадок удаляли при фильтровании, и фильтрат выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ с получением 58 мг формиата 2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5-метилизоиндолин-1-она.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,77-2,00 (4H, м), 2,46 (3H, с), 2,47-2,55 (1H, м), 2,75-2,93 (2H, м), 2,05-3,02 (1H, м), 3,08-3,18 (1H, м), 3,34-3,42 (1H, м), 4,00-4,08 (1H, м), 4,25-4,31 (1H, м), 4,31-4,44 (3H, м), 4,46-4,55 (1H, м), 6,78-6,90 (4H, м), 7,21-7,30 (2H, м), 7,60 (1H, шс), 7,70-7,75 (1H, м), 8,25 (1H, шс).

ПРИМЕР 60: 5-Хлор-2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]-диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)изоиндолин-1-он

Смесь (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (0,15 г, 0,60 ммоль), метил-2-(бромметил)-4-хлорбензоата (0,16 г, 0,60 ммоль) и ТЭА (0,13 мл, 92 мг, 0,91 ммоль) в толуоле (5 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 3,5 ч. Осадок удаляли при фильтровании, и фильтрат выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 77 мг 5-хлор-2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)изоиндолин-1-она.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,53-1,67 (1H, м), 1,71-1,85 (2H, м), 1,86-1,96 (1H, м), 2,22-2,41 (2H, м), 2,62-2,75 (2H, м), 2,80-2,90 (1H, м), 3,00-3,09 (1H, м), 3,99-4,07 (1H, м), 4,26-4,35 (2H, м), 4,37-4,48 (3H, м), 6,78-6,90 (4H, м), 7,40-7,47 (2H, м), 7,74-7,80 (1H, м).

ПРИМЕР 61: 2-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-

2-ил) метил) пиперидин-3-ил) изоиндолин-1,3-дион

Получали при использовании общей методики А из (R)-2-(бромметил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]-диоксина (0,17 г, 0,75 ммоль), гидрохлорида (S)-2-(пиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (0,20 г, 0,75 ммоль, Faming Zhuanli Shenqing, 102516225, 27 июня 2012 года) и DIPEA (0,39 мл, 0,29 г, 2,25 ммоль) в ACN (4 мл) с получением 84 мг 2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,62-1,86 (3H, м), 2,14-2,32 (2H, м), 2,60-2,80 (2H, м), 2,84,2,96 (3H, м), 3,96-4,07 (1H, м), 4,23-4,44 (3H, м), 6,78-6,90 (4H, м), 7,67-7,74 (2H, м), 7,80-7,85 (2H, м).

ПРИМЕР 62: 2-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион

Смесь (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (0,12 г, 0,48 ммоль) и 5-фторизобензофуран-1,3-диона (96 мг, 0,58 ммоль) в AcOH (2 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Растворитель выпаривали и растворяли остаток в ДХМ. Раствор промывали 1 М NaOH, водой и насыщенным соевым раствором, сушили и выпаривали. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 0,13 г 2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-диона.

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 1,48-1,64 (1H, м), 1,69-1,81 (2H, м), 2,01-2,15 (2H, м), 2,59-2,71 (3H, м), 2,84-3,01 (2H, м), 3,91-4,00 (1H, м), 4,08-4,20 (1H, м), 4,25-4,36 (2H, м), 6,77-6,88 (4H, м), 7,61-7,69 (1H, м), 7,71-7,75 (1H, м), 7,89-7,95 (1H, м).

ПРИМЕР 63: Гидрохлорид 2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4-фторизоиндолин-1,3-диона

Смесь (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (0,10 г, 0,40 ммоль) и 4-фторизобензофуран-1,3-дион (81 мг, 0,49 ммоль) в AcOH (2 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. Растворитель

выпаривали и растворяли остаток в ДХМ. Раствор промывали 1 М NaOH, водой и насыщенным соевым раствором, сушили и выпаривали. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 97 мг гидрохлорида 2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4-фторизоиндолин-1,3-диона после превращения свободного основания в соль HCl в ДХМ-диоксане.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,95-2,09 (2H, м), 2,18-2,32 (1H, м), 2,44-2,63 (1H, м), 2,79-2,94 (1H, м), 3,10-3,24 (1H, м), 3,33-3,57 (2H, м), 3,64-3,79 (1H, м), 3,85-4,00 (1H, м), 4,12-4,21 (1H, м), 4,23-4,34 (1H, м), 4,95-5,10 (1H, м), 5,20-5,32 (1H, м), 6,80-6,93 (4H, м), 7,39-7,47 (1H, м), 7,67-7,82 (2H, м), 13,65 (1H, шс).

ПРИМЕР 64: Гидрохлорид 4-хлор-2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона

Смесь (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (0,10 г, 0,40 ммоль) и 4-хлоризобензофуран-1,3-диона (74 мг, 0,40 ммоль) в AcOH (1 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. Растворитель выпаривали и растворяли остаток в ДХМ. Раствор промывали 1 М NaOH, водой и насыщенным соевым раствором, сушили и выпаривали. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с получением 28 мг гидрохлорида 4-хлор-2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона после превращения свободного основания в соль HCl в Et₂O-диоксане.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,91-2,07 (2H, м), 2,19-2,60 (2H, м), 2,70-2,93 (1H, м), 3,03-3,21 (1H, м), 3,24-3,54 (2H, м), 3,56-3,95 (2H, м), 4,08-4,21 (1H, м), 4,24-4,34 (1H, м), 4,85-5,31 (2H, м), 6,80-6,94 (4H, м), 7,65-7,73 (2H, м), 7,76-7,84 (1H, м), 13,59 (1H, шс).

ПРИМЕР 65: 2-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4-метоксиизоиндолин-1,3-дион

Смесь (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (0,11 г, 0,45 ммоль) и 4-метоксиизобензофуран-1,3-диона (80 мг, 0,45 ммоль) в смеси

ксилолов (3 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч. Растворитель выпаривали и очищали остаток с помощью флеш-хроматографии с получением 13 мг 2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4-метоксиизоиндолин-1,3-диона.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,64-1,84 (3H, м), 2,18-2,30 (2H, м), 2,61-2,76 (2H, м), 2,85-2,93 (3H, м), 3,97-4,05 (1H, м), 4,02 (3H, с), 4,23-4,40 (3H, м), 6,78-6,89 (4H, м), 7,17-7,22 (1H, м), 7,40-7,44 (1H, м), 7,62-7,68 (1H, м).

ПРИМЕР 66: Гидрохлорид 2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4,5-диметоксиизоиндолин-1,3-диона

Смесь (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амин (0,21 г, 0,83 ммоль) и 4,5-диметоксиизобензофуран-1,3-диона (0,17 г, 0,83 ммоль) в смеси ксилолов (5 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. Растворитель выпаривали и очищали остаток с помощью флеш-хроматографии с получением 57 мг гидрохлорида 2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4,5-диметоксиизоиндолин-1,3-диона после превращения свободного основания в соль HCl в Et_2O .

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 1,82-2,27 (4H, м), 3,00-3,21 (1H, м), 3,44-3,84 (5H, м), 3,92 (3H, с), 3,97 (3H, с), 4,00-4,08 (1H, м), 4,32-4,39 (1H, м), 4,57-4,71 (1H, м), 4,85-4,95 (1H, м), 6,81-6,98 (4H, м), 7,41 (1H, д), 7,59 (1H, д), 11,17 (1H, шс).

ПРИМЕР 67: 2-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбонитрил

В колбу вносили метил-2-(бромметил)-4-цианобензоат (0,5 г, 0,984 ммоль, US 5,591,752 A1), (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амин (0,244 г, 0,984 ммоль), толуол (5 мл) и триэтиламин (0,206 мл, 1,476 ммоль). Реакцию нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Растворители выпаривали и остаток очищали с помощью хроматографии на

силикагеле при использовании EtOAc/смеси гептанов с получением 0,25 г 2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b]-[1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбонитрила в виде твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,61-1,69 (м, 1H), 1,70-1,86 (м, 2H), 1,87-1,99 (м, 1H), 2,26-2,34 (м, 1H), 2,35-2,44 (м, 1H), 2,62-2,75 (м, 2H), 2,79-2,89 (м, 1H), 3,04 (дд, 1H), 4,03 (дд, 1H), 4,25-4,34 (м, 2H), 4,41-4,55 (м, 3H), 6,79-6,90 (м, 4H), 7,72-7,79 (м, 2H), 7,95 (дд, 1H).

ПРИМЕР 68: 2-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5,6-диметоксиизоиндолин-1-он

В колбу вносили метил-2-(бромметил)-4,5-диметоксибензоат (0,15 г, 0,519 ммоль, J. Heterocycl. Chem. 1987, 24, 725-731), (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-амин (0,129 г, 0,519 ммоль), толуол (2 мл) и триэтиламин (0,108 мл, 0,778 ммоль). Реакцию нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Растворители выпаривали и очищали остаток с помощью хроматографии на силикагеле при использовании $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}/\text{Et}_3\text{N}$ (20:10:1) с получением 0,172 г 2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-5,6-диметоксиизоиндолин-1-она в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,51-1,63 (м, 1H), 1,69-1,83 (м, 2H), 1,85-1,95 (м, 1H), 2,20-2,36 (м, 2H), 2,63-2,72 (м, 2H), 2,79-2,88 (м, 1H), 2,99-3,07 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,94 (с, 3H), 4,04 (дд, 1H), 4,26-4,36 (м, 4H), 4,36-4,46 (м, 1H), 6,78-6,88 (м, 4H), 6,90 (с, 1H), 7,31 (с, 1H).

ПРИМЕР 69: 2-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5-метоксиизоиндолин-1-он

В колбу вносили метил-2-(бромметил)-4-метоксибензоат (0,5 г, 1,930 ммоль, WO2011/85261 A1), (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амин (0,527 г, 2,123 ммоль), толуол (20 мл) и триэтиламин (0,296 мл, 2,123 ммоль). Реакцию нагревали с обратным холодильником в течение 4

ч, затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Растворители выпаривали и растирали остаток с диэтиловым эфиром. Твердую фазу отфильтровывали и сушили в вакууме с получением 0,238 г 2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b]-[1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5-метоксиизоиндолин-1-она.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,51-1,64 (м, 1H), 1,68-1,84 (м, 2H), 1,85-1,95 (м, 1H), 2,19-2,35 (м, 2H), 2,61-2,74 (м, 2H), 2,79-2,89 (м, 1H), 2,99-3,07 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 4,04 (дд, 1H), 4,26-4,35 (м, 2H), 4,35-4,48 (м, 3H), 6,78-6,89 (м, 4H), 6,90-6,93 (м, 1H), 6,98 (дд, 1H), 7,76 (д, 1H).

ПРИМЕР 70: 2-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-6-метоксиизоиндолин-1-он

В колбу вносили метил-2-(бромметил)-5-метоксибензоат (0,209 г, 0,805 ммоль, WO2007/84451 A1), (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амин (0,200 г, 0,805 ммоль), толуол (5 мл) и триэтиламин (0,112 мл, 0,805 ммоль). Реакцию нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Растворители выпаривали и очищали остаток с помощью хроматографии на силикагеле при использовании EtOAc/смеси гептанов с получением 0,120 г 2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-6-метоксиизоиндолин-1-она.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,51-1,65 (м, 1H), 1,69-1,84 (м, 2H), 1,86-1,96 (м, 1H), 2,20-2,36 (м, 2H), 2,62-2,74 (м, 2H), 2,81-2,90 (м, 1H), 3,01-3,08 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 4,03 (дд, 1H), 4,26-4,34 (м, 2H), 4,33-4,49 (м, 3H), 6,78-6,90 (м, 4H), 7,09 (дд, 1H), 7,32 (дд, 1H), 7,34 (д, 1H).

ПРИМЕР 71: N-((2-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)ацетамид

Стадия 1: Метил-4-бром-2-(бромметил)бензоат

К холодному перемешиваемому раствору метил-4-бром-2-метилбензоата (8,9 г, 38,86 ммоль) в тетрагхлорметане (80 мл) добавляли N-бромсукцинимид (6,91 г, 38,86 ммоль) и

азобисизобутиронитрил (150 мг, 091 ммоль) при комнатной температуре. Полученный раствор нагревали до 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и выпаривали с получением 8,4 г неочищенного метил-4-бром-2-(бромметил)бензоата, который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,58 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 7,35-7,42 (м, 2H), 7,77-7,78 (м, 1H).

Стадия 2: (S)-трет-Бутил-3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-1-карбоксилат

К перемешиваемому раствору метил-4-бром-2-(бромметил)бензоата (8,4 г, 27,27 ммоль) и (S)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата (5,45 г, 27,27 ммоль) в ацетонитриле (80 мл) добавляли K_2CO_3 (11,3 г, 81,83 ммоль) при комнатной температуре. Полученный раствор нагревали до 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении и растворяли остаток в смеси EtOAc (200 мл) и воды (200 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 и выпаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле при использовании 30% EtOAc/петролейного эфира в качестве элюента, с получением 8,6 г (S)-трет-бутил-3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-1-карбоксилата в виде вязкого вещества.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 395,1.

Стадия 3: (S)-трет-Бутил-3-(5-циано-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-1-карбоксилат

В закрытой пробирке раствор (S)-трет-бутил-3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-1-карбоксилата (9,6 г, 24,30 ммоль) в ДМФА (100 мл) дегазировали аргоном в течение 15 мин, затем к реакционной смеси добавляли dppf (0,538 г, 0,97 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,667 г, 0,73 ммоль) и ZnCN_2 (2,91 г, 24,79 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 20 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали EtOAc (100 мл). Фильтрат промывали водой, органический слой отделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (3×100 мл).

Объединенные органические экстракты промывали водой (2×100 мл), насыщенным соевым раствором (100 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле при использовании 30% EtOAc/петролейного эфира в качестве элюента с получением 4,4 г (S)-трет-бутил-3-(5-циано-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 1,25-1,57 (м, 15 H), 1,72-1,81 (м, 3H), 1,84-1,93 (м, 2H), 2,62-2,80 (м, 1H), 2,82-3,03 (ш, 1H), 3,83-4,02 (м, 3H), 4,50 (с, 2H), 7,61-7,72 (м, 2H), 7,84 (м, 1H).

Стадия 4: (S)-трет-Бутил-3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат

Суспензию (S)-трет-бутил-3-(5-циано-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (2,0 г, 5,86 ммоль) и никеля Ренея (1,5 г) в MeOH (30 мл) подвергали гидрированию (60 фунтов на кв.дюйм (0,4 МПа)) при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле при использовании 8% MeOH в CH₂Cl₂ в качестве элюента с получением 1,0 г (S)-трет-бутил-3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 346,3.

Стадия 5: (S)-трет-Бутил-3-(5-(ацетамидометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат

К перемешиваемому раствору (S)-трет-бутил-3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,57 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли NaHCO₃ (146 мг, 1,73 ммоль) и уксусный ангидрид (0,05 мл, 0,58 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении, и остаток растворяли в смеси EtOAc (50 мл) и воды (50 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄ и выпаривали. Неочищенный продукт

очищали с помощью хроматографии на силикагеле при использовании 30% EtOAc/петролейного эфира в качестве элюента с получением 0,14 г (S)-трет-бутил-3-(5-(ацетамидометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде вязкого вещества.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 388,2.

Стадия 6: (S)-N-((1-Оксо-2-(пиперидин-3-ил)изоиндолин-5-ил)метил)ацетамид

К перемешиваемому раствору (S)-трет-бутил-3-(5-(ацетамидометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (280 мг, 0,723 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,55 мл, 7,33 ммоль) при 0°C и оставляли с перемешиванием при комнатной температуре на 6 ч. После того как исходные соединения полностью прореагировали, реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали при растирании с диэтиловым эфиром с получением 0,28 г (S)-N-((1-оксо-2-(пиперидин-3-ил)изоиндолин-5-ил)метил)ацетамида, трифторацетата, в виде вязкого вещества.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 288,2.

Стадия 7: N-((2-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)ацетамид

В запаиваемую пробирку вносили (S)-N-((1-оксо-2-(пиперидин-3-ил)изоиндолин-5-ил)метил)ацетамид, трифторацетат (0,120 г, 0,299 ммоль), (R)-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (0,115 г, 0,359 ммоль), карбонат калия (0,124 г, 0,897 ммоль) и ацетонитрил (3 мл). Пробирку запаивали и реакцию нагревали микроволновым излучением до 120°C в течение 5 часов. Смесь охлаждали, фильтровали и промывали ацетонитрилом. Растворители выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при использовании EtOAc/смеси гептанов и MeOH/CH₂Cl₂ с получением 0,069 г N-((2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)ацетамида.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,51-1,64 (м, 1H), 1,69-1,84 (м, 2H), 1,84-1,94 (м, 1H), 2,06 (с, 3H), 2,20-2,37 (м, 2H),

2,60-2,75 (м, 2H), 2,79-2,90 (м, 1H), 2,99-3,08 (м, 1H), 4,03 (дд, 1H), 4,25-4,33 (м, 2H), 4,38-4,47 (м, 3H), 4,52 (д, 2H), 5,83-6,04 (м, 1H), 6,77-6,91 (м, 4H), 7,31-7,41 (м, 2H), 7,77 (д, 1H).

ПРИМЕР 72: 3-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)хиназолин-2,4(1H,3H)-дион

Стадия 1: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)мочевина

В колбу вносили (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амин (1,0 г, 4,03 ммоль) и 1 М раствор HCl (8 мл, 8,00 ммоль). К этой смеси добавляли цианат калия (0,98 г, 12,08 ммоль) и перемешивали реакцию в течение 4 часов. Затем добавляли еще одну порцию цианата калия (0,98 г, 12,08 ммоль), после чего pH доводили до ~3 6М раствором HCl. Смесь перемешивали в течение 2 часов. Реакцию подкисляли добавлением 6М раствора HCl до pH 1-2. После окончания выделения газа, смесь подщелачивали добавлением твердого NaHCO₃ до pH 9-10. Смесь три раза экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили безводным Na₂SO₄ и выпаривали досуха. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле при использовании 1-10% MeOH/CH₂Cl₂ с получением 0,77 г 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)мочевины в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 292,5.

Стадия 2: 3-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)хиназолин-2,4(1H,3H)-дион

В запаиваемую пробирку вносили карбонат цезия (0,224 г, 0,686 ммоль), 9-диметил-4,5-бис(дифенил-фосфино)ксантен (9,93 мг, 0,017 ммоль), бис(дибензилиденацетон)палладий (4,9 мг, 8,6 мкмоль), метил-2-бромбензоат (0,048 мл, 0,343 ммоль) и 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)мочевину (0,100 г, 0,343 ммоль). Затем воздушную атмосферу удаляли током азота и добавляли диоксан (2 мл). Пробирку запаивали и нагревали при 100°C в течение 4 часов. Смесь

охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (5 мл) и насыщенным раствором NaHCO₃ (5 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (5 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (5 мл), сушили безводным Na₂SO₄ и выпаривали досуха. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле при использовании 10-100% EtOAc/смеси гептанов с получением 70 мг 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)хиназолин-2,4(1H,3H)-диона в виде почти белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,67-1,95 (м, 3H), 2,18-2,37 (м, 1H), 2,44-2,63 (м, 1H), 2,63-2,83 (м, 2H), 2,84-3,05 (м, 2H), 3,15-3,31 (м, 1H), 3,92-4,12 (м, 1H), 4,20-4,43 (м, 2H), 5,05-5,25 (м, 1H), 6,71-6,94 (м, 4H), 7,10 (д, 1H), 7,15-7,33 (м, 1H), 7,60 (т, 1H), 8,11 (д, 1H), 10,25 (шс, 1H).

ПРИМЕР 73: 3-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-5-этил-1-метил-5-фенилимидазолидин-2,4-дион

Стадия 1: 2-(Этоксикарбониламино)-2-фенилбутановая кислота

В колбу вносили 2-амино-2-фенилбутановую кислоту (2,0 г, 11,16 ммоль) и 1 М раствор гидроксида натрия (27,9 мл, 27,9 ммоль). Смесь охлаждали в ледяной бане и добавляли этилхлорформиат (1,6 мл, 16,74 ммоль). Реакции позволяли нагреться до комнатной температуры и оставляли с перемешиванием на выходные. Смесь охлаждали в ледяной бане и добавляли еще одну порцию этилхлорформиата (1,6 мл, 16,74 ммоль). Через 4 часа реакцию подщелачивали добавлением 50% раствора NaOH и оставляли с перемешиванием на ночь. Реакционную смесь подкисляли до pH 1-2 добавлением 4 М раствора HCl и затем экстрагировали 20% ИПС/EtOAc (4x). Объединенные органические экстракты сушили безводным Na₂SO₄ и выпаривали досуха с получением 2,48 г 2-(этоксикарбониламино)-2-фенилбутановой кислоты в виде стекловидного вещества.

ЖХ-МС (ES-) [M-1]: 250,2.

Стадия 2: Этил-1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диок-

син-2-ил) метил) пиперидин-3-иламино) -1-оксо-2-фенилбутан-2-илкарбамат

В колбу вносили 2-(этоксикарбониламино)-2-фенилбутановую кислоту (0,215 г, 0,856 ммоль), (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-амин, п-толуолсульфонат (0,3 г, 0,713 ммоль), триметиламин (0,30 мл, 2,14 ммоль) и сухой CH_2Cl_2 (5 мл). Затем добавляли HBTU (0,352 г, 0,927 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 4,5 часов. К этой смеси добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 (5 мл) и разделяли фазы. Водную фазу экстрагировали CH_2Cl_2 (5 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (5 мл), сушили безводным Na_2SO_4 и выпаривали досуха. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле при использовании EtOAc/смеси гептанов с получением 0,279 г этил-1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-иламино) -1-оксо-2-фенилбутан-2-илкарбамата в виде стекловидного вещества.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 482,5.

Стадия 3: 3-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -5-этил-5-фенилимидазолидин-2,4-дион

В колбу вносили этил-1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-иламино) -1-оксо-2-фенилбутан-2-илкарбамат (0,274 г, 0,569 ммоль), трет-бутилат калия (0,064 г, 0,569 ммоль) и сухой ТГФ (4 мл) под атмосферой азота. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакцию останавливали добавлением насыщенного раствора NH_4Cl (5 мл). Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2×5 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (5 мл), сушили безводным Na_2SO_4 и выпаривали досуха. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле при использовании 10-100% EtOAc/смеси гептанов с получением 0,179 г 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -5-этил-5-фенилимидазолидин-2,4-диона в виде белой пены.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 436,6.

Стадия 4: 3-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5-этил-1-метил-5-фенилимидазолидин-2,4-дион

В колбу вносили 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-5-этил-5-фенилимидазолидин-2,4-дион (80 мг, 0,184 ммоль) и сухой ДМФА (2 мл) под азотом. К этой смеси добавляли 60% гидрид натрия в минеральном масле (9,6 мг, 0,239 ммоль). Реакцию перемешивали в течение 15 мин и добавляли иодметан (14 мкл, 0,220 ммоль). После завершения реакции, смесь выпаривали досуха на силикагеле и очищали с помощью хроматографии на силикагеле при использовании 0-100% EtOAc/смеси гептанов с получением 74 мг 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5-этил-1-метил-5-фенилимидазолидин-2,4-диона в виде стекловидного вещества.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 0,83-0,91 (м, 3H), 1,64-1,79 (м, 3H), 1,94-2,06 (м, 1H), 2,07-2,26 (м, 2H), 2,51-2,74 (м, 3H), 2,79 (д, 3H), 2,79-2,96 (м, 3H), 3,94-4,04 (м, 1H), 4,13-4,34 (м, 3H), 6,77-6,89 (м, 4H), 7,22-7,29 (м, 2H), 7,31-7,44 (м, 3H).

ПРИМЕР 74: 3-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5-метил-5-фенилимидазолидин-2,4-дион

Стадия 1: 2-(Этоксикарбониламино)-2-фенилпропановая кислота

В колбу вносили 2-амино-2-фенилпропановую кислоту (1,15 г, 6,96 ммоль) и 1 М раствор гидроксида натрия (27,8 мл, 27,8 ммоль). По каплям добавляли этилхлорформиат (1,9 мл, 20,89 ммоль). Реакцию перемешивали в течение ночи. Смесь охлаждали в ледяной бане и подкисляли до pH 1-2 добавлением 4 М раствора HCl. Образовавшееся в результате белое твердое вещество отфильтровывали и промывали 1 М раствором HCl. Продукт сушили при 40°C в вакуумном термостате с получением 0,814 г 2-(этоксикарбониламино)-2-фенилпропановой кислоты в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ES-) [M-1]: 236,2.

Стадия 2: Этил-1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диок-

син-2-ил) метил) -пиперидин-3-иламино) -1-оксо-2-фенилпропан-2-илкарбамат

В колбу вносили 2-(этоксикарбониламино)-2-фенилпропановую кислоту (0,248 г, 1,046 ммоль), п-толуолсульфонат (S)-1-(((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]-диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (0,4 г, 0,951 ммоль), триметиламин (0,40 мл, 2,85 ммоль) и сухой CH_2Cl_2 (5 мл). Затем добавляли HBTU (0,433 г, 1,141 ммоль) и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. К этой смеси добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 (5 мл) и разделяли фазы. Водную фазу экстрагировали CH_2Cl_2 (5 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (5 мл), сушили безводным Na_2SO_4 и выпаривали досуха. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле при использовании 10-100% EtOAc/смеси гептанов с получением 0,266 г этил-1-((S)-1-(((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-иламино)-1-оксо-2-фенилпропан-2-илкарбамата в виде вязкого вещества.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 468,7.

Стадия 3: 3-((S)-1-(((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5-метил-5-фенилимидазолидин-2,4-дион

В колбу вносили этил-1-((S)-1-(((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-иламино)-1-оксо-2-фенилпропан-2-илкарбамат (0,256 г, 0,548 ммоль), трет-бутилат калия (0,068 г, 0,602 ммоль) и сухой ТГФ (4 мл) под атмосферой азота. Смесь перемешивали в течение 1,5 ч при комнатной температуре. Реакцию останавливали добавлением насыщенного раствора NH_4Cl (5 мл). Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2×5 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (5 мл), сушили безводным Na_2SO_4 и выпаривали досуха с получением 0,226 г 3-((S)-1-(((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5-метил-5-фенилимидазолидин-2,4-диона в виде полутвердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,53-1,78 (м, 3H), 1,81 (с, 3H), 2,03-2,24 (м, 2H), 2,56-2,90 (м, 5H), 3,93-4,03 (м, 1H), 4,06-4,19 (м, 1H), 4,19-4,34 (м, 2H), 5,96 (с, 1H), 6,76-6,90

(м, 4H), 7,30-7,43 (м, 3H), 7,43-7,51 (м, 2H).

ПРИМЕР 75: 6-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-5,7(6H)-дион

В запаиваемую пробирку вносили (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амин (0,15 г, 0,604 ммоль), ангидрид 2,3-пиридиндикарбоновой кислоты (0,090 г, 0,604 ммоль) и толуол (3 мл). Сосуд запаивали и нагревали микроволновым излучением до 120°C в течение 12 ч. Растворители выпаривали. Остаток делили между CH₂Cl₂ и 1 М раствором NaOH. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили безводным Na₂SO₄ и выпаривали досуха. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле при использовании 2% MeOH/CH₂Cl₂ с получением 56 мг 6-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-5,7(6H)-диона.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,64-1,89 (м, 3H), 2,15-2,35 (м, 2H), 2,61-2,83 (м, 2H), 2,86-3,00 (м, 3H), 4,02 (дд, 1H), 4,23-4,36 (м, 2H), 4,37-4,52 (м, 1H), 6,76-6,92 (м, 4H), 7,61 (дд, 1H), 8,14 (дд, 1H), 8,97 (дд, 1H).

ПРИМЕР 76: 2-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он

Стадия 1: Метил-3-(хлорметил)изоникотинат

К перемешиваемому раствору метил-3-метилизоникотината (9,0 г, 59,60 ммоль, Tetrahedron 2013, 69, 6799-6803) в тетрахлорметане (200 мл) добавляли азобисизобутиронитрил (0,098 г, 0,59 ммоль), N-хлорсукцинимид (12,06 г, 89,40 ммоль) и уксусную кислоту (3,6 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в присутствии вольфрамовой лампы на 200 Вт в течение 16 ч. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагировали CH₂Cl₂ (2×100 мл). Органический слой сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением 5,0 г неочищенного метил-3-(хлорметил)изоникотината в виде коричневой вязкой жидкости, которую использовали без дополнительной очистки

в следующей стадии.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 186,1.

Стадия 2: (S)-трет-бутил-3-(1-оксо-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-2(3Н)-ил)пиперидин-1-карбоксилат

К перемешиваемому раствору (S)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата (5,0 г, 25,0 ммоль) и неочищенного метил-3-(хлорметил)изоникотината (4,62 г, 25,0 ммоль) в ТГФ (50,0 мл) добавляли 50% NaH в минеральном масле (1,8 г, 37,5 ммоль) при 0°C и оставляли реакционную смесь с перемешиванием при комнатной температуре на 16 ч. Реакционную смесь вливали в воду со льдом и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с получением 0,3 г (S)-трет-бутил-3-(1-оксо-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-2(3Н)-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде коричневой жидкости.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 318,2.

Стадия 3: Гидрохлорид (S)-2-(пиперидин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она

К раствору (S)-трет-бутил-3-(1-оксо-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-2(3Н)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,3 г, 0,95 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли 4 М HCl в 1,4-диоксане (15 мл) при 0°C и перемешивали реакцию при комнатной температуре в течение 4 ч. После того как исходные соединения полностью прореагировали, реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растирали с н-пентаном и диэтиловым эфиром с получением гидрохлорида (S)-2-(пиперидин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она, в виде почти белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 218,1.

Стадия 4: Гидрохлорид 2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она

В запаиваемую пробирку вносили гидрохлорид (S)-2-(пиперидин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-она

(0,120 г, 0,509 ммоль), (R)-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (0,212 г, 0,663 ммоль), карбонат калия (0,191 г, 1,381 ммоль) и ацетонитрил (4 мл). Пробирку запаивали и нагревали реакцию микроволновым излучением до 120°C в течение 4 часов. Смесь охлаждали, фильтровали и промывали ацетонитрилом. Растворители выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при использовании 2% MeOH/CH₂Cl₂ и MeOH/EtOAc с получением 0,129 г продукта. Это вещество переводили в его соответствующую соль HCl при растворении в CH₂Cl₂ (3 мл) и добавлении 0,4 М HCl в диоксане (1 мл). Образовавшееся твердое вещество отфильтровывали и промывали CH₂Cl₂. Продукт сушили в вакуумном термостате при 40°C с получением 0,078 г гидрохлорида 2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-она.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,78-2,17 (м, 4H), 3,12 (шс, 1H), 3,22-3,87 (м, 5H), 3,96-4,16 (м, 1H), 4,37 (д, 1H), 4,49-4,83 (м, 3H), 4,95 (шс, 1H), 6,72-7,06 (м, 4H), 7,74 (шс, 1H), 8,76 (д, 1H), 8,97 (с, 1H), 11,48 (шс, 1H).

ПРИМЕР 77: 6-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-7(6H)-он

Стадия 1: (S)-трет-Бутил-3-((2-хлорпиридин-3-ил)метил)-амино)пиперидин-1-карбоксилат

Смесь (S)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата (3,0 г, 14,97 ммоль) и 3-хлорпиколинальдегида (2,5 г, 17,97 ммоль) в метаноле (50,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 27 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, порциями добавляли NaBH₄ (1,7 г, 44,91 ммоль) и затем реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток разбавляли EtOAc (150 мл). Органический слой промывали водой (2×60 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и выпаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле при использовании 3% MeOH/CH₂Cl₂ в качестве элюента с получением 1,5 г (S)-трет-бутил-3-((2-хлорпиридин-3-ил)метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 326,2.

Стадия 2: (S)-трет-Бутил-3-(7-оксо-5Н-пирроло [3,4-b] пиридин-6 (7Н) -ил) пиперидин-1-карбоксилат

В стальную бомбу вносили (S)-трет-бутил-3-(((2-хлорпиридин-3-ил)метил)амино) пиперидин-1-карбоксилат (500 мг, 1,53 ммоль), PdCl₂(dppf) (125 мг, 0,15 ммоль), Et₃N (0,43 мл, 3,07 ммоль) в этаноле (15 мл). Смесь нагревали при 120°C в присутствии газообразного СО под давлением 600 фунтов на кв.дюйм (4,14 МПа) в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и промывали EtOAc (20 мл). Фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле при использовании 3-4% MeOH/CH₂Cl₂ с получением 0,165 г (S)-трет-бутил-3-(7-оксо-5Н-пирроло [3,4-b] пиридин-6 (7Н) -ил) пиперидин-1-карбоксилата.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 318,2.

Стадия 3: Гидрохлорид (S)-6-(пиперидин-3-ил)-5Н-пирроло [3,4-b] пиридин-7 (6Н) -она

К охлаждаемому льдом перемешиваемому раствору (S)-трет-бутил-3-(7-оксо-5Н-пирроло [3,4-b] пиридин-6 (7Н) -ил) пиперидин-1-карбоксилата (600 мг, 3,45 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) добавляли 4,0 М HCl в диоксане (8 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растирали с Et₂O с получением 0,272 г гидрохлорида (S)-6-(пиперидин-3-ил)-5Н-пирроло [3,4-b] пиридин-7 (6Н) -она в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 218,2.

Стадия 4: Гидрохлорид 6-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил)-5Н-пирроло [3,4-b] пиридин-7 (6Н) -она

В запаиваемую пробирку вносили (S)-6-(пиперидин-3-ил)-5Н-пирроло [3,4-b] пиридин-7 (6Н) -он (0,120 г, 0,473 ммоль), (R)-(2,3-дигидробензо[b][1,4] диоксин-2-ил) метил-4-метилбензолсульфонат (0,212 г, 0,663 ммоль), карбонат калия (0,191 г, 1,381 ммоль) и ацетонитрил (4 мл). Пробирку запаивали и реакцию нагревали

микроволновым излучением до 120°C в течение 4 часов. Смесь охлаждали, фильтровали и промывали ацетонитрилом. Растворители выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при использовании 2% MeOH/CH₂Cl₂ с получением 0,13 г продукта в виде масла. Это вещество переводили в его соответствующую соль HCl при растворении в CH₂Cl₂ (3 мл) и добавлении 0,4 М HCl в диоксане (1 мл). Образовавшееся твердое вещество отфильтровывали и промывали CH₂Cl₂. Продукт сушили в вакуумном термостате при 40°C с получением 0,071 г гидрохлорида 6-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5Н-пирроло[3,4-b]пиридин-7(6Н)-она.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,95-2,16 (м, 2H), 2,30-2,68 (м, 2H), 2,93-3,13 (м, 1H), 3,18-3,34 (м, 1H), 3,35-3,59 (м, 2H), 4,02 (шс, 1H), 4,11-4,21 (м, 1H), 4,24-4,32 (м, 1H), 4,32-4,46 (м, 1H), 4,46-4,69 (м, 2H), 5,23 (шс, 1H), 6,79-6,94 (м, 4H), 7,49 (дд, 1H), 7,87 (дд, 1H), 8,80 (дд, 1H), 13,00 (шс, 1H).

ПРИМЕР 78: 6-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5Н-пирроло[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-он

Стадия 1: (4-Хлор-2-(метилтио)пиримидин-5-ил)метанол

К перемешиваемому раствору этил-4-хлор-2-(метилтио)-пиримидин-5-карбоксилата (20,0 г, 86,20 ммоль) в CH₂Cl₂ (400 мл) медленно добавляли 1 М диизобутилалюминийгидрид в толуоле (172,0 мл, 172,41 ммоль) при -78°C и оставляли полученную реакцию с перемешиванием при 0°C на 2 ч. В реакцию смесь вливали 20% водный раствор тартрата натрия калия (800 мл) и затем добавляли EtOAc (800 мл). Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле при использовании 20% EtOAc/петролейного эфира в качестве элюента с получением 4,5 г (4-хлор-2-(метилтио)пиримидин-5-ил)метанола в виде вязкой жидкости.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 191,0.

Стадия 2: (S)-трет-Бутил-3-((4-хлор-2-(метилтио)пиримидин-5-ил)метил)амино)пиперидин-1-карбоксилат

К перемешиваемому раствору (4-хлор-2-(метилтио)пиримидин-5-ил)метанола (4,3 г, 22,63 ммоль) в CH_2Cl_2 (45 мл) добавляли триэтиламин (7,95 мл, 56,57 ммоль) и метансульфонилхлорид (2,1 мл, 27,15 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 (50 мл) и промывали водой (50 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением 3,9 г неочищенного продукта в виде масла. Этот материал использовали без дополнительной очистки в следующей стадии.

Стадия 3: (S)-трет-Бутил-3-((4-хлор-2-(метилтио)пиримидин-5-ил)метил)амино)пиперидин-1-карбоксилат

К перемешиваемому раствору неочищенного продукта из стадии 2 (3,9 г) и (S)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата (2,92 г, 14,51 ммоль) в CH_3CN (40 мл) добавляли K_2CO_3 (5,03 г, 36,28 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакцию в течение 16 ч. Реакцию выпаривали при пониженном давлении и растворяли остаток в смеси EtOAc (100 мл) и воды (100 мл). Органический слой отделяли и сушили над безводным Na_2SO_4 и выпаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле при использовании 30% EtOAc /петролейного эфира в качестве элюента с получением 2,7 г (S)-трет-бутил-3-((4-хлор-2-(метилтио)пиримидин-5-ил)метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата в виде вязкой массы.

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 1,38 (с, 9H), 2,63-2,69 (м, 1H), 2,82-2,91 (м, 1H), 3,55-3,68 (шс, 1H), 3,74-3,80 (м, 2H), 8,63 (с, 1H).

Стадия 4: (S)-трет-Бутил-3-(2-(метилтио)-7-оксо-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-6(7H)-ил)пиперидин-1-карбоксилат

В стальную бомбу добавляли (S)-трет-бутил-3-((4-хлор-2-(метилтио)пиримидин-5-ил)метил)амино)пиперидин-1-карбоксилат (2,7 г, 7,26 ммоль), ацетат натрия (1,19 г, 14,52 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (296 мг, 0,362 ммоль) в этаноле (80 мл).

Реакцию нагревали до 140°C под газообразным СО (500 фунтов на кв.дюйм (3,45 МПа)) в течение 16 ч. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении, и остаток растворяли в EtOAc (100 мл). Органическую фазу промывали водой (2×100 мл), насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле при использовании 70% EtOAc/петролейного эфира в качестве элюента с получением 1,6 г (S)-трет-бутил-3-(2-(метилтио)-7-оксо-5Н-пирроло[3,4-d]пиримидин-6(7Н)-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,4 (с, 9H), 1,72-1,83 (м, 2H), 1,86-1,95 (м, 1H), 2,6 (с, 3H), 2,68-2,82 (м, 1H), 2,85-3,11 (м, 1H), 3,83-3,94 (м, 1H), 3,95-4,09 (м, 2H), 4,50 (с, 2H), 8,99 (с, 1H).

Стадия 5: (S)-трет-Бутил-3-(7-оксо-5Н-пирроло[3,4-d]пиримидин-6(7Н)-ил)пиперидин-1-карбоксилат

К суспензии (S)-трет-бутил-3-(2-(метилтио)-7-оксо-5Н-пирроло[3,4-d]пиримидин-6(7Н)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (400 мг, 1,09 ммоль) и Pd/C (150 мг) в ТГФ добавляли триэтилсилан (0,52 мл, 3,29 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и выпаривали фильтрат при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле при использовании 90% EtOAc/петролейного эфира в качестве элюента с получением 0,140 г (S)-трет-бутил-3-(7-оксо-5Н-пирроло[3,4-d]пиримидин-6(7Н)-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде почти белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ES+) [M-Вос+1]: 219,2.

Стадия 6: Гидрохлорид (S)-6-(пиперидин-3-ил)-5Н-пирроло[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-она

Раствор (S)-трет-бутил-3-(7-оксо-5Н-пирроло[3,4-d]пиримидин-6(7Н)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (140 мг, 0,408 ммоль) в 4 М HCl в диоксане (5,0 мл) оставляли с перемешиванием при комнатной температуре в течение 3 ч. После того как исходные

соединения полностью прореагировали, реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали при растирании с н-пентаном с получением 84 мг гидрохлорида (S)-6-(пиперидин-3-ил)-5Н-пирроло[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-она в виде почти белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 219,2.

Стадия 7: 6-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5Н-пирроло[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-он

В запаиваемую пробирку вносили гидрохлорид (S)-6-(пиперидин-3-ил)-5Н-пирроло[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-она (0,084 г, 0,330 ммоль), (R)-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (0,148 г, 0,462 ммоль), карбонат калия (0,133 г, 0,962 ммоль) и ацетонитрил (3 мл). Пробирку запаивали и нагревали реакцию микроволновым излучением до 120°C в течение 4 часов. Смесь охлаждали, фильтровали и промывали ацетонитрилом. Растворители выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при использовании 5% MeOH/CH₂Cl₂ с получением 0,019 г продукта в виде твердого вещества. Это вещество растирали с холодным эфиром и фильтровали. Продукт сушили в вакуумном термостате при 40°C с получением 0,017 г 6-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-5Н-пирроло[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-она.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,63-1,87 (м, 3H), 1,88-1,98 (м, 1H), 2,31-2,41 (м, 1H), 2,41-2,51 (м, 1H), 2,62-2,75 (м, 2H), 2,76-2,86 (м, 1H), 2,99-3,07 (м, 1H), 4,03 (дд, 1H), 4,26-4,34 (м, 2H), 4,52-4,64 (м, 3H), 6,79-6,91 (м, 4H), 8,99 (с, 1H), 9,44 (с, 1H).

ПРИМЕР 79: 5-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-6(5Н)-он

Стадия 1: Этил-2-бром-4-(бромметил)тиазол-5-карбоксилат

К перемешиваемому раствору этил-2-бром-4-метилтиазол-5-карбоксилата (5,67 г, 22,67 ммоль) в тетрахлорметане (50 мл) при комнатной температуре добавляли N-бромсукцинимид (4,43 г, 24,93 ммоль), перекись бензоила (275 мг, 1,13 ммоль), и затем реакцию нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную

смесь выпаривали при пониженном давлении с получением 6,5 г неочищенного этил-2-бром-4-(бромметил)тиазол-5-карбоксилата в виде светло-коричневого твердого вещества, которое было достаточно чистым для его дальнейшего использования.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 327,9.

Стадия 2: (S)-Этил-4-((1-((бензилокси)карбонил)-пиперидин-3-ил)амино)метил)-2-бромтиазол-5-карбоксилат

В колбу вносили этил-2-бром-4-(бромметил)-тиазол-5-карбоксилат (2,4 г, 7,29 ммоль) и сухой ТГФ (15,0 мл). Смесь охлаждали до 0°C, затем добавляли 60% NaH в минеральном масле (436 мг, 10,93 ммоль) и перемешивали реакцию в течение 30 минут. К этой смеси порциями добавляли (S)-бензил-3-аминопиперидин-1-карбоксилат (1,7 г, 7,29 ммоль) и перемешивали реакцию при той же температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и затем приливали воду со льдом. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали снова EtOAc (30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле при использовании 50% EtOAc/петролейного эфира с получением 0,842 г (S)-этил-4-((1-((бензилокси)карбонил)пиперидин-3-ил)амино)метил)-2-бромтиазол-5-карбоксилата в виде желтой жидкости.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 482,1.

Стадия 3: (S)-4-((1-((бензилокси)карбонил)пиперидин-3-ил)амино)метил)-2-бромтиазол-5-карбоновая кислота

К перемешиваемому раствору (S)-этил-4-((1-((бензилокси)карбонил)пиперидин-3-ил)амино)-метил)-2-бромтиазол-5-карбоксилата (4,0 г, 8,29 ммоль) в ТГФ:H₂O (90 мл, 1:1) добавляли гидроксид лития (797 мг, 33,19 ммоль) и перемешивали реакцию при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении, остаток разбавляли водой (10 мл) и подкисляли 2 Н водной HCl (pH ~5). Водный слой экстрагировали EtOAc (2×40 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении с получением 3,3 г (S)-4-((1-((бензилокси)карбонил)-

пиперидин-3-ил) амино) метил) -2-бромтиазол-5-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 454,1.

Стадия 4: (S)-Бензил-3-(2-бром-6-оксо-4Н-пирроло [3,4-d] тиазол-5(6Н)-ил) пиперидин-1-карбоксилат

К перемешиваемому раствору (S)-4-(((1-((бензилокси)-карбонил) пиперидин-3-ил) амино) метил) -2-бромтиазол-5-карбоновой кислоты (7,0 г, 15,41 ммоль) в CH₂Cl₂ (100 мл) добавляли Et₃N (4,3 мл, 30,82 ммоль) и гексафторфосфат бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинофосфония (8,0 г, 15,41 ммоль) при комнатной температуре, и затем реакцию нагревали до 50°C в течение 36 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (2×60 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и выпаривали с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле при использовании 65% EtOAc/петролейного эфира с получением 3,9 г (S)-бензил-3-(2-бром-6-оксо-4Н-пирроло [3,4-d] тиазол-5(6Н)-ил) пиперидин-1-карбоксилата в виде почти белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 436,1.

Стадия 5: (S)-Бензил-3-(6-оксо-4Н-пирроло [3,4-d] тиазол-5(6Н)-ил) пиперидин-1-карбоксилат

Смесь (S)-бензил-3-(2-бром-6-оксо-4Н-пирроло [3,4-d] тиазол-5(6Н)-ил) пиперидин-1-карбоксилата (2,8 г, 6,41 ммоль), 10% Pd/C (1,5 г) и Na₂CO₃ (1,7 г, 16,04 ммоль) в MeOH (110 мл) гидрировали под давлением 50 фунтов на кв.дюйм (0,35 МПа) при комнатной температуре в течение 36 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали 10% метанолом в EtOAc; фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле при использовании 70% EtOAc/петролейного эфира с получением 0,750 г (S)-бензил-3-(6-оксо-4Н-пирроло [3,4-d] тиазол-5(6Н)-ил) пиперидин-1-карбоксилата в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 358,1.

Стадия 6: Трифторацетат (S)-5-(пиперидин-3-ил)-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-6(5Н)-она

Смесь (S)-бензил-3-(6-оксо-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-5(6Н)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 1,39 ммоль) и ТФУ (2,1 мл, 27,8 ммоль) нагревали до 80°C в течение 6 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищали при растирании с Et₂O и петролейным эфиром (1:1) с получением 0,325 г трифторацетата (S)-5-(пиперидин-3-ил)-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-6(5Н)-она в виде почти белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 224,2.

Стадия 7: 5-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-6(5Н)-он

В запаиваемую пробирку вносили трифторацетат (S)-5-(пиперидин-3-ил)-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-6(5Н)-она (0,10 г, 0,297 ммоль), (R)-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (0,172 г, 0,537 ммоль), карбонат калия (0,155 г, 1,120 ммоль) и ацетонитрил (3 мл). Пробирку запаивали и нагревали реакцию микроволновым излучением до 120°C в течение 5 часов. Смесь охлаждали, фильтровали и промывали ацетонитрилом. Растворители выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при использовании EtOAc/смеси гептанов с получением 0,070 г 5-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-6(5Н)-она.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,50-1,65 (м, 1H), 1,67-1,86 (м, 2H), 1,88-1,99 (м, 1H), 2,21-2,38 (м, 2H), 2,60-2,75 (м, 2H), 2,79-2,90 (м, 1H), 3,01-3,12 (м, 1H), 4,02 (дд, 1H), 4,26-4,35 (м, 2H), 4,36-4,46 (м, 1H), 4,50 (д, 2H), 6,77-6,92 (м, 4H), 9,40 (с, 1H).

ПРИМЕР 80: 5-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-c]пиразол-4(1H)-он

Стадия 1: Метил-5-формил-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоксилат

К перемешиваемому раствору LDA (2,0 М в ТГФ) (10,7 мл,

21,42 ммоль) в ТГФ (10,0 мл) медленно добавляли метил-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоксилат (1,0 г, 7,14 ммоль) в ТГФ (10,0 мл) при -78°C и перемешивали в течение 2 ч. К реакционной смеси при -78°C добавляли диметилформаид (2,5 мл, 32,84 ммоль) и затем оставляли с перемешиванием при 0°C на 2 ч. В реакционную смесь вливали водный 1 М раствор HCl (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле при использовании 20% EtOAc/петролейного эфира с получением 0,200 г метил-5-формил-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоксилата в виде бледно-желтого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 3,91 (с, 3H), 4,20 (с, 3H), 7,91 (с, 1H), 10,50 (с, 1H).

Стадия 2: (S)-Бензил-3-(((4-(метоксикарбонил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил) метил) амино) пиперидин-1-карбоксилат

К холодному перемешиваемому раствору метил-5-формил-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоксилата (600 мг, 3,57 ммоль) и (S)-бензил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата (835 мг, 3,57 ммоль) в дихлорэтано (20 мл) добавляли $\text{NaNB}(\text{OAc})_3$ (1,89 г, 8,93 ммоль) при 0°C . Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 (50 мл), промывали водой (50 мл), насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением 1,3 г неочищенного (S)-бензил-3-(((4-(метоксикарбонил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил) метил) амино) пиперидин-1-карбоксилата в виде вязкой массы.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 387,2.

Стадия 3: (S)-5-(((1-(бензилокси) карбонил) пиперидин-3-ил) амино) метил) -1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота

К перемешиваемому раствору (S)-бензил-3-(((4-(метоксикарбонил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил) метил) амино) пиперидин-1-карбоксилата (1,3 г, 3,36 ммоль) в ТГФ (13 мл) и воде (13 мл) при комнатной температуре добавляли $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (706 мг, 16,83 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч. Реакцию выпаривали при

пониженном давлении, и остаток растворяли в воде (100 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл) и удаляли органический слой. pH водного слоя доводили до 7 и экстрагировали в 15% MeOH в CH₂Cl₂. Органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и выпаривали с получением 1,0 г (S)-5-(((1-((бензилокси)карбонил)-пиперидин-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты в виде почти белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 373,2.

Стадия 4: (S)-Бензил-3-(1-метил-4-оксопирроло[3,4-с]пиразол-5(1H,4H,6H)-ил)пиперидин-1-карбоксилат

К раствору (S)-5-(((1-((бензилокси)карбонил)пиперидин-3-ил)амино)метил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (1,0 г, 2,688 ммоль) в CHCl₃ (20 мл) при комнатной температуре добавляли NEt₃ (0,75 мл, 5,376 ммоль) и гексафторфосфат бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинофосфония (2,09 г, 4,03 ммоль), реакцию смесь нагревали до 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали и промывали водой (2×20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле при использовании MeOH в CH₂Cl₂ в качестве элюента с получением 0,800 г (S)-бензил-3-(1-метил-4-оксопирроло[3,4-с]пиразол-5(1H,4H,6H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде вязкого вещества.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 355,2.

Стадия 5: (S)-1-Метил-5-(пиперидин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-4(1H)-он

К раствору (S)-бензил-3-(1-метил-4-оксопирроло[3,4-с]пиразол-5(1H,4H,6H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (700 мг, 1,977 ммоль) в EtOAc (20 мл) добавляли 10% Pd/C и подвергали гидрированию (газообразным H₂) под давлением 15 фунтов на кв.дюйм (0,1 МПа) в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и твердую фазу на фильтре промывали EtOAc. Объединенный фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. После растирания с диэтиловым эфиром получали 0,250 г (S)-1-метил-5-(пиперидин-3-ил)-5,6-

дигидропирроло [3,4-с]пиразол-4(1H)-она в виде почти белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 221,2.

Стадия 6: 5-((S)-1-(((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-4(1H)-он

В запаиваемую пробирку вносили (S)-1-метил-5-(пиперидин-3-ил)-5,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-4(1H)-он (0,10 г, 0,454 ммоль), (R)-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (0,175 г, 0,545 ммоль), карбонат калия (0,157 г, 1,135 ммоль) и ацетонитрил (3 мл). Пробирку запаивали и нагревали реакцию микроволновым излучением до 120°C в течение 7 часов. Смесь охлаждали, фильтровали и промывали ацетонитрилом. Растворители выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при использовании EtOAc/смеси гептанов и MeOH/EtOAc с получением 0,120 г продукта. Этот продукт выпаривали досуха с эфиром для уплотнения продукта. Продукт сушили в вакууме с получением 0,090 г 5-((S)-1-(((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-4(1H)-она.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,46-1,59 (м, 1H), 1,66-1,82 (м, 2H), 1,83-1,93 (м, 1H), 2,20-2,35 (м, 2H), 2,60-2,72 (м, 2H), 2,75-2,85 (м, 1H), 2,95-3,04 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 4,03 (дд, 1H), 4,24-4,40 (м, 5H), 6,79-6,90 (м, 4H), 7,63 (с, 1H).

ПРИМЕР 81: 1,1-диоксид 2-((S)-1-(((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2,3-дигидробензо[d]изотиазола

Стадия 1: (S)-трет-Бутил-3-(метиламино)пиперидин-1-карбоксилат

К перемешиваемому водному раствору формальдегида (1,85 мл, 25 ммоль, 37%) и молекулярных сит в метаноле добавляли (S)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилат (5,0 г, 25 ммоль) и перемешивали реакцию при комнатной температуре в течение 24 ч. К указанной выше смеси при комнатной температуре добавляли борогидрид натрия (1,52 г, 40 ммоль) и перемешивали смесь в

течение 16 ч. В реакционную смесь для прекращения реакции добавляли воду со льдом (30 мл) и затем экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и выпаривали с получением 3,0 г неочищенного (S)-трет-бутил-3-(метиламино)пиперидин-1-карбоксилата в виде бледно-желтой жидкости. Этот материал использовали без дополнительной очистки в следующей стадии.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,38 (с, 9H), 1,5-1,7 (м, 4H), 1,71-1,90 (м, 2H), 2,18-2,27 (м, 3H), 2,75-2,90 (м, 1H), 3,50-3,92 (м, 2H).

Стадия 2: (S)-трет-Бутил-3-(2-бром-N-метилфенил-сульфонамидо)пиперидин-1-карбоксилат

К охлаждаемому льдом перемешиваемому раствору неочищенного (S)-трет-бутил-3-(метиламино)пиперидин-1-карбоксилата (3,0 г, 14 ммоль) в CH₂Cl₂ (100 мл) добавляли Et₃N (2,1 мл, 15,4 ммоль), DMAP (342 мг, 2,8 ммоль) и 2-бромбензол-1-сульфонилхлорид (3,9 г, 15,4 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли CH₂Cl₂ (100 мл) и промывали водой. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле при использовании 10% EtOAc/петролейного эфира с получением 1,2 г (S)-трет-бутил-3-(2-бром-N-метилфенил-сульфонамидо)пиперидин-1-карбоксилата в виде бледно-желтой густой массы.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 433,5.

Стадия 3: (S)-трет-Бутил-3-(1,1-диоксидобензо[d]изотиазол-2(3H)-ил)пиперидин-1-карбоксилат

К раствору (S)-трет-бутил-3-(2-бром-N-метилфенил-сульфонамидо)пиперидин-1-карбоксилата (1,2 г, 2,7 ммоль) в мезителене (80 мл) добавляли Cs₂CO₃ (1,35 г, 4,1 ммоль) и дегазировали аргоном в течение 20 минут. К указанной выше смеси добавляли Pd(OAc)₂ (31 мг, 0,13 ммоль), PCy₃·HBF₄ (101 мг, 0,27 ммоль) и пивалиновую кислоту (84 мг, 0,8 ммоль), затем дополнительно дегазировали в течение 20 минут. Вышеуказанную смесь нагревали при 150°C в запаянной пробирке в течение 16 ч.

Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (80 мл) и промывали водой. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле при использовании 20% EtOAc/петролейного эфира с получением 0,400 г (S)-трет-бутил-3-(1,1-диоксидобензо[d]-изотиазол-2(3H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде бледно-желтой густой массы.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 353,2.

Стадия 4: Гидрохлорид 1,1-диоксида (S)-2-(пиперидин-3-ил)-2,3-дигидробензо[d]изотиазола

Смесь (S)-трет-бутил-3-(1,1-диоксидобензо[d]изотиазол-2(3H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (700 мг, 1,98 ммоль) и 3 M HCl в диоксане (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищали при растирании с n-пентаном, получив 0,500 г гидрохлорида 1,1-диоксида (S)-2-(пиперидин-3-ил)-2,3-дигидробензо[d]изотиазола в виде почти белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 253,0.

Стадия 5: 1,1-Диоксид 2-((S)-1-(((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2,3-дигидробензо[d]изотиазола

В запаиваемую пробирку вносили гидрохлорид 1,1-диоксида (S)-2-(пиперидин-3-ил)-2,3-дигидробензо[d]изотиазола (0,127 г, 0,441 ммоль), (2R)-2-(бромметил)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин (0,138 г, 0,604 ммоль), карбонат калия (0,139 г, 1,007 ммоль) и ацетонитрил (3 мл). Пробирку запаивали и нагревали реакцию микроволновым излучением до 120°C в течение 4 часов. Смесь охлаждали, фильтровали и промывали ацетонитрилом. Растворители выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при использовании EtOAc/смеси гептанов с получением 0,128 г 1,1-диоксида 2-((S)-1-(((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]-диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2,3-дигидробензо[d]изотиазола.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1,52-1,71 (м, 2H), 1,71-1,81 (м, 1H), 1,90-1,97 (м, 1H), 2,13-2,25 (м, 1H), 2,42 (дд, 1H), 2,64 (д, 2H), 2,74-2,83 (м, 1H), 3,07-3,15 (м, 1H), 3,57-3,69 (м, 1H), 3,96 (дд, 1H), 4,24-4,41 (м, 2H), 4,49-4,64 (м, 2H), 6,75-6,91 (м, 4H), 7,53-7,64 (м, 2H), 7,71 (ддд, 1H), 7,84 (д, 1H).

ПРИМЕР 82: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол

Стадия 1: (S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-N-(5-фтор-2-нитрофенил)пиперидин-3-амин

В колбу вносили (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амин (0,40 г, 1,611 ммоль), 2,4-дифторнитробензол (0,282 г, 1,772 ммоль), карбонат калия (0,267 г, 1,933 ммоль) и сухой ДМФА (2 мл). Реакцию нагревали до 60°C в течение 4 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и делили между водой (10 мл) и EtOAc (10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (5 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4 и выпаривали досуха. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле при использовании 5-100% EtOAc/смеси гептанов с получением 0,537 г (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-N-(5-фтор-2-нитрофенил)пиперидин-3-амин в виде желтого масла.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 388,5.

Стадия 2: N1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5-фтор-бензол-1,2-диамин

В колбу вносили (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-N-(5-фтор-2-нитрофенил)пиперидин-3-амин (0,533 г, 1,376 ммоль), хлорид аммония (0,736 г, 13,76 ммоль), ТГФ (4 мл), MeOH (2 мл) и воду (2 мл). К этой смеси добавляли порошок цинка (0,900 г, 13,76 ммоль) и перемешивали реакцию при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь фильтровали через целит и промывали EtOAc (10 мл) и водой (5 мл). Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором,

сушили безводным Na_2SO_4 и выпаривали досуха с получением 0,487 г N1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-5-фтор-бензол-1,2-диамина в виде красного масла.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 358,1.

Стадия 3: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол

В колбу вносили N1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5-фтор-бензол-1,2-диамин (0,164 г, 0,459 ммоль), муравьиную кислоту (2 мл), а затем нагревали до 70-80°C в течение 2 ч. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и выпаривали растворитель. Остаток делили между EtOAc (10 мл) и 2 М раствором NaOH (10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4 и выпаривали досуха. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии при использовании 10-100% MeCN/0,1% NH_4OH буфера с получением 0,120 г 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-6-фтор-1H-бензо[d]имидазола в виде стекловидного вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,69-2,01 (м, 3H), 2,05-2,16 (м, 1H), 2,52-2,62 (м, 1H), 2,67 (дд, 1H), 2,73-2,87 (м, 3H), 3,12-3,21 (м, 1H), 4,02 (дд, 1H), 4,30 (дд, 1H), 4,33-4,50 (м, 2H), 6,78-6,96 (м, 4H), 7,02 (ддд, 1H), 7,10 (дд, 1H), 7,73 (дд, 1H), 8,32 (шс, 1H).

ПРИМЕР 83: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-6-фтор-2-метил-1H-бензо[d]имидазол

В колбу вносили N1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5-фтор-бензол-1,2-диамин (0,164 г, 0,459 ммоль), уксусный ангидрид (0,048 мл, 0,505 ммоль), уксусную кислоту (2 мл), а затем нагревали до появления конденсата в течение 7,5 ч. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и выпаривали растворитель. Остаток делили между EtOAc (10 мл) и 2 М раствором NaOH (10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили

безводным Na_2SO_4 и выпаривали досуха. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии при использовании 10-100% $\text{MeCN}/0,1\% \text{NH}_4\text{OH}$ буфера с получением 0,127 г 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-6-фтор-2-метил-1H-бензо[d]имидазола в виде твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,74-1,88 (м, 1H), 1,88-2,04 (м, 2H), 2,16 (ддд, 1H), 2,30 (дт, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,66-2,81 (м, 2H), 2,81-2,89 (т, 1H), 3,00-3,08 (м, 1H), 3,08-3,18 (м, 1H), 3,96-4,06 (м, 1H), 4,25-4,35 (м, 2H), 4,35-4,48 (м, 1H), 6,79-6,90 (м, 4H), 6,95 (ддд, 1H), 7,22 (дд, 1H), 7,58 (дд, 1H).

ПРИМЕР 84: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2-этил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол

В колбу вносили N1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5-фтор-бензол-1,2-диамин (0,15 г, 0,420 ммоль), пропионовый ангидрид (0,057 мл, 0,441 ммоль), пропионовую кислоту (1 мл), а затем нагревали до появления конденсата в течение 4 ч. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и выпаривали растворитель. Остаток делили между EtOAc (10 мл), насыщенным раствором Na_2CO_3 (10 мл) и небольшим количеством воды. Водную фазу экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4 и выпаривали досуха. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии при использовании 10-100% $\text{MeCN}/0,5\% \text{HCO}_2\text{H}$ буфера с последующей хроматографией на силикагеле с 0-10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ с получением 0,097 г 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2-этил-6-фтор-1H-бензо[d]имидазола в виде твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,43 (т, 3H), 1,84 (с, 1H), 1,89-2,05 (м, 2H), 2,13-2,27 (м, 1H), 2,27-2,37 (м, 1H), 2,63-2,85 (м, 2H), 2,85-3,00 (м, 3H), 3,01-3,10 (м, 1H), 3,10-3,20 (м, 1H), 4,00 (дд, 1H), 4,25-4,37 (м, 2H), 4,39-4,50 (м, 1H), 6,79-6,90 (м, 4H), 6,97 (ддд, 1H), 7,23 (дд, 1H), 7,65 (дд, 1H).

ПРИМЕР 85: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-6-фтор-2-изопропил-1H-

бензо [d]имидазол

В колбу вносили N1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил)метил) -пиперидин-3-ил) -5-фтор-бензол-1,2-диамин (0,153 г, 0,428 ммоль), изомасляный ангидрид (0,075 мл, 0,449 ммоль), хлорбензол (2 мл), а затем нагревали до появления конденсата в течение 46 ч. Реакцию охлаждали до комнатной температуры. Смесь делили между CH_2Cl_2 (10 мл) и насыщенным раствором Na_2CO_3 (10 мл). Водную фазу экстрагировали CH_2Cl_2 (10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4 и выпаривали досуха. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с 0-10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, с последующей хроматографией на силикагеле при использовании 30-100% $\text{EtOAc}/\text{смеси гептанов}$ с получением 0,064 г 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил)метил) пиперидин-3-ил) -6-фтор-2-изопропил-1H-бензо [d]имидазола в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,43 (д, 3H), 1,46 (д, 3H), 1,74-1,88 (м, 1H), 1,89-2,02 (м, 2H), 2,16-2,27 (м, 1H), 2,27-2,40 (м, 1H), 2,66-2,83 (м, 2H), 2,91 (т, 1H), 2,99-3,07 (м, 1H), 3,08-3,15 (м, 1H), 3,17-3,29 (м, 1H), 4,00 (дд, 1H), 4,23-4,35 (м, 2H), 4,41-4,53 (м, 1H), 6,79-6,89 (м, 4H), 6,95 (ддд, 1H), 7,23 (дд, 1H), 7,65 (дд, 1H).

ПРИМЕР 86: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил)метил) пиперидин-3-ил) -6-фтор-1H-бензо [d]имидазол-2 (3H) -он

В колбу вносили N1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил)метил) пиперидин-3-ил) -5-фтор-бензол-1,2-диамин (0,164 г, 0,459 ммоль), 1,1'-карбонилдимидазол (0,082 г, 0,505 ммоль) и CH_2Cl_2 (2 мл). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель выпаривали, заменяли MeCN (2 мл) и нагревали реакцию до 60°C в течение 2 ч. Добавляли еще одну порцию 1,1'-карбонилдимидазола (0,082 г, 0,505 ммоль) и нагревали реакцию при 60°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и делили между EtOAc (10 мл), водой (10 мл) и небольшим количеством насыщенного раствора NH_4Cl . Водную фазу экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические

экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4 и выпаривали досуха. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии при использовании 10-100% $\text{MeCN}/0,1\% \text{NH}_4\text{OH}$ буфера с получением 0,119 г 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-она в виде розового твердого вещества.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,71-1,99 (м, 3H), 2,18 (ддд, 1H), 2,28 (дт, 1H), 2,66-2,80 (м, 2H), 2,85 (т, 1H), 2,93-3,02 (м, 1H), 3,02-3,11 (м, 1H), 3,97-4,09 (м, 1H), 4,25-4,36 (м, 2H), 4,36-4,94 (м, 1H), 6,68-6,90 (м, 5H), 6,94 (дд, 1H), 7,01 (дд, 1H), 9,80 (шс, 1H).

ПРИМЕР 87: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол

Стадия 1: (S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-N-(4-фтор-2-нитрофенил)пиперидин-3-амин

В колбу вносили (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амин (0,40 г, 1,611 ммоль), 2,5-дифторнитробензол (0,282 г, 1,772 ммоль), карбонат калия (0,267 г, 1,933 ммоль) и сухой ДМФА (2 мл). Реакцию нагревали до 60°C в течение 3 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и делили между водой (10 мл) и EtOAc (10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (5 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4 и выпаривали досуха. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле при использовании 5-100% EtOAc /смеси гептанов с получением 0,619 г (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-N-(4-фтор-2-нитрофенил)пиперидин-3-амин в виде оранжевого масла.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 388,4.

Стадия 2: N1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4-фторбензол-1,2-диамин

В колбу вносили (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-N-(4-фтор-2-нитрофенил)пиперидин-3-амин (0,589 г, 1,520 ммоль), хлорид аммония (0,813 г, 15,20 ммоль), ТГФ (4

мл), MeOH (2 мл) и воду (2 мл). К этой смеси добавляли порошок цинка (0,994 г, 15,20 ммоль) и перемешивали реакцию при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Смесь фильтровали через целит и промывали EtOAc (10 мл) и водой (10 мл). Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили безводным Na₂SO₄ и выпаривали досуха с получением 0,525 г N1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-4-фторбензол-1,2-диамина в виде красного масла.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 358,6.

Стадия 3: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол

В колбу вносили N1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4-фторбензол-1,2-диамин (0,181 г, 0,506 ммоль), муравьиную кислоту (2 мл), а затем нагревали до 80°C в течение 1,5 ч. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и выпаривали растворитель. Остаток делили между EtOAc (10 мл) и 2 М раствором NaOH (10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили безводным Na₂SO₄ и выпаривали досуха. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии при использовании 10-100% MeCN/0,1% NH₄OH буфера с получением 0,110 г 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5-фтор-1H-бензо[d]имидазола в виде полутвердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,68-1,99 (м, 3H), 2,05-2,17 (м, 1H), 2,51-2,62 (м, 1H), 2,66 (дд, 1H), 2,71-2,86 (м, 3H), 3,19 (дд, 1H), 4,02 (дд, 1H), 4,30 (дд, 1H), 4,32-4,39 (м, 1H), 4,42-4,54 (м, 1H), 6,79-6,96 (м, 4H), 7,06 (дт, 1H), 7,33 (дд, 1H), 7,48 (дд, 1H), 8,34 (шс, 1H).

ПРИМЕР 88: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он

В колбу вносили N1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4-фторбензол-1,2-диамин (0,181 г, 0,506 ммоль), 1,1'-карбонилдиимидазол (0,115 г, 0,708 ммоль)

и MeCN (2 мл). Реакцию оставляли с перемешиванием в закрытой колбе при комнатной температуре на выходные. Смесь охлаждали до комнатной температуры и делили между EtOAc (10 мл), водой (10 мл) и небольшим количеством насыщенного раствора NH₄Cl. Водную фазу экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили безводным Na₂SO₄ и выпаривали досуха. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии при использовании 10-100% MeCN/0,1% NH₄OH буфера с получением 0,130 г 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-она в виде розового твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,68-1,99 (м, 3H), 2,12-2,36 (м, 2H), 2,59-2,81 (м, 2H), 2,87 (т, 1H), 2,93-3,01 (м, 1H), 3,02-3,12 (м, 1H), 3,94-4,10 (м, 1H), 4,24-4,37 (м, 2H), 4,37-4,49 (м, 1H), 6,72-6,96 (м, 6H), 7,07 (дд, 1H), 10,39 (с, 1H).

ПРИМЕР 89: 6-Хлор-1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]-диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол

Стадия 1: (S)-N-(5-Хлор-2-нитрофенил)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амин

В колбу вносили (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амин (0,50 г, 2,014 ммоль), 2,4-дихлорнитробензол (0,387 г, 2,014 ммоль), карбонат калия (0,334 г, 2,416 ммоль) и сухой ДМФА (2 мл). Реакцию нагревали до 120°C в течение 6 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и делили между водой (10 мл) и EtOAc (10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили безводным Na₂SO₄ и выпаривали досуха. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле при использовании 5-100% EtOAc/смеси гептанов с получением 0,461 г (S)-N-(5-хлор-2-нитрофенил)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амин в виде желтого масла.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 404,1.

Стадия 2: 5-Хлор-N1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]-

диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) бензол-1,2-диамин

В колбу вносили (S)-N-(5-хлор-2-нитрофенил)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амин (0,450 г, 1,114 ммоль), хлорид аммония (0,596 г, 11,14 ммоль), ТГФ (4 мл), MeOH (2 мл) и воду (2 мл). К этой смеси добавляли порошок цинка (0,729 г, 11,14 ммоль) и перемешивали реакцию при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь фильтровали через целит и промывали EtOAc (10 мл) и водой (5 мл). Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили безводным Na₂SO₄ и выпаривали досуха с получением 0,454 г 5-хлор-N1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)бензол-1,2-диамина в виде бесцветного масла.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 374,1.

Стадия 3: 6-Хлор-1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол

В колбу вносили 5-хлор-N1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)бензол-1,2-диамин (0,120 г, 0,321 ммоль), муравьиную кислоту (2 мл), а затем нагревали до 80°C в течение 2 ч. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и выпаривали растворитель. Остаток делили между EtOAc (10 мл) и 2 М раствором NaOH (10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили безводным Na₂SO₄ и выпаривали досуха. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле при использовании 0-10% MeOH/CH₂Cl₂ с получением 0,090 г 6-хлор-1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазола в виде полутвердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,69-2,00 (м, 3H), 2,04-2,16 (м, 1H), 2,53-2,63 (м, 1H), 2,63-2,72 (м, 1H), 2,74-2,86 (м, 3H), 3,11-3,20 (м, 1H), 4,02 (дд, 1H), 4,25-4,33 (м, 1H), 4,33-4,40 (м, 1H), 4,41-4,49 (м, 1H), 6,80-6,94 (м, 4H), 7,23-7,27 (м, 1H), 7,42 (д, 1H), 7,72 (дд, 1H), 8,35 (шс, 1H).

ПРИМЕР 90: 6-Хлор-1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]-диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол

В колбу вносили 5-хлор-N1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)бензол-1,2-диамин (0,138 г, 0,369 ммоль), уксусный ангидрид (0,037 мл, 0,388 ммоль), уксусную кислоту (1 мл), а затем нагревали до появления конденсата в течение 7 ч. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и выпаривали растворитель. Остаток делили между EtOAc (10 мл) и насыщенным раствором Na₂CO₃ (10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили безводным Na₂SO₄ и выпаривали досуха. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле при использовании 0-10% MeOH/CH₂Cl₂ с получением 0,077 г 6-хлор-1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазола в виде полутвердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,74-1,89 (м, 1H), 1,89-2,03 (м, 2H), 2,11-2,25 (м, 1H), 2,32 (дт, 1H), 2,61-2,66 (м, 3H), 2,68-2,82 (м, 2H), 2,85 (т, 1H), 3,00-3,08 (м, 1H), 3,08-3,20 (м, 1H), 3,96-4,06 (м, 1H), 4,26-4,36 (м, 2H), 4,35-4,47 (м, 1H), 6,79-6,91 (м, 4H), 7,17 (дд, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,58 (д, 1H).

ПРИМЕР 91: 5-Хлор-1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]-диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол

Стадия 1: (S)-N-(4-Хлор-2-нитрофенил)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амин

В колбу вносили (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амин (0,40 г, 1,611 ммоль), 2,5-дихлорнитробензол (0,309 г, 1,611 ммоль), карбонат калия (0,267 г, 1,933 ммоль) и сухой ДМФА (2 мл). Реакцию нагревали до 120°C в течение 5 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и делили между водой (10 мл) и EtOAc (10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили безводным Na₂SO₄ и выпаривали досуха. Неочищенный продукт очищали

с помощью хроматографии на силикагеле при использовании 5-100% EtOAc/смеси гептанов с получением 0,235 г (S)-N-(4-хлор-2-нитрофенил)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амин в виде оранжевого масла.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 404,3.

Стадия 2: 4-Хлор-N1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]-диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)бензол-1,2-диамин

В колбу вносили (S)-N-(4-хлор-2-нитрофенил)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амин (0,230 г, 0,570 ммоль), хлорид аммония (0,305 г, 5,70 ммоль), ТГФ (2 мл), MeOH (1 мл) и воду (1 мл). К этой смеси добавляли порошок цинка (0,373 г, 5,70 ммоль) и перемешивали реакцию при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Смесь фильтровали через целит и промывали EtOAc (10 мл) и водой (5 мл). Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили безводным Na₂SO₄ и выпаривали досуха с получением 0,209 г 4-хлор-N1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)бензол-1,2-диамина в виде бесцветного масла.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 374,5.

Стадия 3: 5-Хлор-1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]-диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол

В колбу вносили 4-хлор-N1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)бензол-1,2-диамин (0,208 г, 0,556 ммоль), муравьиную кислоту (2 мл), а затем нагревали до 70°C в течение 2 ч. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и выпаривали растворитель. Остаток делили между EtOAc (10 мл) и 1 М раствором NaOH (10 мл). Водную фазу подщелачивали добавлением Na₂CO₃ и затем экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили безводным Na₂SO₄ и выпаривали досуха. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии при использовании 10-100% MeCN/0,1% NH₄OH буфера с получением 0,160 г 5-хлор-1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазола

в виде твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,69-1,99 (м, 3H), 2,04-2,16 (м, 1H), 2,52-2,62 (м, 1H), 2,66 (дд, 1H), 2,72-2,86 (м, 3H), 3,18 (дд, 1H), 4,02 (дд, 1H), 4,30 (дд, 1H), 4,32-4,40 (тм, 1H), 4,42-4,52 (м, 1H), 6,80-6,93 (м, 4H), 7,24-7,29 (м, 1H), 7,33 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 8,35 (шс, 1H).

ПРИМЕР 92: Гидрохлорид 2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)тетрагидроциклопента[с]пиррол-1,3(2H,3aH)-диона

К раствору (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (0,30 г, 1,21 ммоль) в смеси ксилолов (6 мл) добавляли ангидрид циклопентан-1,2-дикарбоновой кислоты (0,25 г, 1,8 ммоль) и нагревали раствор до появления конденсата. Через 4 часа реакционную смесь охлаждали до КТ и добавляли 1M HCl (10 мл). После фильтрации осадка, который образовался при добавлении HCl, получали 0,33 г гидрохлорид 2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)тетрагидроциклопента[с]пиррол-1,3(2H,3aH)-диона в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 1,15-1,30 (1 H, м), 1,63-1,74 (2 H, м), 1,75-2,01 (6 H, м), 2,03-2,16 (1 H, м), 2,92-3,12 (1 H, м), 3,13-3,21 (2 H, м), 3,38-3,65 (5 H, м), 4,04 (1 H, дд), 4,36 (1 H, дд), 4,44-4,56 (1 H, м), 4,86-4,97 (1 H, м), 6,85-6,94 (4 H, м), 11,35 (1 H, шс).

ПРИМЕР 93: Гидрохлорид (3aR,7aS)-2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)гексагидро-1H-изоиндол-1,3-(2H)-диона

Получали, как в примере 92, из (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (0,30 г, 1,21 ммоль) и ангидрида цис-1,2-циклогександикарбоновой кислоты (0,37 г, 2,42 ммоль). Продукт (0,30 г) получали в виде белого твердого вещества после растирания неочищенного продукта с EtOAc.

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 1,21-1,47 (4 H, м), 1,51-1,66 (2 H, м), 1,67-1,82 (3 H, м), 1,86-2,01 (2 H, м), 2,00-2,18

(1 Н, м), 2,90-2,99 (2 Н, м), 3,00-3,14 (1 Н, м), 3,40-3,70 (5 Н, м), 4,05 (1 Н, дд), 4,35 (1 Н, дд), 4,43-4,58 (1 Н, м), 4,86-4,98 (1 Н, м), 6,84-6,95 (4 Н, м), 11,30 (1 Н, шс).

ПРИМЕР 94: Гидрохлорид 2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-изоиндол-1,3(2H)-диона

Получали, как в примере 92, из (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (0,30 г, 1,21 ммоль) и 3,4,5,6-тетрагидрофталевого ангидрида (0,28 г, 1,80 ммоль). Продукт (0,23 г) получали в виде белого твердого вещества без последующей очистки.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,63-1,85 (5 Н, м), 1,87-2,13 (3 Н, м), 2,18-2,30 (4 Н, м), 3,00-3,15 (1 Н, м), 3,39-3,74 (5 Н, м), 4,03 (1 Н, дд), 4,31-4,39 (1 Н, м), 4,43-4,56 (1 Н, м), 4,85-4,97 (1 Н, м), 6,82-6,97 (4 Н, м), 11,29 (1 Н, шс).

ПРИМЕР 95: 3-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2,4-дион

К раствору (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (0,20 г, 0,81 ммоль) в смеси ксилолов (4 мл) добавляли 3-оксабицикло(3.1.0)-гексан-2,4-дион (0,18 г, 1,61 ммоль) и нагревали раствор с обратным холодильником. Через 5 часов реакционную смесь охлаждали до КТ и добавляли 1M HCl (7 мл). Водный слой промывали EtOAc, подщелачивали (pH 10) Na₂CO₃ и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали с получением 0,19 г 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2,4-диона в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,27-1,31 (1 Н, м), 1,46-1,53 (1 Н, м), 1,53-1,67 (2 Н, м), 1,67-1,75 (1 Н, м), 1,99-2,11 (1 Н, м), 2,12-2,21 (1 Н, м), 2,39-2,46 (2 Н, м), 2,58-2,77 (4 Н, м), 2,79-2,86 (1 Н, м), 3,93-4,05 (2 Н, м), 4,20-4,32 (2 Н, м), 6,79-6,88 (4 Н, м).

ПРИМЕР 96: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-3-этилпиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-

трион

К раствору (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (0,12 г, 0,50 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл) добавляли этилизотиоцианат (0,040 мл, 0,50 ммоль). Через 5,5 часов реакционную смесь разбавляли CH₂Cl₂ (20 мл) и по каплям добавляли малонилхлорид (0,053 мл, 0,55 ммоль). Через 16 часов добавляли насыщенный солевой раствор (20 мл) и органический слой отделяли и выпаривали. После очистки остатка, полученного в результате выпаривания, с помощью колоночной хроматографии (силикагель, MeOH-CH₂Cl₂) получали 0,042 г 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-этилпиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-триона в виде желтого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,21 (3 H, т), 1,67-1,86 (3 H, м), 2,22-2,38 (2 H, м), 2,75-2,85 (2 H, м), 2,92-3,05 (2 H, м), 3,05-3,15 (1 H, м), 3,65 (2 H, шс), 3,93 (2 H, к), 4,01 (1 H, дд), 4,29 (1 H, дд), 4,32-4,41 (1 H, м), 4,85-4,98 (1 H, м), 6,80-6,90 (4 H, м).

ПРИМЕР 97: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-метилпирролидин-2-он

Стадия 1-2: Гидрохлорид 3-метил-1-(S)-пиперидин-3-ил)пирролидин-2-она

К раствору (S)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата (3,81 г, 19,1 ммоль) и этил-2-метил-4-оксобутаноата (2,50 г, 17,3 ммоль) (Organic Letters 2012, pp. 3268-3271) в дихлорэтаноле (100 мл) при 0°C добавляли NaBH(OAc)₃, после чего смесь перемешивали при КТ. Через 6 ч медленно добавляли холодную воду и смесь экстрагировали CH₂Cl₂. Органический слой сушили (Na₂SO₄) и выпаривали при пониженном давлении. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью колоночной хроматографии (силикагель, EtOAc в петр. эфире) получали 1,5 г (3S)-трет-бутил-3-(3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде коричневой жидкости.

(3S)-трет-бутил-3-(3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (0,50 мг, 5,3 ммоль) собирали в растворе HCl в диэтиловом эфире при 0°C и перемешивали при КТ. Через 1 ч

реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении с получением 0,56 г гидрохлорида 3-метил-1-(S)-пиперидин-3-ил)пирролидин-2-она в виде почти белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 183,32.

Стадия 3: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-метилпирролидин-2-он

Смесь гидрохлорида 3-метил-1-(S)-пиперидин-3-ил)пирролидин-2-она (0,10 г, 0,46 ммоль), (R)-2-(бромметил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксина (0,126 г, 0,55 ммоль) и K₂CO₃ (0,114 г, 0,82 ммоль) в MeCN (1,6 мл) нагревали до 120°C в микроволновом реакторе. Через 4 часа реакцию смесь охлаждали до КТ и выпаривали растворители. Остаток после выпаривания собирали в смеси воды (10 мл) и EtOAc (10 мл) и разделяли слои. Водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали. После очистки остатка, полученного при выпаривании, с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, 0,1% водн. р-р HCOOH/MeCN) получали 0,080 г 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-метилпирролидин-2-она в виде бесцветного масла.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,17-1,21 (3 H, м, CH₃ от обоих диастереомеров), 1,34-1,49 (1 H, м), 1,52-1,63 (1 H, м), 1,64-1,78 (3 H, м), 2,08-2,26 (3 H, м), 2,38-2,50 (1 H, м), 2,60-2,66 (2 H, м), 2,77-2,85 (1 H, м), 2,85-2,94 (1 H, м), 3,19-3,40 (2 H, м), 3,97-4,05 (1 H, м), 4,06-4,16 (1 H, м), 4,23-4,32 (2 H, м), 6,79-6,89 (4 H, м).

ПРИМЕР 98: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-метилпирролидин-2-он, диастереомер 1

Указанное в заголовке соединение очищали с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ-хроматографии из смеси диастереомеров, полученной в примере 97. Условия: колонка Chiralpak IC, элюент А: МТБЭ+0,2% диэтиламина, элюент В: ТГФ+0,2% диэтиламина, 5% В в А, скорость потока 20 мл/мин. Диастереомер 1 - более быстро элюируемый пик (RT 12,6 мин, преп.

колонка).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,19 (3 H, д), 1,33-1,47 (1 H, м), 1,52-1,63 (1 H, м), 1,63-1,78 (3 H, м), 2,08-2,27 (3 H, м), 2,37-2,50 (1 H, м), 2,63-2,68 (2 H, м), 2,78-2,86 (1 H, м), 2,86-2,92 (1 H, м), 3,25-3,34 (2 H, м), 3,98-4,04 (1 H, м), 4,07-4,17 (1 H, м), 4,24-4,32 (2 H, м), 6,79-6,91 (4 H, м).

ПРИМЕР 99: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-метилпирролидин-2-он, диастереомер 2

Указанное в заголовке соединение очищали с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ-хроматографии из смеси диастереомеров, полученной в примере 97. Условия: колонка Chiralpak IC, элюент А: МТВЭ+0,2% диэтиламина, элюент В: ТГФ+0,2% диэтиламина, 5% В в А, скорость потока 20 мл/мин. Диастереомер 2 - более медленно элюируемый пик (RT 15,2 мин, преп. колонка).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,19 (3 H, д), 1,37-1,51 (1 H, м), 1,52-1,64 (1 H, м), 1,64-1,77 (3 H, м), 2,07-2,27 (3 H, м), 2,39-2,51 (1 H, м), 2,59-2,68 (2 H, м), 2,78-2,85 (1 H, м), 2,87-2,94 (1 H, м), 3,19-3,27 (1 H, м), 3,33-3,40 (1 H, м), 3,97-4,05 (1 H, м), 4,06-4,17 (1 H, м), 4,23-4,32 (2 H, м), 6,79-6,89 (4 H, м).

ПРИМЕР 100: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3,3-диметилпирролидин-2-он

Стадия 1: (S)-трет-Бутил-3-(3,3-диметил-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат

К перемешиваемой суспензии (3S)-трет-бутил-3-(3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,50 г, 1,77 ммоль) в ТГФ (8 мл) при -78°C добавляли диизопропиламин лития (0,85 мл, 2,12 ммоль) в течение 5 мин. Через 30 мин по каплям добавляли раствор метилиодида (0,16 мл, 2,66 ммоль) в ТГФ (2 мл) с помощью шприца в течение 10 мин. Реакцию нагревали до кт. Через 16 часов добавляли нас. раствор NH_4Cl . Слои разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и

выпаривали при пониженном давлении. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью колоночной хроматографии (силикагель, EtOAc в петр. эфире) получали 0,20 г (S)-трет-бутил-3-(3,3-диметил-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат в виде бледно-желтой густой жидкости.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 297,01.

Стадия 2: Гидрохлорид (S)-3,3-диметил-1-(пиперидин-3-ил)пирролидин-2-она

Раствор (S)-трет-бутил-3-(3,3-диметил-2-оксопирролидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,20 г, 0,67 ммоль) в HCl/диоксане (3 мл) перемешивали при КТ. Через 1 ч большую часть растворителя выпаривали, и остаток после выпаривания перегоняли с толуолом (2×). После очистки остатка, полученного в результате последнего выпаривания, при растирании с диэтиловым эфиром получали 0,100 г гидрохлорида (S)-3,3-диметил-1-(пиперидин-3-ил)пирролидин-2-она в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 197,1.

Стадия 3: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3,3-диметилпирролидин-2-он

Смесь гидрохлорида (S)-3,3-диметил-1-(пиперидин-3-ил)пирролидин-2-она (0,10 г, 0,43 моль), (R)-2-(бромметил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксина (0,116 г, 0,51 ммоль) и K₂CO₃ (0,105 г, 0,76 ммоль) в MeCN (1,5 мл) нагревали до 120°C в микроволновом реакторе. Через 4 часа реакционную смесь охлаждали до КТ и выпаривали растворители. Остаток после выпаривания собирали в смеси воды (10 мл) и EtOAc (10 мл) и разделяли слои. Водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью колоночной хроматографии (силикагель, EtOAc-гептан) получали 0,10 г 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3,3-диметилпирролидин-2-она в виде бесцветного масла.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,13 (6 H, д), 1,36-1,48 (1 H, м), 1,63-1,78 (3 H, м), 1,82 (2 H, т), 2,08-2,19 (2 H, м),

2,61-2,67 (2 Н, м), 2,78-2,85 (1 Н, м), 2,86-2,92 (1 Н, м), 3,19-3,34 (2 Н, м), 3,97-4,04 (1 Н, м), 4,04-4,13 (1 Н, м), 4,24-4,34 (2 Н, м), 6,79-6,89 (4 Н, м).

ПРИМЕР 101: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-метилимидазолидин-2-он

К раствору 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2-она (0,125 г, 0,39 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) при 0°C добавляли NaN (0,024 г, 0,59 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле). Через 20 минут добавляли MeI (27 мкл, 0,43 ммоль). Через 3 часа добавляли воду (5 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали. Остаток после выпаривания растворяли в гептане и выпаривали досуха. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью колоночной хроматографии (силикагель, MeOH-CH₂Cl₂) получали 0,060 г 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо-[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-метилимидазолидин-2-она в виде бесцветного масла.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,34-1,45 (1 Н, м), 1,63-1,80 (3 Н, м), 2,07-2,17 (2 Н, м), 2,61-2,66 (2 Н, м), 2,77 (3 Н, с), 2,78-2,83 (1 Н, м), 2,90-2,98 (1 Н, м), 3,20-3,39 (4 Н, м), 3,83-3,93 (1 Н, м), 3,96-4,05 (1 Н, м), 4,23-4,32 (2 Н, м), 6,79-6,88 (4 Н, м).

ПРИМЕР 102: 3-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2,4-дион

Стадия 1: трет-Бутил-2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо-[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-иламино)-2-оксоэтилкарбамат

К суспензии п-толуолсульфоната (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (2,0 г, 4,8 ммоль) и EtOAc (4 мл) добавляли пиридин (1,53 мл, 19,0 ммоль) и N-трет-бутоксикарбонилглицин (0,96 г, 5,5 ммоль), и смесь охлаждали до -10°C. К смеси добавляли циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты (5,4 мл, 9,0 ммоль, 50% раствор в EtOAc) и позволяли температуре реакции повышаться до кт. Через

20 часов добавляли EtOAc (60 мл) и промывали раствор насыщенным NaHCO₃ (2×30 мл), сушили (Na₂SO₄) и выпаривали. Добавляли толуол и после тщательного выпаривания растворителей получали 1,97 г трет-бутил-2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-иламино)-2-оксоэтилкарбамата в виде желтого масла.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 406,33

Стадия 2: Дигидрохлорид 2-амино-N-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)ацетамида

К раствору трет-бутил-2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-иламино)-2-оксоэтилкарбамата (2,0 г, 4,9 ммоль) в метаноле (16 мл) добавляли раствор HCl в диоксане (7,3 мл, 29 ммоль, 4 M). Через 5 часов растворители выпаривали. После выдерживания полученного после выпаривания остатка в глубоком вакууме получали 1,94 г дигидрохлорида 2-амино-N-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)ацетамида в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 306,19

Стадия 3: 3-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2,4-дион

К смеси дигидрохлорида 2-амино-N-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)ацетамида (1,94 г, 5,1 ммоль) и триэтиламина (2,14 мл, 15,4 ммоль) в MeCN (50 мл) добавляли N,N'-карбонилдиимидазол (1,0 г, 6,2 ммоль). Через 4 часа реакционную смесь нагревали в бане при 80°C. Через 2 часа раствор охлаждали до кт и выпаривали растворители. Остаток после выпаривания собирали в CH₂Cl₂ и промывали раствор насыщенным NaHCO₃ и водой. Растворители выпаривали. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью колоночной хроматографии (силикагель, EtOAc-гептан) получали 1,29 г 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2,4-диона в виде бесцветного масла.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,63-1,81 (3 H, м), 2,09-2,25 (2 H, м), 2,58-2,78 (2 H, м), 2,78-2,90 (3 H, м), 3,92 (2 H, д),

3,96-4,03 (1 H, м), 4,11-4,22 (1 H, м), 4,22-4,33 (2 H, м), 5,54 (1 H, с), 6,79-6,89 (4 H, м).

ПРИМЕР 103: 3-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1-метилимидазолидин-2,4-дион

К раствору 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2,4-диона (0,070 г, 0,21 ммоль) в ДМФА (1 мл) при 0°C добавляли NaN (0,011 г, 0,28 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле). Через 20 минут добавляли MeI (17 мкл, 0,28 ммоль). Через 1 час добавляли воду (3 мл) и смесь экстрагировали CH₂Cl₂ (3×). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, 0,1% NH₄OH в MeCN) получали 0,026 г 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1-метилимидазолидин-2,4-диона в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,58-1,78 (3 H, м), 2,09-2,24 (2 H, м), 2,60-2,74 (2 H, м), 2,76-2,88 (3 H, м), 2,97 (3 H, с), 3,80 (2 H, с), 3,99 (1 H, дд), 4,10-4,20 (1 H, м), 4,22-4,32 (2 H, м), 6,79-6,88 (4 H, м).

ПРИМЕР 104: 3-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1-изопропилимидазолидин-2,4-дион

К раствору 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2,4-диона (0,20 г, 0,60 ммоль) в ДМФА (2 мл) при 0°C добавляли NaN (0,031 г, 0,79 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле). Через 20 минут добавляли 2-иодпропан (42 мкл, 0,42 ммоль) и перемешивали реакцию при кт. Через 4,5 часа добавляли еще NaN (0,010 г, 0,26 ммоль) и 2-иодпропан (21 мкл, 0,21 ммоль). Через 19 часов добавляли нас. р-р NH₄Cl (3 мл) и воду (3 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (3×). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, 0,1% NH₄OH/MeCN) получали 0,041 г 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-

ил) метил) пиперидин-3-ил)-1-изопропилимидазолидин-2,4-диона в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,19 (6 H, д), 1,60-1,80 (3 H, м), 2,09-2,24 (2 H, м), 2,59-2,67 (1H, м) 2,67-2,74 (1 H, м), 2,78-2,89 (3 H, м), 3,73 (2 H, с), 3,99 (1 H, дд), 4,09-4,19 (1 H, м), 4,22-4,40 (3 H, м), 6,79-6,89 (4 H, м).

ПРИМЕР 105: 3-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1-этилимидазолидин-2,4-дион

К раствору 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2,4-диона (0,20 г, 0,60 ммоль) в ДМФА (2 мл) при 0°C добавляли NaN (0,031 г, 0,79 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле). Через 20 минут добавляли иодэтан (0,10 мл, 1,20 ммоль) и перемешивали реакцию при кт. Через 3 часа добавляли нас. р-р NH_4Cl (3 мл) и воду (3 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (3x). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и выпаривали. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, 0,1% $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeCN}$) получали 0,098 г 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1-этилимидазолидин-2,4-диона в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,18 (3 H, т), 1,58-1,79 (3 H, м), 2,09-2,25 (2 H, м), 2,60-2,67 (1H, м) 2,67-2,74 (1 H, м), 2,78-2,89 (3 H, м), 3,43 (2 H, к), 3,79 (2 H, с), 3,99 (1 H, дд), 4,10-4,20 (1 H, м), 4,22-4,34 (2 H, м), 6,79-6,89 (4 H, м).

ПРИМЕР 106: 1-Циклопентил-3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2,4-дион

К раствору 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2,4-диона (0,20 г, 0,60 ммоль) в ДМФА (2 мл) при 0°C добавляли NaN (0,031 г, 0,79 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле). Через 20 минут добавляли циклопентилбромид (0,130 мл, 1,12 ммоль) и перемешивали реакцию при кт. Через 7 часов добавляли еще NaN (0,016 г, 0,40 ммоль) и циклопентилбромид (0,065 мл, 0,56 ммоль). Через 17 часов добавляли нас. р-р NH_4Cl (3 мл) и воду (3 мл) и экстрагировали

смесь EtOAc (3×). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, 0,1% NH₄OH/MeCN) получали 0,069 г 1-циклопентил-3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2,4-диона в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,44-1,55 (2 H, м), 1,56-1,79 (7 H, м), 1,86-1,97 (2 H, м), 2,09-2,25 (2 H, м), 2,60-2,74 (2 H, м), 2,77-2,89 (3 H, м), 3,75 (2 H, с), 3,99 (1 H, дд), 4,09-4,20 (1 H, м), 4,21-4,33 (2 H, м), 4,43 (1 H, квинтет), 6,79-6,89 (4 H, м).

ПРИМЕР 107: 3-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1-изобутилимидазолидин-2,4-дион

К раствору 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2,4-диона (0,20 г, 0,60 ммоль) в ДМФА (2 мл) при 0°C добавляли NaN (0,031 г, 0,79 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле). Через 20 минут добавляли 1-иод-2-метилпропан (0,140 мл, 1,21 ммоль) и перемешивали реакцию при кт. Через 6 часов добавляли еще NaN (0,016 г, 0,40 ммоль) и 1-иод-2-метилпропан (0,070 мл, 0,61 ммоль). Через 17 часов добавляли нас. р-р NH₄Cl (3 мл) и воду (3 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (3×). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, 0,1% NH₄OH/MeCN) получали 0,077 г 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1-изобутилимидазолидин-2,4-диона в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 0,93 (6 H, д), 1,59-1,78 (3 H, м), 1,83-1,95 (1 H, м), 2,09-2,24 (2 H, м), 2,60-2,75 (2 H, м), 2,77-2,89 (3 H, м), 3,16 (2 H, д), 3,79 (2 H, с), 4,00 (1 H, дд), 4,10-4,20 (1 H, м), 4,22-4,33 (2 H, м), 6,79-6,89 (4 H, м).

ПРИМЕР 108: 1-(Циклопропилметил)-3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-

ил) имидазолидин-2,4-дион

К раствору 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2,4-диона (0,20 г, 0,60 ммоль) в ДМФА (2 мл) при 0°C добавляли NaN (0,031 г, 0,79 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле). Через 20 минут добавляли (бромметил)циклопропан (0,140 мл, 1,21 ммоль) и перемешивали реакцию при кт. Через 17 часов добавляли нас. р-р NH₄Cl (3 мл) и воду (3 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (3×). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, 0,1% NH₄OH/MeCN) получали 0,091 г 1-(циклопропилметил)-3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2,4-диона в виде масла.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 0,21-0,27 (2 H, м), 0,55-0,61 (2 H, м), 0,87-0,99 (1 H, м), 1,59-1,79 (3 H, м), 2,09-2,25 (2 H, м), 2,60-2,75 (2 H, м), 2,78-2,89 (3 H, м), 3,23 (2 H, д), 3,90 (2 H, с), 3,99 (1 H, дд), 4,10-4,21 (1 H, м), 4,22-4,33 (2 H, м), 6,79-6,89 (4 H, м).

ПРИМЕР 109: 2-(3-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид

К раствору 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2,4-диона (0,090 г, 0,27 ммоль) в ДМФА (1 мл) при 0°C добавляли NaN (0,014 г, 0,35 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле). Через 20 минут добавляли 2-хлор-N,N-диметилацетамид (0,028 мл, 0,27 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при кт. Через 2 часа добавляли нас. р-р NH₄Cl (3 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (3×). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, водн. р-р HCOOH/MeCN) получали 0,013 г 2-(3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-2,4-диоксиимидазолидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида в виде бесцветного

масла.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,62-1,80 (3 H, м), 2,09-2,24 (2 H, м), 2,60-2,74 (2 H, м), 2,78-2,91 (3 H, м), 2,96 (3 H, с), 3,01 (3 H, с), 3,96-4,04 (3 H, м), 4,11-4,22 (3 H, м), 4,22-4,32 (2 H, м), 6,79-6,89 (4 H, м).

ПРИМЕР 110: 3-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион

Стадия 1: Метил-(1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]-диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)амино)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)карбамат

К суспензии 2-(метоксикарбониламино)-2-метилпропановой кислоты (WO2011/004276A1) (1,1 г, 6,6 ммоль) в CH_2Cl_2 (22 мл) добавляли диизопропил-этиламин (1,9 мл, 10,9 ммоль), гексафторфосфат O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (2,75 г, 7,25 ммоль), (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амин (1,5 г, 6,0 ммоль) и, наконец, N-метилпирролидон (7 мл). Через 66 часов добавляли насыщенный раствор шавелевой кислоты (20 мл) и воду (10 мл), смесь встряхивали и разделяли слои. Органический слой промывали 5% раствором шавелевой кислоты (2×), 1M раствором NaOH (2×) и водой. Все водные слои объединяли и раствор подщелачивали (pH 12), добавляя Na_2CO_3 и 1 M NaOH. Основной раствор экстрагировали EtOAc (3×). Все органические слои объединяли, промывали насыщенным солевым раствором и сушили (Na_2SO_4). После выпаривания растворителей и выдерживания остатка в глубоком вакууме в течение ночи получали 3,16 г неочищенного продукта в виде желтого масла.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 392,85

Стадия 2: 3-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион

Неочищенный продукт из стадии 1 подвергали азеотропной сушке с толуолом и растворяли в ТГФ (60 мл). К раствору добавляли трет-бутилат калия (0,68 г, 6,03 ммоль). Через 2 ч добавляли насыщенный NH_4Cl (60 мл), затем водный 25% NH_3 (3 мл). Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные

органические слои промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха. Выход 2,0 г. В результате очистки 300 мг порции неочищенного продукта с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C_{18} , 0,1% $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeCN}$) получали 0,153 г 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5,5-диметилимидазолидин-2,4-диона в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,41 (6 H, с), 1,56-1,79 (3 H, м), 2,09-2,24 (2 H, м), 2,64 (1 H, дд), 2,72, (1 H, дд), 2,76-2,89 (3 H, м), 4,00 (1 H, дд), 4,07-4,17 (1 H, м), 4,23-4,34 (2 H, м), 5,61 (1 H, шс), 6,79-6,89 (4 H, м).

ПРИМЕР 111: 3-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1,5,5-триметилимидазолидин-2,4-дион

К раствору 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5,5-диметилимидазолидин-2,4-диона (0,116 г, 0,32 ммоль) в ДМФА (1 мл) при 0°C добавляли NaN (0,026 г, 0,65 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле). Через 20 минут добавляли MeI (28 мкл, 0,45 ммоль). Через 1 час добавляли насыщенный NH_4Cl (3 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (3х). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C_{18} , 0,1% NH_4OH в MeCN) получали 0,085 г 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1,5,5-триметилимидазолидин-2,4-диона в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,35 (6 H, с), 1,58-1,79 (3 H, м), 2,06-2,25 (2 H, м), 2,59-2,74 (2 H, м), 2,75-2,90 (6 H, м), 3,99 (1 H, дд), 4,09-4,20 (1 H, м), 4,22-4,34 (2 H, м), 6,79-6,88 (4 H, м).

ПРИМЕР 112: (R)-3-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5-метилимидазолидин-2,4-дион

Стадия 1: трет-Бутил-(R)-1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-иламино)-1-оксопропан-2-илкарбамат

К раствору Вос-D-аланина (0,15 г, 0,79 ммоль) в CH_2Cl_2 (3 мл) добавляли диизопропилэтиламин (0,25 мл, 1,42 ммоль), гексафторфосфат О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (0,36 г, 0,95 ммоль) и, наконец, раствор (S)-1-(((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (0,22 г, 0,87 ммоль) в N-метилпирролидоне (1 мл). Через 3 дня добавляли EtOAc (35 мл) и промывали раствор водой и насыщенным соевым раствором. Объединенные водные фазы экстрагировали снова EtOAc. Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха. В результате очистки маслянистого полученного после выпаривания остатка с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, 0,1% NH_4OH в MeCN) получали 0,28 г трет-бутил-(R)-1-((S)-1-(((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-иламино)-1-оксопропан-2-илкарбамата в виде желтого масла.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 420,18.

Стадия 2: (бис) Трифторацетат (R)-2-Амино-N-((S)-1-(((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил) пропанамида

Трет-Бутил-(R)-1-((S)-1-(((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-иламино)-1-оксопропан-2-илкарбамат (0,28 г, 0,67 ммоль) смешивали с трифторуксусной кислотой (5 мл). Через 1,5 часа трифторуксусную кислоту выпаривали. Остаток после выпаривания собирали в смеси CH_2Cl_2 и толуола и выпаривали. Остаток, содержащий (бис)трифторацетат (R)-2-амино-N-((S)-1-(((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)пропанамида (0,36 г) в виде желтого, частично кристаллизованного масла, использовали в таком виде в следующей стадии.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 320,11.

Стадия 3: (R)-3-((S)-1-(((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5-метилимидазолидин-2,4-дион

К раствору (бис)трифторацетата (R)-2-амино-N-((S)-1-(((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)пропанамида (0,36 г, 0,66 ммоль) в MeCN (5 мл) добавляли триэтиламин (0,28 мл, 1,97 ммоль). Через 5 минут добавляли N,N'-

карбонилдимидазол (0,12 г, 0,72 ммоль). Через 2,5 часа реакционную смесь нагревали до 80°C. Еще через 3,5 часа реакционную смесь охлаждали до кт и выпаривали досуха. Добавляли дихлорметан (20 мл) и промывали раствор водой и нас. NaHCO₃, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, 0,1% NH₄OH в MeCN) получали 0,16 г (R)-3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-5-метилимидазолидин-2,4-диона в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,43 (3 H, д), 1,57-1,79 (3 H, м), 2,08-2,25 (2 H, м), 2,59-2,75 (2 H, м), 2,77-2,90 (3 H, м), 3,95-4,05 (2 H, м), 4,08-4,18 (1 H, м), 4,22-4,33 (2 H, м), 6,06 (1 H, шс), 6,79-6,89 (4 H, м).

ПРИМЕР 113: (S)-3-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-5-метилимидазолидин-2,4-дион

Стадия 1: трет-Бутил-(S)-1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-иламино)-1-оксопропан-2-илкарбамат

К суспензии (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (0,240 г, 0,97 ммоль) в EtOAc (0,6 мл) добавляли пиридин (1,53 мл, 19,0 ммоль) и (S)-2-(трет-бутоксикарбонил)амино)пропановую кислоту (0,21 г, 1,1 ммоль) и охлаждали смесь до -10°C. К смеси добавляли циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты (1,1 мл, 1,84 ммоль, 50% раствор в EtOAc) и позволяли температуре реакции повышаться до кт. Через 1 день добавляли EtOAc (20 мл) и промывали раствор насыщенным NaHCO₃ (2×15 мл), сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, 0,5% HCOOH/MeCN) получали 0,050 г трет-бутил-(S)-1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]-диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-иламино)-1-оксопропан-2-илкарбамата в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 420,83.

Стадия 2: Дигидрохлорид (S)-2-амино-N-((S)-1-((S)-2,3-

дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) -пиперидин-3-ил) пропанамида

К раствору трет-бутил-(S)-1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-иламино)-1-оксопропан-2-илкарбамата в MeOH (1 мл) добавляли раствор HCl в диоксане (0,18 мл, 0,72 ммоль, 6M раствор). Через 1 день после выпаривания растворителей получали 0,047 г дигидрохлорида (S)-2-амино-N-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) пропанамида в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 320,19.

Стадия 3: (S)-3-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) -пиперидин-3-ил) -5-метилимидазолидин-2,4-дион

К суспензии дигидрохлорида (S)-2-амино-N-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) пропанамида (0,047 г, 0,12 ммоль) в MeCN (0,8 мл) добавляли триэтиламин (0,050 мл, 0,36 ммоль) и добавляли N,N'-карбонилдиимидазол (0,023 г, 0,14 ммоль). Через 4,5 часа реакционную смесь нагревали до 80°C. Еще через 1,5 часа реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали при кт в течение ночи. Растворители выпаривали, и остаток собирали в дихлорметане (10 мл). Раствор промывали водой, сушили и выпаривали досуха. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, 0,1% NH₄OH/MeCN) получали 0,022 г (S)-3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) -пиперидин-3-ил) -5-метилимидазолидин-2,4-диона в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,43 (3 H, д), 1,55-1,79 (3 H, м), 2,10-2,25 (2 H, м), 2,60-2,75 (2 H, м), 2,76-2,89 (3 H, м), 3,96-4,05 (2 H, м), 4,09-4,19 (1 H, м), 4,23-4,33 (2 H, м), 5,58 (1 H, шс), 6,79-6,89 (4 H, м).

ПРИМЕР 114: 3-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -5-фенилимидазолидин-2,4-дион

Стадия 1: 3-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-

ил) метил) пиперидин-3-ил) -5-фенилимидазолидин-2,4-дион, смесь диастереомеров

К раствору Вос-L-фенилглицина (0,33 г, 1,33 ммоль) в CH_2Cl_2 (4,5 мл) добавляли диизопропилэтиламин (0,38 мл, 2,18 ммоль), гексафторфосфат O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (0,55 г, 1,45 ммоль) и, наконец, раствор (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амин (0,30 г, 1,21 ммоль) в N-метилпирролидоне (1,5 мл). Через 1 день добавляли EtOAc (35 мл) и промывали раствор водой и насыщенным соевым раствором. Объединенные водные фазы экстрагировали снова EtOAc. Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха. В результате очистки маслянистого остатка после выпаривания с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, 0,1% $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeCN}$) получали 0,52 г 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5-фенилимидазолидин-2,4-диона в виде смеси диастереомеров.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 482,17.

Стадия 2: (бис) Трифторацетат 2-амино-N-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2-фенилацетамида

3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5-фенилимидазолидин-2,4-дион (0,52 г, 1,08 ммоль) смешивали с трифторуксусной кислотой (8 мл). Через 1,5 часа трифторуксусную кислоту выпаривали. Остаток после выпаривания собирали в смеси CH_2Cl_2 и толуола и выпаривали. Остаток (бис)трифторацетата 2-амино-N-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2-фенилацетамида (0,7 г) в виде желтого масла использовали в таком виде в следующей стадии.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 382,18.

Стадия 3: 3-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5-фенилимидазолидин-2,4-дион

К раствору (бис)трифторацетата 2-амино-N-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2-фенилацетамида (0,41 г, 0,68 ммоль) в MeCN (5 мл) добавляли триэтиламин (0,28 мл, 2,03 ммоль). Через 5 минут добавляли N,N'-

карбонилдимидазол (0,12 г, 0,74 ммоль). Через 3,5 часа реакционную смесь нагревали до 45°C (внутренняя темп-ра). Еще через 3 часа реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали при кт в течение ночи. Растворители выпаривали, и остаток собирали в CH₂Cl₂ (20 мл). Раствор промывали водой и насыщенным NaHCO₃, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, 0,1% NH₄OH/MeCN) получали 0,11 г 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5-фенилимидазолидин-2,4-диона в виде светло-коричневого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,60-1,80 (3 H, м), 2,05-2,25 (2 H, м), 2,56-2,92 (5 H, м), 3,94-4,03 (1 H, м), 4,12-4,33 (3 H, м), 4,98 (1 H, с), 5,75 (1 H, шд), 6,78-6,89 (4 H, м), 7,31-7,45 (5 H, м).

ПРИМЕР 115: 3-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-1,5-диметилимидазолидин-2,4-дион

Указанное в заголовке соединение получали в качестве побочного продукта в эксперименте, проводимом, как в примере 103, при использовании 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]-диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2,4-диона (0,37 г, 1,05 ммоль), NaN (0,067 г 1,68 ммоль) и иодметана (0,085 мл, 1,4 ммоль). В результате очистки неочищенного продукта с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, 0,1% NH₄OH/MeCN) получали 0,044 г 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1,5-диметилимидазолидин-2,4-диона в виде бесцветного масла.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,41 (3 H, д), 1,55-1,78 (3 H, м), 2,06-2,24 (2 H, м), 2,59-2,74 (2 H, м), 2,74-2,88 (3 H, м), 2,92 (3 H, с), 3,75-3,82 (1 H, м), 3,99 (1 H, дд), 4,09-4,19 (1 H, м), 4,22-4,34 (2 H, м), 6,79-6,89 (4 H, м).

ПРИМЕР 116: 3-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-1-изопропил-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион

Стадия 1: (S)-трет-Бутил-3-(2-(метоксикарбониламино)-2-

метилпропанамидо) пиперидин-1-карбоксилат

К суспензии 2-(метоксикарбониламино)-2-метилпропановой кислоты (W02011/004276A1) (0,96 г, 6,0 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) добавляли диизопропилэтил-амин (1,7 мл, 9,8 ммоль), гексафторфосфат 0-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (2,48 г, 6,53 ммоль) и, наконец, раствор (S)-3-амино-1-N-воспиперидина (1,09 г, 5,4 ммоль) в N-метилпирролидоне (7 мл). Через 3 дня добавляли EtOAc (75 мл) и промывали смесь насыщенным соевым раствором, сушили и выпаривали досуха. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью колоночной хроматографии (EtOAc-гептан) получали 2,0 г (S)-трет-бутила 3-(2-(метоксикарбониламино)-2-метилпропанамидо)пиперидин-1-карбоксилата, содержащего некоторое остаточное количество тетраметилмочевины из сшивающего реагента.

ЖХ-МС (ES-) [M-1]: 342,27

Стадия 2: (S)-трет-Бутил-3-(4,4-диметил-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил) пиперидин-1-карбоксилат

К раствору (S)-трет-бутил-3-(2-(метоксикарбониламино)-2-метилпропанамидо)-пиперидин-1-карбоксилата (1,15 г, 3,35 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли трет-бутилат калия (0,38 г, 2,25 ммоль). Через 2 часа добавляли насыщенный NH_4Cl (40 мл), затем добавляли небольшое количество воды для растворения осадка. Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха. Остаток после выпаривания, содержащий 0,98 г (S)-трет-бутил-3-(4,4-диметил-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил) пиперидин-1-карбоксилата, использовали без дополнительной очистки в следующей стадии.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 312,16

Стадия 3: (S)-трет-Бутил-3-(3-изопропил-4,4-диметил-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил) пиперидин-1-карбоксилат

К раствору (S)-трет-бутил-3-(4,4-диметил-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил) пиперидин-1-карбоксилата (0,10 г, 0,32 ммоль) в ДМФА (1 мл) при 0°C добавляли NaN (0,022 г, 0,55 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле). Через 20 минут добавляли 2-иодпропан (42

мкл, 0,42 ммоль) и перемешивали реакцию при кт. Через 4 часа добавляли еще NaN (0,022 г, 0,55 ммоль) и 2-иодпропан (40 мкл, 0,55 ммоль), (20 мкл, 0,28 ммоль) через 4 часа и 25 часов. Через 28 часов добавляли воду (5 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (3x). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха. Остаток после выпаривания (0,1 г), содержащий смесь (S)-трет-бутил-3-(3-изопропил-4,4-диметил-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата и исходного соединения, использовали без дополнительной очистки в следующей стадии.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 354,15.

Стадия 4: (бис) Трифторацетат (R)-2-амино-N-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)пропанамида

(S)-трет-Бутил-3-(3-изопропил-4,4-диметил-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (0,1 г, 0,28 ммоль) смешивали с трифторуксусной кислотой (1,5 мл). Через 2 часа трифторуксусную кислоту выпаривали. Остаток после выпаривания собирали в смеси CH₂Cl₂ и толуола и выпаривали растворители. Остаточную смесь, содержащую (бис)трифторацетат (S)-1-изопропил-5,5-диметил-3-(пиперидин-3-ил)имидазолидин-2,4-диона (0,11 г), использовали в таком виде в следующей стадии.

(ES+) [M+1]: 354,11.

Стадия 5: 3-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1-изопропил-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион

Смесь (бис)трифторацетат (S)-1-изопропил-5,5-диметил-3-(пиперидин-3-ил)имидазолидин-2,4-диона (0,11 г, 0,30 ммоль), (R)-2-(бромметил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксина (0,075 г, 0,33 ммоль) и K₂CO₃ (0,083 г, 0,60 ммоль) и диизопропилэтиламина (52 мкл, 0,30 ммоль) в MeCN (1 мл) нагревали до 120°C в микроволновом реакторе. Через 4 часа реакционную смесь охлаждали до КТ и выпаривали растворители. Остаток после выпаривания собирали в CH₂Cl₂ (20 мл) и промывали смесь нас. NaHCO₃, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха. После очистки полученного при выпаривании

остатка с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, 0,1% водн. р-р HCOOH/MeCN) получали 0,046 г 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-1-изопропил-5,5-диметил-имидазолидин-2,4-диона в виде бесцветного масла.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,34 (6 H, с), 1,43 (6 H, д), 1,56-1,77 (3 H, м), 2,07-2,23 (2 H, м), 2,60-2,67 (1 H, м), 2,67-2,74 (1 H, м), 2,77-2,88 (3 H, м), 3,43 (1 H, септ), 4,00 (1 H, дд), 4,06-4,16 (1 H, м), 4,23-4,34 (2 H, м), 6,79-6,88 (4 H, м).

ПРИМЕР 117: 1-трет-Бутил-3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2,4-дион

К раствору (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (0,30 г, 1,21 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли трет-бутилизоцианат (0,14 мл, 1,21 ммоль). Через 2,5 часа реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли NaN (0,058 г, 1,45 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле). Через 45 минут добавляли хлорацетилхлорид (0,1 мл, 1,2 ммоль) и перемешивали смесь в течение 3 ч, после чего ее оставляли нагреваться при кт. Еще через 2 ч добавляли 1,8-диазабицикло(5,4,0)ундец-7-ен (0,36 мл, 2,42 ммоль) и хлорацетилхлорид (0,1 мл, 1,2 ммоль) и перемешивали раствор при кт в течение 20 ч. Добавляли насыщенный K_2CO_3 и перемешивали реакционную смесь в течение 30 мин. Смесь экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и выпаривали растворители. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью колоночной хроматографии (силикагель, EtOAc-гептан) получали 0,067 г 1-трет-бутил-3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2,4-диона в виде бесцветного масла.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,42 (9 H, с), 1,56-1,78 (3 H, м), 2,08-2,24 (2 H, м), 2,60-2,67 (1 H, м), 2,67-2,74 (1 H, м), 2,77-2,88 (3 H, м), 3,82 (2 H, с), 3,99 (1 H, дд), 4,06-4,16 (1H, м), 4,22-4,34 (2 H, м), 6,79-6,89 (4 H, м).

ПРИМЕР 118: 1-Бензил-3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2,4-дион
Стадия 1: 2-(бензиламино)-N-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)ацетамид

К суспензии п-толуолсульфоната (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (0,4 г, 0,95 ммоль) и Na₂CO₃ (0,40 г, 2,8 ммоль) в MeCN (4 мл) при 0°C добавляли хлорацетилхлорид (76 мкл, 0,95 ммоль) и перемешивали смесь при кт. Через 2 часа добавляли диизопропилэтиламин (0,17 мл, 0,95 ммоль) и бензиламин (0,15 мл, 1,30 ммоль) и перемешивали смесь в бане при 80°C. Через 9 часов нагревания растворители выпаривали, и остаток после выпаривания собирали в смеси EtOAc (20 мл) и 1M NaOH (20 мл). Смесь встряхивали, фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали растворители. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, 0,1% NH₄OH/MeCN) получали 0,21 г 2-(бензиламино)-N-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)ацетамида в виде бесцветного масла.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 396,33.

Стадия 2: 1-Бензил-3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2,4-дион

К раствору 2-(бензиламино)-N-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)ацетамида (0,20 г, 0,51 ммоль) в MeCN (5 мл) добавляли триэтиламин (70 мкл, 0,51 ммоль) и N,N'-карбонилдиимидазол (0,098 г, 0,61 ммоль). Через 4 часа реакционную смесь нагревали до 80°C (термостат). Через 2,5 часа добавляли еще N,N'-карбонилдиимидазол (0,082 г, 0,51 ммоль) и перемешивали смесь при кт в течение ночи, а затем при 80°C в течение 3 часов. Растворители выпаривали, и к остатку добавляли 1M HCl (15 мл). Кислотный раствор нейтрализовали добавлением Na₂CO₃, после чего экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали растворители. После очистки полученного при

выпаривании остатка с помощью колоночной хроматографии (силикагель, EtOAc-гептан) получали 0,12 г 1-бензил-3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2,4-диона в виде бесцветного масла.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,58-1,81 (3 H, м), 2,10-2,26 (2 H, м), 2,62-2,69 (1 H, м), 2,69-2,76 (1 H, м), 2,80-2,92 (3 H, м), 3,68 (2 H, с), 3,97-4,03 (1 H, м), 4,14-4,24 (1 H, м), 4,24-4,34 (2 H, м), 4,53 (2 H, с), 6,80-6,89 (4 H, м), 7,22-7,26 (2 H, м), 7,30-7,40 (3 H, м).

ПРИМЕР 119: 1-Циклопропил-3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2,4-дион

Стадия 1: 2-(Циклопропиламино)-N-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)ацетамид

К суспензии (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (0,20 г, 0,81 ммоль) и K_2CO_3 (0,33 г, 2,4 ммоль) в MeCN (4 мл) при 0°C добавляли хлорацетилхлорид (64 мкл, 0,81 ммоль) и перемешивали смесь при кт. Через 1,5 часа добавляли циклопропиламин (67 мкл, 0,97 ммоль) и нагревали смесь в закрытом сосуде при 120°C. Через 4 часа смесь охлаждали и перемешивали при кт в течение ночи. Смесь фильтровали и выпаривали фильтрат. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C_{18} , 0,1% $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeCN}$) получали 0,074 г 2-(циклопропиламино)-N-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)ацетамида в виде бесцветного масла.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 346,16.

Стадия 2: 1-Циклопропил-3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)имидазолидин-2,4-дион

К раствору 2-(циклопропиламино)-N-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)ацетамида (0,074 г, 0,21 ммоль) в MeCN (2 мл) добавляли триэтиламин (30 мкл, 0,21 ммоль) и N,N'-карбонилдиимидазол (0,042 г, 0,26 ммоль). Через 7 часа добавляли еще N,N'-карбонилдиимидазол (0,030 г, 0,19 ммоль) и перемешивали реакцию в течение ночи.

Затем реакционную смесь перемешивали при 80°C (термостат) в течение 6 часов, а затем при кт в течение 4 дней. Растворители выпаривали, остаток собирали в CH₂Cl₂ и промывали нас. NaHCO₃. Органический слой сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью колоночной хроматографии (силикагель, EtOAc-гептан) получали 0,042 г 1-циклопропил-3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]-диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2,4-диона в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 0,71-0,87 (4 H, м), 1,56-1,80 (3 H, м), 2,06-2,24 (2 H, м), 2,57-2,74 (3 H, м), 2,75-2,88 (3 H, м), 3,76 (2 H, с), 3,96-4,04 (1 H, м), 4,08-4,19 (1 H, м), 4,21-4,34 (2 H, м), 6,78-6,90 (4 H, м).

ПРИМЕР 120: 3-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-1-(оксетан-3-ил)имидазолидин-2,4-дион

Стадия 1: N-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2-(оксетан-3-иламино)ацетамид

К суспензии (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (0,4 г, 1,61 ммоль) и K₂CO₃ (0,67 г, 4,8 ммоль) в MeCN (6 мл) при 0°C добавляли хлорацетилхлорид (76 мкл, 0,95 ммоль) и перемешивали смесь при кт. Через 2 часа добавляли диизопропилэтиламин (0,28 мл, 1,61 ммоль) и гидрохлорид 3-оксетанамина (0,14 г, 1,29 ммоль) и перемешивали смесь в закрытом сосуде при 120°C. Через 6 часов смесь охлаждали и перемешивали при кт в течение ночи. Нагревание продолжали в течение 2,5 часов, после чего добавляли еще гидрохлорид 3-оксетанамина (0,10 г, 0,91 ммоль) и K₂CO₃ (0,22 г, 1,59 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C еще в течение 3,5 часов, а затем при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и выпаривали фильтрат. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, 0,1% NH₄OH/MeCN) получали 0,27 г N-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-2-(оксетан-3-иламино)ацетамида в виде бесцветного масла.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 362,17.

Стадия 2: 3-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1-(оксетан-3-ил)имидазолидин-2,4-дион

К раствору N-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2-(оксетан-3-иламино)ацетамида (0,27 г, 0,75 ммоль) в MeCN (7,5 мл) добавляли триэтиламин (0,10 мл, 0,75 ммоль) и N,N'-карбонилдиимидазол (0,18 г, 1,12 ммоль). Через 5 часов реакцию смесь нагревали до 80°C (термостат). Через 2,5 часа добавляли еще N,N'-карбонилдиимидазол (0,060 г, 0,37 ммоль) и перемешивали смесь при кт в течение ночи. Добавляли еще N,N'-карбонилдиимидазол (0,060 г, 0,37 ммоль) и нагревали смесь до 80°C. Через 4 часа растворители выпаривали и растворяли остаток в EtOAc. Раствор промывали насыщенным NaHCO₃, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, 0,1% NH₄OH-MeCN) получали 0,175 г 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1-(оксетан-3-ил)имидазолидин-2,4-диона в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,57-1,79 (3 H, м), 2,07-2,24 (2 H, м), 2,60-2,67 (1 H, м), 2,67-2,74 (1 H, м), 2,75-2,88 (3 H, м), 3,98 (1 H, дд), 4,08 (2 H, с), 4,11-4,20 (1 H, м), 4,21-4,32 (2 H, м), 4,71-4,77 (2 H, м), 4,84-4,90 (2 H, м), 5,29-5,38 (1 H, м), 6,79-6,88 (4 H, м).

ПРИМЕР 121: 1-(3,3-Дифторциклобутил)-3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2,4-дион

Стадия 1: 2-(3,3-Дифторциклобутиламино)-N-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)ацетамид

К суспензии (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (0,20 г, 0,81 ммоль) и K₂CO₃ (0,56 г, 4,0 ммоль) в MeCN (3 мл) при 0°C добавляли хлорацетилхлорид (64 мкл, 0,81 ммоль) и перемешивали смесь при кт. Через 2 часа добавляли диизопропилэтиламин (0,14 мл, 0,81 ммоль) и гидрохлорид 3,3-дифтор-циклобутанамина (0,23 г, 1,61 ммоль) и

перемешивали смесь в закрытом сосуде при 120°C. Через 4 часа смесь охлаждали и фильтровали и выпаривали фильтрат. Остаток после выпаривания, который содержал 2-(3,3-дифторциклобутиламино)-N-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]-диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)ацетамид, использовали без дополнительной очистки в следующей стадиию

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 396,26.

Стадия 2: 1-(3,3-Дифторциклобутил)-3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2,4-дион

К раствору 2-(3,3-дифторциклобутиламино)-N-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)ацетамида (0,28 г, 0,71 ммоль) в MeCN (6,5 мл) добавляли триэтиламин (0,10 мл, 0,71 ммоль) и N,N'-карбонилдиимидазол (0,172 г, 1,06 ммоль). Через 3 часа добавляли еще N,N'-карбонилдиимидазол (0,115 г, 0,71 ммоль) и нагревали смесь 2 ч при 80°C (термостат), а затем при кт в течение 3 дней. Растворители выпаривали и растворяли остаток в CH₂Cl₂. Раствор промывали насыщенным NaHCO₃, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, 0,1% HCOOH-MeCN) получали 0,080 г 1-(3,3-дифторциклобутил)-3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2,4-диона в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,56-1,79 (3 H, м), 2,07-2,24 (2 H, м), 2,60-2,66 (1 H, м), 2,67-3,01 (8 H, м), 3,85 (2 H, с), 3,99 (1 H, дд), 4,10-4,20 (1 H, м), 4,21-4,31 (2 H, м), 4,45-4,56 (1 H, м), 6,79-6,88 (4 H, м).

ПРИМЕР 122: 6-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-4,6-диазаспиро[2.4]гептан-5,7-дион

Стадия 1: трет-Бутил-1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)карбамоил)-циклопропилкарбамаат

К суспензии 1-(трет-бутоксикарбониламино)циклопропан-карбоновой кислоты (0,26 г, 1,31 ммоль) (US 7,202,279 B1) в

CH₂Cl₂ (4,5 мл) добавляли диизопропилэтиламин (0,58 мл, 3,33 ммоль), гексафторфосфат O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (0,54 г, 1,43 ммоль), п-толуолсульфонат (S)-1-(((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (0,50 г, 1,19 ммоль) и N-метилпирролидон (1,5 мл). Через 20 часов добавляли 1M NaOH (20 мл), разделяли фазы. Водный слой экстрагировали EtOAc, и объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором, сушили и выпаривали досуха. Желтый маслянистый неочищенный продукт (1,0 г), который содержал трет-бутил-1-((S)-1-(((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-илкарбамоил)циклопропилкарбамат вместе с некоторым остаточным количеством тетраметилмочевины из сшивающего реагента, использовали без дополнительной очистки в следующей стадии.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 432,42

Стадия 2: 6-((S)-1-(((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4,6-диазаспиро[2.4]гептан-5,7-дион

Неочищенный продукт трет-бутил-1-((S)-1-(((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-илкарбамоил)-циклопропилкарбамат (0,51 г, 1,18 ммоль) подвергали азеотропной сушке с толуолом и растворяли в ТГФ (12 мл). К раствору добавляли трет-бутилат калия (0,40 г, 3,55 ммоль). Через 3 дня добавляли насыщенный NH₄Cl (15 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха. В результате очистки неочищенного продукта с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, 0,1% NH₄OH/MeCN) получали 0,30 г 6-((S)-1-(((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4,6-диазаспиро[2.4]гептан-5,7-диона в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,19-1,32 (2 H, м), 1,42-1,54 (2 H, м), 1,63-1,80 (3 H, м), 2,10-2,25 (2 H, м), 2,60-2,68 (1 H, м), 2,68-2,75 (1 H, м), 2,79-2,92 (3 H, м), 4,00 (1 H, дд), 4,14-4,34 (3 H, м), 5,96 (1 H, шс), 6,79-6,89 (4 H, м).

ПРИМЕР 123: 6-((S)-1-(((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-

2-ил) метил) -пиперидин-3-ил) -4-метил-4,6-дiazаспиро [2.4] гептан-5,7-дион

К раствору 6-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -4,6-дiazаспиро [2.4] гептан-5,7-диона (0,10 г, 0,28 ммоль) в ДМФА (1 мл) при 0°C добавляли NaN (0,022 г, 0,56 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле). Через 20 минут добавляли MeI (24 мкл, 0,45 ммоль). Через 2 часа добавляли насыщенный NH₄Cl (4 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (3x). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали. В результате очистки остатка после выпаривания при растирании со смесью 1:1 метил-трет-бутилового эфира и гептана получали 0,059 г 6-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -4-метил-4,6-дiazаспиро [2.4]-гептан-5,7-диона в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,27-1,33 (2 H, м), 1,33-1,39 (2 H, м), 1,61-1,79 (3 H, м), 2,11-2,25 (2 H, м), 2,60-2,68 (1 H, м), 2,68-2,74 (4 H, м), 2,79-2,91 (3 H, м), 4,00 (1 H, дд), 4,17-4,32 (3 H, м), 6,79-6,89 (4 H, м).

ПРИМЕР 124: 2-(6-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо [b] [1,4]-диоксин-2-ил) метил) -пиперидин-3-ил) -5,7-диоксо-4,6-дiazаспиро [2.4] гептан-4-ил) -N,N-диметилацетамид

К раствору 6-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -4,6-дiazаспиро [2.4] гептан-5,7-диона (0,10 г, 0,28 ммоль) в ДМФА (1 мл) при 0°C добавляли NaN (0,015 г, 0,36 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле). Через 20 минут добавляли 2-хлор-N,N-диметилацетамид (29 мкл, 0,28 ммоль) и перемешивали реакцию смесь при кт. Через 3 часа добавляли насыщенный NH₄Cl (4 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (3x). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, 0,1% NH₄OH/MeCN) получали 0,11 г 2-(6-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -5,7-диоксо-4,6-дiazаспиро [2.4]-гептан-

4-ил)-N,N-диметилацетамида в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,23-1,29 (2 H, м), 1,35-1,42 (2 H, м), 1,58-1,84 (3 H, м), 2,11-2,25 (2 H, м), 2,59-2,67 (1 H, м), 2,68-2,75 (1 H, м), 2,79-2,93 (3 H, м), 2,95 (3 H, с), 3,03 (3 H, с), 3,88 (2 H, с), 3,96-4,03 (1 H, м), 4,19-4,32 (3 H, м), 6,78-6,89 (4 H, м).

ПРИМЕР 125: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-этилимидазолидин-2,4,5-трион

К суспензии п-толуолсульфоната (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (0,3 г, 0,71 ммоль) в ацетонитриле (2,5 мл) добавляли триэтиламин (0,10 мл, 0,72 ммоль) и этилизоцианат (56 мкл, 0,71 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 3 часов, после чего добавляли еще этилизоцианат (15 мкл, 0,19 ммоль). Через 2 часа растворители выпаривали из реакционной смеси и растворяли остаток в EtOAc. Раствор промывали нас. NaHCO_3 и насыщенным соевым раствором, сушили и выпаривали досуха. К маслянистому остатку, полученному после выпаривания, добавляли ТГФ (2,5 мл), охлаждали раствор до 0°C и добавляли оксалилхлорид (64 мкл, 0,76 ммоль). Через 2 часа растворители выпаривали, остаток собирали в смеси CH_2Cl_2 и воды, добавляли нас. NaHCO_3 , пока pH водной фазы не достиг pH 8. Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4) и выпаривали растворители. В результате очистки остатка после выпаривания с помощью фильтрации через силикагель (EtOAc-гептан) получали 0,14 г 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-3-этилимидазолидин-2,4,5-триона в виде бесцветного масла.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,29 (3H, т), 1,60-1,74 (1 H, м), 1,75-1,85 (2 H, м), 2,04-2,17 (1 H, м), 2,17-2,27 (1 H, м), 2,62-2,81 (3 H, м), 2,84-2,97 (2 H, м), 3,70 (2H, к), 3,96-4,03 (1 H, м), 4,22-4,34 (3 H, м), 6,80-6,89 (4 H, м).

ПРИМЕР 126: 1-Циклогексил-3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2,4,5-трион

К суспензии *p*-толуолсульфоната (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (0,30 г, 0,71 ммоль) в ацетонитриле (2,5 мл) добавляли триэтиламин (0,10 мл, 0,72 ммоль) и этилциклогекселизоцианат (91 мкл, 0,71 ммоль). Через 1 час растворители выпаривали, и остаток собирали в смеси EtOAc и нас. NaHCO₃. Полученную суспензию фильтровали. Осадок промывали водой и сушили в вакууме. Органическую часть фильтрата промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали. Объединение этих двух остатков дало 0,21 г 1-циклогексил-3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)мочевины в виде белого твердого вещества. Объединенные остатки растворяли в ТГФ (2,5 мл), раствор охлаждали до 0°C и добавляли оксалилхлорид (52 мкл, 0,76 ммоль). Через 4 часа растворители выпаривали, остаток собирали в смеси CH₂Cl₂ и воды и добавляли нас. NaHCO₃, пока pH водной фазы не достиг pH 8. Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали CH₂Cl₂. Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄) и выпаривали растворители. В результате очистки остатка после выпаривания с помощью фильтрации через силикагель (EtOAc-гептан) получали 0,15 г 1-циклогексил-3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2,4,5-триона в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,16-1,40 (4 H, м), 1,60-1,91 (7 H, м), 2,0-2,16 (3 H, м), 2,17-2,26 (1 H, м), 2,61-2,69 (1 H, м), 2,69-2,80 (2 H, м), 2,84-2,96 (2 H, м), 3,95-4,07 (2 H, м), 4,21-4,32 (3 H, м), 6,80-6,89 (4 H, м).

ПРИМЕР 127: 1-Циклопентил-3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2,4,5-трион

К суспензии *p*-толуолсульфоната (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (0,3 г, 0,71 ммоль) в ацетонитриле (2,5 мл) добавляли триэтиламин (0,10 мл, 0,72 ммоль) и этилциклопентилизоцианат (80 мкл, 0,71 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 5 часов, после чего добавляли еще циклопентилизоцианат (20 мкл, 0,18 ммоль) и

триэтиламин (20 мкл, 0,14 ммоль). Через 1 час растворители выпаривали, и остаток собирали в смеси в EtOAc и нас. NaHCO₃. Полученную суспензию фильтровали. Осадок промывали водой и сушили в вакууме. Органическую часть фильтрата промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали. Объединение этих двух остатков дало 0,19 г 1-циклопентил-3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)мочевины в виде белого твердого вещества.

Объединенные остатки растворяли в ТГФ (2,5 мл), раствор охлаждали до 0°C и добавляли оксалилхлорид (62 мкл, 0,76 ммоль). Через 4 часа растворители выпаривали, остаток собирали в смеси CH₂Cl₂ и воды, добавляли нас. NaHCO₃, пока pH водной фазы не достиг pH 8. Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали CH₂Cl₂. Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄) и выпаривали растворители. В результате очистки остатка после выпаривания с помощью фильтрации через силикагель (EtOAc-гептан) получали 0,18 г 1-циклопентил-3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2,4,5-триона в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,58-1,73 (3 H, м), 1,74-1,85 (2 H, м), 1,86-2,16 (7 H, м), 2,17-2,27 (1 H, м), 2,60-2,81 (3 H, м), 2,83-2,98 (2 H, м), 3,95-4,04 (1 H, м), 4,20-4,34 (3 H, м), 4,45-4,57 (1 H, м), 6,79-6,90 (4 H, м).

ПРИМЕР 128: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-(R)-1-фенилэтил)имидазолидин-2,4,5-трион

К суспензии п-толуолсульфоната (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (0,11 г, 0,26 ммоль) в ацетонитриле (2,5 мл) добавляли триэтиламин (0,36 мкл, 0,26 ммоль) и R-(+)-альфа-метилбензилизотиоцианат (37 мкл, 0,26 ммоль). Через 3 часа растворители выпаривали из реакционной смеси, и остаток растворяли в EtOAc. Раствор промывали нас. NaHCO₃ и насыщенным соевым раствором, сушили и выпаривали досуха. К маслянистому остатку, полученному после выпаривания, добавляли ТГФ (1,3 мл), раствор охлаждали до 0°C и

добавляли оксалилхлорид (21 мкл, 0,25 ммоль). Через 4 часа растворители выпаривали, остаток собирали в смеси CH_2Cl_2 и воды, добавляли нас. NaHCO_3 , пока pH водной фазы не достиг pH 8. Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4) и выпаривали растворители. В результате очистки остатка после выпаривания с помощью фильтрации через силикагель (EtOAc-гептан), с последующим растиранием с МТВЭ, получали 0,031 г 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-(R)-1-фенилэтил)имидазолидин-2,4,5-триона в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,61-1,70 (1 H, м), 1,72-1,82 (2 H, м), 1,83-1,92 (3 H, м), 1,99-2,14 (1 H, м), 2,14-2,24 (1 H, м), 2,58-2,77 (3 H, м), 2,78-2,97 (2 H, м), 3,93-4,02 (1 H, м), 4,18-4,32 (3 H, м), 5,36-5,48 (1 H, м), 6,77-6,89 (4 H, м), 7,28-7,51 (5 H, м).

ПРИМЕР 129: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-фенилимидазолидин-2,4,5-трион

К суспензии (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амин (0,10 г, 0,41 ммоль) в ацетонитриле (1,3 мл) добавляли фенилизотиоцианат (45 мкл, 0,41 ммоль). Через 3 часа растворители выпаривали из реакционной смеси. Остаток растворяли в ТГФ (1,5 мл), раствор охлаждали до 0°C и добавляли оксалилхлорид (35 мкл, 0,42 ммоль). Через 3 часа добавляли триэтиламин (106 мкл, 0,76 ммоль) и ТГФ (1 мл). Еще через 3 часа растворители выпаривали, остаток собирали в смеси CH_2Cl_2 и воды и добавляли нас. NaHCO_3 , пока pH водной фазы не достиг pH 8. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4) и выпаривали растворители. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C_{18} , 0,1% HCOOH/MeCN) получали 0,007 г 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-фенилимидазолидин-2,4,5-триона в виде бесцветного стекла.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,63-1,77 (1 H, м), 1,78-1,94

(2 H, м), 2,11-2,29 (2 H, м), 2,64-2,71 (1 H, м), 2,71-2,78 (1 H, м), 2,80-2,88 (1 H, м), 2,88-2,95 (1 H, м), 2,99-3,06 (1 H, м), 3,97-4,04 (1 H, м), 4,25-4,32 (2 H, м), 4,34-4,45 (1 H, м), 6,80-6,90 (4 H, м), 7,38-7,47 (3 H, м), 7,48-7,54 (2 H, м).

ПРИМЕР 130: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-изопропилимидазолидин-2,4,5-трион

К суспензии (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (0,10 г, 0,40 ммоль) в ацетонитриле (1,3 мл) добавляли изопропилизоцианат (40 мкл, 0,40 ммоль). Через 3 часа добавляли триэтиламин (112 мкл, 0,80 ммоль) и изопропилизоцианат (79 мкл, 0,81 ммоль). Еще через 2 часа растворители выпаривали. Остаток после выпаривания растворяли в ТГФ (3 мл), раствор охлаждали до 0°C и добавляли оксалилхлорид (53 мкл, 0,63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 5 часов. Растворители выпаривали, остаток собирали в смеси CH₂Cl₂ и воды и добавляли нас. NaHCO₃, пока pH водной фазы не достиг pH 8. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали CH₂Cl₂. Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха. В результате очистки остатка после выпаривания с помощью фильтрации через силикагель (EtOAc-гептан, дважды) получали 0,090 г 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-изопропилимидазолидин-2,4,5-триона в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,46 (6 H, д), 1,59-1,74 (1 H, м), 1,74-1,86 (2 H, м), 2,03-2,16 (1 H, м), 2,17-2,27 (1 H, м), 2,61-2,80 (3 H, м), 2,85-2,97 (2 H, м), 3,95-4,04 (1 H, м), 4,21-4,33 (3 H, м), 4,44 (1 H, септ), 6,80-6,89 (4 H, м).

ПРИМЕР 131: 1-Бензил-3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2,4,5-трион

К суспензии (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (0,1 г, 0,40 ммоль) в ацетонитриле (1,3 мл) добавляли бензилизоцианат (50 мкл, 0,40 ммоль). Через 4 часа растворители выпаривали, и остаток после выпаривания

растворяли в ТГФ (2 мл), раствор охлаждали до 0°C и добавляли оксалилхлорид (37 мкл, 0,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 3 часов. Растворители выпаривали, остаток собирали в смеси CH₂Cl₂ и воды и добавляли нас. NaHCO₃, пока рН водной фазы не достиг рН 8. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали CH₂Cl₂. Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха. В результате очистки остатка после выпаривания с помощью фильтрации через силикагель (EtOAc-гептан) получали 0,10 г 1-бензил-3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2,4,5-триона в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,62-1,72 (1 H, м), 1,73-1,84 (2 H, м), 2,00-2,14 (1 H, м), 2,15-2,26 (1 H, м), 2,59-2,79 (3 H, м), 2,83-2,95 (2 H, м), 3,93-4,03 (1 H, м), 4,20-4,33 (3 H, м), 4,76 (2 H, с), 6,78-6,89 (4 H, м), 7,24-7,44 (5 H, м).

ПРИМЕР 132: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-пропилимидазолидин-2,4,5-трион

К суспензии (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амин (0,15 г, 0,60 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли пропилизотиоцианат (59 мкл, 0,63 ммоль). Через 2 часа растворители выпаривали. Остаток после выпаривания растворяли в ТГФ (2 мл), раствор охлаждали до 0°C и добавляли оксалилхлорид (54 мкл, 0,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 2 часов. Растворители выпаривали, остаток собирали в смеси CH₂Cl₂ и воды и добавляли нас. NaHCO₃, пока рН водной фазы не достиг рН 8. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали CH₂Cl₂. Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха. В результате очистки остатка после выпаривания с помощью фильтрации через силикагель (EtOAc-гептан) получали 0,16 г 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-пропилимидазолидин-2,4,5-триона в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 0,94 (3 H, т), 1,60-1,86 (5 H, м), 2,02-2,16 (1 H, м), 2,16-2,27 (1 H, м), 2,60-2,82 (3 H, м), 2,83-2,99 (2 H, м), 3,60 (2 H, т), 3,95-4,04 (1 H, м), 4,21-

4,34 (3 H, м), 6,77-6,90 (4 H, м).

ПРИМЕР 133: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-(S)-1-фенилэтил)имидазолидин-2,4,5-трион

Стадия 1: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо-[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-(S)-1-фенилэтил)мочевина

К раствору (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (0,30 г, 1,21 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли S-(-)-альфа-метилбензил-изоцианат (0,17 мл, 1,21 ммоль). Через 2 ч добавляли воду (10 мл) и экстрагировали раствор EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили и выпаривали досуха. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (0,1% NH₄OH-MeCN) получали 0,27 г 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо-[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-3-(S)-1-фенилэтил)мочевины в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ES-) [M-1]: 394,27.

Стадия 2: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-(S)-1-фенилэтил)имидазолидин-2,4,5-трион

К раствору 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-(S)-1-фенилэтил)мочевины (0,10 г, 0,25 ммоль) в ацетонитриле (1,5 мл) при 0°C добавляли оксалилхлорид (21 мкл, 0,25 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 часов, после чего добавляли еще оксалилхлорид (21 мкл, 0,25 ммоль) и MeCN (1 мл). После нагревания с обратным холодильником еще в течение 3 часов растворители выпаривали. Остаток собирали в смеси CH₂Cl₂ и воды и добавляли нас. NaHCO₃, пока pH водной фазы не достиг pH 8. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали CH₂Cl₂. Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью колоночной хроматографии (силикагель, EtOAc-гептан) получали 0,036 г 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-

пиперидин-3-ил)-3-(S)-1-фенилэтил)имидазолидин-2,4,5-триона в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,58-1,70 (1 H, м), 1,73-1,82 (2 H, м), 1,89 (3 H, д), 1,99-2,13 (1 H, м), 2,15-2,23 (1 H, м), 2,60-2,67 (1 H, м), 2,67-2,77 (2 H, м), 2,79-2,97 (2 H, м), 3,94-4,02 (1H, м), 4,19-4,30 (3 H, м), 5,43 (1 H, к), 6,79-6,88 (4 H, м), 7,29-7,39 (3 H, м), 7,44-7,49 (2 H, м).

ПРИМЕР 134: 1-трет-Бутил-3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2,4,5-трион

Исходное соединение 1-трет-бутил-3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)мочевину получали в качестве побочного продукта из Примера 117.

ЖХ-МС (ES-) [M-1]: 346,23

К раствору 1-трет-бутил-3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)мочевины (0,23 г, 0,66 ммоль) при 0°C добавляли оксалилхлорид (62 мкл, 0,73 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 6 часов. Растворители выпаривали, остаток собирали в смеси CH_2Cl_2 и воды и добавляли нас. NaHCO_3 , пока pH водной фазы не достиг pH 8. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью колоночной хроматографии (силикагель, EtOAc-гептан) получали 0,16 г 1-трет-бутил-3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]-диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2,4,5-триона в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,64 (с, 9H) 1,63-1,74 (1 H, м), 1,74-1,83 (2 H, м), 2,03-2,16 (1 H, м), 2,17-2,26 (1 H, м), 2,61-2,69 (1 H, м), 2,69-2,81 (2 H, м), 2,82-2,98 (2 H, м), 3,95-4,03 (1 H, м), 4,20-4,32 (3 H, м), 6,80-6,89 (4 H, м).

ПРИМЕР 135: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-(2-(диметиламино)этил)-имидазолидин-2,4,5-трион

Стадия 1: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-

ил) метил) пиперидин-3-ил) -3- (2- (диметиламино) этил) мочевины

К суспензии (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (0,10 г, 0,40 ммоль) в ацетонитриле (1,3 мл) добавляли 2-хлорэтилизоцианат (34 мкл, 0,40 ммоль). Через 2 часа растворители выпаривали. Остаток после выпаривания растворяли в 33% растворе диметиламина в этаноле (0,54 мл, 3,14 ммоль) и нагревали раствор до 50°C. Через 8 часов реакционную смесь нагревали до кт. Через 3 дня реакционную смесь выпаривали досуха. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, 0,1% NH₄OH/MeCN) получали 0,090 г 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-(2-(диметиламино)этил)мочевины в виде желтоватого масла.

ЖХ-МС (ES-) [M-1]: 361,37.

Стадия 2: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-(2-(диметиламино)этил)имидазолидин-2,4,5-трион

К раствору 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-(2-(диметиламино)этил)мочевины (0,090 г, 0,25 ммоль) в ТГФ (1,3 мл) при 0°C добавляли оксалилхлорид (23 мкл, 0,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 3 часов. Растворители выпаривали, остаток собирали в смеси CH₂Cl₂ и воды и добавляли нас. NaHCO₃, пока pH водной фазы не достиг pH 8. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали CH₂Cl₂. Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью колоночной хроматографии (силикагель, MeOH-CH₂Cl₂) получали 0,052 г 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-(2-(диметиламино)этил)имидазолидин-2,4,5-триона в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,58-1,73 (1 H, м), 1,74-1,87 (2 H, м), 2,02-2,16 (1 H, м), 2,17-2,23 (1 H, м), 2,24 (6 H, с), 2,56 (2 H, т), 2,61-2,80 (3 H, м), 2,85-2,99 (2 H, м), 3,73 (2 H, т), 3,95-4,04 (1 H, м), 4,22-4,34 (3 H, м), 6,79-6,89 (4 H,

м).

ПРИМЕР 136: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазолидин-2,4,5-трион

Стадия 1: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)мочевина

К раствору тетрагидро-пиран-4-карбоновой кислоты (0,20 г, 1,54 ммоль) в толуоле (2 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (0,21 мл, 1,54 ммоль) и дифенилфосфорилазид (0,33 мл, 1,54 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, затем при кт в течение ночи и, наконец, 2 ч при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до КТ и разбавляли толуолом (5 мл). К реакционной смеси добавляли раствор (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]-диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амин (0,38 г, 1,54 ммоль) в CH₂Cl₂ (2 мл). Через 20 часов реакционную смесь выпаривали досуха и остаток после выпаривания собирали в EtOAc. Суспензию промывали насыщенным NaHCO₃. Сбор осадка с помощью фильтрации дал 0,25 г 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)мочевины в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 376,60.

Стадия 2: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазолидин-2,4,5-трион

К раствору 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)мочевины (0,25 г, 0,67 ммоль) в ТГФ (3,5 мл) при 0°C добавляли оксалилхлорид (62 мкл, 0,73 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 4 часов. Растворители выпаривали, остаток собирали в смеси CH₂Cl₂ и воды и добавляли нас. NaHCO₃, пока pH водной фазы не достиг pH 8. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали CH₂Cl₂. Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха. В результате очистки остатка после выпаривания с помощью фильтрации через силикагель (EtOAc-гептан) получали 0,20 г 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-

2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -3- (тетрагидро-2H-пиран-4-ил) имидазолидин-2,4,5-триона в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,60-1,74 (3 H, м), 1,75-1,85 (2 H, м), 2,04-2,16 (1 H, м), 2,18-2,27 (1 H, м), 2,39-2,52 (2 H, м), 2,62-2,80 (3 H, м), 2,86-2,97 (2 H, м), 3,39-3,48 (2 H, м), 3,96-4,03 (1 H, м), 4,05-4,11 (2 H, м), 4,22-4,32 (4 H, м), 6,80-6,89 (4 H, м).

ПРИМЕР 137: Дигидрохлорид 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -3- (пиперидин-4-ил) имидазолидин-2,4,5-триона

Стадия 1: трет-Бутил-4-(3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) уреидо) пиперидин-1-карбоксилат

К раствору бис(трихлорметил)карбоната (0,18 г, 0,61 ммоль) в CH_2Cl_2 (3,5 мл) медленно добавляли раствор трет-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилата (0,33 г, 2,70 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,62 мл, 3,58 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл). Через 2 ч добавляли (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-амин (0,15 г, 0,61 ммоль). Через 4 ч добавляли насыщенный NaHCO_3 (10 мл) и перемешивали смесь в течение 15 минут. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18 , 0,1% NH_4OH -MeCN) получали 0,16 г трет-бутил-4-(3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) уреидо) пиперидин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла.

ЖХ-МС (ES-) [M-1]: 373,45.

Стадия 2: трет-Бутил-4-(3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил) метил) -пиперидин-3-ил) -2,4,5-триоксоимидазолидин-1-ил) пиперидин-1-карбоксилат

К раствору трет-бутил-4-(3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) уреидо) пиперидин-1-карбоксилата (0,16 г, 0,34 ммоль) в ТГФ (3 мл) при 0°C добавляли оксалилхлорид (31 мкл, 0,37 ммоль). Реакционную смесь

перемешивали при кт в течение 5 часов. Растворители выпаривали, остаток собирали в смеси CH_2Cl_2 и воды и добавляли нас. NaHCO_3 , пока pH водной фазы не достиг pH 8. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха. В результате очистки остатка после выпаривания с помощью фильтрации через силикагель (EtOAc-гептан) получали 0,10 г трет-бутил-4-(3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2,4,5-триоксоимидазолидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества.

(ES+) [M+1]: 529,90.

Стадия 3: Дигидрохлорид 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-(пиперидин-4-ил)имидазолидин-2,4,5-триона

К раствору трет-бутил-4-(3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2,4,5-триоксоимидазолидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,090 г, 0,17 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли HCl-диоксан (0,34 мл, 1,36 ммоль, 4М раствор в диоксане). Через 4 ч добавляли HCl (0,34 мл, 1,36 ммоль, 4М раствор в диоксане). Еще через 20 часов растворители выпаривали. В результате растирания полученного после выпаривания остатка с диэтиловым эфиром получали 0,090 г дигидрохлорида 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-(пиперидин-4-ил)имидазолидин-2,4,5-триона в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (600 МГц, D_2O) δ м.д. 1,79-1,90 (1 H, м), 1,90-2,00 (3 H, м), 2,01-2,24 (2 H, м), 2,33-2,43 (2 H, м), 2,99-3,07 (2 H, м) 3,44-3,52 (4 H, м), 3,53-3,75 (4 H, м), 4,00 (1 H, дд), 4,23-4,27 (1 H, м), 4,30-4,38 (1 H, м), 4,45-4,58 (1 H, м), 4,74-4,80 (1 H, м), 6,85-6,93 (4 H, м).

ПРИМЕР 138: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-метилимидазолидин-2,4,5-трион

Стадия 1: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2,4,5-трион

К раствору 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-

2-ил)метил)пиперидин-3-ил)мочевины (0,27 г, 0,93 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0°C добавляли оксалилхлорид (98 мкл, 1,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 1 часа. Растворители выпаривали, остаток собирали в смеси CH₂Cl₂ и воды и добавляли нас. NaHCO₃, пока pH водной фазы не достиг pH 7-8. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха. Неочищенный продукт, содержащий 0,28 г 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2,4,5-триона в виде желтоватого твердого вещества, использовали в таком виде в следующей стадии.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 346,56

Стадия 2: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-метилимидазолидин-2,4,5-трион

К раствору 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2,4,5-триона (0,14 г, 0,41 ммоль) в ДМФА (2 мл) при 0°C добавляли NaN (0,019 г, 0,49 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле). Через 20 минут добавляли MeI (35 мкл, 0,57 ммоль). Через 3 часа добавляли насыщенный NH₄Cl (8 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (3x). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали. В результате очистки остатка после выпаривания с помощью фильтрации через силикагель (EtOAc-гептан) получали 0,030 г 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-метилимидазолидин-2,4,5-триона в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,60-1,74 (1 H, м), 1,75-1,85 (2 H, м), 2,04-2,16 (1 H, м), 2,17-2,27 (1 H, м), 2,62-2,80 (3 H, м), 2,82-2,98 (2 H, м), 3,16 (3 H, с), 3,95-4,03 (1 H, м), 4,22-4,35 (3 H, м), 6,80-6,89 (4 H, м).

ПРИМЕР 139: 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2,4,5-трион

К смеси дигидрохлорида 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробен-

зо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -3- (пиперидин-4-ил) имидазолидин-2, 4, 5-триона (0,030 г, 0,060 ммоль) и триэтиламина (29 мкл, 0,21 ммоль) в CH_2Cl_2 (0,3 мл) при 0°C добавляли ацетилхлорид (6 мкл, 0,084 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре. Через 2,5 ч добавляли CH_2Cl_2 (5 мл) и воду (5 мл) и pH водной фазы доводили до 8 нас. NaHCO_3 . Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха. Остаток после выпаривания содержал 0,020 г 1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) - пиперидин-3-ил) имидазолидин-2, 4, 5-триона в виде бесцветного стекла.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,61-1,84 (5 H, м), 2,02-2,12 (1 H, м), 2,13 (3 H, с), 2,15-2,39 (3 H, м), 2,50-2,60 (1 H, м), 2,62-2,80 (3 H, м), 2,86-2,97 (2 H, м), 3,06-3,17 (1 H, м), 3,91-4,03 (2 H, м), 4,19-4,32 (4 H, м), 4,77-4,85 (1 H, м), 6,80-6,89 (4 H, м).

ПРИМЕР 140: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -3- (пиридин-4-илметил) имидазолидин-2, 4, 5-трион

К раствору 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) имидазолидин-2, 4, 5-триона (0,15 г, 0,43 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) при 0°C добавляли NaN (0,042 г, 1,04 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле). Через 20 минут добавляли гидробромид 4-(бромметил) пиридина (0,110 г, 0,43 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 30 минут, а затем при кт. Через 3 часа добавляли насыщенный NH_4Cl (5 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (3x). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и выпаривали. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью колоночной хроматографии (силикагель, EtOAc -гептан) и растирания с метил-трет-бутиловым эфиром и гептаном получали 0,082 г 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -3- (пиридин-4-илметил) имидазолидин-2, 4, 5-триона в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,59-1,73 (1 Н, м), 1,75-1,86 (2 Н, м), 2,02-2,14 (1 Н, м), 2,17-2,26 (1 Н, м), 2,61-2,79 (3 Н, м), 2,85-2,97 (2 Н, м), 3,95-4,03 (1 Н, м), 4,22-4,34 (3 Н, м), 4,76 (2 Н, с), 6,80-6,88 (4 Н, м), 7,26-7,29 (2 Н, м), 8,61-8,64 (2 Н, м).

ПРИМЕР 141: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-изобутилимидазолидин-2,4,5-трион

Стадия 1: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-изобутилмочевина

К раствору изовалериановой кислоты (0,125 г, 1,22 ммоль) в толуоле (2 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (0,17 мл, 1,22 ммоль) и дифенилфосфорилазид (0,27 мл, 1,26 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1,5 ч и охлаждали до кт. Добавляли раствор (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амин (0,304 г, 1,22 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл). Через 3 часа реакционную смесь выпаривали досуха и остаток после выпаривания растворяли в EtOAc. Раствор промывали насыщенным NaHCO_3 (3x) и насыщенным соевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха. Остаток (0,34 г), содержащий 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-изобутилмочевину, использовали без дополнительной очистки в следующей стадии.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 348,84.

Стадия 2: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-изобутилимидазолидин-2,4,5-трион

К раствору 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-изобутилмочевины (0,34 г, 0,98 ммоль) в ТГФ (4 мл) при 0°C добавляли оксалилхлорид (91 мкл, 0,73 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 3,5 часов. Растворители выпаривали, остаток собирали в смеси CH_2Cl_2 и воды и добавляли нас. NaHCO_3 , пока pH водной фазы не достиг pH 8. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха. В результате очистки остатка после выпаривания с помощью фильтрации через силикагель (EtOAc-гептан) получали 0,30 г 1-

(S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-изобутилимидазолидин-2,4,5-триона в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 0,93 (6 H, д), 1,58-1,74 (1 H, м), 1,75-1,87 (2 H, м), 2,00-2,16 (2 H, м), 2,16-2,28 (1 H, м), 2,60-2,82 (3 H, м), 2,84-2,98 (2 H, м), 3,45 (2 H, д), 3,94-4,04 (1 H, м), 4,21-4,36 (3 H, м), 6,78-6,89 (4 H, м).

ПРИМЕР 142: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-(пиридин-2-илметил)имидазолидин-2,4,5-трион

К раствору 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2,4,5-триона (0,15 г, 0,43 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) при 0°C добавляли NaN (0,042 г, 1,04 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле). Через 20 минут добавляли гидробромид 2-(бромметил)пиридина (0,132 г, 0,52 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 30 мин, а затем при кт. Через 4 часа добавляли насыщенный NH₄Cl (5 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (3×). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали. В результате очистки остатка после выпаривания с помощью фильтрации через силикагель (EtOAc-гептан) получали 0,10 г 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-(пиридин-2-илметил)имидазолидин-2,4,5-триона в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,63-1,73 (1 H, м), 1,75-1,89 (2 H, м), 2,06-2,26 (2 H, м), 2,62-2,83 (3 H, м), 2,85-2,92 (1 H, м), 2,94-3,00 (1 H, м), 3,96-4,03 (1 H, м), 4,23-4,37 (3 H, м), 4,94 (2 H, с), 6,80-6,89 (4 H, м), 7,18-7,23 (1 H, м), 7,26-7,30 (1 H, м), 7,65-7,71 (1 H, м), 8,49-8,52 (1 H, м).

ПРИМЕР 143: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-(пиридин-3-илметил)имидазолидин-2,4,5-трион

К раствору 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2,4,5-триона (0,15 г, 0,43 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) при 0°C добавляли NaN (0,042 г, 1,04

ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле). Через 20 минут добавляли гидробромид 3-(бромметил)пиридина (0,132 г, 0,52 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 30 мин, а затем при кт. Через 6 часов добавляли насыщенный NH₄Cl (5 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (3x). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью колоночной хроматографии (EtOAc-гептан) получали 0,10 г 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-3-(пиридин-3-илметил)-имидазолидин-2,4,5-триона в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,56-1,73 (1 H, м), 1,74-1,88 (2 H, м), 1,99-2,14 (1 H, м), 2,15-2,27 (1 H, м), 2,59-2,79 (3 H, м), 2,84-2,97 (2 H, м), 3,93-4,04 (1 H, м), 4,20-4,35 (3 H, м), 4,79 (2 H, с), 6,78-6,91 (4 H, м), 7,27-7,33 (1 H, м), 7,74 (1 H, д), 8,59 (1 H, д), 8,68 (1 H, шс).

ПРИМЕР 144: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он

Стадия 1: (S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-N-(2-нитрофенил)-пиперидин-3-амин

Смесь (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (0,80 г, 3,22 ммоль), 2-фторнитробензола (0,37 мл, 3,54 ммоль) и K₂CO₃ (0,58 г, 4,19 ммоль) в ДМФА (6 мл) нагревали при 60°C. Через 4 часа добавляли воду (20 мл) и экстрагировали смесь CH₂Cl₂. Объединенные органические слои промывали водой, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха. Остаток (1,1 г), содержащий (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-N-(2-нитрофенил)-пиперидин-3-амин, использовали без дополнительной очистки в следующей стадии.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 370,44.

Стадия 2: N1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)бензол-1,2-диамин

К смеси (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-N-(2-нитрофенил)-пиперидин-3-амина (0,30 г, 0,81

ммоль) и NH_4Cl (0,43 г, 8,12 ммоль) в ТГФ (3 мл), MeOH (1,5 мл) и воде (1,5 мл) добавляли цинк (0,53 г, 8,12 ммоль). Через 2 часа реакционную смесь фильтровали через целит и твердую фазу на целите промывали EtOAc и водой. Фазы фильтрата разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха. Остаток содержал $\text{N}1-((\text{S})-1-((\text{S})-2,3\text{-дигидробензо}[\text{b}][1,4]\text{диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)бензол-1,2\text{-диамин}$, который можно было использовать без дополнительной очистки в следующих стадиях.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 340,47.

Стадия 3: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он

К раствору $\text{N}1-((\text{S})-1-((\text{S})-2,3\text{-дигидробензо}[\text{b}][1,4]\text{диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)бензол-1,2\text{-диамина}$ (0,045 г, 0,13 ммоль) в ТГФ (1,3 мл) добавляли $\text{N,N}'\text{-карбонилдиимидазол}$ (0,021 г, 0,13 ммоль). Через 44 часа добавляли еще $\text{N,N}'\text{-карбонилдиимидазол}$ (0,013 г, 0,080 ммоль). Через день добавляли EtOAc и нас. NaHCO_3 и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и выпаривали. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью колоночной хроматографии (силикагель, $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$) получали 0,025 г $1-((\text{S})-1-((\text{S})-2,3\text{-дигидробензо}[\text{b}][1,4]\text{диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1\text{H-бензо}[\text{d}]\text{имидазол-2(3H)-она}$ в виде бесцветного масла.

$^1\text{H-ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,71-1,97 (3 H, м), 2,18-2,33 (2 H, м), 2,66-2,79 (2 H, м), 2,86-2,94 (1 H, м), 2,94-3,00 (1 H, м), 3,04-3,10 (1 H, м), 3,99-4,06 (1 H, м), 4,26-4,36 (2 H, м), 4,41-4,52 (1 H, м), 6,78-6,89 (4 H, м), 7,02-7,12 (3 H, м), 7,15-7,22 (1 H, м), 9,45 (1 H, с).

ПРИМЕР 145: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол

К раствору $\text{N}1-((\text{S})-1-((\text{S})-2,3\text{-дигидробензо}[\text{b}][1,4]\text{диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)бензол-1,2\text{-диамина}$ (0,10 г, 0,30 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (1 мл) и воде (0,5 мл) при 0°C

добавляли раствор NaNO_2 (0,023 г, 0,34 ммоль) в воде (0,5 мл). Реакционную смесь нагревали до 80°C . Через 1 ч реакцию смесь охлаждали до кт и выпаривали досуха. Добавляли нас. NaHCO_3 и CH_2Cl_2 и разделяли фазы. Водную фазу экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха. Остаток после выпаривания содержал 0,078 г 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазола в виде коричневого масла.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,79-2,02 (2 H, м), 2,18-2,31 (2 H, м), 2,33-2,42 (1 H, м), 2,68-2,91 (2 H, м), 2,87 (1 H, т), 3,00-3,08 (1 H, м), 3,32-3,39 (1 H, м), 3,97-4,04 (1 H, м), 4,27-4,36 (2 H, м), 4,80-4,90 (1 H, м), 6,79-6,89 (4 H, м), 7,34-7,39 (1 H, м), 7,46-7,51 (1 H, м), 7,57-7,61 (1 H, м), 8,07 (1 H, дт).

ПРИМЕР 146: 2,2-Диоксид 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1,3-дигидробензо[c][1,2,5]тиадиазола

Раствор N1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)бензол-1,2-диамина (0,050 г, 0,15 ммоль) и сульфида (0,020 г, 0,21 ммоль) в пиридине (0,75 мл) нагревали до 130°C . Через 5 часов реакцию смесь охлаждали и выпаривали досуха. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C_{18} , 0,1% NH_4OH -MeCN) получали 0,020 г 2,2-диоксида 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1,3-дигидробензо[c][1,2,5]-тиадиазола в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,65-1,79 (1 H, м), 1,83-1,92 (1 H, м), 1,99-2,12 (1 H, м), 2,19-2,32 (2 H, м), 2,62-2,81 (3 H, м), 2,91-2,98 (1 H, м), 3,28-3,35 (1 H, м), 4,00 (1 H, дд), 4,03-4,13 (1 H, м), 4,27-4,34 (2 H, м), 6,80-6,95 (7 H, м), 7,02-7,07 (1 H, м).

ПРИМЕР 147: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-метил-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он

К раствору 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-

2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)-она (0,053 г, 0,145 ммоль) в ДМФА (0,7 мл) при 0°C добавляли NaN (0,09 г, 0,22 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле). Через 20 минут добавляли MeI (11 мкл, 0,18 ммоль). Через 2 часа добавляли воду (8 мл) и экстрагировали смесь CH₂Cl₂ (3x) и EtOAc (3x). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью колоночной хроматографии (силикагель, CH₂Cl₂-MeOH) получали 0,027 г 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-метил-1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)-она в виде бесцветного масла.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,69-1,94 (3 H, м), 2,17-2,32 (2 H, м), 2,65-2,78 (2 H, м), 2,85-2,99 (2 H, м), 3,00-3,07 (1 H, м), 3,40 (3 H, с), 3,98-4,05 (1 H, м), 4,24-4,33 (2 H, м), 4,39-4,49 (1 H, м), 6,77-6,88 (4 H, м), 6,95-7,00 (1 H, м), 7,04-7,12 (2 H, м), 7,14-7,19 (1 H, м).

ПРИМЕР 148: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол

Раствор N1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)бензол-1,2-диамина (0,10 г, 0,30 ммоль) в муравьиной кислоте (2 мл) нагревали до 70°C. Через 4 часа реакцию охлаждали и выпаривали растворители. Остаток после выпаривания собирали в смеси CH₂Cl₂ и нас. NaHCO₃, слои разделяли и водный слой дополнительно экстрагировали CH₂Cl₂. Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, 0,1% NH₄OH-MeCN) получали 0,055 г 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазола в виде коричневого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,70-2,01 (3 H, м), 2,09-2,17 (1 H, м), 2,50-2,59 (1 H, м), 2,63-2,71 (1 H, м), 2,71-2,87 (3 H, м), 3,18-3,25 (1 H, м), 4,02 (1 H, дд), 4,28-4,39 (2 H, м), 4,46-4,55 (1 H, м), 6,81-6,92 (4 H, м), 7,26-7,33 (2 H, м),

7,40-7,45 (1 H, м), 7,79-7,85 (1 H, м), 8,29 (1 H, с).

ПРИМЕР 149: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-фенил-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он

К смеси 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-она (0,073 г, 0,20 ммоль), 4Å молекулярных сит (40 мг, в виде порошка), фенилбороновой кислоты (0,049 г, 0,40 ммоль) и триэтиламина (56 мкл, 0,40 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 мл) добавляли CuSO₄ (0,0032 г, 0,020 ммоль) и TEMPO (0,034 г, 0,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали под воздушной атмосферой. Через 7 дней реакционную смесь фильтровали через целит и твердую фазу на фильтре промывали CH₂Cl₂. Фильтрат выпаривали досуха. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, 0,1% NH₄OH-MeCN) получали 0,011 г 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-фенил-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-она в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,72-1,92 (2 H, м), 1,94-2,02 (1 H, м), 2,24-2,38 (2 H, м), 2,69 (1 H, дд), 2,77 (1 H, дд), 2,94-3,06 (2 H, м), 3,09-3,15 (1 H, м), 4,03 (1 H, дд), 4,27-4,36 (2 H, м), 4,46-4,55 (1 H, м), 6,79-6,89 (4 H, м), 7,02-7,16 (3 H, м), 7,22-7,26 (1 H, м), 7,37-7,43 (1 H, м), 7,50-7,54 (4 H, м).

ПРИМЕР 150: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол

Раствор N1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)бензол-1,2-диамина (0,12 г, 0,35 ммоль) в уксусной кислоте (1,8 мл) нагревали до 130°C. Через 5 часов реакцию охлаждали и выпаривали растворители. Остаток после выпаривания собирали в смеси EtOAc и нас. Na₂CO₃, слои разделяли и водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, 0,1% NH₄OH-MeCN) получали 0,075 г 1-((S)-1-

((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазола в виде коричневатого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,74-2,04 (3 H, м), 2,18-2,36 (2 H, м), 2,65 (3 H, с), 2,67-2,74 (1 H, м), 2,74-2,81 (1 H, м), 2,89-2,97 (1 H, м), 3,01-3,08 (1 H, м), 3,09-3,15 (1 H, м), 3,98-4,04 (1 H, м), 4,27-4,35 (2 H, м), 4,40-4,50 (1 H, м), 6,80-6,89 (4 H, м), 7,16-7,23 (2 H, м), 7,50-7,55 (1 H, м), 7,66-7,71 (1 H, м).

ПРИМЕР 151: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2-(метоксиметил)-1H-бензо[d]имидазол

К раствору 2-метоксиэтанола (26 мкл, 0,32 ммоль) в смеси EtOAc (1,2 мл) и DMCO (0,6 мл) при 0°C добавляли циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты (0,12 мл, 0,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт. Через 2 часа реакционную смесь добавляли в колбу, содержащую $\text{N1-}((\text{S})\text{-1-}((\text{S})\text{-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)бензол-1,2-диамин}$ (0,10 г, 0,30 ммоль). Через 20 часов добавляли воду (7 мл) и подщелачивали раствор добавлением нас. NaHCO_3 . Смесь экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18 , 0,1% HCOOH-MeCN) получали 0,010 г 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2-(метоксиметил)-1H-бензо[d]имидазола в виде коричневого масла.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,76-1,95 (2 H, м), 1,98-2,07 (1 H, м), 2,21-2,38 (2 H, м), 2,68-2,80 (2 H, м), 2,87-2,96 (1 H, м), 2,98-3,05 (1 H, м), 3,11-3,18 (1 H, м), 3,39 (3 H, с), 3,98-4,05 (1 H, м), 4,26-4,34 (2 H, м), 4,63-4,73 (1 H, м), 4,73-4,81 (2 H, м), 6,79-6,89 (4 H, м), 7,22-7,29 (2 H, м), 7,57-7,63 (1 H, м), 7,73-7,79 (1 H, м).

ПРИМЕР 152: 1-(6-Хлор-1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-N,N-диметилметанамин

Стадия 1: (S)-N-(5-хлор-2-нитрофенил)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амин

Смесь (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (1,50 г, 3,57 ммоль), 2,4-дихлорнитробензола (0,69 г, 3,57 ммоль) и K₂CO₃ (1,09 г, 7,85 ммоль) в ДМФА (12 мл) нагревали при 120°C. Через 7 часов добавляли воду (40 мл) и доводили pH до 11-12 6M NaOH. Смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали 1M NaOH, водой и насыщенным соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью колоночной хроматографии (силикагель, EtOAc-гептан) получали (S)-N-(5-хлор-2-нитрофенил)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амин в виде желтого маслянистого твердого вещества.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 404,32.

Стадия 2: 5-Хлор-N1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]-диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)бензол-1,2-диамин

К смеси (S)-N-(5-хлор-2-нитрофенил)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (1,32 г, 3,27 ммоль) и NH₄Cl (1,75 г, 32,7 ммоль) в ТГФ (13 мл), MeOH (7 мл) и воды (7 мл) при 0°C добавляли цинк (2,14 г, 32,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 минут, а затем при кт. Через 2 часа реакционную смесь фильтровали через целит и твердую фазу на целите промывали EtOAc. Фильтрат промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха. Остаток, содержащий 1,03 г 5-хлор-N1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)бензол-1,2-диамина, можно было использовать без дополнительной очистки в следующих стадиях.

ЖХ-МС (ES-) [M-1]: 372,33.

Стадия 3: 6-Хлор-2-(хлорметил)-1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1N-бензо[d]имидазол

Раствор 5-хлор-N1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)бензол-1,2-диамина (0,68 г, 1,82

ммоль) и хлоруксусной кислоты (0,26 г, 2,73 ммоль) в 5М водной HCl (3,4 мл) нагревали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 1 ч. Затем нагревание обычно продолжали в закрытом сосуде при 110°C. Через 27 часов добавляли воду (5 мл) и pH смеси доводили до 8 водным р-ром NaOH. Образовавшийся осадок отфильтровывали и экстрагировали фильтрат EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха. В результате очистки объединенной смеси осадка и полученного после выпаривания остатка с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, 0,1% NH₄OH-MeCN) получали 0,068 г 6-хлор-2-(хлорметил)-1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазола в виде красноватого твердого вещества.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 432,28

Стадия 4: 1-(6-Хлор-1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-N,N-диметилметанамин

Раствор 6-хлор-2-(хлорметил)-1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазола (0,068 г, 0,16 ммоль) в 33% диметиламин-этаноле (1 мл, 5,9 ммоль) нагревали в микроволновом реакторе до 100°C. Через 1 ч растворители выпаривали. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, NH₄OH-MeCN на 0,1%) получали 0,021 г 1-(6-хлор-1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-N,N-диметилметанамина в виде красноватого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,74-2,04 (3 H, м), 2,15-2,27 (1 H, м), 2,26 (6 H, с), 2,32-2,40 (1 H, м), 2,69-2,84 (3 H, м), 2,95-3,03 (1 H, м), 3,08-3,16 (1 H, м), 3,64-3,77 (2 H, м), 4,02 (1 H, дд), 4,24-4,37 (2 H, м), 4,70-4,81 (1 H, м), 6,79-6,89 (4 H, м), 7,19 (1 H, дд), 7,56 (1 H, д), 7,63 (1 H, д).

ПРИМЕР 153: 1-(6-Хлор-1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-N-метилметанамин

Смесь 6-хлор-2-(хлорметил)-1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазола (0,050 г, 0,12 ммоль) и 2M метиламина в этаноле (0,50 мл, 1,0 ммоль) нагревали до 70°C в микроволновом реакторе. Через 1 ч растворители выпаривали. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, 0,1% NH₄OH-MeCN) получали 0,018 г 1-(6-хлор-1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-N-метилметанамина в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,74-1,96 (2 H, м), 1,96-2,05 (1 H, м), 2,13-2,26 (1 H, м), 2,29-2,39 (1 H, м), 2,50 (3 H, с), 2,68-2,87 (3 H, м), 2,98-3,06 (1 H, м), 3,11-3,19 (1 H, м), 3,98-4,05 (3 H, м), 4,26-4,35 (2 H, м), 4,61-4,72 (1 H, м), 6,79-6,89 (4 H, м), 7,19 (1 H, дд), 7,55 (1 H, д), 7,62 (1 H, д).

ПРИМЕР 154: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он

Стадия 1: (S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-N-(3-фтор-2-нитрофенил)пиперидин-3-амин

Смесь (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (0,20 г, 0,81 ммоль), 2,6-дифторнитробензола (0,85 мл, 0,81 ммоль) и K₂CO₃ (0,17 г, 1,21 ммоль) в ДМФА (2,5 мл) нагревали при 70°C. Через 5 часов добавляли воду (10 мл) и экстрагировали смесь CH₂Cl₂. Объединенные органические слои промывали водой, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха. Остаток (0,20 г), содержащий (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-N-(3-фтор-2-нитрофенил)-пиперидин-3-амина, использовали без дополнительной очистки в следующей стадии.

(ES+) [M+1]: 388,15.

Стадия 2: N1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-фторбензол-1,2-диамин

К раствору (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-N-(3-фтор-2-нитрофенил)пиперидин-3-амина (0,20 г, 0,52

ммоль) в MeOH (2,5 мл) и муравьиной кислоте (0,08 мл) добавляли формиат аммония (0,16 г, 2,6 ммоль) и 10% Pd/C (0,055 г, 0,052 ммоль). Через 1 ч реакционную смесь фильтровали через слой целита и твердую фазу на фильтре промывали CH₂Cl₂ и MeOH. Фильтрат выпаривали досуха, и остаток после выпаривания растворяли в нас. NaHCO₃. Раствор экстрагировали CH₂Cl₂, объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха. Остаток после выпаривания (0,13 г) содержал N1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-фторбензол-1,2-диамин в виде красно-коричневого масла.

(ES+) [M+1]: 358,18.

Стадия 3: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он

К раствору N1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-фторбензол-1,2-диамина (0,13 г, 0,36 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) добавляли N,N'-карбонилдимидазол (0,077 г, 0,47 ммоль). Через 20 часов растворители выпаривали, и остаток после выпаривания растворяли в EtOAc. Раствор промывали водой и водную фазу экстрагировали снова EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, NH₄OH-MeCN на 0,1%) получали 0,080 г 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-она в виде бледно-красного твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,70-1,96 (3 H, м), 2,15-2,32 (2 H, м), 2,66-2,79 (2 H, м), 2,83-2,91 (1 H, м), 2,92-2,99 (1 H, м), 3,03-3,10 (1 H, м), 3,99-4,05 (1 H, м), 4,26-4,34 (2 H, м), 4,37-4,48 (1 H, м), 6,79-6,89 (5 H, м), 6,94-7,04 (2 H, м), 8,60 (1 H, с).

ПРИМЕР 155: 3-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5-метокси-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин

Стадия 1: N-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-

ил) метил) пиперидин-3-ил) -6-метокси-3-нитропиперидин-2-амин

Смесь (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (0,11 г, 0,45 ммоль), 2-хлор-6-метокси-3-нитропиперидина (0,093 г, 0,50 ммоль) и K₂CO₃ (0,062 г, 0,45 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) нагревали до 100°C. Через 1,5 часа реакционную смесь охлаждали до кт, добавляли 1М HCl (12 мл) и pH полученной смеси доводили до 10 1М NaOH. Смесь экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха. Остаток (0,070 г), содержащий N-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил) -6-метокси-3-нитропиперидин-2-амина, использовали без дополнительной очистки в следующей стадии.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 401,31.

Стадия 2: N2-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил) -6-метоксипиперидин-2,3-диамин

К смеси N-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил) -6-метокси-3-нитропиперидин-2-амина (0,070 г, 0,18 ммоль) и NH₄Cl (0,094 г, 1,75 ммоль) в ТГФ (0,8 мл), MeOH (0,4 мл) и воды (0,4 мл) при 0°C добавляли цинк (0,11 г, 1,75 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 5 мин, а затем при кт. Через 4 часа реакционную смесь фильтровали через целит и твердую фазу на целите промывали EtOAc. Фильтрат промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха. Остаток (0,040 г) содержал N2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил) -6-метоксипиперидин-2,3-диамин в виде пурпурного масла, которое можно было использовать в таком виде в следующей стадии.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 371,30.

Стадия 3: 3-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил) -5-метокси-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиперидин

Смесь N2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил) -6-метоксипиперидин-2,3-диамина (0,040 г, 0,11 ммоль) и уксусного ангидрида (11 мкл, 0,12 ммоль) в

уксусной кислоте (0,7 мл) нагревали до 130°C в закрытом сосуде. Через 2,5 часа температуру повышали до 150°C. Еще через 14 часов добавляли уксусную кислоту (0,7 мл) и нагревали смесь до 160°C. Через 7 часов уксусную кислоту выпаривали, и остаток после выпаривания собирали в смеси EtOAc и нас. NaHCO₃. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, 0,1% NH₄OH-MeCN) получали 0,009 г 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5-метокси-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридина в виде красноватого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,69-1,85 (1 H, м), 1,85-1,96 (2 H, м), 2,26-2,35 (1 H, м), 2,61 (3 H, с), 2,64-2,74 (2 H, м), 2,75-2,82 (1 H, м), 2,94-3,12 (2 H, м), 3,32 (1 H, т), 3,96 (3 H, с), 4,01 (1 H, дд), 4,28-4,36 (2 H, м), 4,36-4,46 (1 H, м), 6,61 (1 H, д), 6,80-6,89 (4 H, м), 7,78 (1 H, д).

ПРИМЕР 156: 3-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин

Стадия 1: N-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-нитропиридин-2-амин

Смесь п-толуолсульфоната (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (0,25 г, 0,60 ммоль), 2-хлор-3-нитропиридина (0,094 г, 0,60 ммоль) и K₂CO₃ (0,123 г, 0,89 ммоль) в ДМФА (4 мл) нагревали до 120°C в микроволновом реакторе. Через 2 часа добавляли еще 2-хлор-3-нитропиридин (0,015 г, 0,095 ммоль) и K₂CO₃ (0,10 г, 0,73 ммоль) и нагревали смесь в микроволновом реакторе при 120°C в течение 1 ч. Добавляли воду (15 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (3×). Объединенные органические слои промывали 1M NaOH (2×) и насыщенным соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха. Остаток (0,17 г), содержащий N-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-

нитропиридин-2-амин, использовали без дополнительной очистки в следующей стадии.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 371,30.

Стадия 2: N2-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)пиридин-2,3-диамин

К смеси N-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-нитропиридин-2-амина (0,17 г, 0,46 ммоль) и NH₄Cl (0,25 г, 4,60 ммоль) в ТГФ (2 мл), MeOH (1 мл) и воде (1 мл) при 0°C добавляли цинк (0,30 г, 4,60 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 5 мин, а затем при кт. Через 1,5 часа реакционную смесь фильтровали через целит и твердую фазу на целите промывали EtOAc. Фильтрат промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха. Остаток (0,18 г) содержал N2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)пиридин-2,3-диамин в виде коричневого масла, которое можно было использовать в таком виде в следующей стадии.

ЖХ-МС (ES-) [M-1]: 339,35.

Стадия 3: 3-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь N2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)пиридин-2,3-диамина (0,160 г, 0,47 ммоль) и уксусного ангидрида (49 мкл, 0,52 ммоль) в уксусной кислоте (2,4 мл) нагревали до 130°C в закрытом сосуде. Через 6 часов уксусную кислоту выпаривали в вакууме, и остаток после выпаривания собирали в смеси EtOAc и нас. NaHCO₃. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (2x). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, 0,1% NH₄OH-MeCN) получали маслянистое вещество, которое превращали в твердое вещество при растирании с метил-трет-бутиловым эфиром и гептаном. Остаток содержал 0,034 г 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридина в виде светло-

коричневого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,72-1,86 (1 Н, м), 1,86-1,97 (2 Н, м), 2,36-2,45 (1 Н, м), 2,63-2,76 (5 Н, м), 2,77-2,85 (1 Н, м), 2,96-3,08 (2 Н, м), 3,30-3,38 (1 Н, м), 3,97-4,04 (1 Н, м), 4,28-4,35 (2 Н, м), 4,47-4,57 (1 Н, м), 6,79-6,89 (4 Н, м), 7,15 (1 Н, дд), 7,90 (1 Н, дд), 8,28 (1 Н, дд).

ПРИМЕР 157: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин

Стадия 1: N-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2-нитропиридин-3-амин

Смесь (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (0,25 г, 1,01 ммоль), 2-нитро-3-фторпиридина (0,14 г, 1,01 ммоль) и K_2CO_3 (0,167 г, 1,21 ммоль) в ДМФА (4 мл) нагревали в закрытом сосуде до 120°C . Через 2 часа смесь охлаждали, добавляли воду (15 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (3х). Объединенные органические слои промывали 1М NaOH (2х) и насыщенным соевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха. Остаток (0,31 г), содержащий N-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2-нитропиридин-3-амин в виде желтого масла, использовали в таком виде в следующей стадии.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 371,27.

Стадия 2: N3-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)пиридин-2,3-диамин

К смеси N-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2-нитропиридин-3-амина (0,31 г, 0,84 ммоль) и NH_4Cl (0,45 г, 8,37 ммоль) в ТГФ (4 мл), MeOH (2 мл) и воды (2 мл) при 0°C добавляли цинк (0,55 г, 8,37 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 5 мин, а затем при кт. Через 2 часа реакционную смесь фильтровали через целит и твердую фазу на целите промывали EtOAc . Фильтрат промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха. Остаток (0,32 г) содержал N3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)пиридин-2,3-диамин в виде коричневого масла, которое можно было

использовать в таком виде в следующей стадии.

ЖХ-МС (ES-) [M-1]: 339,27.

Стадия 3: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь N3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)пиридин-2,3-диамина (0,30 г, 0,88 ммоль) и уксусного ангидрида (0,10 мл, 0,97 ммоль) в уксусной кислоте (5,4 мл) нагревали до 130°C в закрытом сосуде. Через 5 часов добавляли уксусный ангидрид (50 мкл, 0,49 ммоль) и смесь снова нагревали до 130°C. Еще через 2 часа добавляли уксусный ангидрид (50 мкл, 0,49 ммоль) и нагрев продолжали при 130°C. Через 4 часа растворители выпаривали в вакууме, и остаток после выпаривания собирали в смеси EtOAc и нас. NaHCO₃. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, вода-MeCN) получали 0,17 г 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридина в виде светло-коричневого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,78-1,88 (1 H, м), 1,89-1,97 (1 H, м), 1,98-2,07 (1 H, м), 2,08-2,20 (1 H, м), 2,26-2,35 (1 H, м), 2,68-2,87 (6 H, м), 3,02-3,09 (1 H, м), 3,12-3,19 (1 H, м), 4,01 (1 H, дд), 4,26-4,36 (2 H, м), 4,41-4,52 (1 H, м), 6,80-6,90 (4 H, м), 7,11 (1 H, дд), 7,82 (1 H, дд), 8,47 (1 H, дд).

ПРИМЕР 158: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-c]пиридин

Стадия 1: N-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-нитропиридин-4-амин

Смесь (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (0,10 г, 0,40 ммоль), 3-нитро-4-хлорпиридина (0,064 г, 0,40 ммоль) и K₂CO₃ (0,067 г, 0,48 ммоль) в ДМФА (4 мл) нагревали в закрытом сосуде до 120°C. Через 2 часа

смесь охлаждали, добавляли воду (15 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (3×). Объединенные органические слои промывали 1M NaOH (2×) и насыщенным соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха. Остаток (0,11 г), содержащий N-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-нитропиридин-4-амин в виде оранжевого масла, использовали в таком виде в следующей стадии.

ЖХ-МС (ES-) [M-1]: 369,32.

Стадия 2: N4-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)пиридин-3,4-диамин

К смеси N-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-нитропиридин-4-амина (0,11 г, 0,30 ммоль) и NH₄Cl (0,16 г, 2,97 ммоль) в ТГФ (1,5 мл), MeOH (0,7 мл) и воды (0,7 мл) при 0°C добавляли цинк (0,19 г, 2,97 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 5 мин, а затем при кт. Через 2 часа реакционную смесь фильтровали через целит и твердую фазу на целите промывали EtOAc. Фильтрат промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха. Остаток (0,12 г) содержал N4-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)пиридин-3,4-диамин в виде коричневого масла, которое можно было использовать в таком виде в следующей стадии.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 341,22.

Стадия 3: 1-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-c]пиридин

Смесь N4-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)пиридин-3,4-диамина (0,12 г, 0,35 ммоль) и уксусного ангидрида (0,050 мл, 0,53 ммоль) в уксусной кислоте (2,4 мл) нагревали до 130°C в закрытом сосуде. Через 3 часа растворители выпаривали в вакууме, и остаток после выпаривания собирали в смеси EtOAc и нас. NaHCO₃. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии

(C18, вода-MeCN) получали 0,040 г 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-c]пиридина в виде светло-коричневого твердого вещества.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,79-1,88 (1 H, м), 1,90-1,98 (1 H, м), 1,99-2,06 (1 H, м), 2,11-2,23 (1 H, м), 2,27-2,36 (1 H, м), 2,67-2,89 (6 H, м), 3,03-3,10 (1 H, м), 3,11-3,18 (1 H, м), 4,01 (1 H, дд), 4,26-4,36 (2 H, м), 4,41-4,50 (1 H, м), 6,80-6,90 (4 H, м), 7,45 (1 H, дд), 8,35 (1 H, д), 8,98 (1 H, д).

ПРИМЕР 159: 3-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2-этил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин

Раствор N2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)пиридин-2,3-диамина (0.200 г, 0,59 ммоль) и ангидрида пропионовой кислоты в пропионовой кислоте (4 мл) нагревали до 145°C в закрытом сосуде. Через 4 часа растворители выпаривали в вакууме, и остаток после выпаривания собирали в смеси EtOAc и нас. NaHCO_3 . Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (2x). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, вода-MeCN) получали 0,040 г 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2-этил-3H-имидазо[4,5-b]пиридина в виде коричневого масла.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,47 (3 H, т), 1,72-1,85 (1 H, м), 1,87-1,95 (2 H, м), 2,38-2,47 (1 H, м), 2,67-2,84 (3 H, м), 2,94-3,06 (4 H, м), 3,40 (1 H, т), 4,00 (1 H, дд), 4,27-4,34 (2 H, м), 4,44-4,53 (1 H, м), 6,79-6,89 (4 H, м), 7,15 (1 H, дд), 7,94 (1 H, дд), 8,27 (1 H, дд).

ПРИМЕР 160: 9-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-8-метил-9H-пурин

Стадия 1: 2-Хлор-N-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5-нитропиримидин-4-амин

К раствору 2,4-дихлор-5-нитропиримидина (0,16 г, 0,81

ммоль) в ТГФ (5 мл) при -78°C добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,28 мл, 1,61 ммоль) и раствор (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амина (0,20 г, 0,81 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C . Через 2 часа добавляли воду, и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха. Остаток после выпаривания (0,32 г) содержал 2-хлор-N-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5-нитропиримидин-4-амин в виде желто-оранжевого твердого вещества, которое можно было использовать в таком виде в следующей стадии.

ЖХ-МС (ES-) [M-1]: 404,28.

Стадия 2: N4-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил) пиримидин-4,5-диамин

К раствору 2-хлор-N-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-5-нитропиримидин-4-амина (0,32 г, 0,79 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли HCl (0,33 мл, 4,0 ммоль, 37% раствор) и 10% Pd/C (0,11 г, 0,10 ммоль). Смесь подвергали атмосфере H_2 (50 фунтов на кв.дюйм (0,35 МПа)). Во время процесса гидрирования к реакционной смеси несколько раз добавляли Pd/C (10%, 0,11 г, 0,10 ммоль), пока не была достигнута требуемая степень превращения (приблизительно 15 ч). Реакционную смесь фильтровали через целит и твердую фазу на целите промывали MeOH. Фильтрат выпаривали, и остаток после выпаривания собирали в нас. NaHCO_3 . Смесь экстрагировали EtOAc, и объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и выпаривали досуха. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, 0,1% NH_4OH -MeCN) получали 0,040 г N4-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)пиримидин-4,5-диамина в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 342,21.

Стадия 3: 9-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-8-метил-9H-пурин

Смесь N4-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-

ил) метил) пиперидин-3-ил) пиримидин-4,5-диамина (0,040 г, 0,12 ммоль) и уксусного ангидрида (0,017 мл, 0,18 ммоль) в уксусной кислоте (1 мл) нагревали до 130°C в закрытом сосуде. Через 4 часа растворители выпаривали в вакууме, и остаток после выпаривания собирали в смеси EtOAc и нас. NaHCO₃. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, 0,1% NH₄OH-MeCN) получали 0,020 г 9-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил)-8-метил-9H-пурина в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,72-1,86 (1 H, м), 1,88-1,98 (2 H, м), 2,36-2,44 (1 H, м), 2,60-2,75 (5 H, м), 2,78-2,85 (1 H, м), 2,98-3,09 (2 H, м), 3,30 (1 H, т), 4,00 (1 H, дд), 4,27-4,35 (2 H, м), 4,43-4,53 (1 H, м), 6,80-6,89 (4 H, м), 8,87 (1 H, с), 8,97 (1 H, с).

ПРИМЕР 161: 9-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил)-9H-пурин

Раствор N4-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) пиримидин-4,5-диамина (0,060 г, 0,18 ммоль) в муравьиной кислоте (1,2 мл) нагревали до 70°C. Через 2 часа смесь нагревали до 100°C. Еще через 9 часов реакцию смесь охлаждали и выпаривали растворители в вакууме. Остаток после выпаривания собирали в воде, и pH доводили до 9-10 5M NaOH. Раствор экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали досуха. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, 0,1% NH₄OH-MeCN) получали 0,030 г 9-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил)-9H-пурина в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,68-1,87 (2 H, м), 1,99-2,15 (2 H, м), 2,63-2,86 (4 H, м), 2,98-3,12 (2 H, м), 4,02 (1 H, дд), 4,30 (1 H, дд), 4,34-4,41 (1 H, м), 4,87-4,94 (1 H, м),

6,81-6,95 (4 H, м), 8,76 (1 H, шс), 8,98 (1 H, с), 9,15 (1 H, с).

ПРИМЕР 162: 1,1-Диоксид 2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5,5-диметилизотиазолидина

Стадия 1-2: (3S)-трет-бутил-3-(5-метил-1,1-диоксидоизотиазолидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат

К перемешиваемому раствору (S)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата (2,0 г, 10,0 ммоль) в CH₂Cl₂ (50 мл) добавляли Et₃N (2,1 мл, 15,0 ммоль), после чего добавляли 4-хлорбутан-2-сульфонилхлорид (2,29 г, 12,0 ммоль) (Justus Liebigs Annalen der Chemie, 1962, vol. 651, p. 17-29) при 0°C и перемешивали реакционную смесь при кт. Через 16 ч реакционную смесь разбавляли CH₂Cl₂ и промывали водой. Органический слой сушили (Na₂SO₄) и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. В результате очистки неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии (20% этилацетата в петр. эфире) получали 0,50 г (3S)-трет-бутил-3-(3-хлор-1-метилпропилсульфонамидо)пиперидин-1-карбоксилата в виде бледно-желтой жидкости. Продукт (0,50 г, 1,41 ммоль) растворяли в этаноле (20 мл) и к раствору добавляли триэтиламин (0,20 мл, 1,41 ммоль) и NaOH (0,056 г, 1,41 ммоль) при кт. Реакционную смесь нагревали до появления конденсата. Через 2 ч реакционную смесь охлаждали до кт и выпаривали при пониженном давлении. Добавляли воду и экстрагировали смесь EtOAc. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и выпаривали растворители. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 30% этилацетата в петр. эфире) получали 0,270 г (3S)-трет-бутил-3-(5-метил-1,1-диоксидоизотиазолидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде бледно-желтой жидкости.

Стадия 3: (S)-трет-бутил-3-(5,5-диметил-1,1-диоксидоизотиазолидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат

К раствору (3S)-трет-бутил-3-(5-метил-1,1-диоксидоизотиазолидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (2,1 г, 6,60) в ТГФ (50

мл) при 0°C добавляли n-BuLi (8,25 мл, 13,2 ммоль), затем MeI (0,82 мл, 13,2 ммоль), после чего смесь нагревали до 80°C. Через 16 ч реакцию смесь охлаждали до кт и добавляли хлорид аммония. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили (Na₂SO₄) и выпаривали растворители. В результате очистки полученного после выпаривания остатка с помощью масс-направленной препаративной ВЭЖХ получали 0,10 г (S)-трет-бутил-3-(5,5-диметил-1,1-диоксидоизотиазолидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде почти белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 333,2.

Стадия 4: Гидрохлорид 1,1-диоксида (S)-5,5-Диметил-2-(пиперидин-3-ил)изотиазолидина

К раствору (S)-трет-бутил-3-(5,5-диметил-1,1-диоксидоизотиазолидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,30 г, 0,9 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли раствор HCl в диоксане (10 мл) при 0°C и перемешивали реакцию смесь при кт. Через 1 ч большую часть растворителя выпаривали. Остаток после выпаривания дважды перегоняли с толуолом. После растирания полученного при выпаривании остатка с диэтиловым эфиром получали 0,190 г гидрохлорида 1,1-диоксида (S)-5,5-диметил-2-(пиперидин-3-ил)изотиазолидина в виде почти белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ES+) [M+1]: 233,0.

Стадия 5: 1,1-Диоксид 2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5,5-диметилизотиазолидина

Смесь гидрохлорида 1,1-диоксида (S)-5,5-диметил-2-(пиперидин-3-ил)изотиазолидина (0,10 г, 0,37 ммоль), (R)-2-(бромметил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксина (0,128 г, 0,56 ммоль) и K₂CO₃ (0,129 г, 0,93 ммоль) в MeCN (2 мл) нагревали до 120°C в микроволновом реакторе. Через 3 часа реакцию смесь охлаждали до кт, фильтровали и выпаривали растворители из фильтрата. После очистки полученного при выпаривании остатка с помощью колоночной хроматографии (силикагель, EtOAc-гептан) получали 0,057 г 1,1-диоксида 2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5,5-

диметилизотиазолидина в виде твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,41 (6 Н, д), 1,43-1,55 (1 Н, м), 1,59-1,78 (2 Н, м), 1,88-1,96 (1 Н, м), 2,06-2,17 (3 Н, м), 2,24 (1 Н, т), 2,58-2,71 (2 Н, м), 2,77-2,84 (1 Н, м), 3,04-3,11 (1 Н, м), 3,15-3,29 (2 Н, м), 3,60-3,69 (1 Н, м), 4,00 (1 Н, дд), 4,25-4,33 (2 Н, м), 6,79-6,89 (4 Н, м).

ПРИМЕР 163: 3-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)оксазолидин-2,4-дион

Стадия 1: N-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2-гидроксиацетамид

К раствору гликолевой кислоты (0,234 г, 3,08 ммоль) в ДМФА (5 мл) при кт добавляли TBTU (1,087 г, 3,38 ммоль) и (S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-амин (0,764 г, 3,08 ммоль) в ДМФА (4 мл) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (DIPEA, 0,954 г, 7,38 ммоль). Смесь оставляли с перемешиванием при кт на ночь. Затем в смесь вливали воду, экстрагировали EtOAc и промывали насыщенным соевым раствором. Экстракты сушили (Na_2SO_4) и выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии при использовании 4% MeOH в EtOAc с получением 0,67 г N-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2-гидроксиацетамида.

ЖХ-МС, $m/z=307,6$ ($M+1$)⁺

Стадия 2: 3-((S)-1-((S)-2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)оксазолидин-2,4-дион

Вышеуказанный продукт (0,583 г, 1,9 ммоль) растворяли в ДМФА (6 мл), после чего добавляли N,N'-карбонилдимидазол (0,449 г, 2,77 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 1 ч, затем нагревали до 90°C в течение 5 ч. Реакцию контролировали с помощью ЖХ-МС. Смесь охлаждали до кт и разбавляли EtOAc. Добавляли воду и экстрагировали смесь EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и выпаривали в вакууме. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии при использовании EtOAc:гептана (2:1) с получением 0,5175 г 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-

ил) метил) пиперидин-3-ил) оксазолидин-2,4-диона.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,70 (1H, м), 1,80 (2H, м), 2,10-2,20 (2H, м), 2,70-2,90 (5H, м), 4,0 (1H, м), 4,20 (1H, м), 4,30 (2H, м), 4,65 (2H, с), 6,85 (4H, м, ArH).

Как уже было указано выше, соединения формулы I демонстрируют интересные фармакологические свойства, а именно, они демонстрируют улучшенную селективность в отношении альфа2С подтипа адренорецептора и/или повышенную активность. Указанные свойства продемонстрированы с помощью фармакологического теста, представленного ниже.

ЭКСПЕРИМЕНТ 1: Определение альфа2А и альфа2С-антагонистической активности *in vitro*

В данном эксперименте использовали клетки яичника китайского хомячка (CHO), стабильно трансфицированные человеческими альфа2А или альфа2С рецепторами (Университет Турку, Финляндия), которые котрансфицировали вектором экспрессии рСЕР- $\text{G}\alpha_{16}$ (Molecular Devices, CA, USA). Клетки поддерживали при 37°C в атмосфере 5% CO_2 /95% воздуха. Клетки культивировали в среде НАМ F-12 с добавкой 10% FCS, 25 мМ НЕРЕС, 100 МЕ/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина, 500 мкг/мл генетицина и 240 мкг/мл гигромицина В. Клетки два раза в неделю субкультивировали с 0,25% трипсина и 1 мМ ЭДТА. Соотношение субкультуры составляло 1:5-1:20. Среду для выращивания клеток заменяли каждые 2 или 3 дня. Все реактивы для культур клеток приобретали в Gibco. За день до эксперимента клетки сеяли в 384-луночные планшеты с черными стенками и прозрачным дном при плотности 10000 клеток/лунка.

Среду для выращивания клеток удаляли и инкубировали клетки с тестируемыми соединениями и реактивом для анализа FLIPR Calcium 6 (Molecular Devices, CA, USA) в течение 2 ч при 37°C в темноте. Тестируемые соединения (концентрации в клетках 100 пМ - 10 мкМ) растворяли в растворе Рингера с пробенецидом, состоящем из 150 мМ NaCl, 3 мМ KCl, 1,2 мМ MgCl_2 , 1 мМ CaCl_2 , 5 мМ глюкозы, 20 мМ НЕРЕС и 2,5 мМ пробенецида (рН 7,4, доводили 1,0 М NaOH). Осмолярность доводили до 322 миллиосмоль с помощью осмометра

Osmostat® OM-6020 (DIC Kyoto Daiichi Kagaku Co. Ltd, Japan). Изменения внутриклеточного уровня кальция наблюдали при использовании высокопроизводительной системы клеточного скрининга FLIPR Tetra (Molecular Devices, CA, USA) и отображали при использовании программы ScreenWorks версии 4.0. Все эксперименты проводили при 37°C. Для измерений агонизма тестируемые соединения, растворенные в растворе Рингера с пробенецидом, вводили с помощью FLIPR Tetra в точке времени 15 сек. Для определения антагонизма, клетки стимулировали либо 100 нМ адреналина, либо норадреналина, и тестируемые соединения добавляли к клеткам за 2 ч до эксперимента с реактивом для анализа FLIPR Calcium 6. Значение IC₅₀ для данного тестируемого соединения определяли при использовании кривых зависимости эффекта от дозы, которая изменялась в пределах от 0,01 нМ до 10 мкМ. Как правило, при каждой концентрации выполняли четыре повторности и использовали шесть разных уровней дозы. Например, если количество планшетов, из которых были получены результаты, равнялось трем, 72 (4*6*3) лунки, таким образом, измеряли для построения зависимости эффекта от дозы. Образцы возбуждали при 485 нм и эмиссию регистрировали при 525 нм при использовании фильтра с ограничением на 515 нм. При вычислениях использовали минимальное значение флуоресценции, вычитаемое из максимального значения для каждой лунки. Для анализа результатов использовали программу ScreenWorks версии 4.0. Аппроксимацию результатов зависимости эффекта от дозы антагониста выполняли при использовании свободного уравнения Хилла, при этом значения IC₅₀ аппроксимировали при помощи программы IDBS XE с использованием модели 200: $y = (A + (B / (1 + (x/C)^D)))$, где А является максимумом кривой, В является минимумом кривой, и С является значением EC₅₀. D является коэффициентом наклона (Хилл). K_b вычисляли из уравнения Ченга-Пруссоффа: $K_b = A / (B/C + 1)$, где А является значением IC₅₀ антагониста, В является концентрацией агониста и С является значением EC₅₀ агониста. Результаты показаны в Таблице 1.

Соединение	Альфа 2А	Альфа 2С
------------	----------	----------

	Адреналин		Адреналин	
	IC50 (нМ)	K _b (нМ)	IC50 (нМ)	K _b (нМ)
Соединение примера 1	>10000	>449	0,320	0,030
Соединение примера 2	1334	60	<0,100	<0,010
Соединение примера 3	2682	120	<0,100	<0,010
Соединение примера 4	>10000	>449	1,770	0,180
Соединение примера 5	1303	58	0,130	0,010
Соединение примера 6	9871	443	672,330	67,720
Соединение примера 7	1728	78	<0,100	<0,010
Соединение примера 8	>10000	>449	<0,100	<0,010
Соединение примера 9	595	27	<0,010	<0,001
Соединение примера 10	>10000	>449	3,784	0,379
Соединение примера 11	>10000	>449	126,628	12,754
Соединение примера 12	>10000	>449	508,588	51,224
Соединение примера 13	>10000	>449	22,425	2,259
Соединение примера 14	5835	262	0,048	0,005
Соединение примера 15	>10000	>449	362,945	36,556
Соединение примера 16	>10000	>449	0,570	0,060
Соединение примера 17	>10000	>449	0,941	0,095
Соединение примера 18	8506	382	0,235	0,024
Соединение примера 19	>10000	>449	7,654	0,771
Соединение примера 20	>10000	>449	6,908	0,696
Соединение примера 21	1400	63	1,895	0,191
Соединение примера 22	>10000	>449	<0,010	<0,001
Соединение примера 23	>10000	>449	17,978	1,811
Соединение примера 24	>10000	>449	89,688	9,033
Соединение примера 25	535	24	19,380	1,950
Соединение примера 26	>10000	>449	27,890	2,810
Соединение примера 27	>10000	>449	20,755	2,090
Соединение примера 28	>10000	>449	5,435	0,547
Соединение примера 29	1611	72	0,838	0,083
Соединение примера 30	>1000000	>45	1,110	0,110
Соединение примера 31	>10000	>449	>10000	>1007
Соединение примера 32	5207	234	<0,010	<0,001
Соединение примера 33	5807	261	1,340	0,135
Соединение примера 34	6865	308	0,020	0,002
Соединение примера 35	193	9	<0,010	<0,000
Соединение примера 36	1559	70	0,908	0,091
Соединение примера 37	>10000	>449	<0,010	<0,001
Соединение примера 38	>10000	>449	1,538	0,153
Соединение примера 39	>10000	>449	1,789	0,181
Соединение примера 40	>10000	>449	2,319	0,232
Соединение примера 41	>10000	>449	11,813	1,190
Соединение примера 42	>10000	>449	330,900	33,330
Соединение примера 43	>10000	>449	<0,010	<0,001
Соединение примера 44	>10000	>449	0,327	0,030
Соединение примера 45	1622	73	<0,100	<0,010
Соединение примера 46	>1000000	>45	0,470	0,050

Соединение примера 47	>10000	>449	0,740	0,070
Соединение примера 48	>10000	>449	29,870	3,010
Соединение примера 49	>10000	>449	0,997	0,103
Соединение примера 50	1019	46	<0,100	<0,010
Соединение примера 51	>10000	>449	0,110	0,010
Соединение примера 52	1237	56	<0,100	<0,010
Соединение примера 52	>10000	>449	1,045	0,105
Соединение примера 54	>10000	>449	4,947	0,500
Соединение примера 55	>10000	>449	0,029	0,003
Соединение примера 56	>10000	>449	0,519	0,052
Соединение примера 57	>10000	>449	1,540	0,150
Соединение примера 58	>10000	>449	0,299	0,030
Соединение примера 59	>10000	>449	<0,010	<0,001
Соединение примера 60	>10000	>449	<0,100	<0,010
Соединение примера 61	>10000	>449	0,062	0,006
Соединение примера 62	>10000	>449	<0,100	<0,010
Соединение примера 63	>10000	>449	<0,100	<0,010
Соединение примера 64	>10000	>449	43,530	4,380
Соединение примера 65	>10000	>449	<0,100	<0,010
Соединение примера 66	>10000	>449	<0,010	<0,001
Соединение примера 67	>10000	>449	1,302	0,132
Соединение примера 68	>10000	>449	2,788	0,282
Соединение примера 69	>10000	>449	0,890	0,090
Соединение примера 70	>10000	>449	0,905	0,091
Соединение примера 71	>10000	>449	0,120	0,012
Соединение примера 72	>10000	>449	0,124	0,012
Соединение примера 73	185	8	<0,100	<0,010
Соединение примера 74	13	1	<0,100	<0,010
Соединение примера 75	>10000	>449	0,950	0,097
Соединение примера 76	>10000	>449	1769,002	178,173
Соединение примера 77	>10000	>449	10,463	1,054
Соединение примера 78	>10000	>449	256,380	25,820
Соединение примера 79	>10000	>449	5,397	0,544
Соединение примера 80	>10000	>449	>10000	>1007
Соединение примера 81	>10000	>449	652,750	65,740
Соединение примера 82	>10000	>449	<0,100	<0,010
Соединение примера 83	>10000	>449	<0,100	<0,010
Соединение примера 84	4333	195	<0,100	<0,010
Соединение примера 85	>10000	>449	1257,760	126,680
Соединение примера 86	>10000	>449	<0,100	<0,010
Соединение примера 87	>10000	>449	<0,100	<0,010
Соединение примера 88	>10000	>449	<0,100	<0,010
Соединение примера 89	9457	425	<0,100	<0,010
Соединение примера 90	11084	498	<0,100	<0,010
Соединение примера 91	>10000	>449	<0,100	<0,010
Соединение примера 92	>10000	>449	0,150	0,020
Соединение примера 93	>10000	>449	0,091	0,009
Соединение примера 94	>10000	>449	<0,100	<0,010

Соединение примера 95	9439	424	0,433	0,044
Соединение примера 96	>10000	>449	15,050	1,520
Соединение примера 97	>10000	>449	1,000	0,100
Соединение примера 98	>10000	>449	9,260	0,930
Соединение примера 99	>10000	>449	0,150	0,020
Соединение примера 100	>10000	>449	2,017	0,203
Соединение примера 101	>10000	>449	0,780	0,080
Соединение примера 102	>10000	>449	1,080	0,110
Соединение примера 103	>10000	>449	3,175	0,320
Соединение примера 104	>10000	>449	10,010	1,010
Соединение примера 105	>10000	>449	3,270	0,330
Соединение примера 106	>10000	>449	0,100	0,010
Соединение примера 107	>10000	>449	0,284	0,029
Соединение примера 108	>10000	>449	1,250	0,130
Соединение примера 109	>10000	>449	0,117	0,014
Соединение примера 110	8135	365	<0,100	<0,010
Соединение примера 111	>10000	>449	0,870	0,090
Соединение примера 112	>10000	>449	0,160	0,020
Соединение примера 113	>10000	>449	0,175	0,015
Соединение примера 114	2336	105	<0,100	<0,010
Соединение примера 115	>10000	>449	2,075	0,210
Соединение примера 116	>10000	>449	1,000	0,100
Соединение примера 117	>10000	>449	1,994	0,202
Соединение примера 118	1123	50	<0,100	<0,010
Соединение примера 119	>10000	>449	17,485	1,760
Соединение примера 120	>10000	>449	131,940	13,290
Соединение примера 121	>10000	>449	26,430	2,662
Соединение примера 122	1381	62	0,110	0,010
Соединение примера 123	>10000	>449	3,520	0,354
Соединение примера 124	>10000	>449	1,474	0,131
Соединение примера 125	>10000	>449	0,843	0,086
Соединение примера 126	3888	175	0,010	0,001
Соединение примера 127	8673	389	0,027	0,003
Соединение примера 128	8886	399	1,186	0,119
Соединение примера 129	>10000	>449	1,578	0,162
Соединение примера 130	6594	296	0,256	0,028
Соединение примера 131	5705	256	1,636	0,165
Соединение примера 132	>10000	>449	0,308	0,031
Соединение примера 133	807	36	<0,010	<0,001
Соединение примера 134	>10000	>449	0,796	0,080
Соединение примера 135	>10000	>449	443,705	44,690
Соединение примера 136	>10000	>449	0,599	0,060
Соединение примера 137	>10000	>449	5,504	0,554
Соединение примера 138	>10000	>449	4,347	0,438
Соединение примера 139	9827	441	0,113	0,012
Соединение примера 140	>10000	>449	2,189	0,220
Соединение примера 141	>10000	>449	0,446	0,045
Соединение примера 142	>10000	>449	0,846	0,085

Соединение примера 143	>10000	>449	1,383	0,140
Соединение примера 144	>10000	>449	2,530	0,255
Соединение примера 145	2785	125	0,850	0,090
Соединение примера 146	7187	323	1045,545	105,305
Соединение примера 147	>10000	>449	227,870	22,950
Соединение примера 148	>10000	>449	<0,100	<0,010
Соединение примера 149	>10000	>449	3216,840	324,000
Соединение примера 150	4476	201	<0,100	<0,010
Соединение примера 151	6155	276	<0,100	<0,010
Соединение примера 152	288	13	69,758	7,027
Соединение примера 153	>10000	>449	3584,128	360,991
Соединение примера 154	>10000	>449	<0,100	<0,010
Соединение примера 155	>10000	>449	56,039	5,644
Соединение примера 156	3584	161	0,012	0,001
Соединение примера 157	>10000	>449	1,628	0,164
Соединение примера 158	>10000	>449	3,432	0,346
Соединение примера 159	>10000	>449	0,010	0,001
Соединение примера 160	>10000	>449	0,150	0,016
Соединение примера 161	>10000	>449	0,294	0,030
Соединение примера 162	>10000	>449	6,130	0,620
Соединение примера 163	>10000	>449	2,080	0,207

Таблица 1. Альфа2А и альфа2С-антагонистическая активность *in vitro*.

Действие соединений формулы I *in vivo* может быть продемонстрировано с применением фармакологических тестов, как описано в WO 03/082866.

Соединения формулы I демонстрируют альфа2С-антагонистическую активность. Таким образом, в настоящем изобретении предложены соединения для применения в качестве лекарственного средства. Также предложены соединения для применения в лечении нарушения, состояния или заболевания, при котором показан к применению альфа2С-антагонист. Кроме того, предложен способ лечения нарушения, состояния или заболевания, при котором показан к применению альфа2С-антагонист. В указанном способе эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы I вводят млекопитающему, такому как человеку, нуждающемуся в таком лечении. Также предложено применение соединений формулы I для производства лекарственного средства для лечения нарушения, состояния или заболевания, при котором показан к применению альфа2С-антагонист.

В одном варианте осуществления изобретения вышеуказанное нарушение, состояние или заболевание, при котором показан к

применению альфа2С-антагонист, являются психическим расстройством вследствие стресса, болезнью Паркинсона, депрессией, шизофренией, синдромом дефицита внимания и гиперактивности, посттравматическим стрессовым расстройством, обсессивно-компульсивным расстройством, синдромом Туретта, блефароспазмом или другими фокальными дистониями, височной эпилепсией с психозом, психозом, вызванным приемом лекарственных средств, болезнью Хантингтона, расстройством, вызванным колебанием уровней половых гормонов, паническим расстройством, болезнью Альцгеймера или умеренными когнитивными нарушениями; например, психическим расстройством вследствие стресса, болезнью Паркинсона, депрессией, шизофренией, синдромом дефицита внимания и гиперактивности, обсессивно-компульсивным расстройством или болезнью Альцгеймера; такими как психическое расстройство вследствие стресса, депрессия или шизофрения.

Репрезентативные примеры психозов, вызванных приемом лекарственных средств, включают, без ограничения перечисленным, психоз, вызванный длительным применением допаминергических средств.

Репрезентативные примеры нарушений, вызванных колебанием уровней половых гормонов, включают, без ограничения перечисленными, предменструальный синдром и приливы.

Соединения согласно настоящему изобретению могут вводить, например, энтерально, наружно или парентерально, посредством любой лекарственной формы, применимой для указанного введения и содержащей по меньшей мере одно активное соединение формулы I в фармацевтически приемлемых и эффективных количествах вместе с фармацевтически приемлемыми разбавителями, носителями и/или вспомогательными веществами, известными в уровне техники. Производство таких лекарственных форм известно в уровне техники.

Терапевтическая доза, которую предполагают вводить субъекту, нуждающемуся в лечении, изменяется в зависимости от применяемого соединения, вида, возраста и пола субъекта, подвергаемого лечению, конкретного состояния, подвергаемого лечению, а также пути и способа введения, и может быть легко определена специалистом в данной области. Таким образом,

типичная доза для перорального введения составляет от 10 нг/кг до 100 мг/кг в сутки, а для парентерального введения - от 1 нг/кг до 10 мг/кг для зрелого млекопитающего.

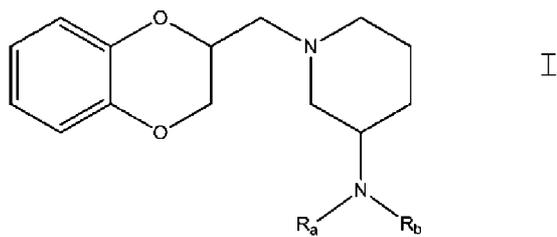
Соединения согласно настоящему изобретению вводят субъекту отдельно или в комбинации с одним или более другими активными ингредиентами, каждый в его собственной композиции, или некоторые или все активные ингредиенты объединяют в одной композиции, и/или с подходящими фармацевтическими вспомогательными веществами. Подходящие фармацевтические вспомогательные вещества включают стандартно применяемые вспомогательные вещества и технологические добавки, такие как наполнители, связующие вещества, разрыхлители, смазывающие вещества, растворители, гелеобразователи, эмульгаторы, стабилизаторы, красители и/или консерванты.

Соединения согласно настоящему изобретению включают в лекарственные формы при использовании общеизвестных способов производства лекарственных препаратов. Лекарственные формы могут быть, например, таблетками, капсулами, гранулами, суппозиториями, эмульсиями, суспензиями или растворами. В зависимости от пути введения и лекарственной формы, количество активного ингредиента в составе, как правило, может изменяться в пределах от 0,01% до 100% по весу.

Специалисту в данной области будет очевидно, что варианты осуществления, описанные в настоящем документе, могут быть изменены без отступления от концепции изобретения. Специалисту в данной области также будет известно, что настоящее описание не ограничивается конкретными раскрытыми вариантами осуществления, но, как предполагается, также охватывает модификации вариантов осуществления, которые включены в объем настоящего описания.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I:



где

R_a и R_b , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5 или 6-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее, в дополнение к атому азота, к которому R_a и R_b присоединены, 0, 1 или 2 гетероатома в кольце, каждый из которых независимо выбран из N, O и S, где указанное гетероциклическое кольцо замещено 1 заместителем R_1 , или указанное гетероциклическое кольцо замещено 2 заместителями R_1 и R_2 , или указанное гетероциклическое кольцо замещено 3 заместителями R_1 , R_2 и R_3 , или указанное гетероциклическое кольцо замещено 4 заместителями R_1 , R_2 , R_3 и R_4 , или указанное гетероциклическое кольцо замещено 5 заместителями R_1 , R_2 , R_3 , R_4 и R_5 ;

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 и R_5 независимо являются оксо, (C_1-C_6) алкилом, (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкилом, $(R_6)_2N-$, $(R_6)_2N-(C_1-C_6)$ алкилом, $(R_6)_2N-(C=O)-(C_1-C_6)$ алкилом, (C_1-C_6) алкил- $(C=O)-NR_6-(C_1-C_6)$ алкилом, цикло (C_3-C_6) алкилом, цикло (C_3-C_6) алкил (C_1-C_6) алкилом, фенилом, фенил (C_1-C_6) алкилом, гетероциклилом или гетероциклил (C_1-C_6) алкилом, где указанный фенил, цикло (C_3-C_6) алкил или гетероциклил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо является галогеном, (C_1-C_6) алкокси или (C_1-C_6) алкил- $(C=O)$;

или два из R_3 , R_4 и R_5 , присоединенные к одному атому углерода в кольце, вместе с атомом углерода в кольце, к которому они присоединены, образуют 3-членное незамещенное карбоциклическое кольцо;

или два из R_1 , R_2 , R_3 , R_4 и R_5 , присоединенные к соседним атомам углерода в кольце, вместе с атомами углерода в кольце, к которым они присоединены, образуют фенильное кольцо, 3-6-членное

насыщенное или ненасыщенное карбоциклическое кольцо или 5 или 6-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома в кольце, каждый из которых независимо выбран из N и S, где указанное фенильное кольцо, карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо незамещено, или указанное фенильное кольцо, карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо замещено 1 заместителем R_7 , или указанное фенильное кольцо, карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо замещено 2 заместителями R_7 и R_8 ;

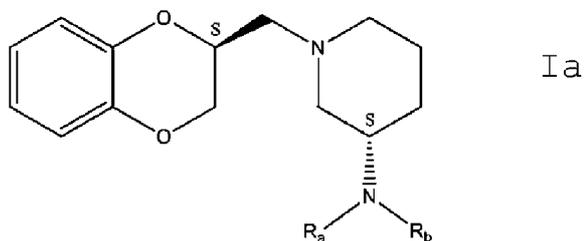
R_6 является H или (C_1-C_6) алкилом;

R_7 и R_8 независимо являются галогеном, (C_1-C_6) алкилом, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкил-S-, CN или (C_1-C_6) алкил-(C=O)- NR_6 - (C_1-C_6) алкилом;

или R_7 и R_8 , присоединенные к несмежным атомам углерода в кольце, образуют мостик;

или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир.

2. Соединение по п.1, где соединение является соединением формулы Ia:



3. Соединение по любому из пп.1 или 2, где

R_a и R_b , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5 или 6-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее, в дополнение к атому азота, к которому R_a и R_b присоединены, 0, 1 или 2 гетероатома в кольце, каждый из которых независимо выбран из N, O и S, где указанное гетероциклическое кольцо замещено 1 заместителем R_1 , или указанное гетероциклическое кольцо замещено 2 заместителями R_1 и R_2 , или указанное гетероциклическое кольцо замещено 3 заместителями R_1 , R_2 и R_3 , или указанное гетероциклическое кольцо замещено 4 заместителями R_1 , R_2 , R_3 и R_4 , или указанное гетероциклическое кольцо замещено 5 заместителями R_1 , R_2 , R_3 , R_4 и R_5 ;

R_1 является оксо,

R_2 является оксо, (C_1-C_6) алкилом, (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкилом, $(R_6)_2N-$ (C_1-C_6) алкилом, $(R_6)_2N-(C=O)-$ (C_1-C_6) алкилом, (C_1-C_6) алкил- $(C=O)-NR_6-$ (C_1-C_6) алкилом, цикло (C_3-C_6) алкилом, цикло (C_3-C_6) алкил (C_1-C_6) алкилом, фенилом, фенил (C_1-C_6) алкилом, гетероциклилом или гетероциклил (C_1-C_6) алкилом, где указанный фенил, цикло (C_3-C_6) алкил или гетероциклил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо является галогеном, (C_1-C_6) алкокси или (C_1-C_6) алкил- $(C=O)$;

R_3 является оксо, (C_1-C_6) алкилом или фенилом;

R_4 является оксо или (C_1-C_6) алкилом;

R_5 является (C_1-C_6) алкилом;

или два из R_3 , R_4 и R_5 , присоединенные к одному атому углерода в кольце, вместе с атомом углерода в кольце, к которому они присоединены, образуют 3-членное незамещенное карбоциклическое кольцо;

или два из R_1 , R_2 , R_3 , R_4 и R_5 присоединенные к соседним атомам углерода в кольце, вместе с атомами углерода в кольце, к которым они присоединены, образуют фенильное кольцо, 3-6-членное насыщенное или ненасыщенное карбоциклическое кольцо или 5 или 6-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома в кольце, каждый из которых независимо выбран из N и S, где указанное фенильное кольцо, карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо незамещено, или указанное фенильное кольцо, карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо замещено 1 заместителем R_7 , или указанное фенильное кольцо, карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо замещено 2 заместителями R_7 и R_8 ;

R_6 является H или (C_1-C_6) алкилом;

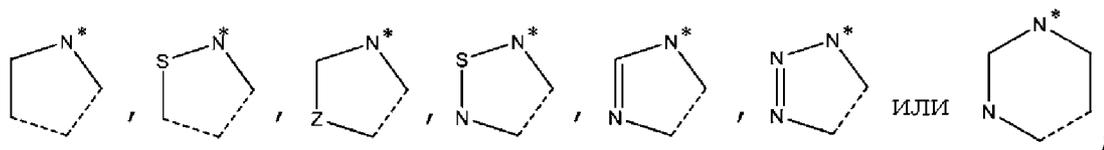
R_7 является галогеном, (C_1-C_6) алкилом, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкил-S-, CN или (C_1-C_6) алкил- $(C=O)-NR_6-$ (C_1-C_6) алкилом;

R_8 является галогеном или (C_1-C_6) алкокси;

или R_7 и R_8 , присоединенные к несмежным атомам углерода в кольце, образуют мостик.

4. Соединение по любому из пп.1-3, где R_a и R_b , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют любую из

следующих групп:

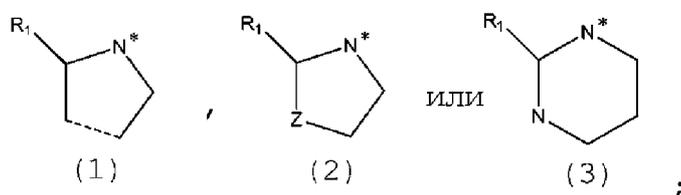


где

Z является N или O; и

атом, отмеченный *, соединен с исходной молекулярной структурой, и пунктирная линия является одинарной или двойной связью.

5. Соединение по любому из пп.1 или 2, где R_a и R_b , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют любую из следующих групп:



где

группа (1), (2) или (3) необязательно дополнительно замещена R_2 , R_3 и/или R_4 ;

Z является N или O;

R_1 является оксо;

R_2 является (C_1-C_6) алкилом, $(R_6)_2N-(C=O)-(C_1-C_6)$ алкилом, (C_1-C_6) алкил- $(C=O)-NR_6-(C_1-C_6)$ алкилом, фенилом или фенил (C_1-C_6) алкилом, где указанный фенил необязательно замещен 1 заместителем, который является галогеном или (C_1-C_6) алкокси;

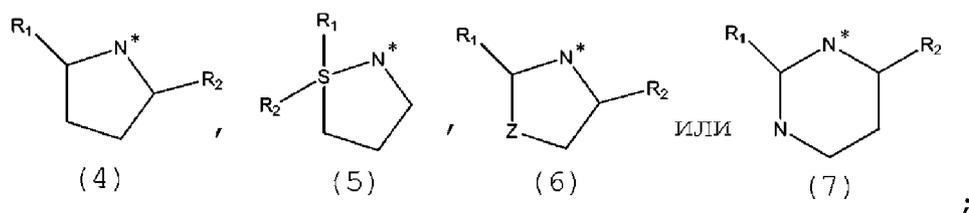
R_3 является оксо, (C_1-C_6) алкилом или фенилом;

R_4 является (C_1-C_6) алкилом;

R_6 является H или (C_1-C_6) алкилом;

атом, отмеченный *, соединен с исходной молекулярной структурой, и пунктирная линия является одинарной или двойной связью.

6. Соединение по любому из пп.1 или 2, где R_a и R_b , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют любую из следующих групп:



где

группа (4), (5), (6) или (7) необязательно дополнительно замещена R_3 , R_4 и/или R_5 ;

Z является N или O;

R_1 является оксо;

R_2 является оксо;

R_3 является (C_1-C_6) алкилом, $(R_6)_2N-(C_1-C_6)$ алкилом, $(R_6)_2N-(C=O)-(C_1-C_6)$ алкилом, цикло (C_3-C_6) алкилом, цикло (C_3-C_6) алкил (C_1-C_6) алкилом, фенилом, фенил (C_1-C_6) алкилом, гетероциклилом или гетероциклил (C_1-C_6) алкилом, где указанный фенил, цикло (C_3-C_6) алкил или гетероциклил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо является галогеном или (C_1-C_6) алкил- $(C=O)$;

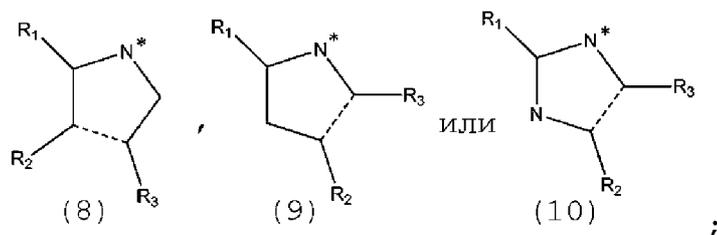
R_4 является оксо или (C_1-C_6) алкилом;

R_5 является (C_1-C_6) алкилом;

R_6 является (C_1-C_6) алкилом;

или два из R_3 , R_4 и R_5 , присоединенные к одному атому углерода в кольце, вместе с атомом углерода в кольце, к которому они присоединены, образуют 3-членное незамещенное карбоциклическое кольцо; и атом, отмеченный *, соединен с исходной молекулярной структурой.

7. Соединение по любому из пп.1 или 2, где R_a и R_b , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют любую из следующих групп:



где

группа (8), (9) или (10) необязательно дополнительно замещена R_4 ;

R_1 является оксо,

R_2 и R_3 , вместе с атомами углерода в кольце, к которым они присоединены, образуют фенильное кольцо или 5 или 6-членное ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома в кольце, каждый из которых независимо выбран из N и S, где указанное фенильное кольцо или гетероциклическое кольцо незамещено, или указанное фенильное кольцо или гетероциклическое кольцо замещено 1 заместителем R_7 , или указанное фенильное кольцо замещено 2 заместителями R_7 и R_8 ;

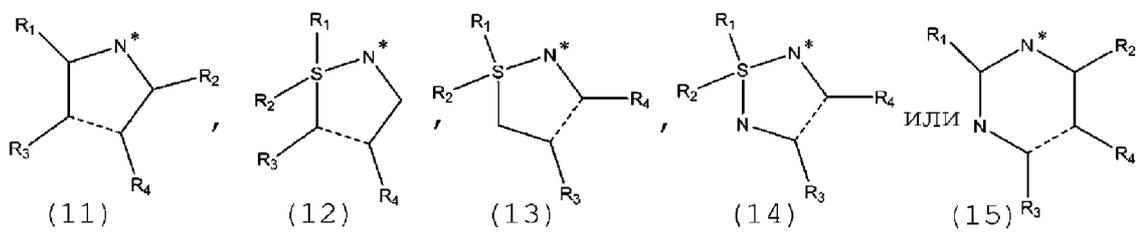
R_4 является (C_1 - C_6) алкилом или фенилом;

R_7 является галогеном, (C_1 - C_6) алкилом, (C_1 - C_6) алкокси, (C_1 - C_6) алкил-S-, CN или (C_1 - C_6) алкил-(C=O)-NH-(C_1 - C_6) алкилом;

R_8 является галогеном или (C_1 - C_6) алкокси;

атом, отмеченный *, соединен с исходной молекулярной структурой, и пунктирная линия является одинарной или двойной связью.

8. Соединение по любому из пп.1 или 2, где R_a и R_b , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют любую из следующих групп:



где

группа (11), (12), (13), (14) или (15) необязательно дополнительно замещена R_5 ;

R_1 является оксо;

R_2 является оксо;

R_3 и R_4 , вместе с атомами углерода в кольце, к которым они присоединены, образуют фенильное кольцо, 3-6-членное насыщенное или ненасыщенное карбоциклическое кольцо или 6-членное ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом в кольце, который является N, где указанное фенильное кольцо, карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо незамещено, или указанное фенильное кольцо замещено 1 заместителем R_7 , или

указанное фенильное кольцо или карбоциклическое кольцо замещено 2 заместителями R_7 и R_8 ;

R_5 является фенилом;

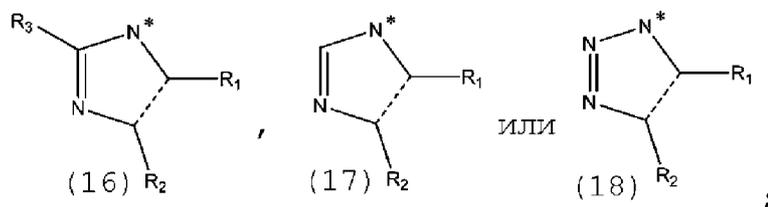
R_7 является галогеном или (C_1-C_6) алкокси;

R_8 является (C_1-C_6) алкокси;

или R_7 и R_8 , присоединенные к несмежным атомам углерода в кольце, образуют мостик;

атом, отмеченный *, соединен с исходной молекулярной структурой, и пунктирная линия является одинарной или двойной связью.

9. Соединение по любому из пп.1 или 2, где R_a и R_b , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют любую из следующих групп:



где

R_1 и R_2 , вместе с атомами углерода в кольце, к которым они присоединены, образуют фенильное кольцо или 6-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома в кольце, каждый из которых независимо выбран из N, где указанное фенильное кольцо или гетероциклическое кольцо незамещено, или указанное фенильное кольцо или гетероциклическое кольцо замещено 1 заместителем R_7 , или указанное фенильное кольцо замещено 2 заместителями R_7 и R_8 ;

R_3 является (C_1-C_6) алкилом, (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкилом или $(R_6)_2N-(C_1-C_6)$ алкилом;

R_6 является H или (C_1-C_6) алкилом;

R_7 является галогеном или (C_1-C_6) алкокси;

R_8 является галогеном; и

атом, отмеченный *, соединен с исходной молекулярной структурой, и пунктирная линия является одинарной или двойной связью.

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

((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4,4-диметилпирролидин-2-он, 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4,4-дифенил-имидазолидин-2-он, 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]-диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4-фенилимидазолидин-2-он, (3R,4R)-1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3,4-диметилпирролидин-2,5-дион, 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5,5-диэтилоксазолидин-2,4-дион, (R)-1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-3-изопропил-4-фенилимидазолидин-2-он, (S)-1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-изопропил-4-фенилимидазолидин-2-он, (R)-1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4-фенилимидазолидин-2-он, (S)-1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4-фенил-имидазолидин-2-он, 6-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]-диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он, 2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1Н-пирроло[3,4-c]пиридин-3(2Н)-он, 6-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2-(метилтио)-5Н-пирроло[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-он, 5-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-4-он, (R)-1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-метил-3-фенилпирролидин-2-он, (S)-1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-3-метил-3-фенилпирролидин-2-он, 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-3-этилимидазолидин-2-он, 2-(3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид, 5-трет-бутил-3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)оксазолидин-2-он, 3-((S)-1-((S)-2,3-

дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -5-
 изопропилоксазолидин-2-он, N-((3-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) -пиперидин-3-ил) -2-
 оксооксазолидин-5-ил) метил) ацетамид, 3-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо-[b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -5-(4-
 фторфенил) оксазолидин-2-он, 6-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -2-
 (метилтио) -6,7-дигидро-5H-пирроло [3,4-d] пиримидин-5-он, 6-((S)-
 1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-
 ил) -6,7-дигидро-5H-пирроло [3,4-d] пиримидин-5-он, 5-((S)-1-((S)-
 2,3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -1-
 метил-4,5-дигидропирроло-[3,4-c] пиразол-6(1H)-он, 2,2-диоксид 1-
 ((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) -
 пиперидин-3-ил) -1,3-дигидробензо [c] изотиазола, 1-((S)-1-((S)-
 2,3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-
 ил) индолин-2-он, 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-
 2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -4,6-дифтор-2-метил-1H-
 бензо [d] имидазол, 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1, 4] -
 диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -5,6-дифтор-2-метил-1H-
 бензо [d] имидазол, 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1, 4] -
 диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) пирролидин-2-он, 1-((S)-1-
 ((S)-2,3-дигидробензо [b] [1, 4] -диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-
 ил) -5-метилпирролидин-2-он, 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо-
 [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -3-фенилпирролидин-2-
 он, 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1, 4] -диоксин-2-
 ил) метил) пиперидин-3-ил) -4-фенилпирролидин-2-он, 1-((S)-1-((S)-
 2,3-дигидробензо [b] [1, 4] -диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-
 ил) пирролидин-2,5-дион, 2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо-
 [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -3a,4,7,7a-тетрагидро-
 1H-4,7-метаноизоиндол-1,3-(2H)-дион, 1-((S)-1-((S)-2,3-
 дигидробензо-[b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -3-метил-
 3-фенилпирролидин-2,5-дион, (R)-1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо-
 [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -3-метил-3-
 фенилпирролидин-2,5-дион, (S)-1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо-
 [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -3-метил-3-
 фенилпирролидин-2,5-дион, 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо-

[b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -1-фенил-3-азабицикло [3.1.0]-гексан-2, 4-дион, 1-((S)-1-((S)-2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -4-фенилпирролидин-2, 3-дион, 1-((S)-1-((S)-2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -4-фенил-1Н-пиррол-2(5Н)-он, 1-((S)-1-((S)-2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -4-метил-1Н-пиррол-2(5Н)-он, 1-((S)-1-((S)-2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -4-(4-фторфенил)-1Н-пиррол-2(5Н)-он, 1-((S)-1-((S)-2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -4-метил-3-фенил-1Н-пиррол-2(5Н)-он, 1-((S)-1-((S)-2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -4-(2-метоксифенил)-1Н-пиррол-2(5Н)-он формиат, 1-((S)-1-((S)-2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) имидазолидин-2-он, 1-((S)-1-((S)-2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -4, 4-диметил-имидазолидин-2-он, (R)-1-((S)-1-((S)-2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) -пиперидин-3-ил) -4-метилимидазолидин-2-он, 1-((S)-1-((S)-2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -5-метилимидазолидин-2-он, 1-((S)-1-((S)-2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -3-фенилимидазолидин-2-он, 1-((S)-1-((S)-2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -3, 4-диметилимидазолидин-2-он, 1-бензил-3-((S)-1-((S)-2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) имидазолидин-2-он, 1-((S)-1-((S)-2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -3, 4, 4-триметилимидазолидин-2-он, гидрохлорид 1-((S)-1-((S)-2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -3-(1-фенилэтил) имидазолидин-2-она, 1-((S)-1-((S)-2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) тетрагидропиримидин-2(1Н)-он, 1-((S)-1-((S)-2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -3-метил-тетрагидропиримидин-2(1Н)-он, 2-((S)-1-((S)-2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -4-метоксиизоиндолин-1-он, гидрохлорид 2-((S)-1-((S)-2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -4, 5-дифторизоиндолин-1-она, гидрохлорид

2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4-фторизоиндолин-1-она, гидрохлорид 2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1-она, формиат 2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5-метилизоиндолин-1-она, 5-хлор-2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)изоиндолин-1-он, 2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион, 2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион, гидрохлорид 2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-4-фторизоиндолин-1,3-диола, гидрохлорид 4-хлор-2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диола, 2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4-метокси-изоиндолин-1,3-дион, гидрохлорид 2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4,5-диметоксиизоиндолин-1,3-диола, 2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбонитрил, 2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5,6-диметоксиизоиндолин-1-он, 2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5-метоксиизоиндолин-1-он, 2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-6-метоксиизоиндолин-1-он, N-((2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)ацетамид, 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)хиназолин-2,4(1H,3H)-дион, 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-5-этил-1-метил-5-фенилимидазолидин-2,4-дион, 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5-метил-5-фенилимидазолидин-2,4-дион, 6-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-5,7(6H)-дион, 2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-

с] пиридин-1-он, 6-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5Н-пирроло[3,4-b]пиридин-7(6Н)-он, 6-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5Н-пирроло[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-он, 5-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4Н-пирроло-[3,4-d]тиазол-6(5Н)-он, 5-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-c]пиразол-4(1Н)-он, 2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2,3-дигидробензо[d]изотиазол-1,1-диоксид, 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-6-фтор-1Н-бензо[d]имидазол, 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-6-фтор-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол, 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2-этил-6-фтор-1Н-бензо[d]имидазол, 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-6-фтор-2-изопропил-1Н-бензо[d]имидазол, 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-6-фтор-1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)-он, 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5-фтор-1Н-бензо[d]имидазол, 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5-фтор-1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)-он, 6-хлор-1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол, 6-хлор-1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол, 5-хлор-1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол, гидрохлорид 2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)тетрагидроциклопента[с]пиррол-1,3(2Н,3аН)-диона, гидрохлорид (3аR,7аS)-2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)гексагидро-1Н-изоиндол-1,3-(2Н)-диона, гидрохлорид 2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона, 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-

ил) -3-азабицикло [3.1.0] гексан-2,4-дион, 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) -пиперидин-3-ил) -3-этилпиримидин-2,4,6(1H,3H,5H) -трион, 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) -пиперидин-3-ил) -3-метилпирролидин-2-он, диастереомер 1 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо- [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -3-метилпирролидин-2-она, диастереомер 2 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -3-метилпирролидин-2-она, 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо- [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -3,3-диметилпирролидин-2-он, 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -3-метилимидазолидин-2-он, 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо- [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) -пиперидин-3-ил) имидазолидин-2,4-дион, 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -1-метилимидазолидин-2,4-дион, 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо- [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -1-изопропил-имидазолидин-2,4-дион, 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо- [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) -пиперидин-3-ил) -1-этилимидазолидин-2,4-дион, 1-циклопентил-3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) имидазолидин-2,4-дион, 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -1-изобутилимидазолидин-2,4-дион, 1-(циклопропилметил) -3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо- [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) имидазолидин-2,4-дион, 2-(3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо- [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -2,4-диоксоимидазолидин-1-ил) -N,N-диметил-ацетамид, 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо- [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион, 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо- [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -1,5,5-триметилимидазолидин-2,4-дион, (R)-3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -5-метилимидазолидин-2,4-дион, (S)-3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -5-метил-имидазолидин-2,4-дион, 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо- [b] [1,4] диоксин-2-ил) метил) -пиперидин-3-ил) -5-фенилимидазолидин-

2,4-дион, 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-1,5-диметилимидазолидин-2,4-дион, 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-1-изопропил-5,5-диметил-имидазолидин-2,4-дион, 1-трет-бутил-3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2,4-дион, 1-бензил-3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо-[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2,4-дион, 1-циклопропил-3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2,4-дион, 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо-[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-1-(оксетан-3-ил)имидазолидин-2,4-дион, 1-(3,3-дифторциклобутил)-3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо-[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2,4-дион, 6-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо-[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-4,6-диазаспиро[2.4]гептан-5,7-дион, 6-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо-[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-4-метил-4,6-диазаспиро[2.4]гептан-5,7-дион, 2-(6-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5,7-диоксо-4,6-диазаспиро[2.4]гептан-4-ил)-N,N-диметил-ацетамид, 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-3-этилимидазолидин-2,4,5-трион, 1-циклогексил-3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2,4,5-трион, 1-циклопентил-3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)имидазолидин-2,4,5-трион, 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-3-(R)-1-фенилэтил)имидазолидин-2,4,5-трион, 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-3-фенилимидазолидин-2,4,5-трион, 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо-[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-3-изопропилимидазолидин-2,4,5-трион, 1-бензил-3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо-[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)имидазолидин-2,4,5-трион, 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-3-пропилимидазолидин-2,4,5-трион, 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-

пиперидин-3-ил) -3- (S) -1-фенилэтил) имидазолидин-2, 4, 5-трион, 1-
 трет-бутил-3- ((S) -1- ((S) -2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-
 ил) метил) пиперидин-3-ил) имидазолидин-2, 4, 5-трион, 1- ((S) -1-
 ((S) -2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) -пиперидин-3-
 ил) -3- (2- (диметиламино) этил) имидазолидин-2, 4, 5-трион, 1- ((S) -1-
 ((S) -2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-
 ил) -3- (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) имидазолидин-2, 4, 5-трион,
 дигидрохлорид 1- ((S) -1- ((S) -2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-
 ил) метил) -пиперидин-3-ил) -3- (пиперидин-4-ил) имидазолидин-2, 4, 5-
 триона, 1- ((S) -1- ((S) -2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-
 ил) метил) пиперидин-3-ил) -3- метилимидазолидин-2, 4, 5-трион, 1- (1-
 ацетилпиперидин-4-ил) -3- ((S) -1- ((S) -2, 3-дигидробензо-
 [b] [1, 4] диоксин-2-ил) -метил) пиперидин-3-ил) имидазолидин-2, 4, 5-
 трион, 1- ((S) -1- ((S) -2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-
 ил) метил) пиперидин-3-ил) -3- (пиридин-4-илметил) имидазолидин-
 2, 4, 5-трион, 1- ((S) -1- ((S) -2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-
 ил) метил) пиперидин-3-ил) -3- изобутил-имидазолидин-2, 4, 5-трион, 1-
 ((S) -1- ((S) -2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) -
 пиперидин-3-ил) -3- (пиридин-2-илметил) имидазолидин-2, 4, 5-трион,
 1- ((S) -1- ((S) -2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-
 ил) метил) пиперидин-3-ил) -3- (пиридин-3-илметил) -имидазолидин-
 2, 4, 5-трион, 1- ((S) -1- ((S) -2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-
 ил) метил) пиперидин-3-ил) -1Н-бензо [d] имидазол-2 (3Н) -он, 1- ((S) -1-
 ((S) -2, 3-дигидробензо- [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-
 ил) -1Н-бензо [d] [1, 2, 3] триазол, 2, 2-диоксид 1- ((S) -1- ((S) -2, 3-
 дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -1, 3-
 дигидробензо [c] [1, 2, 5] -тиадиазола, 1- ((S) -1- ((S) -2, 3-
 дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) -пиперидин-3-ил) -3- метил-
 1Н-бензо [d] имидазол-2 (3Н) -он, 1- ((S) -1- ((S) -2, 3-дигидробензо-
 [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) пиперидин-3-ил) -1Н-бензо [d] имидазол,
 1- ((S) -1- ((S) -2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-
 ил) метил) пиперидин-3-ил) -3- фенил-1Н-бензо [d] имидазол-2 (3Н) -он,
 1- ((S) -1- ((S) -2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-
 ил) метил) пиперидин-3-ил) -2- метил-1Н-бензо [d] имидазол, 1- ((S) -1-
 ((S) -2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-2-ил) метил) -пиперидин-3-
 ил) -2- (метоксиметил) -1Н-бензо [d] имидазол, 1- (6-хлор-1- ((S) -1-

((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-N,N-диметилметанамина, 1-(6-хлор-1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-N-метилметанамина, 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-4-фтор-1Н-бензо[d]имидазол-2(3H)-он, 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5-метокси-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин, 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-2-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин, 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин, 1-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-c]пиридин, 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)-метил)пиперидин-3-ил)-2-этил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин, 9-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-8-метил-9Н-пурин, 9-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)-пиперидин-3-ил)-9Н-пурин, 2-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-5,5-диметилизотиазолидин-1,1-диоксид или 3-((S)-1-((S)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)оксазолидин-2,4-дион.

11. Соединение по любому из пп.1-10 для применения в качестве лекарственного средства.

12. Соединение по любому из пп.1-10 для применения в лечении нарушения, состояния или заболевания, при котором показан к применению альфа₂C-антагонист.

13. Соединение по п.12, где нарушение, состояние или заболевание является психическим расстройством вследствие стресса, болезнью Паркинсона, депрессией, шизофренией, синдромом дефицита внимания и гиперактивности, посттравматическим стрессовым расстройством, обсессивно-компульсивным расстройством, синдромом Туретта, блефароспазмом или другими фокальными дистониями, височной эпилепсией с психозом, психозом, вызванным приемом лекарственных препаратов, болезнью

Хантингтона, расстройством вследствие колебания уровней половых гормонов, паническим расстройством, болезнью Альцгеймера или умеренным когнитивным нарушением.

14. Способ лечения нарушения, состояния или заболевания, при котором показан к применению альфа₂C-антагонист, где способ включает введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества по меньшей мере одного соединения по п.1.

15. Способ по п.14, где нарушение, состояние или заболевание является психическим расстройством вследствие стресса, болезнью Паркинсона, депрессией, шизофренией, синдромом дефицита внимания и гиперактивности, посттравматическим стрессовым расстройством, обсессивно-компульсивным расстройством, синдромом Туретта, блефароспазмом или другими фокальными дистониями, височной эпилепсией с психозом, психозом, вызванным приемом лекарственных препаратов, болезнью Хантингтона, расстройством вследствие колебания уровней половых гормонов, паническим расстройством, болезнью Альцгеймера или умеренным когнитивным нарушением.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение по любому из пп.1-10 и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель и/или вспомогательное вещество.

17. Фармацевтическая композиция по п.16, где композиция дополнительно содержит по меньшей мере один другой активный ингредиент.

По доверенности