

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.06.08

(21) Номер заявки
201691799

(22) Дата подачи заявки
2015.03.23

(51) Int. Cl. *C07D 487/04* (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

(54) БИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ПРОДУКЦИИ АУТОТАКСИНА (АТХ) И ЛИЗОФОСФАТИДИЛОВОЙ КИСЛОТЫ (LPA)

(31) 14161760.5

(32) 2014.03.26

(33) EP

(43) 2017.01.30

(86) PCT/EP2015/056032

(87) WO 2015/144605 2015.10.01

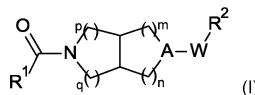
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)

(56) WO-A1-2010112124
WO-A1-2014139978
WO-A1-2014048865

(72) Изобретатель:
Ди Джорджо Патрик, Херт Жером,
Хунцикер Даниэль (CH), Кюне
Хольгер (DE), Маттей Патрицио,
Рудольф Маркус (CH)

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

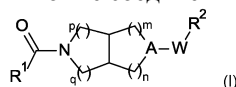
(57) В изобретении предложены новые соединения общей формулы (I)



где R^1 , R^2 , A, W, m, n, p и q являются такими, как указано в формуле изобретения, а также предложены композиция для ингибирования аутоксина, содержащая указанные соединения, и применение указанных соединений в качестве ингибитора аутоксина.

Настоящее изобретение относится к органическим соединениям, применяемым для терапии или профилактики у млекопитающих, и, в частности, к ингибиторам аутоксина (АТХ), которые являются ингибиторами продукции лизофосфатидиловой кислоты (LPA) и, таким образом, модуляторами уровней LPA и ассоциированного сигналинга.

В настоящем изобретении предложены новые соединения формулы (I)



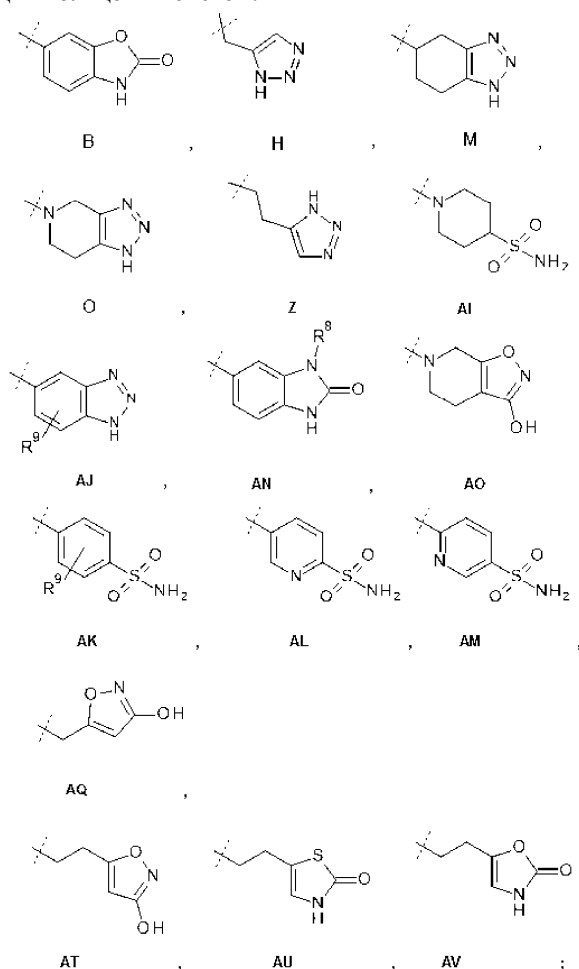
где

R^1 представляет собой замещенный фенил или замещенный пиридинил, где замещенный фенил и замещенный пиридинил замещены R^3 , R^4 и R^5 ;

A представляет собой -N- или -CH-;

W представляет собой -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)-NH- или -CH₂-;

R^2 выбран из следующих кольцевых систем:



R^3 представляет собой 4-9 членный гетероциклоалкил-окси, содержащий 1 кольцевой гетероатом O, 4-9 членный гетероциклоалкил-С₁₋₄-алкокси, содержащий 1 кольцевой гетероатом O, 4-9 членный гетероциклоалкил-амино, содержащий 1 кольцевой гетероатом O;

R^4 и R^5 независимо выбраны из H, ди-С₁₋₄-алкиламино, гало-С₁₋₄-алкила, С₃₋₈-циклоалкила, галогена; m, n, p и q независимо выбраны из 1 или 2;

R^8 представляет собой H, С₁₋₄-алкил;

R^9 представляет собой H, галоген;

или их фармацевтически приемлемые соли.

Аутоксин (АТХ) представляет собой секретируемый фермент, также называемый эктонуклеотидная пирофосфатаза/фосфодиэстераза 2 или лизофосфолипаза D, которая важна для конвертации лизофосфатидилхолина (LPC) в биоактивную сигнальную молекулу лизофосфатидиловой кислоты (LPA). Было показано, что уровни LPA в плазме хорошо коррелируют с активностью АТХ и, следовательно, предполагается, что АТХ является важным источником внеклеточной LPA. Ранние эксперименты с прототипами ингибиторов АТХ показали, что такое соединение способно ингибировать синтезирующую активность LPA в плазме мышей. Работа, выполненная в 1970-х и начале 1980-х показала, что LPA может вызывать широкий диапазон клеточных ответов; включая сокращение гладкомышечных клеток, ак-

тивацию тромбоцитов, клеточную пролиферацию, хемотаксис и другие. LPA опосредует свои эффекты через сигналинг к некоторым рецепторам, сопряженным с G-белком (GPCRs); первые члены были изначально обозначены как рецепторы Edg (ген дифференцировки эндотелиальных клеток) или ген-1 вентрикулярной зоны (vzg-1), однако в настоящее время называются рецепторами LPA. Классическая группа в настоящее время состоит из LPA1/Edg-2/VZG-1, LPA2/Edg-4 и LPA3/Edg-7. Недавно были описаны три дополнительных LPA рецептора LPA4/p2y9/GPR23, LPA5/GPR92 и LPA6/p2Y5, которые более тесно связаны с нуклеотидселективными пуринергическими рецепторами, чем с классическими рецепторами LPA1-3. Сигнальная ось АТХ-LPA вовлечена в большой диапазон физиологических и патофизиологических функций, включая, например, функции нервной системы, развитие сосудов, сердечно-сосудистую физиологию, репродукцию, функционирование иммунной системы, хроническое воспаление, метастазирование и прогрессирование опухолей, фиброз органов, а также ожирение и/или другие болезни обмена веществ, такие как сахарный диабет. Таким образом, увеличенная активность АТХ и/или увеличенный уровень LPA изменяют экспрессию рецепторов LPA и измененные ответы на LPA могут способствовать инициации, прогрессированию и/или развитию некоторых различных патофизиологических состояний, связанных с осью АТХ/LPA.

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и эфиры могут быть использованы для лечения или профилактики заболеваний, нарушений или состояний, которые ассоциированы с активностью аутоаксина и/или биологической активностью лизофосфатидиловой кислоты (LPA).

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и эфиры, раскрытые здесь, ингибируют активность аутоаксина и, таким образом, ингибируют продукцию LPA и модулируют уровни LPA и ассоциированный сигналинг. Ингибиторы аутоаксина, описанные здесь, применяются в качестве агентов для лечения или предотвращения заболеваний или состояний, при которых активность АТХ и/или сигналинг LPA участвует, вовлечен в этиологию или патологию заболевания, или другим образом ассоциирован по меньшей мере с одним симптомом заболевания. Ось АТХ-LPA вовлечена, например, в ангиогенез, хроническое воспаление, аутоиммунные заболевания, фиброзные заболевания, опухоли и метастазирование и прогрессирование рака, глазные заболевания, заболевания обмена веществ, такие как ожирение и/или сахарный диабет, состояния, такие как холестатический или другие формы хронического зуда, а также острое или хроническое отторжение трансплантата органов.

Объектами настоящего изобретения являются соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и их применение в качестве ингибитора аутоаксина, а также фармацевтическая композиция для ингибирования аутоаксина, содержащая указанное соединение и терапевтически инертный носитель.

С помощью указанных соединений, их фармацевтически приемлемых солей или эфиров возможны лечение или профилактика нарушений или состояний, которые ассоциированы с активностью АТХ и/или биологической активностью лизофосфатидиловой кислоты (LPA), в частности лечение или профилактика заболеваний почек, заболеваний печени, воспалительных состояний, заболеваний нервной системы, заболеваний дыхательной системы, сосудистых и сердечно-сосудистых заболеваний, фиброзных заболеваний, рака, глазных заболеваний, метаболических нарушений, холестатической или других форм хронического зуда и острого или хронического отторжения трансплантата органов.

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

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

Термин "алкиламино" обозначает группу формулы -NH-R', где R' представляет собой алкильную группу. Примеры алкиламино групп включают метиламино, этиламино, н-пропиламино, изопропиламино, н-бутиламино, изобутиламино и трет-бутиламино.

Термин "амино" обозначает -NH₂ группу.

Термин "циано" обозначает -C≡N группу.

Термин "циклоалкокси" обозначает группу формулы -O-R', где R' представляет собой циклоалкильную группу. Примеры циклоалкокси группы включают циклопропокси, циклобутокси, циклопентилокси, циклогексилокси, циклогептилокси и циклооктилокси. Конкретной циклоалкокси группой является циклопропокси.

Термин "циклоалкил" обозначает моновалентную насыщенную моноциклическую или бициклическую углеводородную группу из 3-10 кольцевых атомов углерода. В конкретных воплощениях изобретения циклоалкил обозначает моновалентную насыщенную моноциклическую углеводородную группу из 3-8 кольцевых атомов углерода. Бициклическая означает кольцевую систему, состоящую из двух насыщенных карбоциклов, обладающих двумя общими атомами углерода. Примерами моноциклических циклоалкилов являются циклопропил, циклобутанил, циклопентил, циклогексил или циклогептил. Приме-

рами бициклических циклоалкилов являются бицикло[2.2.1]гептанил или бицикло[2.2.2]октанил. Конкретными моноциклическими циклоалкильными группами являются циклопропил, циклобутанил, циклопентил и циклогексил. Более конкретной моноциклической циклоалкильной группой является циклопропил.

Термин "циклоалкилалкил" обозначает алкильную группу где по меньшей мере один атом водорода алкильной группы заменен на циклоалкильную группу. Примеры циклоалкилалкила включают циклопропилметил, циклопропилэтил, циклопропилбутил, циклобутилпропил, 2-циклопропилбутил, циклопентилбутил, циклогексилметил, циклогексилэтил, бицикло[4.1.0]гептанилметил, бицикло[4.1.0]гептанилэтил, бицикло[2.2.2]октанилметил, бицикло[2.2.2]октанилэтил, адаментанилметил и адаментанилэтил. Конкретные примеры циклоалкилалкилов представляют собой циклогексилметил, циклогексилэтил, бицикло[4.1.0]гептанилметил, бицикло[4.1.0]гептанилэтил, бицикло[2.2.2]октанилметил, бицикло[2.2.2]октанилэтил, адаментанилметил и адаментанилэтил. Дополнительными конкретными примерами циклоалкилалкилов являются циклогексилметил, циклогексилэтил, бицикло[4.1.0]гептанилметил, бицикло[2.2.2]октанилметил, адаментанилметил и адаментанилэтил.

Термин "диалкиламино" обозначает группу формулы $-N-R'R''$, где R' и R'' независимо выбраны из алкильных групп. Конкретной диалкиламиногруппой является диметиламино.

Термин "галоалкил" обозначает алкильную группу, где по меньшей мере один атом водорода алкильной группы заменен на одинаковые или различные атомы галогена. Термин "пергалоалкил" обозначает алкильную группу, где все атомы водорода алкильной группы заменены на одинаковые или различные атомы галогена. Примеры галоалкилов включают фторметил, дифторметил, трифторметил, трифторэтил, трифторметилэтил и пентафторэтил. Конкретной галоалкильной группой является трифторметил и трифторэтил.

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

Термин "гетероциклоалкил" означает одновалентную насыщенную или частично ненасыщенную моно- или бициклическую кольцевую систему из 4-9 кольцевых атомов, содержащую 1, 2, или 3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, остальные кольцевые атомы являются углеродами. Бициклический означает состоящий из двух насыщенных циклов с двумя общими кольцевыми атомами, то есть мост, разделяющий два кольца, представляет собой либо простую связь, либо цепь из одного или двух кольцевых атомов. Примерами моноциклических насыщенных гетероциклоалкилов являются 4,5-дигидрооксазолил, оксетанил, азетидинил, пирролидинил, 2-оксо-пирролидин-3-ил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, пиразолидинил, имидазолидинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, тиазолидинил, пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,1-диоксотиморфолин-4-ил, азепанил, диазепанил, гомопиперазинил или оксазепанил. Примерами бициклических насыщенных гетероциклоалкилов являются 8-аза-бицикло[3.2.1]октил, хинуклидинил, 8-оксо-3-аза-бицикло[3.2.1]октил, 9-аза-бицикло[3.3.1]нонил, 3-окса-9-аза-бицикло[3.3.1]нонил или 3-тиа-9-аза-бицикло[3.3.1]нонил. Примерами частично ненасыщенных гетероциклоалкилов являются дигидрофурил, имидазолинил, дигидрооксазолил, тетрагидропиранил или дигидропиранил. Частными примерами гетероциклоалкильных групп являются тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил и оксетанил.

Термин "гетероциклоалкоксы" обозначает группу формулы $-O-R'$, где R' представляет собой гетероциклоалкильную группу. Примеры гетероциклоалкоксигрупп включают тетрагидропиранилокси, тетрагидрофуранилокси и оксетанилокси. Конкретной гетероциклоалкоксигруппой является тетрагидропиранилокси.

Термин "гетероциклоалкилалкоксы" обозначает алкоксигруппу, где по меньшей мере один атом водорода алкоксигруппы заменен на гетероциклоалкильную группу. Примеры гетероциклоалкилалкоксы включают тетрагидропиранилметокси, тетрагидрофуранилметокси, оксетанилметокси, тетрагидропиранилэтокси, тетрагидрофуранилэтокси и оксетанилэтокси. Конкретным гетероциклоалкилалкоксы является тетрагидропиранилметокси.

Термин "гетероциклоалкилалкиламино" обозначает алкиламиногруппу, где по меньшей мере один атом водорода алкиламиногруппы заменен на гетероциклоалкильную группу. Примеры гетероциклоалкилалкиламино включают тетрагидропиранилметиламино, тетрагидрофуранилметиламино, оксетанилметиламино, тетрагидропиранилэтиламино, тетрагидрофуранилэтиламино и оксетанилэтиламино.

Термин "гетероциклоалкиламино" обозначает группу формулы $-NH-R'$, где R' представляет собой гетероциклоалкильную группу. Примеры гетероциклоалкиламиногрупп включают тетрагидропираниламино, тетрагидрофураниламино и оксетаниламино. Конкретной гетероциклоалкиламиногруппой является тетрагидропираниламино.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований или свободных кислот, которые не являются биологически или иным образом нежелательными. Соли образованы с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п., предпочтительно соляная кислота, и органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кисло-

та, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, N-ацетилцистеин и т.п. Кроме того, эти соли могут быть получены путем добавления неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. Соли, полученные из неорганических оснований, включают, без ограничения, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция и магния и т.п. Соли, полученные из органических оснований, включают, без ограничения, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая природные замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы, такие как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, лизин, аргинин, N-этилпиперидин, пиперидин, полиаминовые смолы и т.п. Конкретными фармацевтически приемлемыми солями соединений формулы (I) являются соли соляной кислоты, метансульфоновой кислоты и лимонной кислоты.

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

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

Сокращение мкМ означает микромоль и является эквивалентным обозначению μM .

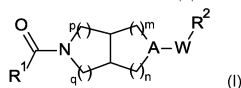
Сокращение мкл означает микролитр и является эквивалентным обозначению μL .

Сокращение мкг означает микрограмм и является эквивалентным обозначению μg .

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

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

Воплощением настоящего изобретения являются соединения формулы (I)



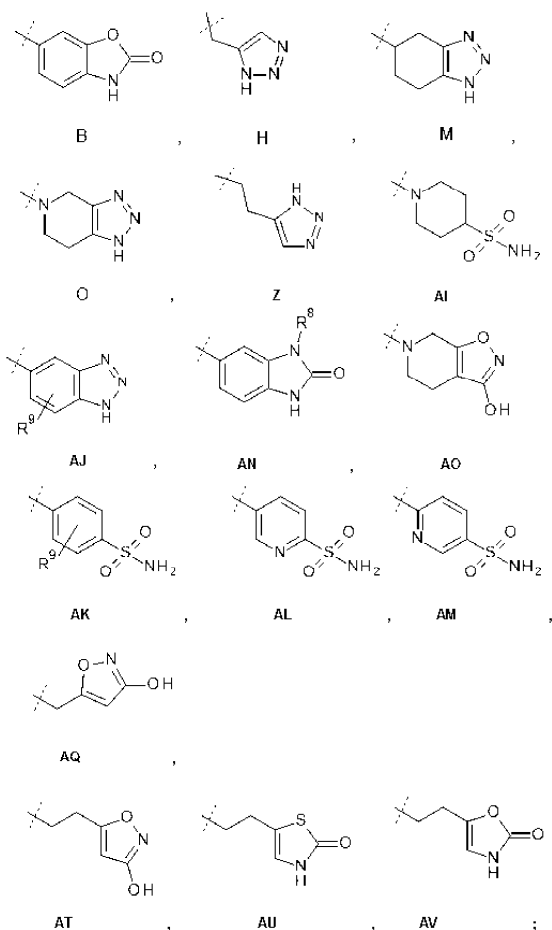
где

R^1 представляет собой замещенный фенил или замещенный пиридирил, где замещенный фенил и замещенный пиридирил замещены R^3 , R^4 и R^5 ;

A представляет собой -N- или -CH-;

W представляет собой -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)-NH- или -CH₂-;

R^2 выбран из следующих кольцевых систем:



R³ представляет собой 4-9-членный гетероциклоалкил-окси, содержащий 1 кольцевой гетероатом O, 4-9-членный гетероциклоалкил-C₁₋₄-алкокси, содержащий 1 кольцевой гетероатом O, 4-9-членный гетероциклоалкил-амино, содержащий 1 кольцевой гетероатом O;

R⁴ и R⁵ независимо выбраны из H, ди-C₁₋₄-алкиламино, гало-C₁₋₄-алкила, C₃₋₈-циклоалкила, галогена; m, n, p и q независимо выбраны из 1 или 2;

R⁸ представляет собой H, C₁₋₄-алкил;

R⁹ представляет собой H, галоген;

или его фармацевтически приемлемые соли.

В одном из воплощений R¹ представляет собой пиридинил, замещенный R³, R⁴ и R⁵.

В другом воплощении R³ представляет собой 4-9-членный гетероциклоалкил-окси, содержащий 1 кольцевой гетероатом O, или 4-9-членный гетероциклоалкил-C₁₋₄-алкокси.

В другом воплощении R⁴ представляет собой ди-C₁₋₄-алкиламино, гало-C₁₋₄-алкил, C₃₋₈-циклоалкил или галоген.

В другом воплощении R⁴ представляет собой C₃₋₈-циклоалкил.

В другом воплощении R⁵ представляет собой H.

В другом воплощении A представляет собой -N-.

В другом воплощении W представляет собой -C(O)-.

В другом воплощении R² выбран из кольцевых систем B, H, M, O, Z, AI, AJ, AK, AL, AM, AN, AO, AQ и AT.

В другом воплощении R² представляет собой кольцевую систему AJ.

В другом воплощении m и n представляют собой 1, а p и q представляют собой 2.

Другое воплощение относится к соединениям формулы (I), R¹ представляет собой пиридинил, замещенный R³, R⁴ и R⁵;

A представляет собой -N-;

W представляет собой -C(O)-;

R² представляет собой кольцевую систему AJ;

R⁴ представляет собой C₃₋₈-циклоалкил;

R⁵ представляет собой H;

m и n представляют собой 1;

p и q представляют собой 2;

R⁹ представляет собой H;

или их фармацевтически приемлемым солям.

Другой аспект изобретения относится к конкретным соединениям, выбранным из

5-((3aS,6aS)-5-(5-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)никотиноил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)пиридин-2-сульфонамид;

6-((3aR,6aR)-5-(5-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)никотиноил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)пиридин-3-сульфонамид;

4-((3aS,6aS)-5-(5-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)никотиноил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)бензолсульфонамид;

4-((3aR,6aS)-5-(5-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)никотиноил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)бензолсульфонамид;

((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(2-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)метанон;

((3aS,6aS)-5-(3-циклопропил-4-(тетрагидрофуран-3-илокси)бензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанон;

((3aR,6aR)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(3-циклопропил-4-(тетрагидрофуран-3-илокси)фенил)метанон;

((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(5-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)пиридин-3-ил)метанон;

((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(5-циклопропил-6-(тетрагидрофуран-3-илокси)пиридин-3-ил)метанон;

((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(5-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-3-илокси)пиридин-3-ил)метанон;

((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(6-оксетан-3-илокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)метанон;

((3aS,6aS)-5-(5-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)никотиноил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанон;

4-((3aR,6aR)-5-(2-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-2-фторбензолсульфонамид;

2-хлор-4-((3aR,6aR)-5-(2-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)бензолсульфонамид;

4-((3aR,6aR)-5-(2-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-3-фторбензолсульфонамид;

((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-д]азепин-6(7H)-ил)(2-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)метанон;

4-((3aS,6aS)-5-(2-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)бензолсульфонамид;

4-((3aR,8aS)-6-(2-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)декагидропирроло[3,4-д]азепин-2-карбонил)бензолсульфонамид;

((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(5-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метанон;

((3aS,6aS)-5-(5-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)никотиноил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанон;

1-((3aS,6aS)-5-(2-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)пропан-1-он;

((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-д]азепин-6(2H)-ил)(3-циклопропил-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)фенил)метанон;

[illegible]

((3aR,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)метанон;

4-((3aR,6aS)-5-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)бензолсульфонамид;

((3aR,8aS)-6-(3-циклопропил-5-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)бензоил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанон;

((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(3-циклопропил-5-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)фенил)метанон;

6-((3aR,6aR)-5-(3-циклопропил-5-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)бензоил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)пиридин-3-сульфонамид;

6-((3aS,6aS)-5-(5-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)никотиноил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он;

6-((3aS,6aS)-5-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он;

6-((3aR,8aS)-6-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)декагидропирроло[3,4-d]азепин-2-карбонил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он;

6-(((3aS,6aS)-5-(5-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)никотиноил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он;

((3aS,6aS)-5-((1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(5-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)пиридин-3-ил)метанон;

((3aR,6aR)-5-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(6,7-дигидро-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-5(4H)-ил)метанон;

1-((3aR,6aR)-5-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)пиперидин-4-сульфонамид;

((3aR,8aS)-6-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)(6,7-дигидро-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-5(4H)-ил)метанон;

((3aR,8aS)-6-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)(3-гидрокси-4,5-дигидроизоксазоло[5,4-с]пиридин-6(7H)-ил)метанон;

(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-6-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-карбоксамида;

(3aR,8aS)-6-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)-N-((3-гидроксиизоксазол-5-ил)метил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-карбоксамида;

1H-триазол-4-илметил (3aS,8aR)-6-[2-циклопропил-6-(оксан-4-илметокси)пиридин-4-карбонил]-1,3,3a,4,5,7,8,8a-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2-карбоксилат;

5-((3aR,6aR)-5-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)пиридин-2-сульфонамид;

((3aR,8aS)-6-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)(4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанон;

((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(2-хлор-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)метанон;

((3aR,8aS)-6-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)((S)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанон;

и их фармацевтически приемлемые соли.

Еще один аспект изобретения относится к конкретным соединениям, выбранным из:

5-((3aS,6aS)-5-(5-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)никотиноил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)пиридин-2-сульфонамид;

6-((3aR,6aR)-5-(5-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)никотиноил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)пиридин-3-сульфонамид;

4-((3aS,6aS)-5-(5-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)никотиноил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)бензолсульфонамид;

4-((3aR,6aS)-5-(5-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)никотиноил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)бензолсульфонамид;

((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(2-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)метанон;

((3aS,6aS)-5-(3-циклопропил-4-(тетрагидрофуран-3-илокси)бензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанон;

((3aR,6aR)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(3-циклопропил-4-(тетрагидрофуран-3-илокси)фенил)метанон;

((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(5-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)пиридин-3-ил)метанон;

((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(5-циклопропил-6-(тетрагидрофуран-3-илокси)пиридин-3-ил)метанон;

((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(5-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-3-илокси)пиридин-3-ил)метанон;

((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(5-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)пиридин-3-ил)метанон;

((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(6-(оксетан-3-илокси)-5-(трифтомметил)пиридин-3-ил)метанон;

((3aS,6aS)-5-(5-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)никотиноил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанон;

и их фармацевтически приемлемые соли.

Еще один аспект изобретения относится к конкретным соединениям, выбранным из

5-((3aS,6aS)-5-(5-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)никотиноил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)пиридин-2-сульфонамид;

((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(2-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)метанон;

((3aS,6aS)-5-(5-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)никотиноил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанон;

2-хлор-4-((3aR,6aR)-5-(2-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)бензолсульфонамид;

4-((3aR,6aR)-5-(2-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-3-фторбензолсульфонамид;

((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)(2-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)метанон;

5-((3aR,8aS)-6-(2-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)декагидропирроло[3,4-d]азепин-2-карбонил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он;

6-((3aR,8aS)-6-(2-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)декагидропирроло[3,4-d]азепин-2-карбонил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он;

6-((3aR,6aR)-5-(2-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)пиридин-3-сульфонамид;

((3aR,8aS)-6-(2-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанон;

((3aR,8aS)-6-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)(2-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)метанон;

6-((3aR,8aS)-6-(2-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)декагидропирроло[3,4-d]азепин-2-карбонил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он;

((3aR,8aS)-6-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)(6,7-дигидро-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]пиридин-5(4H)-ил)метанон;

((3aR,8aS)-6-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)(3-гидрокси-4,5-дигидроизооксазол[5,4-c]пиридин-6(7H)-ил)метанон;

и их фармацевтически приемлемые соли.

Еще один аспект изобретения относится к конкретным соединениям, выбранным из:

5-((3aS,6aS)-5-(5-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)никотиноил)октагидропирроло[3,4-c]пиррол-2-карбонил)пиридин-2-сульфонамид;

((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)метанон;

((3aS,6aS)-5-(5-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)никотиноил)гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанон;

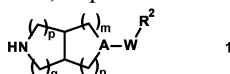
и их фармацевтически приемлемые соли.

Другим аспектом изобретения является применение соединения по изобретению в качестве ингибитора аутоаксина (АТХ).

Другим аспектом изобретения является фармацевтическая композиция для ингибирования аутоаксина, содержащая соединение по изобретению и терапевтически инертный носитель.

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

Соединения общей формулы (I) могут быть синтезированы из аминов-предшественников 1 и подходящих реагентов с использованием способов, хорошо известных в уровне техники



Ниже значения радикалов могут быть следующими:

R^6 и R^7 независимо выбраны из H или алкила;

R^{10} представляет собой H или алкил;

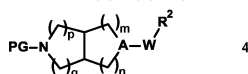
R^{11} , R^{12} и R^{13} независимо выбраны из H, алкила, алкокси, циклоалкила, циклоалкокси, галогена, галоалкила и циано.

Например, амин 1 взаимодействует с подходящей карбоновой кислотой формулы R^1 -COOH (2), приводя к соединению формулы (I). Взаимодействие проводят в присутствии связывающего агента, такого как 1,1'-карбонилдиимидазол, N,N'-дихлоргексилкарбодиимид, 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид, O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфат, O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфат или бром-трис-пирролидинофосфония гексафторфосфат, в апротонных растворителях, таких как дихлорметан, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, N-метилпирролидинон и их смеси, при температуре между -40 и 80°C в присутствии или без основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, 4-метилморфолин и/или 4-(диметиламино)пиридин.

Амин 1 также может взаимодействовать с подходящими ацилирующими реагентами, такими как ацилхлориды формулы R^1 -COCl (3), приводя к соединениям формулы (I). Взаимодействие проводят в растворителе, таком как дихлорметан, тетрагидрофуран или N,N-диметилформамид, в присутствии основания, такого как триэтиламин или 4-метилморфолин, при температуре между 0 и 80°C.

Карбоновые кислоты (2) и ацилгалиды (3) являются коммерчески доступными или могут быть получены, как здесь описано или в литературе.

Амины общей формулы 1 синтезируют из подходящим образом защищенных предшественников 4



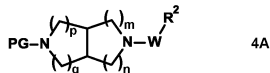
Подходящими защитными группами (PG) являются трет-бутоксикарбонил или бензилоксикарбонил. Депротекция промежуточных соединений 4 может проводиться с использованием способов и реагентов, известных в уровне техники.

Например, в случае когда PG представляет собой бензилоксикарбонил, депротекция может проводиться посредством гидрогенизации при давлении между 1 и 100 бар в присутствии подходящего ката-

лизатора, такого как палладий на активированном угле, при температуре между 20 и 150°C в растворителях, таких как метанол или этанол.

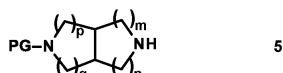
Альтернативно, в случае, когда PG представляет собой трет-бутоксикарбонил, депротекция может проводиться в присутствии подходящей кислоты, например соляной кислоты или трифторуксусной кислоты, в растворителе, таком как вода, 2-пропанол, дихлорметан или 1,4 диоксан, при температуре между 0 и 30°C.

Промежуточные соединения 4, где A представляет собой N представлены общей структурой 4A



PG представляет собой подходящую защитную группу, например трет-бутоксикарбонил или бензильоксикарбонил.

Промежуточные соединения 4A могут быть получены из аминов-предшественников общей формулы 5 посредством взаимодействия с подходящими реагентами с использованием способов, известных в уровне техники



Например, соединение 5 взаимодействует с алкилирующим агентом общей формулы $X-CR^6R^7-R^2$ (6), где X представляет собой уходящую группу, такую как Cl, Br, I, или OSO_2CH_3 , приводя к 4A, где W представляет собой $-CR^6R^7-$. Эта реакция проводится в растворителе, таком как тетрагидрофуран или N,N-диметилформамид, в присутствии основания, например триэтиламина или карбоната калия, при температуре между 0 и 100°C.

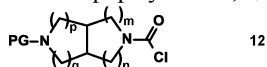
Альтернативно, для соединений формулы 4A, где W представляет собой $-CR^6R^7-$, R^6 представляет собой водород, алкил или циклоалкил, и R^7 представляет собой H, амин 5 взаимодействует с альдегидами или кетонами общей формулы $R^6-C(O)-R^2$ (7) в реакции восстановительного аминирования, приводя к 4A. Эта реакция проводится в присутствии подходящего восстанавливающего агента, например борогидрида натрия или триацетоксиборогидрида натрия, в растворителе, таком как метанол, уксусная кислота, тетрагидрофуран, 1,2-дихлорэтан или их смеси, при температуре между 0 и 50°C.

Альтернативно, амин 5 взаимодействует с подходящей карбоновой кислотой формулы R^2-COOH (8), приводя к соединениям формулы 4A, где W представляет собой $-C(O)-$. Взаимодействие проводят в присутствии связывающего агента, такого как 1,1'-карбонилдиимидазол, N,N'-дициклогексилкарбодиимид, 1-(3-диметиламинопропил)-3-этил-карбодиимида гидрохлорид, O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат, O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат или бром-трис-пирролидинофосфония гексафторфосфат, в апротонных растворителях, таких как дихлорметан, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, N-метилпирролидинон и их смеси, при температуре между -40 и 80°C в присутствии или без основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, 4-метилморфолин и/или 4-(диметиламино)пиридин.

Альтернативно, амин 5 взаимодействует с подходящим сульфонилхлоридом формулы R^2-SO_2Cl (9), приводя к соединениям формулы 4A, где W представляет собой $-S(O)_2-$. Взаимодействие проводят в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, ацетонитрил, ацетон, вода или их смеси, в присутствии основания, например триэтиламина, диизопропилэтиламина, пиридина, гидрокарбоната калия, карбоната калия, при температуре между 0°C и точкой кипения растворителя или смеси растворителей.

Альтернативно, амин 5 взаимодействует с подходящим N-(хлоркарбонил)амином формулы $R^2-N(R^{10})-C(O)-Cl$ (10A), приводя к соединениям формулы 4A, где W представляет собой $-C(O)-NR^{10}-$, или с изоцианатом формулы R^2-NCO (11), приводя к соединениям формулы 4A, где W представляет собой $-C(O)-NR^{10}-$, и R^{10} представляет собой H.

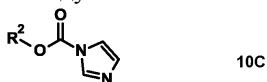
Альтернативно, амин 5 взаимодействует с фосгеном или фосгеновым эквивалентом (дифосген, трифосген) в присутствии основания (например, пиридина, триэтиламина) в растворителе, таком как дихлорметан или тетрагидрофуран, с получением соответствующего N-(хлоркарбонил)амин формулы 12, который затем взаимодействует с амином формулы $HN(R^{10})R^2$ (13), в присутствии основания, такого как триэтиламин или диизопропилэтиламин, в растворителе, таком как дихлорметан, тетрагидрофуран, или N,N-диметилформамид, приводя к соединениям формулы 4A, где W представляет собой $-C(O)-NR^{10}-$.



Альтернативно, амин 5 взаимодействует с фосгеном или фосгеновым эквивалентом (дифосген, трифосген) в присутствии основания (например, пиридина, триэтиламина) в растворителе, таком как дихлорметан или тетрагидрофуран, с получением соответствующего N-(хлоркарбонил)амин формулы 12, который затем взаимодействует с аминами формулы H-O, H-P, H-Q, H-R, H-T, H-U, H-V, H-X, H-AA, H-AI или H-AO, в присутствии основания, такого как триэтиламин или диизопропилэтиламин, в растворителе, таком как дихлорметан, тетрагидрофуран или N,N-диметилформамид, приводя к соединениям фор-

мулы 4А, где W представляет собой -C(O)-, и R² представляет собой O, P, Q, R, T, U, V, X, AA, AI или АО.

Альтернативно, амин 5 взаимодействует с подходящим хлорформиатом формулы R²-O-C(O)-Cl (10В) или с имидазол-1-карбоксилатным эфиром (10С), приводя к соединениям формулы 4А, где W представляет собой -C(O)-O-. Взаимодействие проводят в подходящем растворителе, например ацетонитриле или N,N-диметилформамиде, возможно в присутствии основания, например диизопропилэтиламина или триэтиламина, при температуре между 0 и 100°C



Хлорформиаты 10В являются коммерчески доступными или могут быть получены из соответствующих спиртов формулы R²-OH посредством взаимодействия с фосгеном или фосгеновым эквивалентом (например, дифосген, трифосген), как здесь описано или в литературе.

Имидазол-1-карбоксилатные эфиры 10С могут быть получены из соответствующих спиртов формулы R²-OH посредством взаимодействия с 1,1'-карбонилдиимидазолом, как здесь описано или в литературе.

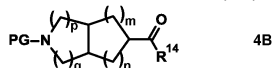
N-(Хлоркарбонил)амины 12 синтезируют из соответствующих аминов 13 посредством взаимодействия с фосгеном или фосгеновым эквивалентом (дифосген, трифосген), как описано в литературе.

Изоцианаты 11 являются коммерчески доступными или могут быть получены из соответствующих аминов формулы R²-NH₂ посредством взаимодействия с фосгеном или фосгеновым эквивалентом (например, дифосген, трифосген, 1,1'-карбонилдиимидазол), как описано в литературе.

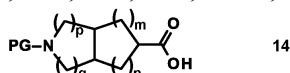
N-(Хлоркарбонил)амины 10А являются коммерчески доступными или могут быть получены из соответствующих аминов формулы HN(R¹⁰)R² (13) посредством взаимодействия с фосгеном или фосгеновым эквивалентом (например, дифосген, трифосген, 1,1'-карбонилдиимидазол), как здесь описано или в литературе.

Амины 5, алкилирующие агенты 6, альдегиды/кетоны 7, карбоновые кислоты 8, сульфонилхлориды 9, изоцианаты 11 и амины 13 являются коммерчески доступными или могут быть синтезированы, как здесь описано или в литературе.

Карбаматы 4, где А представляет собой СН, а W представляет собой -C(O)-N(R¹⁰), представлены общей формулой 4В, где R¹⁴ представляет собой N(R¹⁰)R². Карбаматы 4, где А представляет собой СН, W представляет собой -C(O)-, и R² представляет собой O, P, Q, R, T, U, V, X, AA, AI или АО, также представлены общей формулой 4В, где R¹⁴ представляет собой O, P, Q, R, T, U, V, X, AA, AI или АО



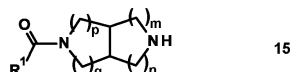
Амид 4В получают из карбоновой кислоты 14 посредством реакции связывания с амином формулы HN(R¹⁰)R² (13), Н-О, Н-Р, Н-Q, Н-Р, Н-Т, Н-У, Н-В, Н-Х, Н-АА, Н-АИ или Н-АО



Взаимодействие проводят в присутствии связывающего агента, такого как 1,1'-карбонилдиимидазол, N,N-дициклогексилкарбодиимид, 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид, О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфат, О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфат или бром-трис-пирролидинофосфония гексафторфосфат, в апротонных растворителях, таких как дихлорметан, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, N-метилпирролидинон и их смеси, при температуре между -40 и 80°C в присутствии или без основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, 4-метилморфолин и/или 4-(диметиламино)пиридин.

Карбоновые кислоты 14 являются коммерчески доступными или могут быть получены, как описано в литературе.

Соединения формулы (I), где А представляет собой N, могут быть получены из аминов-предшественников общей формулы 15 посредством взаимодействия с подходящими реагентами с использованием способов, известных в уровне техники



Например, амин формулы 15 взаимодействует с алкилирующим агентом общей формулы X-CR⁶R⁷-R² (6), где X представляет собой уходящую группу, такую как Cl, Br, I, или OSO₂CH₃, приводя к соединениям формулы (I), где А представляет собой N, и W представляет собой -CR⁶R⁷-. Эта реакция проводится в растворителе, таком как тетрагидрофуран или N,N-диметилформамид, в присутствии основания, например триэтиламина или карбоната калия, при температуре между 0 и 100°C.

Альтернативно, амин формулы 15 взаимодействует с альдегидами или кетонами общей формулы R⁶-C(O)-R² (16) в реакции восстановительного аминирования, приводя к соединениям формулы (I), где А

представляет собой N, W представляет собой $-CR^6R^7-$, R^6 представляет собой водород, алкил или цикло-алкил, и R^7 представляет собой H. Эта реакция проводится в присутствии подходящего восстанавливающего агента, например борогидрида натрия или триацетоксиборогидрида натрия, в растворителе, таком как метанол, уксусная кислота, тетрагидрофуран, 1,2-дихлорэтан или их смеси, при температуре между 0 и 50°C.

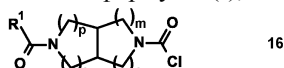
Альтернативно, амин 15 взаимодействует с подходящей карбоновой кислотой формулы R^2-COOH (8), приводя к соединениям формулы (I), где A представляет собой N, а W представляет собой $-C(O)-$. Взаимодействие проводят в присутствии связывающего агента, такого как 1,1'-карбонилдиимидазол, N,N'-дициклогексилкарбодиимид, 1-(3-диметиламинопропил)-3-этил-карбодиимида гидрохлорид, O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат, O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат или бром-трис-пирролидинофосфония гексафторфосфат, в апротонных растворителях, таких как дихлорметан, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, N-метилпирролидинон и их смеси, при температуре между -40 и 80°C в присутствии или без основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, 4-метилморфолин и/или 4-(диметиламино)пиридин.

Альтернативно, амин 15 взаимодействует с подходящим сульфонилхлоридом формулы R^2-SO_2Cl (9), приводя к (I), где A представляет собой N, а W представляет собой $-S(O_2)-$. Взаимодействие проводят в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, ацетонитрил, ацетон, вода или их смеси, в присутствии основания, например триэтиламина, диизопропилэтиламина, пиридина, гидрокарбоната калия, карбоната калия, при температуре между 0°C и точкой кипения растворителя или смеси растворителей.

Альтернативно, амин 15 взаимодействует с подходящим N-(хлоркарбонил)амином формулы $R^2-N(R^{10})-C(O)-Cl$ (10A), приводя к соединениям формулы (I), где W представляет собой $-C(O)-NR^{10}-$, или с изоцианатом формулы R^2-NCO (11), приводя к соединениям формулы (I), где W представляет собой $-C(O)-NR^{10}-$, и R^{10} представляет собой H. Взаимодействие проводят в подходящем растворителе, например ацетонитриле или N,N-диметилформамиде, возможно в присутствии основания, например диизопропилэтиламина или триэтиламина, при температуре между 0 и 100°C.

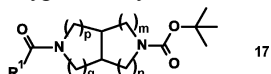
Альтернативно, амин 15 взаимодействует с подходящим хлорформиатом формулы $R^2-O-C(O)-Cl$ (10B) или с имидазол-1-карбоксилатным эфиром (10C), приводя к соединениям формулы (I), где W представляет собой $-C(O)-O-$. Взаимодействие проводят в подходящем растворителе, например ацетонитриле или N,N-диметилформамиде, возможно в присутствии основания, например диизопропилэтиламина или триэтиламина, при температуре между 0 и 100°C.

Альтернативно, амин 15 взаимодействует с фосгеном или фосгеновым эквивалентом (дифосген, трифосген) в присутствии основания (например, пиридина, триэтиламина) в растворителе, таком как дихлорметан или тетрагидрофуран, с получением соответствующего N-(хлоркарбонил)амин формулы 16, который затем взаимодействует с амином формулы $HN(R^{10})R^2$ (13), в присутствии основания, такого как триэтиламин или диизопропилэтиламин, в растворителе, таком как дихлорметан, тетрагидрофуран или N,N-диметилформамид, приводя к соединениям формулы (I), где W представляет собой $-C(O)-NR^{10}-$

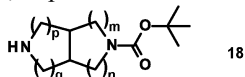


Альтернативно, амин 15 взаимодействует с фосгеном или фосгеновым эквивалентом (дифосген, трифосген) в присутствии основания (например, пиридина, триэтиламина), в растворителе, таком как дихлорметан или тетрагидрофуран, с получением соответствующего N-(хлоркарбонил)амин формулы 16, который затем взаимодействует с аминами формулы H-O, H-P, H-Q, H-R, H-T, H-U, H-V, H-X, H-AA, H-AI или H-AO, в присутствии основания, такого как триэтиламин или диизопропилэтиламин, в растворителе, таком как дихлорметан, тетрагидрофуран или N,N-диметилформамид, приводя к соединениям формулы (I), где W представляет собой $-C(O)-$, и R^2 представляет собой O, P, Q, R, T, U, V, X, AA, AI или AO.

Амины 15 могут быть синтезированы из их трет-бутилкарбаматных производных формулы 17 посредством депротекции карбамата. Депротекция может проводиться в присутствии подходящей кислоты, например соляной кислоты или трифторуксусной кислоты, в растворителе, таком как вода, 2-пропанол, дихлорметан или 1,4 диоксан, при температуре между 0 и 30°C



Трет-бутилкарбаматы 17 могут быть синтезированы из аминов-предшественников формулы 18 и подходящих реагентов, используя способы, хорошо известные в уровне техники



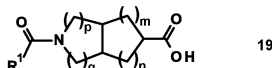
Например, амин 18 взаимодействует с подходящей карбоновой кислотой формулы R^1-COOH (2), приводя к соединениям формулы 17. Взаимодействие проводят в присутствии связывающего агента, та-

кого как 1,1'-карбонилдиимидазол, N,N-дициклогексилкарбодиимид, 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид, О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат, О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат или бромо-трис-пирролидинофосфония гексафторфосфат, в апротонных растворителях, таких как дихлорметан, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, N-метилпирролидинон и их смеси, при температуре между -40 и 80°C в присутствии или без основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, 4-метилморфолин и/или 4-(диметиламино)пиридин.

Амин 18 также может взаимодействовать с подходящими ацилирующими реагентами, такими как ацилхлориды, формулы $R^1\text{-COCl}$ (3) с получением соединений формулы 17. Взаимодействие проводят в растворителе, таком как дихлорметан, тетрагидрофуран или N,N-диметилформамид, в присутствии основания такого как триэтиламин или 4-метилморфолин, при температуре между 0 и 80°C.

Амины формулы 18 являются коммерчески доступными или могут быть получены, как здесь описано или в литературе.

Соединения формулы (I), где А представляет собой CH, и W представляет собой -C(O)-NR^{10} , могут быть получены из карбоновых кислот-предшественников общей формулы 19 посредством взаимодействия с подходящими аминными реагентами общей формулы $\text{HN(R}^{10})\text{R}^2$. Аналогично, соединения формулы (1), где А представляет собой CH, W представляет собой C(O), и R^2 представляет собой O, P, Q, R, T, U, V, X, AA, AI или AO, могут быть получены из карбоновых кислот-предшественников общей формулы 19 посредством взаимодействия с подходящими аминными реагентами общей формулы H-O, H-P, H-Q, H-R, H-T, H-U, H-V, H-X, H-AA, H-AI или H-AO с использованием способов, известных в уровне техники

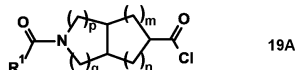


Например, эта реакция проводится в присутствии связывающего агента, такого как 1,1'-карбонилдиимидазол, N,N'-дициклогексилкарбодиимид, 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид, О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат, О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат или бромо-трис-пирролидинофосфония гексафторфосфат, в апротонных растворителях, таких как дихлорметан, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, N-метилпирролидинон и их смеси, при температуре между -40 и 80°C в присутствии или без основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, 4-метилморфолин и/или 4-(диметиламино)пиридин.

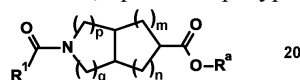
Соединения формулы (I), где А представляет собой CH, а W представляет собой -C(O)-O , могут быть получены из карбоновых кислот-предшественников общей формулы 19 посредством взаимодействия с подходящими спиртами общей формулы $R^2\text{-OH}$ с использованием способов, известных в уровне техники.

Например, эта реакция проводится в присутствии связывающего агента, такого как 1,1'-карбонилдиимидазол, N,N'-дициклогексилкарбодиимид, 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид, О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат, О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат или бромо-трис-пирролидинофосфония гексафторфосфат, в апротонных растворителях, таких как дихлорметан, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, N-метилпирролидинон и их смеси, при температуре между -40 и 80°C в присутствии или без основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, 4-метилморфолин и/или 4-(диметиламино)пиридин.

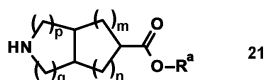
Альтернативно, взаимодействие проводят в две стадии, где карбоновая кислота 19 сначала конвертируется в хлорангидрид 19А, с использованием способов и реагентов, известных из уровня техники, например тионилхлорид или оксалилхлорид. Хлорангидрид 19А затем взаимодействует со спиртом $R^2\text{-OH}$ в подходящем растворителе, например дихлорметане или ацетонитриле, возможно в присутствии катализатора, например пиридина или 4-(диметиламино)пиридина, при температуре между -40 и 100°C



Карбоновые кислоты 19 могут быть получены из соответствующих эфирных предшественников 20, где R^a представляет собой низший алкил, например метил или этил, с использованием способов и реагентов, известных в уровне техники. Например, взаимодействие проводят в присутствии основания, например гидроксида калия, гидроксида натрия или гидроксида лития, в растворителях, таких как вода, метанол, этанол, тетрагидрофуран или их смеси, при температуре между 20 и 100°C



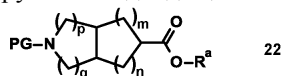
Соединения формулы 20 могут быть синтезированы из аминов-предшественников формулы 21 и подходящих реагентов, используя способы, хорошо известные в уровне техники



Например, амин 21 взаимодействует с подходящей карбоновой кислотой формулы $R^1\text{-COOH}$ (2), приводя к соединениям формулы 20. Взаимодействие проводят в присутствии связывающего агента, такого как 1,1'-карбонилдиимидазол, N,N'-дициклогексилкарбодиимид, 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид, O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфат, O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфат или бромо-трис-пирролидинофосфония гексафторфосфат, в апротонных растворителях, таких как дихлорметан, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, N-метилпирролидинон и их смеси, при температуре между -40 и 80°C в присутствии или без основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, 4-метилморфолин и/или 4-(диметиламино)пиридин.

Амин 21 также может взаимодействовать с подходящими ацилирующими реагентами, такими как ацилхлориды, формулы $R^1\text{-COCl}$ (3), приводя к соединениям формулы 20. Взаимодействие проводят в растворителе, таком как дихлорметан, тетрагидрофуран или N,N-диметилформамид, в присутствии основания, такого как триэтиламин или 4-метилморфолин, при температуре между 0 и 80°C .

Амины общей формулы 21 синтезируют из подходяще замещенных предшественников 22



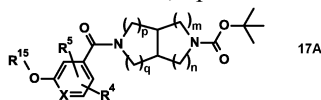
Подходящими защитными группами (PG) являются трет-бутоксикарбонил или бензилоксикарбонил. Депротекция промежуточных соединений 22 может проводиться с использованием способов и реагентов, известных в уровне техники.

Например, в случае когда PG представляет собой бензилоксикарбонил, депротекция может проводиться посредством гидрогенизации при давлении между 1 и 100 бар в присутствии подходящего катализатора, такого как палладий на активированном угле, при температуре между 20 и 150°C в растворителях, таких как метанол или этанол.

Альтернативно, в случае, когда PG представляет собой трет-бутоксикарбонил, депротекция может проводиться в присутствии подходящей кислоты, например соляной кислоты или трифторуксусной кислоты, в растворителе, таком как вода, 2-пропанол, дихлорметан или 1,4 диоксан, при температуре между 0 и 30°C .

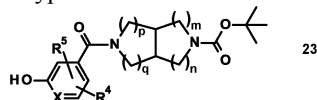
Эфиры 22, где R^a представляет собой метил или этил, получают из карбоновых кислот 14 с использованием способов и реагентов, известных в уровне техники. Например, соединение 14 алкилируют метилиодидом или этилбромидом в присутствии основания, например карбоната калия, в растворителе, таком как N,N-диметилформамид, при -20 и 30°C , приводя к метиловому или этиловому эфирам 22 соответственно.

Трет-бутилкарбаматы 17, где R^1 представляет собой замещенный $R^3\text{-C}(3)$ -фенил или замещенный $R^3\text{-C}(2)$ -пиридин-4-ил, и R^3 представляет собой $O\text{-R}^{15}$, представлены общей формулой 17A



R^{15} представляет собой гетероциклоалкил или гетероциклил, X представляет собой CH или N, R^4 , R^5 , m, n, p, q являются такими, как описано выше.

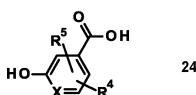
Соединения формулы 17A также могут быть получены из фенола или пиридинола 23, используя способы и реагенты, хорошо известные в уровне техники



Например, соединение 23 алкилируют подходящим алкилирующим агентом формулы $R^{15}\text{-X}$, где X представляет собой уходящую группу, например Br или I, приводя к соединениям 17A. Взаимодействие проводят в присутствии основания, например карбоната калия, в растворителе, таком как ацетон, ацетонитрил или N,N-диметилформамид, при температуре между 20°C и точкой кипения растворителя.

Алкилирующие агенты $R^{15}\text{-X}$ являются коммерчески доступными или могут быть получены, как здесь описано или в литературе.

Соединение формулы 23 может быть получено из амина 18 и карбоновой кислоты 24, используя способы и реагенты, хорошо известные в уровне техники

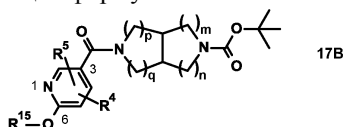


Например, амин 18 взаимодействует с карбоновой кислотой 24, приводя к соединениям формулы 23. Взаимодействие проводят в присутствии связывающего агента, такого как 1,1'-карбонилдиимидазол,

N,N'-дициклогексилкарбодиимид, 1-(3-диметиламинопропил)-3-этил-карбодиимида гидрохлорид, О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат, О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат или бром-трис-пирролидинофосфония гексафторфосфат, в апротонных растворителях, таких как дихлорметан, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, N-метилпирролидинон и их смеси, при температуре между -40 и 80°C в присутствии или без основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, 4-метилморфолин и/или 4-(диметиламино)пиридин.

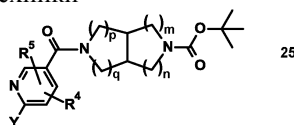
Карбоновые кислоты 24 являются коммерчески доступными или могут быть получены, как здесь описано или в литературе.

Трет-бутилкарбаматы 17, где R¹ представляет собой замещенный R³-C(6)-пиридин-3-ил, и R³ представляет собой O-R¹⁵, представлены общей формулой 17B



R¹⁵ представляет собой гетероциклоалкил или гетероциклил, R⁴, R⁵, m, n, p, q являются такими, как описано выше.

Соединения формулы 17B также могут быть получены из галопиридина 25, используя способы и реагенты, хорошо известные в уровне техники

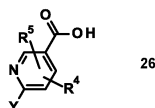


Y представляет собой галоген, например F, Cl, Br, или I, R⁴, R⁵, m, n, p, q являются такими, как описано выше.

Например, соединение 25 взаимодействует с подходящим спиртом формулы R¹⁵-ОН, приводя к соединениям 17B. Взаимодействие проводят в присутствии основания, например гидроксида калия или карбоната калия, в растворителе, таком как N,N-диметилформамид или диметилсульфоксид, при температуре между -70 и 150°C.

Спирты R¹⁵-ОН являются коммерчески доступными или могут быть получены, как здесь описано или в литературе.

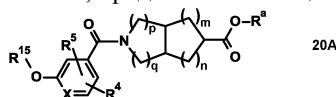
Соединение формулы 25 может быть получено из амина 18 и карбоновой кислоты 26, используя способы и реагенты, хорошо известные в уровне техники



Например, амин 18 взаимодействует с карбоновой кислотой 26, приводя к соединениям формулы 25. Взаимодействие проводят в присутствии связывающего агента, такого как 1,1'-карбонилдиимидазол, N,N'-дициклогексилкарбодиимид, 1-(3-диметиламинопропил)-3-этил-карбодиимида гидрохлорид, О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат, О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат или бром-трис-пирролидинофосфония гексафторфосфат, в апротонных растворителях, таких как дихлорметан, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, N-метилпирролидинон и их смеси, при температуре между -40 и 80°C в присутствии или без основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, 4-метилморфолин и/или 4-(диметиламино)пиридин.

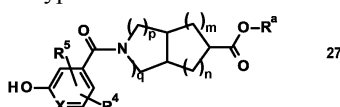
Карбоновые кислоты 26 являются коммерчески доступными или могут быть получены, как здесь описано или в литературе.

Эфиры 20, где R¹ представляет собой замещенный R³-C(3)-фенил или замещенный R³-C(2)-пиридин-4-ил, и R³ представляет собой O-R¹⁵, представлены общей формулой 20A



R¹⁵ представляет собой гетероциклоалкил или гетероциклил, X представляет собой СН или N, R^a представляет собой низший алкил, например метил или этил, R⁴, R⁵, m, n, p, q являются такими, как описано выше.

Соединения формулы 20A также могут быть получены из фенола или пиридинола 27, используя способы и реагенты, хорошо известные в уровне техники

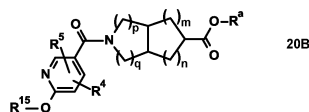


Например, соединение 27 алкилируют подходящим алкилирующим агентом формулы R¹⁵-X, где X

представляет собой уходящую группу, например Br или I, приводя к соединениям 20А. Взаимодействие проводят в присутствии основания, например карбоната калия, в растворителе, таком как ацетон, ацетонитрил или N,N-диметилформамид, при температуре между 20°C и точкой кипения растворителя.

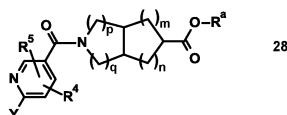
Соединение формулы 27 может быть получено из амина 18, используя способы и реагенты, хорошо известные в уровне техники. Например, амин 18 взаимодействует с карбоновой кислотой 24, приводя к соединениям формулы 27. Взаимодействие проводят в присутствии связывающего агента, такого как 1,1'-карбонилдиимидазол, N,N'-дициклогексилкарбодиимид, 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид, O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфат, O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфат или бромо-трис-пирролидинофосфония гексафторфосфат, в апротонных растворителях, таких как дихлорметан, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, N-метилпирролидинон и их смеси, при температуре между -40 и 80°C в присутствии или без основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, 4-метилморфолин и/или 4-(диметиламино)пиридин.

Эфиры 20, где R¹ представляет собой R³-C(6)-замещенный пиридин-3-ил, и R³ представляет собой O-R¹⁵, представлены общей формулой 20В



R¹⁵ представляет собой гетероциклоалкил или гетероцикл, R^a представляет собой низший алкил, например метил или этил, R⁴, R⁵, m, n, p, q являются такими, как описано выше.

Соединения формулы 20В также могут быть получены из галопиридина 28, используя способы и реагенты, хорошо известные в уровне техники

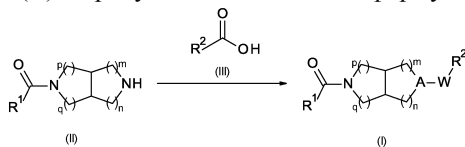


Y представляет собой галоген, например F, Cl, Br или I, R^a представляет собой низший алкил, например метил или этил, R⁴, R⁵, m, n, p, q являются такими, как описано выше.

Например, соединение 28 взаимодействует с подходящим спиртом формулы R¹⁵-ОН, приводя к соединениям 20В. Взаимодействие проводят в присутствии основания, например гидроксида калия или карбоната калия, в растворителе, таком как N,N-диметилформамид или диметилсульфоксид, при температуре между -70 и 150°C.

Соединение формулы 28 может быть получено из амина 18, используя способы и реагенты, хорошо известные в уровне техники. Например, амин 18 взаимодействует с карбоновой кислотой 26, приводя к соединениям формулы 28. Взаимодействие проводят в присутствии связывающего агента, такого как 1,1'-карбонилдиимидазол, N,N'-дициклогексилкарбодиимид, 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид, O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфат, O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфат или бромо-трис-пирролидинофосфония гексафторфосфат, в апротонных растворителях, таких как дихлорметан, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, N-метилпирролидинон и их смеси, при температуре между -40 и 80°C в присутствии или без основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, 4-метилморфолин и/или 4-(диметиламино)пиридин.

Далее описан способ получения соединения формулы (I), как определено выше, содержащий взаимодействие соединения формулы (II) в присутствии соединения формулы (III)



где R¹, R², m, n, p, q являются такими, как определено выше, A представляет собой -N-, а W представляет собой -C(O)-.

В частности, в присутствии связывающего агента, такого как 1,1'-карбонилдиимидазол, N,N'-дициклогексилкарбодиимид, 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид, O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфат, O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфат или бромо-трис-пирролидинофосфония гексафторфосфат, в частности O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфат, в апротонном растворителе, таком как дихлорметан, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, N-метилпирролидинон и их смеси, в частности N,N-диметилформамид, в присутствии или без основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, 4-метилморфолин и/или 4-(диметиламино)пиридин, предпочтительно в присутствии 4-метилморфолина и при температуре между -78°C и температурой кипения, в частности между -10°C и комнатной температурой.

Ранее упомянутые заболевания почек включают, без ограничения, острые повреждения почек и хроническую почечную болезнь с и без протеинурии, в том числе в терминальной стадии почечной недостаточности (ТПН). Более подробно, это включает сниженный клиренс креатинина и сниженную скорость клубочковой фильтрации, микроальбуминурию, альбуминурию и протеинурию, гломерулосклероз с расширением сетчатой мезангиальной матрицы с или без существенной гиперклеточности (в частности, диабетическая нефропатия и амилоидоз), фокальный тромбоз капилляров клубочков (в частности, тромботические микроангиопатии), общий фибриноидный некроз, ишемические поражения, злокачественный нефросклероз (такой как ишемическая ретракция, снижение почечного кровотока и почечная артериопатия), отечность и пролиферация интракапиллярных (эндотелиальных и мезангиальных) и/или экстракапиллярных клеток (серповидных), как при гломерулонефрите, фокальный сегментарный гломерулосклероз, IgA-нефропатии, васкулиты/системные заболевания, а также острое и хроническое отторжение трансплантата почки.

Заболевания печени включают, без ограничения, цирроз печени, застой печени, холестатическую болезнь печени, включая зуд, неалкогольный стеатогепатит и острое и хроническое отторжение трансплантата печени.

Воспалительные заболевания включают, без ограничения, артрит, остеоартрит, рассеянный склероз, системную красную волчанку, воспалительное заболевание кишечника, ненормальное нарушение эвакуации и т.д., а также воспалительные заболевания дыхательных путей, такие как идиопатический легочный фиброз (IPF), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) или хроническим бронхиальная астма.

Другие заболевания дыхательной системы включают, без ограничения, другие диффузные заболевания паренхимы легких различной этиологии, включая ятрогенный медикаментозный фиброз, фиброз, индуцированный профессиональной и/или окружающей средой, системные заболевания и васкулиты, гранулематозные заболевания (саркоидоз, аллергический альвеолит), коллагеноз сосудов, альвеолярный протеиноз, гранулематоз клеток Лангерганса, лимфангиолейомиоматоз, наследственные заболевания (синдром Германски-Пудлака, туберозный склероз, нейрофиброматоз, метаболические расстройства накопления, семейное интерстициальное заболевание легких), индуцированный радиацией фиброз, силикоз, индуцированный асбестом легочный фиброз или острый респираторный дистресс-синдром (РДСВ).

Заболевания нервной системы включают, без ограничения, невропатическую боль, шизофрению, нейровоспаление (например, астроглиоз), периферическую и/или вегетативную (диабетическую) невропатию и т.д.

Сосудистые заболевания включают, без ограничения, атеросклероз, тромботические сосудистые заболевания, а также тромботические микроангиопатии, пролиферативную артериопатию (такую как отек миоинтимальных клеток, окруженных муцинозным внеклеточным матриксом и шаровидное утолщение), атеросклероз, снижение податливости сосудов (например, жесткость, сниженная податливость желудочков и сниженная податливость сосудов), дисфункцию эндотелия и т.д.

Сердечно-сосудистые заболевания включают, без ограничения, острый коронарный синдром, ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда, артериальную и легочную гипертензию, нарушение сердечного ритма, такие как фибрилляция предсердий, инсульт и другие сосудистые повреждения.

Фиброзные заболевания включают, без ограничения, фиброз миокарда и сосудов, фиброз почек, фиброз печени, фиброз легких, фиброз кожи, склеродермию и инкапсулирующий перитонит.

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и эфиры могут применяться для лечения или профилактики фиброза органов или кожи.

Фиброзное заболевание представляет собой тубулоинтерстициальный фиброз или гломерулосклероз.

Фиброзное заболевание представляет собой безалкогольный стеатоз печени, фиброз печени или цирроз печени.

Фиброзное заболевание представляет собой идиопатический фиброз легких.

Рак и метастазы рака включают, без ограничения, рак молочной железы, рак яичников, рак легких, рак простаты, мезотелиомы, глиомы, рак печени, рак желудочно-кишечного тракта и их прогрессирование и метастатическая агрессивность.

Глазные заболевания включают, без ограничения, пролиферативную и непролиферативную (диабетическую) ретинопатию, сухую и влажную возрастную макулярную дегенерацию (ВМД), отек макулы, центральную артериальную/венозную окклюзию, травматическое повреждение, глаукому и т.д.

Метаболические заболевания включают, без ограничения, ожирение и диабет.

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и эфиры могут быть использованы для лечения или профилактики холестатического и нехолестатического хронического зуда.

Методики анализа.

Получение полноцепочечного аутоксина (АТХ) человека с и без гистидиновой метки (HIS TAG).

Клонирование аутоксина (АТХ-ENPP2).

кДНК получили из коммерческой тотальной РНК гематопозитических клеток человека и использовали в качестве шаблона в ПЦР с перекрывающимися праймерами для получения полноцепочечной ОРФ

ENPP2 человека с или без метки 3'-6xHis. Эти полноцепочечные вставки клонировали в вектор pcDNA3.1V5-His TOPO (Invitrogen). ДНК последовательность нескольких одиночных клонов была подтверждена. ДНК из корректного полноцепочечного клона использовали для трансфекции клеток Hek293 для верификации экспрессии белка. Последовательность кодируемого ENPP2 соответствует последовательности Swissprot Q13822 с или без дополнительной С-концевой метки 6xHis.

Ферментация АТХ.

Рекомбинантный белок получили крупномасштабной транзientной трансфекцией в 20 л биореакторах с контролируемым перемешиванием (Sartorius). В течение клеточного роста и трансфекции температура, скорость перемешивания, pH и концентрация растворенного кислорода поддерживались при 37°C, 120 об/мин, 7.1 и 30% DO соответственно. Клетки Freestyle 293-F (Invitrogen) культивировали в суспензии в среде Freestyle 293 (Invitrogen) и трансфицировали при приблизительно $1-1.5 \times 10^6$ клеток/мл с помощью вышеуказанной плазмидной ДНК с использованием X-tremeGENE Ro-1539 (коммерческий продукт, Roche Diagnostics) в качестве комплексообразующего реагента. Клетки подпитывали концентрированным питательным раствором (J Immunol Methods 194 (1996), 19, 1-199 (с. 193)) и индуцировали бутиратом натрия (2 мМ) через 72 ч после трансфекции и собирали через 96 ч после трансфекции. Экспрессию анализировали с помощью вестерн-блоттинга, ферментативного анализа и/или аналитической аффинной хроматографии на иммобилизованных ионах металла (IMAC). После охлаждения клеточной суспензии до 4°C посредством пропускания через теплообменник разделение клеток и стерилизующее фильтрование супернатанта проводили посредством фильтрации через фильтры Zeta Plus 60M02 E16 (Cuno) и Sartopore 2 XLG (Sartorius). Супернатант хранили при 4°C перед очисткой.

Очистка АТХ.

20 л культурального супернатанта кондиционировали для ультрафильтрации посредством добавления Brij 35 до конечной концентрации 0.02% и посредством доведения pH до 7.0 с использованием 1 М HCl. Затем супернатант сначала подвергали микрофильтрации через 0.2 мкм фильтр Ultran-Pilot Open Channel PES (Whatman) и затем сконцентрировали до 1 л через фильтр Ultran-Pilot Screen Channel PES с 30 kDa MWCO (Whatman). Перед IMAC хроматографией добавили NiSO_4 до конечной концентрации 1 мМ. Затем очищенный супернатант нанесли на колонку HisTrap (GE Healthcare), предварительно уравновешенную в 50 мМ Na_2HPO_4 pH 7.0, 0.5 М NaCl, 10% глицерин, 0.3% CHAPS, 0.02% NaN_3 . Колонку поэтапно промыли таким же буфером, содержащим 20, 40 и 50 мМ имидазола соответственно. Белок впоследствии элюировали с использованием линейного градиента до 0.5 М имидазола за 15 объемов колонки. Фракции, содержащие АТХ, объединили и сконцентрировали с помощью Amicon cell, оснащенным фильтровальной мембраной 30 kDa PES. Белок дополнительно очистили с помощью эксклюзионной хроматографии на Superdex S-200 (XK 26/100) (GE Healthcare) в 20 мМ BICINE pH 8.5, 0.15 М NaCl, 10% глицерин, 0.3% CHAPS, 0.02% NaN_3 . Конечный выход белка после очистки составил 5-10 мг АТХ на литр культурального супернатанта. Белок хранили при -80°C.

Анализ ингибирования фермента АТХ человека.

Ингибирование АТХ измеряли анализом гашения флуоресценции с использованием специфично меченого субстратного аналога (MR121 субстрат). Для получения этого субстрата MR121, BOC и TBS защищенный 6-аминогексановой кислоты (R)-3-(2-[3-(2-[2-(2-аминоэтоксид)этоксид]пропиониламино)этоксид]гидроксифосфорил)окси-2-гидрокси-пропиловый эфир (Ferguson et al., Org Lett 2006, 8 (10), 2023) метили с помощью MR121 флуорофора (CAS 185308-24-1, 1-(3-карбоксыпропил)-11-этил-1,2,3,4,8,9,10,11-октагидродипиридо[3,2-b:2',3'-i]феноксазин-13-иум) по свободному амину этаноламинового конца и затем, после депротекции, триптофаном со стороны аминогексановой кислоты.

Рабочие растворы для анализа готовили следующим образом: буфер для анализа (50 мМ Tris-HCl, 140 мМ NaCl, 5 мМ KCl, 1 мМ CaCl_2 , 1 мМ MgCl_2 , 0.01% Triton-X-100, pH 8.0; раствор АТХ: АТХ (человека, меченный гистидином) стоковый раствор (1.08 мг/мл в 20 мМ бicine, pH 8.5, 0.15 М NaCl, 10% глицерин, 0.3% CHAPS, 0.02% NaN_3) разбавили до 1.4-2.5x конечной концентрации в буфере для анализа; раствор субстрата MR121: стоковый раствор субстрата MR121 (800 мкМ MR121 субстрат в ДМСО) разбавили до 2-5x конечной концентрации в буфере для анализа.

Тестовые соединения (10 мМ сток в ДМСО, 8 мкл) приготовили в 384 луночных планшетах для образцов (Corning Costar#3655) и разбавили 8 мкл ДМСО. Построчные серийные разведения приготовили переносом 8 мкл раствора соединения в следующий ряд до ряда О. Растворы соединений и контроля перемешивали пять раз и 2 мкл перенесли в 384 луночные планшеты для анализа (Corning Costar # 3702). Затем добавили 15 мкл 41.7 нМ раствора АТХ (30 нМ конечная концентрация), перемешали пять раз и затем инкубировали в течение 15 мин при 30°C. Добавили 10 мкл субстрата MR121 (1 мкМ конечная концентрация), смешали 30 раз и затем инкубировали в течение 15 мин при 30°C. Затем измеряли флуоресценцию каждый 2 мин в течение 1 ч (планшетный визуальный многорежимный ридер Perkin Elmer); интенсивность света: 2.5%; время экспозиции: 1.4 с, фильтр: Fluor_630/690 nm) и из этих считываний рассчитывали значения IC_{50} .

Пример	IC ₅₀ (мкМ)
1	0.029
1.01	0.017
1.02	0.022
1.03	0.009
1.04	0.008
1.05	0.006
1.06	0.007
1.07	0.007
1.08	0.02
1.09	0.005
1.10	0.008
1.11	0.015
1.12	0.009
1.13	0.003
1.14	0.009
1.15	0.032
1.16	0.006
1.17	0.019
1.18	0.004
1.19	0.007
1.2	0.014
5.03	0.01
5.04	0.007

Пример	IC ₅₀ (мкМ)
1.21	0.005
1.22	0.014
1.23	0.013
2	0.091
2.01	0.003
2.02	0.017
2.03	0.01
2.04	0.04
2.05	0.0105
2.06	0.0045
2.07	0.01
2.08	0.0685
2.09	0.02
2.1	0.003
2.11	0.009
2.12	0.011
2.13	0.01
2.14	0.006
2.15	0.012
2.16	0.017
2.17	0.009
5.05	0.006
6	0.005

Пример	IC ₅₀ (мкМ)
2.18	0.01
2.19	0.01
2.20	0.04
2.21	0.006
2.22	0.01
2.23	0.005
2.24	0.011
2.25	0.017
2.26	0.014
2.27	0.019
2.28	0.007
2.29	0.007
2.3	0.005
3	0.025
3.01	0.012
3.02	0.025
4	0.019
4.01	0.039
5	0.016
5.01	0.016
5.02	0.007
7	0.006

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли или эфиры, как здесь описано, обладают значениями IC₅₀ между 0.00001 и 1000 мкМ, конкретные соединения обладают значениями IC₅₀ между 0.0005 и 500 мкМ, дополнительные конкретные соединения обладают значениями IC₅₀ между 0.0005 и 50 мкМ, более конкретные соединения обладают значениями IC₅₀ между 0.0005 и 5 мкМ. Эти результаты были получены с использованием ферментативного анализа, описанного выше.

Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли могут применяться в качестве лекарственных средств (например, в форме фармацевтических препаратов). Фармацевтические препараты могут вводиться внутрь, например, перорально (например, в форме таблеток, покрытых оболочкой таблеток, драже, твердых и мягких желатиновых капсул, растворов, эмульсий или суспензий), назально (например в виде назальных спреев), ректально (например, в форме суппозитория) или местно через глаза (например, в виде растворов, мазей, гелей или водорастворимых полимерных вкладок). Однако введение может быть выполнено парентерально, например внутримышечно, внутривенно или интритивно (например, в форме стерильных растворов для инъекций).

Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли могут производиться вместе с фармацевтически инертными, неорганическими или органическими адьювантами для изготовления таблеток, покрытых оболочкой таблеток, драже, твердых желатиновых капсул, растворов для инъекций или композиций для местного применения. Лактоза, кукурузный крахмал или его производные, тальк, стеариновая кислота или ее соли и т.д. могут применяться, например, в качестве адьювантов для таблеток, драже и твердых желатиновых капсул.

Подходящими адьювантами для мягких желатиновых капсул являются, например, растительные масла, разновидности воска, жиры, полужидкие вещества и жидкие полиолы и т.д.

Подходящими адьювантами для производства растворов и сиропов являются, например, вода, полиолы, сахароза, инвертированный сахар, глюкоза и т.д.

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

Подходящими адьювантами для суппозитория являются, например, натуральные или гидрогенизированные масла, разновидности воска, жиры, полужидкие и жидкие полиолы и т.д.

Подходящими адьювантами для топикальных глазных композиций являются, например, вода, цик-

лодекстрины, маннит или множество других носителей и эксципиентов, известных в данной области техники.

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

Кроме того, фармацевтические препараты могут содержать консерванты, солюбилизаторы, повышающие вязкость вещества, стабилизаторы, увлажняющие средства, эмульгаторы, подсластители, красители, ароматизаторы, соли для регулирования осмотического давления, буферные вещества, маскирующие агенты и антиоксиданты. Они также могут содержать другие терапевтически ценные вещества.

Доза может варьировать в широком диапазоне и будет, естественно, подбираться в соответствии с индивидуальными требованиями в каждом конкретном случае. В общем, в случае перорального введения подходящей дневной дозой для одного человека будет приблизительно от 0,1 до 20 мг на кг массы тела, предпочтительно приблизительно от 0,5 до 4 мг на кг массы тела (например приблизительно 300 мг на индивидуума), предпочтительно разделенная на 1-3 отдельных дозы, которые могут состоять, например, из одинаковых количеств, если это подходит. В случае местного введения композиция может содержать 0.001-15 мас.% медикамента и необходимую дозу, которая может быть между 0.001 и 25 мг и может быть введена либо единичной дозой на день или на неделю или множественными дозами (2-4) в день или множественными дозами в неделю. Однако ясно, что вышеуказанные верхние и нижние значения могут быть расширены в случае необходимости.

Настоящее изобретение проиллюстрировано здесь с помощью примеров, которые имеют неограничивающий характер.

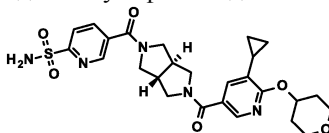
В случае, если препаративные примеры получают в виде смеси энантиомеров, чистые энантиомеры могут быть разделены с помощью описанных здесь способов или с помощью способов, известных специалисту в данной области, таких как, например, хиральная хроматография или кристаллизация.

Примеры

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

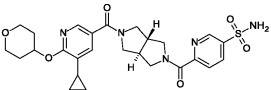
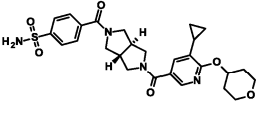
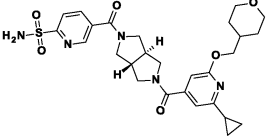
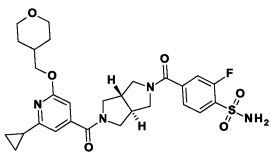
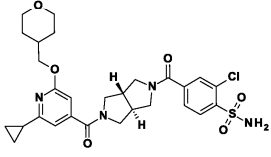
Аббревиатуры: водн. - водный; CAS-RN - регистрационный номер Chemical Abstracts Service; ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография; MS - масс-спектр; насыщ. - насыщенный.

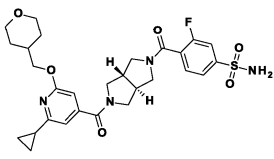
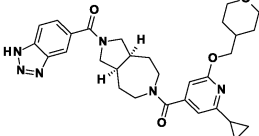
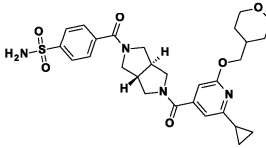
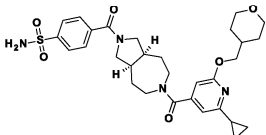
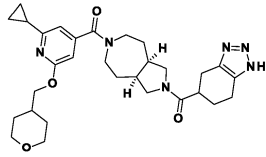
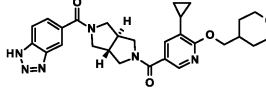
Пример 1. 5-((3aS,6aS)-5-(5-циклопропил-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)никотиноил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)пиридин-2-сульфонамид

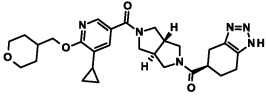
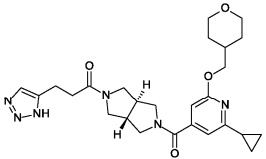
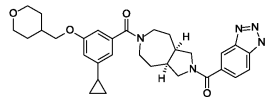
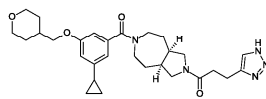
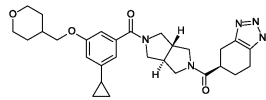
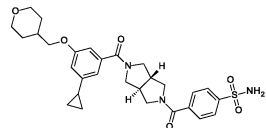


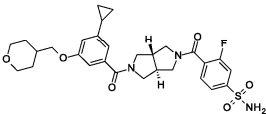
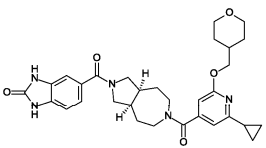
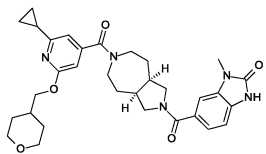
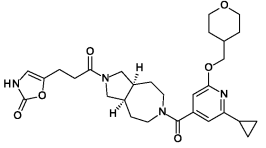
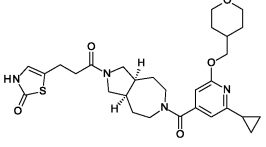
К раствору (5-циклопропил-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)пиридин-3-ил)((3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)метанона гидрохлорида (промежуточное соединение 1; 40 мг, 95.5 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл) добавили 4-метилморфолин (48.3 мг, 477 мкмоль), 6-сульфамоилникотиновую кислоту (20.3 мг, 95.5 мкмоль) и O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (39.9 мг, 105 мкмоль) при комнатной температуре, затем через 16 ч реакционную смесь разделили между насыщ. водн. раствором хлорида аммония и этилацетатом. Органический слой промыли соевым раствором, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и эвапорировали. Хроматография (силикагель, градиент дихлорметан до дихлорметан/метанол/25% водн. раствор аммония 90:10:0.25) дала соединение, указанное в заголовке (47 мг, 91%). Белый осадок, MS: 542.2 (M+H)⁺.

Следующие примеры получили в соответствии с примером 1, заменив (5-циклопропил-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)пиридин-3-ил)((3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)метанона гидрохлорид на подходящий амин и 6-сульфамоилникотиновую кислоту на подходящую карбоновую кислоту.

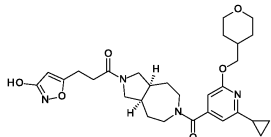
Пр.	Систематическое название	Амин/Карбоновая кислота	MS, m/e
1.01	6-((3aR,6aR)-5-(5-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)никотиноил)-октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)пиридин-3-сульфонамид 	(5-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)пиридин-3-ил)((3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 1)/5-сульфамоилпиколиновая кислота	542.2 (M+H) ⁺
1.02	4-((3aS,6aS)-5-(5-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)никотиноил)-октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)бензолсульфонамид 	(5-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)пиридин-3-ил)((3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 1) / 4-сульфамоилбензойная кислота	541.2 (M+H) ⁺
1.03	5-((3aR,6aR)-5-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)пиридин-2-сульфонамид 	(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)((3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 1.1) / 6-сульфамоилникотиновая кислота (CAS-RN 285135-56-0)	556.2 (M+H) ⁺
1.04	4-((3aR,6aR)-5-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-2-фторбензолсульфонамид 	(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)((3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 1.1) / 3-фтор-4-сульфамоилбензойная кислота (CAS-RN 244606-37-9)	573.2 (M+H) ⁺
1.05	2-хлор-4-((3aR,6aR)-5-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)бензолсульфонамид 	(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)((3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 1.1) / 3-хлор-4-сульфамоилбензойная кислота (CAS-RN 34263-53-1)	589.1 (M+H) ⁺

1.06	4-((3aR,6aR)-5-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-3-фторбензолсульфонамид 	(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)((3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 1.1) / 2-фтор-4-сульфамойлбензойная кислота (CAS-RN 714968-42-0)	573.3 (M+H) ⁺
1.07	((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)метанон 	(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 1.2) / 1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота (CAS-RN 23814-12-2)	545.3 (M+H) ⁺
1.08	4-((3aS,6aS)-5-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)бензолсульфонамид 	(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)((3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 1.1) / 4-сульфамойлбензойная кислота (CAS-RN 138-41-0)	555.3 (M+H) ⁺
1.09	4-((3aR,8aS)-6-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)декагидропирроло[3,4-d]азепин-2-карбонил)бензолсульфонамид 	(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 1.2) / 4-сульфамойлбензойная кислота (CAS-RN 138-41-0)	583.4 (M+H) ⁺
1.10	((3aR,8aS)-6-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)(4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанон 	(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 1.2) / 4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота (CAS-RN 33062-47-4)	549.4 (M+H) ⁺
1.11	((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(5-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метанон 	(5-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)((3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 1.4) / 1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота (CAS-RN 23814-12-2)	517.4 (M+H) ⁺

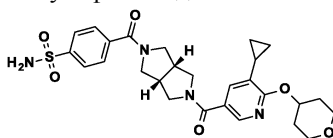
1.12	((3aS,6aS)-5-(5-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)никотиноил)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанон 	(5-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)((3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 14) / (R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота (промежуточное соединение 4)	521.4 (M+H) ⁺
1.13	1-((3aS,6aS)-5-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)пропан-1-он 	(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)((3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 1.1) / 3-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)пропановая кислота (CAS-RN 1225439-19-9)	495.4 (M+H) ⁺
1.14	((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(2H)-ил)-(3-циклопропил-5-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)фенил)метанон 	[(3aS,8aR)-2,3,3a,4,5,7,8,8a-октагидро-1H-пирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-[3-циклопропил-5-(оксан-4-илметокси)фенил]метанон (промежуточное соединение 16) / 1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота (CAS-RN 23814-12-2)	544.3 (M+H) ⁺
1.15	1-((3aR,8aS)-6-(3-циклопропил-5-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)бензоил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)-3-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)пропан-1-он 	[(3aS,8aR)-2,3,3a,4,5,7,8,8a-октагидро-1H-пирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-[3-циклопропил-5-(оксан-4-илметокси)фенил]метанон (промежуточное соединение 16) / 3-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)пропановая кислота (CAS-RN 1225439-19-9)	522.3 (M+H) ⁺
1.16	((3aS,6aS)-5-(3-циклопропил-5-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)бензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанон 	[(3aS,6aS)-2,3,3a,4,6,6a-гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиррол-5-ил]-[3-циклопропил-5-(оксан-4-илметокси)фенил]метанон (промежуточное соединение 16.1) / (R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота (промежуточное соединение 4)	520.3 (M+H) ⁺
1.17	4-((3aS,6aS)-5-(3-циклопропил-5-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)бензоил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)бензолсульфонамид 	[(3aS,6aS)-2,3,3a,4,6,6a-гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиррол-5-ил]-[3-циклопропил-5-(оксан-4-илметокси)фенил]метанон (промежуточное соединение 16.1) / 4-сульфамоилбензойная кислота (CAS-RN 138-41-0)	554.3 (M+H) ⁺

1.18	4-((3aR,6aR)-5-(3-циклопропил-5-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)бензоил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-3-фторбензолсульфонамид 	[(3aS,6aS)-2,3,3a,4,6,6a-гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиррол-5-ил]-[3-циклопропил-5-(оксан-4-илметокси)фенил]метанон (промежуточное соединение 16.1) / 2-фтор-4-сульфамоилбензойная кислота (CAS-RN 714968-42-0)	572.3 (M+H) ⁺
1.19	5-((3aR,8aS)-6-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)-ионикотиноил)декагидропирроло[3,4-d]азепин-2-карбонил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он 	(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 1.2) / 2-оксо-1,3-дигидробензимидазол-5-карбоновая кислота (CAS-RN 23814-14-4)	560.3 (M+H) ⁺
1.20	6-((3aR,8aS)-6-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)-ионикотиноил)декагидропирроло[3,4-d]азепин-2-карбонил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он	(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 1.2) / 3-метил-2-оксо-1H-бензимидазол-5-карбоновая кислота (CAS-	574.3 (M+H) ⁺
		RN 863564-77-6)	
1.21	5-(3-((3aR,8aS)-6-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)-ионикотиноил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)-3-оксопропил)оксазол-2(3H)-он 	(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 1.2) / 3-(2-оксо-3H-1,3-оксазол-5-ил)пропановая кислота (CAS-RN 1520136-12-2)	539.3 (M+H) ⁺
1.22	5-(3-((3aR,8aS)-6-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)-ионикотиноил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)-3-оксопропил)тиазол-2(3H)-он 	(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 1.2) / 3-(2-оксо-3H-1,3-тиазол-5-ил)пропановая кислота (CAS-RN 1553678-73-1)	555.3 (M+H) ⁺

1.23	1-((3aR,8aS)-6-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)-ионикотиноил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)-3-(3-гидроксиизоксазол-5-ил)пропан-1-он	(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)метанола гидрохлорид (промежуточное соединение 1.2) / 3-(3-гидрокси-1,2-оксазол-5-ил)пропановая кислота (CAS-RN 75989-19-4)	539.3 (M+H) ⁺
------	--	--	--------------------------



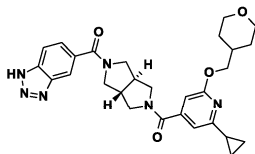
Пример 2. 4-((3aR,6aS)-5-(5-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)никотиноил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)бензолсульфонамид

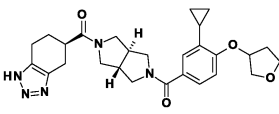
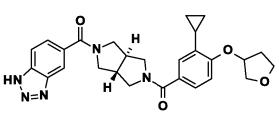
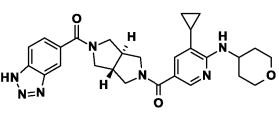
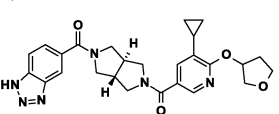


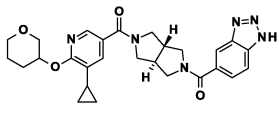
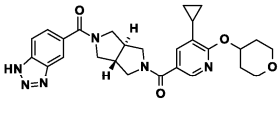
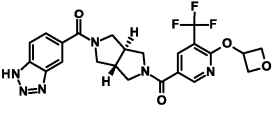
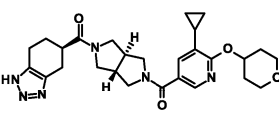
К раствору 4-((3aR,6aS)-октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)бензолсульфонамида гидрохлорида (промежуточное соединение 2; 30 мг, 90.4 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл) добавили 4-метилморфолин (45.7 мг, 452 мкмоль), 5-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)никотиновую кислоту (промежуточное соединение 6.1; 28.7 мг, 90.4 мкмоль) и O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (37.8 мг, 99.5 мкмоль) при комнатной температуре, затем через 16 ч реакционную смесь разделили между насыщ. водн. раствором хлорида аммония и этилацетатом. Органический слой промыли соевым раствором, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и эвапорировали. Хроматография (силикагель, градиент дихлорметан до дихлорметан/метанол/25% водн. раствор аммония 90:10:0.25) дала соединение, указанное в заголовке (39 мг, 76%). Белый осадок, MS: 541.3 (M+H)⁺.

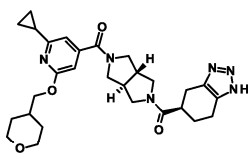
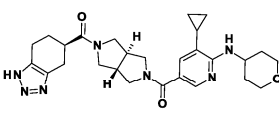
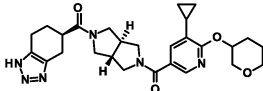
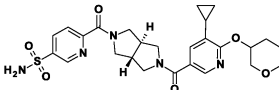
Следующие примеры получили в соответствии с примером 2, заменив 4-((3aR,6aS)-октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)бензолсульфонамида гидрохлорид на подходящий амин и 5-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)никотиновую кислоту на подходящую карбоновую кислоту.

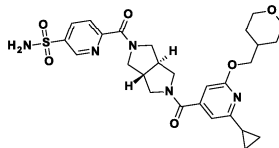
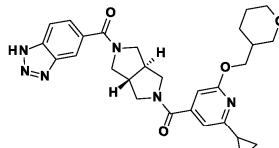
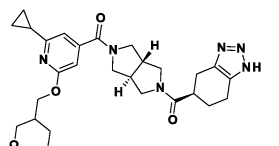
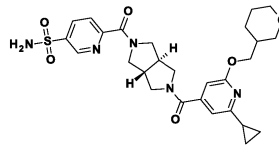
Пр.	Систематическое название	Амин/Карбоновая кислота	MS, m/e
2.01	((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)метанол	(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанола гидрохлорид (промежуточное соединение 2.2) / 2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)изоникотиновая кислота (промежуточное соединение 5)	517.4 (M+H) ⁺

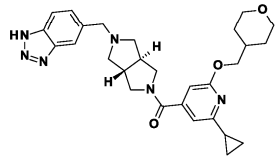
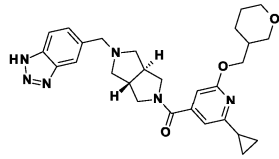
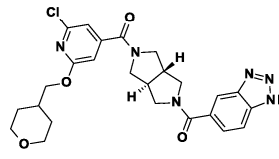
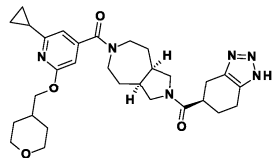


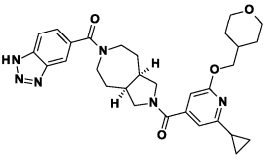
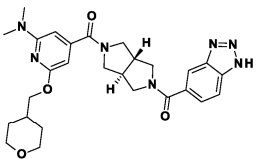
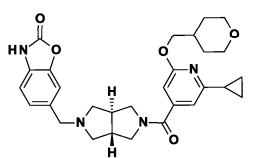
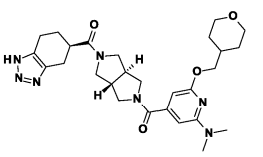
2.02	((3aS,6aS)-5-(3-циклопропил-4-илокси)бензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанон 	((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.1) / 3-циклопропил-4-(тетрагидрофуран-3-илокси)бензойная кислота (промежуточное соединение 9)	492.3 (M+H) ⁺
2.03	((3aR,6aR)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(3-циклопропил-4-(тетрагидрофуран-3-илокси)фенил)метанон 	(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.2) / 3-циклопропил-4-(тетрагидрофуран-3-илокси)бензойная кислота (промежуточное соединение 9)	488.3 (M+H) ⁺
2.04	((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(5-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)пиридин-3-ил)метанон 	(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.2) / 5-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)никотиновая кислота (промежуточное соединение 7)	502.3 (M+H) ⁺
2.05	((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(5-циклопропил-6-(тетрагидрофуран-3-илокси)пиридин-3-ил)метанон 	(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.2) / 5-циклопропил-6-(тетрагидрофуран-3-илокси)никотиновая кислота (промежуточное соединение 6)	489.2 (M+H) ⁺

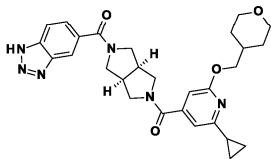
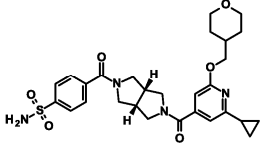
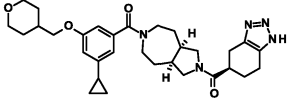
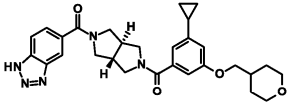
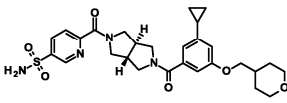
2.06	((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(5-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-3-илокси)пиридин-3-ил)метанон 	(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.2) / 5-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-3-илокси)никотиновая кислота (промежуточное соединение 6.2)	503.3 (M+H) ⁺
2.07	((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(5-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)пиридин-3-ил)метанон 	(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.2) / 5-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)никотиновая кислота (промежуточное соединение 6.1)	503.3 (M+H) ⁺
2.08	((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(6-(оксетан-3-илокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)метанон 	(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.2) / 6-(оксетан-3-илокси)-5-(трифторметил)никотиновая кислота (промежуточное соединение 8)	503.2 (M+H) ⁺
2.09	((3aS,6aS)-5-(5-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)никотиноил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанон 	((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.1) / 5-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)никотиновая кислота (промежуточное соединение 6.1)	507.3 (M+H) ⁺

2.10	((3aS,6aS)-5-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)изоникотиноил)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанон 	((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.1) / 2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)изоникотиновая кислота (промежуточное соединение 5)	521.3 (M+H) ⁺
2.11	((3aS,6aS)-5-(5-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)никотиноил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанон 	((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.1) / 5-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)никотиновая кислота (промежуточное соединение 7)	506.3 (M+H) ⁺
2.12	((3aS,6aS)-5-(5-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-3-илокси)никотиноил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанон 	((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.1) / 5-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-3-илокси)никотиновая кислота (промежуточное соединение 6.2)	507.3 (M+H) ⁺
2.13	6-((3aR,6aR)-5-(5-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-3-илокси)никотиноил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)пиридин-3-сульфонамид 	6-((3aR,6aR)-октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)пиридин-3-сульфонамида гидрохлорид (промежуточное соединение 2.3) / 5-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-3-илокси)никотиновая кислота (промежуточное соединение 6.2)	542.2 (M+H) ⁺

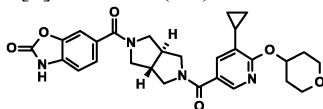
2.14	6-((3aR,6aR)-5-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)пиридин-3-сульфонамид 	6-((3aR,6aR)-октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)пиридин-3-сульфонамида гидрохлорид (промежуточное соединение 2.3) / 2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотин овая кислота (промежуточное соединение 5)	556.2 (M+H) ⁺
2.15	((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метокси)пиридин-4-ил)метанон 	(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.2) / 2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метокси)ионикотин овая кислота (промежуточное соединение 5.1)	517.3 (M+H) ⁺
2.16	((3aS,6aS)-5-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метокси)ионикотиноил)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанон 	((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.1) / 2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метокси)ионикотин овая кислота (промежуточное соединение 5.1)	521.4 (M+H) ⁺
2.17	6-((3aR,6aR)-5-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метокси)ионикотиноил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)пиридин-3-сульфонамид 	6-((3aR,6aR)-октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)пиридин-3-сульфонамида гидрохлорид (промежуточное соединение 2.3) / 2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метокси)ионикотин овая кислота (промежуточное соединение 5.1)	556.3 (M+H) ⁺

2.18	((3aS,6aS)-5-((1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)метанон 	5-(((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазола гидрохлорид (промежуточное соединение 10) / 2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)изоникотин овая кислота (промежуточное соединение 5)	503.4 (M+H) ⁺
2.19	((3aS,6aS)-5-((1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метокси)пиридин-4-ил)метанон 	5-(((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазола гидрохлорид (промежуточное соединение 10) / 2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метокси)изоникотин овая кислота (промежуточное соединение 5.1)	503.4 (M+H) ⁺
2.20	((3aS,6aS)-5-((1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(2-хлор-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)метанон 	(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метана дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.2) / 2-хлор-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)изоникотин овая кислота (CAS-RN 1456284-71-1)	511.3 (M+H) ⁺
2.21	((3aR,8aS)-6-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанон 	((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанон (промежуточное соединение 15) / 2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)изоникотин овая кислота (промежуточное соединение 5)	549.3 (M+H) ⁺

2.22	((3aR,8aS)-6-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)метанон 	(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.4) / 2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)изоникотиновая кислота (промежуточное соединение 5)	545.3 (M+H) ⁺
2.23	((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(2-(диметиламино)-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)метанон 	(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.2) / 2-(диметиламино)-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)изоникотиновая кислота (промежуточное соединение 11)	520.4 (M+H) ⁺
2.24	6-(((3aS,6aS)-5-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он 	6-(((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метил)бензо[d]оксазол-2(3H)-она гидрохлорид (промежуточное соединение 12) / 2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)изоникотиновая кислота (промежуточное соединение 5)	519.3 (M+H) ⁺
2.25	((3aS,6aS)-5-(2-(диметиламино)-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанон 	((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.1) / 2-(диметиламино)-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)изоникотиновая кислота (промежуточное соединение 11)	524.4 (M+H) ⁺

2.26	((3aR,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)метанон 	(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.5) / 2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)изоникотиновая кислота (промежуточное соединение 5)	517.4 (M+H) ⁺
2.27	4-((3aR,6aS)-5-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)бензолсульфонамид 	4-((3aR,6aS)-октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)бензолсульфонамида гидрохлорид (промежуточное соединение 2) / 2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)изоникотиновая кислота (промежуточное соединение 5)	555.3 (M+H) ⁺
2.28	((3aR,8aS)-6-(3-циклопропил-5-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)бензоил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанон 	((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанон (промежуточное соединение 15) / 3-циклопропил-5-(оксан-4-илметокси)бензойная кислота (промежуточное соединение 9.1)	548.4 (M+H) ⁺
2.29	((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(3-циклопропил-5-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)фенил)метанон 	(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.2) / 3-циклопропил-5-(оксан-4-илметокси)бензойная кислота (промежуточное соединение 9.1)	516.3 (M+H) ⁺
2.30	6-((3aR,6aR)-5-(3-циклопропил-5-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)бензоил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)пиридин-3-сульфонамид 	6-((3aR,6aR)-октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)пиридин-3-сульфонамида гидрохлорид (промежуточное соединение 2.3) / 3-циклопропил-5-(оксан-4-илметокси)бензойная кислота (промежуточное соединение 9.1)	555.3 (M+H) ⁺

Пример 3. 6-((3aS,6aS)-5-(5-циклопропил-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)никотиноил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)бензо[д]оксазол-2(3Н)-он

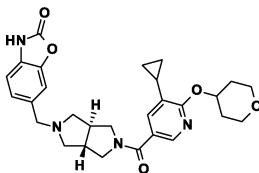


К раствору (5-циклопропил-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)пиридин-3-ил)((3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)метанона гидрохлорида (промежуточное соединение 1; 50 мг, 119 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл) добавили 4-метилморфолин (60.3 мг, 597 мкмоль), 4-амино-3-гидроксибензойную кислоту (CAS 2374-03-0; 18.3 мг, 119 мкмоль) и O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфат (45.4 мг, 119 мкмоль) при 0°C. После добавления реакционной смеси дали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи в течение 18 ч, затем добавили 1,1'-карбонилдиимидазол (42.6 мг, 262 мкмоль), затем через 72 ч реакционную смесь разделили между насыщ. водн. раствором хлорида аммония и этилацетатом. Органический слой промыли соевым раствором, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и эвапорировали. Хроматография (силикагель, градиент дихлорметан до дихлорметан/метанол/25% водн. раствор аммония 90:10:0.25) дала соединение, указанное в заголовке (22 мг, 36%). Светло-коричневый осадок, MS: 519.3 (M+H)⁺.

Следующие примеры получили в соответствии с примером 3, заменив (5-циклопропил-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)пиридин-3-ил)((3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)метанона гидрохлорид на подходящий амин.

Пр.	Систематическое название	Амин	MS, m/e
3.01	6-((3aS,6aS)-5-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)бензо[д]оксазол-2(3Н)-он	(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)((3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 1.1)	533.3 (M+H) ⁺
3.02	6-((3aR,8aS)-5-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)декагидропирроло[3,4-д]азепин-2-карбонил)бензо[д]оксазол-2(3Н)-он	(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-д]азепин-6(7Н)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 1.2)	561.3 (M+H) ⁺

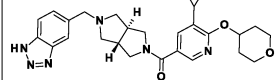
Пример 4. 6-(((3aS,6aS)-5-(5-циклопропил-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)никотиноил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)метил)бензо[д]оксазол-2(3Н)-он



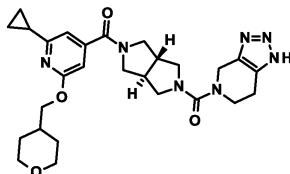
К раствору (5-циклопропил-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)пиридин-3-ил)((3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)метанона гидрохлорида (промежуточное соединение 1; 30 мг, 76 мкмоль) в дихлорметане (1 мл) добавили 4-метилморфолин (7.7 мг, 8.4 мкмоль), 2-оксо-2,3-дигидробензо[д]оксазол-6-карбальдегид (CAS-RN 54903-15-0; 14.9 мг, 91 мкмоль), триацетоксиборгидрид натрия (21.6 мг, 99 мкмоль) и уксусную кислоту (9.1 мг, 0.15 ммоль). Белую суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем реакционную смесь разделили между насыщ. водн. раствором гидрокарбоната натрия со льдом и этилацетатом. Органический слой промыли соевым раствором, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и эвапорировали. Хроматография (силикагель, градиент дихлорметан до дихлорметан/метанол/25% водн. раствор аммония 90:10:0.25) дала соединение, указанное в заголовке (20 мг, 52%). Белый осадок, MS: 505.3 (M+H)⁺.

Следующий пример получили в соответствии с примером 4, заменив 2-оксо-2,3-дигидробензо[д]оксазол-6-карбальдегид на подходящий альдегид.

Пр.	Систематическое название	Альдегид	MS, m/e
4.01	((3aS,6aS)-5-((1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(5-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)пиридин-3-ил)метанон	трет-бутил 5-формил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-карбоксилат (CAS-RN 354587-73-8)	489.4 (M+H) ⁺



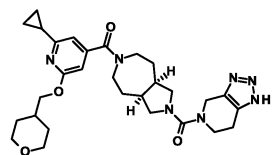
Пример 5. ((3aR,6aR)-5-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(6,7-дигидро-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-5(4H)-ил)метанон

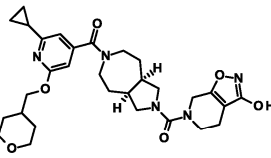
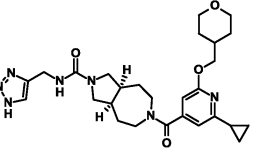
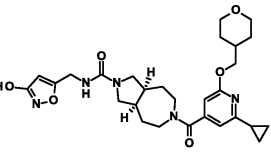


К перемешиваемой суспензии 4,5,6,7-тетрагидро-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридина (CAS-RN 706757-05-3; 13.4 мг, 108 мкмоль) в дихлорметане (2 мл) и N,N-диизопропилэтиламине (CAS-RN 7087-68-5; 27.8 мг, 215 мкмоль) добавили раствор (3aR,6aR)-5-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)карбонилхлорида (промежуточное соединение 13; 55 мг, 108 мкмоль) в дихлорметане (2 мл). После перемешивания тонкодисперсной суспензии в течение 1 ч при комнатной температуре добавили N,N-диметилформамид (1.5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч, затем разделили между насыщ. раствором хлорида аммония со льдом и дихлорметаном. Органический слой промыли солевым раствором, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и эвапорировали. Хроматография (силикагель, градиент дихлорметан до дихлорметан/метанол/25% водн. раствор аммония 90:10:0.25) дала соединение, указанное в заголовке (41 мг, 73%). Белый осадок, MS: 522.6 (M+H)⁺.

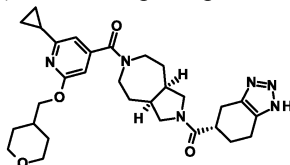
Следующие примеры получили в соответствии с примером 5, заменив (3aR,6aR)-5-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)карбонилхлорид на подходящий карбамоилхлорид и 4,5,6,7-тетрагидро-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин на подходящий амин.

Пр.	Систематическое название	Карбамоилхлорид/Амин	MS, m/e
5.01	1-((3aR,6aR)-5-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)пиперидин-4-сульфонамид	(3aR,6aR)-5-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбонилхлорид (промежуточное соединение 13) / пиперидин-4-сульфонамид (CAS-RN 878388-34-2)	562.6 (M+H) ⁺
5.02	((3aR,8aS)-6-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)(6,7-дигидро-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-5(4H)-ил)метанон	(3aR,8aS)-6-[2-циклопропил-6-(оксан-4-илметокси)пиридин-4-карбонил]-1,3,3a,4,5,7,8,8a-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2-карбонилхлорид (промежуточное соединение 13.1) / 4,5,6,7-тетрагидро-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин (CAS-RN 706757-05-3)	550.3 (M+H) ⁺



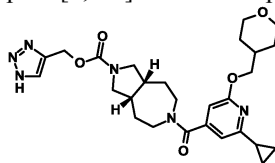
5.03	((3aR,8aS)-6-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)(3-гидрокси-4,5-дигидроизоказоло[5,4-c]пиридин-6(7H)-ил)метанон 	(3aR,8aS)-6-[2-циклопропил-6-(оксан-4-илметокси)пиридин-4-карбонил]-1,3,3a,4,5,7,8,8a-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2-карбонилхлорид (промежуточное соединение 13.1) / 4,5,6,7-тетрагидро-[1,2]оксазоло[5,4-c]пиридин-3-ол (CAS-RN 881493-60-3)	566.3 (M+H)⁺
5.04	(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-триазол-4-ил)-метил)-6-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-карбоксамид 	(3aR,8aS)-6-[2-циклопропил-6-(оксан-4-илметокси)пиридин-4-карбонил]-1,3,3a,4,5,7,8,8a-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2-карбонилхлорид (промежуточное соединение 13.1) / 1H-триазол-4-илметанамина гидрохлорид (CAS-RN 1009101-70-5)	524.3 (M+H)⁺
5.05	(3aR,8aS)-6-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)-N-((3-гидроксиизоксазол-5-ил)метил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-карбоксамид 	(3aR,8aS)-6-[2-циклопропил-6-(оксан-4-илметокси)пиридин-4-карбонил]-1,3,3a,4,5,7,8,8a-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2-карбонилхлорид (промежуточное соединение 13.1) / 5-(аминометил)-1,2-оксазол-3-ол (CAS-RN 2763-96-4)	540.3 (M+H)⁺

Пример 6. ((3aR,8aS)-6-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)((S)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанон



Рацемический ((3aR,8aS)-6-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)(4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанон (пример 1.10; 655 мг, 1.19 ммоль) разделили с помощью препаративной ВЭЖХ с использованием колонки Chiralpak AD в качестве неподвижной фазы и гептан/2-пропанола 3:2 в качестве подвижной фазы. Таким образом получили элюируемый первым (+)-(R)-энантиомер (пример 2.21; 69 мг, 41%) с последующим элюируемым позднее (-)-(S)-энантиомером (пример 6; 291 мг, 44%). Белая пена, MS: 549.4 (M+H)⁺.

Пример 7. 1H-триазол-4-илметил(3aS,8aR)-6-[2-циклопропил-6-(оксан-4-илметокси)пиридин-4-карбонил]-1,3,3a,4,5,7,8,8a-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2-карбоксилат



К раствору (1-тритил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанола (CAS-RN 88529-86-6 ; 50 мг, 146 мкмоль) в ацетонитриле (3 мл) добавили 1,1'-карбонилдиимидазол (23.7 мг, 146 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1.5 ч, затем добавили триэтиламин (74.1 мг, 732 мкмоль) и (2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-

d]азепин-6(2H)-ил)метанон (промежуточное соединение 1.2; 65.7 мг, 146 мкмоль) и реакционную смесь нагревали до кипения и перемешивали в течение 48 ч. Смеси дали остыть до комнатной температуры и добавили трифторуксусную кислоту (334 мг, 2.93 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь сразу эвапорировали и остаток объединили с 1 М водн. раствором гидроксида натрия и этилацетатом, влили в насыщ. раствор хлорида аммония и затем экстрагировали. Органический слой промыли соевым раствором, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и эвапорировали. Хроматография (силикагель, градиент дихлорметан до дихлорметан/метанол/25% водн. раствор аммония 90:10:0.25) дала соединение, указанное в заголовке (35 мг, 46%). Белый осадок, MS: 525.3 (M+H)⁺.

Промежуточные соединения.

Промежуточное соединение 1. (5-Циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)пиридин-3-ил)((3aS,6aS)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид.

Стадия 1. (3aR,6aR)-трет-бутил 5-(5-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)никотиноил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат.

Соединение, указанное в заголовке, получили по аналогии с примером 2, заменив 4-((3aR,6aS)-октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)бензолсульфонамида гидрохлорид на (3aR,6aR)-трет-бутил гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)карбоксилат (промежуточное соединение 3.1). Белая пена, MS: 458.3 (M+H)⁺.

Стадия 2. (5-Циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)пиридин-3-ил)((3aR,6aS)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид.

Бесцветный раствор (3aR,6aR)-трет-бутил 5-(5-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)никотиноил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)карбоксилат (332 мг, 726 мкмоль) в растворе хлороводорода (5-6 М в 2-пропанол, 3.2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем реакционную смесь сконцентрировали под вакуумом с получением соединения, указанного в заголовке (303 мг, колич.). Белая пена, MS: 358.2 (M+H)⁺.

Следующие промежуточные соединения получили в соответствии с промежуточным соединением 1, заменив (3aR,6aR)-трет-бутил гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)карбоксилат на подходящий амин и 5-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)никотиновую кислоту на подходящую карбоновую кислоту.

№	Систематическое название	Амин / Карбоновая кислота	MS, m/e
1.1	(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)((3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид	(3aR,6aR)-трет-бутил гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (промежуточное соединение 3.1) / 2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)изоникотиновая кислота (промежуточное соединение 5)	372.2 (M+H) ⁺
1.2	(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)метанона гидрохлорид	трет-бутил (3aS,8aR)-3,3a,4,5,6,7,8,8a-октагидро-1H-пирроло[3,4-d]азепин-2-карбоксилат (CAS-RN 1251013-07-6) / 2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)изоникотиновая кислота (промежуточное соединение 5)	400.3 (M+H) ⁺

Промежуточное соединение 2. 4-((3aR,6aS)-октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)бензолсульфонамида гидрохлорид.

Стадия 1. (3aR,6aS)-трет-бутил 5-(4-сульфамойлбензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат.

К бесцветному раствору (3aR,6aS)-трет-бутил гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)карбоксилата (CAS-RN 250275-15-1; 1.00 г, 4.48 ммоль), 4-метилморфолина (1.36 г, 13.4 ммоль) и 4-сульфамойлбензойной кислоты (900 мг, 4.48 ммоль) в N,N-диметилформамиде (75 мл) добавили O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфат (1.70 г, 4.48 ммоль) при комнатной температуре, затем через 16 ч реакционную смесь разделили между насыщ. водн. раствором хлорида аммония и этилацетат/2-метилтетрагидрофураном. Органический слой промыли соевым раствором, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и эвапорировали. Остаток тритировали в смеси этилацетат/гептан 1:1 с получением соединения, указанного в заголовке (1.46 г, 82%). Белый осадок, MS: 394.5 (M-H)⁻.

Стадия 2. 4-((3aR,6aS)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)бензолсульфонамида гидрохло-

рид.

К белой суспензии (3aR,6aS)-трет-бутил 5-(4-сульфамойлбензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)карбоксилата (1.44 г, 3.64 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) добавили раствор хлороводорода (5-6 М в 2-пропанол, 20 мл). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем сконцентрировали под вакуумом. Остаток тритировали в этилацетате с получением соединения, указанного в заголовке (1.24 г, 98%). Белый осадок, MS: 296.4 (M+H)⁺.

Следующие промежуточные соединения получили в соответствии с промежуточным соединением 2, заменив (3aR,6aS)-трет-бутил гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)карбоксилат на подходящий амин и 4-сульфамойлбензойную кислоту на подходящую карбоновую кислоту.

№	Систематическое название	Амин/ Карбоновая кислота	MS, m/e
2.1	((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанона гидрохлорид	(3aS,6aS)-трет-бутил гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (промежуточное соединение 3) / (+)-(R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота (промежуточное соединение 4)	262.6 (M+H) ⁺
2.2	(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид	(3aS,6aS)-трет-бутил гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (промежуточное соединение 3) / 1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота (CAS-RN 23814-12-2)	258.5 (M+H) ⁺
2.3	6-((3aR,6aR)-октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)пиридин-3-сульфонамида гидрохлорид	(3aS,6aS)-трет-бутил гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (промежуточное соединение 3) / 5-сульфамойлпиколиновая кислота (CAS-RN 1308677-67-9)	297.1 (M+H) ⁺
2.4	(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-д]азепин-6(7H)-ил)метанона гидрохлорид	(3aR,8aS)-трет-бутил октагидропирроло[3,4-д]азепин-2(1H)-карбоксилата гидрохлорид (CAS-RN 1251013-07-6) / 1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота (CAS-RN 23814-12-2)	286.5 (M+H) ⁺
2.5	(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид	(3aR,6aS)-трет-бутил гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (CAS-RN 250275-15-1) / 1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота (CAS-RN 23814-12-2)	258.5 (M+H) ⁺

Промежуточное соединение 3. (3aS,6aS)-трет-бутил гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат.

Стадия 1. (3R,4R)-трет-бутил 3,4-бис-((метилсульфонилокси)метил)пирролидин-1-карбоксилат.

К раствору (3R,4R)-трет-бутил 3,4-бис-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (CAS-RN 895245-32-6; 2.97 г, 12.8 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (9.96 г, 77.0 ммоль) в дихлорметане (70 мл) добавили раствор метансульфонилхлорида (4.41 г, 38.5 ммоль) в дихлорметане (5 мл) по каплям при 0°C, затем через 1 ч реакционную смесь обработали насыщ. водн. раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли насыщ. водн. раствором гидрокарбоната натрия и соевым раствором, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и эвапорировали. Хроматография (силикагель; градиент гептан-этилацетат) дала соединение, указанное в заголовке (4.22 г, 85%). Светло-желтое масло, MS: 332.4(M - изобутен+H)⁺.

Стадия 2. (3aS,6aS)-трет-бутил 5-бензилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)карбоксилат.

К раствору (3R,4R)-трет-бутил 3,4-бис-((метилсульфонилокси)метил)пирролидин-1-карбоксилата (4.22 г, 10.9 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) добавили карбонат калия (15.1 г, 109 ммоль) и фенилметанамин (3.5 г, 32.7 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 95°C в течение 45 ч, затем охладили до комнатной температуры и разделили между этилацетатом и водой. Органический слой промыли насыщ. водн. раствором хлорида аммония, насыщ. водн. раствором гидрокарбоната натрия и соевым раствором, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и эвапорировали. Хроматография (силикагель; гради-

ент этилацетат - метанол) дала соединение, указанное в заголовке (2.23 г, 68%). Светло-желтый осадок, MS: 303.5 (M+H)⁺.

Стадия 3. (3aS,6aS)-трет-бутил гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)карбоксилат.

К раствору (3aS,6aS)-трет-бутил 5-бензилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)карбоксилата (2.22 г, 7.34 ммоль) в метаноле (20 мл) добавили палладий (10% на угле, 220 мг, 7.34 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (1 бар) при комнатной температуре в течение 24 ч, затем нерастворимый материал удалили посредством фильтрации через диатомитовую землю. Фильтрат сконцентрировали с получением соединения, указанного в заголовке (1.60 г, 100%). Белый воскообразный осадок, MS: 213.5 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 3.1. (3aR,6aR)-трет-бутил гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат.

Соединение, указанное в заголовке, получили по аналогии с промежуточным соединением 3, заменив (3R,4R)-трет-бутил 3,4-бис-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат на (3S,4S)-трет-бутил 3,4-бис-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат (CAS-RN 895245-30-4). Белый воскообразный осадок, MS: 213.3 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 4. (+)-(R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота.

Рацемическую 4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбоновую кислоту (CAS-RN 33062-47-4; 1.10 г, 6.58 ммоль) разделили с помощью препаративной ВЭЖХ с использованием колонки Chiralpak AD в качестве неподвижной фазы и смеси гептан/этанол 3:2 в качестве подвижной фазы. Это дало более быстро элюируемый (+)-(R)-энантиомер (452 мг, 41%) с последующим более медленно элюируемым (-)-(S)-энантиомером (381 мг, 35%). Белый осадок, MS: 166.2 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 5. 2-Циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)изоникотиновая кислота.

Стадия 1. Метил 6-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбоксилат.

Суспензию 6-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбоновой кислоты (CAS-RN 150190-28-6; 400 мг, 2.23 ммоль) в метаноле (4 мл) и серной кислоты (12 мкл) нагревали при 70°C в течение 48 ч, затем сконцентрировали под вакуумом. Остаток суспендировали в дихлорметане (10 мл), затем нерастворимый материал удалили посредством фильтрации и фильтрат эвапорировали с получением соединения, указанного в заголовке (427 мг, 99%). Светло-коричневый полутвердый осадок, MS: 194.1 (M+H)⁺.

Стадия 2. Метил 2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)изоникотинат.

К перемешиваемой суспензии метил 6-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбоксилата (212 мг, 1.1 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавили карбонат калия (455 мг, 3.29 ммоль) и 4-(йодометил)тетрагидро-2H-пиран (CAS-RN 101691-94-5; 744 мг, 3.29 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч и затем эвапорировали под вакуумом. Остаток очистили посредством хроматографии (силикагель; градиент гептан-этилацетат) с получением соединения, указанного в заголовке (188 мг, 59%). Бесцветное масло, MS: 292.2 (M+H)⁺.

Стадия 3. 2-Циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)изоникотиновая кислота.

К раствору метил 2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)изоникотината (184 мг, 632 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл) и воде (2 мл) добавили моногидрат гидроксида лития (53.0 мг, 1.26 ммоль) и получившуюся смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь частично эвапорировали для удаления тетрагидрофурана. Водную фазу разделили между 1 М водн. раствором соляной кислоты и этилацетатом. Органический слой промыли соевым раствором, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и эвапорировали с получением соединения, указанного в заголовке (218 мг, колич.). Бесцветное масло, MS: 276.1 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 5.1. 2-Циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метокси)изоникотиновая кислота.

Соединение, указанное в заголовке, получили по аналогии с промежуточным соединением 5, заменив 4-(йодометил)тетрагидро-2H-пиран на 3-(бромметил)тетрагидро-2H-пиран (CAS-RN 116131-44-3). Белый осадок, MS: 276.2 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 6. 5-Циклопропил-6-((тетрагидрофуран-3-илокси)никотиновая кислота.

Стадия 1. 5-Бromo-6-((тетрагидрофуран-3-илокси)никотиновая кислота.

5-Бromo-6-хлорникотиновую кислоту (200 мг, 804 мкмоль) объединили с диметилсульфоксидом (4 мл), порошкообразным гидроксидом калия (135 мг, 2.41 ммоль), и тетрагидрофуран-3-олом (109 мг, 1.21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч и при комнатной температуре в течение 48 ч и затем разделили между 1 М водн. раствором соляной кислоты и дихлорметаном. Органический слой промыли 1 М водн. раствором соляной кислоты, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и эвапорировали с получением соединения, указанного в заголовке (257 мг), которое сразу использовали на следующей стадии. Бесцветное масло, MS: 286.1 (M+H)⁺.

Стадия 2. 5-Циклопропил-6-((тетрагидрофуран-3-илокси)никотиновая кислота.

Раствор 5-бromo-6-((тетрагидрофуран-3-илокси)никотиновой кислоты (223 мг, 697 мкмоль), цикло-

пропилтрифторбората калия (113 мг, 766 мкмоль), ацетата палладия (II) (3.1 мг, 13 мкмоль) и бутил-ди-1-адамантилфосфина (15 мг, 42 мкмоль) и карбоната цезия (681 мг, 2.09 ммоль) в толуоле (5 мл) и воде (1 мл) продули аргоном три раза, затем нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 6 ч. После охлаждения реакционную смесь разделили между 1 М водн. раствором гидроксида натрия и дихлорметаном. Водный слой подкислили 1 М водн. раствором соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом магния, отфильтровали и эвапорировали. Хроматография (силикагель, градиент дихлорметан до дихлорметан/метанол/25% водн. раствор аммония 90:10:0.25) дала соединение, указанное в заголовке (104 мг, 60%). Белый осадок, MS: 250.1 (M+H)⁺.

Следующие промежуточные соединения получили по аналогии с промежуточным соединением 6, заменив тетрагидрофуран-3-ол на подходящий спирт:

№	Систематическое название	Спирт	MS, m/e
6.1	5-циклопропил-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)никотиновая кислота	тетрагидро-2Н-пиран-4-ол	264.1 (M+H) ⁺
6.2	5-циклопропил-6-(тетрагидро-2Н-пиран-3-илокси)никотиновая кислота	тетрагидро-2Н-пиран-3-ол	264.2 (M+H) ⁺

Промежуточное соединение 7. 5-Циклопропил-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)никотиновая кислота.

Стадия 1. 5-Бromo-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)никотиновая кислота.

Раствор 5-бромо-6-хлорникотиновой кислоты (200 мг, 804 мкмоль) и тетрагидро-2Н-пиран-4-амина (415 мг, 4.02 ммоль) в 1-метилпирролидин-2-оне (2 мл) нагревали при 220°C в течение 15 мин в закрытой пробирке при воздействии микроволнового излучения. Реакционную смесь сконцентрировали под вакуумом и очистили посредством хроматографии (силикагель, градиент дихлорметан до дихлорметан/метанол/25% водн. раствор аммония 90:10:0.25) с получением соединения, указанного в заголовке (133 мг, 50%). Серо-белый осадок, MS: 299.0 (M+H)⁺.

Стадия 2. 5-Циклопропил-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)никотиновая кислота.

Соединение, указанное в заголовке, получили по аналогии с промежуточным соединением 6, стадия 2 из 5-бромо-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)никотиновой кислоты и циклопропилтрифторбората калия. Белый осадок, MS: 263.2 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 8. 6-(Оксетан-3-илокси)-5-(трифторметил)никотиновая кислота.

Соединение, указанное в заголовке, получили по аналогии с промежуточным соединением 6, стадия 1 из 6-хлор-5-(трифторметил)никотиновой кислоты и оксетан-3-ола. Светло-желтый осадок, MS: 262.1 (M-H)⁻.

Промежуточное соединение 9. 3-Циклопропил-4-(тетрагидрофуран-3-илокси)бензойная кислота.

Стадия 1. Метил 3-бромо-4-(тетрагидрофуран-3-илокси)бензоат.

К суспензии метил 3-бромо-4-гидроксibenзоата (200 мг, 848 мкмоль) в ацетонитриле (2 мл) добавили карбонат калия (234 мг, 1.7 ммоль) и 3-йодтетрагидрофуран (354 мг, 1.70 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч и затем разделили между водой со льдом и этилацетатом. Органический слой промыли солевым раствором, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и эвапорировали с получением соединения, указанного в заголовке (298 мг, оранжевое масло), которое сразу использовали на следующей стадии.

Стадия 2. 3-Бromo-4-(тетрагидрофуран-3-илокси)бензойная кислота.

К раствору метил 3-бромо-4-(тетрагидрофуран-3-илокси)бензоата (294 мг, 840 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл) и воде (2 мл) добавили моногидрат гидроксида лития (70 мг, 1.7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и затем частично эвапорировали для удаления тетрагидрофурана. Оставшийся водный раствор подкислили 1 М раствором соляной кислоты. Преципитат собрали посредством фильтрации и высушили с получением соединения, указанного в заголовке (210 мг, 87%). Белый осадок, MS: 285.0 (M-H)⁻.

Стадия 3. 3-Циклопропил-4-(тетрагидрофуран-3-илокси)бензойная кислота.

Соединение, указанное в заголовке, получили по аналогии с промежуточным соединением 6, стадия 2 из 3-бромо-4-(тетрагидрофуран-3-илокси)бензойной кислоты и циклопропилтрифторбората калия. Серо-белый осадок, MS: 247.1 (M-H)⁻.

Промежуточное соединение 9.1. 3-Циклопропил-5-(оксан-4-илметокси)бензойная кислота.

Соединение, указанное в заголовке, получили по аналогии с промежуточным соединением 9, заменив метил 3-бромо-4-гидроксibenзоат на метил 3-бромо-5-гидроксibenзоат и 3-йодтетрагидрофуран на 4-(йодометил)тетрагидро-2Н-пиран. Светло-коричневого осадка, MS: 275.3 (M-H)⁻.

Промежуточное соединение 10. 5-(((3aR,6aR)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазола гидрохлорид.

Стадия 1. (3aS,6aS)-трет-бутил 5-((1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)карбоксилат.

К прозрачному раствору (3aS,6aS)-трет-бутил гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)карбоксилата гидрохлорида (промежуточное соединение 3; 356 мг, 1.43 ммоль) в дихлорметане (10 мл) и N-

метилморфолине (145 мг, 1.43 ммоль) добавили трет-бутил 5-формил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-1-карбоксилат (CAS-RN 354587-73-8 ; 425 мг, 1.72 ммоль), триацетоксиборогидрид натрия (394 мг, 1.86 ммоль) и уксусную кислоту (172 мг, 2.86 ммоль). Белую суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в течение 16 ч. Смесь разделили между льдом/этилацетатом/насыщенным водным раствором хлорида аммония. Органический слой промыли солевым раствором, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и эвапорировали. Хроматография остатка (силикагель, градиент дихлорметан до дихлорметан/метанол/25% водн. раствор аммония 90:10:0.25) дала соединение, указанное в заголовке (247 мг, 50%). Белая пена, MS: 344.3 (M+H)⁺.

Стадия 2. 5-(((3aR,6aR)-Гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метил)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазола гидрохлорид.

Бесцветный раствор (3aS,6aS)-трет-бутил 5-((1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)карбоксилата (243 мг, 708 мкмоль) в растворе хлороводорода (5-6 М в 2-пропанол, 5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем реакционную смесь эвапорировали. Остаток суспендировали в этилацетате и преципитат собрали посредством фильтрации с получением соединения, указанного в заголовке (208 мг, колич.). Белый осадок, MS: 244.2 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 11. 2-(Диметиламино)-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)изоникотиновая кислота.

Стадия 1. Метил 6-(диметиламино)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбоксилат.

Раствор метил 6-хлор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбоксилата (CAS-RN 6937-04-8; 100 мг, 533 мкмоль) и раствор диметиламина (2 М в метаноле, 533 мкл, 1.07 ммоль) в 1-метилпирролидин-2-оне (1 мл) нагревали при 190°C в течение 10 мин в закрытой пробирке при воздействии микроволнового излучения. Реакционную смесь разделили между льдом/этилацетатом/насыщенным водным раствором хлорида аммония. Органический слой промыли солевым раствором, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и эвапорировали. Хроматография остатка (силикагель; градиент этилацетат-метанол) дала соединение, указанное в заголовке (23 мг, 22%). Желтый осадок, MS: 197.1 (M+H)⁺.

Стадия 2. Метил 2-(диметиламино)-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)изоникотинат.

К перемешиваемой суспензии метил 6-(диметиламино)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбоксилата (54 мг, 261 мкмоль) в ацетонитриле (2.5 мл) добавили карбонат калия (108 мг, 784 мкмоль) и 4-(йодометил)тетрагидро-2Н-пиран (183 мг, 784 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 80°C и затем сразу эвапорировали. Хроматография остатка (силикагель; градиент гептан-этилацетат) дала соединение, указанное в заголовке (54 мг, 70%). Светло-желтое масло, MS: 295.2 (M+H)⁺.

Стадия 3. 2-(Диметиламино)-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)изоникотиновая кислота.

К раствору метил 2-(диметиламино)-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)изоникотината (54 мг, 183 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл) и воде (1 мл) добавили моногидрат гидроксида лития (15.4 мг, 367 мкмоль) и получившуюся смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь частично эвапорировали для удаления тетрагидрофурана. Оставшийся водный раствор подкислили 1 М водн. раствором соляной кислоты. Преципитат собрали посредством фильтрации и высушили с получением соединения, указанного в заголовке (24 мг). Маточный раствор насытили твердым хлоридом натрия и экстрагировали три раза этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом магния, отфильтровали и эвапорировали с получением другой части соединения, указанного в заголовке (20 мг). Общий выход: 44 мг (86%). Белый осадок, MS: 279.1 (M-H)⁻.

Промежуточное соединение 12. 6-(((3aR,6aR)-Гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метил)бензо[d]оксазол-2(3H)-она гидрохлорид.

Соединение, указанное в заголовке, получили по аналогии с промежуточным соединением 10, заменив трет-бутил 5-формил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-1-карбоксилат на 2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-6-карбальдегид (CAS-RN 54903-15-0). Белый осадок, MS: 260.1 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 13. (3aR,6aR)-2-[2-Циклопропил-6-(оксан-4-илметокси)пиридин-4-карбонил]-1,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-5-карбонилхлорид.

К бесцветному раствору (2-циклопропил-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)((3aS,6aS)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорида (промежуточное соединение 1.1; 100 мг, 223 мкмоль) и N-метилморфолина (67.7 мг, 669 мкмоль) в дихлорметане (2 мл) добавили по каплям раствор трифосгена (33.1 мг, 112 мкмоль) в дихлорметане (2 мл) при 0°C. Желтый раствор перемешивали 30 мин при 0°C и затем при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разделили между насыщенным водн. раствором хлорида аммония и дихлорметаном. Органический слой высушили над сульфатом магния, отфильтровали и эвапорировали с получением соединения, указанного в заголовке (114 мг, белая пена), которое сразу использовали на следующей стадии.

Промежуточное соединение 13.1. (3aR,8aS)-6-[2-Циклопропил-6-(оксан-4-илметокси)пиридин-4-карбонил]-1,3,3a,4,5,7,8,8a-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2-карбонилхлорид.

Соединение, указанное в заголовке, получили по аналогии с промежуточным соединением 13, заменив (2-циклопропил-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)((3aS,6aS)гексагидро-

пирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 1.1) на (2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)((3aR,8aS)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 1.2). Светло-коричневая пена, MS: 462.3 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 14. (5-Циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)((3aS,6aS)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид.

Стадия 1. (3aR,6aR)-трет-бутил 5-(6-хлор-5-иклопропилникотиноил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)карбоксилат.

К бесцветному раствору (3aR,6aR)-трет-бутил гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)карбоксилата гидрохлорида (промежуточное соединение 3.1; 600 мг, 2.41 ммоль), 4-метилморфолина (1.22 г, 12.1 ммоль) и 6-хлор-5-циклопропилникотиновой кислоты (CAS-RN 1211588-13-4; 502 мг, 2.41 ммоль) в N,N-диметилформамиде (12 мл) добавили O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (1.01 г, 2.65 ммоль) при комнатной температуре, затем через 18 ч реакционную смесь разделили между насыщ. водн. раствором хлорида аммония и этилацетатом. Органический слой промыли соевым раствором, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и эвапорировали. Хроматография остатка (силикагель, градиент дихлорметан до дихлорметан/метанол/25% водн. раствор аммония 90:10:0.25) дала соединение, указанное в заголовке (1.02 г, колич.). Светло-желтый осадок, MS: 392.3 (M+H)⁺.

Стадия 2. (3aR,6aR)-трет-бутил 5-(5-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)-никотиноил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат.

(3aR,6aR)-трет-бутил 5-(6-хлор-5-циклопропилникотиноил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (300 мг, 712 мкмоль) объединили с диметилсульфоксидом (6 мл), порошкообразным гидроксидом калия (139 мг, 2.14 ммоль) и (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанолом (CAS-RN 14774-37-9; 131 мг, 1.07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч и затем разделили между водой со льдом и этилацетатом. Органический слой промыли соевым раствором, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и эвапорировали. Хроматография остатка (силикагель, градиент дихлорметан до дихлорметан/метанол/25% водн. раствор аммония 90:10:0.25) дала соединение, указанное в заголовке (340 мг, колич.). Белая пена, MS: 472.4 (M+H)⁺.

Стадия 3. (5-Циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)((3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид.

Бесцветный раствор (3aR,6aR)-трет-бутил 5-(5-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)никотиноил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)карбоксилата (336 мг, 705 мкмоль) в растворе хлороводорода (5-6 M в 2-пропанол) (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем реакционную смесь эвапорировали с получением соединения, указанного в заголовке (299 мг, колич.). Белая пена, MS: 372.3 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 15. ((3aR,8aS)-Октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанол.

Стадия 1. (3aR,8aS)-6-Бензил 2-трет-бутил гексагидропирроло[3,4-d]азепин-2,6(1H,7H)-дикарбоксилат.

К раствору (3aR,8aS)-трет-бутил октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)карбоксилата гидрохлорида (CAS-RN 1251013-07-6; 505 мг, 1.82 ммоль) в ацетоне (5 мл) и воде (5 мл) добавили карбонат натрия (387 мг, 3.65 ммоль). Реакционную смесь охладил до 0°C и добавили бензилхлорформиат (328 мг, 1.82 ммоль). Через 30 мин ледяную ванну убрали, затем через 23 ч реакционную смесь разделили между льдом и этилацетатом. Органический слой промыли соевым раствором, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и эвапорировали. Хроматография остатка (силикагель; градиент гептан-этилацетат) дала соединение, указанное в заголовке (625 мг, 91%). Светло-желтое масло, MS: 319.2 (M - изобутен+H)⁺.

Стадия 2. (3aR,8aS)-Бензил октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)карбоксилата гидрохлорид.

Бесцветный раствор (3aR,8aS)-6-бензил 2-трет-бутил гексагидропирроло[3,4-d]азепин-2,6(1H,7H)-дикарбоксилата (605 мг, 1.62 ммоль) в растворе хлороводорода (5-6 M в 2-пропанол, 5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч, затем реакционную смесь эвапорировали. Остаток суспендировали в трет-бутилметилом эфире и этилацетате и преципитат собрали посредством фильтрации с получением соединения, указанного в заголовке (455 мг, 91%). Белый осадок, MS: 275.1 (M+H)⁺.

Стадия 3. (3aR,8aS)-Бензил 2-((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)карбоксилат.

К светло-коричневому раствору (3aR,8aS)-бензил октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-карбоксилата гидрохлорида (446 мг, 1.43 ммоль), 4-метилморфолина (726 мг, 7.17 ммоль) и (R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 4; 240 мг, 1.43 ммоль) в N,N-диметилформамиде (8 мл) добавили O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (546 мг, 1.43 ммоль) при комнатной температуре, затем через 18 ч реакционную смесь разделили между насыщ. водн. раствором хлорида аммония и этилацетатом. Органический слой промыли соевым раствором, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и эвапори-

ровали. Хроматография остатка (силикагель, градиент дихлорметан до дихлорметан/метанол/25% водн. раствор аммония 90:10:0.25) дала соединение, указанное в заголовке (591 мг, 97%). Белая пена, MS: 424.3 (M+H)⁺.

Стадия 4. ((3aR,8aS)-Октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанон.

Раствор (3aR,8aS)-бензил 2-((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-карбоксилата (567 мг, 1.34 ммоль) в метаноле (3 мл) и 1 М водн. растворе соляной кислоты (3 мл) гидрогенизировали при комнатной температуре в течение 18 ч при 3 бар. Растворитель эвапорировали. Остаток суспендировали в дихлорметане/метаноле/25% водн. раствор аммония 90:10:0.25 в течение 1 ч, затем нерастворимый материал удалили посредством фильтрации. Фильтрат эвапорировали с получением соединения, указанного в заголовке (367 мг, 95%). Белая пена, MS: 290.2 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 16. [(3aS,8aR)-2,3,3a,4,5,7,8,8a-октагидро-1H-пирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-[3-циклопропил-5-(оксан-4-илметокси)фенил]метанон.

Стадия 1. (3aR,8aS)-трет-бутил 6-(3-циклопропил-5-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)бензоил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-карбоксилат.

Соединение, указанное в заголовке, получили по аналогии с примером 2, заменив 4-((3aR,6aS)-октагидропирроло[3,4-c]пиррол-2-карбонил)бензолсульфонамида гидрохлорид на трет-бутил (3aS,8aR)-3,3a,4,5,6,7,8,8a-октагидро-1H-пирроло[3,4-d]азепин-2-карбоксилат (CAS-RN 1251013-07-6) и 5-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)никотиновую кислоту на 3-циклопропил-5-(оксан-4-илметокси)бензойную кислоту (промежуточное соединение 9.1). Белая пена, MS: 521.3 (M+Na)⁺.

Стадия 2. [(3aS,8aR)-2,3,3a,4,5,7,8,8a-октагидро-1H-пирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-[3-циклопропил-5-(оксан-4-илметокси)фенил]метанон.

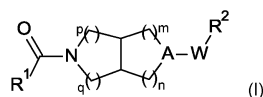
К бесцветному раствору (3aR,8aS)-трет-бутил 6-(3-циклопропил-5-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)бензоил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-карбоксилата (707 мг, 1.4 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавили трифторуксусную кислоту (1.6 г, 14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч, затем сконцентрировали, и остаток разделили между этилацетатом и 2 М водн. раствором гидроксида натрия. Органическую фазу высушили над сульфатом магния, отфильтровали и эвапорировали с получением соединения, указанного в заголовке (564 мг, колич.). Светло-желтая пена, MS: 399.3 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 16.1. [(3aS,6aS)-2,3,3a,4,6,6a-гексагидро-1H-пирроло[3,4-c]пиррол-5-ил]-[3-циклопропил-5-(оксан-4-илметокси)фенил]метанон.

Соединение, указанное в заголовке, получили по аналогии с промежуточным соединением 16, заменив трет-бутил (3aS,8aR)-3,3a,4,5,6,7,8,8a-октагидро-1H-пирроло[3,4-d]азепин-2-карбоксилат на (3aR,6aR)-трет-бутил гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-карбоксилат (промежуточное соединение 3.1). Светло-желтая пена, MS: 371.3 (M+H)⁺.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



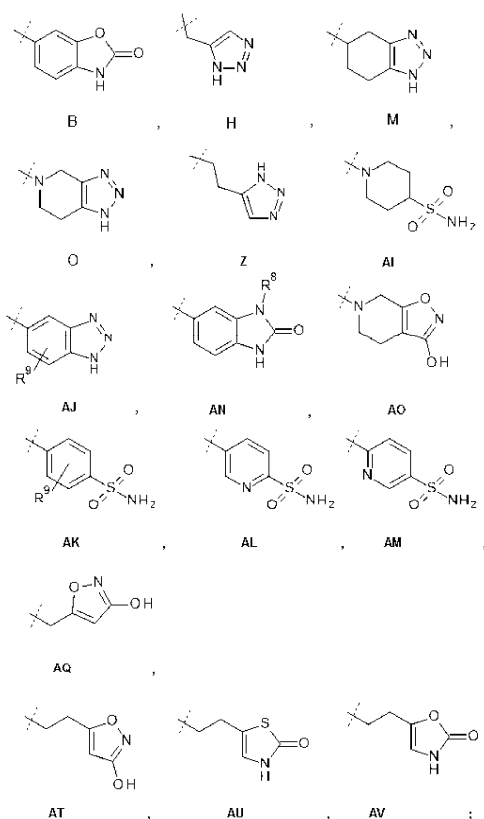
где

R¹ представляет собой замещенный фенил или замещенный пиридирил, где замещенный фенил и замещенный пиридирил замещены R³, R⁴ и R⁵;

A представляет собой -N- или -CH-;

W представляет собой -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)-NH- или -CH₂-;

R² выбран из следующих кольцевых систем:



R^3 представляет собой 4-9-членный гетероциклоалкилокси, содержащий 1 кольцевой гетероатом O, 4-9-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} -алкокси, содержащий 1 кольцевой гетероатом O, 4-9-членный гетероциклоалкиламино, содержащий 1 кольцевой гетероатом O;

R^4 и R^5 независимо выбраны из H, ди- C_{1-4} -алкиламино, гало- C_{1-4} -алкила, C_{3-8} -циклоалкила, галогена;

m, n, p и q независимо выбраны из 1 или 2;

R^8 представляет собой H, C_{1-4} -алкил;

R^9 представляет собой H, галоген;

или его фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по п.1, где R^1 представляет собой пиридинил, замещенный R^3 , R^4 и R^5 .

3. Соединение по любому из пп. 1 и 2, где R^3 представляет собой 4-9-членный гетероциклоалкилокси, содержащий 1 кольцевой гетероатом O, или 4-9-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} -алкокси, содержащий 1 кольцевой гетероатом O.

4. Соединение по любому из пп.1-3, где R^4 представляет собой ди- C_{1-4} -алкиламино, гало- C_{1-4} -алкил, C_{3-8} -циклоалкил или галоген.

5. Соединение по любому из пп.1-4, где R^4 представляет собой C_{3-8} -циклоалкил.

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

7. Соединение по любому из пп.1-6, где A представляет собой -N-.

8. Соединение по любому из пп.1-7, где W представляет собой -C(O)-.

9. Соединение по любому из пп.1-8, где R^2 выбран из кольцевых систем B, H, M, O, Z, AI, AJ, AK, AL, AM, AN, AO, AQ и AT.

10. Соединение по любому из пп.1-9, где R^2 представляет собой кольцевую систему AJ.

11. Соединение по любому из пп.1-10, где m и n представляют собой 1, а p и q представляют собой 2.

12. Соединение по любому из пп.1-11, где

R^1 представляет собой пиридинил, замещенный R^3 , R^4 и R^5 ;

A представляет собой -N-;

W представляет собой -C(O)-;

R^2 представляет собой кольцевую систему AJ;

R^4 представляет собой C_{3-8} -циклоалкил;

R^5 представляет собой H;

m и n представляют собой 1;

p и q представляют собой 2;

R^9 представляет собой H;

или его фармацевтически приемлемые соли.

13. Соединение, выбранное из

[illegible]

(3aR,8aS)-6-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)-N-((3-гидрокси-изоксазол-5-ил)метил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-карбоксамида;

1*H*-триазол-4-илметил (3a*S*,8a*R*)-6-[2-циклопропил-6-(оксан-4-илметокси)пиридин-4-карбонил]-1,3,3a,4,5,7,8,8a-октагидропирроло[3,4-*d*]азепин-2-карбоксилата;

5-((3aR,6aR)-5-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)октагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)пиридин-2-сульфонамида;

((3aR,8aS)-6-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)октагидропироло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)(4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанона;

(3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил(2-хлор-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)метанона;

((3aR,8aS)-6-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)октагидропироло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)((S)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанона, и его фармацевтически приемлемые соли.

14. Соединение, выбранное из

5-((3aS,6aS)-5-(5-циклопропил-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)никотиноил)октагидропирроло-[3,4-с]пиррол-2-карбонил)пиридин-2-сульфонамида;

6-((3aR,6aR)-5-(5-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)никотиноил)октагидропирроло-[3,4-с]пиррол-2-карбонил)пиридин-3-сульфонамида;

4-((3aS,6aS)-5-(5-циклопропил-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)никотиноил)октагидропирроло-[3,4-с]пиррол-2-карбонил)бензолсульфонамида;

4-((3aR,6aS)-5-(5-циклопропил-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)никотиноил)октагидропирроло-[3,4-с]пиррол-2-карбонил)бензолсульфонамида;

(3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)метанона;

((3aS,6aS)-5-(3-циклопропил-4-(тетрагидрофуран-3-илокси)бензоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанона;

((3aR,6aR)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(3-циклопропил-4-(тетрагидрофуран-3-илокси)фенил)метанона;

((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(5-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)пиридин-3-ил)метанона;

((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(5-циклопропил-6-(тетрагидрофуран-3-илокси)пиридин-3-ил)метанона;

((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(5-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-3-илокси)пиридин-3-ил)метанона;

((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(5-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)пиридин-3-ил)метанона;

((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(6-оксетан-3-илокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)метанона;

((3*aS*,6*aS*)-5-(5-циклопропил-6-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-илокси)никотиноил)гексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)((*R*)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-5-ил)метанона,

и его фармацевтически приемлемые соли.

15. Соединение, выбранное из
5-((3aS,6aS)-5-(5-циклопропил-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)никотиноил)октагидропирроло-
[3,4-с]пиррол-2-карбонил)пиридин-2-сульфонамида;

((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропироло[3,4-с]пиррол-2(1H-ил)(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)метанона;

((3aS,6aS)-5-(5-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)никотиноил)гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанона;

2-хлор-4-((3*A*,6*A*)-5-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)октагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2-карбонил)бензолсульфонамида;

4-((3aR,6aR)-5-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)октагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-3-фторбензолсульфонамида;

((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)метанона;

5-((3aR,8aS)-6-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)декагидро-пирроло[3,4-d]азепин-2-карбонил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-она;

6-((3aR,8aS)-6-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)декагидро-пирроло[3,4-d]азепин-2-карбонил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-она;

6-((3aR,4aR)-5-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)октагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)пиридин-3-сульфонамид;

((3aR,8aS)-6-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанона;

((3aR,8aS)-6-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)метанона;

6-((3aR,8aS)-6-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)декагидропирроло[3,4-d]азепин-2-карбонил)бензо[d]оксазол-2(3H)-она;

((3aR,8aS)-6-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)(6,7-дигидро-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-5(4H)-ил)метанона;

((3aR,8aS)-6-(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)ионикотиноил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)(3-гидрокси-4,5-дигидроизоксазоло[5,4-с]пиридин-6(7H)-ил)метанона, и его фармацевтически приемлемые соли.

16. Соединение, выбранное из

5-((3aS,6aS)-5-(5-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)никотиноил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)пиридин-2-сульфонамида;

((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(2-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)метанона;

((3aS,6aS)-5-(5-циклопропил-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)никотиноил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанона, и его фармацевтически приемлемые соли.

17. Применение соединения по любому из пп.1-16 в качестве ингибитора аутотаксина (АТХ).

18. Фармацевтическая композиция для ингибирования аутотаксина, содержащая соединение по любому из пп.1-16 и терапевтически инертный носитель.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
