

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201992306** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.02.20

(51) Int. Cl. *C07D 401/12* (2006.01)
C07D 209/54 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.03.29

(54) ИНГИБИТОРЫ IP6K

(31) 2017-066579

(72) Изобретатель:

(32) 2017.03.30

Терао Йосито, Такахаси Масаси, Хара
Рёма, Хидака Коусуке, Фурукава
Хидеки, Ямасаки Такеси, Касай
Сидзуо (JP)

(33) JP

(86) PCT/JP2018/014502

(87) WO 2018/182051 2018.10.04

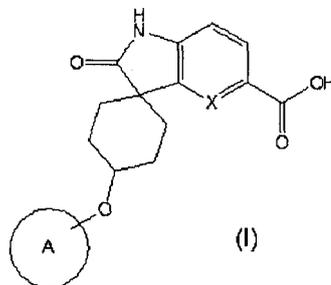
(71) Заявитель:

(74) Представитель:

ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ
КОМПАНИ ЛИМИТЕД (JP)

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к гетероциклическому соединению, которое обладает ингибирующим действием в отношении IP6K и, как ожидается, применимо в качестве профилактического или терапевтического средства для таких заболеваний, как сердечная недостаточность, диабет и т.д. Соединение, представленное формулой (I)



где значение каждого символа определено в описании изобретения, или его соль обладает ингибирующим действием в отношении IP6K и, как ожидается, применимо в качестве профилактического или терапевтического средства для таких заболеваний, как сердечная недостаточность, диабет и т.д.

A1

201992306

201992306

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-558815EA/041

ИНГИБИТОРЫ IP6K

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0001]

Настоящее изобретение относится к гетероциклическому соединению, которое обладает ингибирующим действием в отношении инозитолгексакисфосфаткиназы (Инозитолгексакисфосфаткиназы) (иногда сокращенной в настоящем описании до «IP6K») и, как ожидается, применимо в качестве профилактического или терапевтического средства для таких заболеваний, как сердечная недостаточность, диабет и т.д.

[0002]

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

IP6K представляет собой молекулу, принимающую участие в путях передачи многих внутриклеточных сигналов посредством образования инозитолпирофосфата (непатентные документы 1, 2). Инозитолпирофосфат представляет собой малую молекулу с высокой энергией, и известно, что ее получение опосредовано двумя видами ферментов. Этими двумя видами являются IP6K, характеризующаяся 5-киназной активностью (непатентные документы 3-5), и дифосфоинозитолпентакисфосфаткиназа, характеризующаяся 1-киназной активностью (PPIP5K (непатентные документы 6-8)).

В результате 5-киназной активности IP6K из миоинозитол-(1,3,4,5,6)-пентакисфосфата (InsP_5) продуцируется 5-PP- InsP_4 , из InsP_6 (5- InsP_7 (непатентный документ 9), далее в настоящем документе указан как IP7) продуцируется 5-PP- InsP_5 , и из 1-PP- InsP_5 продуцируется 1,5-PP2- InsP_4 (InsP_8). Среди них, наиболее изученным инозитолпирофосфатом, продуцируемым IP6K, является IP7, регулирующий множество биологических реакций посредством непосредственного связывания с белком-мишенью или посредством механизма пирофосфорилирования (переноса β -фосфорной кислоты от фрагмента пирофосфорной кислоты в IP7 к фосфорилированному остатку серина белка-мишени) (непатентный документ 10). Продуцируемый 5PPIP5K IP7 представляет собой 1- InsP_7 , и считается, что почти все части IP7 у млекопитающих представляют

собой 5-изомер 5-InsP₇ (непатентные документы 3, 11).

Млекопитающие характеризуются тремя подтипами IP6K: IP6K1, IP6K2 и IP6K3 (непатентный документ 1), и недавние исследования с использованием нокаутных мышей навели на мысль о физиологической роли каждой молекулы и возможности целевого лекарственного поиска. Мыши, нокаутные по IP6K1, демонстрируют увеличенный Akt сигнал в печени, жировой ткани и мышцах, и в условиях рациона с высоким содержанием жиров были подтверждены улучшение толерантности к глюкозе, усиление чувствительности к инсулину и увеличение мышечной массы (непатентный документ 12). С другой стороны, сообщалось, что продуцируемый IP6K2 IP7 функционирует в качестве главной молекулы-посредника при миграции клеток злокачественных опухолей и метастазировании опухолей, и было подтверждено, что инфильтрация клетками и метастазирование супрессируются при недостатке IP6K2 в клетках злокачественных опухолей (непатентный документ 13). Кроме того, было подтверждено, что IP6K2 способствует гибели клеток посредством продуцирования IP7, и была отмечена связь с нейродегенеративными заболеваниями, такими как боковой амиотрофический склероз и т.д. (непатентный документ 14). IP6K3 представляет собой молекулу с высоким уровнем экспрессии в мышцах. Было подтверждено, что экспрессия ее гена индуцируется голоданием и диабетическим состоянием, и нокаутная мышь демонстрирует низкую концентрацию глюкозы в крови и низкую концентрацию инсулина в крови, усиленную толерантность к глюкозе и усиленную чувствительность к инсулину, и характеризуется высокой продолжительностью жизни (непатентный документ 15).

Перечень документов

Непатентные документы

[0003]

Непатентный документ 1: Cell Mol Life Sci 66, 3851–3871, doi:10.1007/s00018-009-0115-2 (2009).

Непатентный документ 2: Adv Enzyme Regul 51, 74–82, doi:10.1016/j.advenzreg.2010.08.003 (2011).

Непатентный документ 3: J Biol Chem 284, 1863–1872, doi:10.1074/jbc.M805686200 (2009).

Непатентный документ 4: Curr Biol 9, 1323–1326 (1999).

Непатентный документ 5: Chem Biol 15, 274–286,
doi:10.1016/j.chembiol.2008.01.011 (2008).

Непатентный документ 6: J Biol Chem 282, 30763–30775,
doi:10.1074/jbc.M704655200 (2007).

Непатентный документ 7: J Biol Chem 282, 30754–30762,
doi:10.1074/jbc.M704656200 (2007).

Непатентный документ 8: Nat Chem Biol 8, 111–116,
doi:10.1038/nchembio.733 (2012).

Непатентный документ 9: Adv Biol Regul 57, 203–216,
doi:10.1016/j.jbior.2014.09.015 (2015).

Непатентный документ 10: Biochem J 452, 369–379,
doi:10.1042/BJ20130118 (2013).

Непатентный документ 11: Biochem J 327 (Pt 2), 553–560
(1997).

Непатентный документ 12: Cell 143, 897–910,
doi:10.1016/j.cell.2010.11.032 (2010).

Непатентный документ 13: Proc Natl Acad Sci U S A 112,
1773–1778, doi:10.1073/pnas.1424642112 (2015).

Непатентный документ 14: Mol Neurobiol 53, 5377–5383,
doi:10.1007/s12035-015-9470-1 (2016).

Непатентный документ 15: Sci Rep 6, 32072,
doi:10.1038/srep32072 (2016).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Задачи, подлежащие решению настоящим изобретением

[0004]

Настоящее изобретение нацелено на предоставление гетероциклического соединения, которое обладает ингибирующим действием в отношении IP6K и, как ожидается, применимо в качестве профилактического или терапевтического средства для таких заболеваний, как сердечная недостаточность, диабет и т.д.

Способы решения задач

[0005]

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что следующее соединение, представленное формулой (I), или его (иногда именуемое в настоящем описании как соединение (I)) обладает

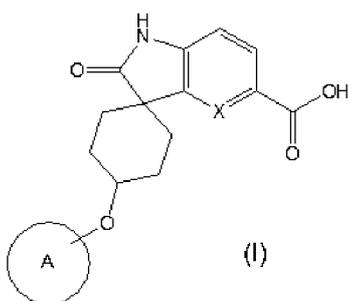
ингибирующим действием в отношении IP6K, и провели дополнительные исследования, которые привели к созданию настоящего изобретения.

[0006]

Соответственно, ниже описано настоящее изобретение.

[1] Соединение, представленное формулой:

[0007]



[0008]

где

кольцо А представляет собой необязательно замещенное ароматическое кольцо;

X представляет собой СН или N;

или его соль.

[2] Соединение согласно упомянутому выше пункту [1], где кольцо А представляет собой C_{6-14} ароматическое углеводородное кольцо или 5-14-членный ароматический гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из

- (a) атома галогена,
- (b) цианогруппы,
- (c) карбамоильной группы,
- (d) необязательно галогенированной C_{1-6} алкильной группы,
- (e) C_{1-6} алкоксигруппы,
- (f) C_{3-10} циклоалкильной группы и
- (g) C_{7-16} аралкилоксигруппы,

или его соль.

[3] 4-((3,5-Дихлорпиридин-2-ил)окси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота или ее соль.

[4] 4-((3,5-Дихлорпиридин-2-ил)окси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-пирроло [3,2-b] пиридин]-5'-

карбоновая кислота или ее соль.

[5] 2'-Оксо-4-(2,4,6-трихлорфенокси)-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота или ее соль.

[6] 4-(2,4-Дихлорфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота или ее соль.

[7] 4-((3-Хлор-5-(трифторметил) пиридин-2-ил) окси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота или ее соль.

[8] 4-(4-Хлор-2-метоксифенокси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота или ее соль.

[9] 4-((5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил) окси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота или ее соль.

[10] 4-(2,4-Дихлорфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-пирроло [3,2-b] пиридин]-5'-карбоновая кислота или ее соль.

[11] 4-((3-Хлор-5-(трифторметил) пиридин-2-ил) окси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-пирроло [3,2-b] пиридин]-5'-карбоновая кислота или ее соль.

[12] Лекарственное средство, содержащее соединение согласно упомянутому выше пункту [1] или его соль.

[13] Лекарственное средство согласно упомянутому выше пункту [12], которое является ингибитором инозитолгексакисфосфаткиназы (IP6K).

[14] Лекарственное средство согласно упомянутому выше пункту [12], которое является профилактическим или терапевтическим средством для заболевания, выбранного из сердечной недостаточности и диабета.

[15] Способ профилактики или лечения у млекопитающего заболевания, выбранного из сердечной недостаточности и диабета, включающий в себя введение млекопитающему эффективного количества соединения согласно упомянутому выше пункту [1] или его соли.

[16] Способ ингибирования инозитолгексакисфосфаткиназы у млекопитающего, включающий в себя введение млекопитающему эффективного количества соединения согласно упомянутому выше пункту [1] или его соли.

[17] Использование соединения согласно упомянутому выше пункту [1] или его соли для получения профилактического или терапевтического средства для заболевания, выбранного из сердечной недостаточности и диабета.

[18] Соединение согласно упомянутому выше пункту [1] или его соль для применения при профилактике или лечении заболевания, выбранного из сердечной недостаточности и диабета.

Эффект изобретения

[0009]

Соединение согласно настоящему изобретению обладает ингибирующим действием в отношении IP6K и, как ожидается, применимо в качестве профилактического или терапевтического средства для таких заболеваний, как сердечная недостаточность, диабет и т.д.

Краткое описание чертежей

[0010]

На Фиг. 1 представлена молекулярная структура соединения Примера 9, полученная методом рентгеноструктурного анализа монокристаллов.

На Фиг. 2 представлено содержание IP7 в печени, мышцах и жировой ткани после введения соединения 97.

На Фиг. 3 представлены уровни глюкозы в плазме крови крыс в модели диабета в течение периода длительностью до 24 ч после перорального введения.

На Фиг. 4 представлены значения AUC (площадь под кривой) глюкозы у крыс в модели диабета в течение периода длительностью до 24 ч после перорального введения.

На Фиг. 5 представлены уровни глюкозы в крови крыс с нарушенной толерантностью к глюкозе в течение периода длительностью до 120 мин после введения соединения 9.

На Фиг. 6 представлены уровни глюкозы натощак в крови крыс с нарушенной толерантностью к глюкозе после введения соединения

9.

На Фиг. 7 представлены значения AUC глюкозы у крыс с нарушенной толерантностью к глюкозе в течение периода длительностью до 120 мин после введения соединения 9.

На Фиг. 8 представлена корреляция между значением AUC глюкозы и содержанием IP7 в мышцах крыс с нарушенной толерантностью к глюкозе после введения соединения 9.

На Фиг. 9 представлена корреляция между значением AUC глюкозы и содержанием IP7 в печени крыс с нарушенной толерантностью к глюкозе после введения соединения 9.

На Фиг. 10 представлена выживаемость самцов крыс CSQ TG после введения соединения 97 и соединения 9.

[0011]

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определение каждого заместителя, использованного в настоящем описании, подробно описан в дальнейшем. Если не указано иное, то каждый заместитель характеризуется следующим определением.

В настоящем описании, примеры «атом галогена» включает в себя фтор, хлор, бром и йод.

В настоящем описании, примеры «C₁₋₆алкильной группы» включают в себя метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, 1-этилпропил, гексил, изогексил, 1,1-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 3,3-диметилбутил и 2-этилбутил.

В настоящем описании, примеры «необязательно галогенированной C₁₋₆алкильной группы» включают в себя C₁₋₆алкильную группу, необязательно содержащую от 1 до 7, предпочтительно от 1 до 5, атомов галогена. Ее конкретные примеры включают в себя метил, хлорметил, диформетил, трихлорметил, трифторметил, этил, 2-бромэтил, 2,2,2-трифторэтил, тетрафторэтил, пентафторэтил, пропил, 2,2-дифторпропил, 3,3,3-трифторпропил, изопропил, бутил, 4,4,4-трифторбутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, 5,5,5-трифторпентил, гексил и 6,6,6-трифторгексил.

В настоящем описании, примеры «C₂₋₆алкильной группы»

включают в себя этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 3-метил-2-бутенил, 1-пентенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 4-метил-3-пентенил, 1-гексенил, 3-гексенил и 5-гексенил.

В настоящем описании, примеры «C₂₋₆алкинильной группы» включают в себя этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 3-бутинил, 1-пентинил, 2-пентинил, 3-пентинил, 4-пентинил, 1-гексинил, 2-гексинил, 3-гексинил, 4-гексинил, 5-гексинил и 4-метил-2-пентинил.

В настоящем описании, примеры «C₃₋₁₀циклоалкильной группы» включают в себя циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[2.2.2]октил, бицикло[3.2.1]октил и адамантил.

В настоящем описании, примеры «необязательно галогенированной C₃₋₁₀циклоалкильной группы» включают в себя C₃₋₁₀циклоалкильную группу, необязательно содержащую от 1 до 7, предпочтительно от 1 до 5, атомов галогена. Ее конкретные примеры включают в себя циклопропил, 2,2-дифторциклопропил, 2,3-дифторциклопропил, циклобутил, дифторциклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил.

В настоящем описании, примеры «C₃₋₁₀циклоалкенильной группы» включают в себя циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил.

В настоящем описании, примеры «C₆₋₁₄арильной группы» включают в себя фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антрил, 2-антрил и 9-антрил.

В настоящем описании, примеры «C₇₋₁₆аралкильной группы» включают в себя бензил, фенэтил, нафтилметил- и фенилпропил.

[0012]

В настоящем описании, примеры «C₁₋₆алкоксигруппы» включают в себя метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентилокси и гексилокси.

В настоящем описании, примеры «необязательно галогенированной C₁₋₆алкоксигруппы» включают в себя C₁₋₆алкоксигруппу, необязательно содержащую от 1 до 7, предпочтительно от 1 до 5, атомов галогена. Ее конкретные примеры включают в себя метокси, дифторметокси, трифторметокси,

этокси, 2,2,2-трифторэтокси, пропокси, изопропокси, бутокси, 4,4,4-трифторбутокси, изобутокси, втор-бутокси, пентилокси и гексилокси.

В настоящем описании, примеры «C₃₋₁₀циклоалкилоксигруппы» включают в себя циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси, циклогексилокси, циклогептилокси и циклооктилокси.

В настоящем описании, примеры «C₁₋₆алкилтиогруппы» включают в себя метилтио, этилтио, пропилтио, изопропилтио, бутилтио, втор-бутилтио, трет-бутилтио, пентилтио и гексилтио.

В настоящем описании, примеры «необязательно галогенированной C₁₋₆алкилтиогруппы» включают в себя C₁₋₆алкилтиогруппу, необязательно содержащую от 1 до 7, предпочтительно от 1 до 5, атомов галогена. Ее конкретные примеры включают в себя метилтио, дифторметилтио, трифторметилтио, этилтио, пропилтио, изопропилтио, бутилтио, 4,4,4-трифторбутилтио, пентилтио и гексилтио.

В настоящем описании, примеры «C₁₋₆алкилкарбонильной группы» включают в себя ацетил, пропаноил, бутаноил, 2-метилпропаноил, пентаноил, 3-метилбутаноил, 2-метилбутаноил, 2,2-диметилпропаноил, гексаноил и гептаноил.

В настоящем описании, примеры «необязательно галогенированной C₁₋₆алкилкарбонильной группы» включают в себя C₁₋₆алкилкарбонильную группу, необязательно содержащую от 1 до 7, предпочтительно от 1 до 5, атомов галогена. Ее конкретные примеры включают в себя ацетил, хлорацетил, трифторацетил, трихлорацетил, пропаноил, бутаноил, пентаноил и гексаноил.

В настоящем описании, примеры «C₁₋₆алкоксикарбонильной группы» включают в себя метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, бутоксикарбонил, изобутоксикарбонил, втор-бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, пентилоксикарбонил и гексилоксикарбонил.

В настоящем описании, примеры «C₆₋₁₄арилкарбонильной группы» включают в себя бензоил, 1-нафтоил и 2-нафтоил.

В настоящем описании, примеры «C₇₋₁₆аралкилкарбонильной группы» включают в себя фенилацетил и фенилпропионил.

В настоящем описании, примеры «5-14-членной ароматической гетероциклической карбонильной группы» включают в себя никотиноил, изоникотиноил, теноил и фууроил.

В настоящем описании, примеры «3-14-членной неароматической гетероциклической карбонильной группы» включают в себя морфолинилкарбонил, пиперидинилкарбонил и пирролидинилкарбонил.

[0013]

В настоящем описании, примеры «моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильной группы» включают в себя метилкарбамоил, этилкарбамоил, диметилкарбамоил, диэтилкарбамоил и N-этил-N-метилкарбамоил.

В настоящем описании, примеры «моно- или ди- C_{7-16} аралкилкарбамоильной группы» включают в себя бензилкарбамоил и фенэтилкарбамоил.

В настоящем описании, примеры « C_{1-6} алкилсульфонильной группы» включают в себя метилсульфонил, этилсульфонил, пропилсульфонил, изопропилсульфонил, бутилсульфонил, втор-бутилсульфонил и трет-бутилсульфонил.

В настоящем описании, примеры «необязательно галогенированной C_{1-6} алкилсульфонильной группы» включают в себя C_{1-6} алкилсульфонильную группу, необязательно содержащую от 1 до 7, предпочтительно от 1 до 5, атомов галогена. Ее конкретные примеры включают в себя метилсульфонил, дифторметилсульфонил, трифторметилсульфонил, этилсульфонил, пропилсульфонил, изопропилсульфонил, бутилсульфонил, 4,4,4-трифторбутилсульфонил, пентилсульфонил и гексилсульфонил.

В настоящем описании, примеры « C_{6-14} арилсульфонильной группы» включают в себя фенилсульфонил, 1-нафтилсульфонил и 2-нафтилсульфонил.

[0014]

В настоящем описании, примеры «заместителя» включают в себя атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную углеводородную группу, необязательно замещенную гетероциклическую группу, ацильную группу, необязательно замещенную аминогруппу, необязательно замещенную карбамоильную группу, необязательно замещенную тиокарбамоильную группу,

необязательно замещенную сульфамойльную группу, необязательно замещенную гидроксигруппу, необязательно замещенную сульфанильную (SH) группу и необязательно замещенную силильную группу.

В настоящем описании, примеры «углеводородной группы» (включая «углеводородную группу» «необязательно замещенной углеводородной группы») включают в себя C₁₋₆алкильную группу, C₂₋₆алкенильную группу, C₂₋₆алкинильную группу, C₃₋₁₀циклоалкильную группу, C₃₋₁₀циклоалкенильную группу, C₆₋₁₄арильную группу и C₇₋₁₆аралкисильную группу.

[0015]

В настоящем описании, примеры «необязательно замещенной углеводородной группы» включают в себя углеводородную группу, необязательно содержащую заместитель (и), выбранный (ые) из следующей замещающей группы А.

[замещающая группа А]

- (1) атом галогена,
- (2) нитрогруппа,
- (3) цианогруппа,
- (4) оксогруппа,
- (5) гидроксигруппа,
- (6) необязательно галогенированная C₁₋₆алкоксигруппа,
- (7) C₆₋₁₄арилоксигруппа (например, фенокси, нафтокси),
- (8) C₇₋₁₆аралкилоксигруппа (например, бензилокси),
- (9) 5-14-членная ароматическая гетероциклоксигруппа (например, пиридилокси),
- (10) 3-14-членная неароматическая гетероциклоксигруппа (например, морфолинилокси, пиперидинилокси),
- (11) C₁₋₆алкилкарбонилксигруппа (например, ацетокси, пропаноилокси),
- (12) C₆₋₁₄арилкарбонилксигруппа (например, бензоилокси, 1-нафтоилокси, 2-нафтоилокси),
- (13) C₁₋₆алкоксикарбонилксигруппа (например, метоксикарбонилкси, этоксикарбонилкси, пропоксикарбонилкси, бутоксикарбонилкси),
- (14) моно- или ди-C₁₋₆алкилкарбамоилоксигруппа (например,

метилкарбамоилокси, этилкарбамоилокси, диметилкарбамоилокси, диэтилкарбамоилокси),

(15) C_{6-14} арилкарбамоилоксигруппа (например, фенилкарбамоилокси, нафтилкарбамоилокси),

(16) 5-14-членная ароматическая гетероциклическая карбонилксигруппа (например, никотиноилокси),

(17) 3-14-членная неароматическая гетероциклическая карбонилксигруппа (например, морфолинилкарбонилкси, пиперидинилкарбонилкси),

(18) необязательно галогенированная C_{1-6} алкилсульфонилксигруппа (например, метилсульфонилкси, трифторметилсульфонилкси),

(19) C_{6-14} арилсульфонилксигруппа, необязательно замещенная C_{1-6} алкильной группой (например, фенилсульфонилкси, толуолсульфонилкси),

(20) необязательно галогенированная C_{1-6} алкилтиогруппа,

(21) 5-14-членная ароматическая гетероциклическая группа,

(22) 3-14-членная неароматическая гетероциклическая группа,

(23) формильная группа,

(24) карбоксигруппа,

(25) необязательно галогенированная C_{1-6} алкилкарбонильная группа,

(26) C_{6-14} арилкарбонильная группа,

(27) 5-14-членная ароматическая гетероциклическая карбонильная группа,

(28) 3-14-членная неароматическая гетероциклическая карбонильная группа,

(29) C_{1-6} алкоксикарбонильная группа,

(30) C_{6-14} арилоксикарбонильная группа (например, фенилоксикарбонил, 1-нафтилоксикарбонил, 2-нафтилоксикарбонил),

(31) C_{7-16} аралкилоксикарбонильная группа (например, бензилоксикарбонил, фенэтилоксикарбонил),

(32) карбамоильная группа,

(33) тиокарбамоильная группа,

(34) моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильная группа,

(35) C_{6-14} арилкарбамоильная группа (например,

фенилкарбамоил),

(36) 5-14-членная ароматическая гетероциклилкарбамоильная группа (например, пиридилкарбамоил, тиенилкарбамоил),

(37) 3-14-членная неароматическая гетероциклилкарбамоильная группа (например, морфолинилкарбамоил, пиперидинилкарбамоил),

(38) необязательно галогенированная C_{1-6} алкилсульфонильная группа,

(39) C_{6-14} арилсульфонильная группа,

(40) 5-14-членная ароматическая гетероциклилсульфонильная группа (например, пиридилсульфонил, тиенилсульфонил),

(41) необязательно галогенированная C_{1-6} алкилсульфинильная группа,

(42) C_{6-14} арилсульфинильная группа (например, фенилсульфинил, 1-нафтилсульфинил, 2-нафтилсульфинил),

(43) 5-14-членная ароматическая гетероциклилсульфинильная группа (например, пиридилсульфинил, тиенилсульфинил),

(44) аминогруппа,

(45) моно- или ди- C_{1-6} алкиламиногруппа (например, метиламино, этиламино, пропиламино, изопропиламино, бутиламино, диметиламино, диэтиламино, дипропиламино, дибутиламино, N-этил-N-метиламино),

(46) моно- или ди- C_{6-14} ариламиногруппа (например, фениламино),

(47) 5-14-членная ароматическая гетероциклиламиногруппа (например, пиридиламино),

(48) C_{7-16} аралкиламиногруппа (например, бензиламино),

(49) формиламиногруппа,

(50) C_{1-6} алкилкарбониламиногруппа (например, ацетиламино, пропаноиламино, бутаноиламино),

(51) (C_{1-6} алкил) (C_{1-6} алкилкарбонил) аминогруппа (например, N-ацетил-N-метиламино),

(52) C_{6-14} арилкарбониламиногруппа (например, фенилкарбониламино, нафтилкарбониламино),

(53) C_{1-6} алкоксикарбониламиногруппа (например, метоксикарбониламино, этоксикарбониламино, пропоксикарбониламино, бутоксикарбониламино, трет-

бутоксикарбониламино),

(54) C_{7-16} аралкилоксикарбониламиногруппа (например, бензилоксикарбониламино),

(55) C_{1-6} алкилсульфониламиногруппа (например, метилсульфониламино, этилсульфониламино),

(56) C_{6-14} арилсульфониламиногруппа, необязательно замещенная C_{1-6} алкильной группой (например, фенилсульфониламино, толуолсульфониламино),

(57) необязательно галогенированная C_{1-6} алкильная группа,

(58) C_{2-6} алкенильная группа,

(59) C_{2-6} алкинильная группа,

(60) C_{3-10} циклоалкильная группа,

(61) C_{3-10} циклоалкенильная группа и

(62) C_{6-14} арильная группа.

[0016]

Число упомянутых выше заместителей в «необязательно замещенной углеводородной группе» составляет, например, от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 3. Если число заместителей больше или равно двум, то соответствующие заместители могут быть одинаковыми или разными.

В настоящем описании, примеры «гетероциклической группы» (включая «гетероциклическую группу» «необязательно замещенной гетероциклической группы») включают в себя (i) ароматическую гетероциклическую группу, (ii) неароматическую гетероциклическую группу и (iii) 7-10-членную связанную мостиковой связью гетероциклическую группу, каждая из которых содержит в качестве формирующего кольцо атома от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода, помимо атомов углерода.

[0017]

В настоящем описании, примеры «ароматической гетероциклической группы» (включая «5-14-членную ароматическую гетероциклическую группу») включают в себя 5-14-членную (предпочтительно 5-10-членную) ароматическую гетероциклическую группу, содержащую в качестве формирующего кольцо атома от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из атома азота, атома серы и атома

кислорода, помимо атомов углерода.

Предпочтительные примеры «ароматической гетероциклической группы» включают в себя 5- или 6-членные моноциклические ароматические гетероциклические группы, такие как тиенил, фурил, пирролил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, триазолил, тетразолил, триазинил, и т.д.; и

8-14-членные конденсированные полициклические (предпочтительно би- или трициклические) ароматические гетероциклические группы, такие как бензотиофенил, бензофуранил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензотиазолил, бензизотиазолил, бензотриазолил, имидазопиридинил, тиенопиридинил, фуропиридинил, пирролопиридинил, пиразолопиридинил, оксазолопиридинил, тиазолопиридинил, имидазопиразинил, имидазопиримидинил, тиенопиримидинил, фуропиримидинил, пирролопиримидинил, пиразолопиримидинил, оксазолопиримидинил, тиазолопиримидинил, пиразолотриазинил, нафто[2,3-b]тиенил, феноксатиинил, индолил, изоиндолил, 1H-индазолил, пуринил, изохинолил, хинолил, фталазинил, нафтиридинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолинил, карбазолил, β-карболинил, фенантридинил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, и т.д.

[0018]

В настоящем описании, примеры «неароматической гетероциклической группы» (включая «3-14-членную неароматическую гетероциклическую группу») включают в себя 3-14-членную (предпочтительно 4-10-членную) неароматическую гетероциклическую группу, содержащую в качестве формирующего кольцо атома от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода, помимо атомов углерода.

Предпочтительные примеры «ароматической гетероциклической группы» включают в себя 3-8-членные моноциклические неароматические гетероциклические группы, такие как азиридинил, оксиранил, тииранил, азетидинил, оксетанил, тиетанил,

тетрагидротиенил, тетрагидрофуранил, пирролинил, пирролидинил, имидазолинил, имидазолидинил, оксазолинил, оксазолидинил, пиразолинил, пиразолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, тетрагидроизотиазолил, тетрагидрооксазолил, тетрагидроизоксазолил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиридинил, дигидропиридинил, дигидротииопиранил, тетрагидропиримидинил, тетрагидропиридазинил, дигидропиранил, тетрагидропиранил, тетрагидротииопиранил, морфолинил, тиоморфолинил, азепанил, диазепанил, азепинил, оксепанил, азоканил, диазоканил, и т.д.; и

9-14-членные конденсированные полициклические (предпочтительно би- или трициклические) неароматические гетероциклические группы, такие как дигидробензофуранил, дигидробензимидазолил, дигидробензоксазолил, дигидробензотиазолил, дигидробензизотиазолил, дигидронафто [2,3-b] тиенил, тетрагидроизохинолил, тетрагидрохинолил, 4Н-хинолизинил, индолинил, изоиндолинил, тетрагидротиено [2,3-c] пиридинил, тетрагидробензазепинил, тетрагидрохиноксалинил, тетрагидрофенантридинил, гексагидрофенотиазинил, гексагидрофеноксазинил, тетрагидрофталазинил, тетрагидронафтиридинил, тетрагидрохиназолинил, тетрагидроциннолинил, тетрагидрокарбазолил, тетрагидро- β -карболинил, тетрагидроакридинил, тетрагидрофеназинил, тетрагидротииоксантенил, октагидроизохинолил, и т.д.

[0019]

В настоящем описании, предпочтительные примеры «7-10-членной связанной мостиковой связью гетероциклической группы» включают в себя хинуклидинил и 7-азабицикло [2.2.1] гептанил.

В настоящем описании, примеры «азотсодержащей гетероциклической группы» включают в себя «гетероциклическую группу», содержащую по меньшей мере один атом азота в качестве формирующего кольцо атома.

В настоящем описании, примеры «необязательно замещенной гетероциклической группы» включают в себя гетероциклическую группу, необязательно содержащую заместитель(и), выбранный(ые) из упомянутой выше замещающей группы А.

Число заместителей в «необязательно замещенной гетероциклической группе» составляет, например, от 1 до 3. Если число заместителей больше или равно двум, то соответствующие заместители могут быть одинаковыми или разными.

[0020]

В настоящем описании, примеры «ацильной группы» включают в себя формильную группу, карбоксигруппу, карбамоильную группу, тиокарбамоильную группу, сульфиногруппу, сульфогруппу, сульфамойльную группу и фосфоногруппу, каждая из которых обязательно содержит «1 или 2 заместителя, выбранных из C_{1-6} алкильной группы, C_{2-6} алкенильной группы, C_{3-10} циклоалкильной группы, C_{3-10} циклоалкенильной группы, C_{6-14} арильной группы, C_{7-16} аралкильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы и 3-14-членной неароматической гетероциклической группы, каждая из которых обязательно содержит от 1 до 3 заместителей, выбранных из атома галогена, обязательно галогенированной C_{1-6} алкоксигруппы, гидроксигруппы, нитрогруппы, цианогруппы, аминогруппы и карбамоильной группы».

Примеры «ацильной группы» также включают в себя углеводородсульфонильную группу, гетероциклилсульфонильную группу, углеводородсульфинильную группу и гетероциклилсульфинильную группу.

В этом случае, углеводородсульфонильная группа означает связанную с углеводородной группой сульфонильную группу, гетероциклилсульфонильная группа означает связанную с гетероциклической группой сульфонильную группу, углеводородсульфинильная группа означает связанную с углеводородной группой сульфинильную группу, и гетероциклилсульфинильная группа означает связанную с гетероциклической группой сульфинильную группу.

Предпочтительные примеры «ацильной группы» включают в себя формильную группу, карбоксигруппу, C_{1-6} алкилкарбонильную группу, C_{2-6} алкенилкарбонильную группу (например, кротоноил), C_{3-10} циклоалкилкарбонильную группу (например, циклобутанкарбонил, циклопентанкарбонил, циклогексанкарбонил, циклогептанкарбонил), C_{3-10} циклоалкенилкарбонильную группу (например, 2-

циклогексенкарбонил), C_{6-14} арилкарбонильную группу, C_{7-16} аралкилкарбонильную группу, 5-14-членную ароматическую гетероциклилкарбонильную группу, 3-14-членную неароматическую гетероциклилкарбонильную группу, C_{1-6} алкоксикарбонильную группу, C_{6-14} арилоксикарбонильную группу (например, фенилоксикарбонил, нафтилоксикарбонил), C_{7-16} аралкилоксикарбонильную группу (например, бензилоксикарбонил, фенэтилоксикарбонил), карбамоильную группу, моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильную группу, моно- или ди- C_{2-6} алкенилкарбамоильную группу (например, диаллилкарбамоил), моно- или ди- C_{3-10} циклоалкилкарбамоильную группу (например, циклопропилкарбамоил), моно- или ди- C_{6-14} арилкарбамоильную группу (например, фенилкарбамоил), моно- или ди- C_{7-16} аралкилкарбамоильную группу, 5-14-членную ароматическую гетероциклилкарбамоильную группу (например, пиридилкарбамоил), тиокарбамоильную группу, моно- или ди- C_{1-6} алкилтиокарбамоильную группу (например, метилтиокарбамоил, N-этил-N-метилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{2-6} алкенилтиокарбамоильную группу (например, диаллилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{3-10} циклоалкилтиокарбамоильную группу (например, циклопропилтиокарбамоил, циклогексилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{6-14} арилтиокарбамоильную группу (например, фенилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{7-16} аралкилтиокарбамоильную группу (например, бензилтиокарбамоил, фенэтилтиокарбамоил), 5-14-членную ароматическую гетероциклилтиокарбамоильную группу (например, пиридилтиокарбамоил), сульфиногруппу, C_{1-6} алкилсульфинильную группу (например, метилсульфинил, этилсульфинил), сульфогруппу, C_{1-6} алкилсульфонильную группу, C_{6-14} арилсульфонильную группу, фосфоногруппу и моно- или ди- C_{1-6} алкилфосфоногруппу (например, диметилфосфоно, диэтилфосфоно, диизопропилфосфоно, дибутилфосфоно).

[0021]

В настоящем описании, примеры «необязательно замещенной аминогруппы» включают в себя аминогруппу, необязательно содержащую «1 или 2 заместителя, выбранных из C_{1-6} алкильной группы, C_{2-6} алкенильной группы, C_{3-10} циклоалкильной группы, C_{6-14} арильной группы, C_{7-16} аралкильной группы, C_{1-6} алкилкарбонильной

группы, C_{6-14} арилкарбонильной группы, C_{7-16} аралкилкарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклилкарбонильной группы, 3-14-членной неароматической гетероциклилкарбонильной группы, C_{1-6} алкоксикарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, карбамоильной группы, моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильной группы, моно- или ди- C_{7-16} аралкилкарбамоильной группы, C_{1-6} алкилсульфонильной группы и C_{6-14} арилсульфонильной группы, каждая из которых необязательно содержит от 1 до 3 заместителей, выбранных из замещающей группы А».

Предпочтительные примеры необязательно замещенной аминогруппы включают в себя аминогруппу, моно- или ди- (необязательно галогенированный C_{1-6} алкил) аминогруппу (например, метиламино, трифторметиламино, диметиламино, этиламино, диэтиламино, пропиламино, дибутиламино), моно- или ди- C_{2-6} алкениламиногруппу (например, диаллиламино), моно- или ди- C_{3-10} циклоалкиламиногруппу (например, циклопропиламино, циклогексиламино), моно- или ди- C_{6-14} ариламиногруппу (например, фениламино), моно- или ди- C_{7-16} аралкиламиногруппу (например, бензиламино, дибензиламино), моно- или ди- (необязательно галогенированный C_{1-6} алкил)-карбониламиногруппу (например, ацетиламино, пропиониламино), моно- или ди- C_{6-14} арилкарбониламиногруппу (например, бензоиламино), моно- или ди- C_{7-16} аралкилкарбониламиногруппу (например, бензилкарбониламино), моно- или ди- (5-14-членный ароматический гетероциклил)-карбониламиногруппу (например, никотиноиламино, изоникотиноиламино), моно- или ди- (3-14-членный неароматический гетероциклил)-карбониламиногруппу (например, пиперидинилкарбониламино), моно- или ди- C_{1-6} алкоксикарбониламиногруппу (например, трет-бутоксикарбониламино), 5-14-членную ароматическую гетероциклиламиногруппу (например, пиридиламино), карбамоиламиногруппу, (моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоил) аминогруппу (например, метилкарбамоиламино), (моно- или ди- C_{7-16} аралкилкарбамоил) аминогруппу (например, бензилкарбамоиламино), C_{1-6} алкилсульфониламиногруппу (например,

из C_{1-6} алкильной группы, C_{2-6} алкенильной группы, C_{3-10} циклоалкильной группы, C_{6-14} арильной группы, C_{7-16} аралкильной группы, C_{1-6} алкилкарбонильной группы, C_{6-14} арилкарбонильной группы, C_{7-16} аралкилкарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклилкарбонильной группы, 3-14-членной неароматической гетероциклилкарбонильной группы, C_{1-6} алкоксикарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, карбамоильной группы, моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильной группы и моно- или ди- C_{7-16} аралкилкарбамоильной группы, каждая из которых необязательно содержит от 1 до 3 заместителей, выбранных из замещающей группы А».

Предпочтительные примеры необязательно замещенной тиокарбамоильной группы включают в себя тиокарбамоильную группу, моно- или ди- C_{1-6} алкилтиокарбамоильную группу (например, метилтиокарбамоил, этилтиокарбамоил, диметилтиокарбамоил, диэтилтиокарбамоил, N-этил-N-метилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{2-6} алкенилтиокарбамоильную группу (например, диаллилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{3-10} циклоалкилтиокарбамоильную группу (например, циклопропилтиокарбамоил, циклогексилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{6-14} арилтиокарбамоильную группу (например, фенилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{7-16} аралкилтиокарбамоильную группу (например, бензилтиокарбамоил, фенэтилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбонилтиокарбамоильную группу (например, ацетилтиокарбамоил, пропионилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{6-14} арилкарбонилтиокарбамоильную группу (например, бензоилтиокарбамоил) и 5-14-членную ароматическую гетероциклилтиокарбамоильную группу (например, пиридилтиокарбамоил).

[0024]

В настоящем описании, примеры «необязательно замещенной сульфоамонийной группы» включают в себя сульфоамонийную группу, необязательно содержащую «1 или 2 заместителя, выбранных из C_{1-6} алкильной группы, C_{2-6} алкенильной группы, C_{3-10} циклоалкильной группы, C_{6-14} арильной группы, C_{7-16} аралкильной группы, C_{1-6} алкилкарбонильной группы, C_{6-14} арилкарбонильной группы, C_{7-16} аралкилкарбонильной группы, 5-14-членной ароматической

гетероциклической карбонильной группы, 3-14-членной неароматической гетероциклической карбонильной группы, C_{1-6} алкоксикарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, карбамоильной группы, моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильной группы и моно- или ди- C_{7-16} аралкилкарбамоильной группы, каждая из которых обязательно содержит от 1 до 3 заместителей, выбранных из замещающей группы А».

Предпочтительные примеры необязательно замещенной сульфамонильной группы включают в себя сульфамонильную группу, моно- или ди- C_{1-6} алкилсульфамонильную группу (например, метилсульфамонил, этилсульфамонил, диметилсульфамонил, диэтилсульфамонил, N-этил-N-метилсульфамонил), моно- или ди- C_{2-6} алкенилсульфамонильную группу (например, диаллилсульфамонил), моно- или ди- C_{3-10} циклоалкилсульфамонильную группу (например, циклопропилсульфамонил, циклогексилсульфамонил), моно- или ди- C_{6-14} арилсульфамонильную группу (например, фенилсульфамонил), моно- или ди- C_{7-16} аралкилсульфамонильную группу (например, бензилсульфамонил, фенэтилсульфамонил), моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбонилсульфамонильную группу (например, ацетилсульфамонил, пропионилсульфамонил), моно- или ди- C_{6-14} арилкарбонилсульфамонильную группу (например, бензоилсульфамонил) и 5-14-членную ароматическую гетероциклическую сульфамонильную группу (например, пиридилсульфамонил).

[0025]

В настоящем описании, примеры «необязательно замещенной гидроксигруппы» включают в себя гидроксигруппу, необязательно содержащую «заместитель, выбранный из C_{1-6} алкильной группы, C_{2-6} алкенильной группы, C_{3-10} циклоалкильной группы, C_{6-14} арильной группы, C_{7-16} аралкильной группы, C_{1-6} алкилкарбонильной группы, C_{6-14} арилкарбонильной группы, C_{7-16} аралкилкарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической карбонильной группы, 3-14-членной неароматической гетероциклической карбонильной группы, C_{1-6} алкоксикарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, карбамоильной группы, моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильной группы, моно- или ди- C_{7-16} аралкилкарбамоильной группы, C_{1-6} алкилсульфонильной группы и C_{6-14} арилсульфонильной

группы, каждая из которых необязательно содержит от 1 до 3 заместителей, выбранных из замещающей группы А».

Предпочтительные примеры необязательно замещенной гидроксигруппы включают в себя гидроксигруппу, C_{1-6} алкоксигруппу, C_{2-6} алкенилоксигруппу (например, аллилокси, 2-бутенилокси, 2-пентенилокси, 3-гексенилокси), C_{3-10} циклоалкилоксигруппу (например, циклогексилокси), C_{6-14} арилоксигруппу (например, фенокси, нафтилокси), C_{7-16} аралкилоксигруппу (например, бензилокси, фенэтилокси), C_{1-6} алкилкарбонилоксигруппу (например, ацетилокси, пропионилокси, бутирилокси, изобутирилокси, пивалоилокси), C_{6-14} арилкарбонилоксигруппу (например, бензоилокси), C_{7-16} аралкилкарбонилоксигруппу (например, бензилкарбонилокси), 5-14-членную ароматическую гетероциклилкарбонилоксигруппу (например, никотиноилокси), 3-14-членную неароматическую гетероциклилкарбонилоксигруппу (например, пиперидинилкарбонилокси), C_{1-6} алкоксикарбонилоксигруппу (например, трет-бутоксикарбонилокси), 5-14-членную ароматическую гетероциклилоксигруппу (например, пиридилокси), карбамоилоксигруппу, C_{1-6} алкилкарбамоилоксигруппу (например, метилкарбамоилокси), C_{7-16} аралкилкарбамоилоксигруппу (например, бензилкарбамоилокси), C_{1-6} алкилсульфонилоксигруппу (например, метилсульфонилокси, этилсульфонилокси) и C_{6-14} арилсульфонилоксигруппу (например, фенилсульфонилокси).

[0026]

В настоящем описании, примеры «необязательно замещенной сульфанильной группы» включают в себя сульфанильную группу, необязательно содержащую «заместитель, выбранный из C_{1-6} алкильной группы, C_{2-6} алкенильной группы, C_{3-10} циклоалкильной группы, C_{6-14} арильной группы, C_{7-16} аралкильной группы, C_{1-6} алкилкарбонильной группы, C_{6-14} арилкарбонильной группы и 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, каждая из которых необязательно содержит от 1 до 3 заместителей, выбранных из замещающей группы А» и галогенированную сульфанильную группу.

Предпочтительные примеры необязательно замещенной сульфанильной группы включают в себя сульфанильную (-SH) группу, C_{1-6} алкилтиогруппу, C_{2-6} алкенилтиогруппу (например, аллилтио, 2-

бутенилтио, 2-пентенилтио, 3-гексенилтио), C_{3-10} циклоалкилтиогруппу (например, циклогексилтио), C_{6-14} арилтиогруппу (например, фенилтио, нафтилтио), C_{7-16} аралкилтиогруппу (например, бензилтио, фенэтилтио), C_{1-6} алкилкарбонилтиогруппу (например, ацетилтио, пропионилтио, бутирилтио, изобутирилтио, пивалоилтио), C_{6-14} арилкарбонилтиогруппу (например, бензоилтио), 5-14-членную ароматическую гетероциклтиогруппу (например, пиридилтио) и галогенированную тиогруппу (например, пентафтортио).

[0027]

В настоящем описании, примеры «необязательно замещенной силильной группы» включают в себя силильную группу, необязательно содержащую «от 1 до 3 заместителей, выбранных из C_{1-6} алкильной группы, C_{2-6} алкенильной группы, C_{3-10} циклоалкильной группы, C_{6-14} арильной группы и C_{7-16} аралкильной группы, каждая из которых необязательно содержит от 1 до 3 заместителей, выбранных из замещающей группы А».

Предпочтительные примеры необязательно замещенной силильной группы включают в себя три- C_{1-6} алкилсилильную группу (например, триметилсиллил, трет-бутил (диметил)силлил).

[0028]

В настоящем описании, примеры «углеводородного кольца» включают в себя C_{6-14} ароматическое углеводородное кольцо, C_{3-10} циклоалкан и C_{3-10} циклоалкен.

В настоящем описании, примеры « C_{6-14} ароматического углеводородного кольца» включают в себя бензол и нафталин.

В настоящем описании, примеры « C_{3-10} циклоалкана» включают в себя циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан, циклогептан и циклооктан.

В настоящем описании, примеры « C_{3-10} циклоалкена» включают в себя циклопропен, циклобутен, циклопентен, циклогексен, циклогептен и циклооктен.

В настоящем описании, примеры «гетероцикла» включают в себя ароматический гетероцикл и неароматический гетероцикл, каждый из которых содержит в качестве формирующего кольцо атома от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из атома азота, атома серы и атома

кислорода, помимо атомов углерода.

[0029]

В настоящем описании, примеры «ароматического гетероцикла» включают в себя 5–14-членный (предпочтительно 5–10-членный) ароматический гетероцикл, содержащий в качестве формирующего кольцо атома от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода, помимо атомов углерода. Предпочтительные примеры «ароматического гетероцикла» включают в себя 5- или 6-членные моноциклические ароматические гетероциклы, такие как тиофен, фуран, пиррол, имидазол, пиразол, тиазол, изотиазол, оксазол, изоксазол, пиридин, пиразин, пиримидин, пиридазин, 1,2,4-оксадиазол, 1,3,4-оксадиазол, 1,2,4-тиадиазол, 1,3,4-тиадиазол, триазол, тетразол, триазин, и т.д.; и

8–14-членные конденсированные полициклические (предпочтительно би- или трициклические) ароматические гетероциклы, такие как бензотиофен, бензофуран, бензимидазол, бензоксазол, бензизоксазол, бензотиазол, бензизотиазол, бензотриазол, имидазопиридин, тиенопиридин, фуропиридин, пирролопиридин, пиразолопиридин, оксазолопиридин, тиазолопиридин, имидазопиразин, имидазопиримидин, тиенопиримидин, фуропиримидин, пирролопиримидин, пиразолопиримидин, оксазолопиримидин, тиазолопиримидин, пиразолопиримидин, пиразолотриазин, нафто [2,3-b] тиофен, феноксатиин, индол, изоиндол, 1H-индазол, пурин, изохинолин, хинолин, фталазин, нафтиридин, хиноксалин, хиназолин, циннолин, карбазол, β-карболин, фенантридин, акридин, феназин, фенотиазин, феноксазин, и т.д.

[0030]

В настоящем описании, примеры «неароматического гетероцикла» включают в себя 3–14-членный (предпочтительно 4–10-членный) неароматический гетероцикл, содержащий в качестве формирующего кольцо атома от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода, помимо атомов углерода. Предпочтительные примеры «неароматического гетероцикла» включают в себя 3–8-членные моноциклические неароматические гетероциклы, такие как азиридин, оксиран,

тииран, азетидин, оксетан, тиетан, тетрагидротифен, тетрагидрофуран, пирролин, пирролидин, имидазолин, имидазолидин, оксазолин, оксазолидин, пиразолин, пиразолидин, тиазолин, тиазолидин, тетрагидроизотиазол, тетрагидрооксазол, тетрагидроизоксазол, пиперидин, пиперазин, тетрагидропиридин, дигидропиридин, дигидротиипиран, тетрагидропиримидин, тетрагидропиридазин, дигидропиран, тетрагидропиран, тетрагидротиипиран, морфолин, тиоморфолин, азепанин, диазепан, азепин, азокан, диазокан, оксепан, и т.д.; и

9-14-членные конденсированные полициклические (предпочтительно би- или трициклические) неароматические гетероциклы, такие как дигидробензофуран, дигидробензимидазол, дигидробензоксазол, дигидробензотиазол, дигидробензизотиазол, дигидронафто [2, 3-b] тифен, тетрагидроизохинолин, тетрагидрохинолин, 4Н-хинолизин, индолин, изоиндолин, тетрагидротииено [2, 3-с] пиридин, тетрагидробензазепин, тетрагидрохиноксалин, тетрагидрофенантридин, гексагидрофенотиазин, гексагидрофеноксазин, тетрагидрофталазин, тетрагидронафтиридин, тетрагидрохиназолин, тетрагидроциннолин, тетрагидрокарбазол, тетрагидро-β-карболин, тетрагидроакридин, тетрагидрофеназин, тетрагидротииоксантен, октагидроизохинолин, и т.д.

В настоящем описании, примеры «азотсодержащего гетероцикла» включают в себя «гетероцикл», содержащий по меньшей мере один атом азота в качестве формирующего кольцо атома.

[0031]

Ниже подробно описано определение каждого символа в формуле (I).

[0032]

Кольцо А представляет собой необязательно замещенное ароматическое кольцо.

Применительно к кольцу А, «ароматическое кольцо» в «необязательно замещенном ароматическом кольце» представляет собой, например, C₆₋₁₄ароматическое углеводородное кольцо (предпочтительно бензол) или 5-14-членный ароматический гетероцикл (предпочтительно 5- или 6-членный моноциклический

ароматический гетероцикл (например, пиридин, пиримидин, пиразол)).

Применительно к кольцу А, «ароматическое кольцо» в «необязательно замещенном ароматическом кольце» предпочтительно представляет собой, например, бензол или 5- или 6-членный моноциклический ароматический гетероцикл (предпочтительно пиридин, пиримидин, пиразол) .

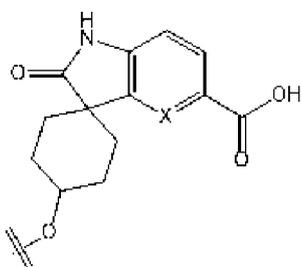
[0033]

Применительно к кольцу А, «ароматическое кольцо» в «необязательно замещенном ароматическом кольце» может быть конденсировано, например, с углеводородным кольцом или гетероциклом.

[0034]

Применительно к кольцу А, «ароматическое кольцо» в «необязательно замещенном ароматическом кольце» необязательно содержит от 1 до 5 (предпочтительно от 1 до 3) заместителей в возможном(ых) для замещения положении(иях) в дополнение к заместителю следующей формулы

[0035]



[0036]

где X представляет собой СН или N. Примеры такого заместителя включают в себя упомянутую выше замещающую группу А. При наличии множества заместителей, соответствующие заместители могут быть одинаковыми или разными.

[0037]

Кольцо А предпочтительно представляет собой C_{6-14} ароматическое углеводородное кольцо (предпочтительно бензол) или 5-14-членный ароматический гетероцикл (предпочтительно 5- или 6-членный моноциклический ароматический гетероцикл (например, пиридин, пиримидин, пиразол)), каждый из которых

необязательно замещен.

[0038]

Кольцо А более предпочтительно представляет собой C_{6-14} ароматическое углеводородное кольцо (предпочтительно бензол) или 5-14-членный ароматический гетероцикл (предпочтительно 5- или 6-членный моноциклический ароматический гетероцикл (например, пиридин, пиримидин, пиразол), который необязательно конденсирован с 3-8-членным моноциклическим неароматическим гетероциклом (например, дигидропираном) (например, дигидропиранопиридин)), каждый из которых необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из

- (a) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора),
- (b) цианогруппы,
- (c) карбамоильной группы,
- (d) необязательно галогенированной C_{1-6} алкильной группы (например, метила, трифторметила),
- (e) C_{1-6} алкоксигруппы (например, метокси),
- (f) C_{3-10} циклоалкильной группы (например, циклопропила) и
- (g) C_{7-16} аралкилоксигруппы (например, бензилокси).

[0039]

Кольцо А более предпочтительно представляет собой

(1) C_{6-14} ароматическое углеводородное кольцо (например, бензол), необязательно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из

- (a) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора),
- (b) цианогруппы,
- (c) карбамоильной группы,
- (d) необязательно галогенированной C_{1-6} алкильной группы (например, метила, трифторметила) и
- (e) C_{1-6} алкоксигруппы (например, метокси), или

(2) 5-14-членный ароматический гетероцикл (предпочтительно 5- или 6-членный моноциклический ароматический гетероцикл (например, пиридин, пиримидин, пиразол), который необязательно конденсирован с 3-8-членным моноциклическим неароматическим гетероциклом (например, дигидропираном) (например, дигидропиранопиридин)), необязательно замещенный 1-3

заместителями, выбранными из

- (a) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора),
- (b) цианогруппы,
- (c) необязательно галогенированной C_{1-6} алкильной группы (например, метила, трифторметила),
- (d) C_{3-10} циклоалкильной группы (например, циклопропила) и
- (e) C_{7-16} аралкилоксигруппы (например, бензилокси).

[0040]

Кольцо А еще более предпочтительно представляет собой бензол или 5- или 6-членный моноциклический ароматический гетероцикл (например, пиридин), каждый из которых необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из

- (a) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора),
- (b) необязательно галогенированной C_{1-6} алкильной группы (например, трифторметила) и
- (c) C_{1-6} алкоксигруппы (например, метокси).

[0041]

Кольцо А еще более предпочтительно представляет собой

- (1) бензол, замещенный 1-3 заместителями, выбранными из
 - (a) атома галогена (например, атома хлора) и
 - (b) C_{1-6} алкоксигруппы (например, метокси), или
- (2) 5- или 6-членный моноциклический ароматический гетероцикл (например, пиридин), замещенный 1-3 заместителями, выбранными из

- (a) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора) и
- (b) необязательно галогенированной C_{1-6} алкильной группы (например, трифторметила).

[0042]

Кольцо А особенно предпочтительно представляет собой пиридин, замещенный 1-3 атомами галогена (например, атомом хлора).

[0043]

X представляет собой СН или N.

[0044]

Предпочтительный вариант осуществления соединения (I) включает в себя следующие соединения.

[0045]

[Соединение А]

Соединение (I), где

кольцо А представляет собой C_{6-14} ароматическое углеводородное кольцо (например, бензол) или 5–14–членный ароматический гетероцикл (предпочтительно 5– или 6–членный моноциклический ароматический гетероцикл (например, пиридин, пиримидин, пиразол), который необязательно конденсирован с 3–8–членным моноциклическим неароматическим гетероциклом (например, дигидропираном) (например, дигидропиранопиридин)), каждый из которых необязательно замещен 1–3 заместителями, выбранными из

(a) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора),

(b) цианогруппы,

(c) карбамоильной группы,

(d) необязательно галогенированной C_{1-6} алкильной группы (например, трифторметила),(e) C_{1-6} алкоксигруппы (например, метокси),(f) C_{3-10} циклоалкильной группы (например, циклопропила) и(g) C_{7-16} аралкилоксигруппы (например, бензилокси); и

X представляет собой СН или N.

[0046]

[Соединение В]

Соединение (I), где

кольцо А представляет собой

(1) C_{6-14} ароматическое углеводородное кольцо (например, бензол), необязательно замещенное 1–3 заместителями, выбранными из

(a) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора),

(b) цианогруппы,

(c) карбамоильной группы,

(d) необязательно галогенированной C_{1-6} алкильной группы (например, трифторметила) и(e) C_{1-6} алкоксигруппы (например, метокси), или

(2) 5–14–членный ароматический гетероцикл (предпочтительно 5– или 6–членный моноциклический ароматический гетероцикл (например, пиридин, пиримидин, пиразол), который необязательно

конденсирован с 3-8-членным моноциклическим неароматическим гетероциклом (например, дигидропираном) (например, дигидропиранопиридин)), необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из

- (a) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора),
- (b) цианогруппы,
- (c) необязательно галогенированной C_{1-6} алкильной группы (например, трифторметила),
- (d) C_{3-10} циклоалкильной группы (например, циклопропила) и
- (e) C_{7-16} аралкилоксигруппы (например, бензилокси); и

X представляет собой СН или N.

[0047]

[Соединение C]

Соединение (I), где

кольцо A представляет собой бензол или 5- или 6-членный моноциклический ароматический гетероцикл (например, пиридин), каждый из которых необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из

- (a) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора),
- (b) необязательно галогенированной C_{1-6} алкильной группы (например, трифторметила) и
- (c) C_{1-6} алкоксигруппы (например, метокси); и

X представляет собой СН или N.

[0048]

[Соединение D]

Соединение (I), где

кольцо A представляет собой

- (1) бензол, замещенный 1-3 заместителями, выбранными из
 - (a) атома галогена (например, атома хлора) и
 - (b) C_{1-6} алкоксигруппы (например, метокси), или
- (2) 5- или 6-членный моноциклический ароматический гетероцикл (например, пиридин), замещенный 1-3 заместителями, выбранными из

- (a) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора) и
- (b) необязательно галогенированной C_{1-6} алкильной группы (например, трифторметила); и

X представляет собой СН или N.

[0049]

[Соединение E]

Соединение (I), где

кольцо A представляет собой пиридин, замещенный 1-3 атомами галогена (например, атомом хлора); и

X представляет собой СН или N.

[0050]

Конкретные примеры соединения (I) включают в себя, например, соединения упомянутых ниже Примеров 1-115.

[0051]

Если соединение (I) находится в форме соли, то ее примеры включают в себя соли металлов, соль аммония, соли органического основания, соли неорганической кислоты, соли органической кислоты, соли основной или кислой аминокислоты, и т.д. Предпочтительные примеры соли металлов включают в себя соли щелочных металлов, такие как соль натрия, соль калия, и т.д.; соли щелочно-земельных металлов, такие как соль кальция, соль магния, соль бария, и т.д.; соль алюминия, и т.д. Предпочтительные примеры соли органического основания включают в себя соли с триметиламин, триэтиламин, пиридин, пиколин, 2,6-лутидин, этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, циклогексиламин, дициклогексиламин, N, N'-дибензилэтилендиамин, и т.д. Предпочтительные примеры соли неорганической кислоты включают в себя соли соляной кислоты, бромистоводородной кислоты, азотной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, и т.д. Предпочтительные примеры соли органической кислот включают в себя соли муравьиной кислоты, уксусной кислоты, трифторуксусной кислоты, фталевой кислоты, фумаровой кислоты, щавелевой кислоты, винной кислоты, малеиновой кислоты, лимонной кислоты, янтарной кислоты, яблочной кислоты, метансульфоновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, пара-толуолсульфоновой кислоты, и т.д. Предпочтительные примеры соли основной аминокислоты включают в себя соли аргинина, лизина, орнитина и т.д. Предпочтительные примеры соли кислой аминокислоты включают в себя соли аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, и т.д.

Среди них, предпочтительной является фармацевтически приемлемая соль. Например, если соединение содержит кислую функциональную группу, то ее примеры включают в себя неорганические соли, такие как соли щелочных металлов (например, соль натрия, соль калия, и т.д.), соли щелочно-земельных металлов (например, соль кальция, соль магния, и т.д.) и т.д., соль аммония, и т.д., и если соединение содержит основную функциональную группу, то ее примеры включают в себя соли неорганической кислоты, такой как соляная кислота, бромистоводородная кислота, азотная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, и т.д., и соли органической кислоты, такой как уксусная кислота, фталевая кислота, фумаровая кислота, щавелевая кислота, винная кислота, малеиновая кислота, лимонная кислота, янтарная кислота, метансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, пара-толуолсульфоновая кислота, и т.д.

[0052]

Способ получения соединения согласно настоящему изобретению поясняется следующим.

[0053]

Каждое использованное исходное вещество или реагент и соединение, полученное на каждой стадии в следующем способе получения, могут находиться в форме соли, и примеры такой соли могут включать в себя соли, сходные с солями соединения согласно настоящему изобретению, и т.д.

[0054]

Если соединение, полученное на каждой стадии, находится в форме свободного основания, то оно может быть преобразовано до целевой соли в соответствии со способом, известным *per se*. Если соединение, полученное на каждой стадии, представляет собой соль, то она может быть преобразована до формы свободного основания или другой целевой соли в соответствии со способом, известным *per se*.

[0055]

Соединение, полученное на каждой стадии, может использоваться непосредственно в виде реакционного раствора или

в виде неочищенного продукта в последующей реакции. В качестве альтернативы, соединение, полученное на каждой стадии, может быть выделено и очищено из реакционной смеси в соответствии со способом, известным *per se*, например, способами разделения, такими как концентрирование, кристаллизация, перекристаллизация, перегонка, экстрагирование растворителем, фракционная перегонка, колоночная хроматография, и т.д.

[0056]

Если исходное вещество или реагент, использованные на каждой стадии, являются коммерчески доступными, то также может быть использован коммерчески доступный продукт.

[0057]

В реакции на каждой стадии, хотя продолжительность реакции варьирует в зависимости от вида реагента и растворителя, подлежащих использованию, она, как правило, составляет от 1 мин до 48 ч, предпочтительно от 10 мин до 8 ч, если не указано иное.

[0058]

В реакции на каждой стадии, хотя температура реакции варьирует в зависимости от вида реагента и растворителя, подлежащих использованию, она, как правило, составляет от -78°C до 300°C , предпочтительно от -78°C до 150°C , если не указано иное.

[0059]

В реакции на каждой стадии, хотя давление варьирует в зависимости от вида реагента и растворителя, подлежащих использованию, оно, как правило, составляет от 1 атм до 20 атм, предпочтительно от 1 атм до 3 атм, если не указано иное.

[0060]

Микроволновой реактор, такой как Initiator производства Biotage, и т.д., может быть использован для реакции на каждой стадии. Хотя температура реакции варьирует в зависимости от вида реагента и растворителя, подлежащих использованию, она, как правило, составляет от комнатной температуры до 300°C , предпочтительно от 50°C до 250°C , если не указано иное. Хотя продолжительность реакции варьирует в зависимости от вида реагента и растворителя, подлежащих использованию, она, как

правило, составляет от 1 мин до 48 ч, предпочтительно от 1 мин до 8 ч, если не указано иное.

[0061]

В реакции на каждой стадии, реагент используется в количестве от 0,5 эквивалентов до 20 эквивалентов, предпочтительно от 0,8 эквивалентов до 5 эквивалентов, относительно субстрата, если не указано иное. Если реагент используется в качестве катализатора, то реагент используется в количестве от 0,001 эквивалента до 1 эквивалента, предпочтительно от 0,01 эквивалента до 0,2 эквивалента, относительно субстрата. Если реагент используется в качестве реакционного растворителя, то реагент используется в объеме растворителя.

[0062]

Если не указано иное, то реакцию на каждой стадии проводят без растворителя, или путем растворения или суспендирования исходного вещества в подходящем растворителе. Примеры растворителя включают в себя растворители, описанные в Примерах, и следующие растворители:

спирты: метанол, этанол, *трет*-бутиловый спирт, 2-метоксиэтанол, и т.д.;

простые эфиры: диэтиловый эфир, дифениловый эфир, тетрагидрофуран, 1,2-диметоксиэтан, и т.д.;

ароматические углеводороды: хлорбензол, толуол, ксилол, и т.д.;

насыщенные углеводороды: циклогексан, гексан, и т.д.;

амиды: N, N-диметилформаид, N-метилпирролидон, и т.д.;

галогенированные углеводороды: дихлорметан, тетрахлорид углерода, и т.д.;

нитрилы: ацетонитрил, и т.д.;

сульфоксиды: диметилсульфоксид, и т.д.;

ароматические органические основания: пиридин, и т.д.;

ангидриды: уксусный ангидрид, и т.д.;

органические кислоты: муравьиная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота, и т.д.;

неорганические кислоты: соляная кислота, серная кислота, и

т.д.;

сложные эфиры: этилацетат, и т.д.;

кетоны: ацетон, метилэтилкетон, и т.д.;

воду.

Упомянутый выше растворитель может быть использован в смеси из двух или более их видов в соответствующем соотношении.

[0063]

Если для реакции на каждой стадии используют основание, то его примеры включают в себя основания, описанные в Примерах и следующие основания:

неорганические основания: гидроксид натрия, гидроксид магния, карбонат натрия, карбонат кальция, гидрокарбонат натрия, и т.д.;

органические основания: триэтиламин, диэтиламин, пиридин, 4-диметиламинопиридин, N, N-диметиланилин, 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан, 1,8-диазабицикло[5.4.0]-7-ундецен, имидазол, пиперидин, и т.д.;

алкоксиды металлов: этоксид натрия, трет-бутоксид калия, и т.д.;

гидриды щелочных металлов: гидрид натрия, и т.д.;

амиды металлов: амид натрия, диизопропиламид лития, гексаметилдисилазид лития, и т.д.;

литий-органические соединения: n-бутиллитий, и т.д.

[0064]

Если для реакции на каждой стадии используют кислоту или кислый катализатор, то их примеры включают в себя таковые, описанные в Примерах, и следующие кислоты и кислые катализаторы:

неорганические кислоты: соляная кислота, серная кислота, азотная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, и т.д.;

органические кислоты: уксусная кислота, трифторуксусная кислота, лимонная кислота, пара-толуолсульфоновая кислота, 10-камфорсульфоновая кислота, и т.д.;

льюисова кислота: комплекс трифторида бора и диэтилового эфира, йодид цинка, безводный хлорид алюминия, безводный хлорид цинка, безводный хлорид железа, и т.д.

[0065]

Если не указано иное, то реакцию на каждой стадии проводят в соответствии со способом, известным *per se*, например, способом, описанным в Jikken Kagaku Kouza, 5th Edition, vol. 13-19 (the Chemical Society of Japan ed.); Shin Jikken Kagaku Kouza, vol. 14-15 (the Chemical Society of Japan ed.); Fine Organic Chemistry, Revised 2nd Edition (L. F. Tietze, Th. Eicher, Nankodo); Organic Name Reactions, the Reaction Mechanism and Essence, Revised Edition (Hideo Togo, Kodansha); ORGANIC SYNTHESSES Collective Volume I-VII (John Wiley & Sons Inc); Modern Organic Synthesis in the Laboratory A Collection of Standard Experimental Procedures (Jie Jack Li, OXFORD UNIVERSITY); Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol. 1 - Vol. 14 (Elsevier Japan); Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis (translated by Kiyoshi Tomioka, Kagakudojin); Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.), 1989, и т.д., или способом, описанным в Примерах.

[0066]

На каждой стадии, реакцию введения защиты и удаления защиты функциональной группы проводят в соответствии со способом, известным *per se*, например, способом, описанным в "Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed", Wiley-Interscience, Inc., 2007 (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts); "Protecting Groups 3rd Ed." Thieme, 2004 (P.J. Kocienski), и т.д., или способом, описанным в Примерах.

Примеры защитной группы для гидроксильной группы, такой как гидроксильная группа спирта или фенола, включает в себя защитные группы по типу простого эфира, такие как метоксиметилэфир, бензилэфир, *трет*-бутилдиметилсилилэфир, тетрагидропиранилэфир, и т.д.; защитные группы по типу карбоксилата, такие как эфир уксусной кислоты, и т.д.; защитные группы по типу эфира сульфоновой кислоты, такие как эфир метансульфоновой кислоты, и т.д.; защитные группы по типу карбоната, такие как *трет*-бутилкарбонат, и т.д., и т.д.

Примеры защитной группы для карбонильной группы альдегида

включают в себя защитные группы по типу ацеталя, такие как диметилацеталь, и т.д.; защитные группы по типу циклического ацеталя, такие как 1,3-диоксан, и т.д., и т.д.

Примеры защитной группы для карбонильной группы кетона включают в себя защитные группы по типу кеталя, такие как диметилкеталь, и т.д.; защитные группы по типу циклического кеталя, такие как 1,3-диоксан, и т.д.; защитные группы по типу оксима, такие как O-метилоксим, и т.д.; защитные группы по типу гидразона, такие как N, N-диметилгидразон, и т.д., и т.д.

Примеры защитной группы для карбоксильной группы включают в себя защитные группы по типу сложного эфира, такие как метилэфир, и т.д.; защитные группы по типу амида, такие как N, N-диметиламид, и т.д., и т.д.

Примеры защитной группы для тиола включают в себя защитные группы по типу простого эфира, такие как бензилтиоэфир, и т.д.; защитные группы по типу сложного эфира, такие как эфир тиоуксусной кислоты, тиокарбонат, тиокарбамат, и т.д., и т.д.

Примеры защитной группы для аминогруппы и ароматического гетероцикла, такого как имидазол, пиррол, индол, и т.д., включают в себя защитные группы по типу карбамата, такие как бензилкарбамат, и т.д.; защитные группы по типу амида, такие как ацетамид, и т.д.; защитные группы по типу алкиламина, такие как N-трифенилметиламин, и т.д., защитные группы по типу сульфонамида, такие как метансульфонамид, и т.д., и т.д.

Защитные группы могут быть удалены в соответствии со способом, известным *per se*, например, путем применения способа с использованием кислоты, основания, ультрафиолетовых лучей, гидразина, фенилгидразина, N-метилдитиокарбамата натрия, фторида тетрабутиламмония, ацетата палладия, триалкилсилигалогенида (например, триметилсилилйодида, триметилсилилбромид) и т.д., способа восстановления, и т.д.

[0067]

Если на каждой стадии проводят реакцию восстановления, то примеры агента-восстановителя, подлежащие использованию, включают в себя гидриды металлов, такие как алюмогидрид лития, триацетоксиборгидрид натрия, цианоборгидрид натрия, гидрид

диизобутилалюминия (DIBAL-H), боргидрид натрия, триацетоксиборгидрид тетраметиламмония, три-втор-бутилборгидрид лития, и т.д.; бораны, такие как комплекс боран-тетрагидрофуран, и т.д.; никель Ренея; кобальт Ренея; водород; муравьиная кислота; триэтилсилан, и т.д. Если восстанавливают углерод-углеродную двойную связь или тройную связь, то может применяться способ с использованием катализатора, такого как палладированный уголь, катализатор Линдлара, и т.д.

[0068]

Если на каждой стадии проводят реакцию окисления, то примеры агента-окислителя, подлежащие использованию, включают в себя пероксиды, такие как *мета*-хлорпероксибензойная кислота (MCPBA), пероксид водорода, *трет*-бутиловый гидропероксид, и т.д.; перхлораты, такие как перхлорат тетрабутиламмония, и т.д.; хлораты, такие как хлорат натрия, и т.д.; хлориты, такие как хлорит натрия, и т.д.; перйодата, такие как перйодат натрия, и т.д.; реагенты гипервалентного йода, такие как йодозилбензол, и т.д.; марганец-содержащие реагенты, такие как диоксид марганца, перманганат калия, и т.д.; свинец-содержащие реагенты, такие как тетраацетат свинца, и т.д.; хром-содержащие реагенты, такие как хлорхромат пиридиния (PCC), дихромат пиридиния (PDC), реактив Джонса, и т.д.; галоген-содержащие соединения, такие как *N*-бромсукцинимид (NBS), и т.д.; кислород; озон; комплекс триоксида серы и пиридина; тетраоксид осмия; диоксид селена; 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (DDQ), и т.д.

[0069]

Если на каждой стадии проводят реакцию радикальной циклизации, то примеры радикального инициатора, подлежащие использованию, включают в себя азосоединения, такие как азобисизобутиронитрил (AIBN), и т.д.; водорастворимые радикальные инициаторы, такие как 4-4'-азобис-4-цианопентановая кислота (ACPA), и т.д.; триэтилбор в присутствии бора или кислорода; бензоилпероксид, и т.д. Примеры реагента-радикала, подлежащие использованию, включают в себя трибутилстаннан, тристриметилсилилстаннан, 1,1,2,2-тетрафенилдисилан, дифенилсилан, йодид самария, и т.д.

[0070]

Если на каждой стадии проводят реакцию Виттига, то примеры реагента Виттига, подлежащие использованию, включают в себя алкилиденфосфораны, и т.д. Алкилиденфосфораны могут быть получены в соответствии со способом, известным *per se*, например, путем осуществления взаимодействия соли фосфония с сильным основанием.

[0071]

Если на каждой стадии проводят реакцию Хорнера-Эммонса, то примеры реагента, подлежащие использованию, включают в себя фосфоноацетаты, такие как метилдиметилфосфоноацетат, этилдиэтилфосфоноацетат, и т.д.; и основания, такие как гидриды щелочных металлов, литий-органические соединения, и т.д.

[0072]

Если на каждой стадии проводят реакцию Фриделя-Крафтса, то примеры реагента, подлежащие использованию, включают в себя сочетание льюисовой кислоты и хлорангидрида или сочетание льюисовой кислоты и алкилирующего агента (например, алкилгалогенид, спирт, олефин, и т.д.). В качестве альтернативы, вместо льюисовой кислоты также может быть использована органическая кислота или неорганическая кислота, и вместо хлорангидрида также может быть использован ангидрид, такой как укусный ангидрид, и т.д.

[0073]

Если на каждой стадии проводят реакцию ароматического нуклеофильного замещения, то в качестве реагентов используют нуклеофил (например, амин, имидазол, и т.д.) и основание (например, органическое основание, и т.д.).

[0074]

Если на каждой стадии проводят реакцию нуклеофильного присоединения карбоаниона, реакцию нуклеофильного 1,4-присоединения (реакция присоединения Михаэля) карбоаниона или реакцию нуклеофильного замещения карбоаниона, то примеры основания, подлежащие использованию для генерации карбоаниона, включают в себя литий-органические соединения, алкоксиды металлов, неорганические основания, органические основания, и

т.д.

[0075]

Если на каждой стадии проводят реакцию Гриньяра, то примеры реактива Гриньяра, подлежащие использованию, включают в себя арилмагнийгалогениды, такие как фенилмагнийбромид, и т.д.; и алкилмагнийгалогениды, такие как этилмагнийбромид, и т.д. Реактив Гриньяра может быть получен в соответствии со способом, известным *per se*, например, путем осуществления взаимодействия алкилгалогенида или арилгалогенида с металлическим магнием в эфире или тетрагидрофуране в качестве растворителя.

[0076]

Если на каждой стадии проводят реакцию конденсации Кневенагеля, то в качестве реагента используют соединение с активированной метиленовой группой с двумя электронакцепторными группами (например, малоновая кислота, диэтилмалонат, малононитрил, и т.д.) и основание (например, органическое основание, алкоксид металла, неорганическое основание).

[0077]

Если на каждой стадии проводят реакцию Вильсмейера-Хаака, то в качестве реагентов используют фосфорилхлорид и амидное производное (например, N, N-диметилформамид, и т.д.).

[0078]

Если на каждой стадии проводят реакцию азидирования спирта, алкилгалогенида или сульфоната, то примеры азидирующего реагента, подлежащие использованию, включают в себя дифенилфосфорилазид (DPPA), триметилсилилазид, азид натрия, и т.д. Например, для реакции азидирования спирта применяют способ с использованием дифенилфосфорилазида и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU), способ с использованием триметилсилилазида и льюисовой кислоты, и т.д.

[0079]

Если на каждой стадии проводят реакцию восстановительного аминирования, то примеры агента-восстановителя, подлежащие использованию, включают в себя триацетоксиборгидрид натрия, цианоборгидрид натрия, водород, муравьиную кислоту, и т.д. Если субстрат представляет собой соединение-амин, то примеры

карбонильного соединения, подлежащие использованию, включают в себя параформальдегид, альдегиды, такие как ацетальдегид, и т.д., и кетоны, такие как циклогексанон, и т.д. Если субстрат представляет собой карбонильное соединение, то примеры амина, подлежащие использованию, включают в себя аммиак, первичные амины, такие как метиламин, и т.д.; вторичные амины, такие как диметиламин, и т.д., и т.д.

[0080]

Если на каждой стадии проводят реакцию Митцунобу, то в качестве реагента используют азодикарбоксилат (например, диэтил азодикарбоксилат (DEAD), диизопропилазодикарбоксилат (DIAD), бис(2-метоксиэтил) азодикарбоновую кислоту, и т.д.) и трифенилфосфин.

[0081]

Если на каждой стадии проводят реакцию этерификации, реакцию амидирования или **ureaction reaction**, то примеры реагента, подлежащие использованию, включают в себя ацилгалогениды, такие как хлорангидриды, бромангидриды, и т.д.; активированные карбоновые кислоты, такие как ангидриды, активированные сложные эфиры, сульфаты, и т.д. Примеры реагента-активатора карбоновой кислоты включают в себя карбодиимид-конденсирующие агенты, такие как гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодиимида (WSCD), и т.д.; триазин-конденсирующие агенты, такие как 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолина хлорида *n*-гидрат (DMT-MM), и т.д.; карбонат-конденсирующие агенты, такие как 1,1-карбонилдидиимдазол (CDI), и т.д.; дифенилфосфорилазид (DPPA); соль бензотриазол-1-илокси-трисдиметиламинофосфония (BOP-реагент); йодид 2-хлор-1-метилпиридиния (реагент Мукайямы); тионилхлорид; низшие алкилгалогенформиаты, такие как этилхлороформиат, и т.д.; 0-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N*, *N*, *N'*, *N'*-тетраметилурония гексафторфосфат (HATU); серную кислоту; их сочетания, и т.д. Если используют карбодиимид-конденсирующий агент, то в реакционную систему может быть добавлена добавка, такая как 1-гидроксибензотриазол (HOBT), *N*-гидрокси-сукцинимид (HOSu), диметиламинопиридин (DMAP), и т.д.

[0082]

Если на каждой стадии проводят реакцию сочетания, то примеры металл-содержащего катализатора, подлежащие использованию, включают в себя соединения палладия, такие как ацетат палладия (II), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий (II), дихлорбис(триэтилфосфин)палладий (II), трис(добензилиденацетон)дипалладий (0), хлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладий (II), и т.д.; соединения никеля, такие как тетраakis(трифенилфосфин)никель (0), и т.д.; соединения родия, такие как хлорид трис(трифенилфосфин)родия (III), и т.д.; соединения кобальта; соединения меди, такие как оксид меди, йодид меди (I), и т.д.; соединения платины, и т.д. Кроме того, в реакционную систему может быть добавлено основание, и его примеры включают в себя неорганические основания, и т.д.

[0083]

Если на каждой стадии проводят реакцию тиокарбонилирования, то в качестве тиокарбонилирующего агента обычно используют пентасульфид фосфора. В качестве альтернативы, вместо пентасульфида фосфора также может быть использован реагент, имеющий структуру 1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфида (например, 2,4-бис(4-метоксифенил)-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфид (реагент Лавессона), и т.д.).

[0084]

Если на каждой стадии проводят реакцию Воль-Циглера, то примеры галогенирующего агента, подлежащие использованию, включают в себя N-йодсукцинимид, N-бромсукцинимид (NBS), N-хлорсукцинимид (NCS), бром, сульфурилхлорид, и т.д. Кроме того, реакция может быть ускорена путем воздействия на реакционную систему радикальным инициатором, таким как тепло, свет, бензоилпероксид, азобисизобутиронитрил, и т.д.

[0085]

Если на каждой стадии проводят реакцию галогенирования гидроксигруппы, то примеры галогенирующего реагента, подлежащие использованию, включают в себя галогенводородные кислоты и

галогенангидриды неорганических кислот, в частности, соляная кислота, тионилхлорид, оксихлорид фосфора и т.д. для хлорирования, 48% бромистоводородная кислота и т.д. для бромирования. Кроме того, может применяться способ получения алкилгалогенида путем осуществления взаимодействия спирта с трифенилфосфином и тетрахлоридом углерода или тетрабромидом углерода, и т.д. В качестве альтернативы, также может применяться способ получения алкилгалогенида в две стадии, включающие в себя преобразование спирта до соответствующего сульфоната, и последующего осуществления взаимодействия сульфоната с бромидом лития, хлоридом лития или йодидом натрия.

[0086]

Если на каждой стадии проводят реакцию Арбузова, то примеры реагента, подлежащие использованию, включают в себя алкилгалогениды, такие как этилбромацетат, и т.д.; и фосфиты, такие как триэтилфосфит, три(изопропил)фосфит, и т.д.

[0087]

Если на каждой стадии проводят реакцию этерификации сульфонатом, то примеры сульфонизирующего реагента, подлежащие использованию, включают в себя метансульфонилхлорид, пара-толуолсульфонилхлорид, метансульфоновый ангидрид, пара-толуолсульфоновый ангидрид, и т.д.

[0088]

Если на каждой стадии проводят реакцию гидролиза, то в качестве реагента используют кислоту или основание. Для реакции кислого гидролиза сложного трет-бутилового эфира, для восстановительного перехвата трет-бутильного катиона, который получается в качестве побочного продукта, могут быть добавлены муравьиная кислота, триэтилсилан, и т.д..

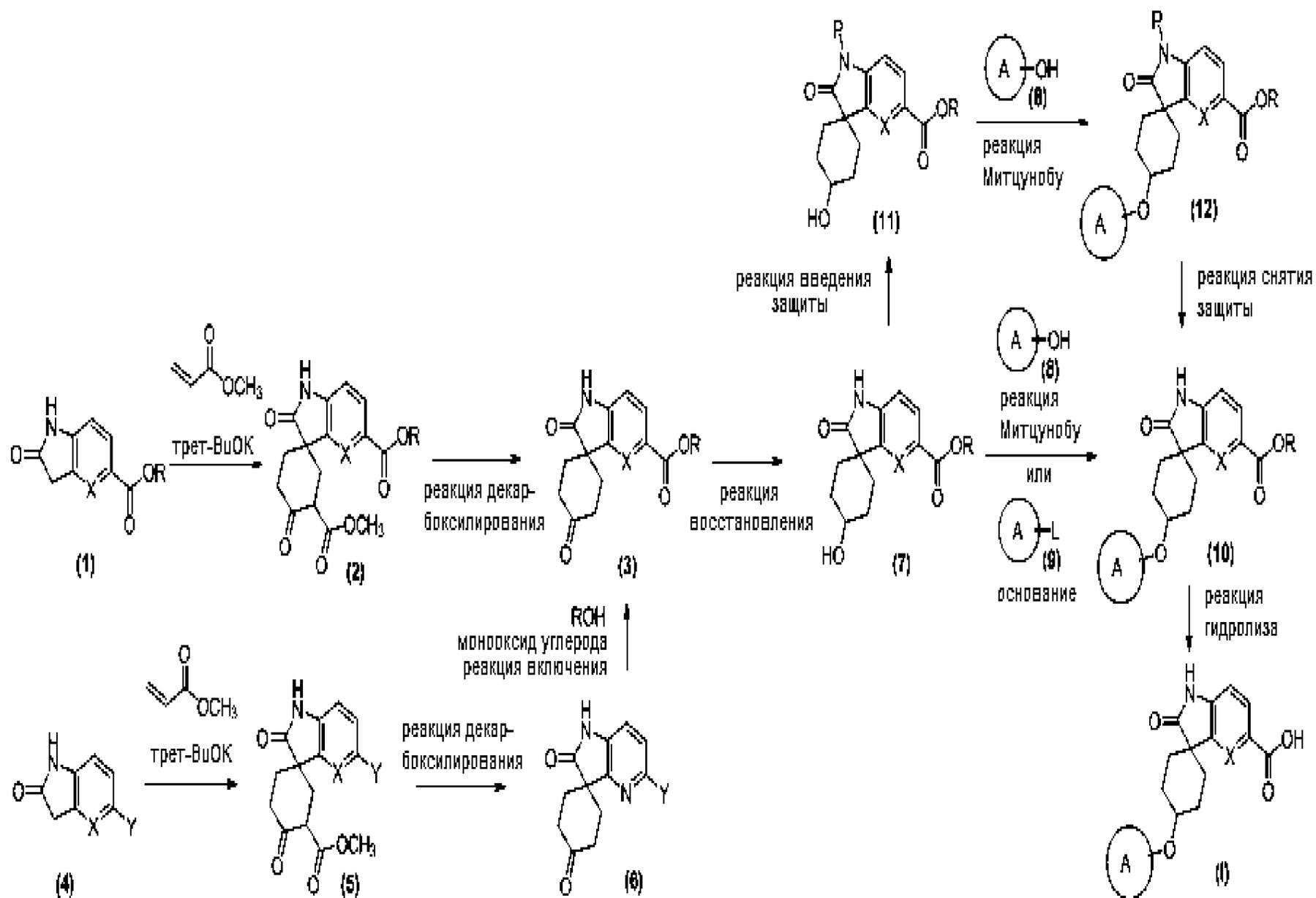
[0089]

Если на каждой стадии проводят реакцию дегидратации, то примеры дегидратирующего реагента, подлежащие использованию, включают в себя серную кислоту, пентаоксид дифосфора, оксихлорид фосфора, N, N'-дициклогексилкарбодиимид, оксид алюминия, полифосфорная кислота, и т.д.

[0090]

Соединение (I) может быть получено из соединения (1) или соединения (4) в соответствии со следующим способом.

[0091]



[0092]

где R представляет собой C₁₋₆алкильную группу, Y представляет собой атом галогена (например, атом хлора, атом брома, атом йода), L представляет собой уходящую группу (например, атом галогена (например, атом фтора, атом хлора, атом брома)), P представляет собой защитную группу, и значения каждого из других символов определены выше.

[0093]

Соединение (2) может быть получено, например, путем осуществления взаимодействия соединения (1) и метилакрилата в присутствии соответствующего основания, такого как *трет*-бутоксид калия.

Соединение (3) может быть получено, например, путем проведения реакции декарбоксилирования при нагревании соединения (2). В реакционную систему может быть добавлена соответствующая соль, такая как хлорид лития, хлорид натрия, или соответствующее основание, такое как гидроксид натрия.

Соединение (6) может быть получено из соединения (4) в соответствии со способом получения соединения (3) из соединения (1).

Соединение (3) может быть также получено, например, путем проведения реакции включения монооксида углерода в соединение (6) в присутствии спирта. Примеры палладиевого катализатора, подлежащие использованию, включают в себя ацетат палладия (II), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) и т.д. В качестве основания может быть упомянут триэтиламин, и т.д.; в качестве спирта могут быть упомянуты метанол, этанол, и т.д. Кроме того, в реакционную смесь может быть добавлен лиганд, такой как 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан, и т.д.

Соединение (7) может быть получено путем проведения реакции восстановления соединения (3).

Соединение (10) может быть получено путем проведения реакции Митцунобу между соединением (7) и соединением (8). Оно также может быть получено путем осуществления взаимодействия соединения (7) и соединения (9) в присутствии соответствующего основания, такого как гидрид натрия, *трет*-бутоксид калия. В этом

случае, к реакционной смеси может быть добавлена добавка, такая как йодид натрия или йодид калия.

Соединение (10) может быть также получено путем защиты атома азота соединения (7) соответствующей защитной группой с получением соединения (11), путем проведения реакции Митцунобу между соединением (11) и соединением (8) с получением соединения (12), и путем снятия защиты с соединения (12).

Соединение (I) может быть получено путем гидролиза соединения (10).

Соединения (1), (4), (8) и (9) могут быть получены способом, известным *per se*, или соответствующим ему способом.

[0094]

Если соединение (I) имеет оптический изомер, стереоизомер, региоизомер или ротамер, то они также охватываются соединением (I), и могут быть получены в виде отдельного продукта в соответствии со способом синтеза и способом разделения, известными *per se* (например, концентрирование, экстрагирование растворителем, колоночная хроматография, перекристаллизация, и т.д.). Например, если соединение (I) имеет оптический изомер, то оптический изомер, отделенный от соединения, также охватывается соединением (I).

[0095]

Оптический изомер может быть получен в соответствии со способом, известным *per se*. Конкретнее, оптический изомер получают с использованием оптически активного промежуточного продукта синтеза, или подвергая рацемический конечный продукт оптическому расщеплению с использованием известного способа.

Оптическое расщепление может представлять собой метод, известный *per se*, такой как методом фракционной перекристаллизации, метод с использованием хиральной колонки, метод расщепления через диастереоизомеры, и т.д.

[0096]

1) Метод фракционной перекристаллизации

Метод, при котором формируется соль рацемата оптически активного соединения (например, (+)-миндальной кислоты, (-)-миндальной кислоты, (+)-винной кислоты, (-)-винной кислоты, (+)-

1-фенэтиламина, (-)-1-фенэтиламина, цинхонина, (-)-цинхонидина, бруцина, и т.д.), который разделяют методом фракционной перекристаллизации, с проведением при желании стадии нейтрализации, с получением чистого оптического изомера.

[0097]

2) Метод с использованием хиральной колонки

Метод, при котором для разделения рацемат или его соль наносят на колонку (хиральную колонку) с разделением оптического изомера. В случае жидкостной хроматографии, например, смесь оптических изомеров наносят на хиральную колонку, такую как ENANTIO-OVM (производства Tosoh Corporation), серии CHIRAL (производства Daicel Chemical Industries, Ltd.) и т.д., и проявляют с использованием воды, различных буферов (например, фосфатный буфер, и т.д.) и органических растворителей (например, этанол, метанол, 2-пропанол, ацетонитрил, трифторуксусная кислота, диэтиламин, и т.д.) в качестве элюента, по отдельности или в смеси, с разделением оптического изомера. В случае газовой хроматографии, например, для разделения используют хиральную колонку, такую как CP-Chirasil-DeX CB (производства GL Sciences Inc.) и т.д.

[0098]

3) Метод расщепления через диастереоизомеры

Метод, при котором рацемическую смесь путем химического взаимодействия с оптически активным реагентом преобразуют в диастереоизомерную смесь, которую превращают в отдельное вещество типовыми способами разделения (например, методом фракционной перекристаллизации, методом хроматографии, и т.д.) и т.д., и подвергают химической обработке, такой как гидролиз, и т.д., для отделения фрагмента оптически активного реагента, получая тем самым оптический изомер. Например, если соединение (I) содержит в составе молекулы гидроксигруппу или первичную или вторичную аминогруппу, то соединение и оптически активную органическую кислоту (например, МТРА [α -метокси- α -(трифторметил)фенилуксусная кислота], (-)-метоксиуксусная кислота, и т.д.) и т.д. подвергают реакции конденсации с получением диастереоизомеров сложноэфирного соединения или

амидного соединения, соответственно. Если соединение (I) карбоксигруппу, то соединение и оптически активный амин или оптически активный спирт подвергают реакции конденсации с получением диастереоизомеров амидного соединения или сложноэфирного соединения, соответственно. Отделенный диастереоизомер преобразуют в оптический изомер исходного соединения путем кислого гидролиза или щелочного гидролиза.

[0099]

Соединение (I) может представлять собой кристалл.

Кристалл соединения (I) может быть получен в соответствии со способом кристаллизации, известным *per se*.

Примеры способа кристаллизации включают в себя способ кристаллизации из раствора, способ кристаллизации из паровой фазы, способ кристаллизации из расплава, и т.д.

[0100]

«Способ кристаллизации из раствора» обычно представляет собой способ сдвига ненасыщенного состояния до сверхнасыщенного состояния путем варьирования факторами, влияющими на растворимость соединений (состав растворителя, pH, температура, ионная сила, редокс-статус, и т.д.), или количеством растворителя. Его конкретные примеры включают в себя способ концентрирования, способ с медленным охлаждением, реакционный способ (диффузионный способ, способ электролиза), гидротермальный способ выращивания, метод потока, и т.д. Примеры растворителя, подлежащие использованию, включают в себя ароматические углеводороды (например, бензол, толуол, ксилол, и т.д.), галогенированные углеводороды (например, дихлорметан, хлороформ, и т.д.), насыщенные углеводороды (например, гексан, гептан, циклогексан, и т.д.), простые эфиры (например, диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, и т.д.), нитрилы (например, ацетонитрил, и т.д.), кетоны (например, ацетон, и т.д.), сульфоксиды (например, диметилсульфоксид, и т.д.), амиды кислот (например, N, N-диметилформамид, и т.д.), сложные эфиры (например, этилацетат, и т.д.), спирты (например, метанол, этанол, 2-пропанол, и т.д.), вода, и т.д. Указанные растворители используются по отдельности

или в сочетании двух или более из них в подходящем соотношении (например, от 1:1 до 1:100 (соотношение по объему)). При необходимости, может быть использован затравочный кристалл.

[0101]

«Способ кристаллизации из паровой фазы» представляет собой, например, способ испарения (способ с использованием замкнутого сосуда, способ с использованием газового потока), способ с реакцией в газовой фазе, метод химического транспорта, и т.д.

[0102]

«Способ кристаллизации из расплава» представляет собой, например, способ нормальной кристаллизации (метод вытягивания, метод температурного градиента, метод Бриджмена), способ зонной плавки (метод горизонтальной зонной плавки, метод зонной плавки), специальный способ выращивания (метод VLS, метод жидкофазной эпитаксии), и т.д.

[0103]

Предпочтительные примеры способа кристаллизации представляют собой способ, включающий в себя растворение соединения (I) в подходящем растворителе (например, в спиртах, таких как метанол, этанол, и т.д.) при температуре от 20°C до 120°C и охлаждение полученного раствора до температуры (например, 0–50°C, предпочтительно 0–20°C), не превышающей температуру растворения, и т.д.

Полученные тем самым кристаллы согласно настоящему изобретению могут быть выделены, например, путем фильтрования, и т.д.

Способ анализа полученного кристалла, как правило, представляет собой анализ кристалла методом порошковой рентгеновской дифрактометрии. В качестве способа определения ориентации кристалла, также может использоваться механический способ или оптический способ, и т.д.

[0104]

Кристалл соединения (I), полученный в соответствии с упомянутым выше способом получения, может характеризоваться высокой чистотой, высоким качеством и малой гигроскопичностью, может не терять естественных свойств даже после длительной

консервации в обычных условиях, и предположительно может характеризоваться повышенной стабильностью. Кроме того, он может также может характеризоваться лучшими биологическим свойствами (например, фармакокинетикой (всасывание, распределение, метаболизм, выведение), проявлением эффективности, и т.д.) и может быть чрезвычайно полезен в качестве лекарственного средства.

[0105]

Про лекарство соединения (I) означает соединение, которое преобразуется до соединения (I) в ходе реакции под действием фермента, желудочного сока, и т.д., в физиологических условиях в живом организме, то есть соединение, которое преобразуется до соединения (I) посредством ферментативного окисления, восстановления, гидролиза, и т.д.; соединение, которое преобразуется до соединения (I) посредством гидролиза и т.д. под действием желудочного сока, и т.д. Примеры пролекарства соединения (I) включают в себя соединение, полученное путем воздействия на аминогруппу соединения (I) путем ацилирования, алкилирования или фосфорилирования (например, соединение, полученное путем воздействия на аминогруппу соединения (I) путем эйкозаноилирования, аланилирования, пентиламинокарбонилирования, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолан-4-ил) метоксикарбонилирования, тетрагидрофурилирования, пирролидилметилирования, пивалоилоксиметилирования, трет-бутилирования, и т.д.); соединение, полученное путем воздействия на гидроксигруппу соединения (I) путем ацилирования, алкилирования, фосфорилирования или борирования (например, соединение, полученное путем воздействия на гидроксигруппу соединения (I) путем ацетилирования, пальмитоилирования, пропаноилирования, пивалоилирования, сукцинирования, фумарилирования, аланилирования или диметиламинометилкарбонилирования, и т.д.); соединение, полученное путем воздействия на карбоксильную группу соединения (I) путем этерифицирования или амидирования (например, соединение, полученное путем воздействия на карбоксильную группу соединения (I) путем этил-этерифицирования, фенил-этерифицирования, карбоксиметил-этерифицирования,

диметиламинометил-этерифицирования, пивалоилоксиметил-этерифицирования, этоксикарбонилоксиэтил-этерифицирования, фталидил-этерифицирования, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил-этерифицирования, циклогексилоксикарбонилэтил-этерифицирования или метиламидирования, и т.д.) и т.д. Указанные соединения могут быть получены из соединения (I) в соответствии со способом, известным *per se*.

Пролекарство соединения (I) также может представлять собой соединение, которое преобразуется до соединения (I) в физиологических условиях, как описано в "IYAKUHIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals)", Vol. 7, Design of Molecules, p. 163-198, Published by HIROKAWA SHOTEN (1990).

[0106]

В настоящем описании, соединение (I) и пролекарство соединения (I) иногда обобщенно обозначают как «соединение согласно настоящему изобретению».

[0107]

Соединение (I) может представлять собой или не представлять собой гидрат, представлять собой или не представлять собой сольват.

Кроме того, соединение (I) может быть меченым или замещенным изотопом (например, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{35}S , ^{125}I и т.д.) и т.д. Соединение, меченое или замещенное изотопом, может быть использовано, например, в качестве маркера (PET-маркера), используемого в позитронно-эмиссионной томографии (PET), и применимо в области медицинской диагностики, и т.д.

Соединение (I) также охватывает дейтерированную форму, в которой ^1H преобразован до $^2\text{H}(\text{D})$.

Соединение (I) также охватывает его таутомер.

Соединение (I) может представлять собой фармацевтически приемлемый сокристалл или его соль. Сокристалл или его соль означают кристаллическое вещество, состоящее при комнатной температуре из двух или более определенных твердых веществ, каждое из которых характеризуется различающимися физическими свойствами (например, структурой, точкой плавления, теплотой плавления, гигроскопичностью, растворимостью и стабильностью и

т.д.). Сокристалл или его соль могут быть получены в соответствии со способом сокристаллизации, известным *per se*.

Соединение (I) может быть также использовано в качестве PET-маркера.

[0108]

Поскольку соединение согласно настоящему изобретению обладает превосходным ингибирующим действием в отношении IP6K, оно может быть применимо в качестве безопасного лекарственного средства, основанного на таком действии.

Например, можно ожидать, что лекарственное средство согласно настоящему изобретению, содержащее соединение согласно настоящему изобретению, будет демонстрировать низкую токсичность (например, острую токсичность, хроническую токсичность, генетическую токсичность, репродуктивную токсичность, кардиотоксичность, канцерогенность) и будет пригодно для млекопитающих (например, мыши, крысы, хомяка, кролика, кошки, собаки, крупного рогатого скота, овцы, обезьяны, человека и т.д.) в качестве профилактического или терапевтического средства для заболеваний с участием IP6K.

[0109]

Более конкретно, соединение согласно настоящему изобретению можно использовать в качестве средства для профилактики или лечения диабета (например, диабета 1 типа, диабета 2 типа, гестационного диабета, диабета тучных), сердечно-сосудистого заболевания (например, сердечной недостаточности, аритмии, ишемических заболеваний сердца, заболевания клапанного аппарата сердца, атеросклероза), ожирения (например, злокачественного мастоцитоза, экзогенного ожирения, гиперинсулинового ожирения, **hyperplasmic obesity**, гипофизарного ожирения, **hypoplasmic obesity**, гипотиреоидного ожирения, гипоталамического ожирения, симптоматического ожирения, детского ожирения, ожирения верхней части тела, алиментарного ожирения, гипогонадного ожирения, системного мастоцитоза, простого ожирения, центрального ожирения и т.д.), неалкогольных жировых заболеваний печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), гиперфагии, гиперлипидемии/дислипидемии (например, гипертриглицеридемии,

гиперхолестеринемии, холестеринемии с высоким LDL, холестеринемии с низким HDL, постпрандиальной гиперлипемии), гиперфосфатемии, гипофосфатемии, гиперкалиемии, гипертензии, осложнений диабета [например, нейропатии, нефропатии, ретинопатии, диабетической кардиомиопатии, катаракты, микроангиопатии, остеопении, гиперосмолярной диабетической комы, инфекций (например, респираторной инфекции, инфекции мочевыводящих путей, желудочно-кишечной инфекции, инфекций мягких тканей кожи, инфекции нижних конечностей), диабетической гангрены, ксеростомии-гипоакузию, гипоакузию, цереброваскулярных заболеваний, нарушения периферического кровообращения], метаболического синдрома (патологии, состоящей не менее, чем из 3 нарушений, выбранных из гипертриглицерид (TG) емии, холестрин (HDL-C) емии со сниженным HDL, гипертензии, абдоминального ожирения и нарушенной толерантности к глюкозе), саркопении, эмоционального нарушения, половой дисфункции, депрессии, тревожности, невроза, артериосклероза, гонита, острой ретинопатии, глаукомы, ишемического заболевания, инфаркта миокарда, церебрального инсульта, деменции, нейродегенеративных заболеваний [например, бокового амиотрофического склероза], митохондриального заболевания, пигментного ретинита, глаукомы, остеопороза, грибковых инфекций и т.д.

[0110]

Для диагностических критериев диабета, Японское диабетическое общество опубликовало "Report of the Committee on the Classification and Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus" в 2010 году.

[0111]

Согласно этому докладу, диабет представляет собой состояние, характеризующееся любым из уровня глюкозы в крови натощак (концентрация глюкозы во внутривенной плазме крови) не менее 126 мг/дл, уровня глюкозы через 2 часа (концентрация глюкозы во внутривенной плазме крови) при пероральном тесте на толерантность к 75 г глюкозы (75 г OGTT) не менее 200 мг/дл, уровня глюкозы крови не натощак (концентрация глюкозы во внутривенной плазме крови) не менее 200 мг/дл и уровня HbA1c

(международного нормативного значения) не менее 6,5%. HbA1c (международное стандартное значение) (%) указывают как эквивалентное значение согласно международной стандартизированной NGSP (Национальной программе стандартизации гликогемоглобина), которая равно значению HbA1c (значение согласно JDS) (%), выраженному посредством общепринятого JDS (Японское диабетическое общество) значения плюс 0,4% от него. Состояние, не подпадающее под вышеупомянутый диабет, и отличное от «состояния, характеризующегося уровнем глюкозы крови натощак (концентрация глюкозы во внутривенной плазме крови) менее чем 110 мг/дл или уровнем глюкозы через 2 часа (концентрация глюкозы во внутривенной плазме крови) при пероральном тесте на толерантность к 75 мг глюкозы (75 г OGTT) менее чем 140 мг/дл» (нормальный тип) называют «диабетом пограничного типа».

[0112]

Согласно отчетам ВОЗ (Всемирная организация здравоохранения) в 2006 году, диабет представляет собой состояние, характеризующееся уровнем глюкозы крови натощак (концентрация глюкозы во внутривенной плазме крови) не менее чем 126 мг/дл или уровнем глюкозы через 2 часа (концентрация глюкозы во внутривенной плазме крови) при пероральном тесте на толерантность к 75 мг глюкозы не менее чем 200 мг/дл.

[0113]

Согласно вышеупомянутым сообщениям, нарушенная толерантность к глюкозе (IGT) представляет собой состояние, характеризующееся уровнем глюкозы крови натощак (концентрация глюкозы во внутривенной плазме крови) не менее чем 126 мг/дл и уровнем глюкозы через 2 часа (концентрация глюкозы во внутривенной плазме крови) при пероральном тесте на толерантность к 75 мг глюкозы не менее чем 140 мг/дл и менее чем 200 мг/дл. Согласно отчету ВОЗ, состояние, характеризующееся уровнем глюкозы крови натощак (концентрация глюкозы во внутривенной плазме крови) не менее чем 110 мг/дл и менее чем 126 мг/дл, и, при наличии измеренного значения, уровнем глюкозы через 2 часа (концентрация глюкозы во внутривенной плазме крови) при пероральном тесте на толерантность к 75 мг глюкозы не менее

чем 140 мг/дл, называют IFG (нарушенной гликемией натощак).

[0114]

Если судить по вышеупомянутым отчетам, то соединение согласно настоящему изобретению также может быть использовано в качестве средства для профилактики или лечения диабета пограничного типа, нарушенной толерантности к глюкозе или IFG (нарушенной гликемии натощак). Кроме того, соединение согласно настоящему изобретению также может предотвращать развитие диабета пограничного типа, нарушенной толерантности к глюкозе или IFG (нарушенной гликемии натощак) в диабет.

[0115]

Согласно Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA), клиническое состояние сердечной недостаточности классифицируют в соответствии с тяжестью на 4 стадии, представленные в Таблице 1.

[0116]

Таблица 1

NYHA классификация сердечной недостаточности

Уровень	Симптомы пациента
уровень I	Заболевание сердца, но отсутствие ограничения физической активности. Обычная физическая активность не вызывает чрезмерную усталость, сердцебиение, одышку или стенокардическую боль.
уровень II	Небольшое ограничение физической активности. Отсутствие других симптомов в остальном. Обычная физическая активность вызывает усталость, сердцебиение, одышку или стенокардическую боль.
уровень III	Значимое ограничение физической активности. Отсутствие других симптомов в остальном. Менее чем обычная физическая активность вызывает усталость, сердцебиение, одышку или стенокардическую боль.
уровень IV	Вся физическая активность ограничена в связи с заболеванием сердца. Симптомы сердечной недостаточности и стенокардическая боль присутствуют даже в покое. Небольшое усилие усугубляет указанные симптомы.

уровень II_s: Небольшое ограничение физической активности

уровень III_m: Умеренное ограничение физической активности

[0117]

Классификация стадий согласно АНА/АСС (Американской ассоциации кардиологов/Американской кардиологической коллегии) в соответствии с тяжестью подразделяет на 4 стадии, представленные в Таблице 2.

[0118]

Таблица 2

АНА/АСС классификация стадий сердечной недостаточности

Стадия	Определение
А	наличие фактора риска, но отсутствие дисфункции миокарда
В	систолическая дисфункция левого желудочка без симптомов
С	симптоматическая сердечная недостаточность
Д	неустраняемая сердечная недостаточность

[0119]

Классификация стадий согласно NYHA и классификация стадий согласно АНА/АСС в целом соотносятся друг с другом, как представлено в следующей Таблице 3.

[0120]

Таблица 3

Взаимосвязь между NYHA классификацией и АНА/АСС классификацией стадий

Классификация стадий согласно NYHA	Классификация стадий согласно АНА/АСС
-	А
уровень I	В
уровень II	С
уровень III	
уровень IV	
уровень IV	Д

[0121]

Соединение согласно настоящему изобретению также используется в качестве профилактического или терапевтического средства при сердечной недостаточности, низком сердечном

выбросе, ишемической сердечной недостаточности, неишемической сердечной недостаточности, декомпенсированной сердечной недостаточности, острой сердечной недостаточности или острой декомпенсированной сердечной недостаточности, исходя из вышеупомянутых отчетов.

Соединение согласно настоящему изобретению также может быть использовано для улучшения низкой фракции выброса или увеличения фракции выброса у субъектов с сердечной недостаточностью.

[0122]

Соединение согласно настоящему изобретению также может подавлять ухудшение сердечной функции или подавлять прогрессирование ухудшения у субъектов с сердечной недостаточностью. Соединение согласно настоящему изобретению также может снижать нагрузку на сердце, супрессировать гипертрофию сердца, супрессировать фиброз стромы и подавлять рост апоптоза у субъектов с сердечной недостаточностью.

[0123]

Соединение согласно настоящему изобретению также применимо в качестве средства для профилактики или лечения метаболического синдрома. Поскольку пациенты с метаболическим синдромом имеют очень высокую частоту возникновения сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с пациентами с одним заболеванием, связанным с образом жизни, профилактика или лечение метаболического синдрома крайне важны для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Критерии для диагностики метаболического синдрома объявлены ВОЗ в 1999 году и NCEP в 2001 году. Согласно критерию ВОЗ, пациентам, по меньшей мере, с двумя нарушениями из абдоминального ожирения, дислипидемии (высокий TG или низкий HDL) и гипертензии в дополнение к гиперинсулинемии или нарушенной толерантности к глюкозе, диагностируют метаболический синдром (World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications. Part I: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, World Health Organization, Geneva, 1999). Согласно критерию Adult Treatment Panel III of National Cholesterol Education Program,

которая представляет собой индикатор регулирования ишемических заболеваний сердца в США, пациентам, по меньшей мере, с тремя нарушениями из абдоминального ожирения, гипертриглицеридемии, холестеринемии со сниженным HDL, холестеринемии, гипертензии и нарушенной толерантности к глюкозе, диагностируют метаболический синдром (National Cholesterol Education Program: Executive Summary of the Third Report of National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). The Journal of the American Medical Association, Vol. 285, 2486-2497, 2001).

[0124]

Соединение согласно настоящему изобретению также может быть использовано для вторичной профилактики и подавления прогрессирования вышеупомянутых различных заболеваний (например, сердечно-сосудистого события, такого как инфаркт миокарда и т.д.).

[0125]

В настоящем документе вышеупомянутая «профилактика» заболевания означает, например, введение лекарственного средства, содержащего соединение согласно настоящему изобретению, пациентам, у которых предполагается высокий риск начала заболевания в связи с некоторыми факторами, связанными с заболеванием, но у которых заболевание не проявляется, или пациентам, у которых заболевание проявилось, но отсутствуют субъективные симптомы, или введение лекарственного средства, содержащего соединение согласно настоящему изобретению, пациентам, у которых есть вероятность рецидива заболевания после лечения этого заболевания.

[0126]

В лекарственном средстве, содержащем соединение согласно настоящему изобретению, соединение согласно настоящему изобретению может использоваться самостоятельно или в виде фармацевтической композиции соединения согласно настоящему изобретению, смешанного с фармакологически приемлемым носителем, в соответствии со способом, известным *per se* (например,

способом, описанным в Японской фармакопее и т.д.), в качестве способа приготовления фармацевтического препарата. Лекарственное средство, содержащее соединение согласно настоящему изобретению, можно безопасно вводить в виде, например, таблетки (включая таблетку с сахарным покрытием, таблетку с пленочным покрытием, подъязычную таблетку, таблетку для рассасывания, буккальную и т.д.), пилюли, порошка, гранулы, капсулы (включая мягкую капсулу, микрокапсулу), пастилки, сиропа, жидкости, эмульсии, суспензии, препарата с контролируемым высвобождением (например, препарата немедленного высвобождения, препарата замедленного высвобождения, микрокапсулы замедленного высвобождения), аэрозоля, пленки (например, пленки для рассасывания, пероральной пленки, адгезирующей к слизистой), инъекции (например, подкожной инъекции, внутривенной инъекции, внутримышечной инъекции, интраперитонеальной инъекции), капельной инфузии, препарата для чрескожного всасывания, крема, мази, лосьона, адгезивного препарата, суппозитория (например, ректального суппозитория, вагинального суппозитория), пеллета, назального препарата, легочного препарата (ингалянта), глазных капель и т.д., перорально или парентерально (например, внутривенное, внутримышечное, подкожное, внутриорганное, интраназальное, внутрикожное, инстилляционное, интрацеребральное, интравлагнальное, интравагинальное, интраперитонеальное и внутриопухолевое введение, введение в окружающее пространство опухоли и непосредственное введение в очаг).

Содержание соединения согласно настоящему изобретению в лекарственном средстве согласно настоящему изобретению составляет приблизительно от 0,01 до 100 масс.% целого лекарственного средства. Доза может варьировать в зависимости от субъекта введения, пути введения, заболевания и т.д. Например, для перорального введения пациентам (масса тела приблизительно 60 кг) с диабетом, активный ингредиент (соединение (I)) может вводиться однократно или в виде нескольких порций в сутки в количестве приблизительно от 0,01 мг/кг массы тела приблизительно до 500 мг/кг массы тела, предпочтительно приблизительно от 0,1 мг/кг массы тела приблизительно до 50

мг/кг массы тела, более предпочтительно приблизительно от 1 мг/кг массы тела приблизительно до 30 мг/кг массы тела.

Фармацевтически приемлемый носитель, который можно использовать для получения лекарственного средства согласно настоящему изобретению, может быть представлен в виде различных органических или неорганических веществ-носителей, которые традиционно используются в качестве сырьевых веществ, например, наполнитель, смазка, связующее вещество и разрыхлитель для твердых препаратов; или растворитель, солюбилизатор, средство, способствующее суспендированию, изотоническое средство, буферное средство, успокаивающее средство и т.д. для жидких препаратов. Кроме того, при необходимости, подходящим образом и в подходящем количестве могут быть использованы обычные добавки, такие как консервант, антиоксидант, краситель, подсластитель, адсорбент, увлажнитель и т.д.

Доза фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению в виде препарата замедленного высвобождения варьирует в зависимости от вида и состава соединения (I), лекарственной формы, периода замедленного высвобождения лекарства, животного-субъекта введения (например, млекопитающие, такие как мышь, крыса, хомяк, морская свинка, кролик, кошка, собака, крупный рогатый скот, лошадь, свинья, овца, обезьяна, человек и т.д.) и объекта введения. Например, для использования посредством парентерального введения, требуется, чтобы из вводимого в течение 1 недели препарата высвобождалось приблизительно от 0,1 приблизительно до 100 мг соединения (I).

[0127]

Примеры наполнителя включают в себя лактозу, белый сахар, D-маннит, крахмал, кукурузный крахмал, кристаллическую целлюлозу, легкую безводную кремниевую кислоту и т.д.

Примеры смазки включают в себя стеарат магния, стеарат кальция, тальк, коллоидный кремний и т.д.

Примеры связующего вещества включают в себя кристаллическую целлюлозу, белый сахар, D-маннит, декстрин, гидроксипропил-целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, поливинилпирролидон, крахмал, сахарозу, желатин, метилцеллюлозу, карбоксиметил-

целлюлозу натрия и т.д.

Примеры разрыхлителя включают в себя крахмал, карбоксиметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу кальция, карбоксиметилцеллюлозу натрия, L-гидроксипропилцеллюлозу и т.д.

Примеры растворителя включают в себя воду для инъекций, спирт, пропиленгликоль, Макрогол, кунжутное масло, кукурузное масло, оливковое масло и т.д.

Примеры солюбилизатора включают в себя полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, D-маннит, бензилбензоат, этанол, трисаминометан, холестерин, триэтаноламин, карбонат натрия, цитрат натрия и т.д.

Примеры средства, способствующего суспендированию, включают в себя поверхностно-активные вещества, такие как стеарилтриэтаноламин, лаурилсульфат натрия, лауриламинопропионовую кислоту, лецитин, бензалкония хлорид, бензетония хлорид, моностеарат глицерина и т.д.; гидрофильные полимеры, такие как поли(виниловый спирт), поливинилпирролидон, карбоксиметилцеллюлозу натрия, метилцеллюлозу, гидроксиметилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и т.д.; и т.д.

[0128]

Примеры изотонического средства включают в себя глюкозу, D-сорбит, хлорид натрия, глицерин, D-маннит и т.д.

Примеры буферного средства включают в себя буферные растворы, такие как фосфаты, ацетаты, карбонаты, цитраты и т.д.

Примеры успокаивающего средства включают в себя бензиловый спирт и т.д.

Примеры консерванта включают в себя парагидроксибензоаты, хлорбутанол, бензиловый спирт, фенилэтиловый спирт, дегидроуксусную кислоту, сорбиновую кислоту и т.д.

Примеры антиоксиданта включают в себя сульфиты, аскорбиновую кислоту, α -токоферол и т.д.

[0129]

Для профилактики или лечения различных заболеваний соединение согласно настоящему изобретению также может быть использовано вместе с другими лекарственными средствами. Ниже в

настоящем документе лекарственное средство соединения согласно настоящему изобретению используемого вместе с другим лекарством, называется «комбинированное средство согласно настоящему изобретению».

[0130]

Например, соединение согласно настоящему изобретению может быть использовано вместе со следующими лекарствами (комбинированные лекарства).

(1) терапевтическое средство при диабете:

препараты инсулина (например, препараты инсулина животного, экстрагированные из поджелудочной железы крупного рогатого скота или свиньи; препараты инсулина человека, синтезированные генетически с использованием *Escherichia coli* или дрожжей; цинк-инсулин; протамин-цинк-инсулин; фрагмент или производное инсулина (например, INS-1), пероральный препарат инсулина), сенсбилизаторы инсулина (например, пиоглитазон или его соль (предпочтительно, гидрохлорид), розиглитазон или его соль (предпочтительно малеат), метаглидазен, AMG-131, балаглитазон, MBX-2044, ривоглитазон, алеглитазар, чиглитазар, лобеглитазон, PLX-204, PN-2034, GFT-505, THR-0921, соединение, описанное в WO2007/013694, WO2007/018314, WO2008/093639 и WO2008/099794), ингибиторы α -глюкозидазы (например, воглибоза, акарбоза, миглитол, эмиглитат), бигуаниды (например, метформин или его соль (предпочтительно гидрохлорид), буформин или его соль (например, гидрохлорид, фумарат, сукцинат)), стимуляторы секреции инсулина [сульфонилмочевина (например, толбутамид, глибенкламид, гликлазид, хлорпропамид, толазамид, ацетогексамид, гликлопирамид, глимепирид, глипизид, глибузол), репаглинид, натеглинид, митиглинид или его гидрат соли кальция], ингибиторы дипептидилпептидазы IV (например, алоглиптин или его соль (предпочтительно бензоат), вилдаглиптин, ситаглиптин, саксаглиптин, тенелиглиптин, линаглиптин, анаглиптин, мелоглиптин, дутоглиптин, PF-00734200, ALS2-0426, TA-6666, TS-021, KRP-104, трелаглиптин или его соль (предпочтительно соль янтарной кислоты)), β 3 агонисты (например, N-5984), агонист GPR40 (например, фасиглифам, соединение, описанное в

WO2004/041266, WO2004/106276, WO2005/063729, WO2005/063725, WO2005/087710, WO2005/095338, WO2007/013689 или WO2008/001931), агонист рецептора GLP-1 [например, GLP-1, агент GLP-1MR, лираглутид, эксенатид, AVE-0010, BIM-51077, Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂, CJC-1131, албиглутид], семаглутид, агонист амилина (например, прамлинтид), ингибиторы фосфотирозинфосфатазы (например, ванадат натрия), ингибитор глюконеогенеза (например, ингибитор гликогенфосфорилазы, ингибитор глюкоза-6-фосфатазы, антагонист глюкагона, ингибитор FBPазы), ингибитор SGLT2 (котранспортер натрия-глюкозы 2) (например, ипраглифлозин, дапаглифлозин, лусеоглифлозин, тофоглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин, AVE2268, TS-033, YM543, TA-7284, ремоглифлозин, ASP1941), ингибитор SGLT1, ингибитор 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы (например, BVT-3498), адипонектин или его агонист, ингибитор IKK (например, AS-2868), лекарства, улучшающие резистентность к лептину, агонисты рецептора соматостатина, активаторы глюкокиназы (например, пираглиатин, AZD1656, AZD6370, TTP-355, соединение, описанное в WO2006/112549, WO2007/028135, WO2008/047821, WO2008/050821, WO2008/136428 или WO2008/156757), GIP (глюкоза-зависимый инсулиноотропный пептид) и т.д.

[0131]

(2) терапевтическое средство при осложнениях диабета:

ингибиторы альдозаредуктазы (например, толрестат, эпалрестат, зополрестат, фидарестат, CT-112, ранирестат (AS-3201), лидорестат), нейротрофические факторы и лекарства, увеличивающие их (например, NGF, NT-3, BDNF, усилители продукции-секреции нейротрофина, описанные в WO01/14372 (например, 4-(4-хлорфенил)-2-(2-метил-1-имидазолил)-5-[3-(2-метилфенокси)пропил]оксазол), соединение, описанное в WO2004/039365)), лекарства, усиливающие регенерацию нервов (например, Y-128), ингибиторы PKC (например, рубоксистаурина мезилат), ингибиторы AGE (например, ALT-946, пиратоксантин, N-фенацилтиазола бромид (ALT-766), ALT-711, EXO-226, пиридорин, пиридоксамин), агонисты рецептора GABA (например, габапентин, прегабалин), ингибиторы обратного захвата серотонина-

норадреналина (например, дулоксетин), ингибиторы натриевых каналов (например, лакосамид), акцепторы активного кислорода (например, липоевая кислота), церебральные вазодилататоры (например, тиапурид, мексилетин), агонисты рецептора соматостатина (BIM23190), ингибиторы киназы-1, регулирующей сигналы апоптоза (ASK-1), и т.д.

[0132]

(3) Терапевтическое лекарство при сердечной недостаточности:

антагонисты β рецептора:

карведилол, метопролол, атенолол и т.д.

диуретические средства:

гидрохлортиазид, спиронолактон, фуросемид, индапамид, бендрофлуазид, циклопентазид и т.д.

кардиотоническое лекарство:

дигоксин, добутамин и т.д.

антиальдостероновое лекарство:

спиронолактон, эплеренон и т.д.

лекарство, снижающее частоту ритма сердца:

ивабрадин и т.д.

внутривенная кардиотоническая инъекция:

h-ANP и т.д.

другие:

релаксин и т.д.

[0133]

(4) Другие:

(viii) сенсibiliзаторы Ca:

МСС-135 и т.д.

(ix) антагонист Ca каналов:

нифедипин, дилтиазем, верапамил, ломеризина гидрохлорид, амлодипина безилат и т.д.

(x) анти-тромбоцитарное лекарство, антикоагулянты:

гепарин, аспирин, варфарин, дабигатран, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан и т.д.

(xi) ингибитор HMG-CoA редуктазы:

аторвастатин, симвастатин и т.д.

- (xii) гипоурикемическое лекарство:
пробенецид, аллопуринол, фебуксостат и т.д.
- (xiii) α -блокатор:
доксазозин и т.д.
- (xiv) пероральное адсорбирующее средство:
кремезин и т.д.
- (xv) терапевтическое лекарство при гиперкалиемии:
кальцикол и т.д.
- (xvi) терапевтическое лекарство при гиперфосфатемии:
севеламер, карбонат лантана и т.д.
- (xvii) лекарства, улучшающие метаболический ацидоз:
бикарбонат натрия и т.д.
- (xviii) витамин активного типа
[0134]

Для комбинированного применения, время введения соединения согласно настоящему изобретению и сопутствующего лекарства не ограничено, и соединение согласно настоящему изобретению или сопутствующее лекарство могут быть введены субъекту введения одновременно, или могут быть введены в разное время. Дозировка сопутствующего лекарства может быть определена в соответствии с клинически используемой дозой, и может быть подходящим образом выбрана в зависимости от субъекта введения, пути введения, заболевания, сочетания и т.д.

Форма введения комбинированного применения особо не ограничена, и соединение согласно настоящему изобретению и сопутствующее лекарство лишь необходимо объединить при введении. Примеры такого способа введения включают в себя следующие:

(1) введение одного препарата, полученного путем одновременной обработки соединения согласно настоящему изобретению и сопутствующего лекарства, (2) одновременное введение двух видов препаратов соединения согласно настоящему изобретению и сопутствующего лекарства, которые были произведены отдельно, посредством одного и того же пути введения, (3) введение двух видов препаратов соединения согласно настоящему изобретению и сопутствующего лекарства, которые были произведены отдельно, посредством одного и того же пути введения со сдвигом

по времени, (4) одновременное введение двух видов препаратов соединения согласно настоящему изобретению и сопутствующего лекарства, которые были произведены отдельно, посредством разных путей введения, (5) введение двух видов препаратов соединения согласно настоящему изобретению и сопутствующего лекарства, которые были произведены отдельно, посредством разных путей введения со сдвигом по времени (например, введение соединения согласно настоящему изобретению и сопутствующего лекарства в указанном порядке, или в обратном порядке) и т.д.

Соотношение компонентов соединения согласно настоящему изобретению и сопутствующего лекарства в комбинированном средстве согласно настоящему изобретению может быть соответствующим образом выбрано на основании субъекта введения, пути введения, заболевания и т.д.

Например, хотя содержание соединения согласно настоящему изобретению в комбинированном средстве согласно настоящему изобретению варьирует в зависимости от формы препарата оно, как правило, составляет приблизительно от 0,01 приблизительно до 100 об.%, предпочтительно приблизительно от 0,1 приблизительно до 50 об.%, более предпочтительно приблизительно от 0,5 приблизительно до 20 об.% целого препарата.

[0135]

Содержание сопутствующего лекарства в комбинированном средстве согласно настоящему изобретению варьирует в зависимости от формы препарата, и, как правило, составляет приблизительно от 0,1 приблизительно до 50 масс.%, более предпочтительно приблизительно от 0,5 приблизительно до 20 масс.% целого препарата.

Хотя содержание добавок, таких как носитель и т.д., в комбинированном средстве согласно настоящему изобретению варьирует в зависимости от формы препарата, оно, как правило, составляет приблизительно от 1 приблизительно до 99,99 масс.%, предпочтительно приблизительно от 10 приблизительно до 90 масс.% целого препарата.

Если соединение согласно настоящему изобретению и сопутствующее лекарство приготавливают отдельно, то может быть

подобрано одинаковое содержание.

[0136]

Любое количество сопутствующего лекарства может быть выбрано то тех пор, пока побочные эффекты не вызывают проблемы. Суточная дозировка применительно к сопутствующему лекарству варьирует в зависимости от тяжести, возраста, пола, массы тела, различной чувствительности субъекта, периода, интервала введения, и природы, фармакологии, вида фармацевтического препарата, вида эффективного ингредиента и т.д., и особо не ограничена, и при пероральном введении количество лекарства составляет, как правило, приблизительно от 0,001 приблизительно до 2000 мг, предпочтительно приблизительно от 0,01 приблизительно до 500 мг, более предпочтительно приблизительно от 0,1 приблизительно до 100 мг на 1 кг млекопитающего, и ее вводят, как правило, от 1 до 4 раз в течение суток.

Если проводят введение комбинированного средства согласно настоящему изобретению, то соединение согласно настоящему изобретению и сопутствующее лекарство могут быть введены одновременно, или могут быть введены со сдвигом по времени. Если проводят введение с интервалом по времени, то интервал варьирует в зависимости от эффективного ингредиента, лекарственной формы и способа введения, и, например, если сопутствующее лекарство вводят первым, то примером способа, которым вводят соединение согласно настоящему изобретению, является введение в пределах временного диапазона от 1 минуты до 3 суток, предпочтительно от 10 минут до 1 суток, более предпочтительно от 15 минут до 1 часа, после введения сопутствующего лекарства. Если соединение согласно настоящему изобретению вводят первым, то примером способа, которым вводят сопутствующее лекарство, является введение в пределах временного диапазона от 1 минуты до 1 суток, предпочтительно от 10 минут до 6 часов, более предпочтительно от 15 минут до 1 часа, после введения соединения согласно настоящему изобретению.

Примеры

[0137]

Настоящее изобретение детально поясняется в дальнейшем

посредством ссылки на Примеры, Экспериментальные примеры и Примеры приготовления состава, которые не должны истолковываться как ограничивающие, и настоящее изобретение может быть изменено в рамках объема настоящего изобретения.

В последующих Примерах, термин «комнатная температура», как правило, означает температуру приблизительно от 10°C приблизительно до 35°C. Если не указано иное, то соотношения, указанные для смешанных растворителей, представляют собой соотношения смешивания по объему. Если не указано иное, то % означает масс. %.

[0138]

Если не указано иное, то элюирование при колоночной хроматографии в Примерах проводили под контролем ТСХ (тонкослойной хроматографии). Для контроля методом ТСХ, в качестве ТСХ-пластины использовали 60 F₂₅₄ производства Merck, и в качестве элюента использовали растворитель, который использовали при колоночной хроматографии. Для обнаружения использовали УФ-детектор. Для колоночной хроматографии на силикагеле, «NH» означает использование силикагеля, модифицированного аминопропилсиланилом, и «Диол» означает использование силикагеля, модифицированного 3-(2,3-дигидроксипропокси)пропилсиланом. Для препаративной ВЭЖХ (высокоэффективной жидкостной хроматографии), «C18» означает использование силикагеля, модифицированного октадецилом. Если не указано иное, то соотношения растворителей для элюирования представляют собой соотношения смешивания по объему.

[0139]

Для анализа спектров ¹H-ЯМР, использовали программное обеспечение ACD/SpecManager (торговое наименование) и т.д. Пики гидроксигруппы, аминогруппы и т.д., которые характеризуются очень слабыми пиками протонов, иногда не описывали.

Масс-спектрометрию проводили в режиме LC/MS. В качестве способа ионизации, использовали способ ESI или способ APCI. Приведены полученные данные. Как правило, наблюдается пик молекулярного иона, но иногда он может наблюдаться в виде пика осколочного иона. В случае соли, как правило, наблюдается пик

молекулярного иона или пик осколочного иона формы свободного основания.

Единицей концентрации образца (с) при оптическом вращении ($[\alpha]_D$) является г/100 мл.

В качестве значений элементного анализа (Элемент. анализ:), описывали рассчитанные значения (Рассчит.) и измеренные значения (Обнаружено).

[0140]

В Примерах, пик порошковой рентгеновской дифрактометрии означает пик, измеренный при комнатной температуре с использованием прибора Ultima IV (Rigaku Corporation, Japan) с использованием Cu-K α в качестве источника излучения. Условия измерения являлись следующими:

Электрическое напряжение/электрический ток: 40 кВ/50 мА

Скорость сканирования: 6 градусов/мин

Диапазон сканирования угла рассеяния: 2–35 градусов

В Примерах, степень кристалличности по результатам порошковой рентгеновской дифрактометрии рассчитывали по методу Хермана.

В Примерах, рентгеновский анализ кристаллической структуры включал в себя измерение данных дифракции на приборе XtaLAB P200 производства Rigaku Corporation. Начальную фазу определяли прямым способом (SIR2008 (Burla, M. C.; Caliandro, R.; Camalli, M.; Carrozzini, B.; Cascarano, G. L.; De Caro, L.; Giacovazzo, C.; Polidori, G.; Siliqi, D.; Spagna, R. SIR2008: Program for the Solution of Crystal Structures from X-ray Data; CNR Institute of Crystallography: Bari, Italy, 2007)), и уточняли структуру с использованием метода наименьших квадратов в полноматричном приближении (SHELXL-2014/7 (Sheldrick, G.M. Acta Cryst. A 2008, 64, 112–122)). Анизотропный температурный фактор применяли к отличным от водорода атомам, и изотропный температурный фактор применяли к атомам водорода.

[0141]

В Примерах использовали следующие сокращения:

т.пл.: точка плавления

MS: масс-спектр

M: молярная концентрация

N: нормальная концентрация

CDCl₃: дейтерохлороформ

DMSO-d₆: дейтеродиметилсульфоксид

CD₃OD: дейтерированный метанол

¹H-ЯМР: протонный ядерный магнитный резонанс

LC/MS: жидкостная хроматография/масс-спектрометрия

ESI: ионизация электрораспылением

APCI: химическая ионизация при атмосферном давлении

TFA: трифторуксусная кислота

[0142]

Пример 1

(1r, 4r)-4-(2, 4-дихлорфенокси)-2'-оксо-1', 2'-

дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-индол]-5'-карбоновая кислота

[0143]

А) диметил-2', 4-диоксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-индол]-3, 5'-дикарбоксилат

К смеси метил-2-оксоиндолин-5-карбоксилата (57,4 г), трет-бутоксид калия (1,68 г) и диметилсульфоксида (300 мл) при 40°C в течение 1 ч добавляли метилакрилат (81 мл). В этот момент, внутренняя температура возрастала до 60°C. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 60°C в течение 30 мин, и четырежды с 10-минутными интервалами добавляли трет-бутоксид калия (20,3 г) (общее количество 81 г). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 60°C в течение 1 ч, нейтрализовали добавлением 6н соляной кислоты при 10°C-15°C и экстрагировали этилацетатом. Органический слой разделяли, промывали водой, насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток промывали смесью этилацетат/гексан (1/4) с получением указанного в заголовке соединения (72,0 г).

MS: [M-H]⁻ 330,0.

[0144]

В) метил-2', 4-диоксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-индол]-5'-карбоксилат

Смесь диметил-2',4-диоксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-3,5'-дикарбоксилата (105 г), воды (5,71 мл), хлорида натрия (18,5 г) и диметилсульфоксида (400 мл) перемешивали при 150°C в течение 5 ч. Реакционную смесь вливали в воду, и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой разделяли, промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (55,2 г).

MS: [M-H]⁻ 272,0.

[0145]

С) метил-(1s,4s)-4-гидрокси-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоксилат (I) и метил-(1r,4r)-4-гидрокси-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоксилат (II)

К раствору метил-2',4-диоксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоксилата (3,05 г) в тетрагидрофуране (75 мл) при 0°C добавляли боргидрид натрия (0,844 г), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси при комнатной температуре добавляли 1N соляную кислоту, и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой разделяли, промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (I) (1,35 г) и указанного в заголовке соединения (II) (110 мг).

Указанное в заголовке соединение (I)

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,60-1,82 (6H, м), 1,87-2,03 (2H, м), 3,71-3,78 (1H, м), 3,81 (3H, с), 4,59 (1H, д, J=4,0 Гц), 6,92 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,82-7,86 (2H, м), 10,65 (1H, д, J=1,0 Гц); MS: [M-H]⁻ 274,0.

Указанное в заголовке соединение (II)

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,56-1,73 (6H, м), 1,98-2,02 (2H, м), 3,68 (1H, ушир. с), 3,83 (3H, с), 4,83 (1H, д, J=4,1

Гц), 6,97 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,88 (1H, дд, J=8,2, 1,3 Гц), 8,02 (1H, д, J=1,0 Гц), 10,78 (1H, ушир. с); MS: [M-H]⁻ 274,0.

[0146]

D) метил-(1r,4r)-4-(2,4-дихлорфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоксилат

К смеси диизопропилазодикарбоксилата (1,9 М раствор в толуоле, 2,87 мл), трифенилфосфина (1,43 г) и тетрагидрофурана (20 мл) при комнатной температуре добавляли 2,4-дихлорфенол (0,711 г), и добавляли раствор метил-(1s,4s)-4-гидрокси-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоксилата (1,00 г) в тетрагидрофуране (20 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи, к смеси добавляли воду, и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой разделяли, промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,37 г) в виде неочищенного продукта.

MS: [M-H]⁻ 418,1.

[0147]

E) (1r,4r)-4-(2,4-дихлорфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота

К смеси метил-(1r,4r)-4-(2,4-дихлорфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоксилата (1,37 г), тетрагидрофурана (15 мл) и метанола (15 мл) при комнатной температуре добавляли 2N водный раствор гидроксида натрия (16,3 мл). Смесь перемешивали при 50°C в течение ночи и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток разбавляли водой, водный слой промывали этилацетатом, нейтрализовали добавлением 6N соляной кислоты, и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой разделяли, промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан), и кристаллизовали полученное твердое

вещество из смеси метанол/вода с получением указанного в заголовке соединения (320 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,69 (2H, дд, $J=11,1, 6,2$ Гц), 1,82-1,98 (4H, м), 2,23-2,37 (2H, м), 4,85 (1H, ушир. с), 6,94 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,37 (2H, с), 7,62 (1H, с), 7,85 (1H, д, $J=8,2$ Гц), 7,89 (1H, с), 10,72 (1H, с), 12,68 (1H, ушир. с).

[0148]

Пример 3

(1r,4r)-2'-оксо-4-(2,4,6-трихлорфенокси)-1',2'-дигидроспиро[циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота

[0149]

А) метил-(1r,4r)-2'-оксо-4-(2,4,6-трихлорфенокси)-1',2'-дигидроспиро[циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоксилат

К смеси диизопропилазодикарбоксилата (1,9 М раствор в толуоле, 0,287 мл), трифенилфосфина (143 мг) и тетрагидрофурана (4 мл) при комнатной температуре добавляли 2,4,6-трихлорфенол (86 мг) и метил-(1s,4s)-4-гидрокси-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро[циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоксилат (100 мг), и перемешивали смесь при той же температуре в течение 60 ч. К реакционной смеси при комнатной температуре добавляли воду, и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой разделяли, промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (260 мг) в виде неочищенного продукта.

MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 452,0.

[0150]

В) (1r,4r)-2'-оксо-4-(2,4,6-трихлорфенокси)-1',2'-дигидроспиро[циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота

К смеси метил-(1r,4r)-2'-оксо-4-(2,4,6-трихлорфенокси)-1',2'-дигидроспиро[циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоксилата (165 мг), тетрагидрофурана (2 мл) и метанола (2 мл) при комнатной температуре добавляли 2N водный раствор гидроксида натрия (1,81 мл), и перемешивали смесь при 50°C в течение ночи. Реакционную

смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и добавляли к остатку воду и этилацетат. Водный слой разделяли, нейтрализовали добавлением 6н соляной кислоты, и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой разделяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток промывали нагретым этанолом с получением указанного в заголовке соединения (115 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,67–1,89 (4H, м), 1,99–2,09 (2H, м), 2,19 (2H, д, $J=5,6$ Гц), 4,53–4,63 (1H, м), 6,91–7,00 (1H, м), 7,73 (2H, с), 7,88 (1H, д, $J=8,2$ Гц), 8,06 (1H, с), 10,79 (1H, с), 12,68 (1H, ушир. с).

[0151]

Пример 4

(1r,4r)-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)окси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро[циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота

[0152]

А) метил-(1r,4r)-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)окси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро[циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоксилат

К смеси метил-(1r,4r)-4-гидрокси-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро[циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоксилата (1,50 г) и *N,N*-диметилформамида (50 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60% в масле, 436 мг), смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин, и добавляли 2,3,5-трифторпиридин (1,09 г). После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 ч, реакционную смесь вливали в воду со льдом и экстрагировали этилацетатом. Органический слой разделяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (500 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,77–1,95 (6H, м), 2,33–2,34 (2H, м), 3,85 (3H, с), 5,28–5,27 (1H, м), 6,99–7,01 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,90–7,94 (2H, м), 7,98–8,02 (1H, м), 8,09 (1H, с), 10,86 (1H, с).

[0153]

В) (1r, 4r)-4-((3, 5-дифторпиридин-2-ил)окси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-индол]-5'-карбоновая кислота

К смеси метил-(1r, 4r)-4-((3, 5-дифторпиридин-2-ил)окси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-индол]-5'-карбоксилата (500 мг), тетрагидрофурана (10 мл) и воды (10 мл) при комнатной температуре добавляли моногидрат гидроксида лития (216 мг), смесь перемешивали в атмосфере азота при 50°C в течение 3 ч и концентрировали. К остатку добавляли 3н соляную кислоту для корректировки до pH=3,0, и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой разделяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (260 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 1,90-1,97 (4H, м), 2,10-2,12 (2H, м), 2,41-2,43 (2H, м), 5,35-5,41 (1H, м), 7,00-7,02 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,55-7,59 (1H, м), 7,92 (1H, с), 7,93-8,01 (1H, м), 8,16 (1H, с).

[0154]

Пример 9

(1s, 4s)-4-((3, 5-дихлорпиридин-2-ил)окси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-индол]-5'-карбоновая кислота

[0155]

А) метил-(1s, 4s)-4-гидрокси-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-индол]-5'-карбоксилат

К смеси метил-2', 4-диоксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-индол]-5'-карбоксилата (26 г) и тетрагидрофурана (300 мл) при 0°C добавляли комплекс боран-тетрагидрофуран (1 М раствор в тетрагидрофуране, 95 мл), и перемешивали смесь при той же температуре в течение 20 мин. К реакционной смеси при 0°C добавляли воду и 1н соляную кислоту (8 мл), и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой разделяли, промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в условиях пониженного давления.

Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (14,6 г).

^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 1,58–1,84 (6H, м), 1,86–2,06 (2H, м), 3,65–3,87 (4H, м), 4,60 (1H, д, $J=3,9$ Гц), 6,92 (1H, дд, $J=8,6, 1,3$ Гц), 7,73–7,90 (2H, м), 10,65 (1H, с); MS: $[\text{M-H}]^-$ 274,0.

[0156]

В) метил-(1s,4s)-4-((3,5-дихлорпиридин-2-ил)окси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро[циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоксилат

К суспензии гидрида натрия (60% в масле, 3,71 г) и тетрагидрофурана (200 мл) при 0°C добавляли метил-(1s,4s)-4-гидрокси-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро[циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоксилат (8,50 г), и перемешивали смесь при той же температуре в течение 30 мин. После перемешивания, добавляли 3,5-дихлор-2-фторпиридин (6,15 г). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи, к реакционной смеси добавляли воду, и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой разделяли, промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (11,9 г).

MS: $[\text{M+H}]^+$ 421,1.

[0157]

С) (1s,4s)-4-((3,5-дихлорпиридин-2-ил)окси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро[циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота

К смеси метил-(1s,4s)-4-((3,5-дихлорпиридин-2-ил)окси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро[циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоксилата (100 г), метанола (500 мл) и тетрагидрофурана (500 мл) добавляли 2N водный раствор гидроксида натрия (475 мл), и перемешивали смесь при 55°C в течение 5 ч. К реакционной смеси при комнатной температуре добавляли 2N соляную кислоту (475 мл), и перемешивали смесь при 15°C–25°C в течение 1 ч. Полученный осадок собирали путем фильтрования и промывали смесью

метанол/вода (1/1, 200 мл) с получением белого твердого вещества. Полученное твердое вещество при 80°C растворяли в диметилсульфоксиде (300 мл), нерастворимые вещества удаляли путем фильтрования, и добавляли диметилсульфоксид (60 мл). К фильтрату добавляли этанол (630 мл), поддерживая температуру 50°C, и при 50°C–60°C добавляли воду (180 мл). Смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин. После перемешивания, смесь медленно охлаждали до комнатной температуры, дополнительно охлаждали на льду и перемешивали. Смесь фильтровали, и промывали фильтрат смесью этанол/вода (1/1, 200 мл) с получением указанного в заголовке соединения (80 г). Данные анализа кристалла указанного в заголовке соединения представлены в Таблице 4, и структура молекулы, полученная методом рентгеноструктурного анализа монокристаллов, представлена на Фиг. 1.

^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 1,78–2,09 (6H, м), 2,18–2,35 (2H, м), 5,28–5,40 (1H, м), 6,92 (1H, д, $J=8,1$ Гц), 7,84 (1H, д, $J=8,1$ Гц), 7,95 (1H, с), 8,15–8,26 (2H, м), 10,72 (1H, с), 12,64 (1H, ушир. с); MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 404,9.; Элемент. анализ: Рассчит. для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}_2$: С, 56,04; Н, 3,96; N, 6,88. Обнаружено: С, 55,67; Н, 4,12; N, 7,10.; т.пл. 302°C.

[0158]

Таблица 4

Молекулярная формула	$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$
Молекулярная масса	407,25
Цвет кристалла, форма кристалла	бесцветный, плоская
Температура (К)	100
Размер кристалла (мм)	0,151×0,122×0,068
Сингония	моноклинная
Группа симметрии	I2/a
Постоянная решетки (Å, °)	a=17,5416(4) b=7,1049(3) c=31,6985(9) $\alpha=\gamma=90^\circ$, $\beta=90,346(2)^\circ$
Объем (Å ³)	3950,6(2)

Z	8
Плотность (расчетная) (г/см ³)	1,369
Излучение	Cu-K α (1,5419 Å)
Коэффициент поглощения (мм ⁻¹)	0,319
Критерий согласия для F ²	1,060
R ₁ [I>2 σ (I)]	0,055
wR ₂ (все данные)	0,168

[0159]

Пример 14

(1*r*, 4*r*)-4-((3,5-дихлорпиридин-2-ил)окси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота

К смеси метил-(1*r*, 4*r*)-4-гидрокси-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоксилата (1,00 г) и тетрагидрофурана (60 мл) при 0°С добавляли гидрид натрия (60% в масле, 436 мг), смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин, и добавляли 3,5-дихлор-2-фторпиридин (723 мг). После перемешивания при комнатной температуре в течение 8 ч, добавляли *N*, *N*-диметилформаид (60 мл), и дополнительно перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь вливали в охлажденную на льду воду, и экстрагировали этилацетатом. Органический слой разделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) с получением белого твердого вещества. К смеси полученного твердого вещества, тетрагидрофурана (20 мл) и воды (20 мл) при комнатной температуре добавляли моногидрат гидроксида лития (130 мг), смесь перемешивали при 50°С в течение 3 ч и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток корректировали до pH=3,0 добавлением 3*N* соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Органический слой разделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле

(этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (1,00 г).

^1H -ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 1,84-1,85 (2H, м), 2,03-2,11 (4H, м), 2,46-2,48 (2H, м), 5,43-5,44 (1H, м), 7,00-7,02 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,92-7,93 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,98-8,00 (1H, т, $J=8,0, 1,2$ Гц), 8,09-8,11 (1H, т, $J=8,0, 1,2$ Гц), 8,12 (1H, с).

[0160]

Пример 15

(1s,4s)-4-(2,4-дихлорфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота

[0161]

А) метил-(1s,4s)-4-(2,4-дихлорфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоксилат

К смеси диизопропилазодикарбоксилата (1,9 М раствор в толуоле, 0,315 мл), трифенилфосфина (157 мг) и тетрагидрофурана (2 мл) при комнатной температуре добавляли 2,4-дихлорфенол (78 мг), добавляли раствор метил-(1r,4r)-4-гидрокси-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоксилата (110 мг) в тетрагидрофуране (2 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду, и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой разделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (116 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,81-1,99 (6H, м), 2,21 (2H, дд, $J=12,9, 7,0$ Гц), 3,82 (3H, с), 4,70-4,76 (1H, м), 6,95 (1H, д, $J=8,2$ Гц), 7,27-7,34 (1H, м), 7,34-7,45 (1H, м), 7,58 (1H, д, $J=2,6$ Гц), 7,83-7,92 (2H, м), 10,76 (1H, ушир. с); MS: [M-H]⁻ 418,1.

[0162]

В) (1s,4s)-4-(2,4-дихлорфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота

Смесь метил-(1s,4s)-4-(2,4-дихлорфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоксилата (115 мг),

2н водного раствора гидроксида натрия (1,35 мл), тетрагидрофурана (2 мл) и метанола (2 мл) перемешивали при 50°C в течение ночи, концентрировали в условиях пониженного давления, и добавляли к остатку воду и этилацетат. Водный слой разделяли, нейтрализовали добавлением 6н соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Органический слой разделяли, промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток промывали диизопропиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (25,0 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,78–1,98 (6H, м), 2,20 (2H, д, $J=9,5$ Гц), 4,66–4,83 (1H, м), 6,92 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,25–7,33 (1H, м), 7,34–7,43 (1H, м), 7,59 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,84 (1H, д, $J=8,2$ Гц), 7,90 (1H, с), 10,70 (1H, с), 12,64 (1H, ушир. с).

[0163]

Пример 16

(1r,4r)-4-((3-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)окси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро[циклогексан-1,3'-пирроло[3,2-b]пиридин]-5'-карбоновая кислота

[0164]

А) 3-хлор-5-циклопропил-2-метоксипиридин

К смеси циклопропилбороновой кислоты (1,26 г), 5-бром-3-хлор-2-метоксипиридина (2,50 г), толуола (30 мл) и воды (3 мл) добавляли ацетат палладия (II) (126 мг), трициклогексилфосфин (315 мг) и трикалийфосфат (7,16 г), и перемешивали смесь в атмосфере азота при 100°C в течение ночи. К смеси добавляли воду, и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой разделяли, промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,20 г).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 184,3.

[0165]

В) 3-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ол

К раствору 3-хлор-5-циклопропил-2-метоксипиридина (2,10 г)

в *N*, *N*-диметилформамиде (30 мл) добавляли пиридингидрохлорид (13,2 г), и перемешивали смесь при 100°C в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли насыщенный солевой раствор, и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой разделяли, дважды промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток промывали смесью гексан/толуол (1:1) с получением указанного в заголовке соединения (820 мг).

MS: [M+N]⁺ 170,3.

[0166]

C) метил-5'-хлор-2',4-диоксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-пирроло [3,2-b] пиридин] -3-карбоксилат

К смеси 5-хлор-1,3-дигидро-2H-пирроло [3,2-b] пиридин-2-она (23,0 г), *трет*-бутоксид калия (784 мг) и диметилсульфоксида (200 мл) при 40°C в атмосфере азота в течение 30 мин по каплям добавляли метилакрилат (37,2 мл), и медленно нагревали реакционную смесь до 60°C. После перемешивания при той же температуре в течение 1 ч, 6 порциями с интервалами 10 мин добавляли *трет*-бутоксид калия (46,1 г), и перемешивали смесь в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом, и добавляли воду со льдом. Органический слой разделяли, промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (13,7 г).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,84-1,94 (2H, м), 2,006-2,10 (1H, м), 2,34-2,72 (3H, м), 3,68 (3H, с), 7,27-7,32 (2H, м), 10,79 (1H, с), 12,15 (1H, с).

[0167]

D) 5'-хлор-4H-спиро [циклогексан-1,3'-пирроло [3,2-b] пиридин] -2',4(1'H)-дион

К смеси метил-5'-хлор-2',4-диоксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-пирроло [3,2-b] пиридин] -3-

карбоксилата (13,7 г), диметилсульфоксида (140 мл) и воды (11 мл) добавляли хлорид лития (9,45 г), и перемешивали смесь при 130°C в течение 24 ч. В реакционной смеси при комнатной температуре добавляли воду со льдом, и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой разделяли, промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (10,2 г).

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2,03–2,09 (4H, м), 2,54–2,60 (2H, м), 2,69–2,76 (2H, м), 7,32–7,37 (2H, м), 10,86 (1H, с).

[0168]

Е) метил-2',4-диоксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-пирроло [3,2-b] пиридин]-5'-карбоксилат

К смеси 5'-хлор-4Н-спиро [циклогексан-1,3'-пирроло [3,2-b] пиридин]-2',4(1'Н)-диона (5,50 г), метанола (50 мл) и *N,N*-диметилформамида (50 мл) добавляли [1,1-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладий (II) (1,61 г) и триэтиламин (6,12 мл), и перемешивали смесь в атмосфере монооксида углерода (0,5 МПа) при 100°C в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления до половины количества. Концентрат вливали в воду, и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой разделяли, промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (3,76 г).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 275,1.

[0169]

Ф) метил-5'-бром-2',4-диоксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-пирроло [3,2-b] пиридин]-3-карбоксилат

К смеси 5-бром-1Н-пирроло [3,2-b] пиридин-2(3Н)-она (2 г) и диметилсульфоксида (20 мл) при комнатной температуре добавляли

трет-бутоксид калия (0,068 г), и перемешивали смесь при той же температуре в течение 10 мин. После перемешивания, при 40°C–45°C в течение 1 ч по каплям добавляли метилакрилат (2,64 мл). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 ч, при 45°C в течение 30 мин добавляли *трет*-бутоксид калия (3,16 г), и перемешивали смесь при 70°C в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли воду со льдом, и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой разделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (1 г).

MS: [M+N]⁺ 353,2.

[0170]

G) 5'-бром-4Н-спиро [циклогексан-1, 3'-пирроло [3, 2-b] пиридин]-2', 4 (1'Н)-дион

К смеси метил-5'-бром-2', 4-диоксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-пирроло [3, 2-b] пиридин]-3-карбоксилата (24 г) и диметилсульфоксида (72 мл) при комнатной температуре добавляли водный раствор (72 мл) гидроксида натрия (2,73 г), и перемешивали смесь при 130°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой разделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток промывали *n*-пентаном с получением указанного в заголовке соединения (14 г).

MS: [M+N]⁺ 295,1.

[0171]

H) метил-2', 4-диоксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-пирроло [3, 2-b] пиридин]-5'-карбоксилат

К смеси 5'-бром-4Н-спиро [циклогексан-1, 3'-пирроло [3, 2-b] пиридин]-2', 4 (1'Н)-диона (0,50 г), метанола (1 мл) и *N, N*-диметилформамида (2,5 мл) при комнатной температуре добавляли триэтиламин (0,47 мл), проводили деаэрирование аргоном, и добавляли 1, 3-бис(дифенилфосфино)пропан (0,139 г) и ацетат

палладия (II) (0,038 г). Смесь перемешивали при 100°C в атмосфере монооксида углерода (300 фунт./кв. дюйм) в течение 24 ч, фильтровали через Celite, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. Остаток разбавляли этилацетатом, промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,235 г).

MS: $[M+H]^+$ 275,2.

[0172]

I) метил-(1r,4r)-4-гидрокси-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-пирроло [3,2-b] пиридин]-5'-карбоксилат (I) и метил-(1s,4s)-4-гидрокси-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-пирроло [3,2-b] пиридин]-5'-карбоксилат (II)

К смеси метил-2',4-диоксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-пирроло [3,2-b] пиридин]-5'-карбоксилата (1,71 г) и тетрагидрофурана (50 мл) при 0°C добавляли боргидрид натрия (0,472 г), и смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин. К реакционной смеси при 0°C добавляли 1N соляную кислоту, и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой разделяли, промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом ВЭЖХ (колонок CHIRALPAK OJ (MC001), подвижная фаза: гексан/этанол (70/30, об./об.)) с получением указанного в заголовке соединения (I) (1,05 г) и указанного в заголовке соединения (II) (0,57 г).

Указанное в заголовке соединение (I)

$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 1,50-1,67 (2H, м), 1,74-2,06 (6H, м), 3,72 (1H, д, $J=3,3$ Гц), 3,85 (3H, с), 4,67 (1H, д, $J=2,8$ Гц), 7,28 (1H, д, $J=8,2$ Гц), 7,94 (1H, д, $J=8,2$ Гц), 10,92 (1H, ушир. с).

Указанное в заголовке соединение (II)

$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 1,52-1,71 (2H, м), 1,75-2,04 (6H, м), 3,75 (1H, д, $J=2,8$ Гц), 3,84 (3H, с), 4,59 (1H, д,

$J=3,7$ Гц), 7,26 (1H, д, $J=8,2$ Гц), 7,92 (1H, д, $J=8,2$ Гц), 10,87 (1H, ушир. с).

[0173]

Ж) метил-(1r,4r)-4-((3-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)окси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-пирроло [3,2-b] пиридин]-5'-карбоксилат

К смеси трифенилфосфина (285 мг), диизопропилазодикарбоксилата (1,9 М раствор в толуоле, 0,571 мл), 3-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ола (184 мг) и толуола (5 мл) при комнатной температуре добавляли метил-(1s,4s)-4-гидрокси-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-пирроло [3,2-b] пиридин]-5'-карбоксилат (150 мг), и перемешивали смесь при той же температуре в течение 16 ч. К реакционной смеси при комнатной температуре добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой разделяли, промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (38,4 мг).

MS: $[M+H]^+$ 428,1.

[0174]

К) (1r,4r)-4-((3-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)окси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-пирроло [3,2-b] пиридин]-5'-карбоновая кислота

Смесь метил-(1r,4r)-4-((3-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)окси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-пирроло [3,2-b] пиридин]-5'-карбоксилата (38,4 мг), 2N водного раствора гидроксида натрия (0,135 мл), тетрагидрофурана (3 мл) и метанола (1 мл) перемешивали при 50°C в течение 5 ч, и концентрировали реакционную смесь в условиях пониженного давления. К полученному остатку добавляли воду и этилацетат, водный слой разделяли, нейтрализовали добавлением бн соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Органический слой разделяли, промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в

условиях пониженного давления. Остаток очищали методом ВЭЖХ (L-колонка 2 ODS, подвижная фаза: вода/ацетонитрил (содержащие 0,1% TFA)) с получением указанного в заголовке соединения (18,0 мг).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 0,56-0,69 (2H, м), 0,87-1,02 (2H, м), 1,75-1,95 (3H, м), 2,15-2,48 (6H, м), 5,39 (1H, д, $J=2,9$ Гц), 7,35 (1H, д, $J=2,0$ Гц), 7,40 (1H, д, $J=8,2$ Гц), 7,89 (1H, д, $J=2,0$ Гц), 8,17 (1H, д, $J=8,2$ Гц), 8,84 (1H, ушир. с).

[0175]

Пример 29

(1r,4r)-4-((3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро[циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота

К смеси диизопропилазодикарбоксилата (1,9 М раствор в толуоле, 0,031 мл), 3-хлор-2-гидрокси-5-(трифторметил)пиридина (31,6 мг) и толуола (0,5 мл) при 80°C добавляли суспензию метил-(1s,4s)-4-гидрокси-2'-оксоспиро[циклогексан-1,3'-индолин]-5'-карбоксилата (0,028 г) в толуоле (0,5 мл), и перемешивали смесь при той же температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, и останавливали реакцию добавлением воды. Органический слой разделяли и концентрировали путем продувки воздухом при 60°C. Остаток очищали методом ВЭЖХ (Actus Triart C18, подвижная фаза: вода/ацетонитрил (10 мМ бикарбонат аммония)). Полученную фракцию концентрировали путем продувки воздухом при 60°C. К смеси остатка, тетрагидрофурана (0,3 мл) и метанола (0,3 мл) добавляли 2N гидроксид натрия (0,50 мл), и перемешивали смесь при 50°C в течение 3 ч. Смесь нейтрализовали добавлением 6N соляной кислоты и очищали методом ВЭЖХ (Actus Triart C18, подвижная фаза: вода/ацетонитрил (10 мМ бикарбонат аммония)) с получением указанного в заголовке соединения (12,1 мг).

[0176]

Пример 81

(1s,4s)-4-((5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)окси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро[циклогексан-1,3'-пирроло[3,2-b]пиридин]-5'-карбоновая кислота

[0177]

А) метил-(1s,4s)-4-((5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)окси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро[циклогексан-1,3'-пирроло[3,2-b]пиридин]-5'-карбоксилат

К смеси трифенилфосфина (285 мг), диизопропилазодикарбоксилата (1,9 М раствор в толуоле, 0,571 мл) и толуола (5 мл) при комнатной температуре добавляли 5-хлор-3-метилпиридин-2-ол (156 мг), добавляли метил-(1r,4r)-4-гидрокси-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро[циклогексан-1,3'-пирроло[3,2-b]пиридин]-5'-карбоксилат (150 мг), и перемешивали смесь при той же температуре в течение 16 ч. К смеси при комнатной температуре добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой разделяли, промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (289 мг) в виде неочищенного продукта.

MS: [M+N]⁺ 402,1.

[0178]

В) (1s,4s)-4-((5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)окси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро[циклогексан-1,3'-пирроло[3,2-b]пиридин]-5'-карбоновая кислота

Смесь метил-(1s,4s)-4-((5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)окси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро[циклогексан-1,3'-пирроло[3,2-b]пиридин]-5'-карбоксилата (289 мг), 2N водного раствора гидроксида натрия (3,60 мл), тетрагидрофурана (4 мл) и метанола (4 мл) перемешивали при 50°C в течение 1 ч, и концентрировали реакцию смесь в условиях пониженного давления. К остатку добавляли воду и этилацетат, водный слой разделяли и нейтрализовали добавлением 6N соляной кислоты. Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой разделяли, промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом ВЭЖХ (L-колонка 2 ODS, подвижная фаза: вода/ацетонитрил (содержащие 0,1% TFA)) с

получением указанного в заголовке соединения (36,9 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 1,69 (2H, ушир. с), 2,04 (4H, ушир. с), 2,23 (3H, ушир. с), 2,36 (2H, ушир. с), 5,32 (1H, ушир. с), 7,31 (1H, ушир. с), 7,71 (1H, ушир. с), 7,87–8,19 (2H, м), 10,96 (1H, ушир. с), 12,73 (1H, ушир. с).

[0179]

Пример 83

(1s,4s)-4-(4-хлор-2-метоксифеноксид)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро[циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота

К смеси диизопропилазодикарбоксилата (1,9 М раствор в толуоле, 0,612 мл), трифенилфосфина (305 мг) и тетрагидрофурана (10 мл) при комнатной температуре добавляли 4-хлор-2-метоксифенол (184 мг) и метил-(1r,4r)-4-гидрокси-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро[циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоксилат (160 мг), и перемешивали смесь при той же температуре в течение 16 ч. К смеси при комнатной температуре добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой разделяли, промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан), и промывали полученное твердое вещество смесью диизопропиловый эфир/этилацетат с получением белого твердого вещества. Смесь полученного твердого вещества, 2N гидроксида натрия (3,46 мл), тетрагидрофурана (4 мл) и метанола (4 мл) перемешивали при 50°C в течение 3 ч и концентрировали в условиях пониженного давления. К остатку добавляли воду и этилацетат, водный слой разделяли, нейтрализовали добавлением 6N соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Органический слой разделяли, промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом ВЭЖХ (L-колонка 2 ODS, подвижная фаза: вода/ацетонитрил (содержащие 0,1% TFA)) с получением указанного в заголовке соединения (22,5 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 1,69–1,98 (6H, м), 2,07–2,30 (2H, м), 3,80 (3H, с), 4,39–4,72 (1H, м), 6,86–6,96 (2H, м),

7,00–7,13 (2H, м), 7,83 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,88 (1H, с), 10,68 (1H, с), 12,62 (1H, ушир. с).

[0180]

Пример 87

(1s, 4s)-4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро[циклогексан-1, 3'-индол]-5'-карбоновая кислота

[0181]

А) метил-(1s, 4s)-4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро[циклогексан-1, 3'-индол]-5'-карбоксилат

К суспензии гидроксида натрия (60% в масле, 65,4 мг) и тетрагидрофурана (5 мл) при 0°C добавляли метил-(1s, 4s)-4-гидрокси-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро[циклогексан-1, 3'-индол]-5'-карбоксилат (150 мг), и перемешивали смесь при той же температуре в течение 30 мин. После перемешивания, добавляли 5-хлор-2,3-дифторпиридин (98 мг). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи, к смеси при 0°C добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония, и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой разделяли, промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (189 мг).

MS: [M+H]⁺ 405,1.

[0182]

В) (1s, 4s)-4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро[циклогексан-1, 3'-индол]-5'-карбоновая кислота

Смесь метил-(1s, 4s)-4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро[циклогексан-1, 3'-индол]-5'-карбоксилата (189 мг), 2н водный раствор гидроксида натрия (2,33 мл), тетрагидрофурана (4 мл) и метанола (4 мл) перемешивали при 50°C в течение 3 ч и концентрировали в условиях пониженного давления. К остатку добавляли воду и этилацетат. Водный слой разделяли, нейтрализовали добавлением 6н соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Органический слой разделяли, промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом

магния и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученное твердое вещество промывали смесью диэтиловый эфир/гексан с получением указанного в заголовке соединения (101 мг).

^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 1,71–2,09 (6H, м), 2,18–2,37 (2H, м), 5,24–5,44 (1H, м), 6,92 (1H, д, $J=8,1$ Гц), 7,84 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 7,94 (1H, с), 8,03 (1H, дд, $J=10,1, 2,0$ Гц), 8,09 (1H, д, $J=2,0$ Гц), 10,70 (1H, с), 12,61 (1H, уш. с).

[0183]

Пример 97

(1s, 4s)-4-((3,5-дихлорпиридин-2-ил)окси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро[циклогексан-1,3'-пирроло[3,2-b]пиридин]-5'-карбоновая кислота

[0184]

А) метил-(1r, 4r)-4-гидрокси-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро[циклогексан-1,3'-пирроло[3,2-b]пиридин]-5'-карбоксилат

К смеси три-втор-бутилборгидрида лития (1,02 М раствор в тетрагидрофуране, 7,15 мл) и тетрагидрофурана (20 мл) при температуре от -60°C до -70°C добавляли раствор метил-2',4-диоксо-1',2'-дигидроспиро[циклогексан-1,3'-пирроло[3,2-b]пиридин]-5'-карбоксилата (1,0 г) в тетрагидрофуране (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при -70°C в течение 1 ч, при -70°C добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и насыщенный солевой раствор, и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой разделяли, промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток промывали смесью этанол/диэтиловый эфир с получением указанного в заголовке соединения (740 мг).

^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 1,49–1,72 (2H, м), 1,73–2,09 (6H, м), 3,64–3,77 (1H, м), 3,86 (3H, с), 4,67 (1H, д, $J=2,8$ Гц), 7,22–7,34 (1H, м), 7,87–7,99 (1H, м), 10,45–11,30 (1H, м); MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 277,3.

[0185]

В) 1'-трет-бутил-5'-метил-(1r, 4r)-4-гидрокси-2'-

оксоспиро [циклогексан-1,3'-пирроло [3,2-b] пиридин]-1',5' (2'Н)-
дикарбоксилат

Смесь ди-*трет*-бутилдикарбоната (9,66 г), гидрокарбоната натрия (4,96 г), метил-(1r,4r)-4-гидрокси-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-пирроло [3,2-b] пиридин]-5'-карбоксилата (8,15 г) и тетрагидрофурана (300 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, добавляли тетрагидрофуран (200 мл), и дополнительно перемешивали смесь в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, добавляли воду, и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой разделяли, промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток промывали гексаном с получением указанного в заголовке соединения (10,2 г).

MS: [M+N]⁺ 377,3.

[0186]

С) 1'-*трет*-бутил-5'-метил-(1s,4s)-4-((3,5-дихлорпиридин-2-ил)окси)-2'-оксоспиро [циклогексан-1,3'-пирроло [3,2-b] пиридин]-1',5' (2'Н)-дикарбоксилат

Раствор диэтилазодикарбоксилата (5,49 мл) в тетрагидрофуране (10 мл) при 0°C добавляли к суспензии 1'-*трет*-бутил-5'-метил-(1r,4r)-4-гидрокси-2'-оксоспиро [циклогексан-1,3'-пирроло [3,2-b] пиридин]-1',5' (2'Н)-дикарбоксилата (8,70 г), 3,5-дихлорпиридин-2-ола (5,69 г) и трифенилфосфина (9,09 г) в тетрагидрофуране (150 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 4 ч. К реакционной смеси добавляли воду, и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой разделяли, промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан), и промывали полученное твердое вещество гексаном с получением указанного в заголовке соединения (7,80 г).

MS: [M+N]⁺ 522,2.

[0187]

D) метил-(1s,4s)-4-((3,5-дихлорпиридин-2-ил)окси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро[циклогексан-1,3'-пирроло[3,2-b]пиридин]-5'-карбоксилат

Смесь 1'-трет-бутил-5'-метил-(1s,4s)-4-((3,5-дихлорпиридин-2-ил)окси)-2'-оксоспиро[циклогексан-1,3'-пирроло[3,2-b]пиридин]-1',5'(2'Н)-дикарбоксилата (10,3 г) и 10% раствора соляной кислоты в метаноле (500 мл) перемешивали при 50°C в течение 16 ч и концентрировали в условиях пониженного давления. К остатку добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, и экстрагировали смесь смесью этилацетат/тетрагидрофуран. Органический слой разделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток промывали гексаном с получением указанного в заголовке соединения (8,26 г).

^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 1,61-1,84 (2H, м), 1,94-2,21 (4H, м), 2,25-2,40 (2H, м), 3,86 (3H, с), 5,27-5,44 (1H, м), 7,31 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,90-8,01 (1H, м), 8,17-8,20 (1H, м), 8,21-8,29 (1H, м), 10,91-11,06 (1H, м).

[0188]

E) (1s,4s)-4-((3,5-дихлорпиридин-2-ил)окси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро[циклогексан-1,3'-пирроло[3,2-b]пиридин]-5'-карбоновая кислота

Смесь метил-(1s,4s)-4-((3,5-дихлорпиридин-2-ил)окси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро[циклогексан-1,3'-пирроло[3,2-b]пиридин]-5'-карбоксилата (14,8 г), 1н водного раствора гидроксида натрия (150 мл), метанола (150 мл) и тетрагидрофурана (150 мл) перемешивали при 60°C в течение 5 ч, добавляли 1н соляную кислоту (150 мл) и воду, и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученный осадок собирали путем фильтрования, и кристаллизовали полученное твердое вещество из смеси этанол/вода с получением указанного в заголовке соединения (12,7 г).

^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 1,61-1,82 (2H, м), 1,94-2,20 (4H, м), 2,27-2,46 (2H, м), 5,35 (1H, д, J=3,2 Гц), 7,31 (1H, с), 7,95 (1H, д, J=8,2 Гц), 8,17-8,20 (1H, м), 8,21-8,25 (1H,

м), 10,68–11,32 (1H, м), 12,31–13,10 (1H, м); MS: [M–H][–] 405,9.;
 Элемент. анализ: Рассчит. для C₁₈H₁₅Cl₂N₃O₄: C; 52,96. H; 3,70, N;
 10,29. Обнаружено: C; 52,97, H; 3,62, N; 10,31.; т.пл. 282–
 283°С.

[0189]

Пример 98

(1r,4r)-4-((3,5-дихлорпиридин-2-ил)окси)-2'-оксо-1',2'-
 дигидроспиро [циклогексан-1,3'-пирроло [3,2-b] пиридин]-5'-
 карбоновая кислота

[0190]

А) метил-(1r,4r)-4-((3,5-дихлорпиридин-2-ил)окси)-2'-оксо-
 1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-пирроло [3,2-b] пиридин]-5'-
 карбоксилат

Раствор диизопропилазодикарбоксилата (1,65 г),
 трифенилфосфина (2,14 г), 3,5-дихлорпиридин-2-ола (908 мг) и
 метил-(1s,4s)-4-гидрокси-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-
 1,3'-пирроло [3,2-b] пиридин]-5'-карбоксилата (901 мг) в
 тетрагидрофуране (10 мл) перемешивали при 45°С в течение 48 ч.
 Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного
 давления, и добавляли к остатку метанол (5 мл). Полученный
 осадок собирали путем фильтрования с получением указанного в
 заголовке соединения (470 мг).

MS: [M+H]⁺ 422,1.

[0191]

В) (1r,4r)-4-((3,5-дихлорпиридин-2-ил)окси)-2'-оксо-1',2'-
 дигидроспиро [циклогексан-1,3'-пирроло [3,2-b] пиридин]-5'-
 карбоновая кислота

К раствору метил-(1r,4r)-4-((3,5-дихлорпиридин-2-ил)окси)-
 2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-пирроло [3,2-
 b] пиридин]-5'-карбоксилата (300 мг) в смеси вода (5
 мл)/тетрагидрофуран (5 мл) при комнатной температуре добавляли
 моногидрат гидроксида лития (149 мг), и перемешивали смесь при
 той же температуре в течение 24 ч. Смесь корректировали до pH=4
 добавлением 1N соляной кислоты, и собирали полученный осадок
 путем фильтрования. Полученный осадок очищали методом ВЭЖХ
 (Boston Green ODS, подвижная фаза: вода (содержащая 0,225%

муравьиной кислоты)/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения (146 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,70–1,79 (2H, м), 1,79–2,00 (2H, м), 2,10–2,21 (2H, м), 2,21–2,45 (2H, м), 5,15–5,25 (1H, м), 7,30 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,95 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 8,19 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,24 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 10,99 (1H, с), 12,83 (1H, ушир. с).

[0192]

Пример 101

(1s, 4s)-4-(2,4-дихлорфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-пирроло [3,2-b] пиридин]-5'-карбоновая кислота

[0193]

А) метил-(1s, 4s)-4-(2,4-дихлорфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-пирроло [3,2-b] пиридин]-5'-карбоксилат

К раствору метил-(1r, 4r)-4-гидрокси-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-пирроло [3,2-b] пиридин]-5'-карбоксилата (40 мг) и 2,4-дихлорфенола (28,3 мг) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли трифенилфосфин (45,6 мг) и диизопропилазодикарбоксилат (1,9 М раствор в толуоле, 0,114 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь вливали в воду и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой разделяли, промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (21 мг).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 421,1.

[0194]

В) (1s, 4s)-4-(2,4-дихлорфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-пирроло [3,2-b] пиридин]-5'-карбоновая кислота

К смеси метил-(1s, 4s)-4-(2,4-дихлорфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-пирроло [3,2-b] пиридин]-5'-

карбоксилата (21 мг), метанола (2 мл) и тетрагидрофурана (2 мл) добавляли 1N водный раствор гидроксида натрия (1 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь нейтрализовали добавлением 1N соляной кислоты, полученное белое твердое вещество собирали путем фильтрования и промывали смесью этанол/вода с получением указанного в заголовке соединения (19 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 1,70 (2H, д, $J=5,3$ Гц), 1,96–2,14 (4H, м), 2,30 (2H, д, $J=17,6$ Гц), 4,84 (1H, ушир. с), 7,27 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 7,36 (2H, с), 7,59 (1H, с), 7,92 (1H, д, $J=8,1$ Гц), 10,92 (1H, с), 12,80 (1H, ушир. с).

[0195]

Пример 102

(1r,4r)-4-(2,4-дихлорфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-пирроло [3,2-b] пиридин]-5'-карбоновая кислота

[0196]

А) метил-(1r,4r)-4-(2,4-дихлорфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-пирроло [3,2-b] пиридин]-5'-карбоксилат

К смеси метил-(1s,4s)-4-гидрокси-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-пирроло [3,2-b] пиридин]-5'-карбоксилата (40 мг), 2,4-дихлорфенола (28,3 мг) и тетрагидрофурана (5 мл) добавляли диизопропилазодикарбоксилат (1,9 M раствор в толуоле, 0,152 мл) и трифенилфосфин (57,0 мг), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь вливали в воду, и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой разделяли, промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (40 мг).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 421,1.

[0197]

В) (1r,4r)-4-(2,4-дихлорфенокси)-2'-оксо-1',2'-

дигидроспиро [циклогексан-1,3'-пирроло [3,2-b] пиридин]-5'-
карбоновая кислота

К смеси метил-(1r,4r)-4-(2,4-дихлорфенокси)-2'-оксо-1',2'-
дигидроспиро [циклогексан-1,3'-пирроло [3,2-b] пиридин]-5'-
карбоксилата (21 мг), тетрагидрофурана (1 мл) и метанола (1 мл)
добавляли 1н водный раствор гидроксида натрия (0,5 мл), и
перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи.
Реакционную смесь нейтрализовали добавлением 1н соляной кислоты,
полученное белое твердое вещество собирали путем фильтрования и
промывали смесью вода/этанол с получением указанного в заголовке
соединения (20 мг).

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,66-1,97 (4H, м), 2,14 (2H,
ушир. с), 2,21-2,37 (2H, м), 4,64 (1H, ушир. с), 7,29 (1H, д,
J=8,1 Гц), 7,36 (2H, с), 7,58 (1H, с), 7,94 (1H, д, J=8,3 Гц),
10,95 (1H, с), 12,76 (1H, ушир. с).

[0198]

Пример 115

(1s,4s)-4-((3-хлор-5-(трифторметил) пиридин-2-ил) окси)-2'-
оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-пирроло [3,2-b] пиридин]-
5'-карбоновая кислота

К смеси трифенилфосфина (285 мг),
диизопропилазодикарбоксилата (1,9 М раствор в толуоле, 0,571 мл)
и толуола (5 мл) при комнатной температуре добавляли 3-хлор-5-
(трифторметил) пиридин-2-ол (214 мг) и метил-(1r,4r)-4-гидрокси-
2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-пирроло [3,2-
b] пиридин]-5'-карбоксилат (150 мг), и перемешивали смесь при той
же температуре в течение 16 ч. К реакционной смеси при комнатной
температуре добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната
натрия, и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой
разделяли, промывали водой и насыщенным солевым раствором,
сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в
условиях пониженного давления. Остаток очищали методом
колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с
получением бледно-желтого масла. Смесь полученного масла, 2н
водного раствора гидроксида натрия (4,01 мл), тетрагидрофурана
(4 мл) и метанола (4 мл) перемешивали при 50°C в течение 3 ч, и

концентрировали реакционную смесь в условиях пониженного давления. К полученному остатку добавляли воду и этилацетат, водный слой разделяли, нейтрализовали добавлением 6*n* соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Органический слой разделяли, промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом ВЭЖХ (L-колонка 2 ODS, подвижная фаза: вода/ацетонитрил (содержащие 0,1% TFA)) с получением указанного в заголовке соединения (30,6 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 1,61–1,90 (2H, м), 1,92–2,22 (4H, м), 2,25–2,47 (2H, м), 5,50 (1H, ушир. с), 7,31 (1H, д, $J=8,2$ Гц), 7,95 (1H, д, $J=8,2$ Гц), 8,41 (1H, с), 8,58 (1H, с), 10,97 (1H, с), 12,73 (1H, ушир. с).

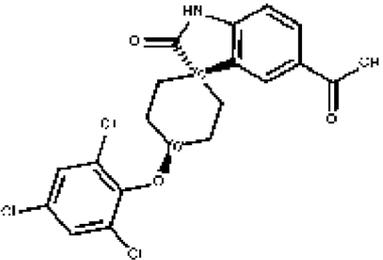
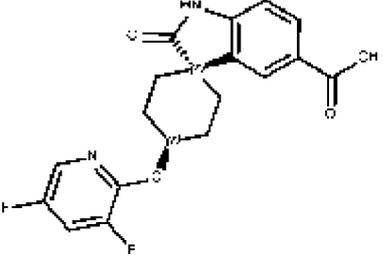
[0199]

Соединения Примеров представлены в следующей Таблице 5. В Таблицах, для MS представлены измеренные значения. Соединения Примеров 2, 5–8, 10–13, 17–28, 30–80, 82, 84–86, 88–96, 99, 100, 103–114 в последующей Таблице получали в соответствии со способами, представленными в упомянутых выше Примерах, или аналогичным им способом.

[0200]

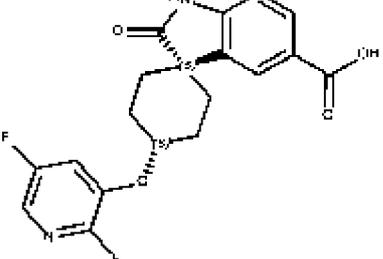
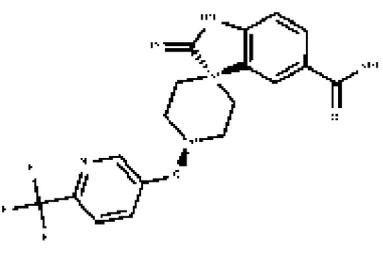
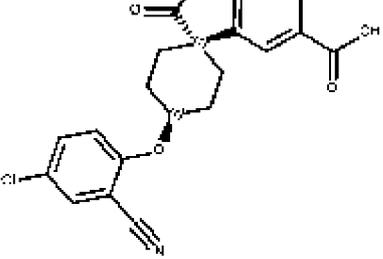
Таблица 5-1

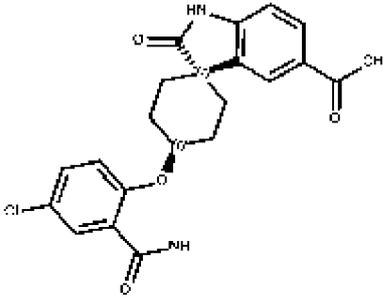
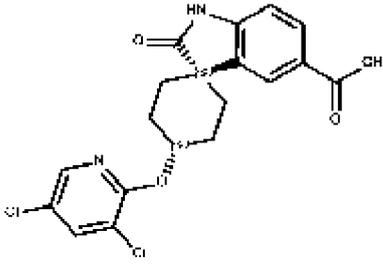
Пример №	Название согласно IUPAC	Структурная формула	MS
1	(1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(2,4-дихлорфенокси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-индол]-5'-карбоновая кислота		404
2	(1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(4-фторфенокси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-индол]-5'-карбоновая кислота		353,9

3	(1r,4r)-2'-оксо-4-(2,4,6-трихлорфенокси)-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота		437,9
4	(1r,4r)-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)окси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота		373

[0201]

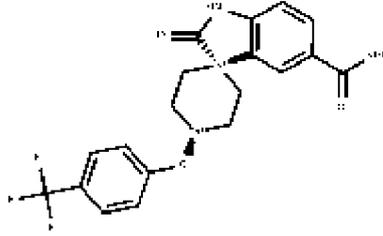
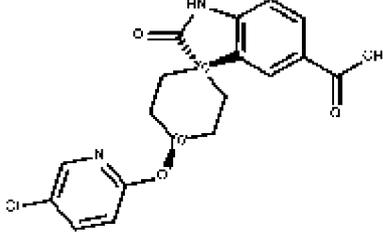
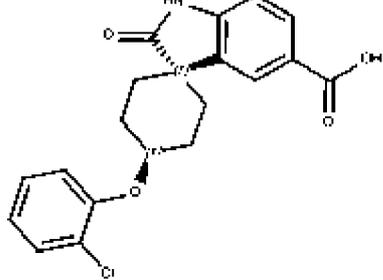
Таблица 5-2

Пример №	Название согласно IUPAC	Структурная формула	MS
5	(1s,4s)-4-((2,5-дифторпиридин-3-ил)окси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота		373
6	(1r,4r)-2'-оксо-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота		405
7	(1r,4r)-4-(4-хлор-2-цианофенокси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота		397,1

8	(1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(2-карбамоил-4-хлорфенокси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-индол]-5'-карбоновая кислота		413, 1
9	(1 <i>s</i> , 4 <i>s</i>)-4-((3, 5-дихлорпиридин-2-ил) окси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-индол]-5'-карбоновая кислота		404, 9

[0202]

Таблица 5-3

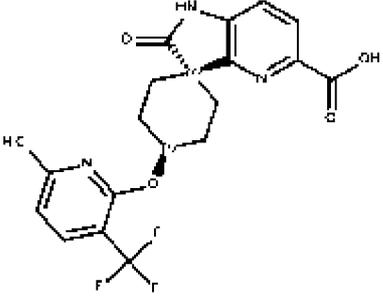
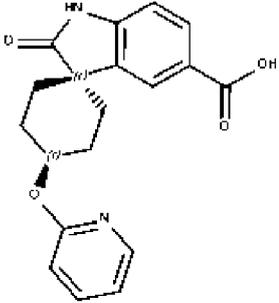
Пример №	Название согласно IUPAC	Структурная формула	MS
10	(1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-2'-оксо-4-(4-(трифторметил) фенокси)-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-индол]-5'-карбоновая кислота		404, 1
11	(1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-((5-хлорпиридин-2-ил) окси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-индол]-5'-карбоновая кислота		371
12	(1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(2-хлорфенокси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-индол]-5'-карбоновая кислота		370, 1

13	(1s, 4s)-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)окси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота		375,1
14	(1r, 4r)-4-((3,5-дихлорпиридин-2-ил)окси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота		404,9

[0203]

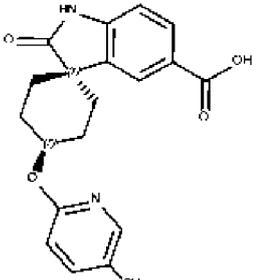
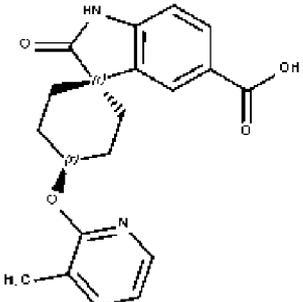
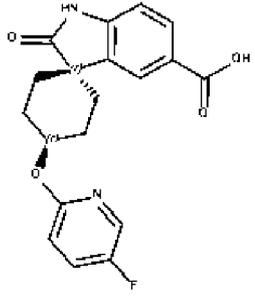
Таблица 5-4

Пример №	Название согласно IUPAC	Структурная формула	MS
15	(1s, 4s)-4-(2,4-дихлорфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота		404
16	(1r, 4r)-4-((3-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)окси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-пирроло [3,2-b] пиридин]-5'-карбоновая кислота		414,1
17	(1r, 4r)-4-((5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)окси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-пирроло [3,2-b] пиридин]-5'-карбоновая кислота		386

18	(1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-((6-метил-3-(трифторметил) пиридин-2-ил) окси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-пирроло [3, 2- <i>b</i>] пиридин]-5'-карбоновая кислота		420, 1
19	(1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-2'-оксо-4-(пиридин-2-илокси)-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-индол]-5'-карбоновая кислота		337

[0204]

Таблица 5-5

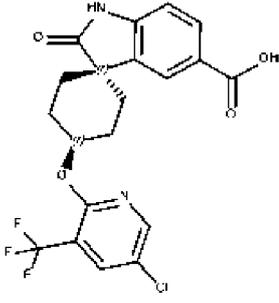
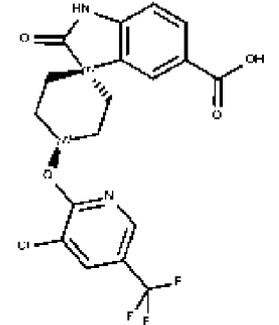
Пример №	Название согласно IUPAC	Структурная формула	MS
20	(1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-((5-метилпиридин-2-ил) окси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-индол]-5'-карбоновая кислота		353, 1
21	(1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-((3-метилпиридин-2-ил) окси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-индол]-5'-карбоновая кислота		351, 1
22	(1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-((5-фторпиридин-2-ил) окси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-индол]-5'-карбоновая кислота		355, 1

23	(1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-((4-хлорпиридин-2-ил)окси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-индол]-5'-карбоновая кислота		371, 4
24	(1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-((3-хлорпиридин-2-ил)окси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-индол]-5'-карбоновая кислота		371, 1

[0205]

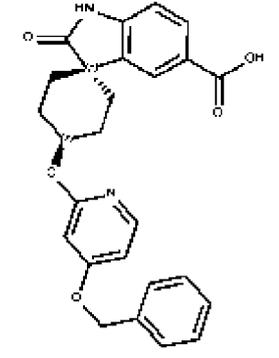
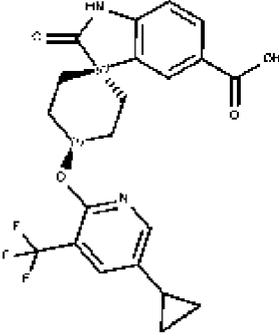
Таблица 5-6

Пример №	Название согласно IUPAC	Структурная формула	MS
25	(1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-2'-оксо-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-индол]-5'-карбоновая кислота		405, 1
26	(1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-((6-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-индол]-5'-карбоновая кислота		419, 1
27	(1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-((3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-индол]-5'-карбоновая кислота		423, 1

28	(1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-((5-хлор-3-(трифторметил) пиридин-2-ил)окси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-индол]-5'-карбоновая кислота		439, 1
29	(1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-((3-хлор-5-(трифторметил) пиридин-2-ил)окси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-индол]-5'-карбоновая кислота		439, 1

[0206]

Таблица 5-7

Пример №	Название согласно IUPAC	Структурная формула	MS
30	(1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-((4-(бензилокси) пиридин-2-ил)окси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-индол]-5'-карбоновая кислота		445, 2
31	(1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-((5-циклопропил-3-(трифторметил) пиридин-2-ил)окси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-индол]-5'-карбоновая кислота		445, 1

32	(1r,4r)-4-((2-метилпиридин-3-ил)окси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота		353,1
33	(1r,4r)-4-((5-метилпиридин-3-ил)окси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота		353,1
34	(1r,4r)-4-((6-метилпиридин-3-ил)окси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота		353,1

[0207]

Таблица 5-8

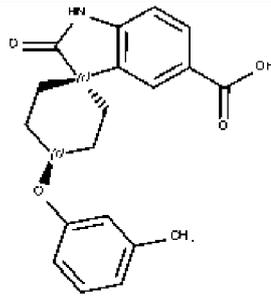
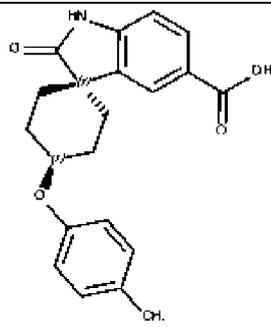
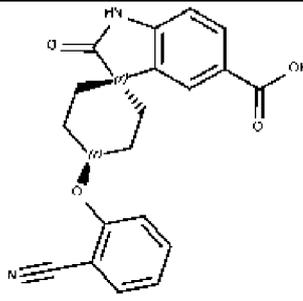
Пример №	Название согласно IUPAC	Структурная формула	MS
35	(1r,4r)-4-((2,6-диметилпиридин-3-ил)окси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота		367,2
36	(1r,4r)-4-((4,6-диметилпиридин-3-ил)окси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота		367,1

37	(1r,4r)-4-(3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-6-илокси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро[циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота		395,2
38	(1r,4r)-4-((4,6-диметилпиримидин-2-ил)окси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро[циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота		368,2
39	(1r,4r)-4-((5-хлор-4,6-диметилпиримидин-2-ил)окси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро[циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота		400,1

[0208]

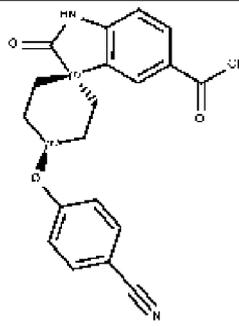
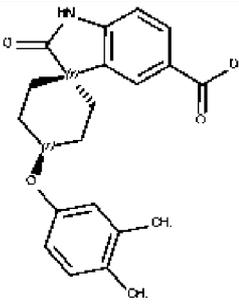
Таблица 5-9

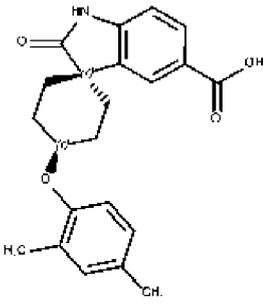
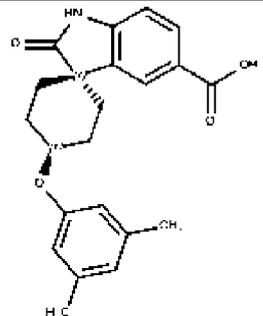
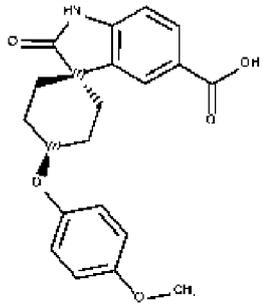
Пример №	Название согласно IUPAC	Структурная формула	MS
40	(1r,4r)-4-((2,6-диметилпиримидин-4-ил)окси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро[циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота		368,1
41	(1r,4r)-4-(2-метилфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро[циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота		350,1

42	(1r,4r)-4-(3-метилфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота		350,1
43	(1r,4r)-4-(4-метилфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота		350
44	(1r,4r)-4-(2-цианофенокси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота		363,2

[0209]

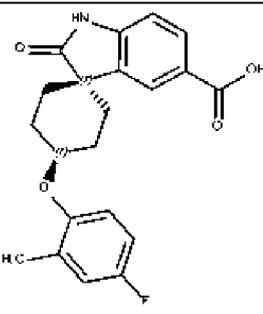
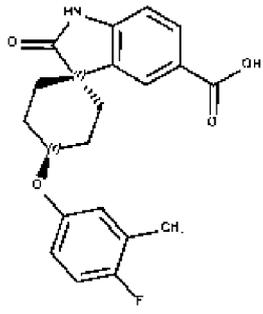
Таблица 5-10

Пример №	Название согласно IUPAC	Структурная формула	MS
45	(1r,4r)-4-(4-цианофенокси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота		361,1
46	(1r,4r)-4-(3,4-диметилфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота		364,1

47	(1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(2,4- диметилфенокси)-2'-оксо-1',2'- дигидроспиро [циклогексан-1,3'- индол]-5'-карбоновая кислота		364,1
48	(1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(3,5- диметилфенокси)-2'-оксо-1',2'- дигидроспиро [циклогексан-1,3'- индол]-5'-карбоновая кислота		364,1
49	(1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(4-метоксифенокси)- 2'-оксо-1',2'- дигидроспиро [циклогексан-1,3'- индол]-5'-карбоновая кислота		366,1

[0210]

Таблица 5-11

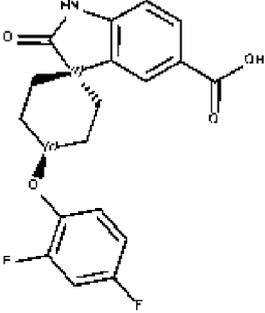
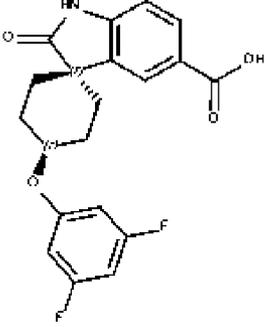
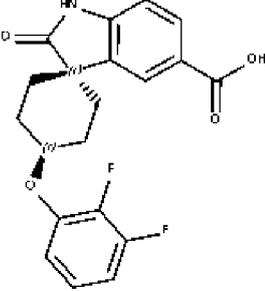
Пример №	Название согласно IUPAC	Структурная формула	MS
50	(1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(4-фтор-2- метилфенокси)-2'-оксо-1',2'- дигидроспиро [циклогексан-1,3'- индол]-5'-карбоновая кислота		368,1
51	(1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(4-фтор-3- метилфенокси)-2'-оксо-1',2'- дигидроспиро [циклогексан-1,3'- индол]-5'-карбоновая кислота		368,1

52	(1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(3-фтор-4-метилфенокси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-индол]-5'-карбоновая кислота		368, 1
53	(1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(2-фтор-3-метилфенокси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-индол]-5'-карбоновая кислота		368, 1
54	(1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(2-фтор-4-метилфенокси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-индол]-5'-карбоновая кислота		368, 2

[0211]

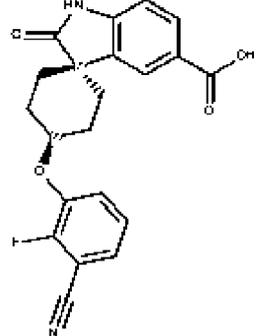
Таблица 5-12

Пример №	Название согласно IUPAC	Структурная формула	MS
55	(1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(3, 4-дифторфенокси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-индол]-5'-карбоновая кислота		372, 3
56	(1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(2, 5-дифторфенокси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-индол]-5'-карбоновая кислота		372, 1

57	(1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(2,4-дифторфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота		372,1
58	(1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(3,5-дифторфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота		372,1
59	(1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(2,3-дифторфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота		372,1

[0212]

Таблица 5-13

Пример №	Название согласно IUPAC	Структурная формула	MS
60	(1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(3-циано-2-фторфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота		379,2

61	(1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(4-циано-3-фторфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота		379,1
62	(1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(2-циано-6-фторфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота		381,1
63	(1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(2-циано-3-фторфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота		381,1
64	(1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(3-хлор-5-фторфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота		388,1

[0213]

Таблица 5-14

Пример №	Название согласно IUPAC	Структурная формула	MS
65	(1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(2-хлор-5-фторфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота		388,1

66	(1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(4-хлор-2-фторфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота		388
67	(1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(3-хлор-4-фторфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота		388,1
68	(1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(2-хлор-4-фторфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота		388,1
69	(1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(4-хлор-3-фторфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота		388

[0214]

Таблица 5-15

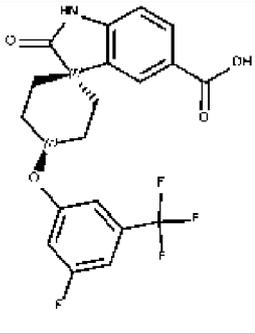
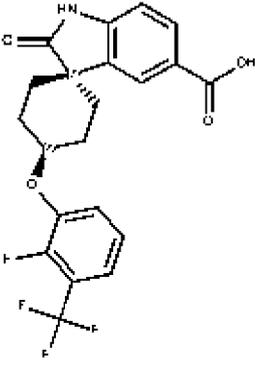
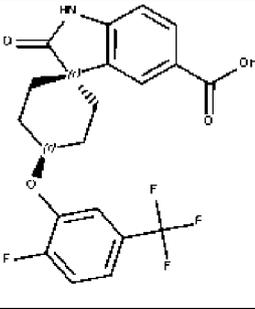
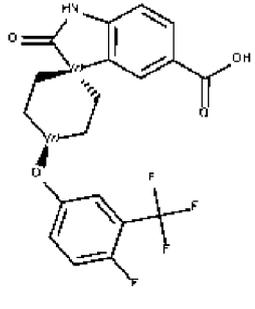
Пример №	Название согласно IUPAC	Структурная формула	MS
70	(1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(2-циано-4-метоксифенокси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота		393,2

71	(1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(4-хлор-3-цианофенокси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота		395,1
72	(1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(2-хлор-4-цианофенокси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота		395,1
73	(1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота		395,1
74	(1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-2'-оксо-4-(2-(трифторметил) фенокси)-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота		404,1

[0215]

Таблица 5-16

Пример №	Название согласно IUPAC	Структурная формула	MS
75	(1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-2'-оксо-4-(3-(трифторметил) фенокси)-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота		404,2

76	(1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(3-фтор-5-(трифторметил) фенокси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-индол]-5'-карбоновая кислота		422, 1
77	(1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(2-фтор-3-(трифторметил) фенокси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-индол]-5'-карбоновая кислота		422, 1
78	(1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(2-фтор-5-(трифторметил) фенокси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-индол]-5'-карбоновая кислота		422, 1
79	(1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(4-фтор-3-(трифторметил) фенокси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-индол]-5'-карбоновая кислота		422, 1

[0216]

Таблица 5-17

Пример №	Название согласно IUPAC	Структурная формула	MS
80	(1r,4r)-4-((1-метил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил)окси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота		410,1
81	(1s,4s)-4-((5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)окси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-пирроло [3,2-б] пиридин]-5'-карбоновая кислота		385,6
82	(1r,4r)-4-(4-хлор-2-метоксифенокси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота		400
83	(1s,4s)-4-(4-хлор-2-метоксифенокси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота		402,1
84	(1s,4s)-4-(2,4-дифторфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-пирроло [3,2-б] пиридин]-5'-карбоновая кислота		373

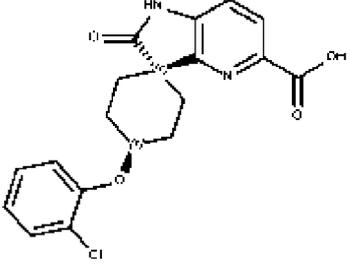
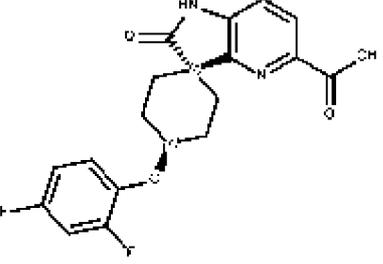
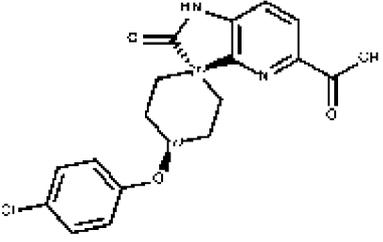
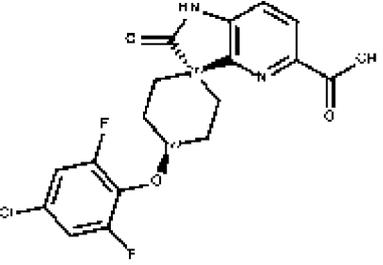
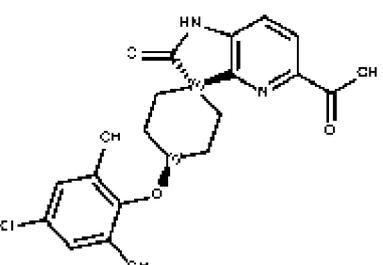
[0217]

Таблица 5-18

Пример №	Название согласно IUPAC	Структурная формула	MS
85	(1s, 4s)-4-(2-хлорфенокси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-пирроло [3, 2-b] пиридин] -5'-карбоновая кислота		370,9
86	(1s, 4s)-4-(4-хлор-2, 6-дифторфенокси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-пирроло [3, 2-b] пиридин] -5'-карбоновая кислота		406,9
87	(1s, 4s)-4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил) окси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-индол] -5'-карбоновая кислота		391,1
88	(1s, 4s)-4-(4-хлорфенокси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-пирроло [3, 2-b] пиридин] -5'-карбоновая кислота		370,9
89	(1s, 4s)-4-(4-хлор-2, 6-диметилфенокси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-пирроло [3, 2-b] пиридин] -5'-карбоновая кислота		399

[0218]

Таблица 5-19

Пример №	Название согласно IUPAC	Структурная формула	MS
90	(1r,4r)-4-(2-хлорфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-пирроло [3,2-b] пиридин] -5'-карбоновая кислота		373,1
91	(1r,4r)-4-(2,4-дифторфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-пирроло [3,2-b] пиридин] -5'-карбоновая кислота		375,1
92	(1r,4r)-4-(4-хлорфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-пирроло [3,2-b] пиридин] -5'-карбоновая кислота		373,1
93	(1r,4r)-4-(4-хлор-2,6-дифторфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-пирроло [3,2-b] пиридин] -5'-карбоновая кислота		407
94	(1r,4r)-4-(4-хлор-2,6-диметилфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-пирроло [3,2-b] пиридин] -5'-карбоновая кислота		401,1

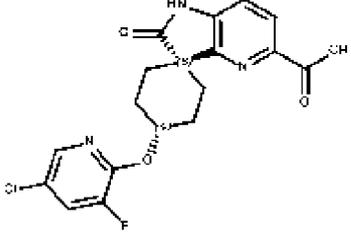
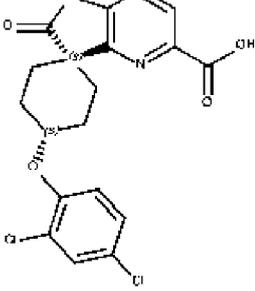
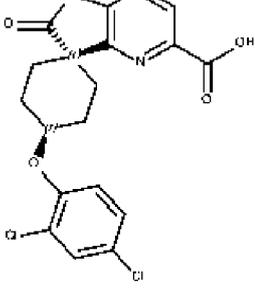
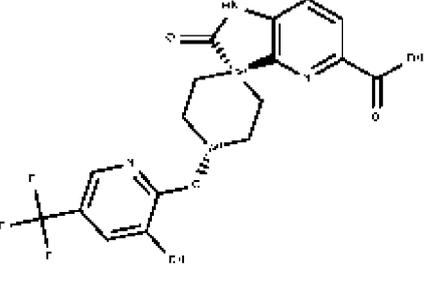
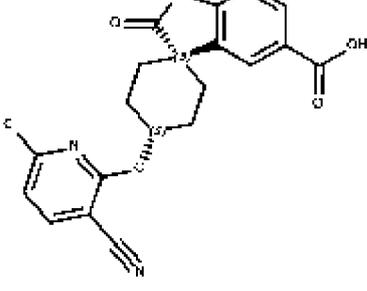
[0219]

Таблица 5-20

Пример №	Название согласно IUPAC	Структурная формула	MS
95	(1r, 4r)-4-(4-хлор-2-(трифторметил) фенокси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-пирроло [3, 2-b] пиридин] - 5'-карбоновая кислота		439
96	(1s, 4s)-4-(4-хлор-2-(трифторметил) фенокси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-пирроло [3, 2-b] пиридин] - 5'-карбоновая кислота		439
97	(1s, 4s)-4-((3, 5-дихлорпиридин-2-ил) окси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-пирроло [3, 2-b] пиридин] - 5'-карбоновая кислота		405, 9
98	(1r, 4r)-4-((3, 5-дихлорпиридин-2-ил) окси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-пирроло [3, 2-b] пиридин] - 5'-карбоновая кислота		408
99	(1r, 4r)-4-((5-хлор-3-(трифторметил) пиридин-2-ил) окси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-пирроло [3, 2-b] пиридин] - 5'-карбоновая кислота		440

[0220]

Таблица 5-21

Пример №	Название согласно IUPAC	Структурная формула	MS
100	(1s, 4s)-4-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-пирроло [3, 2-b] пиридин] -5'-карбоновая кислота		389,9
101	(1s, 4s)-4-(2, 4-дихлорфенокси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-пирроло [3, 2-b] пиридин] -5'-карбоновая кислота		404,9
102	(1r, 4r)-4-(2, 4-дихлорфенокси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-пирроло [3, 2-b] пиридин] -5'-карбоновая кислота		407
103	(1s, 4s)-4-((3-метил-5-(трифторметил) пиридин-2-ил)окси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-пирроло [3, 2-b] пиридин] -5'-карбоновая кислота		420,1
104	(1s, 4s)-4-((3-циано-6-метилпиридин-2-ил)окси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-индол] -5'-карбоновая кислота		376

[0221]

Таблица 5-22

Пример №	Название согласно IUPAC	Структурная формула	MS
105	(1r, 4r)-4-((3-хлор-5-(трифторметил) пиридин-2-ил) окси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-пирроло [3, 2-b] пиридин]-5'-карбоновая кислота		440
106	(1s, 4s)-4-((5-хлор-3-циано-4-метилпиридин-2-ил) окси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-пирроло [3, 2-b] пиридин]-5'-карбоновая кислота		411, 1
107	(1s, 4s)-2'-оксо-4-фенокси-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-индол]-5'-карбоновая кислота		336
108	(1s, 4s)-4-(4-хлорфенокси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-индол]-5'-карбоновая кислота		370, 1
109	(1r, 4r)-4-((5-циклопропил-3-(трифторметил) пиридин-2-ил) окси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-пирроло [3, 2-b] пиридин]-5'-карбоновая кислота		446, 1

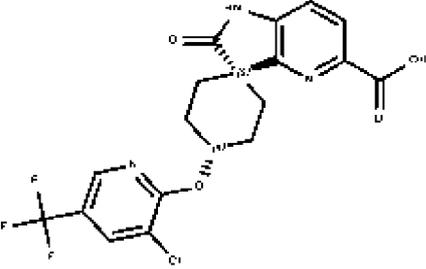
[0222]

Таблица 5-23

Пример №	Название согласно IUPAC	Структурная формула	MS
110	(1s, 4s)-4-((5-хлор-3-цианопиридин-2-ил)окси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-пирроло [3, 2-b] пиридин]-5'-карбоновая кислота		397, 1
111	(1s, 4s)-4-((3-хлор-5-циклопропилпиридин-2-ил)окси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-пирроло [3, 2-b] пиридин]-5'-карбоновая кислота		412, 1
112	(1r, 4r)-4-((3-метил-5-(трифторметил) пиридин-2-ил)окси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-пирроло [3, 2-b] пиридин]-5'-карбоновая кислота		420
113	(1r, 4r)-2'-оксо-4-фенокси-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-индол]-5'-карбоновая кислота		335, 9
114	(1r, 4r)-4-(4-хлорфенокси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-индол]-5'-карбоновая кислота		370

[0223]

Таблица 5-24

Пример №	Название согласно IUPAC	Структурная формула	MS
115	(1s, 4s)-4-((3-хлор-5-(трифторметил) пиридин-2-ил) окси)-2'-оксо-1', 2'-дигидроспиро [циклогексан-1, 3'-пирроло [3, 2-b] пиридин]-5'-карбоновая кислота		440

[0224]

Экспериментальный пример 1

Анализ ингибирования фермента IP6K

Способ

Ферменты IP6K1 человека и IP6K2 человека получали путем трансдукции гена IP6K1 человека (1-441) или гена IP6K2 человека (1-426) в клетки Sf-9 насекомых и очистки на GST-аффинной колонке. Фермент IP6K3 человека получали путем трансдукции гена IP6K3 человека (1-410) в BL21 (DE3) *Escherichia coli* и очистки посредством Ni-NTA (никель-нитрилотриуксусная кислота) аффинной колонки. Ферменты IP6K3 крыс и IP6K3 мышей получали путем трансдукции гена крыс IP6K3 (1-401) или гена мышей IP6K3 (1-396) в клетки FreeStyle™293 и очистки посредством GST-аффинной колонки. Ферменты использовали после консервации при температуре -70°C. Ингибирующую активность тестируемого соединения в отношении фермента IP6K измеряли следующим экспериментальным методом с использованием путем анализа киназ ADP-Glo™ (производства Promega). Сначала, в 384-луночный планшет добавляли 2 мкл тестируемого соединения, разбавленного аналитическим буфером (20 мМ HEPES (pH 7,5), 6 мМ MgCl₂, 0,01% Tween-20, 1 мМ DTT). Затем добавляли 2 мкл раствора смешанного субстрата АТР•IP6 (IP6K1, IP6K2, IP6K3 человека: АТР•IP6=135 мкМ • 45 мкМ, IP6K3 крысы: АТР•IP6=300 мкМ • 4,5 мкМ, IP6K3 мыши: АТР•IP6=150 мкМ • 15 мкМ). Для начала ферментативной реакции добавляли 2 мкл раствора фермента IP6K, разбавленного аналитическим буфером. Инкубирование осуществляли при комнатной температуре в течение определенного времени (120 минут только

для IP6K3 крысы, 60 минут для остальных). После инкубирования при комнатной температуре в 384-луночный планшет добавляли 3 мкл раствора ADP-Glo, приготовленного согласно протоколу Promega, и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем, в 384-луночный планшет добавляли 6 мкл раствора для обнаружения киназ, и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 60 минут. После реакции, на планшетном ридера Envision (производства PerkinElmer) измеряли интенсивность люминесценции. Ингибирующую активность для каждого соединения рассчитывали как значение активности относительно интенсивности люминесценции в лунке без фермента, принятой за 100% ингибирование. Результаты представлены в Таблице 6.

[0225]

Таблица 6-1

Ингибирующая активность соединений Примеров в отношении IP6K			
Метод ADP-Glo			
Степень ингибирования (%) для соединения в концентрации 0,1 мкМ			
Пример	IP6K1 человека	IP6K2 человека	IP6K3 человека
1	100	100	99
2	101	94	100
3	101	101	85
4	66	79	99
5	86	89	94
6	96	93	97
7	100	101	86
8	100	97	95
9	98	101	94
10	98	100	102
11	100	97	102
12	95	97	101
13	100	97	100
14	100	100	90
15	99	101	91

16	99	89	98
17	92	91	93
18	54	62	77
19	40	45	70
20	79	95	98
21	79	91	96
22	72	72	90
23	72	79	92
24	86	92	92
25	95	97	98
26	98	97	92
27	97	93	96
28	95	98	96

[0226]

Таблица 6-2

Ингибирующая активность соединений Примеров в отношении IP6K			
Метод ADP-Glo			
Степень ингибирования (%) для соединения в концентрации 0,1 мкМ			
Пример	IP6K1 человека	IP6K2 человека	IP6K3 человека
29	99	96	99
30	81	84	97
31	101	101	100
32	63	67	88
33	37	40	74
34	63	76	91
35	82	96	98
36	72	92	95
37	51	50	82
38	55	47	86
39	80	74	95
40	14	18	49
41	93	93	98

42	81	90	97
43	98	99	100
44	88	83	94
45	96	93	97
46	97	98	99
47	99	96	99
48	86	91	97
49	100	99	100
50	101	100	96
51	98	97	96
52	99	100	96
53	96	96	97
54	99	100	101
55	96	95	99
56	97	92	99
57	99	97	100
58	72	83	90
59	87	86	97

[0227]

Таблица 6-3

Ингибирующая активность соединений Примеров в отношении IP6K			
Метод ADP-Glo			
Степень ингибирования (%) для соединения в концентрации 0,1 мкМ			
Пример	IP6K1 человека	IP6K2 человека	IP6K3 человека
60	87	90	98
61	100	95	100
62	95	91	99
63	69	87	96
64	80	93	94
65	93	95	97
66	99	100	96
67	93	98	97

68	93	98	98
69	100	100	96
70	99	99	99
71	88	90	95
72	99	97	97
73	98	97	91
74	93	92	92
75	89	94	89
76	81	86	86
77	94	99	98
78	96	96	98
79	87	89	97
80	62	82	89
81	96	100	100
82	98	101	99
83	97	100	102
84	75	59	91
85	81	71	95
86	55	50	80
87	107	102	102
88	101	97	97
89	9	14	26
90	49	47	61

[0228]

Таблица 6-4

91	69	60	79
92	97	92	98
93	92	96	101
94	91	97	101
95	88	91	96
96	95	99	101
97	101	101	110
98	91	94	107
99	51	64	83

100	76	98	97
101	104	100	98
102	105	94	97
103	98	99	99
104	95	99	98
105	86	94	95
106	96	97	95
107	94	93	92
108	97	101	99
109	94	95	95
110	84	96	96
111	91	99	98
112	90	90	97
113	79	79	85
114	99	101	96
115	97	99	99

[0229]

Экспериментальный пример 2

Эффект снижения IP7 в тканях крыс

Способ

Страдающим ожирением самцам крыс Цукера в возрасте 20 недель (полученным от TAKEDA RABICS) перорально вводили 1, 3, 10 мг/кг основы (0,5% метилцеллюлозы) и соединения 97 (соединение примера 97), и измеряли содержание IP7 в печени, скелетных мышцах (камбаловидная мышца) и жировой ткани (эпидидимальный жир) через 6 и 24 часа.

Способ измерения IP7

Экстрагирование 1

К криоконсервированным тканям добавляли 1,0 мл водного раствора 1N гидроксида натрия/0,2M этилендиаминтетрауксусной кислоты на 100 мг ткани, распыляли с гранулами циркония при температуре 4°C и оставляли на льду на 1 час. Добавляли 0,1 мл 25% уксусной кислоты на 0,4 мл распыленной жидкости, смесь перемешивали и центрифугировали (15000 об/мин, 5 минут, 4°C). Затем надосадочную жидкость подвергали ультрафильтрации (13000

об/мин, 5 минут, 4°C; установка для центрифужного фильтрования на мембране Microcon YM-3 (Millipore)). Фракцию пассажа восстанавливали, добавляя равные количества 1,5% уксусной кислоты/1,5% водного раствора октиламина, перемешивали смесь на Vortex, и вводили 0,05 мл в LC/MS/MS.

Экстрагирование 2

К криоконсервированным тканям добавляли 0,3 мл 3,6% перхлорной кислоты на 100 мг ткани, и смесь распыляли с гранулами циркония при температуре 4°C. Затем добавляли 0,1 мл 30% водного раствора хлорида калия на 0,3 мл добавленной 3,6% перхлорной кислоты, смесь перемешивали и центрифугировали (15000 об/мин, 5 минут, 4°C). Затем надосадочную жидкость подвергали ультрафильтрации (13000 об/мин, 5 минут, 4°C; установка для центрифужного фильтрования на мембране Microcon YM-3 (Millipore)). Фракцию пассажа восстанавливали, добавляя равные количества 1,5% уксусной кислоты/1,5% водного раствора октиламина, перемешивали смесь на Vortex, и вводили 0,01 мл в LC/MS/MS.

Образцы, подвергнутые обработке для удаления белков посредством методов экстрагирования 1 и 2, измеряли на LC/MS/MS системе, состоящей из сочетания УВЭЖХ-системы Nexera (Shimadzu Corporation) и масс-спектрометрической системы QTRAP (зарегистрированная торговая марка) 5500 (SCIEX). Использовали колонку Triat PEEK (30×2,1 мм, 3 мкм, GL Sciences Inc.), используемый растворитель А представлял собой раствор 0,1% аммония/0,01% октиламина/10 мкМ этилендиаминтетрауксусной кислоты в воде, и используемый растворитель В представлял собой раствор 0,01% аммония/0,002% октиламина в метаноле. Устанавливали скорость потока 0,7 мл в минуту, устанавливали температура колонки 50°C, устанавливали соотношение растворителя В к растворителю А, как показано далее, и разделяли инозитолполифосфорную кислоту методом хроматографии. После введения образца, проводили измерение при 2% изократическом элюировании в течение 0–0,5 минуты, при градиенте от 2% до 50% в течение 0,5–2 минуты, при градиенте от 50% до 90% в течение 2–5 минуты, при 90% изократическом элюировании в течение 5–6 минуты

и при 2% изократическом элюировании в течение 6–8 минуты. При масс-спектрометрии элюат ионизировали в режиме регистрации отрицательно заряженных ионов, и измеряли интенсивность иона целевой молекулы в MRM-режиме (Таблица 7). Параметры прибора составляли: напряжение ионораспыления 4500 В, температура подаваемой пробы 400°C, расход газа-нагревателя 40 л в минуту, расход азота в качестве газовой завесы 12 л в минуту, вольтаж умножителя 2100 В, потенциал декластеризации -80 В, ускоряющее напряжение -11 В.

[0230]

[Таблица 7]

Целевая молекула измерения	Родительский ион (масса/заряд)	Ион продукта (масса/заряд)	СЕ (В)	Время элюирования (мин)
IP5	579	481	-38	3,89
IP6	659	561	-35	4,01
IP7	739	641	-35	4,08
	739	159	-85	4,08
IP8	819	721	-38	4,11

СЕ – энергия столкновений

[0231]

Значение площади полученной при измерении масс-хроматограммы рассчитывали при помощи MultiQuant версия 3.0 (SCIEX).

Результаты

Результаты представлены на Фиг. 2. Соединение 97 продемонстрировало дозозависимое и замедленное снижение содержания IP7 в печени, мышцах и жировой ткани.

* $p < 0,025$ в сравнении с крысами, получавшими основу, в одностороннем тесте Вильямса

$p < 0,025$ в сравнении с крысами, получавшими основу, в одностороннем тесте Шерли-Вильямса

[0232]

Экспериментальный пример 3

Эффект снижения гипергликемии у крыс с диабетом не натошак

Способ

Самцам страдающих ожирением крыс Цукера в возрасте 12 недель со стабилизированными значениями гликозилированного гемоглобина, массы тела и уровня глюкозы крови не натощак (n=6; в качестве нормального контроля – крысы Цукера без ожирения (n=4), полученные от CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC.) перорально вводили 150 мг/кг основы (0,5% метилцеллюлоза), 3 или 10 мг/кг соединения 97 и метформин, и измеряли уровень глюкозы крови в течение 24 часов.

Результаты

Результаты представлены на Фиг. 3 и Фиг. 4. Соединение 97 продемонстрировало замедленный эффект снижения гипергликемии не натощак, и в группе с введением 10 мг/кг соединения 97 было подтверждено значительное гипогликемическое действие (снижение AUC глюкозы в течение 24 часов).

Среднее \pm SD, n=6 (ZF) и n=4 (ZL)

ZF: крысы Цукера, страдающие ожирением

ZL: крысы Цукера без ожирения

Compd 97: соединение 97

Met: Метформин

#p<0,025 в сравнении с ZF крысами, получавшими основу, в тесте Шерли-Вильямса

[0233]

Экспериментальный пример 4

Эффект улучшения толерантности к глюкозе и снижения содержания IP7 в тканях крыс с нарушенной толерантностью к глюкозе

Способ

Самцам страдающих ожирением крыс Цукера в возрасте 17 недель (n=6, полученным от Takeda RABICS) со стабилизированными значениями гликозилированного гемоглобина и массы тела перорально вводили 0,3, 3 и 30 мг/кг основы (0,5% метилцеллюлозы) или соединения 9 (соединение Примера 9), и не кормили крыс в течение 16 часов. Затем, измеряли уровень глюкозы в крови натощак, перорально вводили глюкозу (2 г/кг) и измеряли уровень глюкозы в крови в течение 120 минут. После сбора

образцов крови в течение 120 минут, быстро извлекали ткани (камбаловидная мышца и печень) и измеряли содержание IP7 в тканях.

Результаты

Результаты представлены на Фиг. 5 – Фиг. 9. У крыс с нарушенной толерантностью к глюкозе введение соединения 9 в дозе от 3 мг/кг снижало уровень глюкозы в крови натощак и улучшало толерантность к глюкозе в дозе 0,3 мг/кг (AUC глюкозы в течение 0–120 минут). Эффект улучшения толерантности к глюкозе (AUC глюкозы в течение 0–120 минут) хорошо коррелировал со снижением содержания IP7 в мышцах (камбаловидная мышца) и печени.

Среднее \pm SD, n=6.

* $p < 0,025$ в сравнении с ZF крысами, получавшими основу, в одностороннем тесте Вильямса

$p < 0,025$ в сравнении с ZF крысами, получавшими основу, в одностороннем тесте Шерли–Вильямса

[0234]

Экспериментальный пример 5

Эффект продления жизни в модели сердечной недостаточности у мышей

Способ

Самцам мышей CSQ TG в возрасте 6 недель (n=21), которые рассматриваются как модель кардиомиопатии, один в сутки перорально вводили основу (0,5% раствор метилцеллюлозы), соединение 97 (10 мг/кг) и соединение 9 (10 мг/кг). В качестве нормального контроля использовали мышей non-Tg (n=5), полученных из того же потомства.

Результаты

Результаты представлены на Фиг. 10. Как видно на кривой выживания Каплан–Мейера, все соединения продемонстрировали существенный эффект по продлению жизни у мышей CSQ TG.

Compd 9: соединение 9, Compd 97: соединение 97

n=21 (мышь CSQ TG), n=5 (мышь non-TG)

соединение 9, логранговый критерий $\chi^2=5,7672$ * $P < 0,05$;

соединение 97, логранговый критерий $\chi^2=5,9304$ * $P < 0,05$.

[0235]

Пример приготовления состава 1 (приготовление капсул)

1) соединение Примера 1	30 мг
2) тонкодисперсный порошок целлюлозы	10 мг
3) лактоза	19 мг
4) стеарат магния	1 мг
Итого	60 мг

Вещества 1), 2), 3) и 4) смешивают и помещают в желатиновую капсулу.

[0236]

Пример приготовления состава 2 (приготовление таблеток)

1) соединение Примера 1	30 г
2) лактоза	50 г
3) кукурузный крахмал	15 г
4) карбоксиметилцеллюлоза кальция	44 г
5) стеарат магния	1 г
Итого на 1000 таблеток	140 г

Суммарное количество веществ 1), 2) и 3) и 4) (30 г) перемешивают с водой, высушивают в условиях вакуума и просеивают. Просеянный порошок смешивают с веществом 4) (14 г) и веществом 5) (1 г), и штампуют смесь посредством машины для таблетирования, получают тем самым 1000 таблеток, содержащих 30 мг соединения Примера 1 на таблетку.

Промышленная применимость

[0237]

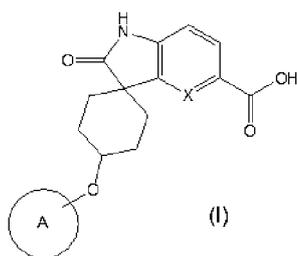
Соединение согласно настоящему изобретению обладает ингибирующим действием в отношении IP6K и, как ожидается, применимо в качестве профилактического или терапевтического средства для таких заболеваний, как сердечная недостаточность, диабет и т.д.

[0238]

Настоящая заявка основана на патентной заявке № 2017-066579, поданной в Японии (дата подачи: 30 марта 2017 года), содержание которое включено во всей полноте в настоящий документ.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение представленное формулой:



где

кольцо А представляет собой необязательно замещенное ароматическое кольцо;

X представляет собой СН или N;

или его соль.

2. Соединение по п. 1, где кольцо А представляет собой C_{6-14} ароматическое углеводородное кольцо или 5-14-членный ароматический гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из

- (a) атома галогена,
- (b) цианогруппы,
- (c) карбамоильной группы,
- (d) необязательно галогенированной C_{1-6} алкильной группы,
- (e) C_{1-6} алкоксигруппы,
- (f) C_{3-10} циклоалкильной группы и
- (g) C_{7-16} аралкилоксигруппы,

или его соль.

3. 4-((3,5-Дихлорпиридин-2-ил)окси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро[циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота или ее соль.

4. 4-((3,5-Дихлорпиридин-2-ил)окси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро[циклогексан-1,3'-пирроло[3,2-b]пиридин]-5'-карбоновая кислота или ее соль.

5. 2'-Оксо-4-(2,4,6-трихлорфенокси)-1',2'-дигидроспиро[циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота или ее соль.

6. 4-(2,4-Дихлорфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро[циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота или ее соль.

7. 4-((3-Хлор-5-(трифторметил) пиридин-2-ил) окси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота или ее соль.

8. 4-(4-Хлор-2-метоксифенокси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота или ее соль.

9. 4-((5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил) окси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-индол]-5'-карбоновая кислота или ее соль.

10. 4-(2,4-Дихлорфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-пирроло [3,2-b] пиридин]-5'-карбоновая кислота или ее соль.

11. 4-((3-Хлор-5-(трифторметил) пиридин-2-ил) окси)-2'-оксо-1',2'-дигидроспиро [циклогексан-1,3'-пирроло [3,2-b] пиридин]-5'-карбоновая кислота или ее соль.

12. Лекарственное средство, содержащее соединение по п. 1 или его соль.

13. Лекарственное средство по п. 12, которое является ингибитором инозитолгексакисфосфаткиназы.

14. Лекарственное средство по п. 12, которое является профилактическим или терапевтическим средством для заболевания, выбранного из сердечной недостаточности и диабета.

15. Способ профилактики или лечения у млекопитающего заболевания, выбранного из сердечной недостаточности и диабета, включающий в себя введение млекопитающему эффективного количества соединения по п. 1 или его соли.

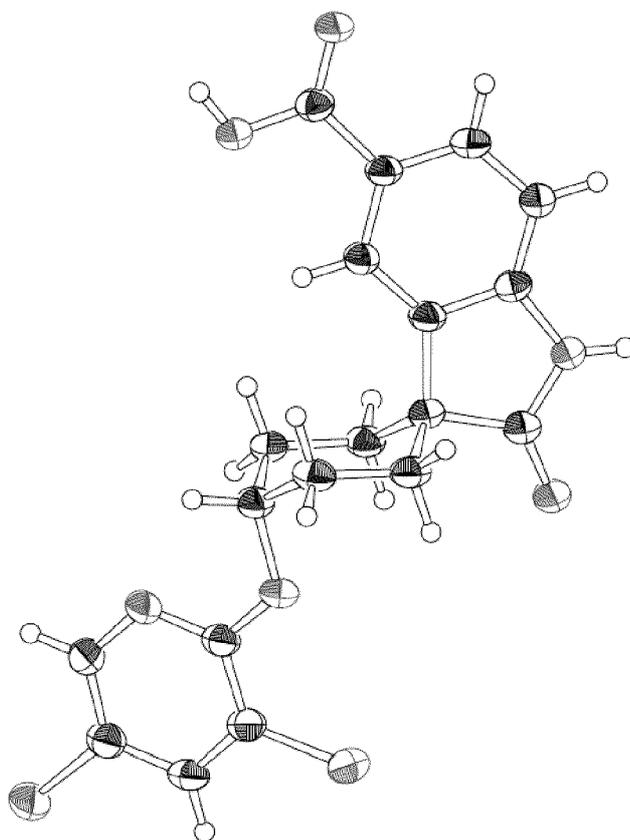
16. Способ ингибирования инозитолгексакисфосфаткиназы у млекопитающего, включающий в себя введение млекопитающему эффективного количества соединения по п. 1 или его соли.

17. Применение соединения по п. 1 или его соли для получения профилактического или терапевтического средства для заболевания, выбранного из сердечной недостаточности и диабета.

18. Соединение по п. 1 или его соль для применения при профилактике или лечении заболевания, выбранного из сердечной недостаточности и диабета.

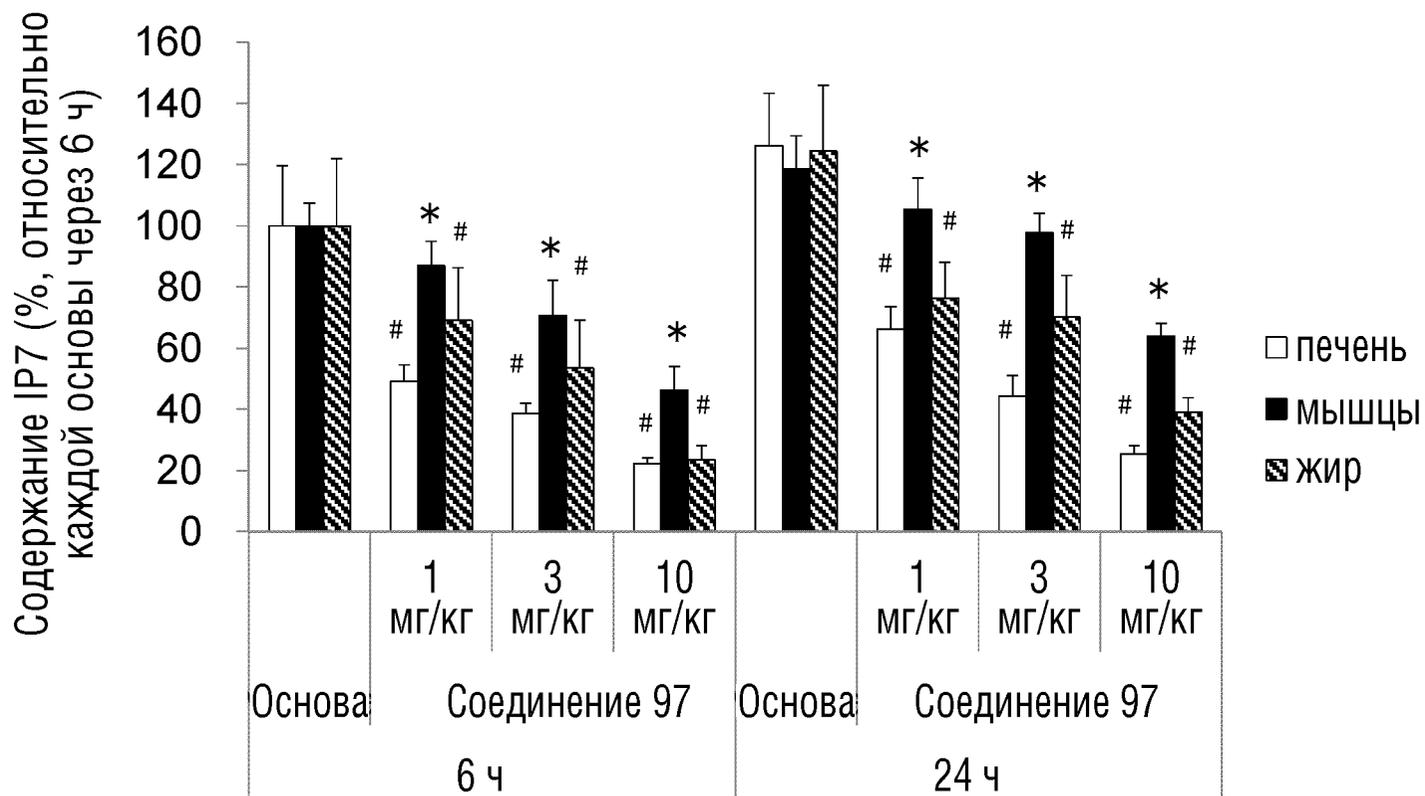
По доверенности

ФИГ.1

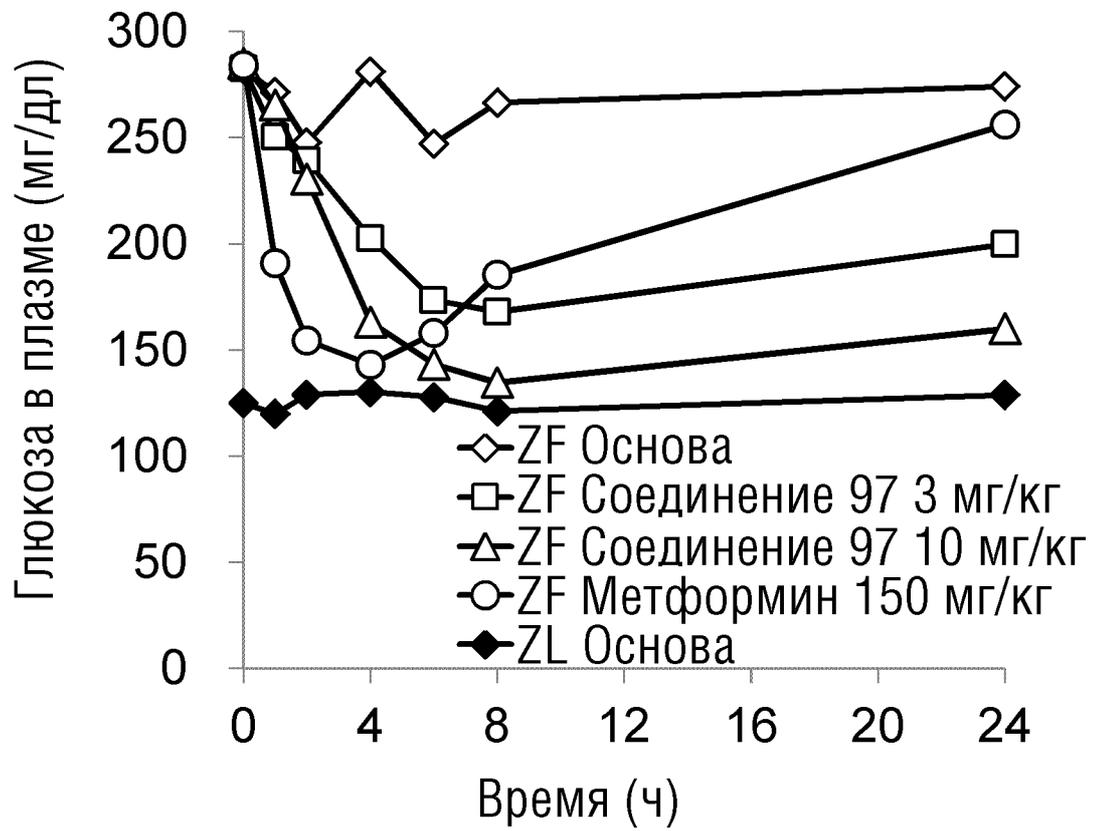


(чертеж ORTEP, 50% уровень вероятности)

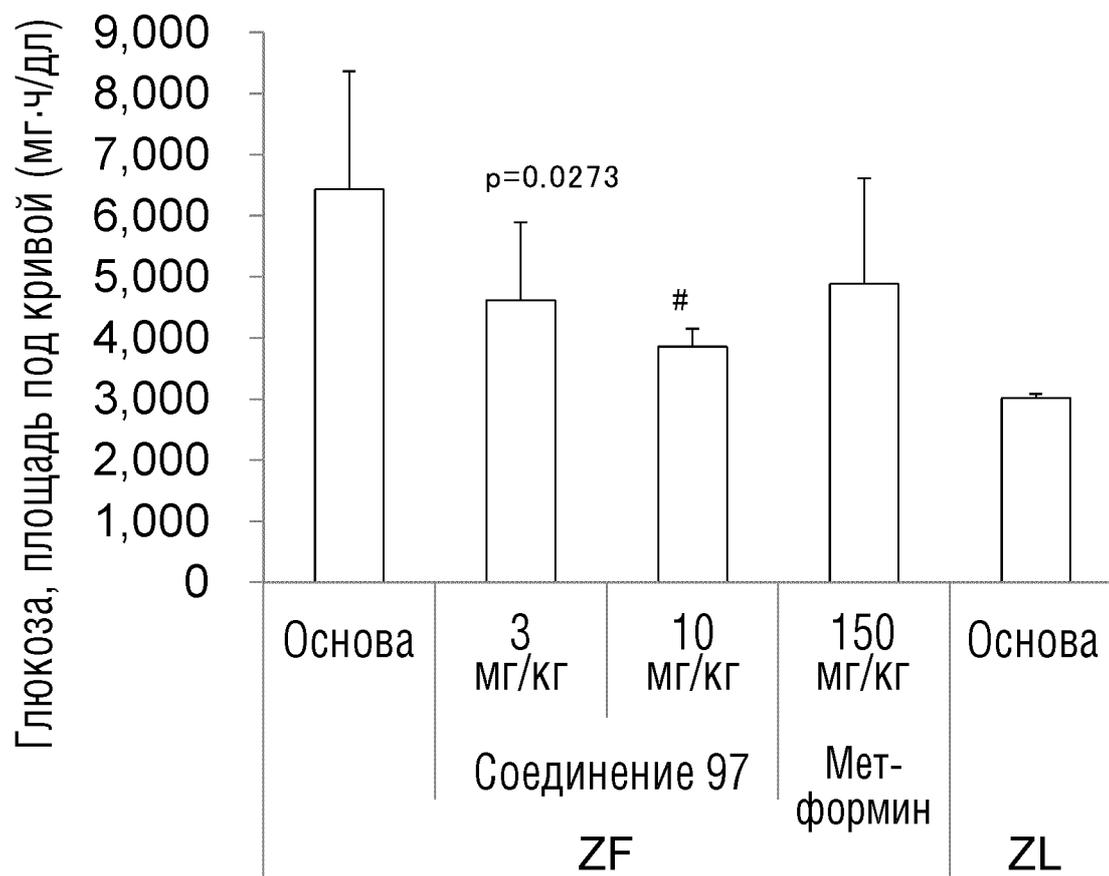
ФИГ.2



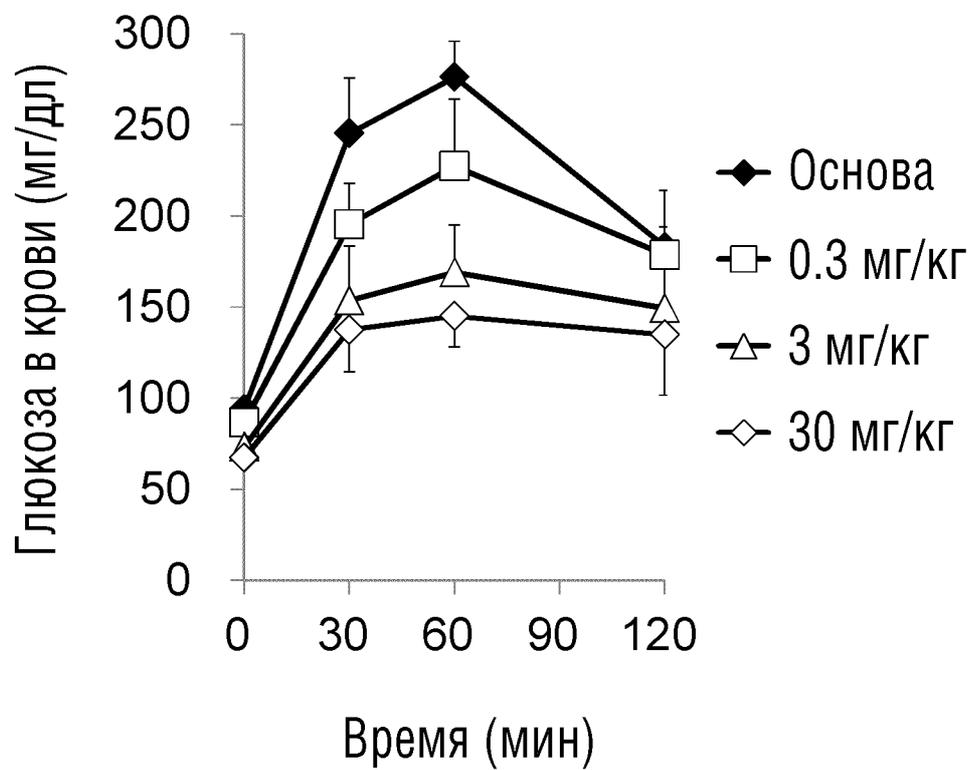
ФИГ.3



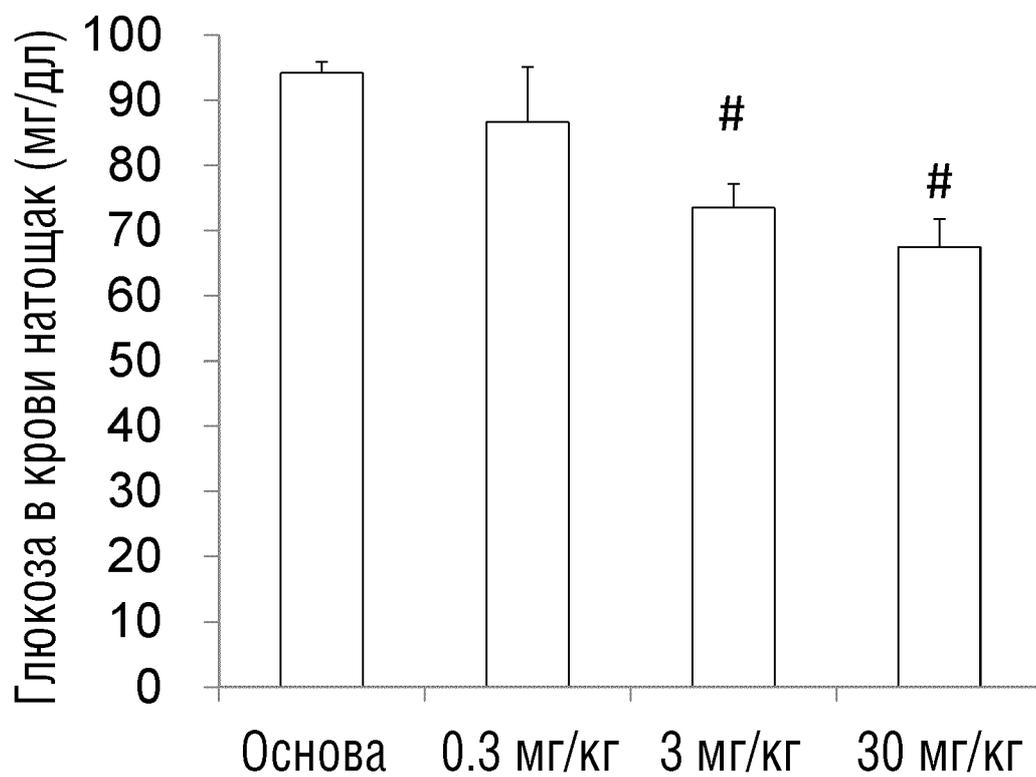
ФИГ.4



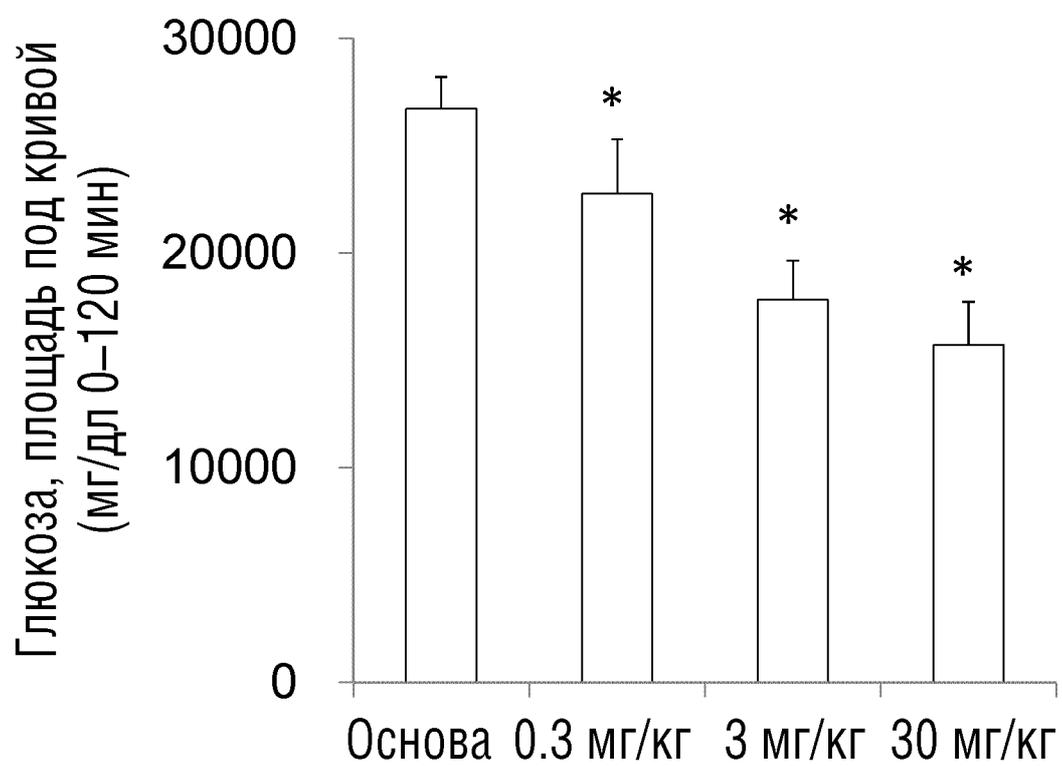
ФИГ.5



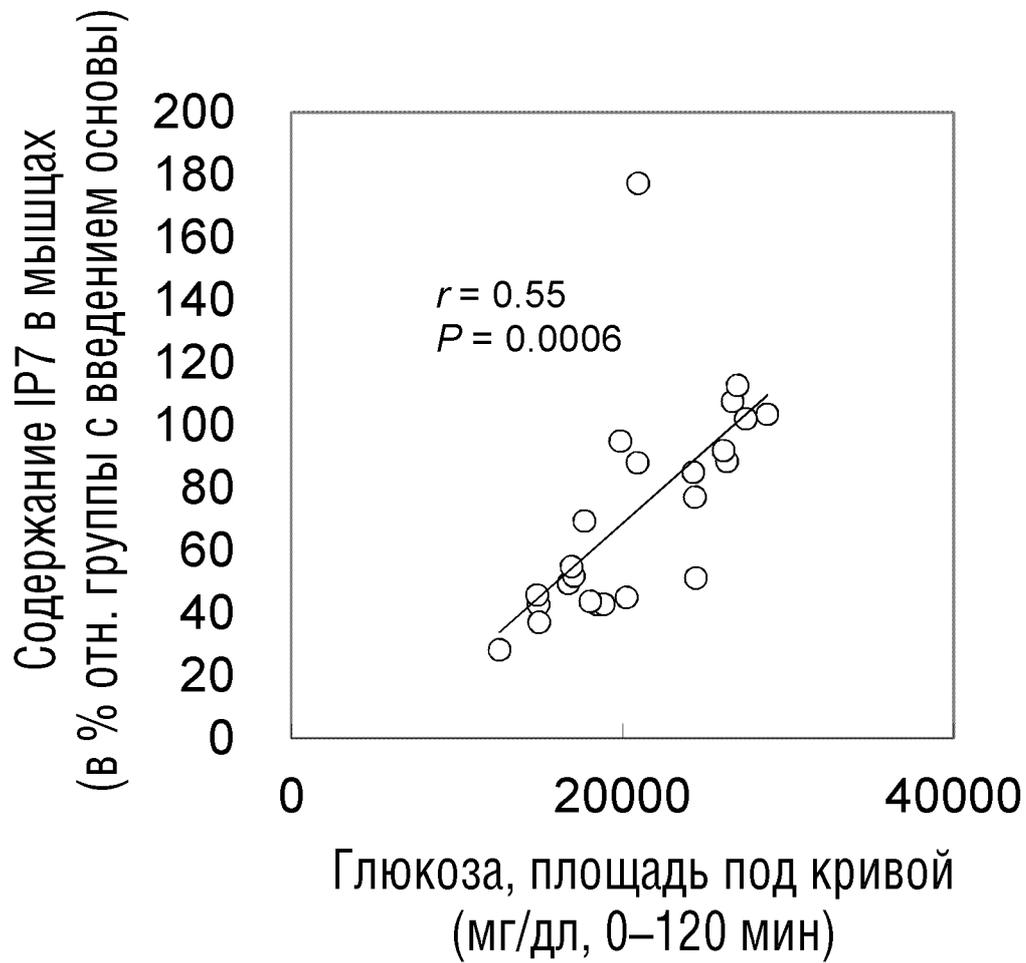
ФИГ.6



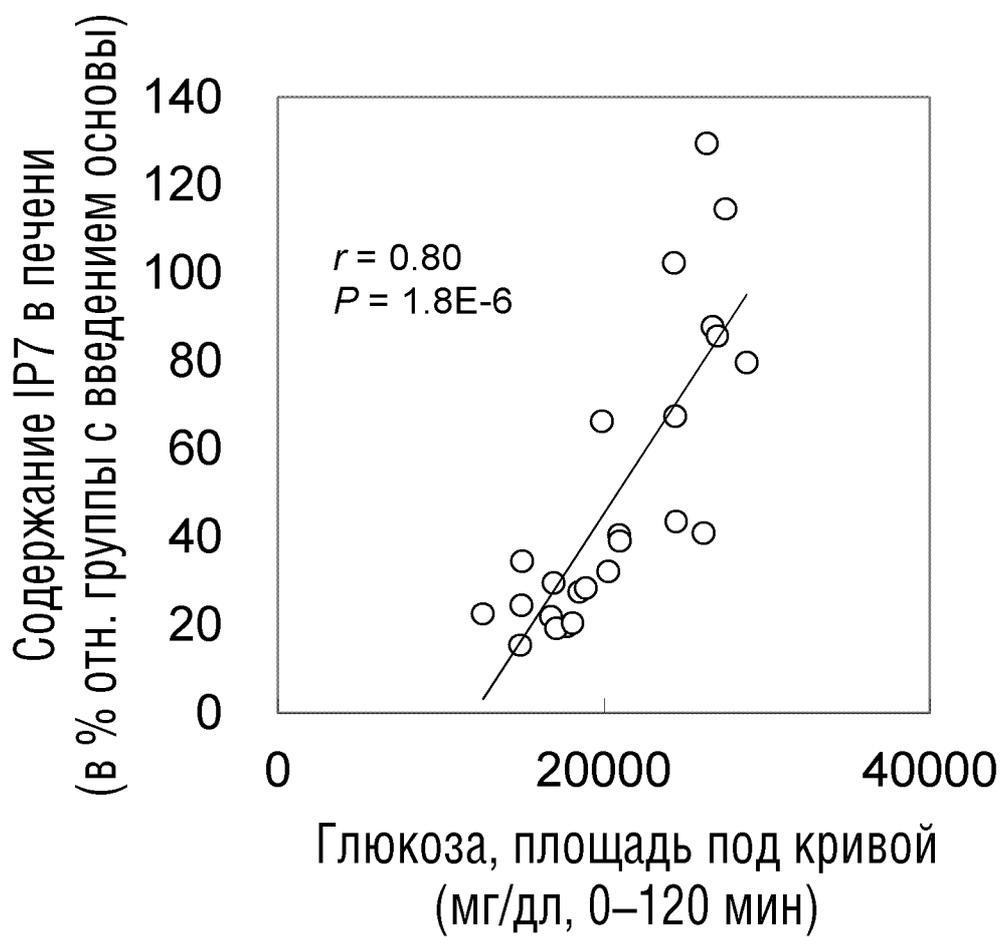
ФИГ.7



ФИГ.8



ФИГ.9



ФИГ.10

