

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 035185

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

- | | | | |
|---------------------------------------|------------|---------------|---|
| (45) Дата публикации и выдачи патента | 2020.05.12 | (51) Int. Cl. | <i>C07D 471/10</i> (2006.01)
<i>C07D 487/10</i> (2006.01)
<i>C07D 519/00</i> (2006.01)
<i>A61K 9/20</i> (2006.01)
<i>A61K 31/4725</i> (2006.01)
<i>A61K 31/4439</i> (2006.01)
<i>A61K 31/444</i> (2006.01)
<i>A61P 9/04</i> (2006.01)
<i>A61P 9/12</i> (2006.01)
<i>A61P 13/12</i> (2006.01)
<i>A61P 5/42</i> (2006.01) |
| (21) Номер заявки | 201790765 | | |
| (22) Дата подачи заявки | 2015.10.05 | | |

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ СПИРОДИАМИНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ АЛЬДОСТЕРОНСИНТАЗЫ

- | | |
|------------------------|-----------------------|
| (31) PCT/CN2014/088133 | (56) US-A1-2013143863 |
| (32) 2014.10.08 | WO-A1-2013033059 |

(33) CN

(43) 2017.08.31

(86) PCT/EP2015/072887

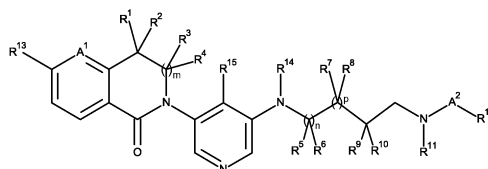
(87) WO 2016/055394 2016.04.14

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)

(72) Изобретатель:
Эби Иоганнес, Амрайн Курт Е. (CH),
Чэнь Цзюньли (CN), Хорнспергер
Бенуа (FR), Кун Бернд (CH), Лю
Юнфу, Ли Дунбо (CN), Мерки Ханс
Петер, Мартин Райнер Е., Майвег
Александр (CH), Тань Сюэфэй, У
Цзюнь, Юй Цзяньхуа (CN)

(74) Представитель:
Липатова И.И., Хмара М.В.,
Новоселова С.В., Дощечкина В.В.,
Осипов К.В., Ильмер Е.Г., Пантелеев
А.С. (RU)

(57) В изобретении предложены новые соединения общей формулы



(I)

фармацевтические композиции, включающие эти соединения, и способ их получения. Предложенные соединения являются ингибиторами альдостеронсинтазы и полезны для применения в лечении или профилактики хронического заболевания почек, застойной сердечной недостаточности, гипертонии, первичного гиперальдостеронизма и синдрома Кушинга.

B1

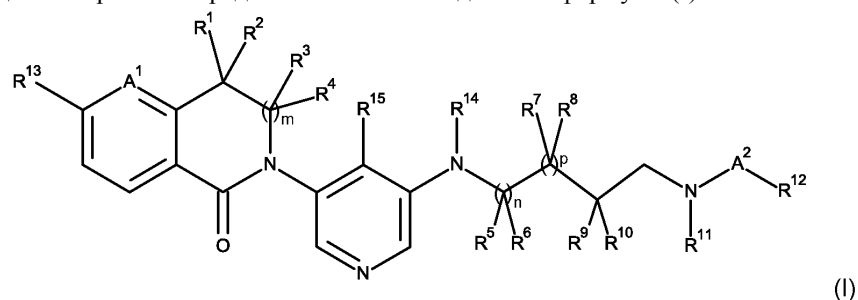
035185

035185

B1

Настоящее изобретение относится к органическим соединениям, полезным для лечения или профилактики у млекопитающих, и, в частности, к ингибиторам альдостеронсинтазы для лечения или профилактики хронического заболевания почек, застойной сердечной недостаточности, гипертонии, первичного гиперальдостеронизма и синдрома Кушинга.

В настоящем изобретении предложены новые соединения формулы (I)



(I)

где R¹, R², R³ и R⁴ независимо выбраны из H, алкила и циклоалкила или R¹ и R² вместе образуют -CH₂-CH₂-;

R⁵ и R⁶ независимо выбраны из H или алкила;

A¹ представляет собой -CH- или -N-;

A² представляет собой -C(O)- или -S(O)₂-;

R¹² представляет собой гетероарил или замещенный гетероарил, где замещенный гетероарил замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из алкила, циклоалкила, галоалкила, гидрокси, алкокси, циано и галогена;

R¹³ представляет собой галоген, циано, алкокси или галоалкокси;

R¹⁵ представляет собой H, алкил, циклоалкил или галоген;

m представляет собой 0 или 1;

R⁹ и R¹⁴ вместе образуют -CH₂-, R¹⁰ и R¹¹ вместе образуют -CH₂-, n представляет собой 1 и p представляет собой 0; или

R⁹ и R¹⁴ вместе образуют -CH₂-CH₂-, R¹⁰ и R¹¹ вместе образуют -CH₂-, n представляет собой 1 и p представляет собой 1, а R⁷ и R⁸ независимо выбраны из H или алкила; или

R⁷ и R¹⁴ вместе образуют -CH₂-, R⁸ и R¹¹ вместе образуют -CH₂-CH₂-, n представляет собой 1, p представляет собой 1, а R⁹ и R¹⁰ независимо выбраны из H или алкила;

и их фармацевтически приемлемые соли.

В настоящем документе описаны ингибиторы альдостеронсинтазы, которые имеют потенциал для защиты от повреждений органа/ткани, вызванных абсолютным или относительным избытком альдостерона. Гипертония затрагивает около 20% взрослого населения в развитых странах. У лиц 60 лет и старше этот показатель возрастает до более 60%. Страдающие от гипертонии показывают повышенный риск других физиологических осложнений, включая инсульт, инфаркт миокарда, мерцательную аритмию, сердечную недостаточность, заболевания периферических сосудов и почек. Система ренин-ангиотензин-альдостерон представляет собой путь, который связан с гипертонией, объемом и солевым балансом и, по последним данным, вносит свой вклад непосредственно в конечное повреждение органов на поздних стадиях сердечной недостаточности или заболеваний почек. Ингибиторы АСЕ (ангиотензин-превращающий фермент) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) успешно используются для повышения продолжительности и качества жизни пациентов. Эти препараты не дают максимальной защиты. У относительно большого количества пациентов АСЕ и БРА приводят к так называемому прорыву альдостерона, явлению, при котором уровень альдостерона после первоначального спада возвращается к патологическому уровню. Было показано, что вредные последствия ненадлежащего повышения уровня альдостерона (в отношении потребления соли/уровней) можно свести к минимуму блокадой альдостерона с помощью минералокортикоидных антагонистов. Прямое ингибирование синтеза альдостерона, как ожидается, обеспечит еще более надежную защиту, поскольку это также уменьшит негенотипные эффекты альдостерона как таковые.

Влияние альдостерона на Na/K транспорт приводит к увеличению реабсорбции натрия и воды и выведения калия в почках. В целом это приводит к увеличению объема крови и, следовательно, повышению артериального давления. Помимо своей роли в регуляции реабсорбции натрия почками, альдостерон может оказывать вредное воздействие на почки, сердце и сосудистую систему, особенно в условиях "высокого натрия". Было показано, что при таких условиях альдостерон приводит к повышенному окислительному стрессу, который в конечном счете может способствовать повреждению органов. Инфузия альдостерона крысам с нарушенной функцией почек (либо обработанных высокой концентрацией соли, либо с односторонней нефрэктомией) индуцирует широкий спектр травм почки, включая расширение клубочков, травмы подоцитов, интерстициальные воспаления, пролиферацию мезангиальных клеток и фиброз, проявляемый протеинурией. Более конкретно было показано, что альдостерон увеличивает экспрессию молекул адгезии ICAM-1 в почках. ICAM-1 является критически важным участником воспаления

клубочков. Аналогичным образом, было показано, что альдостерон увеличивает экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин IL-1b и IL-6, MCP-1 и остеооптин. На клеточном уровне было показано, что в фибробластах сосудов альдостерон повышал экспрессию мРНК коллагена I типа, медиатора фиброза, альдостерон также стимулирует накопление коллагена типа IV в мезангиальных клетках птиц и индуцирует экспрессию ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) в клетках гладких мышц. В целом альдостерон является ключевым гормоном, вовлеченным в повреждение почек, альдостерон играет столь же важную роль в опосредовании сердечно-сосудистого риска.

Существует достаточно доклинических доказательств того, что MR-антагонисты (антагонисты минералокортикоидного рецептора), спиронолактон и эплеренон, улучшают кровяное давление, сердечную и почечную функции в различных доклинических моделях.

Самые последние доклинические исследования подчеркивают важную роль синтазы CYP11B2 в сердечно-сосудистых и почечных заболеваниях и смертности. Ингибитор CYP11B2 FAD286 и MR антагонист спиронолактон были протестированы на крысиной модели хронического заболевания почек (высокий уровень ангиотензина II; высокий уровень соли и уни-нефроэктомия). Ангиотензин II и обработка высокой концентрацией соли вызвали альбуминурию, азотемию, реноваскулярную гипертрофию, травмы клубочков, увеличение PAI-1, и экспрессию мРНК остеооптина, а также тубулоинтерстициальный фиброз. Оба препарата предотвращают эти почечные эффекты и ослабляют сердечную и аортальную медиальную гипертрофию. После 4 недель лечения с помощью FAD286, уровень альдостерона в плазме сократился, в то время как спиронолактон увеличивал уровень альдостерона через 4 и 8 недель лечения. Аналогично, только спиронолактон, но не FAD286, увеличивает уровень ангиотензина II и стимулированную солью экспрессию мРНК PAM в аорте и сердце. В других исследованиях ингибитор CYP11B2 FAD286 улучшал кровяное давление и сердечно-сосудистую функцию и структуру у крыс с экспериментальной сердечной недостаточностью. В тех же исследованиях было показано, что FAD286 улучшает функцию и морфологию почек.

Введение перорально активного CYP11B2 ингибитора, LCI699, пациентам с первичным гиперальдостеронизмом приводит к заключению, что он эффективно ингибирует CYP11B2 у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, что позволяет значительно снизить уровни циркулирующего альдостерона и что он корректирует гипокалиемию и мягко снижает артериальное давление. Воздействие на глюкокортикоидные направления соответствовало низкой селективности соединения и скрытому ингибированию синтеза кортизола. Взятые вместе эти данные поддерживают концепцию, что ингибитор CYP11B2 может понизить неуместно высокие уровни альдостерона. Достижение хорошей селективности против CYP11B1 должно сопровождаться отсутствием нежелательных побочных эффектов на НРА (гипоталамус-гипофиз-надпочечник) направлении и будет отличать различные ингибиторы CYP11B2.

Соединения настоящего изобретения в соответствии с формулой (I) являются сильными ингибиторами CYP11B2 и обладают улучшенной селективностью по отношению к CYP11B2 по сравнению с CYP11B1, совмещенной с улучшенной метаболической стабильностью.

Объектами настоящего изобретения являются соединения формулы (I) и их вышеуказанные соли и сложные эфиры и их применение в качестве терапевтически активных веществ, способ получения указанных соединений, промежуточные соединения, фармацевтические композиции, лекарственные средства, содержащие указанные соединения, их фармацевтически приемлемые соли или сложные эфиры, применение указанных соединений, солей или эфиров для лечения или профилактики заболеваний, особенно для лечения или профилактики хронического заболевания почек, застойной сердечной недостаточности, гипертонии, первичного гиперальдостеронизма и синдрома Кушинга, и применение указанных соединений, солей или эфиров для изготовления лекарственных средств для лечения или профилактики хронического заболевания почек, застойной сердечной недостаточности, гипертонии, первичного гиперальдостеронизма и синдрома Кушинга.

Термин "алкокси" обозначает группу формулы -O-R', где R' представляет собой алкильную группу. Примеры алкоксигруппы включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси и трет-бутокси. Конкретная алкокси группа включает метокси.

Термин "алкил" обозначает одновалентную линейную или разветвленную насыщенную углеводородную группу, содержащую от 1 до 12 атомов углерода. В конкретных вариантах осуществления алкил имеет от 1 до 7 атомов углерода и в более конкретных вариантах осуществления от 1 до 4 атомов углерода. Примеры алкилов включают метил, этил, пропил и изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил и т.д. Конкретные алкильные группы включают метил, этил и изопропил.

Термин "арил" обозначает одновалентную ароматическую карбоциклическую моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую от 6 до 10 кольцевых атомов. Примеры арильной группы включают фенил и нафтил. Конкретной арильной группой является фенил.

Термин "циано" обозначает -C≡N группу.

Термин "циклоалкил" обозначает одновалентную насыщенную моноциклическую углеводородную группу из 3-10 кольцевых атомов углерода. В конкретных воплощениях изобретения циклоалкил обозначает одновалентную насыщенную моноциклическую углеводородную группу из 3-8 кольцевых атомов углерода. Примерами циклоалкилов являются циклопропил, циклобутанил, циклопентил, циклогексил

или циклогептил. Конкретной циклоалкильной группой является циклопропил.

Термин "галоалкокси" обозначает алкокси группу, где по меньшей мере один атом водорода алкокси группы заменен на одинаковые или разные атомы галогена. Термин "пергалоалкокси" обозначает алкокси группу, где все атомы водорода алкокси группы заменены на одинаковые или различные атомы галогенов. Примеры галоалкокси включают фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, трифторэтокси, трифторметилэтокси, трифтордиметилэтокси и пентафторэтокси.

Термины "галоген" и "гало" используются здесь взаимозаменяемо и обозначают фтор, хлор, бром или йод. Конкретным галогенами являются хлор и фтор. Конкретным галогеном является хлор.

Термин "гетероарил" означает одновалентную ароматическую гетероциклическую моно- или бициклическую кольцевую систему из 5-12 кольцевых атомов, содержащую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O и S, остальные кольцевые атомы являются углеродом. Примеры гетероарильных групп включают пирролил, фуранил, тиенил, имидазолил, оксазолил, тиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тетразолил, пиридинил, пиазинил, пиазолил, пиридазинил, пиримидинил, триазинил, азапиринил, изоксазолил, бензофуранил, изотиазолил, бензотиенил, индолил, изоиндолил, изобензофуранил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензоизоксазолил, бензотиазолил, бензоизотиазолил, бензооксадиазолил, бензотиадиазолил, бензотриазолил, пуринил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил или хиноксалинил. Конкретными гетероарилами являются имидазолил, оксазолил, пиридинил, пиазинил, пиазолил, пиридазинил, пиримидинил, изоксазолил. Конкретным гетероариллом является пиазолил.

Термин "гидрокси" обозначает -ОН группу.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований или свободных кислот, которые не являются биологически или иным образом нежелательными. Соли образованы с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п., предпочтительно соляная кислота, и органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, коричневая кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, N-ацетилцистеин и т.п. Кроме того, эти соли могут быть получены путем добавления неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. Соли, полученные из неорганических оснований, включают, без ограничения, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция и магния и т.п. Соли, полученные из органических оснований, включают, без ограничения, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая природные замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы, такие как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, лизин, аргинин, N-этилпиперидин, пиперидин, полиаминовые смолы и т.п. Конкретными фармацевтически приемлемыми солями соединений формулы (I) являются соли соляной кислоты, соли метансульфоновой кислоты и соли лимонной кислоты.

Термин "фармацевтически приемлемые эфиры" означает, что соединения общей формулы (I) могут быть дериватизированы по функциональным группам с получением производных, которые способны превратиться обратно в исходные соединения в условиях *in vivo*. Примеры таких соединений включают физиологически приемлемые и метаболически лабильные эфирные производные, такие как метоксиметилловые эфиры, метилтиометилловые эфиры и пивалоилоксиметилловые эфиры. Дополнительно, любые физиологически приемлемые эквиваленты соединений общей формулы (I), аналогичные метаболически лабильным эфирам, которые способны превращаться в исходные соединения общей формулы (I) *in vivo*, включены в объем настоящего изобретения.

Термин "защитная группа" обозначает группу, которая селективно блокирует реакционноспособный участок в многофункциональном соединении таким образом, что химическая реакция может быть проведена селективно в другом незащищенном реакционноспособном участке, в значении обычно связанном с ним в синтетической химии. Защитные группы могут быть удалены на соответствующей стадии. Типичные защитные группы представляют собой аминозащитные группы, карбоксизащитные группы или гидроксизащитные группы. Конкретные защитные группы представляют собой трет-бутоксикарбонил (BOC), бензилоксикарбонил (CBZ), флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc) и бензил (Bn). Дополнительно, конкретными защитными группами являются трет-бутоксикарбонил (BOC) и флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc). Более конкретной защитной группой является трет-бутоксикарбонил (BOC).

Сокращение мкМ означает микромоль и является эквивалентным обозначению μM .

Соединения по настоящему изобретению могут также содержать неестественные пропорции атомных изотопов одного или более атомов, которые составляют такие соединения. Например, настоящее изобретение также включает меченные изотопами варианты настоящего изобретения, которые идентичны приведенным в настоящем документе, за исключением того, что один или более атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от преобладающей атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе атомов. Все изотопы любого конкретного атома или

элемента, как указано, рассматриваются в рамках соединения по изобретению и их применения. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора и йода, например ^2H ("D"), ^3H ("T"), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I . Некоторые меченные изотопами соединения по настоящему изобретению (например, меченные ^3H или ^{14}C) являются полезными для анализа тканевого распределения соединений и/или субстрата. Тритий (^3H) и углерод-14 (^{14}C) изотопы полезны для облегчения их получения и обнаружения. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (например, ^2H), может давать определенные терапевтические преимущества, заключающиеся в большей метаболической стабильности (например, увеличение в естественных условиях периода полураспада или снижение необходимой дозировки) и, следовательно, может быть предпочтительным в некоторых обстоятельствах. Позитронно излучающие изотопы, такие как ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C и ^{18}F , полезны для исследования позитронно-эмиссионной томографией (ПЭТ) для изучения занятости рецептора субстратом. Меченные изотопами соединения настоящего изобретения могут быть получены в соответствии со способами, аналогичными описанным в схемах и/или в примерах, данных ниже, используя меченный изотопом реагент вместо немеченного изотопом реагента. В частности, соединения формулы (I), где один или более атом Н заменен на атом ^2H , также являются воплощением настоящего изобретения.

Соединение формулы (I) может содержать несколько асимметричных центров и может присутствовать в форме оптически чистых энантиомеров, смесей энантиомеров, таких как, например, рацематы, смесей диастереоизомеров, диастереоизомерных рацематов или смесей диастереоизомерных рацематов.

Согласно правилам Кана-Ингольда-Прелога асимметричный атом углерода может быть "R" или "S" конфигурации.

Также воплощением настоящего изобретения являются соединения в соответствии с формулой (I), как здесь описано, и их фармацевтически приемлемые соли или эфиры, в частности соединения в соответствии с формулой (I), как здесь описано, и их фармацевтически приемлемые соли, более конкретно, соединения в соответствии с формулой (I), как здесь описано.

Также воплощением настоящего изобретения являются соединения в соответствии с формулой (I), как здесь описано, где R^1 и R^2 представляют собой алкил или R^1 и R^2 вместе образуют $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

Конкретным воплощением настоящего изобретения являются соединения в соответствии с формулой (I), как здесь описано, где R^1 и R^2 представляют собой алкил.

Другим воплощением настоящего изобретения являются соединения в соответствии с формулой (I), как здесь описано, где R^3 и R^4 представляют собой Н.

Также воплощением настоящего изобретения являются соединения в соответствии с формулой (I), как здесь описано, где R^{13} представляет собой галоген.

Дополнительным воплощением настоящего изобретения являются соединения в соответствии с формулой (I), как здесь описано, где R^{15} представляет собой Н.

Другим конкретным воплощением настоящего изобретения являются соединения в соответствии с формулой (I), как здесь описано, где A^1 представляет собой $-\text{CH}-$.

Также конкретным воплощением настоящего изобретения являются соединения в соответствии с формулой (I), как здесь описано, где A^2 представляет собой $-\text{C}(\text{O})-$.

Другим воплощением настоящего изобретения являются соединения в соответствии с формулой (I), как здесь описано, где R^9 и R^{14} вместе образуют $-\text{CH}_2-$, R^{10} и R^{11} вместе образуют $-\text{CH}_2-$, n представляет собой 1 и p представляет собой 0.

Другим конкретным воплощением настоящего изобретения являются соединения в соответствии с формулой (I), как здесь описано, где гетероарильная группа из R^{12} выбрана из имидазолила, изоксазолила, оксазолила, пиазанила, пиазолила, пиридазинила, пиридинила и пиримидинила.

Другим воплощением настоящего изобретения являются соединения в соответствии с формулой (I), как здесь описано, где R^{12} представляет собой пиазолил, замещенный алкилом, или пиридинил, замещенный алкилом.

Конкретным воплощением настоящего изобретения являются соединения в соответствии с формулой (I), как здесь описано, где R^{12} представляет собой пиазолил, замещенный алкилом.

Конкретные примеры соединений формулы (I), как здесь описано, выбраны из

5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(1-метилпиазол-4-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиарил]изоиндолин-1-она;

5-хлор-2-[5-[2-(1-этилпиазол-4-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиарил]-3,3-диметилизиндолин-1-она;

5-хлор-2-[5-[2-(1-изопропилпиазол-4-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиарил]-3,3-диметилизиндолин-1-она;

5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(1-метилимидазол-2-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиарил]изоиндолин-1-она;

5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(2-метилпиазол-3-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиарил]изоиндолин-1-она;

5-хлор-2-[5-[2-(3-метоксипиразин-2-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-3,3-диметилизоиндолин-1-она;

5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(пиразин-2-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-изоиндолин-1-она;

5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(5-метилизоксазол-4-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-она;

5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(пиримидин-5-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-изоиндолин-1-она;

5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(4-метилоксазол-5-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-она;

5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(оксазол-4-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-изоиндолин-1-она;

5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(2-метилоксазол-5-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-она;

5-хлор-2-[5-[2-(2,4-диметилоксазол-5-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-3,3-диметилизоиндолин-1-она;

5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(2-метилоксазол-4-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-она;

2-[6-[5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксоизоиндолин-2-ил)-3-пиридил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбонил]пиридин-3-карбонитрила;

5-хлор-2-[5-[2-(5-хлор-2-метилпиримидин-4-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-3,3-диметилизоиндолин-1-она;

5-хлор-2-[5-[2-(4,6-диметилпиримидин-5-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-3,3-диметилизоиндолин-1-она;

5-хлор-2-[5-[2-(2,4-диметилпиридин-3-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-3,3-диметилизоиндолин-1-она;

3-[6-[5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксоизоиндолин-2-ил)-3-пиридил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбонил]пиридин-4-карбонитрила;

(3S или 3R)-5-хлор-2-[5-[2-(1-этилпиразол-4-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-3-метилизоиндолин-1-она;

(3R или 3S)-5-хлор-2-[5-[2-(1-этилпиразол-4-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-3-метилизоиндолин-1-она;

6-хлор-2-[5-[2-(1-метилпиразол-4-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-3,4-дигидроизохинолин-1-она;

(3R или 3S)-5-хлор-3-метил-2-[4-метил-5-[2-(1-метилпиразол-4-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-она;

(3S или 3R)-5-хлор-3-метил-2-[4-метил-5-[2-(1-метилпиразол-4-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-она;

5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[7-(1-метилпиразол-4-карбонил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-она;

5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[7-(4-метилпиридин-3-карбонил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-она;

5-хлор-2-[5-[7-(1-этилпиразол-4-карбонил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил]-3-пиридил]-3,3-диметилизоиндолин-1-она;

5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(1-метилпиразол-4-карбонил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-она;

5-хлор-2-[5-[2-(1-этилпиразол-4-карбонил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил]-3-пиридил]-3,3-диметилизоиндолин-1-она;

5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(4-метилпиридин-3-карбонил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-она;

и их фармацевтически приемлемые соли.

Дополнительные конкретные примеры соединений формулы (I), как здесь описано, выбраны из 5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(1-метилпиразол-4-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-она;

5-хлор-2-[5-[2-(1-этилпиразол-4-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-3,3-диметилизоиндолин-1-она;

5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(4-метилпиридин-3-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-она;

2-[5-[2-(1-этилпиразол-4-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-3,3-диметил-1-оксоизоиндолин-5-карбонитрила;

2-метокси-7,7-диметил-6-[5-[2-(1-метилпиразол-4-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]пирроло[3,4-b]пиридин-5-она;

5'-хлор-2'-[5-[2-(1-метилпиразол-4-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]спиро-[циклопропан-1,3'-изоиндолин]-1'-она;

5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[7-(1-метилпиразол-4-карбонил)-2,7-diazаспиро[3.5]нонан-2-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-она;

5-хлор-2-[5-[7-(1-этилпиразол-4-карбонил)-2,7-diazаспиро[3.5]нонан-2-ил]-3-пиридил]-3,3-диметилизоиндолин-1-она;

5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(1-метилпиразол-4-карбонил)-2,7-diazаспиро[3.5]нонан-7-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-она,

и их фармацевтически приемлемые соли.

Способы получения соединений формулы (I), как здесь описано, являются объектами настоящего изобретения.

Получение соединений формулы (I) по настоящему изобретению может быть проведено последовательными или конвергентными путями синтеза. Синтезы по изобретению показаны на следующих общих схемах. Навыки, необходимые для проведения реакции и очистки полученных продуктов, известны специалистам в данной области техники. В случае, если во время реакции получают смесь энантиомеров или диастереоизомеров, эти энантиомеры или диастереоизомеры могут быть разделены с помощью способов, описанных здесь, или способами, известными специалисту в данной области, такими как, например, хиральная хроматография или кристаллизация. Заместители и индексы, используемые в следующем описании способов, имеют значения, указанные здесь.

Следующие сокращения используются в настоящем тексте:

AcOH = уксусная кислота,

BOC = трет-бутилоксикарбонил,

BuLi = бутиллитий,

CDI = 1,1-карбонилдиимидазол,

ДХМ = дихлорметан,

DBU = 2,3,4,6,7,8,9,10-октагидропиримидо[1,2-а]азепин,

DCE = 1,2-дихлорэтан,

DIBALH = ди-изо-бутилалюминия гидрид,

DCC = N,N'-дициклогексилкарбодиимид,

DMA = N,N-диметилацетамид,

DMAP = 4-диметиламинопиридин,

ДМФ = N,N-диметилформамид,

EDCI = N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорид,

EtOAc = этилацетат,

EtOH = этанол,

Et₂O = диэтиловый эфир,

Et₃N = триэтиламин,

экв = эквиваленты,

HATU = O-(7-забензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат,

ВЭЖХ = высокоэффективная жидкостная хроматография,

НОВТ = 1-гидроксibenзотриазол,

Основание Хунига = iPr₂NEt = N-этилдиизопропиламин,

IPC = производственный контроль,

LAN = алюмогидрид лития,

LDA = диизопропиламид лития,

LiBH₄ = борогидрид лития,

MeOH = метанол,

NaBH₃CN = цианоборогидрид натрия,

NaBH₄ = борогидрид натрия,

NaI = йодид натрия,

Red-Al = натрия бис-(2-метоксиэтокси)алюмогидрид,

КТ = комнатная температура,

TBDMSCl = трет-бутилдиметилсилила хлорид,

ТФУ = трифторуксусная кислота,

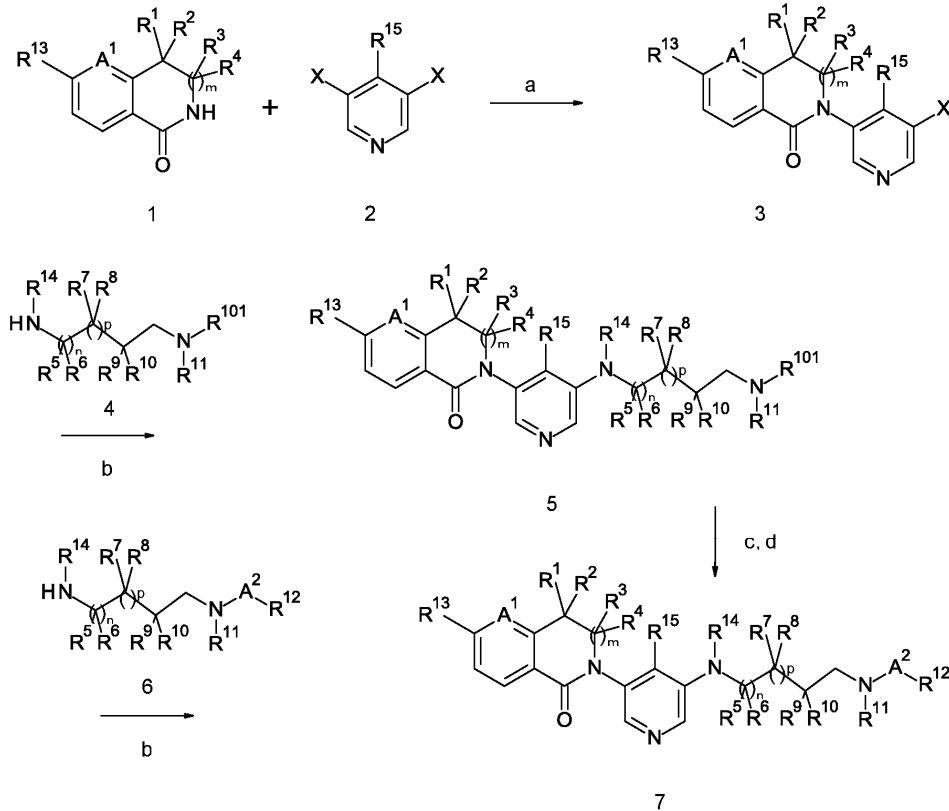
ТГФ = тетрагидрофуран,

колич. = количественный.

Галоген или трифлат, предпочтительно йодозамещенные пиридиновые соединения 2 или 8, взаимодействуют с ариллактамами 1 в растворителях, таких как 1,4-диоксан, в присутствии йодида меди(I), карбоната калия или цезия или фосфата калия, хелатирующего 1,2-диаминосоединения, такого как N,N'-диметилэтилендиамин или транс-1,2-диаминоциклогексан или хелатирующего бета-кето-эфирного соединения такого как 2-изобутирилциклогексанон, при повышенных температурах, возможно с нагреванием в микроволновой печи с образованием лактам-замещенных гетероциклических соединений 3 и 5,

как описано на схемах 1a и 1b (стадия а). Аминосоединения 4 или 6 (соединения, которые известны или могут быть легко получены способами, известными в уровне техники) взаимодействуют с замещенными пиридиновыми соединениями 3 в аналогичных условиях, используемых на стадии а (стадия b), или предпочтительно с использованием условий реакции 'Бухвальда', например с использованием катализаторов, таких как Pd(OAc)₂ и хелатирующих лигандов, таких как Ксантофос, в присутствии основания, такого как t-BuONa, в растворителях, таких как диоксан, при повышенной температуре, давая соединения 5 или 7. Соединение 5 с R¹⁰¹ в качестве защитной группы, например группы Boc, может быть затем конвертировано в соединения 7 удалением защитной группы R¹⁰¹ и взаимодействием с подходящим активированным карбоксильным или сульфонильным соединением (стадия с, d; схемы 1a и 1b).

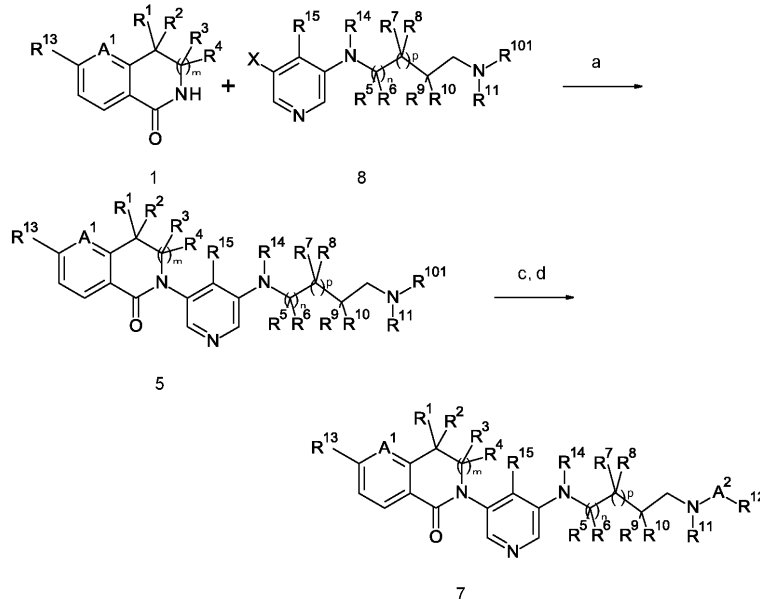
Схема 1a



X = галоген или OSO₂CF₃;

R¹⁰¹ = подходящая защитная группа.

Схема 1b



X = галоген или OSO₂CF₃;

R¹⁰¹ = подходящая защитная группа или A²-R¹².

Карбаматы 101 (схема 2а) взаимодействуют с полифосфорной кислотой при повышенной температуре (например, 100-180°C) с образованием лактампроизводных 102 (стадия а). Трифторацетамиды 103 могут быть циклизованы до 2,2,2-трифтор-этановых соединений 104 посредством обработки с помощью параформальдегида в смеси концентрированной серной кислоты и уксусной кислоты, предпочтительно при околокомнатной температуре (стадия б). Удаление трифторацетильной группы посредством обработки с помощью, например, гидроксида калия в растворителе, таком как этанол, при околокомнатных температурах дает вторичные аминосоединения 105 (стадия с). Окисление вторичных аминосоединений 105, например, с помощью диацтоксид(III)бензола и бромида калия, предпочтительно в воде, дает лактам-соединения 102 (стадия d). взаимодействие соединений 106 (схема 2b) с реагентом Гриньяра R^1MgX в растворителе, таком как ТГФ, предпочтительно около 0°C дает аддукты 107 (стадия е). Последующая обработка триэтилсианом и эфиром трехфтористого бора в растворителе, таком как дихлорметан и в температурном диапазоне предпочтительно между -25°C и КТ дает соединения 108 (стадия f). Введение метоксибензильной защитной группы в соединения 109 (например, посредством обработки с помощью натрия бис-(триметилсилил)амида и 1-бромометил-4-метоксибензола в ТГФ между 0°C и КТ) дает защищенные соединения 110 (стадия g); аналогично, метоксибензильная защитная группа может быть введена в соединения 108. Альтернативно, соединения 110 могут быть получены из галометильных соединений 115 посредством взаимодействия с п-метоксибензиламином в растворителях, таких как ТГФ около КТ (стадия m). Обработка соединений 108 несущих дополнительную метоксибензильную защитную группу или соединений 110 основанием, таким как гидрид натрия, в растворителе, таком как ТГФ, и затем алкилгалидом, мезилатом или тозилатом, предпочтительно между КТ и температурой кипения растворителя дает соединения 111с одной или двумя R^1 и R^2 группами, отличающимися от водорода (стадия h). Альтернативно, обработка соединений 108, несущих дополнительную метоксибензильную защитную группу, или соединений 110 основанием, таким как NaH, LDA или LiHMDS, в растворителях, таких как ДМФ, тетрагидрофуран или 1,2-диметоксиэтан и затем одним или последовательно двумя различными алкилгалидами, мезилатами или тозилатами, предпочтительно между -78°C и температурой кипения растворителя дает соединения 111 со структурно различными или структурно идентичными R^1 и R^2 группами (стадия h). Удаление защитной группы, например, посредством обработки трифторуксусной кислотой при повышенной температуре дает соединения 112 (стадия i). Обработка соединений 110 основанием, таким как гидрид натрия в растворителе, таком как ТГФ и затем с помощью альфа, омега дигалогэтаном, например 1,2-дибромэтаном, предпочтительно между КТ и температурой кипения растворителя дает спиросоединения 113 (стадия k) и после следующего далее удаления защитной группы спиросоединения 114 (стадия l).

Альтернативно (схема 2с), соединения 117 с R^1 и R^2 , представляющими собой алкильные группы, могут быть получены из цианосоединений 116 и подходящих реагентов Гриньяра либо посредством добавления двух различных реагентов последовательно или одного реагента Гриньяра в избытке (для получения соединений с идентичными радикалами R^1 и R^2), предпочтительно в присутствии тетраизопророксида титана в растворителях, таких как ТГФ, предпочтительно в температурном диапазоне между 0°C и КТ (стадия n). Соединения 117 с $R^1 = H$ и R^2 , представляющим собой алкильную группу, могут быть получены из цианосоединений 116 и подходящих реагентов Гриньяра в растворителях, таких как ТГФ, предпочтительно в температурном диапазоне между 0°C и КТ (стадия n) с последующим восстановлением имида, образованного с помощью борогидрида натрия, например, в метаноле около КТ (стадия n). Соединения 119 получают из соединений 117 посредством взаимодействия сначала с этилмагния бромидом и тетраизопророксидом титана в растворителях, таких как ТГФ, предпочтительно в температурном диапазоне между -78°C и КТ, с последующей обработкой с помощью $BF_3 \cdot Et_2O$ (стадия p). Соединения 117 и 119 подвергаются замыканию кольца посредством взаимодействия с катализатором, таким как дихлор[1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II), в растворителях, таких как ДМФ, в присутствии основания, такого как iPr_2Net , предпочтительно в температурном диапазоне между приблизительно 100°C и 150°C в автоклаве в присутствии монооксида углерода с образованием соединений 118 и 120 (стадия o).

Схема 2a

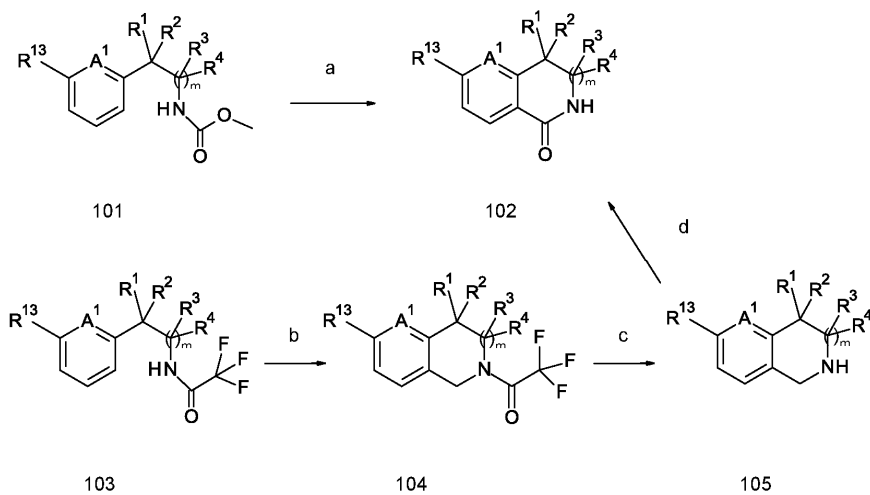
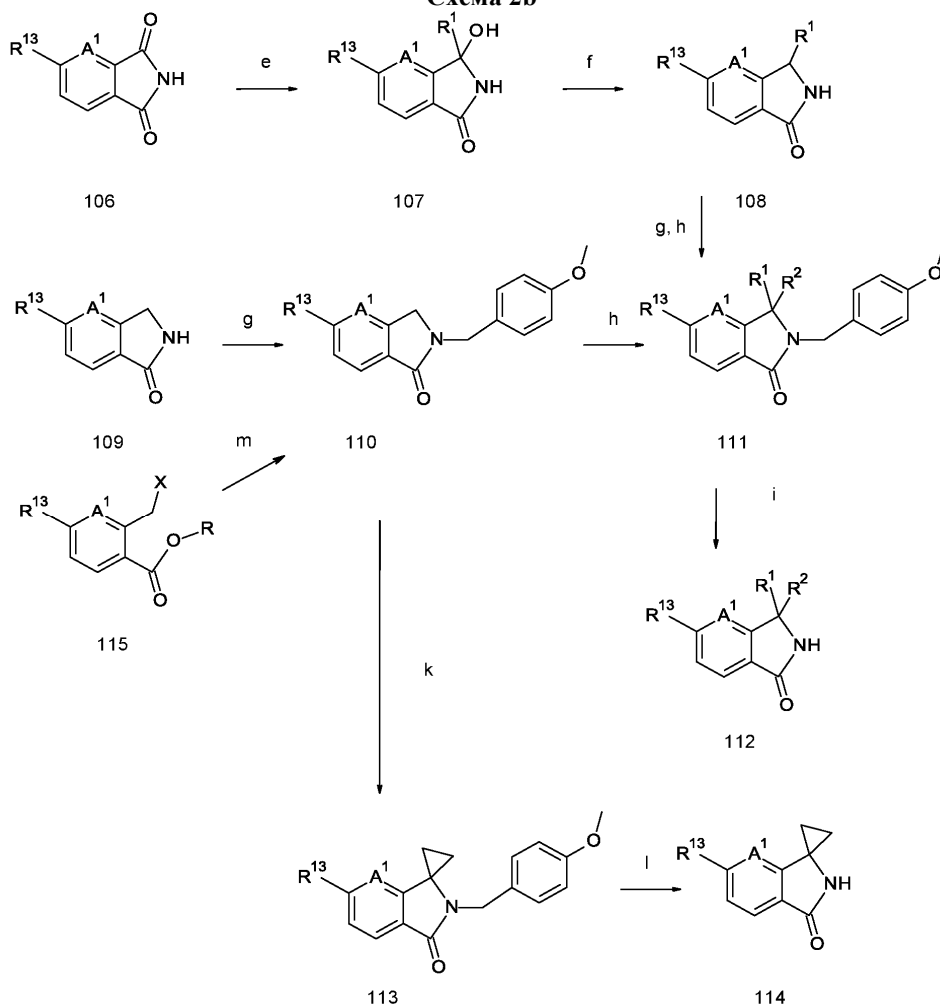
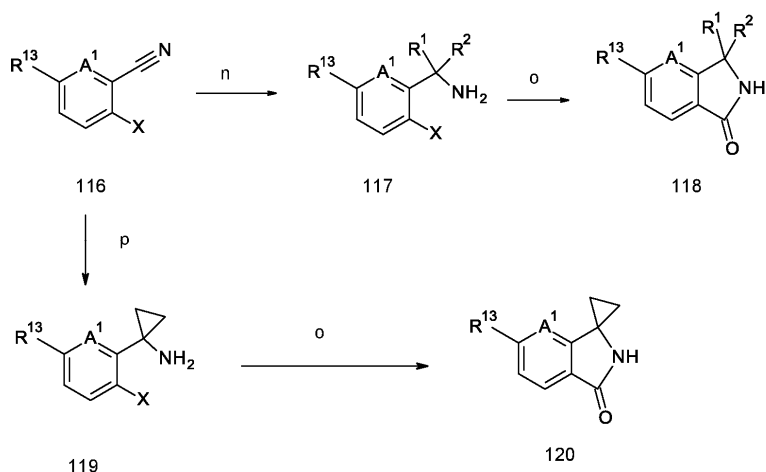


Схема 2b



X = галоген или OSO_2CF_3 ;
R = алкил.

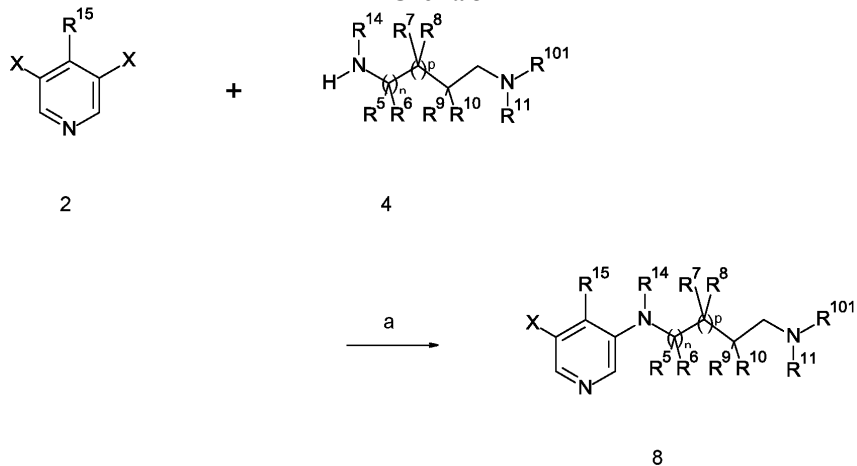
Схема 2с



X = галоген или OSO_2CF_3 .

Галоген- или трифлат-замещенные соединения 8 могут быть получены посредством взаимодействия аминсоединений 4 с ди-гало- или ди-трифлат-замещенных пиридинов 2 с использованием условий, как описано на схемах 1 (стадия а), (схема 3).

Схема 3

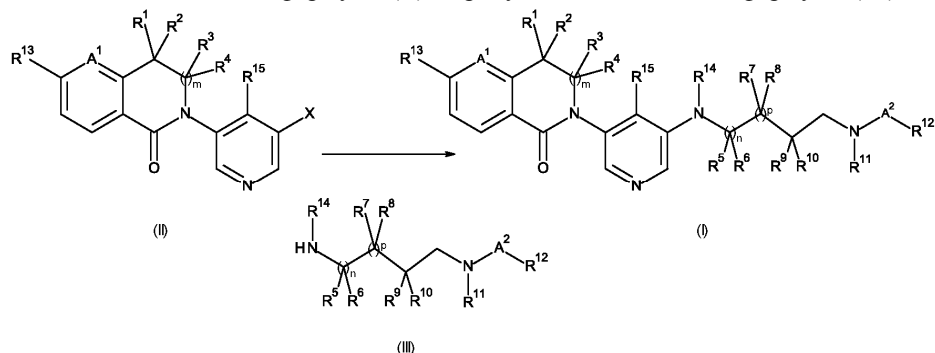


X = галоген или OSO_2CF_3 ;

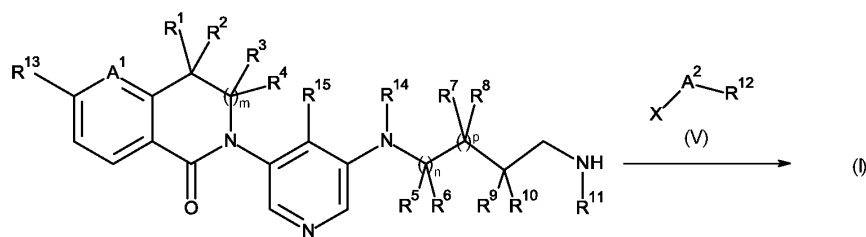
R^{101} = подходящая защитная группа или $\text{A}^2\text{-R}^{12}$.

Также воплощением настоящего изобретения является способ получения соединения формулы (I), как определено выше, содержащий:

а) взаимодействие соединения формулы (II) в присутствии соединения формулы (III)



или б) взаимодействие соединения формулы (IV) в присутствии соединения формулы (V)



где $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, A^1, A^2, m, n$ и p являются такими, как здесь описано, а X на стадии а) представляет собой галоген или трифлат и представляет собой галоген на стадии б).

В частности, на стадии а) в присутствии йодида меди(I), карбоната калия или цезия или фосфата калия, хелатирующее 1,2-диамино соединение, такое как N,N'-димилэтилендиамин или транс-1,2-диаминоциклогексан или хелатирующее бета-кето-эфирное соединение, такое как 2-изобутирилциклогексанон, при повышенных температурах, предпочтительно с помощью нагревания микроволновым излучением и в растворителях, таких как 1,4-диоксан.

В частности, на стадии б), в присутствии оснований, такого как триэтиламин, в растворителе, таком как дихлорметан при температуре между -10°C и КТ.

Также объектом настоящего изобретения является соединение в соответствии с формулой (I), как здесь описано, для применения в качестве терапевтически активного вещества.

Аналогично, объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая соединение в соответствии с формулой (I) как здесь описано, и терапевтически инертный носитель.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения в соответствии с формулой (I), как здесь описано, для лечения или профилактики хронического заболевания почек, застойной сердечной недостаточности, гипертонии, первичного гиперальдостеронизма и синдрома Кушинга.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения в соответствии с формулой (I), как здесь описано, для лечения или профилактики диабетической нефропатии.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения в соответствии с формулой (I), как здесь описано, для лечения или профилактики фиброза почек или сердца.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения в соответствии с формулой (I), как здесь описано, для лечения или профилактики хронического заболевания почек.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения в соответствии с формулой (I), как здесь описано, для лечения или профилактики застойной сердечной недостаточности.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения в соответствии с формулой (I), как здесь описано, для лечения или профилактики гипертонии.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения в соответствии с формулой (I), как здесь описано, для лечения или профилактики первичного гиперальдостеронизма.

Конкретным воплощением настоящего изобретения является соединение в соответствии с формулой (I), как здесь описано, для лечения или профилактики хронического заболевания почек, застойной сердечной недостаточности, гипертонии, первичного гиперальдостеронизма и синдрома Кушинга.

Также конкретным воплощением настоящего изобретения является соединение в соответствии с формулой (I), как здесь описано, для лечения или профилактики диабетической нефропатии.

Другим конкретным воплощением настоящего изобретения является соединение в соответствии с формулой (I), как здесь описано, для лечения или профилактики фиброза почек или сердца.

Также конкретным воплощением настоящего изобретения является соединение в соответствии с формулой (I), как здесь описано, для лечения или профилактики хронического заболевания почек.

Также конкретным воплощением настоящего изобретения является соединение в соответствии с формулой (I), как здесь описано, для лечения или профилактики застойной сердечной недостаточности.

Также конкретным воплощением настоящего изобретения является соединение в соответствии с формулой (I), как здесь описано, для лечения или профилактики гипертонии.

Также конкретным воплощением настоящего изобретения является соединение в соответствии с формулой (I), как здесь описано, для лечения или профилактики первичного гиперальдостеронизма.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения в соответствии с формулой (I), как здесь описано, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики хронического заболевания почек, застойной сердечной недостаточности, гипертонии, первичного гиперальдостеронизма и синдрома Кушинга.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения в соответствии с формулой (I), как здесь описано, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики диабетической нефропатии.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения в соответствии с формулой (I), как здесь описано, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики фиброза почек или сердца.

Также воплощением настоящего изобретения является применение соединения в соответствии с формулой (I), как здесь описано, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики хронического заболевания почек.

Также воплощением настоящего изобретения является применение соединения в соответствии с формулой (I), как здесь описано, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики застойной сердечной недостаточности.

Также воплощением настоящего изобретения является применение соединения в соответствии с формулой (I), как здесь описано, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики гипертонии.

Также воплощением настоящего изобретения является применение соединения в соответствии с формулой (I), как здесь описано, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики первичного гиперальдостеронизма.

Также объектом настоящего изобретения является способ лечения или профилактики хронического заболевания почек, застойной сердечной недостаточности, гипертонии, первичного гиперальдостеронизма и синдрома Кушинга, который включает введение эффективного количества соединения в соответствии с формулой (I), как здесь описано.

Также объектом настоящего изобретения является способ лечения или профилактики диабетической нефропатии, который включает введение эффективного количества соединения в соответствии с формулой (I), как здесь описано.

Также объектом настоящего изобретения является способ лечения или профилактики фиброза почек или сердца, который включает введение эффективного количества соединения в соответствии с формулой (I), как здесь описано.

Также воплощением настоящего изобретения является способ лечения или профилактики хронического заболевания почек, который включает введение эффективного количества соединения в соответствии с формулой (I), как здесь описано.

Также воплощением настоящего изобретения является способ лечения или профилактики застойной сердечной недостаточности, который включает введение эффективного количества соединения в соответствии с формулой (I), как здесь описано.

Также воплощением настоящего изобретения является способ лечения или профилактики гипертонии, который включает введение эффективного количества соединения в соответствии с формулой (I), как здесь описано.

Также воплощением настоящего изобретения является способ лечения или профилактики первичного гиперальдостеронизма, который включает введение эффективного количества соединения в соответствии с формулой (I), как здесь описано.

Также воплощением настоящего изобретения является соединение формулы (I), как здесь описано, полученное в соответствии с любым из описанных здесь способов.

Методика анализа

В настоящем анализе использовалась клеточная линия G-402 в качестве клеток-хозяев для эктопической экспрессии (транзientной или стабильной) ферментов семейства CYP11. В частности, авторами изобретения были разработаны стабильные G-402 клетки, эктопически экспрессирующие CYP11B1 человека, CYP11B2 человека, CYP11A1 человека, CYP11B1 яванского макака или CYP11B2 яванского макака. Важно отметить, что идентифицированная клеточная линия G-402 экспрессирует кофакторы (адренородоксин и адренородоксинредуктазу), важные для активности семейства CYP11, и не было обнаружено никакой ферментативной активности, релевантной семейству CYP11 (по сравнению с клетками H295R) в указанных клетках. Таким образом, клеточная линия G-402 является уникально подходящей в качестве клеток-хозяев для эктопической экспрессии ферментов семейства CYP11.

G-402 клетки могут быть получены из ATCC (CRL-1440), и они первоначально получены из почечной лейкомиобластомы.

Экспрессионные плазмиды содержат ORF (открытую рамку считывания) как для CYP11B1 или CYP11B2 человека/макак под контролем подходящего промотора (CMV-промотор), так и для подходящего резистентного маркера (неомицин). С использованием обычных методик экспрессионную плазмиду трансфицировали в клетки G-402 и затем эти клетки отобрали на экспрессию данных резистентных маркеров. Затем отобрали индивидуальные клетки-клоны и протестировали их на наличие требуемой ферментативной активности с использованием 11-деоксикортикостерона (Cyp11B2) или 11-деоксикортизола (Cyp11B1) в качестве субстрата.

G-402 клетки, экспрессирующие CYP11 конструкторы, были получены, как описано выше, и хранились в модифицированной среде McCoy's 5a, каталожный номер ATCC No. 30-2007, содержащей 10% ФБС и 400 мкг/мл G418 (генетицин) при 37°C в атмосфере 5% CO₂/95% воздуха.

Анализ клеточных ферментов проводили в среде DMEM/F12, содержащей 2,5% эмбриональной телячьей сыворотки (FCS), обработанной углем, и субстрат в надлежащей концентрации (0,3-10 мкМ 11-деоксикортикостерона, 11-деоксикортизола или кортикостерона). Для исследования ферментативной активности клетки поместили на 96-луночные планшеты и инкубировали в течение 16 ч. Аликвоту супернатанта затем перемещали и анализировали концентрацию ожидаемого продукта (альдостерон для СYP11B2; кортизол для СYP11B1). Концентрации данных стероидов можно определить с использованием HTRF анализа от компании CisBio, анализируя как альдостерон, так и кортизол.

Ингибирование высвобождения производимых стероидов может быть использовано в качестве измерения ингибирования соответствующего фермента тестируемыми соединениями, добавленными во время ферментативного клеточного анализа. Дозозависимое ингибирование ферментативной активности соединениями рассчитывалось с помощью среднего от точек добавленных концентраций ингибитора (x-ось) по отношению к измеренному уровню стероид/продукт (y-ось). Затем подсчитывалось ингибирование с помощью следующего аппроксимирования 4-параметрической сигмоидальной функции (модель Morgan-Mercer-Flodin (MMF)) на необработанные точки данных с использованием следующего способа квадратов:

$$y = \frac{AB + Cx^D}{B + x^D}$$

где A представляет собой максимальное значение y;

B представляет собой EC₅₀ фактор, определяемый с использованием XLFit;

C представляет собой минимальное значение y и

D представляет собой наклон кривой.

Максимальное значение A соответствует количеству стероида, произведенному в отсутствие ингибитора, значение C соответствует количеству стероида, определяемому при полном ингибировании фермента.

Значения EC₅₀ для заявленных соединений определялись с помощью описанной системы тестирования G402. Активность фермента Сyp11B2 тестировалась в присутствии 1 мкМ деоксикортикостерона и различных количеств ингибиторов; активность фермента Сyp11B1 тестировалась в присутствии 1 мкМ деоксикортизола и различных количеств ингибиторов.

Пример	EC ₅₀ чел. СYP11B2 нМ	EC ₅₀ чел. СYP11B1 нМ
1	0.002	11.3428
2	0.003	11.0992
3	0.0083	11.0867
4	0.0099	1.1022
5	0.145	15.6621
6	0.0117	7.9433
7	0.0138	25.7471
8	0.1119	> 30
9	0.009	24.3739
10	0.0155	25.5513
11	0.0252	4.7581
12	0.1914	> 30
13	0.0278	26.4325
14	0.0407	21.0354
15	0.0205	18.9125
16	0.0827	29.2555
17	0.901	33.1839
18	0.0078	16.6651
19	0.0029	7.6917

Пример	EC ₅₀ чел. СYP11B2 нМ	EC ₅₀ чел. СYP11B1 нМ
20	0.0195	19.9885
21	0.2935	> 30
22	0.0063	37.3628
23	0.0073	11.9583
24	0.0449	17.1715
25	0.102	17.1715
26	0.0775	35.5314
27	0.1044	13.9735
28	0.0577	0.64
29	0.0748	> 30
30	0.0456	3.7501
31	0.154	6.4332
32	0.0149	5.3659
33	0.0497	1.7462
34	0.097	9.5549
35	0.3329	29.458
36	0.0457	30.9852
37	0.0754	16.102
38	0.0268	2.3171

39	0.0282	9.6823
40	0.0542	12.0285
41	0.1094	28.4076
42	0.0102	1.0543
43	0.018	18.0311
44	0.0907	17.9629
45	0.068	2.0882
46	0.0383	3.8633
47	0.5045	8.3061
48	0.2395	> 30
49	0.1106	5.0718
50	0.0248	16.8103
51	0.0101	13.7852

52	0.0082	22.0816
53	0.0459	14.5662
54	0.0084	22.0026
55	0.0071	20.6861
56	0.0032	18.8349
57	0.049	9.724
58	0.0038	9.6433
59	0.0014	0.8188
60	0.0024	0.8916
61	0.0024	2.1104

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и эфиры, как здесь описано, обладают значениями EC_{50} (CYP11B2) в диапазоне между 0,000001 и 1000 мкМ, некоторые соединения обладают значениями EC_{50} (CYP11B2) в диапазоне между 0,00005 и 500 мкМ, дополнительно, некоторые конкретные соединения обладают значениями EC_{50} (CYP11B2) в диапазоне между 0,0005 и 50 мкМ, более конкретно, соединения обладают значениями EC_{50} (CYP11B2) между 0,0005 и 5 мкМ. Эти результаты были получены с использованием вышеприведенного ферментативного анализа.

Соединения формулы I, а также их фармацевтически приемлемые соли могут применяться в качестве лекарственных средств (например, в форме фармацевтических препаратов). Фармацевтические препараты могут вводиться внутрь, включая перорально (например, в форме таблеток, покрытых оболочкой таблеток, драже, твердых и мягких желатиновых капсул, растворов, эмульсий или суспензий), назально (например, в форме назальных аэрозолей) и ректально (например, в форме суппозитория). Кроме того, введение может осуществляться парентерально, включая внутримышечно и внутривенно (например, в виде растворов для инъекций).

Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли могут перерабатываться вместе с фармацевтически инертными, неорганическими или органическими эксципиентами для производства таблеток, таблеток, покрытых оболочкой, драже и твердых желатиновых капсул. Лактоза, кукурузный крахмал или его производные, тальк, стеариновая кислота или ее соли и т.д. могут применяться в качестве таких эксципиентов, например, для таблеток, драже и твердых желатиновых капсул.

Подходящими адъювантами для мягких желатиновых капсул являются, например, растительные масла, воска, жиры, полутвердые и жидкие полиолы и т.д.

Подходящими адъювантами для изготовления растворов и сиропов являются, например, вода, полиолы, сахароза, инвертный сахар, глюкоза и т.д.

Подходящими адъювантами для инъекционных растворов являются, например, вода, спирты, полиолы, глицерин, растительные масла и т.д.

Подходящими адъювантами для суппозитория являются, например, природные или гидрогенизированные масла, воска, жиры, полужидкие или жидкие полиолы и т.д.

Кроме того, фармацевтические препараты могут содержать консерванты, солюбилизаторы, стабилизаторы, увлажняющие агенты, эмульгаторы, подсластители, красители, ароматизаторы, соли для изменения осмотического давления, буферы, маскирующие агенты или антиоксиданты. Они могут также содержать другие терапевтически ценные вещества.

Дозировка может варьироваться в широких пределах и, конечно, будет подобрана к индивидуальным требованиям в каждом конкретном случае. В общем, в случае перорального введения должна быть подходящей суточная доза от около 0,1 до 20 мг на 1 кг массы тела, предпочтительно от около 0,5 до 4 мг на 1 кг массы тела (например, приблизительно 300 мг на человека), предпочтительно разделить на 1-3 индивидуальных доз, которые могут состоять, например, из одинакового количества. Однако будет понятно, что указанный здесь верхний предел может быть превышен, когда это необходимо.

В соответствии с настоящим изобретением соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и эфиры могут применяться для лечения или профилактики опосредуемых альдостероном заболеваний.

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и эфиры, раскрытые в настоящем изобретении, являются ингибиторами CYP11B2. Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и эфиры также показывают здесь различное ингибирование CYP11B1, но проявляют улучшенную селективность по отношению к CYP11B2 в сравнении с CYP11B1. Такие соединения могут быть использованы для лечения или профилактики состояний, характеризующихся чрезмерными производством/уровнями кортизола или чрезмерных уровней обоих кортизола и альдостерона (например, син-

дром Кушинга, пациенты с ожоговой травмой, депрессия, посттравматические стрессовые расстройства, хронический стресс, кортикотрофическая аденома, болезнь Кушинга).

В соответствии с настоящим изобретением соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры могут применяться для лечения или профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (в том числе гипертонии и сердечной недостаточности), сосудистых заболеваний, дисфункции эндотелия, дисфункции барорецепторов, заболеваний почек, заболеваний печени, фиброзных заболеваний, воспалительных заболеваний, ретинопатии, невропатии (например, периферической невропатии), боли, инсулинопатии, отека, депрессии и т.д.

Сердечно-сосудистые заболевания включают застойную сердечную недостаточность, ишемическую болезнь сердца, аритмию, артериальную фибрилляцию, поражения сердца, снижение фракции выброса, диастолическую и систолическую дисфункции сердца, фибриноидный некроз коронарных артерий, фиброз миокарда, гипертрофическую кардиомиопатию, нарушение податливости сосудистых стенок, нарушение диастолического наполнения, ишемию, гипертрофию левого желудочка, инфаркт и сосудистый фиброз, инфаркт миокарда, инфаркты некротические поражения, сердечную аритмию, профилактику внезапной сердечной смерти, повторного стеноза, инсульт, повреждения сосудов.

Болезни почек включают острую и хроническую почечную недостаточность, нефропатию, терминальную стадию почечной болезни, диабетическую нефропатию, снижение клиренса креатинина, снижение скорости клубочковой фильтрации, расширение сетчатого мезангиального матрикса с или без значительной гиперклеточности, локальный тромбоз капилляров клубочков, общий фибриноидный некроз, гломерулосклероз, ишемические поражения, злокачественный нефросклероз (например, ишемическая ретракция, микроальбуминурия, протеинурия, снижение почечного кровотока, почечной артериопатия, отек и внутрикапиллярная пролиферация (эндотелиальная и мезангиальная) и/или экстракапиллярные клетки (серповидные).

Болезни почек также включают гломерулонефрит (например, диффузный пролиферативный, очаговый пролиферативный, мезангиальный пролиферативный, мембранопротрофирующий, мембранный гломерулонефрит с минимальными изменениями), волчаночный нефрит, неиммунные аномалии базальной мембраны (например, синдром Альпорта), фиброз почек и гломерулосклероз (например узловой или глобальный и очагово-сегментарный гломерулосклероз).

Заболевания печени включают, без ограничения, стеатоз печени, стеатогепатит неалкогольный, цирроз печени, асцит печени, застой печени, неалкогольный стеатогепатит, застой печени и т.д.

Сосудистые заболевания включают, без ограничения, тромботические сосудистые заболевания (такие, как интрамуральный фибриноидный некроз, кровоизлияние и фрагментация эритроцитов и люминальный и/или интрамуральный тромбоз), пролиферативные артериопатии (например, опухшие миоинтимальные клетки, окруженные муцинозным внеклеточным матриксом и узловыми утолщениями), атеросклероз, снижение податливости сосудов (например, жесткость, сниженная податливость желудочка и сниженная податливость сосудов), эндотелиальная дисфункция, и т.д.

Воспалительные состояния включают, без ограничения, артрит (например, остеоартрит), воспалительные заболевания дыхательных путей (например, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)), и т.д.

Боль включает в себя, без ограничения, острую боль, хроническую боль (например, боль в суставах), и т.д.

Отек включает, без ограничения, отек периферических тканей, застой печени, асцит печени, застой селезенки, респираторный застой или застой легких, и т.д.

Инсулинопатии включают, без ограничения, резистентность к инсулину, диабет I типа, диабет II типа, чувствительность к глюкозе, преддиабетическое состояние, преддиабет, синдром X, и т.д.

Фиброзные заболевания включают в себя, без ограничения, инфаркт и внутрипочечный фиброз, интерстициальный фиброз и фиброз печени.

Кроме того, соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и эфиры, как здесь описано, могут также применяться для лечения или профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, выбранных из группы, состоящей из гипертонии, сердечной недостаточности (в частности, сердечной недостаточности после инфаркта миокарда), гипертрофии левого желудочка и инсульта.

В другом воплощении сердечно-сосудистое заболевание представляет собой гипертонию.

В частном воплощении сердечно-сосудистое заболевание представляет собой устойчивую к лечению гипертонию.

В другом воплощении сердечно-сосудистое заболевание представляет собой сердечную недостаточность.

В другом воплощении сердечно-сосудистое заболевание представляет собой гипертрофию левого желудочка.

В другом воплощении сердечно-сосудистое заболевание представляет собой застойную сердечную недостаточность, в частности, у пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

В другом воплощении сердечно-сосудистое заболевание представляет собой инсульт.

В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и эфиры могут применяться для лечения или профилактики заболеваний почек.

В другом воплощении заболевание почек представляет собой нефропатию.

В другом воплощении заболевание почек представляет собой аутоиммунный гломерулонефрит.

В другом воплощении хроническое заболевание почек представляет собой диабетическую нефропатию.

В другом воплощении фиброз представляет собой фиброз почек или сердца.

В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и эфиры могут применяться для лечения или профилактики сахарного диабета II типа.

В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и эфиры могут применяться для лечения или профилактики сахарного диабета I типа.

В другом воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и эфиры могут быть использованы для лечения или профилактики диабетической ретинопатии.

Настоящее изобретение далее иллюстрируется примерами, которые не имеют ограничивающего характера.

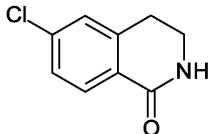
В случае, если препаративные примеры получают в виде смеси энантиомеров, чистые энантиомеры могут быть разделены с помощью описанных здесь способов или с помощью способов, известных специалисту в данной области, таких как, например, хиральная хроматография или кристаллизация.

Примеры

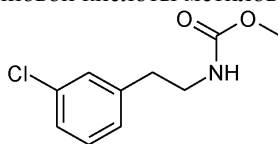
Все примеры и промежуточные соединения получили в атмосфере аргона, если не указано иного.

Промежуточное соединение A-1.

6-Хлор-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-он



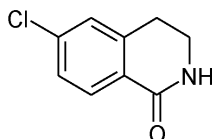
[A] [2-(3-Хлорфенил)этил]-карбаминовой кислоты метиловый эфир



При 0°C метилхлорформиат (4.6 г, 48 ммоль) добавили по каплям в раствор 2-(3-хлорфенил)-этиламина (5.0 г, 32 ммоль) и Et₃N (6.4 г, 64 ммоль) в ДХМ (100 мл). После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0.5 ч. Органический слой промыли водой (3×30 мл), 1н. HCl (20 мл) и соевым раствором (30 мл), высушили над безводным Na₂SO₄, отфильтровали и сконцентрировали под вакуумом. После вакуумной сушки соединение, указанное в заголовке, получили (6.49 г, 95%) в виде белого осадка.

MS: 214.1 (M+H)⁺.

[B] 6-Хлор-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-он

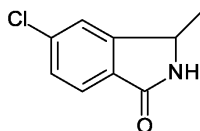


Под защитой N₂ смесь [2-(3-хлорфенил)этил]карбаминовой кислоты метилового эфира (5.0 г, 23.4 ммоль) и PPA (полифосфорная кислота) (20 г) в 250 мл круглодонной колбе интенсивно перемешивали при 120°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь обрабатывали водой со льдом и водным раствором аммония для доведения до pH 8. Затем смесь экстрагировали EtOAc и органический слой промыли соевым раствором, высушили над безводным Na₂SO₄ и отфильтровали. После удаления растворителя при пониженном давлении неочищенный полученный продукт дополнительно промыли этиловым эфиром с получением соединения, указанного в заголовке (1.66 г, 39%), в виде белого осадка.

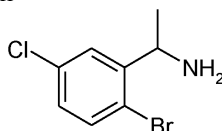
MS: 182.0 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение A-2.

5-Хлор-3-метил-2,3-дигидроизоиндол-1-он



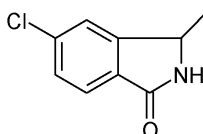
[A] 1-(2-Бromo-5-хлорфенил)этиламин



К перемешанному раствору 2-бromo-5-хлорбензонитрила (80 г, 370 ммоль) в ТГФ (1000 мл) при 0°C добавили MeMgBr (370 мл, 1110 ммоль) по каплям. Реакционную смесь перемешивали при 0-5°C в течение 5 ч перед тем, как MeOH (500 мл) добавили по каплям. Затем раствор перемешивали в течение дополнительных 15 мин, NaBH₄ (28 г, 740 ммоль) добавили осторожно и получившуюся смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционный раствор затем влили в воду, экстрагировали с помощью EtOAc (3×). Объединенные органические слои высушили над безводным Na₂SO₄, отфильтровали и сконцентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который очистили посредством флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc = 3: 1) с получением соединения, указанного в заголовке (30 г, 35%), в виде желтоватого масла.

MS: 235.5 (M+H)⁺.

[B] 5-Хлор-3-метил-2,3-дигидроизоиндол-1-он

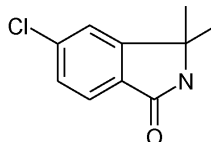


Смесь 1-(2-бromo-5-хлорфенил)этанамин (30 г, 127.9 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (3.2 г, 12.79 ммоль) и DIPEA (49.5 г, 383.7 ммоль) в ДМФ (1.2 L) перемешивали в автоклаве под давлением 2 МПа СО при 130°C в течение 24 ч. Затем ее охладили до комнатной температуры, реакционную смесь разбавили EtOAc (500 мл). Органический слой промыли солевым раствором, отфильтровали и сконцентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который очистили посредством флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc = 3: 1) с получением соединения, указанного в заголовке (5.2 г, 23%), в виде коричневого осадка.

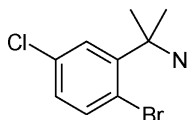
MS: 181.6 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение А-3.

5-Хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он



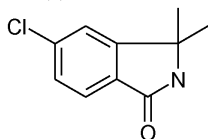
[A] 1-(2-Бromo-5-хлорфенил)-1-метилэтиламин



К перемешанному раствору 2-бromo-5-хлорбензонитрила (10 г, 46 ммоль) в ТГФ (200 мл) при 0°C добавили MeMgBr (77 мл, 230 ммоль) по каплям. Реакционной смеси дали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Ti(Oi-Pr)₄ (13 г, 46 ммоль) добавили и раствор перемешивали в течение дополнительных 16 ч перед тем, как ее погасили с помощью насыщенного водного раствора HCl и промыли с помощью EtOAc. Водную фазу довели до pH ~10 с помощью водного раствора NaOH и экстрагировали с помощью EtOAc (3×). Объединенные органические слои сконцентрировали с получением неочищенного продукта, указанного в заголовке (3.8 г, 33%) в виде масла, которое сразу использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS: 249.30 (M+H)⁺.

[B] 5-Хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-он



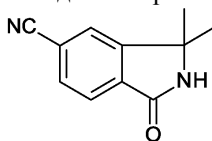
Смесь 1-(2-бromo-5-хлорфенил)-1-метилэтанамин (3.8 г, 15.3 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (0.4 г, 0.55 ммоль) и DIPEA (6 г, 45.9 ммоль) в ДМФ (20 мл) перемешивали в автоклаве под давлением 2 МПа СО при 130°C в течение 16 ч. Затем ее охладили до комнатной температуры, реакционную смесь разбавили с помощью EtOAc (300 мл). Органический слой промыли солевым раствором (2×80 мл), отфильтровали и сконцентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который очистили посредством флэш-хроматографии на силикагеле с получением соединения, указанного в заголовке (1.13 г,

38%) в виде коричневого осадка.

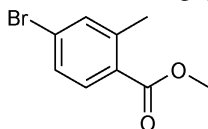
MS: 195.70 (M+H⁺).

Промежуточное соединение А-4.

3,3-Диметил-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбонитрил

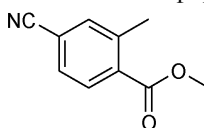


[A] 4-Бromo-2-метилбензойной кислоты метиловый эфир



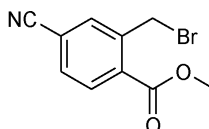
К раствору 4-бromo-2-метилбензойной кислоты (30.0 г, 0.14 моль) в 115 мл метанола добавили тионилхлорид (20.25 мл, 0.28 моль) медленно и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч перед тем, как ее сконцентрировали с получением неочищенного продукта, который затем очистили посредством флэш-хроматографии на силикагеле с получением соединения, указанного в заголовке (30.03 г, 93.6%), в виде осадка.

[B] 4-Циано-2-метилбензойной кислоты метиловый эфир



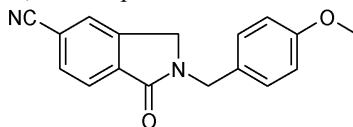
Смесь 4-бromo-2-метилбензойной кислоты метилового эфира (26.0 г, 113.5 ммоль) и CuCN (12.48 г, 140.7 ммоль) нагревали при 180°C в течение 5 ч перед тем, как ее влили в воду со льдом. Осажденный преципитат собрали вакуумной фильтрацией с получением неочищенного продукта, который затем очистили посредством флэш-хроматографии на силикагеле с получением соединения, указанного в заголовке (12.53 г, 63%), в виде осадка.

[C] 2-Бромометил-4-цианобензойной кислоты метиловый эфир



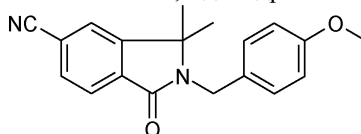
Смесь 4-циано-2-метилбензойной кислоты метилового эфира (12.5 г, 71.35 ммоль), NBS (12.7 г, 71.35 ммоль) и дибензоилпероксида (BPO) (0.8 г, 3.28 ммоль) в CCl₄ (200 мл) нагрели до температуры кипения в течение 3 ч. Затем ее охладили до комнатной температуры, реакционную смесь отфильтровали. Фильтрат сконцентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта (18.2 г), который использовали на следующей реакционной стадии без дополнительной очистки.

[D] 2-(4-Метоксибензил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбонитрил



К раствору 2-бромометил-4-цианобензойной кислоты метилового эфира (18.1 г, 71.24 ммоль) в ТГФ (300 мл) добавили п-метоксибензиламин PMBNH₂ (23.4 г, 178.1 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После вакуумной фильтрации фильтрат сконцентрировали под вакуумом. Полученный остаток перерастворили в EtOAc и промыли водой и соевым раствором. Органический слой высушили над безводным Na₂SO₄, отфильтровали и сконцентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который очистили посредством флэш-хроматографии на силикагеле (11.69 г, 56.0%) в виде осадка.

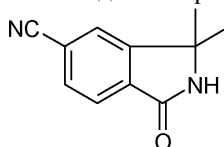
[E] 2-(4-Метоксибензил)-3,3-диметил-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбонитрил



К раствору 2-(4-метоксибензил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбонитрила (11.6 г, 41.7 ммоль) в ТГФ (300 мл) добавили NaNH (8.34 г, 208.4 ммоль, 60% в минеральном масле) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч перед тем, как добавили йодометан (35.5 г, 250.1 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч до тех

пор, пока весь исходный материал не израсходовали. Затем ее охладили до комнатной температуры, добавили насыщенный водный раствор NH_4Cl и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические слои высушили над безводным MgSO_4 , отфильтровали и сконцентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очистили посредством флэш-хроматографии на силикагеле с получением соединения, указанного в заголовке (7.22 г, 56.5%), в виде осадка.

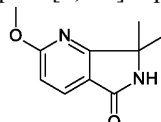
[F] 3,3-Диметил-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбонитрил



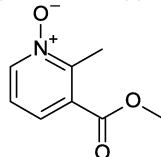
К раствору 2-(4-метоксибензил)-3,3-диметил-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-карбонитрила (3.5 г, 11.42 ммоль) в MeCN (70 мл) добавили аммоний церий нитрат CAN (18.79 г, 34.27 ммоль) в 30 мл воды при 0°C . Получившуюся реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч до тех пор, пока весь исходный материал не израсходовали. Реакционную смесь экстрагировали водой и EtOAc и объединенные органические слои высушили над безводным MgSO_4 , отфильтровали и сконцентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очистили посредством флэш-хроматографии на силикагеле с получением соединения, указанного в заголовке (1.06 г, 49.8%), в виде осадка.

Промежуточное соединение А-5.

2-Метокси-7,7-диметил-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он

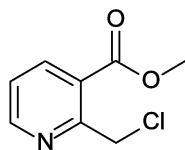


[A] 3-(Метоксикарбонил)-2-метилпиридина-1-оксид



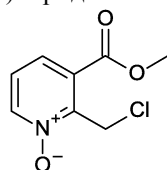
К перемешанному раствору метил-2-метилникотината (95 г, 629 ммоль) в ДХМ (1.5 л) добавили мета-хлорнадбензойную кислоту *m*-CPBA (119 г, 692 ммоль) при 0°C . Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, ее промыли с помощью смеси насыщенного водного раствора Na_2SO_3 и NaHCO_3 . Органический слой затем высушили над безводным Na_2SO_4 , отфильтровали и сконцентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта (60 г, 57%), который использовали на следующей реакционной стадии без дополнительной очистки.

[B] Метил 2-(хлорометил)никотинат



Неочищенный материал 3-(метоксикарбонил)-2-метилпиридин-1-оксид (35 г, 210 ммоль) добавили малыми порциями к POCl_3 (300 г) при комнатной температуре. После добавления реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч перед тем, как ее сконцентрировали под вакуумом. Остаток влили в воду со льдом, нейтрализовали с помощью водного раствора NaHCO_3 и экстрагировали с помощью EtOAc (3×125 мл). Объединенные органические слои промыли солевым раствором, высушили над безводным Na_2SO_4 , отфильтровали и сконцентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который затем очистили посредством флэш-хроматографии на силикагеле с получением соединения, указанного в заголовке (12 г, 30%).

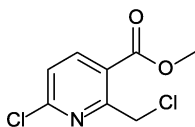
[C] 2-(Хлорометил)-3-(метоксикарбонил)пиридин-1-оксид



К перемешанному раствору метил-2-(хлорометил)никотината (20 г, 108 ммоль) в ДХМ (300 мл) добавили *m*-CPBA (20.5 г, 119 ммоль) при 0°C . Затем его перемешивали при комнатной температуре в те-

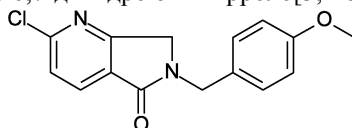
чение 16 ч, реакционную смесь промыли с помощью смеси насыщенного водного раствора Na_2SO_3 и NaHCO_3 . Органический слой высушили над безводным Na_2SO_4 , отфильтровали и сконцентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта, указанного в заголовке (20 г, 92%), который использовали на следующей реакционной стадии без дополнительной очистки.

[D] Метил 6-хлор-2-(хлорометил)никотинат



Неочищенный материал 2-(хлорометил)-3-(метоксикарбонил)пиридин-1-оксид (20 г, 99.5 ммоль) добавили малыми порциями к POCl_3 (200 г) при комнатной температуре. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч перед тем, как ее сконцентрировали под вакуумом. Остаток влили в воду со льдом, нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , и экстрагировали с помощью EtOAc (3×125 мл). Объединенные органические слои сконцентрировали с получением неочищенного продукта, указанного в заголовке (17 г, 78%), который использовали на следующей реакционной стадии без дополнительной очистки.

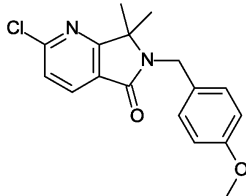
[E] 2-Хлор-6-(4-метоксибензил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-б]пиридин-5-он



К перемешанному раствору неочищенного материала метил 6-хлор-2-(хлорометил)никотината (10 г, 45.4 ммоль) в ТГФ (150 мл) добавили PMBVNH_2 (15.5 г, 113.5 ммоль) при 0°C . Получившуюся реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч перед тем, как ее сконцентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. После отмывки с помощью МТВЕ (3×100 мл) соединения, указанное в заголовке, получили (8.8 г, 67%) в виде белого осадка.

MS: 288.8 ($\text{M}+\text{H}^+$, 1Cl).

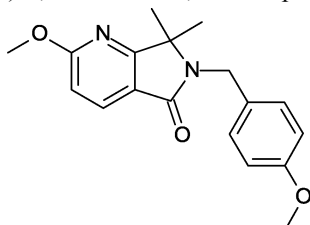
[F] 2-Хлор-6-(4-метоксибензил)-7,7-диметил-6,7-дигидропирроло[3,4-б]пиридин-5-он



К раствору 2-хлор-6-(4-метоксибензил)-6,7-дигидропирроло[3,4-б]пиридин-5-она (5.8 г, 20.0 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавили гидрид натрия (60% в минеральном масле, 1.7 г, 42.0 ммоль) при комнатной температуре. Получившуюся реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин перед тем, как добавили йодометан (6.0 г, 42.0 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи смесь погасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc . Органический слой затем промыли соевым раствором, высушили над безводным Na_2SO_4 , отфильтровали и сконцентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который затем очистили посредством флэш-хроматографии на силикагеле (5-20% этилацетат в ДХМ). Соединение, указанное в заголовке, получили (3.8 г, 57%) в виде белого осадка.

MS: 316.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

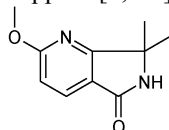
[G] 2-Метокси-6-(4-метоксибензил)-7,7-диметил-6,7-дигидропирроло[3,4-б]пиридин-5-он



К раствору 2-хлор-6-(4-метоксибензил)-7,7-диметил-6,7-дигидропирроло[3,4-б]пиридин-5-она (3.15 г, 10 ммоль) в ДМФ (30 мл) добавили метанолят натрия (0.813 г, 15 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч перед тем, как ее погасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc . Органический слой промыли соевым раствором, высушили над безводным Na_2SO_4 , отфильтровали и сконцентрировали под вакуумом с получением соединения, указанного в заголовке (2.8 г, 90%), в виде осадка.

MS: 313.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[H] 2-Метокси-7,7-диметил-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он

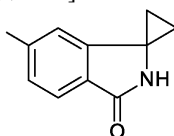


К раствору 2-метокси-6-(4-метоксибензил)-7,7-диметил-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-она (0.31 г, 1.0 ммоль) в CH_3CN (5 мл) добавили церий аммония нитрат (1.64 г, 3.0 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч перед тем, как воду и EtOAc добавили в смесь. Органический слой разделили, высушили над безводным Na_2SO_4 , отфильтровали и сконцентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который затем очистили посредством флэш-хроматографии на силикагеле с получением соединения, указанного в заголовке (0.12 г, 63%), в виде осадка.

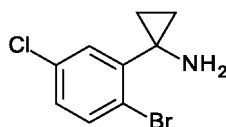
MS: 193.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Промежуточное соединение А-6.

5'-Хлороспиро[циклопропан-1,3'-изоиндолин]-1'-он



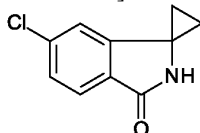
[A] 1-(2-Бromo-5-хлорфенил)циклопропанамин



К перемешанному раствору 2-бromo-5-хлорбензонитрила (10 г, 46 ммоль) и $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (16.64 мл, 55 ммоль) в ТГФ (200 мл) при -78°C добавили EtMgBr (138 мл, 138 ммоль) по каплям. Реакционной смеси дали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ (17.2 мл) добавили и раствор перемешивали в течение дополнительных 16 ч перед тем, как ее погасили с помощью насыщенного водного раствора HCl и промыли с помощью EtOAc . Водную фазу довели до $\text{pH} \sim 10$ с помощью водного раствора NaOH и экстрагировали с помощью EtOAc три раза. Объединенные органические слои сконцентрировали с получением неочищенного продукта, который очистили посредством флэш-хроматографии на силикагеле с получением соединения, указанного в заголовке (2 г, 17.6%).

MS: 246.7 ($\text{M}+\text{H}^+$, 1Cl), в виде масла.

[B] 5'-Хлороспиро[циклопропан-1,3'-изоиндолин]-1'-он

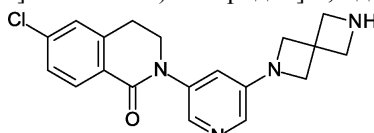


Смесь 1-(2-бromo-5-хлорфенил)циклопропанамина (2 г, 8.1 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.2 г), DIPEA (3.1 г, 24.3 ммоль) в ДМФ (20 мл) перемешивали в автоклаве под давлением 2 МПа CO при 130°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили EtOAc (300 мл) и промыли солевым раствором. Органический слой высушили над безводным Na_2SO_4 , отфильтровали и сконцентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очистили посредством флэш-хроматографии на силикагеле с получением соединения, указанного в заголовке (700 мг, 44.6%), в виде желтого осадка.

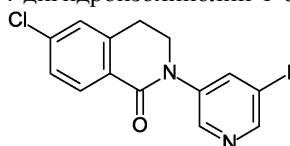
MS: 193.8 ($\text{M}+\text{H}^+$, 1Cl).

Промежуточное соединение В-1.

6-Хлор-2-[5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-3,4-дигидроизохинолин-1-он



[A] 6-Хлор-2-(5-йод-3-пиридил)-3,4-дигидроизохинолин-1-он

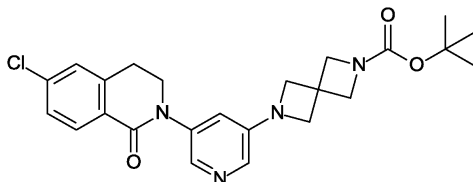


Смесь 6-хлор-3,4-дигидро-2H-изохинолин-1-она (промежуточное соединение А-1, 380 мг, 2 ммоль), 3,5-дийодопиридина (1.192 г, 3.6 ммоль), CuI (152 мг, 0.8 ммоль), (1S,2S)-циклогексан-1,2-диамина

(182.4 мг, 1.6 ммоль) и K_3PO_4 (848 мг, 4 ммоль) в диоксане (5 мл) нагревали до температуры кипения в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь влили в насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (20 мл) и экстрагировали с помощью $EtOAc$ (3×30 мл). Объединенные органические слои промыли солевым раствором, высушили над безводным Na_2SO_4 , отфильтровали и сконцентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который затем очистили посредством флэш-хроматографии на силикагеле с получением соединения, указанного в заголовке (350 мг, 46%), в виде белого осадка.

MS: 385.1 ($M+H^+$).

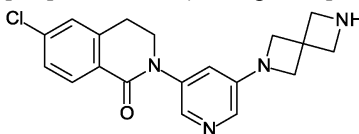
[B] трет-Бутил-6-[5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидроизохинолин-2-ил)-3-пиридил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат



К раствору 6-хлор-2-(5-йод-3-пиридил)-3,4-дигидроизохинолин-1-она (480 мг, 1.25 ммоль), трет-бутил 2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата оксалата (500 мг, 1.74 ммоль), Pd_2dba_3 (100 мг, 0.11 ммоль), BINAP (120 мг, 0.19 ммоль) и $tBuONa$ (400 мг, 4.8 ммоль) в толуоле (10 мл) добавили 10 капель триэтиламина. Получившуюся реакционную смесь затем нагревали до $85^\circ C$ в течение 2 ч. Затем ее охладили до комнатной температуры, смесь влили в солевой раствор и экстрагировали с помощью ДХМ (3×10 мл). Объединенные органические слои промыли солевым раствором, высушили над безводным Na_2SO_4 , отфильтровали и сконцентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который затем очистили посредством флэш-хроматографии на силикагеле с получением соединения, указанного в заголовке (283 мг, 50%), в виде коричневого осадка.

MS: 455.1 ($M+H^+$).

[C] 6-Хлор-2-[5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-3,4-дигидроизохинолин-1-он



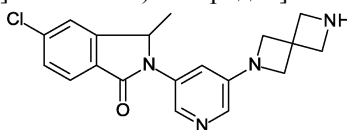
трет-Бутил 6-[5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигидроизохинолин-2-ил)-3-пиридил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (454 мг, 1.0 ммоль) обработали с помощью ТФУ (5 мл) в ДХМ (5 мл) при $0^\circ C$. Реакционной смеси дали нагреться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 1.5 ч перед тем, как ее сконцентрировали при пониженном давлении с получением требуемого соединения, указанного в заголовке (350 мг, 98%) в виде масла.

MS: 355.1 ($M+H^+$).

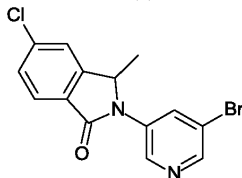
Его использовали сразу на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение В-2.

5-Хлор-2-[5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-3-метилизоиндолин-1-он



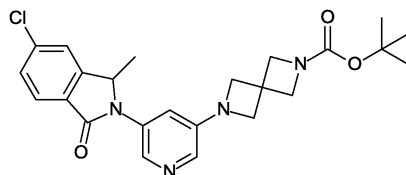
[A] 2-(5-Бromo-3-пиридил)-5-хлор-3-метилизоиндолин-1-он



В 75-мл закрытой колбе 3-бromo-5-йод-пиридин (4.3 г, 15 ммоль), 2-(5-бromo-3-пиридил)-5-хлор-3-метилизоиндолин-1-он (промежуточное соединение А-2, 1.81 г, 10 ммоль), CuI (1.4 г, 6 ммоль), K_3PO_4 (4.24 г, 20 ммоль) и (+)-(S,S)-1,2-диаминоциклогексан (0.7 мл, 6 ммоль) растворили в диоксане (20 мл). Получившуюся реакционную смесь нагревали при $120^\circ C$ в течение 3 ч перед тем, как ее влили в воду (50 мл), и экстрагировали с помощью $EtOAc$ (2×125 мл). Объединенные органические слои промыли солевым раствором, высушили над безводным Na_2SO_4 , отфильтровали и сконцентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который очистили посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0-60% $EtOAc$ -гексан градиент) с получением соединения, указанного в заголовке (2.8 г, 83.1%) в виде светло-желтого осадка.

MS: 337.1 и 339.1 (M+H⁺).

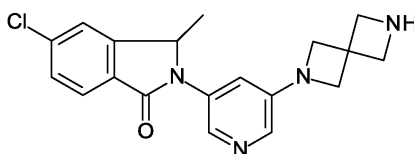
[В] трет-Бутил 6-[5-(5-хлор-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)-3-пиридил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат



Смесь 2-(5-бromo-3-пиридил)-5-хлор-3-метилизоиндолин-1-она (674 мг, 2 ммоль), трет-бутил 2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилатоксалата (870 мг, 3 ммоль), Pd₂(dba)₃ (137 мг), BINAP (165 мг), t-BuONa (580 мг, 6 ммоль) и TEA (1 мл, 7.2 ммоль) в толуоле (20 мл) перемешивали при 110°C в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь влили в воду (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промыли солевым раствором, высушили над безводным Na₂SO₄, отфильтровали и сконцентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который очистили посредством флэш-хроматографии на силикагеле (30-100% EtOAc-гексан градиент) с получением соединения, указанного в заголовке (800 мг, 88.9%), в виде светло-желтой пены.

MS: 455.2 (M+H⁺).

[С] 5-Хлор-2-[5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-3-метилизоиндолин-1-он

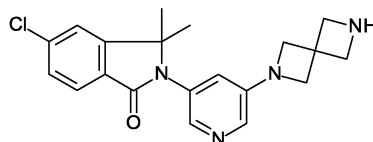


Раствор трет-бутил 6-[5-(5-хлор-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)-3-пиридил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (800 мг, 0.889 ммоль) и ТФУ (2 мл) в ДХМ (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч перед тем, как его сконцентрировали под вакуумом с получением неочищенного соединения, указанного в заголовке (900 мг) в виде светло-желтого масла. Его использовали сразу на следующей стадии без дополнительной очистки.

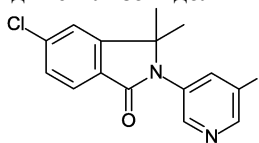
MS: 355.1 (M+H⁺).

Промежуточное соединение В-3.

5-Хлор-2-[5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-3,3-диметилизоиндолин-1-он



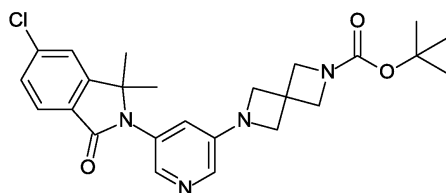
[А] 5-Хлор-2-(5-йод-3-пиридил)-3,3-диметилизоиндолин-1-он



Смесь 5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигидроизоиндол-1-она (промежуточное соединение А-3, 2.5 г, 12.8 ммоль), 3,5-дийодопиридина (8.7 г, 26.8 ммоль), CuI (2.0 г, 10.2 ммоль), (1S,2S)-циклогексан-1,2-диамина (2.0 г, 20.9 ммоль) и K₃PO₄ (6.3 г, 28.5 ммоль) в диоксане (40 мл) нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь влили в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои промыли солевым раствором, высушили над безводным Na₂SO₄, отфильтровали и сконцентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который затем очистили посредством флэш-хроматографии на силикагеле с получением соединения, указанного в заголовке (2.5 г, 49%), в виде белого осадка.

MS: 399.0 (M+H⁺).

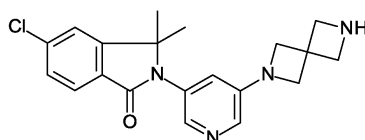
[В] трет-Бутил 6-[5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксоизоиндолин-2-ил)-3-пиридил]-2,6-дiazаспиро[3.3]-гептан-2-карбоксилат



К раствору 5-хлор-2-(5-йод-3-пиридил)-3,3-диметилизоиндолин-1-она (300 мг, 1.25 ммоль), трет-бутил 2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат оксалата (500 мг, 1.74 ммоль), Pd₂dba₃ (100 мг, 0.11 ммоль), BINAP (120 мг, 0.19 ммоль) и tBuONa (400 мг, 4.8 ммоль) в толуоле (10 мл) добавили 10 капель триэтиламина. Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь влили в солевой раствор и экстрагировали с помощью ДХМ (3×10 мл). Объединенные органические слои промыли солевым раствором, высушили над безводным Na₂SO₄, отфильтровали и сконцентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который затем очистили посредством флэш-хроматографии на силикагеле с получением соединения, указанного в заголовке (460 мг, 52%), в виде коричневого осадка.

MS: 469.1 (M+H⁺).

[С] 5-Хлор-2-[5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-3,3-диметилизоиндолин-1-он

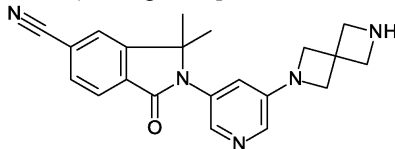


трет-Бутил-6-[5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксоизоиндолин-2-ил)-3-пиридил]-2,6-дiazаспиро[3.3]-гептан-2-карбоксилат (920 мг, 1.96 ммоль) обработали ТФУ (10 мл) в ДХМ (12 мл) при 0°C. Реакционной смеси дали нагреться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 1.5 ч. Реакционную смесь сконцентрировали при пониженном давлении с получением соединения, указанного в заголовке, в виде масла, которое сразу использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

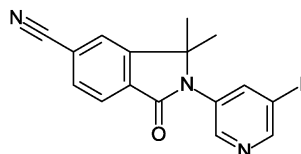
MS: 369.1 (M+H⁺).

Промежуточное соединение В-4.

2-[5-(2,6-Дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-3,3-диметил-1-оксоизоиндолин-5-карбонитрил



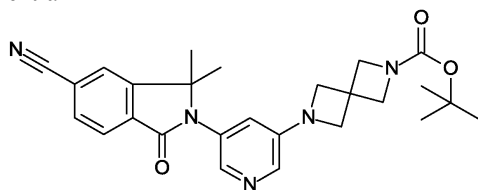
[А] 2-(5-Йодо-3-пиридил)-3,3-диметил-1-оксоизоиндолин-5-карбонитрил



Раствор 3,3-диметил-1-оксоизоиндолин-5-карбонитрила (промежуточное соединение А-4, 650 мг, 3.5 ммоль), 3,5-дийодопиридина (2.0 г, 6.0 ммоль), CuI (200 мг, 1.05 ммоль), (1S,2S)-циклогексан-1,2-диамина (240 мг, 2.1 ммоль) и K₃PO₄ (1.5 г, 7 ммоль) в диоксане (8 мл) нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь влили в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои промыли солевым раствором, высушили над безводным Na₂SO₄, отфильтровали и сконцентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который затем очистили посредством флэш-хроматографии на силикагеле с получением соединения, указанного в заголовке (350 мг, 26%), в виде белого осадка.

MS: 389.6 (M+H⁺).

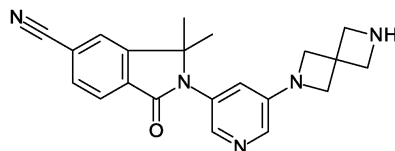
[B] трет-Бутил 6-[5-(6-циано-1,1-диметил-3-оксоизоиндолин-2-ил)-3-пиридил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат



К раствору 2-(5-йод-3-пиридил)-3,3-диметил-1-оксоизоиндолин-5-карбонитрила (561 мг, 1.44 ммоль), трет-бутил 2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат оксалата (500 мг, 1.74 ммоль), Pd₂dba₃ (100 мг, 0.11 ммоль), BINAP (120 мг, 0.19 ммоль) и tBuONa (400 мг, 4.8 ммоль) в толуоле (10 мл) добавили 10 капель триэтиламина. Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь влили в солевой раствор и экстрагировали с помощью EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промыли солевым раствором, высушили над безводным Na₂SO₄, отфильтровали и сконцентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который затем очистили посредством флэш-хроматографии на силикагеле с получением соединения, указанного в заголовке (300 мг, 45%), в виде коричневого осадка.

MS: 460.1 (M+H⁺).

[C] 2-[5-(2,6-Дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-3,3-диметил-1-оксоизоиндолин-5-карбонитрил

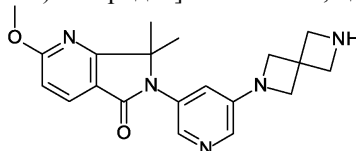


трет-Бутил-6-[5-(6-циано-1,1-диметил-3-оксоизоиндолин-2-ил)-3-пиридил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (300 мг, 0.65 ммоль) обработали с помощью 30% ТФУ в ДХМ (12 мл) при комнатной температуре в течение 15 мин. Реакционный раствор сконцентрировали при пониженном давлении с получением соединения, указанного в заголовке в виде масла, которое сразу использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

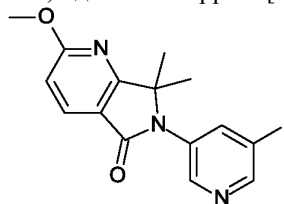
MS: 360.1 (M+H⁺)

Промежуточное соединение В-5.

6-[5-(2,6-Дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-2-метокси-7,7-диметилпирроло[3,4-b]пиридин-5-он



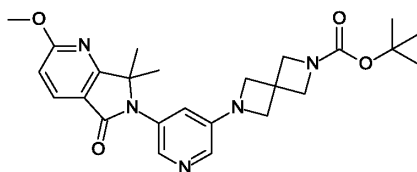
[A] 6-(5-Йодо-3-пиридил)-2-метокси-7,7-диметилпирроло[3,4-b]пиридин-5-он



В 75-мл закрытой колбе, 3,5-дийодопиридин (2.5 г, 7.5 ммоль), 2-метокси-7,7-диметил-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он (промежуточное соединение А-5, 576 мг, 3 ммоль), CuI (345 мг, 1.8 ммоль), K₃PO₄ (1.28 г, 6 ммоль) и (+)-(S,S)-1,2-диаминоциклогексан (0.12 мл, 1 ммоль) растворили в диоксане (20 мл). Получившуюся реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 3 ч перед тем, как ее влили в воду (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×125 мл). Объединенные органические слои промыли солевым раствором, высушили над безводным Na₂SO₄, отфильтровали и сконцентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который очистили посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0-60% EtOAc-гексан градиент) с получением соединения, указанного в заголовке (474 мг, 40.1%), в виде светло-желтого осадка.

MS: 396.1 (M+H⁺).

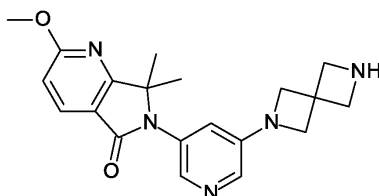
[В] трет-Бутил 6-[5-(2-метокси-7,7-диметил-5-оксопирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-3-пиридил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат



Смесь 6-(5-йод-3-пиридил)-2-метокси-7,7-диметилпирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она (395 мг, 1 ммоль), трет-бутил 2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат оксалата (435 мг, 1.5 ммоль), Pd₂(dba)₃ (70 мг), BINAP (85 мг), *t*-BuONa (290 мг, 3 ммоль) и TEA (1 мл, 7.2 ммоль) в толуоле (20 мл) перемешивали при 110°C в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь влили в воду (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промыли соевым раствором, высушили над безводным Na₂SO₄, отфильтровали и сконцентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который очистили посредством флэш-хроматографии на силикагеле (30-100% EtOAc-гексан градиент) с получением соединения, указанного в заголовке (350 мг, 75.2%) в виде светло-желтой пены.

MS: 466.1 (M+H⁺).

[C] 6-[5-(2,6-Дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-2-метокси-7,7-диметилпирроло[3,4-*b*]пиридин-5-он

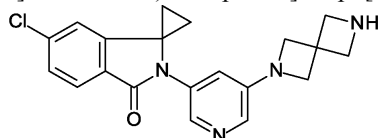


Раствор трет-бутил 6-[5-(2-метокси-7,7-диметил-5-оксопирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-3-пиридил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (350 мг, 0.75 ммоль) и ТФУ (2 мл) в ДХМ (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Получившуюся смесь сконцентрировали под вакуумом с получением неочищенного соединения, указанного в заголовке (450 мг), в виде светло-желтого масла, которое сразу использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

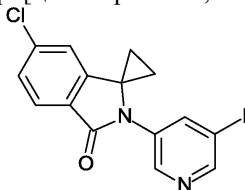
MS: 366.1 (M+H⁺).

Промежуточное соединение В-6.

5'-Хлор-2'-[5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]спиро[циклопропан-1,3'-изоиндолин]-1'-он



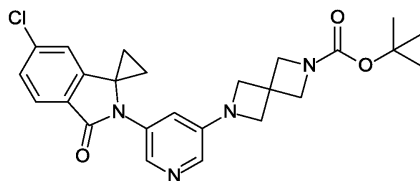
[A] 5'-Хлор-2'-(5-йод-3-пиридил)спиро[циклопропан-1,3'-изоиндолин]-1'-он



В 75-мл закрытой колбе 3,5-дийодопиридин (2.5 г, 7.5 ммоль), 5'-хлороспиро[циклопропан-1,3'-изоиндолин]-1'-он (промежуточное соединение А-6, 579 мг, 3 ммоль), CuI (345 мг, 1.8 ммоль), K₃PO₄ (1.28 г, 6 ммоль) и (+)-(S,S)-1,2-диаминоциклогексан (0.12 мл, 1 ммоль) растворили в диоксане (20 мл). Получившуюся реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 3 ч перед тем, как ее влили в воду (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×125 мл). Объединенные органические слои промыли соевым раствором, высушили над безводным Na₂SO₄, отфильтровали и сконцентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который очистили посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0-60% EtOAc-гексан градиент) с получением соединения, указанного в заголовке (436 мг, 36.7%), в виде светло-желтого осадка.

MS: 397.1 (M+H⁺).

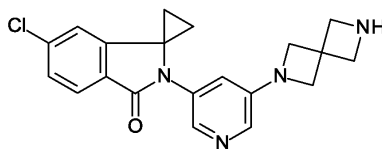
[В] трет-Бутил 6-[5-(6'-хлор-3'-оксоспиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-2'-ил)-3-пиридил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат



Раствор 5'-хлор-2'-[5-(6'-хлор-3'-оксо-спиро[циклопропан-1,3'-изоиндолин]-1'-она (396 мг, 1 ммоль), трет-бутил 2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат оксалата (435 мг, 1.5 ммоль), Pd₂(dba)₃ (70 мг), BINAP (85 мг), t-BuONa (290 мг, 3 ммоль) и ТЕА (1 мл, 7.2 ммоль) в толуоле (20 мл) перемешивали при 110°C в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь влили в воду (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промыли солевым раствором, высушили над безводным Na₂SO₄, отфильтровали и сконцентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который очистили посредством флэш-хроматографии на силикагеле (30-100% EtOAc-гексан градиент) с получением соединения, указанного в заголовке (414 мг, 88.9%), в виде светло-желтой пены.

MS: 467.1 (M+H⁺).

[С] 5'-Хлор-2'-[5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]спиро[циклопропан-1,3'-изоиндолин]-1'-он

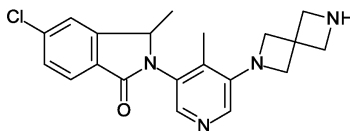


Раствор трет-бутил 6-[5-(6'-хлор-3'-оксо-спиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-2'-ил)-3-пиридил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (414 мг, 0.889 ммоль) и ТФУ (2 мл) в ДХМ (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Получившуюся смесь сконцентрировали под вакуумом с получением неочищенного соединения, указанного в заголовке (550 м) в виде светло-желтого масла, которое сразу использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

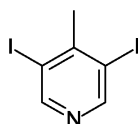
MS: 367.1 (M+H⁺).

Промежуточное соединение В-7.

5-Хлор-2-[5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-4-метил-3-пиридил]-3-метилизоиндолин-1-он



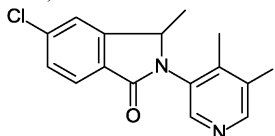
[А] 3,5-Дийодо-4-метилпиридин



Раствор 3,5-дибром-4-метилпиридина (10.0 г, 39.8 ммоль), KI (70.0 г, 422 ммоль), N,N'-димилэтан-1,2-диамина (4.0 г, 45.4 ммоль), CuI (4.0 г, 21.0 ммоль) в диоксане (150 мл) нагревали при 130°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь отфильтровали и фильтрат сконцентрировали под вакуумом с получением соединения, указанного в заголовке (8.9 г, 65%), в виде желтого осадка.

MS: 346.1 (M+H⁺).

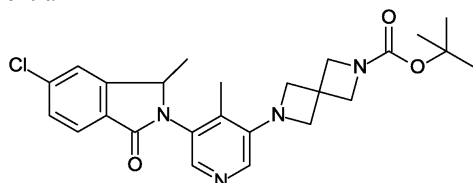
[В] 5-Хлор-2-(5-йод-4-метил-3-пиридил)-3-метилизоиндолин-1-он



Смесь 3,5-дийодо-4-метилпиридина (3.45 г, 10.0 ммоль), 5-хлор-3-метилизоиндолин-1-она (промежуточное соединение А-2, 1.0 г, 5.5 ммоль), транс-циклогексан-1,2-диамина (500 мг, 4.3 ммоль) и K₃PO₄ (2.7 г, 12.2 ммоль) в диоксане (30 мл) нагревали при 120°C в течение 6 ч. После охлаждения до комнатной температуры, растворитель эвапорировали. Остаток очистили посредством флэш-хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 3:1) с получением соединения, указанного в заголовке (600 мг, 15%), в виде желтого осадка.

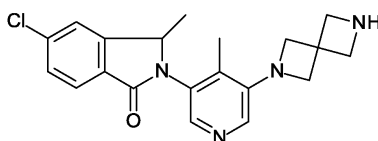
MS: 399.3 (M+H⁺).

[C] трет-Бутил 6-[5-(5-хлор-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)-4-метил-3-пиридил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат



Смесь 5-хлор-2-(5-йод-4-метил-3-пиридил)-3-метилизоиндолин-1-она (300 мг, 0.75 ммоль), трет-бутил 2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат оксалата (300 мг, 1.04 ммоль), Pd₂(dba)₃ (80 мг), BINAP (80 мг), tBuONa (240 мг, 2.5 ммоль) и триэтиламина (0.5 мл) в толуоле (5 мл) нагревали при 100°C в течение 10 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавили насыщенным водным раствором NaCl (5 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (4×10 мл), высушили над безводным Na₂SO₄, отфильтровали и сконцентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который очистили посредством флэш-хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 2:1) с получением соединения, указанного в заголовке (160 мг, 45%), в виде желтого осадка.

MS: 369.1 (M+H⁺).



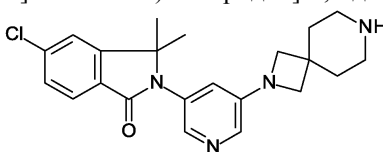
[D] 5-Хлор-2-[5-(2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)-4-метил-3-пиридил]-3-метилизоиндолин-1-он.

Раствор трет-бутил 6-[5-(5-хлор-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)-4-метил-3-пиридил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (160 мг, 0.34 ммоль) в ДХМ/ТФУ (4 мл/4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель затем эвапорировали досуха и получили соединение, указанное в заголовке (300 мг, 100%), в виде коричневатого масла.

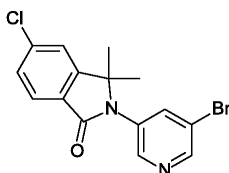
MS: 469.1 (M+H⁺).

Промежуточное соединение В-8.

5-Хлор-2-[5-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-пиридил]-3,3-диметилизоиндолин-1-он



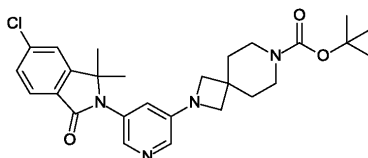
[A] 2-(5-Бromo-3-пиридил)-5-хлор-3,3-диметилизоиндолин-1-он



В 75-мл закрытой колбе 3-бromo-5-йод-пиридин (4.3 г, 15 ммоль), 5-хлор-3,3-диметилизоиндолин-1-он (промежуточное соединение А-3, 1.95 г, 10 ммоль), CuI (1.4 г, 6 ммоль), K₃PO₄ (4.24 г, 20 ммоль) и (+)-(S,S)-1,2-диаминоциклогексан (0.7 мл, 6 ммоль) растворили в диоксане (20 мл). Получившуюся реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 3 ч перед тем, как ее влили в воду (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×125 мл). Объединенные органические слои промыли солевым раствором, высушили над безводным Na₂SO₄, отфильтровали и сконцентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который очистили посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0-60% EtOAc-гексан градиент), с получением соединения, указанного в заголовке (2.5 г, 71.2%), в виде светло-желтого осадка.

MS: 351.1 & 353.1 (M+H⁺).

[B] трет-Бутил 2-[5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксоизоиндолин-2-ил)-3-пиридил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат

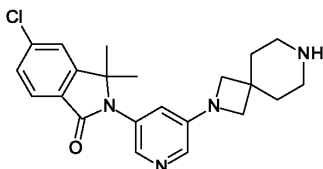


Раствор 2-(5-бromo-3-пиридил)-5-хлор-3,3-диметилизоиндолин-1-она (351 мг, 1 ммоль), трет-бутил 2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (400 мг, 1.7 ммоль), Pd₂(dba)₃ (70 мг), BINAP (85 мг), t-BuONa

(400 мг, 4 ммоль) и TEA(0.5 мл, 4 ммоль) в толуоле (10 мл) перемешивали при 110°C в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь влили в воду (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические фазы промыли солевым раствором, высушили над безводным Na₂SO₄, отфильтровали и сконцентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который очистили посредством флэш-хроматографии на силикагеле (30-100% EtOAc-гексан градиент) с получением соединения, указанного в заголовке (370 мг, 74.6%), в виде светло-желтого масла.

MS: 497.1 (M+H⁺).

[C] 5-Хлор-2-[5-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-пиридил]-3,3-диметилизоиндолин-1-он

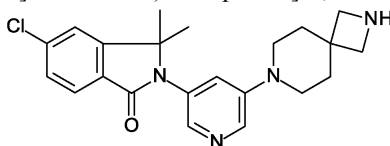


Раствор трет-бутил 2-[5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксоизоиндолин-2-ил)-3-пиридил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (370 мг, 0.746 ммоль) и ТФУ (1 мл) в ДХМ (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Получившийся смешанный раствор сконцентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта (400 мг) в виде светло-желтого масла, которое сразу использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

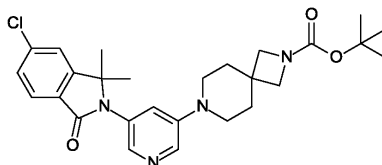
MS: 397.1 (M+H⁺).

Промежуточное соединение В-9.

5-Хлор-2-[5-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)-3-пиридил]-3,3-диметилизоиндолин-1-он



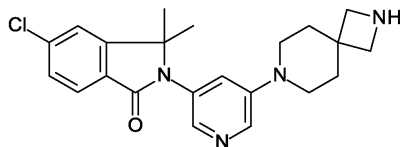
[A] трет-Бутил 7-[5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксоизоиндолин-2-ил)-3-пиридил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат



Раствор 2-(5-бромо-3-пиридил)-5-хлор-3,3-диметилизоиндолин-1-она (351 мг, 1 ммоль, Промежуточное соединение В-8[A]), трет-бутил 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (400 мг, 1.7 ммоль), Pd₂(dba)₃ (70 мг), BINAP (85 мг), t-BuONa (400 мг, 4 ммоль) и TEA(0.5 мл, 4 ммоль) в толуоле (10 мл) перемешивали при 11°C в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь влили в воду (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промыли солевым раствором, высушили над безводным Na₂SO₄, отфильтровали и сконцентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который очистили посредством флэш-хроматографии на силикагеле (30-100% EtOAc-гексан градиент) с получением соединения, указанного в заголовке (330 мг, 66.6%), в виде светло-желтого масла.

MS: 497.1 (M+H⁺).

[B] 5-Хлор-2-[5-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)-3-пиридил]-3,3-диметилизоиндолин-1-он

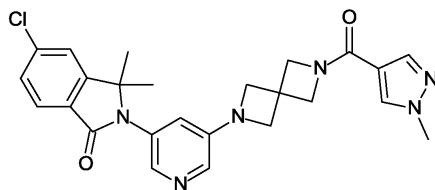


Раствор трет-бутил 7-[5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксоизоиндолин-2-ил)-3-пиридил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (330 мг, 0.666 ммоль) и ТФУ (1 мл) в ДХМ (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Получившуюся смесь сконцентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта (400 мг) в виде светло-желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS: 397.1 (M+H⁺).

Пример 1.

5-Хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(1-метилпиразол-4-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]-гептан-6-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-он

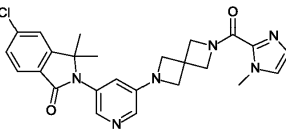
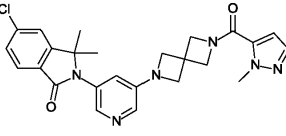


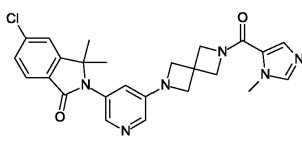
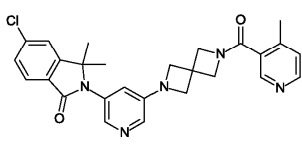
К раствору 5-хлор-2-[5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-3,3-диметилизоиндолин-1-она (промежуточное соединение В-3, 1.6 г, 3.2 ммоль) и 1-метилпиразол-4-карбоновой кислоты (1.1 г, 8.7 ммоль) в ДХМ добавили бис-(2-оксо-3-оксазолидинил)фосфинил хлорид ВОР-Сl (3.7 г, 8.4 ммоль) и DIEPA (2.0 г, 15.5 ммоль) при 0°C. Реакционной смеси дали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Солевой раствор добавили для гашения реакции и смесь экстрагировали с помощью ДХМ дважды. Органические слои объединили, промыли солевым раствором, высушили над безводным Na₂SO₄, отфильтровали и сконцентрировали под вакуумом с получением желтого маслянистого остатка, который очистили посредством флэш-хроматографии на силикагеле с получением соединения, указанного в заголовке (680 мг, 45%), в виде белой пены.

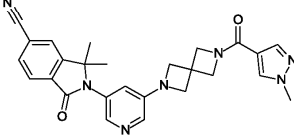
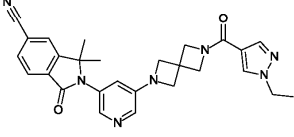
MS: 477.3 (M+H⁺).

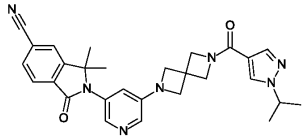
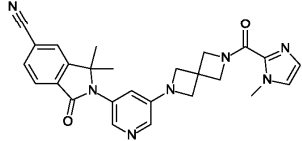
Следующие примеры, перечисленные в таблице, получили по аналогии со способом, описанным для получения примера 1, и в случае необходимости использовали хиральное разделение с получением соответствующих хиральных соединений.

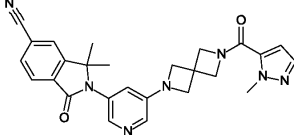
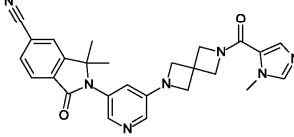
Пример	Название Структура Вид	Реагенты	MS (M+H ⁺)
2	<p>5-хлор-2-[5-[2-(1-этилпиразол-4-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]-гептан-6-ил]-3-пиридил]-3,3-диметил-изоиндолин-1-он</p> <p>Белая пена</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-3,3-диметил-изоиндолин-1-он (промежуточное соединение В-3) и 1-этилпиразол-4-карбоновая кислота</p>	491.1
3	<p>5-хлор-2-[5-[2-(1-изопропилпиразол-4-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-3,3-диметил-изоиндолин-1-он</p> <p>Белая пена</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-3,3-диметил-изоиндолин-1-он (промежуточное соединение В-3) и 1-изопропилпиразол-4-карбоновая кислота</p>	505.1

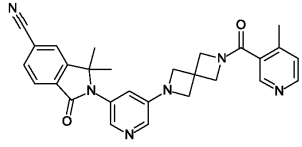
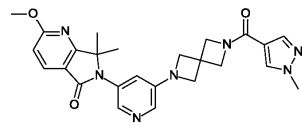
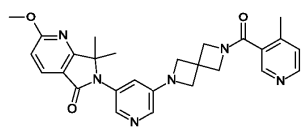
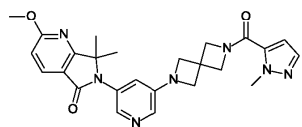
4	<p>5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(1-метилимидазол-2-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-он</p>  <p>Белая пена</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-3,3-диметил-изоиндолин-1-он (промежуточное соединение В-3) и 1-метилимидазол-2-карбоновая кислота</p>	477.1
5	<p>5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(2-метилпиразол-3-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-он</p>  <p>Белая пена</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-3,3-диметил-изоиндолин-1-он (промежуточное соединение В-3) и 2-метилпиразол-3-карбоновая кислота</p>	477.1

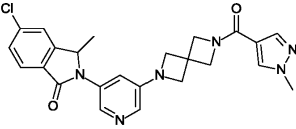
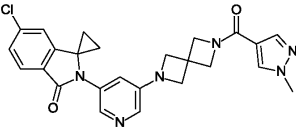
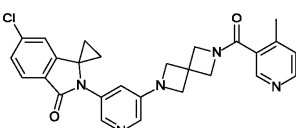
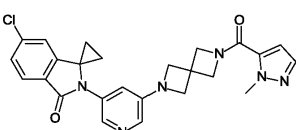
6	<p>5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(3-метилимидазол-4-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-он</p>  <p>Белая пена</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-3,3-диметил-изоиндолин-1-он (промежуточное соединение В-3) и 3-метилимидазол-4-карбоновая кислота</p>	477.1
7	<p>5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(4-метилпиридин-3-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-он</p>  <p>Белая пена</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-3,3-диметил-изоиндолин-1-он (промежуточное соединение В-3) и 4-метилпиридин-3-карбоновая кислота</p>	488.2

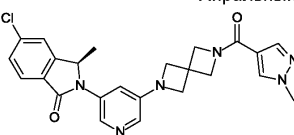
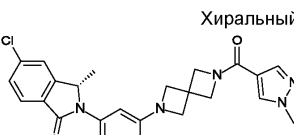
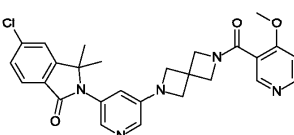
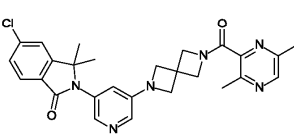
<p>8</p>	<p>3,3-диметил-2-[5-[2-(1-метилпиразол-4-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-1-оксо-изоиндолин-5-карбонитрил</p>  <p>Белая пена</p>	<p>2-[5-(2,6-Диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-3,3-диметил-1-оксо-изоиндолин-5-карбонитрил (промежуточное соединение В-4) и 1-метилпиразол-4-карбоновая кислота</p>	<p>468.2</p>
<p>9</p>	<p>2-[5-[2-(1-этилпиразол-4-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-3,3-диметил-1-оксо-изоиндолин-5-карбонитрил</p>  <p>Белая пена</p>	<p>2-[5-(2,6-Диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-3,3-диметил-1-оксо-изоиндолин-5-карбонитрил (промежуточное соединение В-4) и 1-этилпиразол-4-карбоновая кислота</p>	<p>482.1</p>

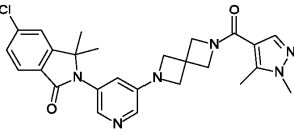
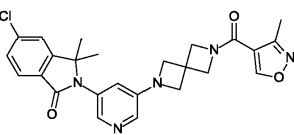
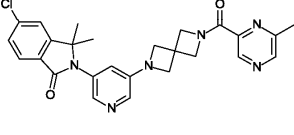
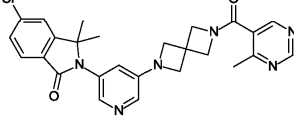
10	<p>2-[5-[2-(1-Изопропилпиразол-4-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-3,3-диметил-1-оксо-изоиндолин-5-карбонитрил</p>  <p>Белая пена</p>	<p>2-[5-(2,6-Диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-3,3-диметил-1-оксо-изоиндолин-5-карбонитрил (промежуточное соединение В-4) и 1-изопропилпиразол-4-карбоновая кислота</p>	496.2
11	<p>3,3-диметил-2-[5-[2-(1-метилимидазол-2-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-1-оксо-изоиндолин-5-карбонитрил</p>  <p>Белая пена</p>	<p>2-[5-(2,6-Диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-3,3-диметил-1-оксо-изоиндолин-5-карбонитрил (промежуточное соединение В-4) и 1-метилимидазол-2-карбоновая кислота</p>	468.2

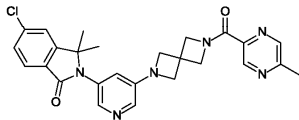
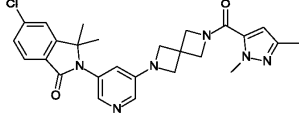
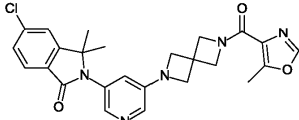
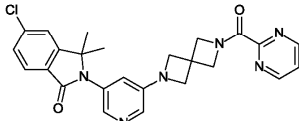
12	<p>3,3-диметил-2-[5-[2-(2-метилпиразол-3-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-1-оксо-изоиндолин-5-карбонитрил</p>  <p>Белая пена</p>	<p>2-[5-(2,6-Диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-3,3-диметил-1-оксо-изоиндолин-5-карбонитрил (промежуточное соединение В-4) и 2-метилпиразол-3-карбоновая кислота</p>	468.2
13	<p>3,3-диметил-2-[5-[2-(3-метилимидазол-4-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-1-оксо-изоиндолин-5-карбонитрил</p>  <p>Белая пена</p>	<p>2-[5-(2,6-Диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-3,3-диметил-1-оксо-изоиндолин-5-карбонитрил (промежуточное соединение В-4) и 3-метилимидазол-4-карбоновая кислота</p>	468.2

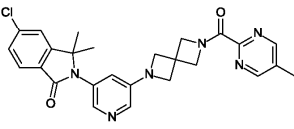
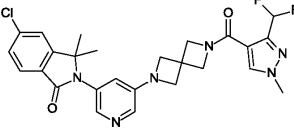
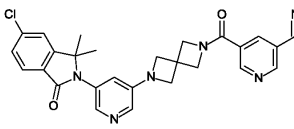
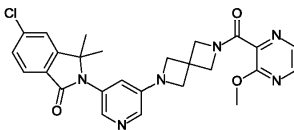
14	<p>3,3-диметил-2-[5-[2-(4-метилпиридин-3-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-1-оксо-изоиндолин-5-карбонитрил</p>  <p>Белая пена</p>	<p>2-[5-(2,6-Диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-3,3-диметил-1-оксо-изоиндолин-5-карбонитрил (промежуточное соединение В-4) и 4-метилпиридин-3-карбоновая кислота</p>	479.1
15	<p>2-метокси-7,7-диметил-6-[5-[2-(1-метилпиразол-4-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]пирроло[3,4-б]пиридин-5-он</p>  <p>Белая пена</p>	<p>6-[5-(2,6-Диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-2-метокси-7,7-диметил-пирроло[3,4-б]пиридин-5-он (промежуточное соединение В-5) и 1-метилпиразол-4-карбоновая кислота</p>	474.1
16	<p>2-метокси-7,7-диметил-6-[5-[2-(4-метилпиридин-3-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]пирроло[3,4-б]пиридин-5-он</p>  <p>Белая пена</p>	<p>6-[5-(2,6-Диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-2-метокси-7,7-диметил-пирроло[3,4-б]пиридин-5-он (промежуточное соединение В-5) и 4-метилпиридин-3-карбоновая кислота</p>	485.1
17	<p>2-метокси-7,7-диметил-6-[5-[2-(2-метилпиразол-3-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]пирроло[3,4-б]пиридин-5-он</p>  <p>Белая пена</p>	<p>6-[5-(2,6-Диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-2-метокси-7,7-диметил-пирроло[3,4-б]пиридин-5-он (промежуточное соединение В-5) и 2-метилпиразол-3-карбоновая кислота</p>	474.1

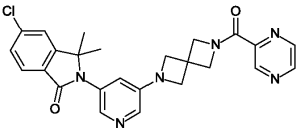
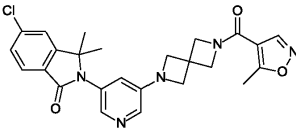
18	<p>5-хлор-3-метил-2-[5-[2-(1-метилпиразол-4-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-он</p>  <p>Белая пена</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-3-метил-изоиндолин-1-он (промежуточное соединение В-2) и 1-метилпиразол-4-карбоновая кислота</p>	463.1
19	<p>5'-хлор-2'-[5-[2-(1-метилпиразол-4-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]спиро[циклопропан-1,3'-изоиндолин]-1'-он</p>  <p>Белая пена</p>	<p>5'-хлор-2'-[5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]спиро[циклопропан-1,3'-изоиндолин]-1'-он (промежуточное соединение В-6) и 1-метилпиразол-4-карбоновая кислота</p>	475.1
20	<p>5'-хлор-2'-[5-[2-(4-метилпиридин-3-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]спиро[циклопропан-1,3'-изоиндолин]-1'-он</p>  <p>Белая пена</p>	<p>5'-хлор-2'-[5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]спиро[циклопропан-1,3'-изоиндолин]-1'-он (промежуточное соединение В-6) и 4-метилпиридин-3-карбоновая кислота</p>	486.1
21	<p>5'-хлор-2'-[5-[2-(2-метилпиразол-3-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]спиро[циклопропан-1,3'-изоиндолин]-1'-он</p>  <p>Белая пена</p>	<p>5'-хлор-2'-[5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]спиро[циклопропан-1,3'-изоиндолин]-1'-он (промежуточное соединение В-6) и 2-метилпиразол-3-карбоновая кислота</p>	475.1

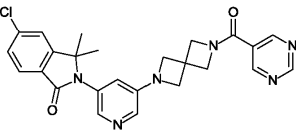
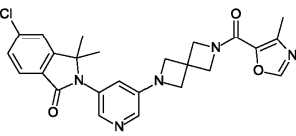
22	<p>(3R или 3S)-5-хлор-3-метил-2-[5-[2-(1-метилпиразол-4-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-он</p> <p>Хиральный</p>  <p>Белая пена</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-3-метил-изоиндолин-1-он (промежуточное соединение В-2) и 1-метилпиразол-4-карбоновая кислота</p> <p>Хиральное разделение</p>	463.1
23	<p>(3S или 3R)-5-хлор-3-метил-2-[5-[2-(1-метилпиразол-4-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-он</p> <p>Хиральный</p>  <p>Белая пена</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-3-метил-изоиндолин-1-он (промежуточное соединение В-2) и 1-метилпиразол-4-карбоновая кислота</p> <p>Хиральное разделение</p>	463.1
24	<p>5-хлор-2-[5-[2-(4-метоксипиридин-3-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-3,3-диметил-изоиндолин-1-он</p>  <p>Белая пена</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-3,3-диметил-изоиндолин-1-он (промежуточное соединение В-3) и 4-метоксипиридин-3-карбоновая кислота</p>	504.1
25	<p>5-хлор-2-[5-[2-(3,6-диметилпиразин-2-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-3,3-диметил-изоиндолин-1-он</p>  <p>Белая пена</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-3,3-диметил-изоиндолин-1-он (промежуточное соединение В-3) и 3,6-диметилпиразин-2-карбоновая кислота</p>	502.1

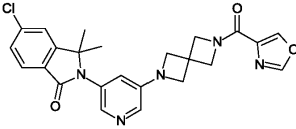
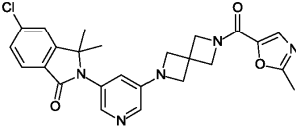
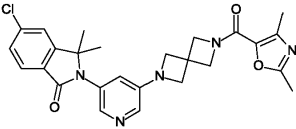
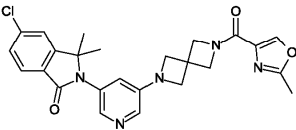
26	<p>5-хлор-2-[5-[2-(1,5-диметилпиразол-4-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-3,3-диметил-изоиндолин-1-он</p>  <p>Белая пена</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-3,3-диметил-изоиндолин-1-он (промежуточное соединение В-3) и 1,5-диметилпиразол-4-карбоновая кислота</p>	491.1
27	<p>5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(3-метилизоксазол-4-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-он</p>  <p>Белая пена</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-3,3-диметил-изоиндолин-1-он (промежуточное соединение В-3) и 3-метилизоксазол-4-карбоновая кислота</p>	478.1
28	<p>5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(6-метилпиразин-2-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-он</p>  <p>Белая пена</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-3,3-диметил-изоиндолин-1-он (промежуточное соединение В-3) и 6-метилпиразин-2-карбоновая кислота</p>	489.1
29	<p>5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(4-метилпиримидин-5-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-он</p>  <p>Белая пена</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-3,3-диметил-изоиндолин-1-он (промежуточное соединение В-3) и 4-метилпиримидин-5-карбоновая кислота</p>	489.1

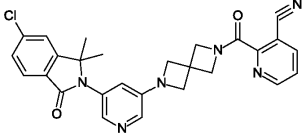
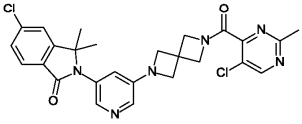
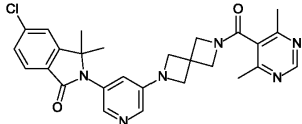
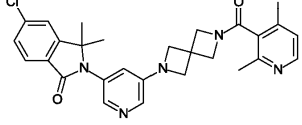
30	<p>5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(5-метилпиразин-2-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-он</p>  <p>Белая пена</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-3,3-диметил-изоиндолин-1-он (промежуточное соединение В-3) и 5-метилпиразин-2-карбоновая кислота</p>	489.1
31	<p>5-хлор-2-[5-[2-(2,5-диметилпиразол-3-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-3,3-диметил-изоиндолин-1-он</p>  <p>Белая пена</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-3,3-диметил-изоиндолин-1-он (промежуточное соединение В-3) и 2,5-диметилпиразол-3-карбоновая кислота</p>	491.1
32	<p>5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(5-метилсказол-4-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-он</p>  <p>Белая пена</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-3,3-диметил-изоиндолин-1-он (промежуточное соединение В-3) и 5-метилсказол-4-карбоновая кислота</p>	478.1
33	<p>5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(пиримидин-2-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-он</p>  <p>Белая пена</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-3,3-диметил-изоиндолин-1-он (промежуточное соединение В-3) и пиримидин-2-карбоновая кислота</p>	475.1

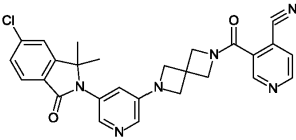
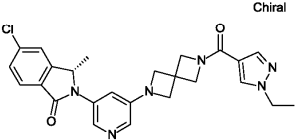
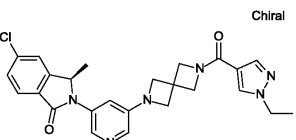
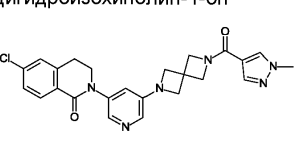
34	<p>5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(5-метилпиримидин-2-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-он</p>  <p>Белая пена</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-3,3-диметил-изоиндолин-1-он (промежуточное соединение В-3) и 5-метилпиримидин-2-карбоновая кислота</p>	489.1
35	<p>5-хлор-2-[5-[2-[3-(дифторметил)-1-метилпиразол-4-карбонил]-2,6-diazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-3,3-диметил-изоиндолин-1-он</p>  <p>Белая пена</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-3,3-диметил-изоиндолин-1-он (промежуточное соединение В-3) и 3-(дифторметил)-1-метилпиразол-4-карбоновая кислота</p>	527.1
36	<p>5-[6-[5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-изоиндолин-2-ил)-3-пиридил]-2,6-diazаспиро[3.3]гептан-2-карбонил]пиридин-3-карбонитрил</p>  <p>Белая пена</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-3,3-диметил-изоиндолин-1-он (промежуточное соединение В-3) и 5-цианопиридин-3-карбоновая кислота</p>	499.1
37	<p>5-хлор-2-[5-[2-(3-метоксипиразин-2-карбонил)-2,6-diazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-3,3-диметил-изоиндолин-1-он</p>  <p>Белая пена</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-3,3-диметил-изоиндолин-1-он (промежуточное соединение В-3) и 3-метоксипиразин-2-карбоновая кислота</p>	505.1

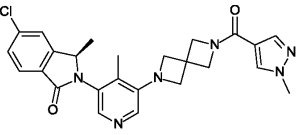
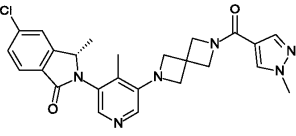
38	<p>5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(пиразин-2-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-он</p>  <p>Белая пена</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-3,3-диметил-изоиндолин-1-он (промежуточное соединение В-3) и пиразин-2-карбоновая кислота</p>	475.1
39	<p>5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(5-метилизоксазол-4-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-он</p>  <p>Белая пена</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-3,3-диметил-изоиндолин-1-он (промежуточное соединение В-3) и 5-метилизоксазол-4-карбоновая кислота</p>	478.1

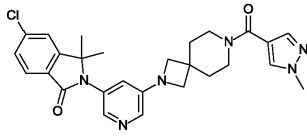
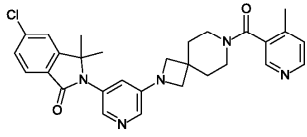
40	<p>5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(пиримидин-5-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-он</p>  <p>Белая пена</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-3,3-диметил-изоиндолин-1-он (промежуточное соединение В-3) и пиримидин-5-карбоновая кислота</p>	475.1
41	<p>5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(4-метилксазол-5-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-он</p>  <p>Белая пена</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-3,3-диметил-изоиндолин-1-он (промежуточное соединение В-3) и 4-метилксазол-5-карбоновая кислота</p>	478.1

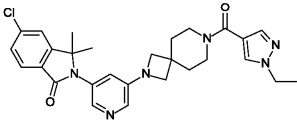
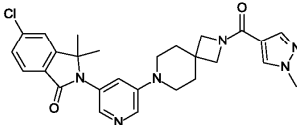
42	<p>5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(оксазол-4-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-он</p>  <p>Белая пена</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-3,3-диметил-изоиндолин-1-он (промежуточное соединение В-3) и оксазол-4-карбоновая кислота</p>	464.1
43	<p>5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(2-метилоксазол-5-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-он</p>  <p>Белая пена</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-3,3-диметил-изоиндолин-1-он (промежуточное соединение В-3) и 2-метилоксазол-5-карбоновая кислота</p>	478.1
44	<p>5-хлор-2-[5-[2-(2,4-диметилоксазол-5-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-3,3-диметил-изоиндолин-1-он</p>  <p>Белая пена</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-3,3-диметил-изоиндолин-1-он (промежуточное соединение В-3) и 2,4-диметилоксазол-5-карбоновая кислота</p>	492.1
45	<p>5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(2-метилоксазол-4-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-он</p>  <p>Белая пена</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-3,3-диметил-изоиндолин-1-он (промежуточное соединение В-3) и 2-метилоксазол-4-карбоновая кислота</p>	478.1

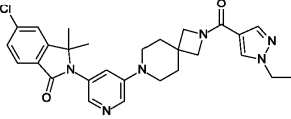
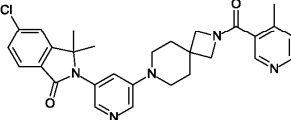
46	<p>2-[6-[5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-изоиндолин-2-ил)-3-пиридил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбонил]пиридин-3-карбонитрил</p>  <p>Белая пена</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-3,3-диметил-изоиндолин-1-он (промежуточное соединение В-3) и 3-цианопиридин-2-карбоновая кислота</p>	499.1
47	<p>5-хлор-2-[5-[2-(5-хлор-2-метил-пиримидин-4-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-3,3-диметил-изоиндолин-1-он</p>  <p>Белая пена</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-3,3-диметил-изоиндолин-1-он (промежуточное соединение В-3) и 5-хлор-2-метил-пиримидин-4-карбоновая кислота</p>	523.1
48	<p>5-хлор-2-[5-[2-(4,6-диметилпиримидин-5-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-3,3-диметил-изоиндолин-1-он</p>  <p>Белая пена</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-3,3-диметил-изоиндолин-1-он (промежуточное соединение В-3) и 4,6-диметилпиримидин-5-карбоновая кислота</p>	503.1
49	<p>5-хлор-2-[5-[2-(2,4-диметилпиридин-3-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-3,3-диметил-изоиндолин-1-он</p>  <p>Белая пена</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-3,3-диметил-изоиндолин-1-он (промежуточное соединение В-3) и 2,4-диметилпиридин-3-карбоновая кислота</p>	502.1

50	<p>3-[6-[5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-изоиндолин-2-ил)-3-пиридил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбонил]пиридин-4-карбонитрил</p>  <p>Белая пена</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-3,3-диметил-изоиндолин-1-он (промежуточное соединение В-3) и 4-цианопиридин-3-карбоновая кислота</p>	499.1
51	<p>(3S или 3R)-5-хлор-2-[5-[2-(1-этилпиразол-4-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-3-метил-изоиндолин-1-он</p>  <p>Белая пена</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-3-метил-изоиндолин-1-он (промежуточное соединение В-2) и 1-этилпиразол-4-карбоновая кислота</p> <p>Хиральное разделение</p>	477.2
52	<p>(3R или 3S)-5-хлор-2-[5-[2-(1-этилпиразол-4-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-3-метил-изоиндолин-1-он</p>  <p>Белая пена</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-3-метил-изоиндолин-1-он (промежуточное соединение В-2) и 1-этилпиразол-4-карбоновая кислота</p> <p>Хиральное разделение</p>	477.2
53	<p>6-хлор-2-[5-[2-(1-метилпиразол-4-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-3,4-дигидроизохинолин-1-он</p>  <p>Белая пена</p>	<p>6-хлор-2-[5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-пиридил]-3,4-дигидроизохинолин-1-он (промежуточное соединение В-1) и 1-метилпиразол-4-карбоновая кислота</p>	463.1

<p>54</p>	<p>(3R или 3S)-5-хлор-3-метил-2-[4-метил-5-[2-(1-метилпиразол-4-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-он</p> <p>Хиральный</p>  <p>Белая пена</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-4-метил-3-пиридил]-3-метил-изоиндолин-1-он (промежуточное соединение В-7) и 1-метилпиразол-4-карбоновая кислота</p> <p>Хиральное разделение</p>	<p>477.1</p>
<p>55</p>	<p>(3S или 3R)-5-хлор-3-метил-2-[4-метил-5 или 3-[2-(1-метилпиразол-4-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-он</p> <p>Хиральный</p>  <p>Белая пена</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-4-метил-3-пиридил]-3-метил-изоиндолин-1-он (промежуточное соединение В-7) и 1-метилпиразол-4-карбоновая кислота</p> <p>Хиральное разделение</p>	<p>477.3</p>

56	<p>5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[7-(1-метилпиразол-4-карбонил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-он</p>  <p>Белая пена</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-пиридил]-3,3-диметил-изоиндолин-1-он (промежуточное соединение В-8) и 1-метилпиразол-4-карбоновая кислота</p>	505.1
57	<p>5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[7-(4-метилпиридин-3-карбонил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-он</p>  <p>Белая пена</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-пиридил]-3,3-диметил-изоиндолин-1-он (промежуточное соединение В-8) и 4-метилпиридин-3-карбоновая кислота</p>	516.1

58	<p>5-хлор-2-[5-[7-(1-этилпиразол-4-карбонил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил]-3-пиридил]-3,3-диметил-изоиндолин-1-он</p>  <p>Белая пена</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-пиридил]-3,3-диметил-изоиндолин-1-он (промежуточное соединение В-8) и 1-этилпиразол-4-карбоновая кислота</p>	519.1
59	<p>5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(1-метилпиразол-4-карбонил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-он</p>  <p>Белая пена</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-3-пиридил]-3,3-диметил-изоиндолин-1-он (промежуточное соединение В-9) и 1-метилпиразол-4-карбоновая кислота</p>	505.1

60	<p>5-хлор-2-[5-[2-(1-этилпиразол-4-карбонил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]-3-пиридил]-3,3-диметил-изоиндолин-1-он</p>  <p>Белая пена</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-3-пиридил]-3,3-диметил-изоиндолин-1-он (промежуточное соединение В-9) и 1-этилпиразол-4-карбоновая кислота</p>	519.1
61	<p>5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(4-метилпиридин-3-карбонил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-он</p>  <p>Белая пена</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-3-пиридил]-3,3-диметил-изоиндолин-1-он (промежуточное соединение В-9) и 4-метилпиридин-3-карбоновая кислота</p>	516.1

Пример А.

Соединение формулы (I) может применяться известными способами само по себе в качестве активного ингредиента для получения таблеток следующего состава.

На таблетку:

Активный ингредиент	200 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	155 мг
Кукурузный крахмал	25 мг
Тальк	25 мг
Гидроксипропилметилцеллюлоза	<u>20 мг</u>
	425 мг

Пример В.

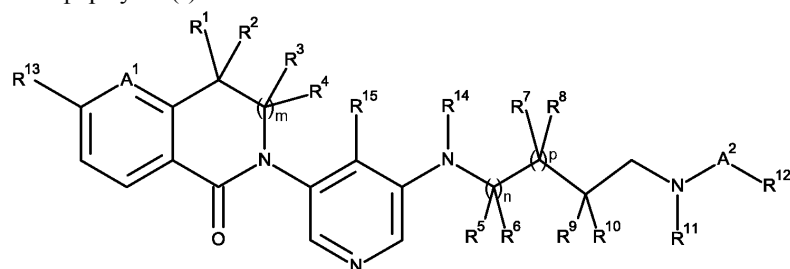
Соединение формулы (I) может применяться известными способами само по себе в качестве активного ингредиента для получения капсул следующего состава:

На капсулу:

Активный ингредиент	100.0 мг
Кукурузный крахмал	20.0 мг
Лактоза	95.0 мг
Тальк	4.5 мг
Стеарат магния	<u>0.5 мг</u>
	220.0 мг

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединения формулы (I)



где R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо выбраны из H, C_{1-4} алкила и C_{3-8} циклоалкила или R^1 и R^2 вместе образуют $-CH_2-CH_2-$;

R^5 и R^6 независимо выбраны из H или C_{1-4} алкила;

A^1 представляет собой $-CH-$ или $-N-$;

A^2 представляет собой $-C(O)-$ или $-S(O)_2-$;

R^{12} представляет собой 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из O и N, необязательно замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{3-8} циклоалкила, гало- C_{1-4} алкила, гидрокси, C_{1-4} алкокси, циано и галогена;

R^{13} представляет собой галоген, циано, C_{1-4} алкокси или гало- C_{1-4} алкокси;

R^{15} представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{3-8} циклоалкил или галоген;

m представляет собой 0 или 1;

R^9 и R^{14} вместе образуют $-CH_2-$, R^{10} и R^{11} вместе образуют $-CH_2-$, n представляет собой 1 и p представляет собой 0; или

R^9 и R^{14} вместе образуют $-CH_2-CH_2-$, R^{10} и R^{11} вместе образуют $-CH_2-$, n представляет собой 1 и p представляет собой 1 и R^7 и R^8 независимо выбраны из H или C_{1-4} алкила; или

R^7 и R^{14} вместе образуют $-CH_2-$, R^8 и R^{11} вместе образуют $-CH_2-CH_2-$, n представляет собой 1, p представляет собой 1 и R^9 и R^{10} независимо выбраны из H или C_{1-4} алкила, и их фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по п.1, где R^1 и R^2 представляют собой C_{1-4} алкил или R^1 и R^2 вместе образуют $-CH_2-CH_2-$.

3. Соединение по любому из пп.1 и 2, где R^1 и R^2 представляют собой C_{1-4} алкил.

4. Соединение по любому из пп.1-3, где R^3 и R^4 представляют собой H.

5. Соединение по любому из пп.1-4, где R^{13} представляет собой галоген.

6. Соединение по любому из пп.1-5, где R^{15} представляет собой H.

7. Соединение по любому из пп.1-6, где A^1 представляет собой $-CH-$.

8. Соединение по любому из пп.1-7, где A^2 представляет собой $-C(O)-$.

9. Соединение по любому из пп.1-8, где R^9 и R^{14} вместе образуют $-CH_2-$, R^{10} и R^{11} вместе образуют $-CH_2-$, n представляет собой 1 и p представляет собой 0.

10. Соединение по любому из пп.1-9, где гетероарильная группа из R^{12} выбрана из имидазолила, изоксазолила, оксазолила, пиразинила, пиразолила, пиридазинила, пиридинила и пиримидинила.

11. Соединение по любому из пп.1-10, где R^{12} представляет собой пиразолил, замещенный C_{1-4} алкилом, или пиридинил, замещенный C_{1-4} алкилом.

12. Соединение по любому из пп.1-11, где R^{12} представляет собой пиразолил, замещенный C_{1-4} алкилом.

13. Соединение, выбранное из

5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(1-метилпиразол-4-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-она;

5-хлор-2-[5-[2-(1-этилпиразол-4-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-3,3-диметилизоиндолин-1-она;

5-хлор-2-[5-[2-(1-изопропилпиразол-4-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-3,3-диметилизоиндолин-1-она;

5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(1-метилимидазол-2-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-она;

5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(2-метилпиразол-3-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-она;

5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(3-метилимидазол-4-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-она;

5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(4-метилпиридин-3-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-она;

5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(5-метилизоксазол-4-карбонил)-2,6-диаза Spiро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-она;
 5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(пиримидин-5-карбонил)-2,6-диаза Spiро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-она;
 5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(4-метилоксазол-5-карбонил)-2,6-диаза Spiро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-она;
 5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(оксазол-4-карбонил)-2,6-диаза Spiро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-она;
 5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(2-метилоксазол-5-карбонил)-2,6-диаза Spiро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-она;
 5-хлор-2-[5-[2-(2,4-диметилоксазол-5-карбонил)-2,6-диаза Spiро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-3,3-диметилизоиндолин-1-она;
 5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(2-метилоксазол-4-карбонил)-2,6-диаза Spiро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-она;
 2-[6-[5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксоизоиндолин-2-ил)-3-пиридил]-2,6-диаза Spiро[3.3]гептан-2-карбонил]пиримидин-3-карбонитрил;
 5-хлор-2-[5-[2-(5-хлор-2-метилпиримидин-4-карбонил)-2,6-диаза Spiро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-3,3-диметилизоиндолин-1-она;
 5-хлор-2-[5-[2-(4,6-диметилпиримидин-5-карбонил)-2,6-диаза Spiро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-3,3-диметилизоиндолин-1-она;
 5-хлор-2-[5-[2-(2,4-диметилпиримидин-3-карбонил)-2,6-диаза Spiро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-3,3-диметилизоиндолин-1-она;
 3-[6-[5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксоизоиндолин-2-ил)-3-пиридил]-2,6-диаза Spiро[3.3]гептан-2-карбонил]пиримидин-4-карбонитрил;
 (3S или 3R)-5-хлор-2-[5-[2-(1-этилпиразол-4-карбонил)-2,6-диаза Spiро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-3-метилизоиндолин-1-она;
 (3R или 3S)-5-хлор-2-[5-[2-(1-этилпиразол-4-карбонил)-2,6-диаза Spiро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-3-метилизоиндолин-1-она;
 6-хлор-2-[5-[2-(1-метилпиразол-4-карбонил)-2,6-диаза Spiро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-3,4-дигидроизохинолин-1-она;
 (3R или 3S)-5-хлор-3-метил-2-[4-метил-5-[2-(1-метилпиразол-4-карбонил)-2,6-диаза Spiро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-она;
 (3S или 3R)-5-хлор-3-метил-2-[4-метил-5-[2-(1-метилпиразол-4-карбонил)-2,6-диаза Spiро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-она;
 5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[7-(1-метилпиразол-4-карбонил)-2,7-диаза Spiро[3.5]нонан-2-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-она;
 5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[7-(4-метилпиримидин-3-карбонил)-2,7-диаза Spiро[3.5]нонан-2-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-она;
 5-хлор-2-[5-[7-(1-этилпиразол-4-карбонил)-2,7-диаза Spiро[3.5]нонан-2-ил]-3-пиридил]-3,3-диметилизоиндолин-1-она;
 5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(1-метилпиразол-4-карбонил)-2,7-диаза Spiро[3.5]нонан-7-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-она;
 5-хлор-2-[5-[2-(1-этилпиразол-4-карбонил)-2,7-диаза Spiро[3.5]нонан-7-ил]-3-пиридил]-3,3-диметилизоиндолин-1-она;
 5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(4-метилпиримидин-3-карбонил)-2,7-диаза Spiро[3.5]нонан-7-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-она,
 и его фармацевтически приемлемые соли.

14. Соединение, выбранное из
 5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(1-метилпиразол-4-карбонил)-2,6-диаза Spiро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-она;
 5-хлор-2-[5-[2-(1-этилпиразол-4-карбонил)-2,6-диаза Spiро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-3,3-диметилизоиндолин-1-она;
 5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(4-метилпиримидин-3-карбонил)-2,6-диаза Spiро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-она;
 2-[5-[2-(1-этилпиразол-4-карбонил)-2,6-диаза Spiро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]-3,3-диметил-1-оксоизоиндолин-5-карбонитрила;
 2-метокси-7,7-диметил-6-[5-[2-(1-метилпиразол-4-карбонил)-2,6-диаза Spiро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]пирроло[3,4-b]пиримидин-5-она;
 5'-хлор-2'-[5-[2-(1-метилпиразол-4-карбонил)-2,6-диаза Spiро[3.3]гептан-6-ил]-3-пиридил]спиро[циклопропан-1,3'-изоиндолин]-1'-она;
 5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[7-(1-метилпиразол-4-карбонил)-2,7-диаза Spiро[3.5]нонан-2-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-она;

5-хлор-2-[5-[7-(1-этилпиразол-4-карбонил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил]-3-пиридил]-3,3-диметилизоиндолин-1-она;

5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(1-метилпиразол-4-карбонил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил]-3-пиридил]изоиндолин-1-она,

и его фармацевтически приемлемые соли.

15. Применение соединения по любому из пп.1-14 в качестве терапевтически активного вещества, обладающего активностью ингибитора альдостеронсинтазы.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-14 и терапевтически инертный носитель.

17. Применение соединения по любому из пп.1-14 для лечения или профилактики хронического заболевания почек, застойной сердечной недостаточности, гипертонии, первичного гиперальдостеронизма и синдрома Кушинга.

18. Применение соединения по любому из пп.1-14 для получения лекарственного средства для лечения или профилактики хронического заболевания почек, застойной сердечной недостаточности, гипертонии, первичного гиперальдостеронизма и синдрома Кушинга.

19. Способ лечения или профилактики хронического заболевания почек, застойной сердечной недостаточности, гипертонии, первичного гиперальдостеронизма и синдрома Кушинга, который включает введение эффективного количества соединения по любому из пп.1-14.

