

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202192905 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.02.17

(22) Дата подачи заявки
2020.04.22

(51) Int. Cl. *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ, СОДЕРЖАЩИЕ N-МЕТИЛ-2-ПИРИДОН, И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМЫЕ СОЛИ

(31) 1905721.5

(32) 2019.04.24

(33) GB

(86) PCT/EP2020/061173

(87) WO 2020/216779 2020.10.29

(71) Заявитель:

ЮНИВЕРСИТИ ОФ ДАНДИ (GB)

(72) Изобретатель:

Вудленд Эндрю, Белл Марк (GB)

(74) Представитель:

Харин А.В., Буре Н.Н., Стойко Г.В.,
Галухина Д.В. (RU)

(57) Данное изобретение касается соединений, содержащих N-метил-2-пиридон, и фармацевтически приемлемых солей и композиций таких соединений. Такие соединения являются полезными в противовоспалительной и противораковой терапии. Поэтому настоящее изобретение также относится к таким соединениям для использования в качестве лекарственных средств, в частности для лечения воспалительных заболеваний и онкологии.

A1

202192905

202192905

A1

СОЕДИНЕНИЯ, СОДЕРЖАЩИЕ N-МЕТИЛ-2-ПИРИДОН И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМЫЕ СОЛИ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Данное изобретение касается соединений, содержащих N-метил-2-пиридон, и фармацевтически приемлемых солей и композиций таких соединений. Соединения по изобретению полезны в качестве противовоспалительных и противораковых препаратов. Следовательно, данное изобретение также касается таких соединений, содержащих N-метил-2-пиридон, для использования в качестве лекарственных средств, в частности, для лечения воспалительных заболеваний и онкологии.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Бромодомен и экстра-терминальные (BET) белки представляют собой семейство из четырех белков, содержащих бромодомены (BRD) (BRD2, BRD3, BRD4 и BRDT). Все четыре члена содержат два BRD (расположенных рядом друг с другом по направлению к N-концу белков) и экстра-терминальный домен (Shi, J. et al. *Cancer Cell* 25(2):210-225 (2014)). Два BRD в каждом белке BET обозначаются связывающим доменом I (BDI) и связывающим доменом II (BDII). BRD представляет собой функциональный белковый домен, который содержит определенный и преимущественно гидрофобный карман, который связывается с остатками ацетилированного лизина, обычно обнаруживаемыми на факторах транскрипции (Shi, J. et al. *Cancer Cell* 25 (2): 210-225 (2014)) или на N-концевых хвостах гистоновых белков. BRD функционируют как эпигенетические регуляторы, то есть они функционально изменяют активность и экспрессию генов без изменения последовательности ДНК. Например, BRD4 рекрутирует фактор транскрипции P-TEFb на промоторы, что приводит к изменению экспрессии генов, участвующих в клеточном цикле (Yang et al., *Mol. Cell Biol.* 28: 967-976 (2008)). BRD2 и BRD3 также регулируют гены, способствующие росту (LeRoy et al., *Mol Cell* 30:51-60 (2008)). Следовательно, BRD ответственны за преобразование сигналов, переносимых остатками ацетилированного лизина, в различные фенотипы. В данной области считается, что BET повсеместно экспрессируются у людей, за исключением BRDT, который обычно экспрессируется в семенниках, но также экспрессируется некоторыми видами рака (Ekaterina B.F. et al. *Cell J.* 19(Suppl 1): 1–8 (2017)).

Белки BET играют роль в регуляции ряда путей, таких как MYC, BCL2, FOSL1, P-TEFb, NFkB, передача сигналов глюкокортикоидов и других (Shi J. et al. *Mol Cell.* Jun 5;54(5):728-36 (2014)), (Hajmirza A. *Biomedicines.* Feb 6;6(1). pii: E16 (2018)), (Shan N. *Elife.*

Sep 11;6. pii: e27861. (2017)), (Huang B. Mol Cell Biol. Mar;29(5):1375-87 (2009)). Таким образом, считается, что ингибиторы BET имеют потенциальное применение при ряде воспалительных заболеваний, рака, инфекций, метаболических заболеваний, нарушений ЦНС, фиброзных заболеваний и сердечных заболеваний (Deanna A. M. et al. J Exp Med. Oct 21; 210(11): 2181–2190 (2013)), (Rab K. P. et al. Trends Pharmacol. Sci. Mar;33(3):146-53 (2012)), (Anna C. B. et al. J Immunol. Apr 1; 190(7): 3670–3678 (2013)), (Zuber J. et al. Nature. Aug 3;478(7370): 524-8. (2011)), (Montserrat P. S. et al. Epigenetics.; 12(5): 323–339 (2017)), (Qiming D. et al. Sci Transl Med. May 17; 9(390): eaah5084. (2017)), (Kristin M. K et al. J Biol Chem. Aug 11; 292(32): 13284–13295 (2017)), (Ning D. et al. PNAS December 22, 112 (51) 15713-15718 (2015)).

Соединения, которые могут ингибировать или влиять на функцию белков BET, обладают потенциалом модулировать экспрессию генов и лечить заболевания, которые, по меньшей мере, частично вызваны аномальной регуляцией активности белков BET. Сообщалось, что несколько небольших молекул эффективны в ингибировании БЭТ, включая соединения на основе диазепина, 3,5-диметилизоксазола, тиазол-2-она, диазобензола и 4-ацилпиррола (см. M. Brand et al, ACS Chem. Biol. 2015, 10, 22-39, WO2011054553, WO2011054845). Соединения, которые могут избирательно ингибировать функцию BDII по сравнению с BDI, обладают потенциалом модулировать экспрессию генов и лечить заболевания, которые, по меньшей мере, частично вызваны аномальной регуляцией активности белка BET, предлагая при этом потенциал улучшенного терапевтического индекса. Были продемонстрированы улучшенный терапевтический индекс и доклиническая безопасность селективных ингибиторов BDII BET по сравнению с ингибиторами pan-BET (E. Faivre et al. Nature 578, 306–310 (2020)).

Соединения, содержащие фрагменты 6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она, замещенные в 4- и/или 2-положениях, описаны в патентных заявках WO 2017177955, WO 2016077378, WO 2015081280, WO 2014206150, WO 2014206345, WO 2013097601, WO 2013097052 и WO 2018130174 как полезные для ингибирования белков BET.

Данное изобретение обеспечивает альтернативные ингибиторы белка BET, полезные для лечения или профилактики состояний, описанных в данном документе.

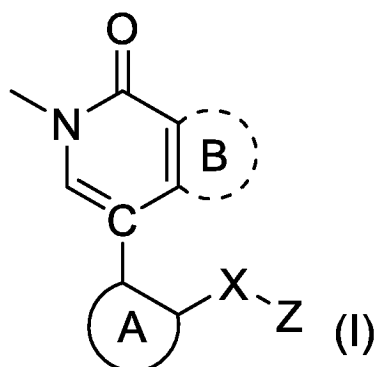
СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Было обнаружено, что соединения и композиции этой идеи изобретения неожиданно активны в ингибировании всех четырех BET BRD с эффективным потенциалом при наномолярных концентрациях. Соединения и композиции хорошо

растворимы в ряде растворителей и составов, подходящих для местного и/или перорального применения. Преимущественно многие соединения и композиции настоящему данному изобретения стабильны в коже человека и в гидролитических условиях в диапазоне значений pH. Кроме того, составы соединений и композиций могут доставлять практически достижимые концентрации соединения в эпидермис кожи, и соединения нетоксичны для клеток кожи. Некоторые из соединений и композиций демонстрируют удивительно эффективное выведение печенью, предлагая потенциальное использование в качестве лекарственных средств с меньшим риском побочных эффектов. Другие соединения и композиции неожиданно стабильны, предлагая потенциальное использование в качестве лекарственных средств для перорального введения. Некоторые из соединений на удивление селективны в отношении BDI по сравнению с BDI, что дает возможность улучшить терапевтический индекс и снизить риск побочных эффектов.

Специалисту известно, что любая ссылка на аспект данного раскрытия включает в себя каждый вариант реализации этого аспекта. Например, любая ссылка на первый аспект включает в себя первый аспект и все варианты реализации первого аспекта.

С точки зрения первого аспекта предоставляется соединение формулы (I):



где кольцевая структура A представляет собой 5- или 6-членное ароматическое или гетероароматическое кольцо, необязательно замещенное по одному или нескольким атомам углерода и/или гетероатомам первым заместителем;

где каждый первый заместитель независимо выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, оксогруппы, C₁-C₆алкила, C₃-C₆циклоалкила, C₁-C₆алкилола, галогена, SO₂C₁-C₄алкила, NHSO₂C₁-C₄алкила, SO₂C₃-C₆циклоалкила, NHSO₂C₃-C₆циклоалкила, SO₂C₁-C₄алкилола, NHSO₂C₁-C₄алкилола, C₁-C₅алкилокси, C₁-C₅алкиламино, SO₂NH₂, CONH₂, CONHC₁-C₄алкила, NHCOC₁-C₄алкила, NHSO₂N (C₁-C₄алкил)₂, C₁-C₆фторалкила, SO₂C₁-C₄фторалкила, NHSO₂C₁-C₄фторалкила, C₁-C₅фторалкилокси и C₁-C₅фторалкиламино;

X представляет собой O, CR₂, NR' или S, где R индивидуально выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₄алкила и галогена, и R' выбран из группы, состоящей из C₁-C₄алкила и H;

Z представляет собой 5- или 6-членное ароматическое или гетероароматическое кольцо, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, $CR^A R^B R^C$, C_2 - C_5 оксациклоалкил, C_2 - C_5 азацicloалкил или морфолинил, необязательно замещенный у одного или нескольких атомов углерода и/или гетероатомов вторым заместителем;

где R^A представляет собой C_3 - C_5 циклоалкил, R^B представляет собой C_3 - C_5 циклоалкил, метил или этил и R^C представляет собой OH; и

каждый второй заместитель независимо выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, галогена, C_1 - C_5 алкилокси, C_1 - C_5 алкиламино, оксо, циано, C_1 - C_6 фторалкила, C_1 - C_5 фторалкилокси и C_1 - C_5 фторалкиламино;

кольцевая структура В необязательно присутствует; причем, когда кольцевая структура В присутствует, она представляет собой необязательно замещенный пиррол, связанный таким образом, что С находится в положении 4 относительно NH; где пиррол необязательно замещен в положении 2 третьим заместителем;

где третий заместитель выбран из группы, состоящей из $CONHC_1$ - C_4 алкила, $CONH_2$, $CONHC_1$ - C_6 фторалкила, $CONHC_3$ - C_6 циклоалкила, необязательно замещенного у одного или нескольких атомов углерода метилом или этилом; $CONHC_3$ - C_5 циклофторалкила, необязательно замещенного у одного или нескольких атомов углерода метилом или этилом, $NHCOC_1$ - C_4 алкила и $NHCOC_1$ - C_4 -фторалкила;

при условии, что, когда А является 6-членным, он замещен, по меньшей мере, один раз гидроксигруппой или оксогруппой.

С точки зрения второго аспекта предоставляется фармацевтическая композиция, содержащая любое одно или комбинацию соединений, определенных в первом аспекте, в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

С точки зрения третьего аспекта предоставляется соединение, определенное в первом аспекте, или фармацевтическая композиция, определенная во втором аспекте, для использования в качестве лекарственного средства.

С точки зрения четвертого аспекта, предоставляется соединение, как определено в первом аспекте, или фармацевтическая композиция, как определено во втором аспекте, для использования в способе лечения или профилактики воспалительных заболеваний кожи, респираторных заболеваний, желудочно-кишечных заболеваний, заболеваний глаз, рака, ревматических заболеваний, демиелинизирующих заболеваний и фиброзирующих заболеваний.

С точки зрения пятого аспекта, предоставляется соединение, как определено во втором аспекте, или фармацевтическая композиция, как определено во втором аспекте, для использования при ингибировании бромодомена и экстра-концевых белков.

С точки зрения шестого аспекта, предоставляется способ лечения или профилактики воспалительных заболеваний кожи, респираторных заболеваний, желудочно-кишечных заболеваний, заболеваний глаз, рака, ревматических заболеваний, демиелинизирующих заболеваний и фиброзирующих заболеваний, причем указанный способ включает введение субъекту эффективного количества соединения, как определено в первом аспекте, или фармацевтической композиции, как определено во втором аспекте.

С точки зрения седьмого аспекта, предоставляется способ ингибирования активности бромодомена и экстра-терминального белка у субъекта, указанный способ включает введение субъекту эффективного количества соединения, как определено в первом аспекте, или фармацевтической композиции, как определено во втором аспекте.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Было обнаружено, что структурно новые производные N-метил-2-пиридона неожиданно эффективны в ингибировании всех четырех BET BRD по меньшей мере в той же степени, что и ингибиторы, известные в данной области. В некоторых случаях известные ингибиторы белка BET превосходят описанные в данном документе соединения. Теперь соединения подробно описаны.

В последующем обсуждении делается ссылка на ряд терминов, которые имеют значения, указанные ниже, если контекст не указывает на обратное. Номенклатура, используемая здесь для определения соединений, в частности соединений согласно изобретению, в целом основана на правилах организации IUPAC для химических соединений, в частности «Компендиуме химической терминологии IUPAC (Золотая книга)» (IUPAC Compendium of Chemical Terminology (Gold Book)). Во избежание сомнений, если правило организации IUPAC противоречит определению, приведенному в данном документе, определение, данное в данном документе, имеет преимущественную силу. Кроме того, если структура соединения противоречит названию, предоставленному для структуры, структура имеет преимущественную силу.

Термин «терапевтический индекс», также известный как «терапевтическое окно» или «окно безопасности», определяет относительную безопасность лекарственного средства. Терапевтический индекс может быть рассчитан как соотношение площади под кривой (AUC) в крови при концентрации лекарственного средства, которая не приводит к

токсичности (уровень отсутствия наблюдаемых побочных эффектов - NOAEL), к концентрации лекарственного средства, которое дает желаемый эффект, как правило, доза, обеспечивающая 50%-ный эффект - Эффективная доза 50 или ED50. $TI = AUC(NOAEI)/AUC(ED50)$ Лекарство с более высоким терапевтическим индексом является предпочтительным, поскольку введение лекарства с меньшей вероятностью приведет к нежелательным побочным эффектам, и для более эффективного лечения субъекта можно вводить большее количество лекарства. Эффективность ингибиторов BET обусловлена их ингибированием функции BDI, тогда как ингибирование функции BDI приводит к нежелательным побочным эффектам. Таким образом, препараты, которые избирательно ингибируют функцию BDI по сравнению с BDI, обладают потенциалом модулировать экспрессию генов и лечить заболевания, которые, по меньшей мере, частично вызваны аномальной регуляцией BET, и с меньшей вероятностью вызывают нежелательные побочные эффекты по сравнению с пан-ингибиторами, что вводится в той же дозе. По сравнению с пан-ингибиторами можно вводить более высокие дозы лекарств, которые избирательно ингибируют BDI по сравнению с BDI, таким образом, такие селективные лекарственные средства могут быть более эффективными.

Термин «ароматический» определяет циклически сопряженный молекулярный объект со стабильностью (из-за делокализации), значительно большей, чем у гипотетической локализованной структуры. Правило Хюккеля часто используется в технике для оценки ароматического характера; моноциклические плоские (или почти плоские) системы тригонально (или иногда дигонально) гибридизованных атомов, которые содержат $(4n + 2)$ π -электронов (где n - неотрицательное целое число), будут проявлять ароматический характер. Правило обычно ограничивается $n =$ от 0 до 5.

Термин «гетероароматический» определяет циклически сопряженное молекулярное соединение, содержащее гетероатомы, со стабильностью (из-за делокализации), значительно большей, чем у гипотетической локализованной структуры.

Термин «циклический» или его варианты обозначают соединение, в котором один или несколько рядов атомов в соединении соединены с образованием кольца. Тогда как, термин «ациклический» означает соединение, не содержащее кольца атомов.

Термин «конъюгированный» или его варианты определяют молекулярное соединение, структура которого может быть представлена как система чередующихся одинарных и множественных связей. В таких системах сопряжение представляет взаимодействие одной p -орбитали с другой через промежуточную π -связь в таких структурах. В соответствующих молекулярных образованиях могут быть задействованы

d-орбитали. Термин также распространяется на аналогичное взаимодействие с участием p-орбитали, содержащей неподеленную электронную пару.

Термин «делокализованный» определяет π -связь в сопряженной системе, где связь не локализована между двумя атомами, а вместо этого каждая связь имеет характер дробной двойной связи или порядок связи.

Термин «содержащий» или его варианты будет пониматься как подразумевающий включение указанного элемента, целого числа или шага, или группы элементов, целых чисел или шагов, но не исключение любого другого элемента, целого числа или шага, или группы элементов, целых чисел или шагов.

Термин «состоящий» или его варианты будет пониматься как подразумевающий включение указанного элемента, целого числа или шага, или группы элементов, целых чисел или шагов, и исключение любого другого элемента, целого числа, шага или группы элементов, целых чисел или шагов.

Термин «алкил» хорошо известен в данной области и определяет одновалентные группы, полученные из алканов путем удаления атома водорода от любого атома углерода, где термин «алкан» предназначен для обозначения циклических или ациклических разветвленных или неразветвленных углеводородов, имеющих общую формулу C_nH_{2n+2} , где n — целое число ≥ 1 .

Термин «циклоалкил» определяет все одновалентные группы, полученные из циклоалканов путем удаления атома водорода от атома углерода кольца. Термин «циклоалкан» означает насыщенные моноциклические и полициклические углеводороды.

Термин «алкилол» означает гидроксипроизводное алкильного радикала, то есть гидроксисалкил.

Термин «галоген» хорошо известен в данной области и определяет радикал галогена, который, будучи связан с радикалом углерода, образует фторид, хлорид, бромид или йодид.

Термин «алкилокси» является синонимом «алкокси» и при использовании в данном документе означает одновалентную группу, содержащую алкил, простой связью связанный с атомом кислорода, полученный из соответствующего спирта путем удаления атома водорода, связанного с атомом кислорода.

Термин «алкиламино» является синонимом «алкамино» и при использовании в данном документе означает одновалентную группу, включающую алкил, простой связью связанный с аминогруппой, полученный из соответствующего амина путем удаления атома водорода, связанного с атомом азота.

Термин «оксациклоалкил» означает одновалентную группу, включающую циклоалкил, в которой один из фрагментов CH_2 заменен оксидом. Аналогичным образом, термин «азациклоалкил» определяет одновалентную группу, содержащую циклоалкил, в которой одна из групп CH_2 заменена на группу NH .

Термин «лечение» определяет терапевтическое лечение человека или животного, не являющегося человеком, с целью замедлить, уменьшить или остановить скорость прогрессирования состояния, или улучшить или вылечить состояние. Также включена профилактика состояния в результате лечения. Ссылки на профилактику в данном документе предназначены не для того, чтобы требовать полной профилактики состояния: вместо этого его развитию может препятствовать лечение в соответствии с изобретением. Обычно лечение не является профилактическим, и соединение или композицию вводят пациенту, имеющему диагностированное или предполагаемое состояние. Под «эффективным количеством» в данном документе понимается количество соединения или композиции по изобретению, которое достаточно для предотвращения указанных заболеваний и, таким образом, дает желаемый терапевтический или ингибирующий эффект.

Термин «стереоизомер» используется в данном документе для обозначения изомеров, которые имеют идентичные молекулярные формулы и последовательность связанных атомов, но которые различаются расположением своих атомов в пространстве.

Термин «энантиомер» определяет одну из пары молекулярных объектов, которые являются зеркальными отображениями друг друга и не накладываются друг на друга, то есть не могут совпадать посредством трансляций и преобразований жесткого вращения. Энантиомеры представляют собой хиральные молекулы, т. е. различимы по своему зеркальному отображению.

Термин «рацемический» используется в данном документе для обозначения рацемата. Рацемат определяет по существу эквимольную смесь пары энантиомеров.

Термин «диастереоизомеры» (также известные как диастереомеры) определяет стереоизомеры, которые не связаны как зеркальные изображения.

Термин «сольват» используется в данном документе для обозначения комплекса, включающего растворенное вещество, такое как соединение или соль соединения, и растворитель. Если растворителем является вода, сольват можно назвать гидратом, например моногидратом, дигидратом, тригидратом и т.д., в зависимости от количества молекул воды, присутствующих на молекулу субстрата.

Термин «изотоп» используется здесь для определения варианта конкретного химического элемента, в котором ядро обязательно имеет тот же атомный номер, но имеет другое массовое число из-за того, что оно обладает другим количеством нейтронов.

Термин «пролекарство» используется здесь для обозначения соединения, которое действует как предшественник лекарственного средства и которое при введении субъекту претерпевает превращение в результате метаболических или других химических процессов с образованием соединения формулы (I).

Термин «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» определяет вещества, отличные от фармакологически активного лекарственного средства или пролекарства, которые включены в фармацевтический продукт.

Термин «местный», когда он используется в отношении соединений или композиций по изобретению, используется для обозначения способности наносить соединение или композицию на поверхности тела, например кожу или слизистые оболочки. Местные соединения или композиции могут применяться в форме кремов, пен, гелей, лосьонов или мазей.

Термин «пероральный», когда он используется в отношении соединений или композиций по изобретению, используется для обозначения способности вводить соединение или композицию через рот. Обычно пероральные соединения проявляют системный эффект, а не местный эффект, то есть они влияют на несколько систем органов, а не на локальную область.

Термины «трансдукция» или «трансдукция», когда они используются в отношении сигнала, являются синонимами «передачи» или «передачи», то есть «передача сигнала» — это процесс передачи сигнала по всему организму, например, через клетку.

Термин «рап, пан» используется здесь для обозначения «все». Например, пан-ингибирование семейства BET означает, что все члены семейства BET (BRD2, BRD3, BRD4 и BRDT) ингибируются.

Термин «Т-клетка» (также известный как Т-лимфоцит), как известно в данной области, относится к лимфоциту с Т-клеточным рецептором на поверхности клетки (молекула, которая отвечает за распознавание фрагментов антигенных пептидов).

Термин «цитокин» используется в данном документе для обозначения небольшого белка (от ~ 5 до 20 кДа), который важен для передачи сигналов клеток, таких как аутокринная, паракринная и эндокринная передача сигналов, в качестве иммуномодулирующих агентов.

Термин «хемокин» используется в данном документе для обозначения семейства цитокинов, которые способны индуцировать направленный хемотаксис в чувствительных клетках, т.е. они действуют как хеоматтрактант, направляющий миграцию клеток.

Термин «внутренний клиренс» хорошо известен в данной области и относится к способности печени удалять лекарство в отсутствие ограничений потока и связывания с клетками или белками в крови. Внутренний клиренс здесь выражается в процентах от кровотока в печени, то есть:

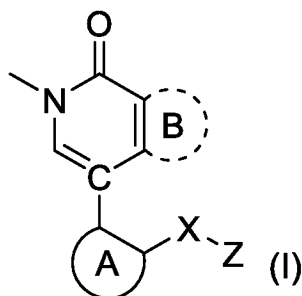
$$\text{Внутренний клиренс (\%)} = \frac{\text{скорость клиренса препарата}}{\text{скорость кровотока печени}} \times 100$$

Термин «препарат с высоким клиренсом» относится к соединениям, которые быстро метаболизируются, попадая в кровь или печень. Считается, что соединения с высоким клиренсом имеют скорость выведения $> 70\%$ кровотока в печени, чаще всего скорость клиренса $> 75\%$, с промежуточной скоростью, составляющей 30-70%, чаще всего 50-75%, и низкой скоростью $< 30\%$, чаще всего $< 50\%$. Препараты с высоким клиренсом часто характеризуются предсказуемым и контролируемым метаболизмом *in vivo* до нетоксичных продуктов после того, как они достигли своей терапевтической роли. Препараты с высоким клиренсом имеют меньшее системное воздействие и могут снизить риск побочных эффектов.

Системное ингибирование лекарственных мишеней часто связано с ограничивающими дозу побочными эффектами, и существует неудовлетворенная потребность в эффективных средствах, которые хорошо переносятся пациентами. Соединения, которые быстро выводятся при попадании в кровоток, имеют меньшее системное воздействие и могут снизить риск побочных эффектов (см. Atkinson AJ Jr. и Kushner W., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1979, 19, 105-127 и Rowland M. и Tozer T. N., *Clinical Pharmacokinetics. Concepts and Applications*. Lippincott Williams & Wilkins, 1995, 161-167).

Непредсказуемо, какие группы в структуре лекарственного средства приведут к быстрому системному клиренсу лекарственного средства. В некоторых случаях наблюдается удаление фенольных групп с помощью механизмов конъюгативного клиренса фазы II, таких как глюкуронирование и сульфатирование (см. *Pathways of Biotransformation — Phase II Reactions*. В: Ionescu C., Caira M.R. (eds) *Drug Metabolism*. Springer, Dordrecht, 2005).

Как указано выше, первый аспект относится к соединению формулы (I):



где кольцевая структура А представляет собой 5- или 6-членное ароматическое или гетероароматическое кольцо, необязательно замещенное по одному или нескольким атомам углерода и/или гетероатомам первым заместителем;

где каждый первый заместитель независимо выбран из группы, состоящей из гидроксид, оксо, C₁-C₆алкила, C₃-C₆циклоалкила, C₁-C₆алкилола, галогена, SO₂C₁-C₄алкила, NHSO₂C₁-C₄алкила, SO₂C₃-C₆циклоалкила, NHSO₂C₃-C₆циклоалкила, SO₂C₁-C₄алкилола, NHSO₂C₁-C₄алкилола, C₁-C₅алкилокси, C₁-C₅алкиламино, SO₂NH₂, CONH₂, CONHC₁-C₄алкила, NHCOC₁-C₄алкила, NHSO₂N (C₁-C₄алкил)₂, C₁-C₆фторалкила, SO₂C₁-C₄фторалкила, NHSO₂C₁-C₄фторалкила, C₁-C₅фторалкилокси и C₁-C₅фторалкиламино;

X представляет собой O, CR₂, NR' или S, где R индивидуально выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₄алкила и галогена, и R' выбран из группы, состоящей из C₁-C₄алкила и H;

Z представляет собой 5- или 6-членное ароматическое или гетероароматическое кольцо, C₁-C₆алкил, C₃-C₆циклоалкил, CR^AR^BR^C, C₂-C₅оксациклоалкил, C₂-C₅азациклоалкил или морфолинил, необязательно замещенный у одного или нескольких атомов углерода и/или гетероатомов вторым заместителем;

где R^A представляет собой C₃-C₅циклоалкил, R^B представляет собой C₃-C₅циклоалкил, метил или этил и R^C представляет собой OH; и

каждый второй заместитель независимо выбран из группы, состоящей из гидроксид, C₁-C₆алкила, C₃-C₆циклоалкила, галогена, C₁-C₅алкилокси, C₁-C₅алкиламино, оксо, циано, C₁-C₆фторалкила, C₁-C₅фторалкилокси и C₁-C₅фторалкиламино;

кольцевая структура В необязательно присутствует; причем, когда кольцевая структура В присутствует, она представляет собой необязательно замещенный пиррол, связанный таким образом, что С находится в положении 4 относительно NH; где пиррол необязательно замещен в положении 2 третьим заместителем;

где третий заместитель выбран из группы, состоящей из CONHC₁-C₄алкила, CONH₂, CONHC₁-C₆фторалкила, CONHC₃-C₆циклоалкила, необязательно замещенного у одного или нескольких атомов углерода метилом или этилом; CONHC₃-

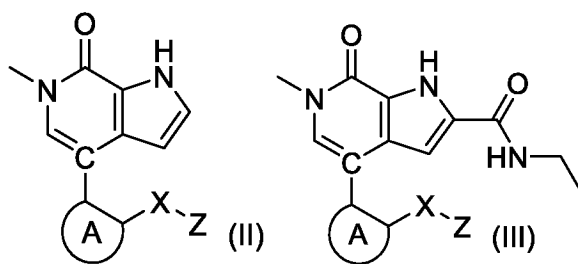
С₅циклофторалкила, необязательно замещенного у одного или нескольких атомов углерода метилом или этилом, $\text{NHCOC}_1\text{-C}_4\text{алкила}$ и $\text{NHCOC}_1\text{-C}_4\text{-фторалкила}$;

при условии, что, когда А является 6-членным, он замещен, по меньшей мере, один раз гидроксид- или оксогруппой.

В необязательно присутствует. При отсутствии атомы углерода, расположенные в орто- и мета-положении к С, каждый связаны с Н. Когда присутствует, кольцевая структура В представляет собой необязательно замещенный пиррол; С находится в положении 4 относительно NH, образуя производное 6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она.

Пиррол необязательно замещен в положении 2 третьим заместителем, который выбран из группы, состоящей из $\text{CONHC}_1\text{-C}_4\text{алкила}$, CONH_2 , $\text{CONHC}_1\text{-C}_6\text{фторалкила}$, $\text{CONHC}_3\text{-C}_6\text{циклоалкила}$, необязательно замещенного у одного или нескольких атомов углерода метилом или этилом; $\text{CONHC}_3\text{-C}_5\text{циклофторалкила}$, необязательно замещенного у одного или нескольких атомов углерода метилом или этилом, $\text{NHCOC}_1\text{-C}_4\text{алкила}$ и $\text{NHCOC}_1\text{-C}_4\text{-фторалкила}$; $\text{CONHC}_3\text{-C}_6\text{циклоалкил}$ может быть незамещенным. Часто третий заместитель выбран из группы, состоящей из $\text{CONHC}_1\text{-C}_4\text{алкила}$, $\text{CONHC}_1\text{-C}_6\text{фторалкила}$, $\text{CONHC}_3\text{-C}_6\text{циклоалкила}$, необязательно замещенного у одного или нескольких атомов углерода метилом или этилом и $\text{CONHC}_3\text{-C}_5\text{циклофторалкила}$, необязательно замещенного у одного или нескольких атомов углерода метилом или этилом. Третий заместитель может быть выбран из группы, состоящей из $\text{CONHC}_1\text{-C}_4\text{алкила}$, $\text{CONHC}_1\text{-C}_6\text{фторалкила}$, $\text{CONHC}_3\text{-C}_6\text{циклоалкила}$ и $\text{CONHC}_3\text{-C}_5\text{циклофторалкила}$, необязательно замещенного у одного или нескольких атомов углерода метилом или этилом. Третий заместитель может быть выбран из группы, состоящей из $\text{CONHC}_1\text{-C}_4\text{алкила}$, CONH_2 , $\text{CONHC}_1\text{-C}_6\text{фторалкила}$, $\text{CONHC}_3\text{-C}_5\text{циклоалкила}$; $\text{CONHC}_3\text{-C}_5\text{циклофторалкила}$, $\text{NHCOC}_1\text{-C}_4\text{алкила}$ и $\text{NHCOC}_1\text{-C}_4\text{фторалкила}$. Часто третий заместитель представляет собой $\text{CONHC}_1\text{-C}_4\text{алкил}$, обычно CONHэтил . Обычно пиррол не замещен. Чаще всего пиррол не замещен или замещен в положении 2 CONHэтил .

Обычно В присутствует и иногда представляет собой пиррол, необязательно замещенный в положении 2 третьим заместителем, который представляет собой $\text{CONHC}_1\text{-C}_4\text{алкил}$. Часто третий заместитель представляет собой CONHэтил . Обычно В присутствует и представляет собой незамещенный пиррол. Чаще всего В присутствует и представляет собой незамещенный пиррол или пиррол, замещенный в положении 2 CONHэтил . Следовательно, соединение изобретения обычно представлено формулой (II) или (III):



где А, Х и Z являются такими, как определено для формулы (I), при условии, что, когда А является 6-членным, он замещен, по меньшей мере, один раз гидрокси- или оксогруппой.

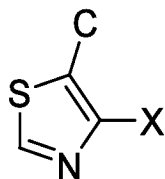
Часто, когда А является 6-членным, он замещен, по меньшей мере, один раз гидроксигруппой, расположенной в орто- или мета-положении по отношению к Х, или оксогруппой.

А соединяет С с Х и может быть любым 5-членным ароматическим или гетероароматическим кольцом или любым 6-членным ароматическим или гетероароматическим кольцом, которое замещено, по меньшей мере, один раз гидрокси- или оксогруппой. 5-членные ароматические или гетероароматические кольца включают триазол, оксазол, имидазол, изоксазол, пиразол, тиофен, пиррол, фуран и цикlopentadiенил. 5-членные гетероароматические кольца также включают триазол, такой как 1,2,4-триазол. 6-членные ароматические или гетероароматические кольца включают бензол, пиридин, пиридон, пиразин, пиримидин, пиридазин, 1,2,3-триазин, 1,2,4-триазин и 1,3,5-триазин. 5-членные или 6-членные ароматические или гетероароматические кольца могут быть замещены по одному или нескольким атомам углерода и/или гетероатомам первым заместителем. Например, когда А представляет собой пиридиновое кольцо, оно может быть замещено первым заместителем у любого из одного, двух или трех атомов углерода, которые не связаны с С или Х и/или у атома азота.

Когда А является 5-членным, он часто не замещен или замещен в одном положении. Обычно, когда А 5-членный, он не замещен.

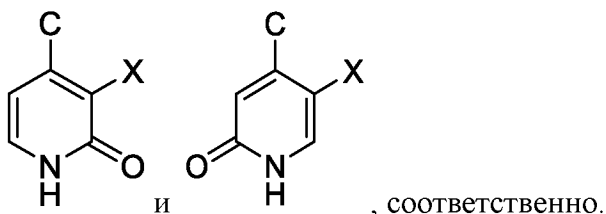
Часто А выбирают из группы, состоящей из бензола, пиридина, тиазола, пиридина, пиразола, имидазола и триазола, необязательно замещенных у одного или нескольких атомов углерода и/или гетероатомов первым заместителем. Обычно А выбирают из группы, состоящей из бензола, пиридина, тиазола и пиридона, необязательно замещенных у одного или нескольких атомов углерода и/или гетероатомов первым заместителем. Когда А представляет собой пиридон, это может быть 2-, 3- или 4-пиридон. Часто, когда А представляет собой пиридон, это 2-пиридон, т.е. А часто выбирают из группы, состоящей из бензола, пиридина, тиазола и 2-пиридона, необязательно замещенных у одного или нескольких атомов углерода или гетероатомов первым заместителем.

Когда А представляет собой тиазол, он обычно связан с С через атом углерода тиазола в положении 5 и связан с Х через атом углерода тиазола в положении 4. Полученный в результате фрагмент С-А-Х представлен:



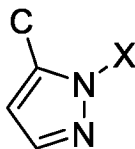
Тиазол может быть замещен у одного или нескольких атомов углерода и/или азота первым заместителем. Часто тиазол замещен в положении 2 первым заместителем.

Когда А представляет собой 2-пиридон, он обычно либо: связан с С через атом углерода в положении 4 и связан с Х через атом углерода в положении 3, либо связан с С через атом углерода в положении 4 и связан с Х через атом углерода в положении 5. Полученный в результате фрагмент С-А-Х представлен:



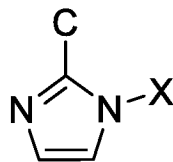
2-пиридон может быть замещен у одного или нескольких атомов углерода и/или азота первым заместителем. Часто 2-пиридон замещен у одного или нескольких атомов углерода и/или азота C_1 - C_6 алкилом. Часто C_1 - C_6 алкил представляет собой C_1 - C_4 алкил, выбранный из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила и трет-бутила. Обычно C_1 - C_6 алкил представляет собой метил. Часто 2-пиридон замещен у атома азота метилом.

Когда А представляет собой пиразол, он обычно связан с С через атом углерода пиразола в положении 5 и связан с Х атомом азота в положении 1. Полученный в результате фрагмент С-А-Х представлен:



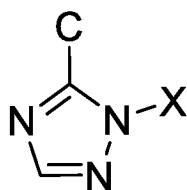
Пиразол может быть замещен у одного или нескольких атомов углерода и/или азота первым заместителем. Часто пиразол замещен в положении 3 или 4 первым заместителем.

Когда А представляет собой имидазол, он обычно связан с С через атом углерода имидазола в положении 2 и связан с Х атомом азота в положении 1. Полученный в результате фрагмент С-А-Х представлен:



Имидазол может быть замещен у одного или нескольких атомов углерода и/или азота первым заместителем. Часто имидазол замещен в положении 4 или 5 первым заместителем.

Когда А представляет собой триазол, это обычно 1,2,4-триазол. Когда А представляет собой 1,2,4-триазол, он обычно связан с С через атом углерода имидазола в положении 5 и связан с Х атомом азота в положении 1. Полученный в результате фрагмент С-А-Х представлен:



1,2,4-триазол может быть замещен у одного или нескольких атомов углерода и/или азота первым заместителем. Часто 1,2,4-триазол замещен в положении 3 первым заместителем.

Первым заместителем может быть гидроксигруппа, оксогруппа, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_1 - C_6 алкилол, галоген, SO_2C_1 - C_4 алкил, $NHSO_2C_1$ - C_4 алкил, SO_2C_3 - C_6 циклоалкил, $NHSO_2C_3$ - C_6 циклоалкил, SO_2C_1 - C_4 алкилол, $NHSO_2C_1$ - C_4 алкилол, C_1 - C_5 алкилокси, C_1 - C_5 алкиламино, SO_2NH_2 , $CONH_2$, $CONHC_1$ - C_4 алкил, $NHCOC_1$ - C_4 алкил, $NHSO_2N(C_1-C_4алкил)_2$, C_1 - C_6 фторалкил, SO_2C_1 - C_4 фторалкил, $NHSO_2C_1$ - C_4 фторалкил, C_1 - C_5 фторалкилокси и/или C_1 - C_5 фторалкиламино. Когда первый заместитель выбран из SO_2C_1 - C_4 алкила, $NHSO_2C_1$ - C_4 алкила, SO_2C_1 - C_4 фторалкила и $NHSO_2C_1$ - C_4 фторалкила, он часто представляет собой SO_2CH_3 , $NHSO_2CH_3$, SO_2CF_3 и/или $NHSO_2CF_3$, т.е. метансульфонил, метансульфонамидо, трифторметансульфонил и/или трифторметансульфонамидо. Когда первый заместитель выбран из SO_2C_3 - C_6 циклоалкила и $NHSO_2C_3$ - C_6 циклоалкила, он часто представляет собой $SO_2C_3H_5$, $SO_2C_5H_9$, $SO_2C_6H_{11}$, $NHSO_2C_3H_5$, $NHSO_2C_5H_9$ и/или $NHSO_2C_6H_{11}$, т. е. циклопропансульфонил, циклопентансульфонил, циклогексансульфонил, циклопропансульфонамидо, циклопентансульфонамидо и/или циклогексансульфонамидо. Когда первый заместитель выбран из SO_2C_1 - C_4 алкилола и $NHSO_2C_1$ - C_4 алкилола, часто это $SO_2C(CH_3)_2OH$ и/или $NHSO_2C(CH_3)_2OH$, то есть трет-бутанолсульфонил и/или трет-бутанолсульфонамидо.

Следовательно, каждый первый заместитель часто независимо выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, оксогруппы, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, C_1 - C_6 алкилола, галогена, SO_2CH_3 , $NHSO_2CH_3$, SO_2^tBu , $NHSO_2^tBu$, $SO_2C_3H_5$, $SO_2C_5H_9$, $SO_2C_6H_{11}$, $NHSO_2C_3H_5$, $NHSO_2C_5H_9$, $NHSO_2C_6H_{11}$, C_1 - C_5 алкилокси, C_1 - C_5 алкиламино, SO_2NH_2 , $CONH_2$, $CONHC_1$ - C_4 алкила, $NHCOC_1$ - C_4 алкила, $NHSO_2N$ (C_1 - C_4 алкил) $_2$, C_1 - C_6 -фторалкила, SO_2CF_3 , $NHSO_2CF_3$, C_1 - C_5 фторалкилокси и/или C_1 - C_5 фторалкиламино.

Обычно каждый первый заместитель независимо выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, оксогруппы, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкилола, C_3 - C_6 циклоалкила, галогена, SO_2CH_3 , $NHSO_2CH_3$, $SO_2C_3H_5$, $SO_2C_5H_9$, $SO_2C_6H_{11}$, $NHSO_2C_3H_5$, $NHSO_2C_5H_9$ и $NHSO_2C_6H_{11}$. Часто каждый первый заместитель независимо выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, оксогруппы, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, галогена, SO_2CH_3 и $NHSO_2CH_3$.

Как правило, каждый первый заместитель независимо выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, оксогруппы, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, C_1 - C_6 алкилола и галогена. Обычно, C_1 - C_6 алкил представляет собой C_1 - C_4 алкил, выбранный из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила и трет-бутила, а C_3 - C_6 циклоалкил выбран из группы, состоящей из циклопропила, цикlopентила и циклогексила. Обычно C_1 - C_6 алкилол представляет собой гидроксиметил, гидроксипропил, гидроксизопропил, гидроксипентил, гидроксизопентил, гидроксипентил и гидроксипентил. Обычно галоген представляет собой фтор или хлор. Следовательно, каждый первый заместитель обычно независимо выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, оксогруппы, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, циклопропила, цикlopентила, циклогексила, гидроксиметила, гидроксипропила, гидроксизопропила, гидроксипентила, гидроксизопентила, гидроксипентила, гидроксипентила, фтора и хлора.

Чаще всего каждый первый заместитель независимо выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, оксогруппы, метила, этила, изопропила, трет-бутила, циклопропила, гидроксипентила, фтора и хлора.

Часто каждый первый заместитель независимо выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, оксогруппы, метила и галогена.

Когда А представляет собой бензол или пиридин, он по меньшей мере один раз замещен гидроксигруппой. Иногда он замещен гидроксигруппой и дополнительным первым заместителем, выбранным из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, циклопропила, цикlopентила, циклогексила, фтора и хлора. Обычно он замещен гидроксигруппой и дополнительным

первым заместителем, выбранным из группы, состоящей из метила, фтора и хлора. Часто по меньшей мере одна гидроксильная группа расположена орто или мета по отношению к X.

X представляет собой O, CR₂, или NR', где R индивидуально выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₄алкила и галогена, и R' выбран из группы, состоящей из C₁-C₄алкила и H;

Когда X представляет собой CR₂, галоген обычно представляет собой хлор или фтор. Следовательно, R обычно индивидуально выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₄алкила, фтора и хлора.

Когда X представляет собой CR₂ или NR', C₁-C₄алкил может представлять собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил или трет-бутил. Следовательно, R обычно индивидуально выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила или трет-бутила, фтора и хлора, и R' выбран из группы состоящий из H, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила или трет-бутила и H. Иногда R индивидуально выбран из группы, состоящей из H, метила и галогена, и R' выбран из группы, состоящей из метила и H. Часто R индивидуально выбран из группы, состоящей из H, метила и фтора, и R' представляет собой метил.

Обычно X представляет собой O, т.е. A связан с Z через оксид.

Z представляет собой 5- или 6-членное ароматическое или гетероароматическое кольцо, C₁-C₆алкил, C₃-C₆циклоалкил, CR^AR^BR^C, C₂-C₅оксациклоалкил, C₂-C₅азациклоалкил или морфолинил, необязательно замещенный у одного или нескольких атомов углерода и/или гетероатомов вторым заместителем, каждый независимо выбран из группы, состоящей из гидроксид, C₁-C₆алкила, C₃-C₆циклоалкила, галогена, C₁-C₅алкилокси, C₁-C₅алкиламино, оксо, циано, C₁-C₆фторалкила, C₁-C₅фторалкилокси и C₁-C₅фторалкиламино;

где R^A представляет собой C₃-C₅циклоалкил, R^B представляет собой C₃-C₅циклоалкил, метил или этил и R^C представляет собой OH.

Z может быть любым необязательно замещенным 5-членным ароматическим или гетероароматическим кольцом, например, Z может быть тиазолом, оксазолом, имидазолом, изоксазолом, пиразолом, тиофеном, пирролом, фураном или цикlopentadiенилом.

В альтернативном варианте Z может быть любым необязательно замещенным 6-членным ароматическим или гетероароматическим кольцом, например, Z может быть

бензолом, пиридином, пиридоном, пиразином, пиримидином, пиридазином, 1,2,3-триазином, 1,2,4-триазином или 1,3,5-триазином.

В другом случае Z может быть необязательно замещенным C_1 - C_6 алкилом, C_3 - C_6 циклоалкилом, $CR^A R^B R^C$, C_2 - C_5 оксациклоалкилом, C_2 - C_5 азациклоалкилом или морфолинилом. Обычно C_1 - C_6 алкил представляет собой C_1 - C_4 алкил, выбранный из группы, состоящей из метила, этила, *n*-пропила, изопропила, *n*-бутила, втор-бутила, изобутила и трет-бутила; C_3 - C_6 циклоалкил выбран из группы, состоящей из циклопропила, цикlopентила и циклогексила; R^A представляет собой циклопропил, циклобутил или цикlopентил, R^B представляет собой циклопропил, циклобутил, цикlopентил, метил или этил; C_2 - C_5 оксациклоалкил выбран из группы, состоящей из оксациклопропила, оксациклопентила и оксациклогексила; и C_2 - C_5 азациклоалкил выбран из группы, состоящей из азациклопропила, азациклопентила и азациклогексила.

Часто Z выбирают из группы, состоящей из бензола, пиридина, тиазола, пиридола, метила, этила, *n*-пропила, изопропила, *n*-бутила, трет-бутила, циклопропила, цикlopентила, циклогексила, оксациклопентила, оксациклогексила, азациклопентила, азациклопентила и морфолинила, необязательно замещенного у одного или нескольких атомов углерода и/или гетероатомов вторым заместителем. Иногда Z выбирают из группы, состоящей из бензола, пиридина, пиридола, *n*-пропила, изопропила, *n*-бутила, трет-бутила, циклопропила, цикlopентила и циклогексила, необязательно замещенных у одного или нескольких атомов углерода и/или азота вторым заместителем.

Z обычно представляет собой необязательно замещенное 6-членное ароматическое или гетероароматическое кольцо, C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_6 циклоалкил.

Обычно Z представляет собой фенильное или пиридинильное кольцо, C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_6 циклоалкил, необязательно замещенные у одного или нескольких атомов углерода и/или азота вторым заместителем.

Каждый второй заместитель независимо выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, галогена, C_1 - C_5 алкилокси, C_1 - C_5 алкиламино, оксо, циано, C_1 - C_6 фторалкила, C_1 - C_5 фторалкилокси и C_1 - C_5 фторалкиламино.

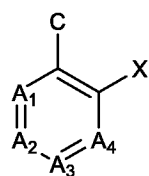
Часто каждый второй заместитель независимо выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, галогена. Обычно, C_1 - C_6 алкил представляет собой C_1 - C_4 алкил, выбранный из группы, состоящей из метила, этила, *n*-пропила, изопропила, *n*-бутила, втор-бутила, изобутила и трет-бутила, а C_3 - C_6 циклоалкил выбран из группы, состоящей из циклопропила, цикlopентила и циклогексила. Часто галоген представляет собой фтор, хлор или бром. Следовательно, каждый второй заместитель часто независимо выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, метила, этила, *n*-пропила,

изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, циклопропила, циклопентила, циклогексила, фтора, хлора и брома. Обычно галоген представляет собой фтор или хлор. Следовательно, каждый второй заместитель обычно независимо выбирается из группы, состоящей из гидроксигруппы, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, циклопропила, циклопентила, циклогексила, фтора и хлора.

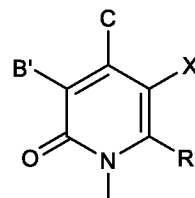
Иногда каждый второй заместитель независимо выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, метила, этила, изопропила, трет-бутила, фтора, хлора и брома. Часто каждый второй заместитель независимо выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, метила, этила, изопропила, трет-бутила, фтора и хлора. Обычно каждый второй заместитель независимо выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, метила, фтора и хлора. Например, Z может быть фенильным кольцом, замещенным двумя метильными группами, расположенными в орто-положении по отношению к X, и дополнительно замещенным фтором в пара-положении по отношению к X. Обычно каждый второй заместитель выбирается из любого одного или комбинации гидроксигруппы, метила или фтора. Чаще всего каждый второй заместитель представляет собой гидроксигруппу.

Z часто представляет собой фенильное кольцо, необязательно замещенное у одного-трех атомов углерода вторым заместителем, каждый второй заместитель независимо выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, метила, этила, изопропила, трет-бутила, фтора и хлора; пиридинского кольца, необязательно замещенного у одного атома углерода гидроксигруппой; C₁-C₆алкила; или C₃-C₆циклоалкила.

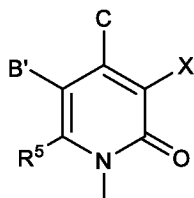
Иногда C-A-X формулы (I) представляет собой любую из формул (Ia), (Ib), (Ic), (Id) или (Id'):



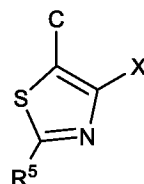
(Ia)



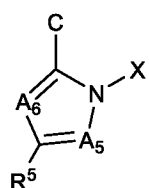
(Ib)



(Ic)



(Id)



(Id')

где A_1 представляет собой CR^1 или N, A_2 представляет собой CR^2 или N, A_3 представляет собой CR^3 или N, A_4 представляет собой CR^4 , A_5 представляет собой CR^5 или N and A_6 представляет собой CR^5 или N;

R^1 представляет собой H или гидрокси;

R^2 представляет собой H, гидрокси, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, галоген, SO_2C_1 - C_4 алкил, $NHSO_2C_1$ - C_4 алкил, SO_2C_3 - C_6 циклоалкил, $NHSO_2C_3$ - C_6 циклоалкил, C_1 - C_5 алкилокси или C_1 - C_5 алкиламино;

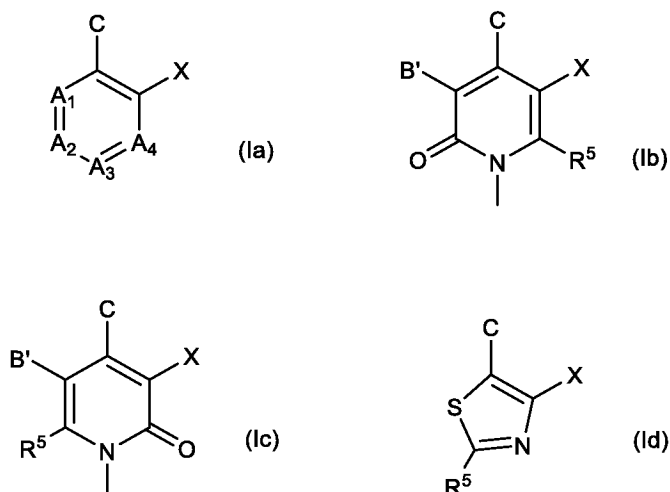
R^3 и R^4 независимо выбраны из группы, состоящей из H, гидрокси, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, галогена, C_1 - C_5 алкилокси или C_1 - C_5 алкиламино;

при условии, что по меньшей мере один из R^1 , R^2 , R^3 или R^4 представляет собой гидрокси;

B' представляет собой H или гидрокси; и

R^5 представляет собой либо H, либо первый заместитель, определенный выше.

Иногда C-A-X формулы (I) представляет собой любую из формул (Ia), (Ib), (Ic) или (Id):



где A_1 представляет собой CR^1 или N, A_2 представляет собой CR^2 или N, A_3 представляет собой CR^3 или N, A_4 представляет собой CR^4 ;

R^1 представляет собой H или гидрокси;

R^2 представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, галоген, SO_2C_1 - C_4 алкил, $NHSO_2C_1$ - C_4 алкил, SO_2C_3 - C_6 циклоалкил, $NHSO_2C_3$ - C_6 циклоалкил, C_1 - C_5 алкилокси или C_1 - C_5 алкиламино;

R^3 и R^4 независимо выбраны из группы, состоящей из H, гидрокси, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, галогена, C_1 - C_5 алкилокси или C_1 - C_5 алкиламино;

при условии, что по меньшей мере один из R^1 , R^3 или R^4 представляет собой гидрокси;

B' представляет собой H или гидрокси; и

R^5 представляет собой либо H, либо первый заместитель, определенный выше.

Как правило, R^2 представляет собой H, C_1 - C_3 алкил, галоген, SO_2C_1 - C_4 алкил или $NHSO_2C_1$ - C_4 алкил; и R^3 и R^4 независимо выбраны из группы, состоящей из H, гидрокси, C_1 - C_3 алкила и галогена. Часто R^2 представляет собой H, C_1 - C_3 алкил, фтор, хлор, SO_2CH_3 или $NHSO_2CH_3$; и R^3 и R^4 независимо выбраны из группы, состоящей из H, гидрокси, C_1 - C_3 алкила и фтора или хлора.

Как правило, R^5 представляет собой H.

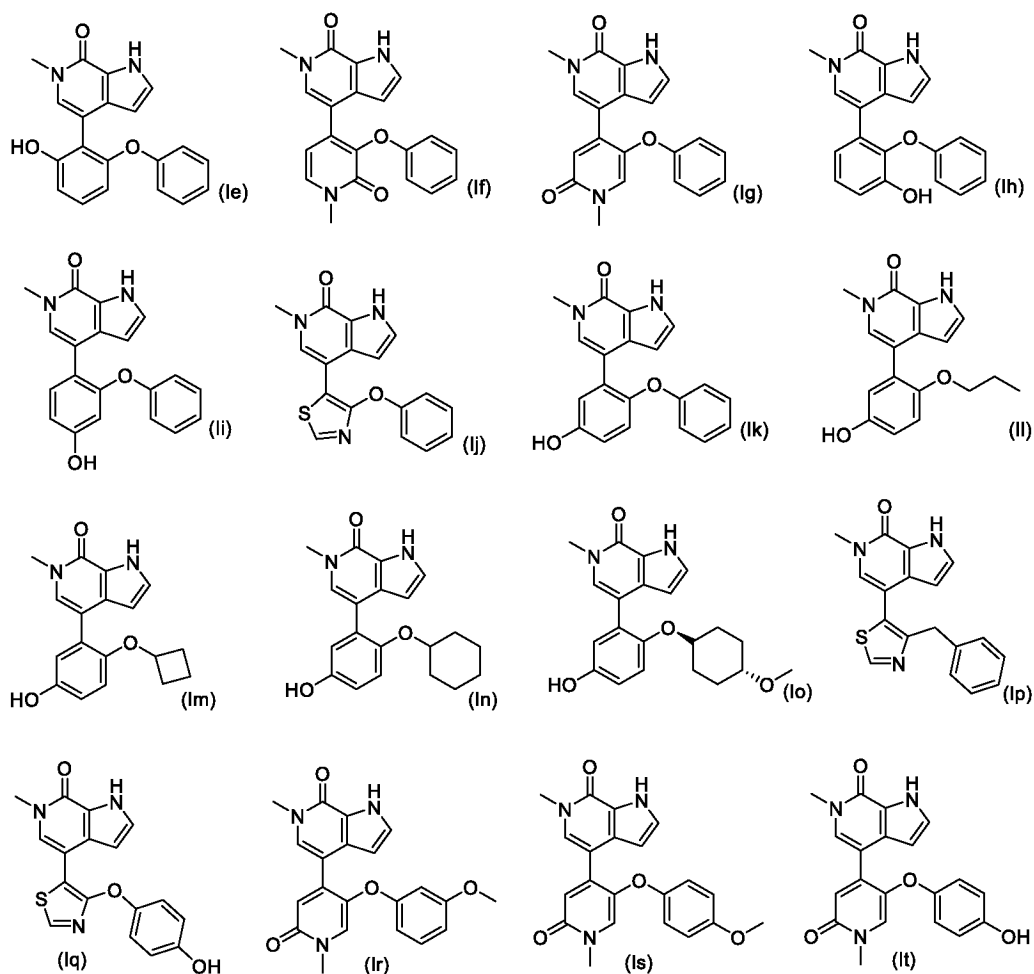
Часто, когда CAX представлен формулой (Ia), Z представляет собой фенильное кольцо, необязательно замещенное у одного или нескольких атомов углерода вторым заместителем; C_1 - C_6 алкил; или C_3 - C_6 циклоалкил; и когда CAX представлен любой из формул (Ib), (Ic) и (Id), Z представляет собой фенильное или пиридинное кольцо, необязательно замещенное у одного или нескольких атомов углерода и/или азота вторым заместителем; C_1 - C_6 алкил; или C_3 - C_6 циклоалкил.

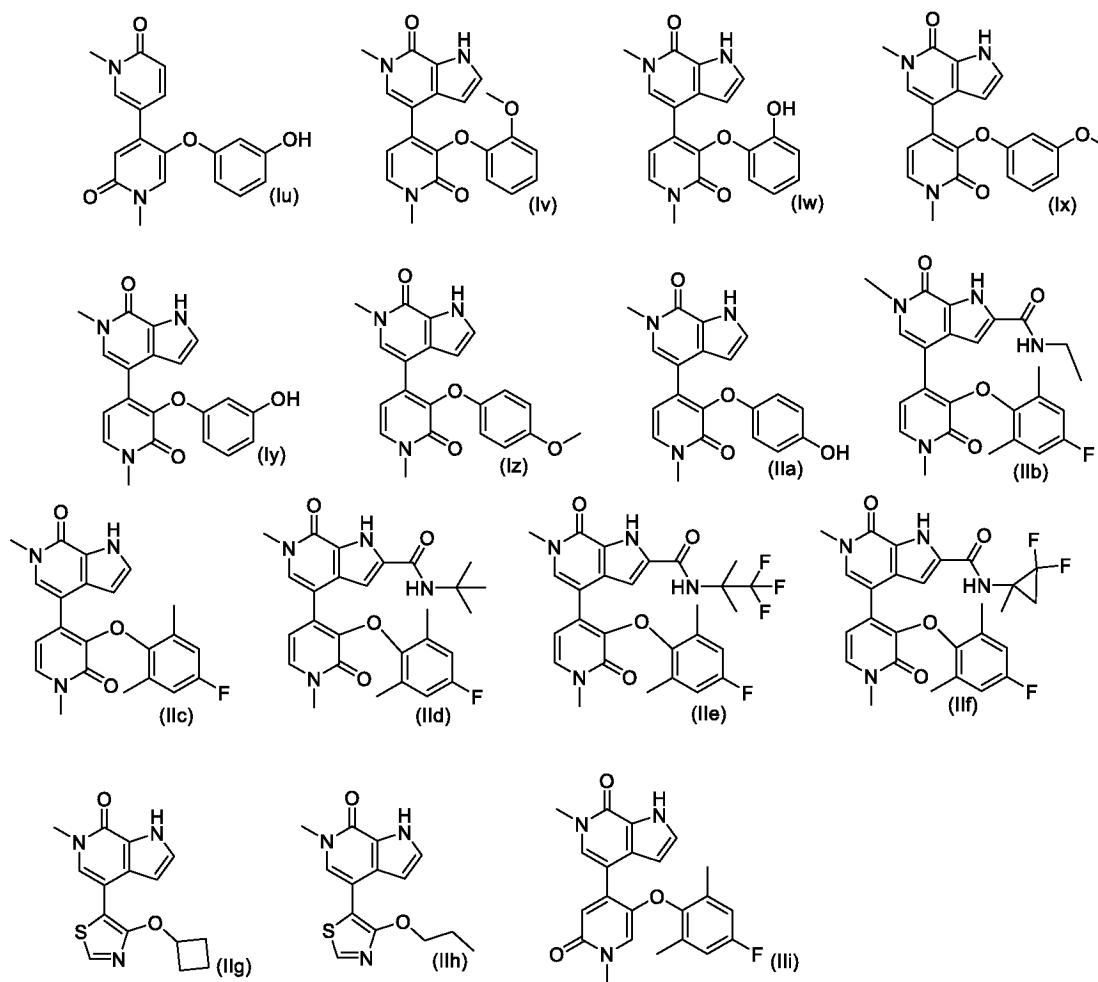
Часто, когда CAX представлен формулой (Ia), Z представляет собой фенильное кольцо, необязательно замещенное у одного или нескольких атомов углерода вторым

заместителем; C_1 - C_6 алкил; или C_3 - C_6 циклоалкил; и когда САХ представлен любой из формул (Ib), (Ic), (Id) и (Id'), Z представляет собой фенильное или пиридиньное кольцо, необязательно замещенное у одного или нескольких атомов углерода и/или азота вторым заместителем; C_1 - C_6 алкил; или C_3 - C_6 циклоалкил.

Обычно, когда САХ представлен формулой (Ia), Z представляет собой незамещенное фенильное кольцо; и когда САХ представлен любой из формул (Ib), (Ic) и (Id), Z представляет собой фенильное или пиридиньное кольцо, необязательно замещенное у одного или нескольких атомов углерода и/или азота вторым заместителем, каждый второй заместитель независимо выбран из группы, состоящей из гидроксид, метила, фтора и хлора.

Обычно, когда САХ представлен формулой (Ia), Z представляет собой незамещенное фенильное кольцо; и когда САХ представлен любой из формул (Ib), (Ic), (Id) и (Id'), Z представляет собой фенильное или пиридиньное кольцо, необязательно замещенное у одного или нескольких атомов углерода и/или азота вторым заместителем, каждый второй заместитель независимо выбран из группы, состоящей из гидроксид, метила, фтора и хлора. Часто соединение представляет собой любую из формул (Ie) - (Ii):





Как правило, соединение представляет собой любую из формул (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii) (Ij) или (Ik). Обычно соединение представляет собой формулу (Ih) или (IIb).

Описанные в данном документе соединения могут быть в форме фармацевтически приемлемой соли. Термин «фармацевтически приемлемая соль» предназначен для обозначения органических и/или неорганических солей, которые являются фармацевтически полезными. Соединения изобретения могут быть выделены из реакционных смесей в виде фармацевтически приемлемых солей. В альтернативном варианте, фармацевтически приемлемая соль может быть получена *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединений по изобретению путем взаимодействия фрагмента, содержащего карбоновую кислоту, с подходящим основанием, таким как гидроксид, карбонат или бикарбонат фармацевтически приемлемого катиона металла, или с аммиаком или первичным, вторичным или третичным амином. Фармацевтически приемлемые соли включают катионы на основе щелочных металлов или щелочноземельных металлов, таких как соли лития, натрия, калия, кальция, магния и алюминия, и нетоксичные четвертичные соли аммония и катионы аминов, включая аммоний, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, метиламин, диметиламин, триметиламин, триэтиламин, диэтиламин и этиламин. Другие примеры органических

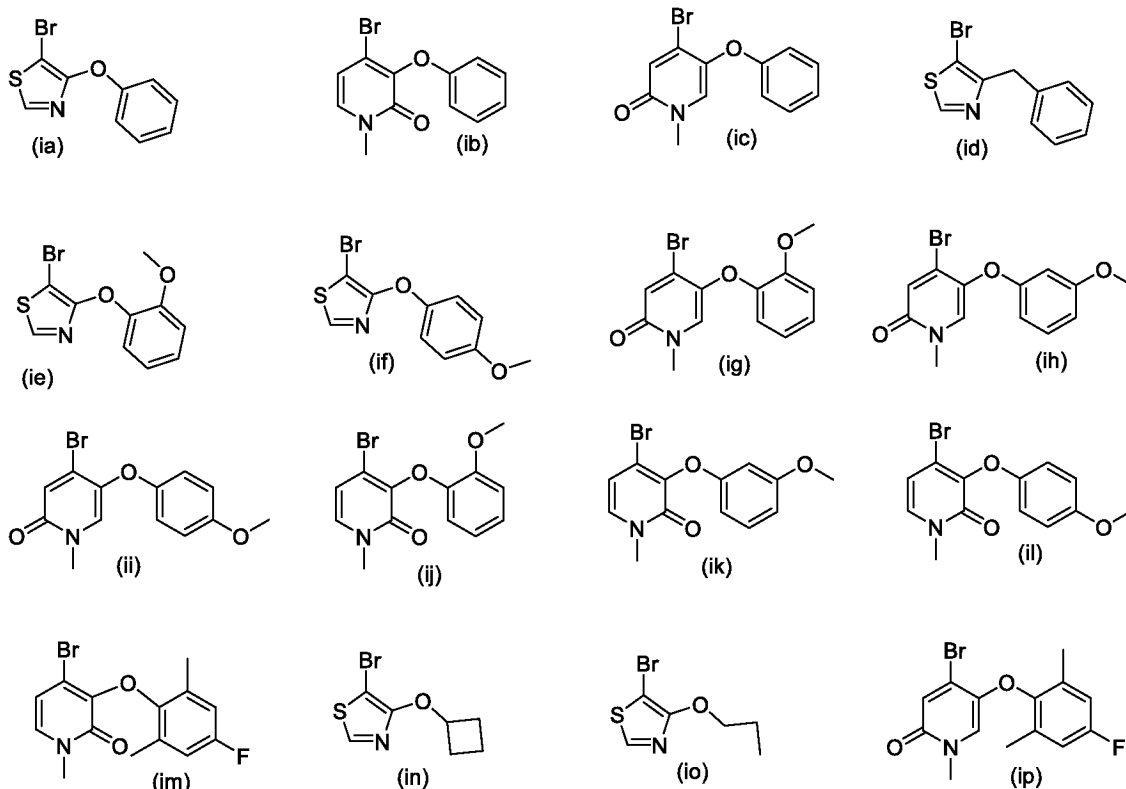
аминов, используемых для образования солей присоединения оснований, включают этилендиамин, этаноламин, диэтанолламин, пиперидин и пиперазин.

Фармацевтически приемлемая соль может быть также получена обработкой соединения изобретения подходящей кислотой, например хлористым водородом, бромоводородом, йодистым водородом, серной кислотой, фосфорной кислотой, уксусной кислотой, трифторуксусной кислотой, пропионовой кислотой, гликолевой кислотой, малеиновой кислотой, малоновой кислотой, метансульфоновой кислотой, фумаровой кислотой, янтарной кислотой, винной кислотой, лимонной кислотой, бензойной кислотой и аскорбиновой кислотой.

Соединения по данному изобретению могут существовать в различных стереоизомерных формах. Все стереоизомерные формы и их смеси, включая энантиомеры и рацемические смеси, включены в объем изобретения. Такие стереоизомерные формы включают энантиомеры и диастереоизомеры. Включены индивидуальные стереоизомеры соединений по изобретению, т.е. связанные с менее чем 5%, предпочтительно с менее чем 2% и, в частности, с менее чем 1% другого стереоизомера. Смеси стереоизомеров в любой пропорции, например рацемическая смесь, содержащая по существу равные количества двух энантиомеров, также включены в изобретение.

Также включены сольваты и меченые изотопами соединения по данному изобретению. Меченые изотопами соединения идентичны перечисленным здесь, за исключением того факта, что один или несколько атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, преимущественно встречающегося в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, серы, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , и ^{36}Cl соответственно.

В следующем аспекте включены промежуточные соединения, подходящие для получения соединений по изобретению. В частности, включены промежуточные соединения формул (ia) - (ip).



Промежуточные соединения могут иметь формулу (ig), (ii), (ij), (ik) или (if). Часто промежуточные соединения имеют формулу от (ia) до (id), (if) или (ih) до (ip). Обычно промежуточные соединения имеют формулу (im).

Пролекарства соединений и композиций по изобретению также входят в объем изобретения. При введении субъекту пролекарство претерпевает превращение в результате метаболических или других химических процессов с образованием соединения по данному изобретению.

Включены все аморфные и кристаллические формы соединений изобретения.

Хотя соединения можно вводить отдельно, обычно используют фармацевтическую композицию. Второй аспект обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую любое одно или комбинацию соединений, определенных в первом аспекте, в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. Вспомогательное вещество может способствовать транспортировке соединения к участку тела, где оно должно действовать, например, увеличивая скорость растворения соединения в кровотоке или увеличивая стабильность соединения, чтобы задержать его высвобождение, чтобы повысить его эффективность и предотвратить повреждение нежных тканей. В качестве альтернативы вспомогательное вещество может использоваться для идентификации или для того, чтобы сделать соединение более привлекательным для пациента, например, путем улучшения его вкуса, запаха и/или

внешнего вида. Обычно вспомогательное вещество составляет основную часть фармацевтической композиции.

Вспомогательные вещества включают разбавители или наполнители, связующие, разрыхлители, смазывающие вещества, красители и консерванты. Разбавители или наполнители - это инертные ингредиенты, которые могут повлиять на химические и физические свойства конечной композиции. Если дозировка соединения по изобретению мала, то для получения композиции, подходящей для практического использования, потребуется больше разбавителей. Если доза соединения изобретения высока, тогда потребуется меньше разбавителей.

Связующие вещества придают порошкам когезионную способность для образования гранул, которые могут образовывать таблетку. Связующее должно также позволять таблетке распадаться при проглатывании, так что соединение изобретения растворяется. Распад композиции после введения можно облегчить за счет использования разрыхлителя.

Обширный обзор фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ описан в Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th Edition; Editors R. C. Rowe, P. J. Sheskey and M. E. Quinn, The Pharmaceutical Press, London, American Pharmacists Association, Washington, 2009. Любое подходящее фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество (эксципиент) входит в объем изобретения.

Фармацевтические композиции включают композиции, подходящие для перорального, назального, местного (включая буккальное, сублингвальное и трансдермальное), парентерального (включая подкожное, внутривенное и внутримышечное) или ректального введения. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция подходит для местного или перорального введения, т.е. фармацевтическая композиция представляет собой состав для местного или перорального применения.

Фармацевтические композиции можно прессовать в твердые дозированные единицы, такие как таблетки, или перерабатывать в капсулы или суппозитории. Фармацевтические композиции также можно вводить путем инъекции, и их можно приготовить в форме раствора, суспензии или эмульсии для такого применения. В альтернативном варианте фармацевтические композиции можно вводить в виде спрея, включая назальный или буккальный спрей. В других случаях фармацевтические композиции могут быть переработаны в гель, крем, пластырь, имплант или любой другой препарат для немедленного и/или замедленного высвобождения. Обычно фармацевтические композиции перерабатываются в гель, крем, лосьон, пену или мазь для

местного применения; или таблетку, капсулу или буккальный спрей для перорального приема.

Третий аспект изобретения обеспечивает соединение первого аспекта или фармацевтическую композицию второго аспекта для использования в качестве лекарственного средства. В частности, соединения полезны при лечении заболеваний или состояний, связанных с активностью бромодомена и экстра-терминальных белков. В пятом аспекте предложено соединение первого аспекта или фармацевтическая композиция второго аспекта для применения для ингибирования бромодомена и экстра-терминальных белков. Заболевания или состояния, связанные с активностью бромодомена и экстра-терминальных белков, включают воспалительные кожные заболевания, респираторные заболевания, желудочно-кишечные заболевания, глазные заболевания, рак, ревматические заболевания, демиелинизирующие заболевания и фиброзирующие заболевания. Следовательно, в четвертом аспекте изобретение обеспечивает соединение по изобретению или фармацевтическую композицию по изобретению для использования в способе лечения или профилактики воспалительных заболеваний кожи, респираторных заболеваний, желудочно-кишечных заболеваний, глазных заболеваний, рака, ревматических заболеваний, демиелинизирующих заболеваний и фиброзирующих заболеваний, и в шестом аспекте изобретение обеспечивает способ лечения или профилактики кожных заболеваний, респираторных заболеваний, желудочно-кишечных заболеваний, глазных заболеваний, рака, ревматических заболеваний, демиелинизирующих заболеваний и фиброзирующих заболеваний, причем указанный способ включает введение субъекту эффективного количества соединения первого аспекта или фармацевтической композиции второго аспекта.

Воспалительные заболевания зависят от Т-хелперов Th₁, Th₂ и Th₁₇ для врожденных и адаптивных иммунных ответов, которые влияют на одну или обе стадии острой или хронической болезни. Многие цитокины и хемокины активируются при воспалительном заболевании, и способность снижать уровни этих воспалительных маркеров свидетельствует о способности лекарственного средства ослаблять течение болезни. Такие цитокины и хемокины включают, но не ограничиваются ими, колониестимулирующий фактор гранулоцитов-макрофагов (GM-CSF); интерлейкины IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-13, IL-17, IL-22; хемокиновые (мотив с-с) лиганды CCL2, CCL27 и CCL20; фактор некроза опухоли альфа (TNF-α); стромальный лимфопоэтин тимуса (TSLP); и хемокиновый (мотив с-х-с) лиганд 9 (CXCL9).

Ингибиторы Pan-BET могут быть ценными при лечении воспалительных заболеваний. К ним относятся кожные заболевания, такие как очаговая алопеция, атопический дерматит, буллезные заболевания, дерматит, герпетиформный дерматит, дерматомиозит, витилиго, контактный дерматит, псориаз, розацеа, склеродермия, ксероз, крапивница и хронический идиопатический зуд и витилиго; респираторные заболевания, такие как астма, хроническая обструктивная болезнь легких, фиброз легких, муковисцидоз, ринит, бронхиолит, биссиноз, пневмокониоз, бронхоэктазия, пневмонит гиперчувствительности, мезотелиома, саркоидоз; желудочно-кишечные заболевания, такие как воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, забрюшинный фиброз, целиакия и рак желудочно-кишечного тракта; глазные заболевания, такие как миастения, синдром Шеграна, конъюнктивит, склерит, увеит, синдром сухого глаза, кератит и ирит; системные признаки, такие как болезнь Аддисона, острая подагра, анкилозирующий спондилит, атеросклероз, болезнь Бехчета, гигантоклеточный артрит, гломерулонефрит, гепатит, гипопизит, волчаночный нефрит, болезнь Кавасаки, рассеянный склероз, миокардит, миозит, нефрит, остеоартрит, панкреатит, перикардит, узелковый полиартериит, пневмонит, первичный билиарный цирроз, псориатический артрит, ревматоидный артрит, склеродермия (кожная или системная), склерит, склерозирующий холангит, сепсис, системная красная волчанка, артериит Такаясу, токсический шок, тиреоидит, диабет 1 типа и осложнения от диабета, увенита, васкулита и гранулематоза; а также другие аутоиммунные заболевания и показания, при которых желательна иммуносупрессия, например, при трансплантации органов.

Известно также, что ингибиторы БЭТ влияют на рост или выживаемость ряда видов рака, в частности рака кожи и системного рака, и могут быть полезны для лечения невриномы слухового прохода, острого лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза, острого миелоцитарного лейкоза (моноцитарного, миелобластного, аденокарциномы, ангиосаркомы, астроцитомы, миеломоноцитарной и промиелоцитарной), острого Т-клеточного лейкоза, базально-клеточной карциномы, карциномы желчных протоков, рака мочевого пузыря, рака головного мозга, рака груди, бронхогенной карциномы, рака шейки матки, хондросаркомы, хордомы, хориокарциномы, хронического лейкоза, хронического лимфолейкоза, хронического миелоцитарного (гранулоцитарного) лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, рака толстой кишки, колоректального рака, краниофарингиомы, цистаденокарциномы, кожной Т-клеточной лимфомы, диффузных крупноклеточных В-лимфопролиферативных изменений (дисплазии и метаплазии), эмбриональной карциномы, рака эндометрия, эндотелиосаркомы, эпендимомы, эпителиальной карциномы, эритролейкемии, рака пищевода, эстроген-

рецепторно-положительного рака груди, эссенциальной тромбоцитемии, опухоли Юинга, фибросаркомы, фолликулярной лимфомы, рака половых клеток яичек, глиомы, глиобластомы, глиосаркомы, болезни тяжелых цепей, гемангиобластомы, гепатомы, гепатоцеллюлярного рака, нечувствительного к гормонам рака простаты, лейомиосаркомы, лейкемии, липосаркомы, рака легких, лимфогенной ангиосаркомы, лимфангиосаркомы, лимфобластного лейкоза, лимфомы (ходжкина и неходжкинской), злокачественных новообразований и гиперпролиферативных заболеваний мочевого пузыря, груди, толстой кишки, легких, яичников, поджелудочной железы, простаты, кожи и матки, лимфоидных злокачественных новообразований Т-клеточного или В-клеточного происхождения, лейкемии, лимфомы, медуллярной карциномы, медуллобластомы, меланомы, менингиомы, мезотелиомы, множественной миеломы, миелогенной лейкемии, миеломы, миксосаркомы, нейробластомы, карциномы средней линии NUT (NMC), немелкоклеточного рака легких, олигодендроглиомы, рака полости рта, остеогенной саркомы, рака яичников, рака поджелудочной железы, папиллярных аденокарцином, папиллярной карциномы, пинеаломы, истинной полицитемии, рака простаты, рака прямой кишки, почечно-клеточного рака, ретинобластомы, рабдомиосаркомы, саркомы, карциномы сальных желез, семиномы, рака кожи, мелкоклеточной карциномы легких, солидных опухолей (карциномы и саркомы), мелкоклеточного рака легких, рака желудка, плоскоклеточного рака, синовии, карциномы потовых желез, рака щитовидной железы, макроглобулинемии Вальденстрема, опухолей яичек, рака матки и опухоли Вильмса.

Ингибиторы ВЕТ также могут быть использованы при лечении ожирения, дислипидемии, гиперхолестеринемии, болезни Альцгеймера, метаболического синдрома, стеатоза печени, диабета типа II, инсулинорезистентности, диабетической ретинопатии или диабетической невропатии.

Седьмой аспект обеспечивает способ ингибирования активности бромодомена и экстра-терминального белка у субъекта, причем указанный способ включает введение субъекту эффективного количества соединения первого аспекта или фармацевтической композиции второго аспекта.

Эффективное количество соединения можно вводить субъекту местно, парентерально или энтерально. Соединение можно вводить парентерально, иногда путем прямой инъекции, которая обычно является внутримышечной, подкожной или внутривенной. Однако обычно соединение вводят местно на кожу или слизистые оболочки с помощью крема, геля, пены, лосьона или мази или энтерально с помощью таблетки, капсулы или буккального спрея.

Субъект может и обычно является человеком и может страдать или склонен страдать от воспалительных кожных заболеваний, респираторных заболеваний, желудочно-кишечных заболеваний и заболеваний глаз. Лечение указанного субъекта может включать введение эффективного количества соединения по изобретению. Термин «эффективное количество» обозначает количество соединения, которое облегчает вышеуказанные заболевания и, таким образом, дает желаемый терапевтический или ингибирующий эффект.

Квалифицированному специалисту известно, что эффективное количество может варьироваться в зависимости от конкретного соединения по изобретению, субъекта и используемой процедуры введения. Специалист в данной области может определить эффективное количество соединений и композиций по данному изобретению с помощью рутинной работы и экспериментов.

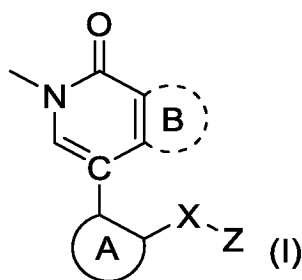
Любое обсуждение в данном документе документов, актов, материалов, устройств, статей и т.п. не должно рассматриваться как признание того, что какие-либо или все эти вопросы составляют часть предшествующего уровня техники или были общеизвестными в области, относящейся к данному раскрытию, как существовавшее до даты приоритета каждого пункта формулы изобретения.

Специалистам в данной области техники будет понятно, что в описанное в данном документе изобретение могут быть внесены многочисленные вариации и/или модификации, не выходящие за пределы объема изобретения, как описано. Таким образом, настоящие варианты реализации следует рассматривать в описательных целях, они не являются ограничивающими и не ограничиваются объемом того, что описано в варианте реализации. Специалист в данной области техники должен понимать, что настоящие варианты реализации могут быть прочитаны отдельно или в комбинации, и могут быть объединены с любым одним или комбинацией признаков, описанных в данном документе.

Предмет каждой цитируемой в данном документе патентной и непатентной литературы включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Аспекты и варианты реализации данного раскрытия дополнительно описаны в следующих пунктах:

1. Соединение формулы (I):



где кольцевая структура А представляет собой 5- или 6-членное ароматическое или гетероароматическое кольцо, необязательно замещенное по одному или несколькими атомам углерода и/или гетероатомам первым заместителем;

где каждый первый заместитель независимо выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, оксо-, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, C_1 - C_6 алкилола, галогена, SO_2C_1 - C_4 алкила, $NHSO_2C_1$ - C_4 алкила, SO_2C_3 - C_6 циклоалкила, $NHSO_2C_3$ - C_6 циклоалкила, SO_2C_1 - C_4 алкилола, $NHSO_2C_1$ - C_4 алкилола, C_1 - C_5 алкилокси, C_1 - C_5 алкиламино, SO_2NH_2 , $CONH_2$, $CONHC_1$ - C_4 алкила, $NHCOC_1$ - C_4 алкила, $NHSO_2N(C_1-C_4алкил)_2$, C_1 - C_6 фторалкила, SO_2C_1 - C_4 фторалкила, $NHSO_2C_1$ - C_4 фторалкила, C_1 - C_5 фторалкилокси и C_1 - C_5 фторалкиламино;

Х представляет собой О, CR_2 , NR' или S, где R индивидуально выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_4 алкила и галогена, и R' выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила и H;

Z представляет собой 5- или 6-членное ароматическое или гетероароматическое кольцо, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, $CR^A R^B R^C$, C_2 - C_5 оксациклоалкил, C_2 - C_5 азациклоалкил или морфолинил, необязательно замещенный у одного или нескольких атомов углерода и/или гетероатомов вторым заместителем;

где R^A представляет собой C_3 - C_5 циклоалкил, R^B представляет собой C_3 - C_5 циклоалкил, метил или этил и R^C представляет собой OH; и

каждый второй заместитель независимо выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, галогена, C_1 - C_5 алкилокси, C_1 - C_5 алкиламино, оксо-, циано-, C_1 - C_6 фторалкила, C_1 - C_5 фторалкилокси и C_1 - C_5 фторалкиламино;

кольцевая структура В необязательно присутствует; причем, когда кольцевая структура В присутствует, она представляет собой необязательно замещенный пиррол, связанный таким образом, что С находится в положении 4 относительно NH; где пиррол необязательно замещен в положении 2 третьим заместителем;

где третий заместитель выбран из группы, состоящей из $CONHC_1$ - C_4 алкила, $CONH_2$, $CONHC_1$ - C_6 фторалкила, $CONHC_3$ - C_6 циклоалкила, необязательно замещенного у одного или нескольких атомов углерода метилом или этилом; $CONHC_3$ - C_5 циклофторалкила, необязательно замещенного у одного или нескольких атомов углерода метилом или этилом, $NHCOC_1$ - C_4 алкила и $NHCOC_1$ - C_4 -фторалкила;

при условии, что, когда А является 6-членным, он замещен, по меньшей мере, один раз гидрокси- или оксогруппой.

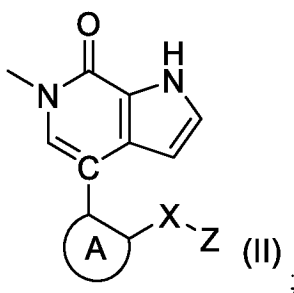
2. Соединение по пункту 1, в котором третий заместитель выбран из группы, состоящей из $\text{CONHC}_1\text{-C}_4\text{алкила}$, CONH_2 , $\text{CONHC}_1\text{-C}_6\text{фторалкила}$, $\text{CONHC}_3\text{-C}_5\text{циклоалкила}$; $\text{CONHC}_3\text{-C}_5\text{циклофторалкила}$, $\text{NHCOC}_1\text{-C}_4\text{алкила}$ и $\text{NHCOC}_1\text{-C}_4\text{фторалкила}$.

3. Соединение по пункту 1 или пункту 2, в котором, когда А является 6-членным, оно замещено, по меньшей мере, один раз гидроксигруппой, расположенной в орто- или мета-положении по отношению к Х, или оксогруппой.

4. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где третий заместитель представляет собой $\text{CONHC}_1\text{-C}_4\text{алкил}$.

5. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где третий заместитель представляет собой CONHethyl .

6. Соединение по любому из пунктов 1-3, где соединение представляет собой формулу (II):



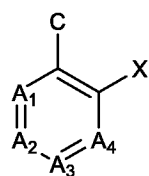
где А, Х и Z являются такими, как определено для формулы (I).

7. Соединение по любому предыдущему пункту, где А выбран из группы, состоящей из бензола, пиридина, тиазола, пиридона, пиразола, имидазола и 1,2,4-триазола, необязательно замещенного у одного или нескольких атомов углерода и/или гетероатомов первым заместителем.

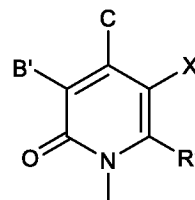
8. Соединение по пункту 7, где углерод пиразола в положении 5 связан с С, а азот пиразола в положении 1 связан с Х.
9. Соединение по пункту 7 или пункту 8, где углерод имидазола в положении 2 связан с С, а азот в положении 1 связан с Х.
10. Соединение по любому из пунктов 7-9, где углерод 1,2,4-триазола в положении 5 связан с С, а азот в положении 1 связан с Х.
11. Соединение по любому из пунктов 1-6, в котором А выбран из группы, состоящей из бензола, пиридина, тиазола и пиридона, необязательно замещенных у одного или нескольких атомов углерода и/или гетероатомов первым заместителем.
12. Соединение по любому из пунктов 7-11, в котором пиридон представляет собой 2-пиридон.
13. Соединение по пункту 12, в котором углерод 2-пиридона в положении 3 связан с Х, а углерод 2-пиридона в положении 4 связан с С; или углерод 2-пиридона в положении 5 связан с Х, а углерод 2-пиридона в положении 4 связан с С.
14. Соединение по любому из пунктов 7-13, в котором углерод тиазола в положении 4 связан с С, а углерод тиазола в положении 5 связан с Х.
15. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором каждый первый заместитель независимо выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, оксогруппы, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, C_1 - C_6 алкилола, галогена, SO_2C_1 - C_4 алкила, $NHSO_2C_1$ - C_4 алкила, SO_2C_3 - C_6 циклоалкила, $NHSO_2C_3$ - C_6 циклоалкила, SO_2C_1 - C_4 алкилола, $NHSO_2C_1$ - C_4 алкилол, C_1 - C_5 алкилокси и C_1 - C_5 алкиламино.
16. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором каждый первый заместитель независимо выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, оксогруппы, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, C_1 - C_6 алкилола и галогена.

17. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором каждый первый заместитель независимо выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, оксогруппы, метила и галогена.
18. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R индивидуально выбран из группы, состоящей из H, метила и галогена, и R' выбран из группы, состоящей из метила и H.
19. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где галоген представляет собой фтор или хлор.
20. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R индивидуально выбран из группы, состоящей из H, метила и фтора, и R' представляет собой метил.
21. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где X представляет собой O.
22. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где Z представляет собой 5- или 6-членное ароматическое или гетероароматическое кольцо, C₁-C₆алкил или C₃-C₆циклоалкил, необязательно замещенные на одном или нескольких атомах углерода или гетероатомах вторым заместителем.
23. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где Z представляет собой 6-членное ароматическое или гетероароматическое кольцо, C₁-C₆алкил или C₃-C₆циклоалкил, необязательно замещенный на одном или нескольких атомах углерода или гетероатомах вторым заместителем.
24. Соединение по любому предыдущему пункту, где Z представляет собой 5- или 6-членное ароматическое или гетероароматическое кольцо, необязательно замещенное на одном или нескольких атомах углерода или гетероатомах вторым заместителем.
25. Соединение по любому предыдущему пункту, где Z представляет собой 6-членное ароматическое или гетероароматическое кольцо, необязательно замещенное на одном или нескольких атомах углерода или гетероатомах вторым заместителем.

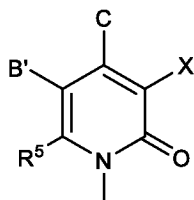
26. Соединение по любому предыдущему пункту, где Z представляет собой фенильное или пиридинное кольцо, необязательно замещенное у одного или нескольких атомов углерода и/или азота вторым заместителем.
27. Соединение по любому предшествующему пункту, отличающееся тем, что Z представляет собой фенильное кольцо, необязательно замещенное у одного или нескольких атомов углерода и/или азота вторым заместителем.
28. Соединение по любому предыдущему пункту, где каждый второй заместитель независимо выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, галогена, C_1 - C_5 алкилокси, C_1 - C_5 алкиламино, оксо и циано.
29. Соединение по любому предыдущему пункту, где каждый второй заместитель независимо выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, C_1 - C_4 алкила и галогена.
30. Соединение по любому предыдущему пункту, где второй заместитель представляет собой гидроксигруппу.
31. Соединение по пункту 27, в котором каждый второй заместитель независимо выбран из группы, состоящей из метила и фтора.
32. Соединение по пункту 27, в котором Z представляет собой фенильное кольцо, замещенное двумя метильными группами, расположенными в орто-положении по отношению к X, и одним фтором, расположенным в пара-положении по отношению к X.
33. Соединение по любому предшествующему пункту, где C-A-X формулы (I) представляет собой любую из формул (Ia), (Ib), (Ic), (Id) или (Id'):



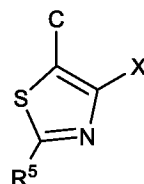
(Ia)



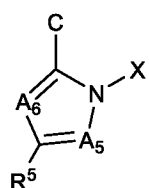
(Ib)



(Ic)



(Id)



(Id')

где A_1 представляет собой CR^1 или N, A_2 представляет собой CR^2 или N, A_3 представляет собой CR^3 или N, A_4 представляет собой CR^4 , A_5 представляет собой CR^5 или N and A_6 представляет собой CR^5 или N;

R^1 представляет собой H или гидрокси;

R^2 представляет собой H, гидрокси, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, галоген, SO_2C_1 - C_4 алкил, $NHSO_2C_1$ - C_4 алкил, SO_2C_3 - C_6 циклоалкил, $NHSO_2C_3$ - C_6 циклоалкил, C_1 - C_5 алкилокси или C_1 - C_5 алкиламино;

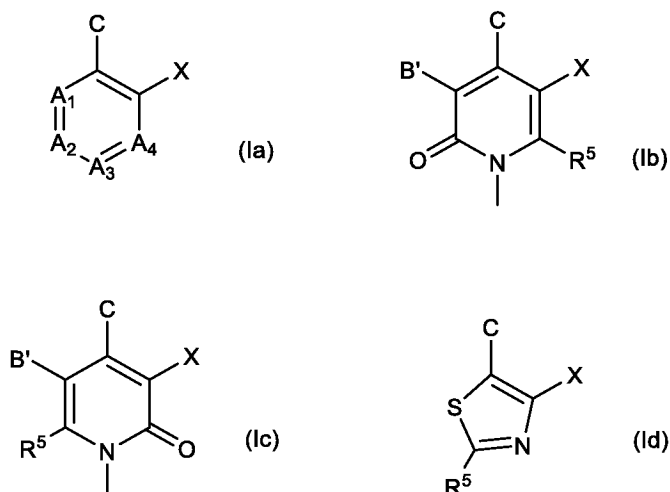
R^3 и R^4 независимо выбраны из группы, состоящей из H, гидрокси, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, галогена, C_1 - C_5 алкилокси или C_1 - C_5 алкиламино;

при условии, что по меньшей мере один из R^1 , R^2 , R^3 или R^4 представляет собой гидрокси;

B' представляет собой H или гидрокси; и

R^5 представляет собой либо H, либо первый заместитель, определенный выше.

34. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где C-A-X представляет собой любую из формул (Ia), (Ib), (Ic) или (Id):



где A_1 представляет собой CR^1 или N, A_2 представляет собой CR^2 или N, A_3 представляет собой CR^3 или N, A_4 представляет собой CR^4 ;

R^1 представляет собой H или гидрокси;

R^2 представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, галоген, SO_2C_1 - C_4 алкил, $NHSO_2C_1$ - C_4 алкил, SO_2C_3 - C_6 циклоалкил, $NHSO_2C_3$ - C_6 циклоалкил, C_1 - C_5 алкилокси или C_1 - C_5 алкиламино;

R^3 и R^4 независимо выбраны из группы, состоящей из H, гидрокси, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, галогена, C_1 - C_5 алкилокси или C_1 - C_5 алкиламино;

при условии, что по меньшей мере один из R^1 , R^3 или R^4 представляет собой гидрокси;

B' представляет собой H или гидрокси; и

R^5 представляет собой либо H, либо первый заместитель.

35. Соединение по пункту 33 или 34, в котором R^2 представляет собой H, C_1 - C_3 алкил, галоген, SO_2C_1 - C_4 алкил или $NHSO_2C_1$ - C_4 алкил; и R^3 и R^4 независимо выбраны из группы, состоящей из H, гидрокси, C_1 - C_3 алкила и галогена.

36. Соединение по любому из пунктов 33-35, где, когда SAH представлен формулой (Ia), Z представляет собой фенильное кольцо, необязательно замещенное у одного или нескольких атомов углерода вторым заместителем; и когда SAH представлен любой из формул (Ib), (Ic), (Id) и (Id'), Z представляет собой фенильное или пиридиальное кольцо, необязательно замещенное у одного или нескольких атомов углерода и/или азота вторым заместителем.

37. Соединение по любому из пунктов 33-35, где, когда SAH представлен формулой (Ia), Z представляет собой незамещенное фенильное кольцо; и когда SAH представлен

любой из формул (Ib), (Ic), (Id) и (Id'), Z представляет собой фенильное или пиридинное кольцо, необязательно замещенное у одного или нескольких атомов углерода и/или азота вторым заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксигруппы, метила, фтора и хлора.

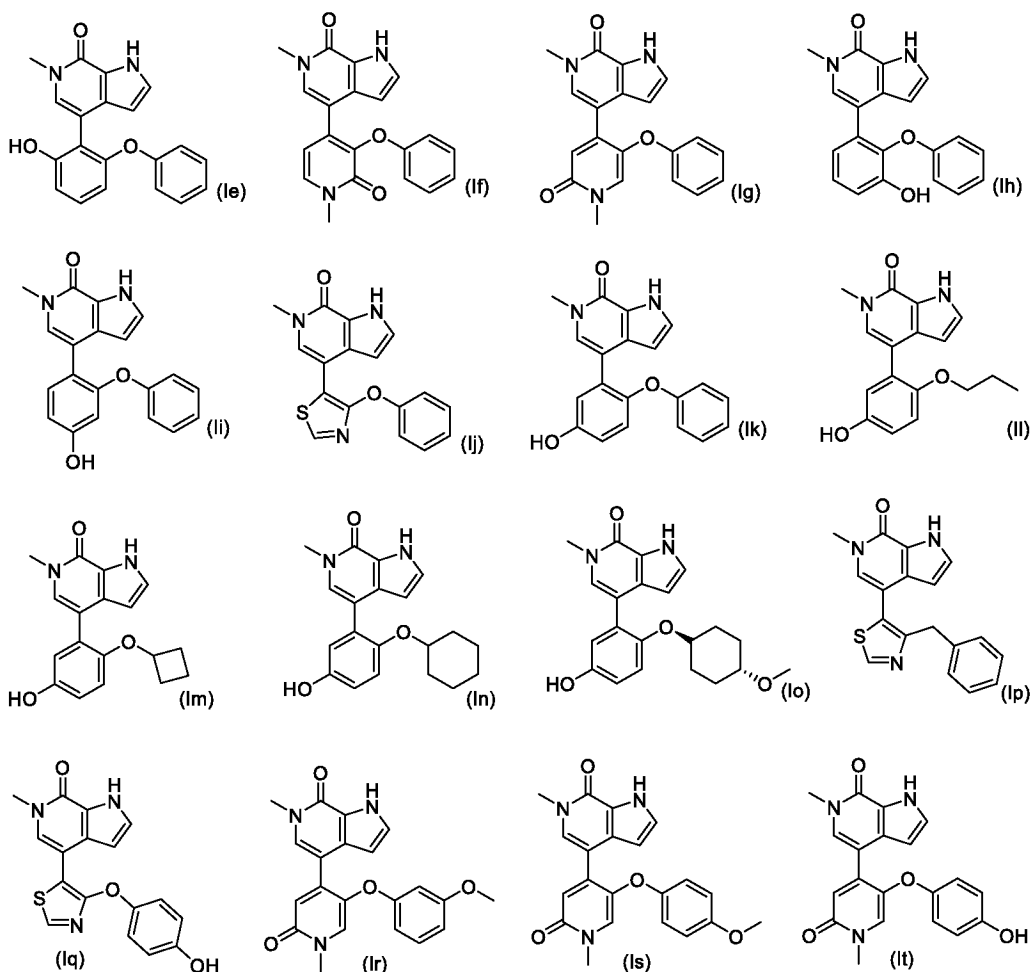
38. Соединение по любому из пунктов 33-37, где соединение представляет собой любую из:

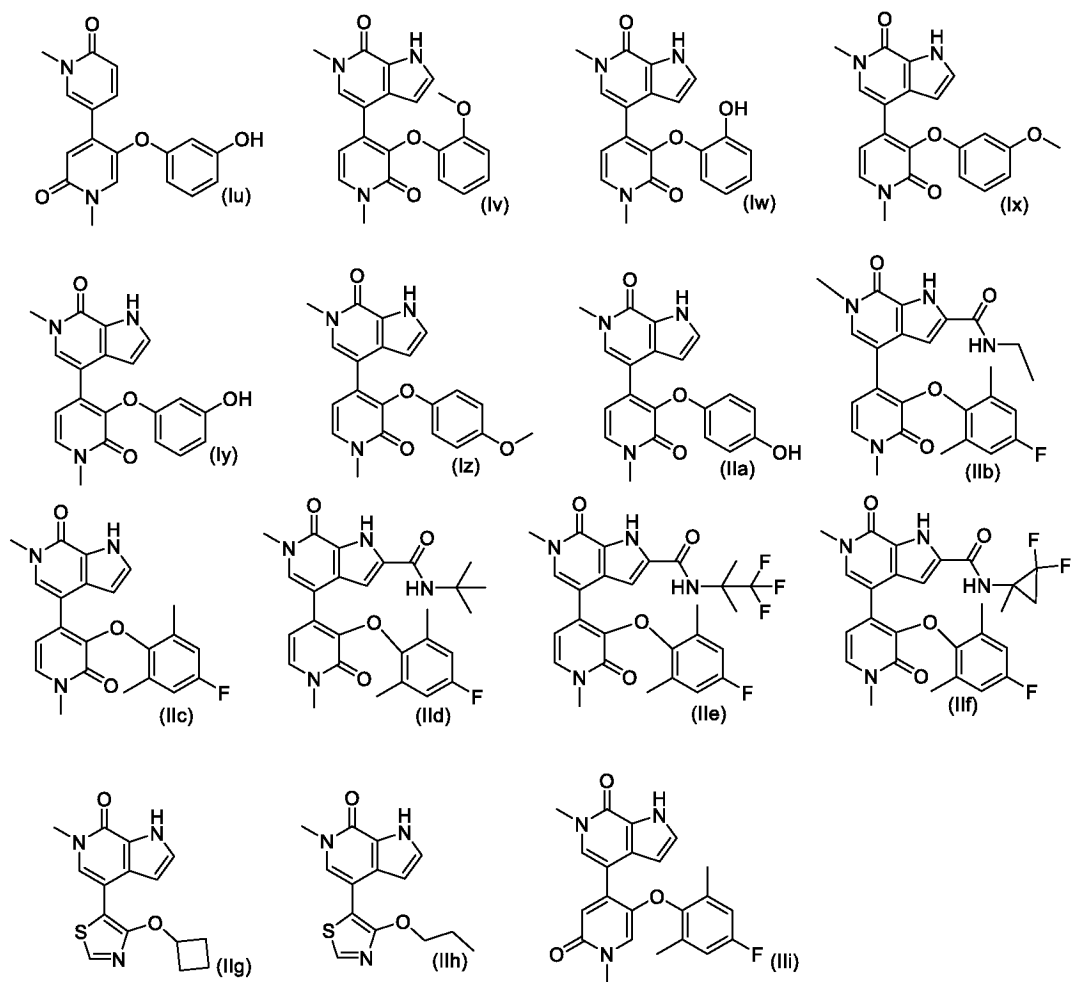
- (i) формула (Ia), (Id) или (Id'); или
- (ii) формула (Ib) или (Ic).

39. Соединение по любому из пунктов 33-37, где соединение представляет собой любую из:

- (i) формула (Ia) или (Id); или
- (ii) формула (Ib) или (Ic).

40. Соединение по пункту 1, где соединение представляет собой любую из формул (Ie) - (Ite):





41. Соединение по пункту 40, где соединение представляет собой любую из формул (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii) (Ij) или (Ik).

42. Соединение по любому предыдущему пункту в форме фармацевтически приемлемой соли.

43. Соединение формулы (Ib) или (Ic), как определено в любом из пунктов 33-41, в форме фармацевтически приемлемой соли.

44. Соединение формулы (Ia), (Id) или (Id'), как определено в любом из пунктов 33-41, в форме фармацевтически приемлемой соли.

44. Соединение формулы (Ia) или (Id), как определено в любом из пунктов 33-41, в форме фармацевтически приемлемой соли.

45. Фармацевтическая композиция, содержащая любое одно или комбинацию соединений, определенных в любом из пунктов 1-41, в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.
46. Фармацевтическая композиция по пункту 45, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция представляет собой состав для местного применения.
47. Фармацевтическая композиция, содержащая любое одно или комбинацию соединений формулы (Ia), (Id) или (Id'), как определено в любом из пунктов 33-41, в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.
48. Фармацевтическая композиция, содержащая любое одно или комбинацию соединений формулы (Ia) или (Id), как определено в любом из пунктов 33-41, в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.
49. Фармацевтическая композиция по пункту 45, где фармацевтическая композиция представляет собой пероральный состав.
50. Фармацевтическая композиция, содержащая любое одно или комбинацию соединений формулы (Ib) или (Ic), как определено в любом из пунктов 33-41, в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.
51. Соединение как определено по любому из пунктов 1-44 или фармацевтическая композиция как определено по любому из пунктов 45-50 для применения в качестве лекарственного средства.
52. Соединение как определено по любому из пунктов 1-44 или фармацевтическая композиция как определено по любому из пунктов 45-50 для применения в способе лечения или профилактики воспалительных заболеваний кожи, респираторных заболеваний, желудочно-кишечных заболеваний, заболеваний глаз, рака, ревматических заболеваний, демиелинизирующих заболеваний и фиброзирующих заболеваний.

53. Соединение или композиция для применения по пункту 52, отличающаяся тем, что применение заключается в способе лечения или профилактики воспаления или рака кишечника, кожи или легких.

54. Соединение как определено по любому из пунктов 1-44 или фармацевтическая композиция как определено по любому из пунктов 45-50 для применения для ингибирования бромодомена и экстра-терминальных белков.

55. Способ лечения или профилактики воспалительных заболеваний кожи, респираторных заболеваний, желудочно-кишечных заболеваний, заболеваний глаз, рака, ревматических заболеваний, демиелинизирующих заболеваний и фиброзирующих заболеваний, причем указанный способ включает введение субъекту эффективного количества соединения, как определено в любом из пунктов 1-44, или фармацевтической композиции, как определено в любом из пунктов 45-50.

56. Способ по пункту 55, отличающийся тем, что способ предназначен для лечения или профилактики фиброза воспаления или рака кишечника, кожи или легких.

57. Способ ингибирования активности бромодомена и экстра-терминального белка у субъекта, причем указанный способ включает введение субъекту эффективного количества соединения, как определено в любом из пунктов 1-44, или фармацевтической композиции, как определено в любом из пунктов 45-50.

Следующее представлено в качестве неограничивающих примеров.

ПРИМЕРЫ

Было обнаружено, что описанные в данном документе соединения неожиданно эффективны в качестве пан-ингибиторов BET BRD. Примеры, раскрытые в данном документе, демонстрируют наномолярную эффективность в ингибировании GM-CSF, IL-1a, IL-6, IL-8, CCL2, TNF-a, TSLP, CCL27, CCL20 и CXCL9 из стимулированных кератиноцитов. Они также демонстрируют удивительно эффективный клиренс гепатоцитами человека и растворимость в составах, подходящих для местного применения. Приведенные в качестве примера соединения, предпочтительно для местного применения, стабильны во фракциях S9 кожи человека и в гидролитических условиях при различных значениях pH. Кроме того, приведенные в качестве примера

составы для местного применения доставляют практически возможные концентрации соединения в эпидермис кожи, и приведенные в качестве примера соединения не токсичны для первичных кератиноцитов.

Сокращения

APCI	масс-спектр с химической ионизацией при атмосферном давлении
BD	связывающий домен
br	широкий
c	сантиметры
CCL	хемокин(мотив C-C) лиганд
CXCL	хемокин (мотив C-X-C) лиганд
δ	химический сдвиг
d	дублет
dd	двойной дублет
DCM	дихлорметан
DMF	диметилформамид
DMA	диметилацетамид
DMSO	диметилсульфоксид
EC	эффективная концентрация
ES	электрораспыление
ESI	Ионизация электрораспылением
g	грамм
GM-CSF	колониестимулирующий фактор гранулоцитов-макрофагов
hr	час
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография - ВЭЖХ
HRMS	масс-спектр высокого разрешения
IL	интерлейкин
J	константа взаимодействия
K _d	константа диссоциации
L	литр, л
LC	жидкостная хроматография
LG	уходящая группа

m	мультиплет
m	милли
m	метр, м
M	молярный
M+	молекулярный ион
MHz	мегагерц, МГц
min	Минуты, мин
mol	моль
MS	масс-спектрометрия
m/z	масса/заряд
n	нано
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
p	пара, п
PTSA	п-толуолсульфоновая кислота
q	квартет
Rf	фактор замедления
rpm	обороты в минуту, об/мин
RT	комнатная температура
s	синглет
SM	исходный материал
S _N Ar	нуклеофильное ароматическое замещение (присоединение-отщепление)
t	триплет
THF	тетрагидрофуран
TLC	тонкослойная хроматография
TLR	толл-подобные рецепторы
TBME	метил трет-бутиловый эфир
t _R	время удержания
TSLP	тимический стромальный лимфопоэтин
TNF	фактор некроза опухоли
XPhos	2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил
Ts или Tosyl	толуолсульфонил
DTT	дитиореитол

BSA	бычий сывороточный альбумин
PBS	фосфатно-солевой буфер
MEG	моноэтиленгликоль
NADPH	никотинамидадениндинуклеотидфосфат
μ	micro
UDPGA	уридиндифосфат глюкуроновая кислота
UPLC	сверхэффективная жидкостная хроматография
UV	ультрафиолетовый
vis	видимый
w/w	масса по массе
°C	градус Цельсия
%	процентов

Оборудование

Реакции с использованием микроволнового излучения проводили в микроволновой печи Biotage Initiator.

Нормально-фазовую ТСХ проводили на предварительно покрытых кремниевых пластинах (Kieselgel 60 F₂₅₄, BDH) с визуализацией с помощью УФ свет (UV254/365 нм) и/или раствора нингидрина.

Флэш-хроматографию выполняли с использованием Combiflash Companion Rf (Teledyne ISCO) и предварительно набитых колонок с силикагелем, приобретенных у Grace Davison Discovery Science или SiliCycle.

Разделение на основе препаративной ВЭЖХ с направленной массой проводили с использованием ВЭЖХ Waters (2545 бинарных градиентных насосов, 515 подпитывающий насос ВЭЖХ, 2767 диспетчер образцов), подключенного к матрице фотодиодов Waters 2998 и масс-детектору Waters 3100.

Разделение препаративной ВЭЖХ выполняли с помощью ВЭЖХ Gilson (321 насос, 819 инжекторный модуль, 215 жидкостный манипулятор/инжектор), подключенного к детектору Gilson 155 UV/vis. На обоих приборах проводили хроматографическое разделение ВЭЖХ с использованием колонок Waters XBridge C18, 19 x 100 мм, размер частиц 5 мкм; с использованием 0,1% аммиака в воде (растворитель А) и ацетонитрила (растворитель В) в качестве подвижной фазы.

Спектры ¹H и ¹⁹F ЯМР записывали на спектрометре Bruker Avance DPX 500 (¹H при 500,1 МГц, ¹³C при 125 МГц, ¹⁹F при 470,5 МГц) или Bruker Avance DPX 300 (¹H при 300 МГц). Химические сдвиги (δ) выражаются в миллионных долях, записанных с

использованием остаточного растворителя в качестве внутреннего стандарта во всех случаях. Шаблоны расщепления сигнала описываются как синглет (s), дублет (d), триплет (t), квартет (q), мультиплет (m), широкий (br) или их комбинация. Константы связи (J) указаны с точностью до 0,5 Гц. Масс-спектры с электрораспылением (ES) низкого разрешения записывали на масс-спектрометре Bruker MicroTof, работающем в положительном режиме. Масс-спектроскопию высокого разрешения (HRMS) проводили с использованием масс-спектрометра Bruker MicroTof.

Анализ ЖХ-МС и хроматографическое разделение проводились с помощью ВЭЖХ Agilent Technologies серии 1200, подключенной к квадрупольному ЖХ-МС Agilent Technologies 6130, подключенному к диодно-матричному детектору Agilent. Используемая колонка представляла собой колонку Waters XBridge (50 мм × 2,1 мм, размер частиц 3,5 мкм), и соединения элюировались градиентом от 5 до 95% ацетонитрил/вода + 0,1% муравьиной кислоты или ВЭЖХ Shimadzu, соединенной с ЖХМС -2020 квадрупольный ЖХ/МС, подключенный к диодно-матричному детектору Shimadzu. Используемая колонка представляла собой колонку Kinetex EVO C18 (30 мм × 1,8 мм, размер частиц 5,0 мкм), и соединения элюировали градиентом от 5 до 95% ацетонитрил/вода + 0,0375% трифторуксусной кислоты.

Если здесь не указано иное, реакции не были оптимизированы. Растворители и реагенты приобретались у коммерческих поставщиков и использовались без дополнительной очистки. Сухие растворители закупались в надежно закрытых флаконах и хранились над молекулярными ситами.

Препараты и соединения были названы с помощью приложения для присвоения имен ChemDraw Professional 15.0.

Процесс подготовки

Следующие ниже схемы иллюстрируют способы синтеза соединений изобретения. Схема 1 иллюстрирует общий путь получения соединений изобретения посредством сочетания Сузуки промежуточных соединений (II) и (VIII) с последующим снятием защиты. Промежуточное соединение сложного эфира бороновой кислоты 6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (II) получают следующим образом:

5-бром-2-метокси-4-метил-3-нитропиридин реагирует с DMF-DMA с получением промежуточного соединения (VII). Катализируемое железом восстановление 3-нитрогруппы до соответствующего амина инициирует замыкание цикла с образованием промежуточного соединения (VI). Тозильная защита с последующим кислотным гидролизом HBr дает промежуточное соединение (IV). Затем пиридоновую группу N-

метилируют метилиодидом и гидридом натрия с получением промежуточного соединения (III). Промежуточное соединение (II) затем образуется из 4-бромарильного соединения (III) посредством обработки 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксаборолан в реакции сочетания, катализируемой палладием. Сочетание Сузуки (II) и (VIII) с последующим снятием защиты дает соединение (I). Снятие защиты включает удаление тозильной группы промежуточного соединения (II) с использованием, например, гидроксида натрия. Часто снятие защиты также включает превращение метоксизаместителя на A и/или Z в гидроксигруппу с использованием, например, трибромида бора.

В альтернативном варианте, соединение может быть функционализировано в положении 2 пиррола третьим заместителем, обычно CONHethyl. Это можно осуществить, используя альтернативный путь синтеза, показанный на схеме 2, в котором промежуточное соединение (III) взаимодействует с этилхлорформиатом и сильным основанием, таким как диизопропиламид лития (LDA), с образованием промежуточного соединения (III'). Промежуточное соединение (II') затем образуется из соединения (III') посредством обработки 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксабороланом в реакции сочетания, катализируемой палладием. Сочетание Сузуки (II') и (VIII) с последующим снятием защиты дает соединение (I'). Снятие защиты включает удаление тозильной группы промежуточного соединения с использованием, например, гидроксида натрия. Это также превращает этоксизаместитель этилформила в гидроксигруппу. Наконец, карбоновая кислота в положении 2 пиррола промежуточного соединения (I') реагирует с подходящим амином с образованием желаемого третьего заместителя. Оксалилхлорид обычно используется для катализа этой стадии реакции, сначала превращая карбоновую кислоту в ацилхлорид, который более чувствителен к нуклеофильному замещению амином. Квалифицированный специалист сможет оценить, какие амины и условия реакции подходят для функционализации карбоновой кислоты промежуточного соединения (I') с получением соединения (I'').

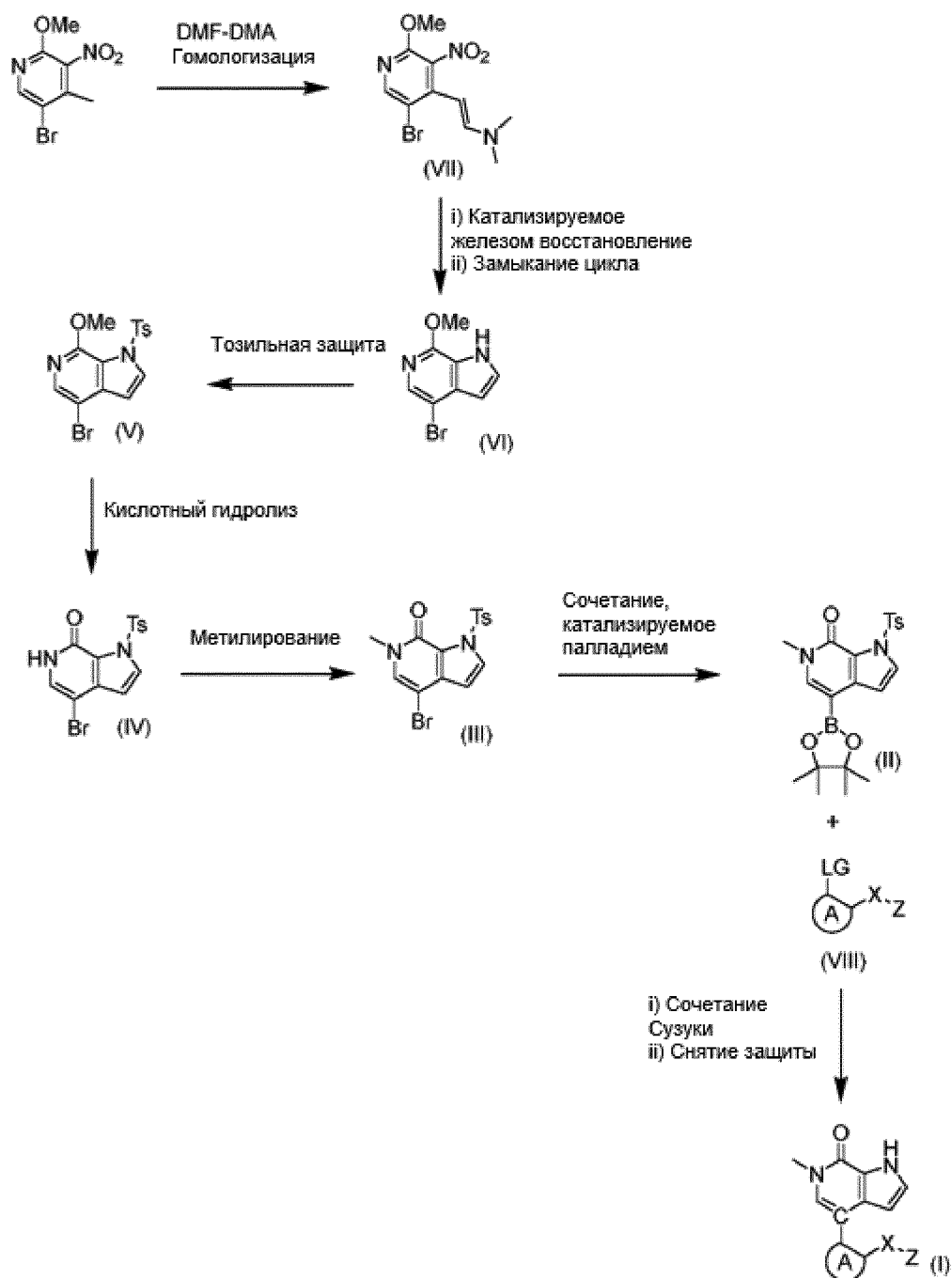


Схема 1: общий путь синтеза соединений по изобретению. Значения A, X и Z соединений (I) и (VIII) такие же, как определено выше для соединений формулы (I). LG соединения (VIII) представляет собой галоген или трифлат. Предпочтительно LG представляет собой бром или йод.

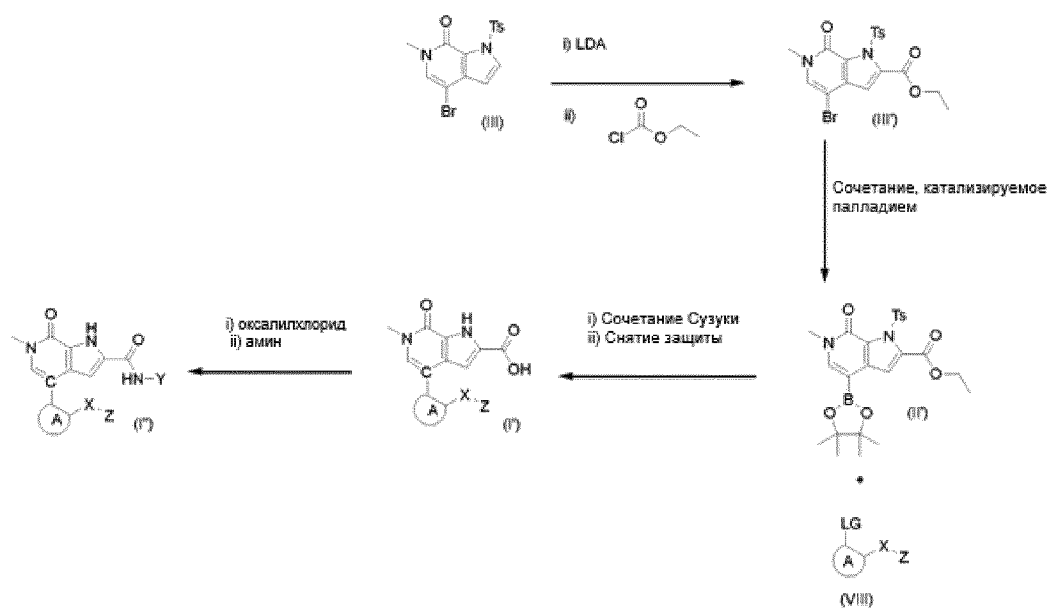


Схема 2: общий путь синтеза соединений по изобретению. Значения A, X и Z соединений (I''), (I') и (VIII) такие же, как определено выше для соединений формулы (I). LG соединения (VIII) представляет собой галоген или трифлат. Предпочтительно LG представляет собой бром или йод.

Использование Схемы 2 для синтеза соединений, описанных в данном документе, где A представляет собой 2-пиридон, X представляет собой оксид и Z представляет собой 2,6-диметил-4-фторфенил, таких как Пример 41, показано на Схеме 3.

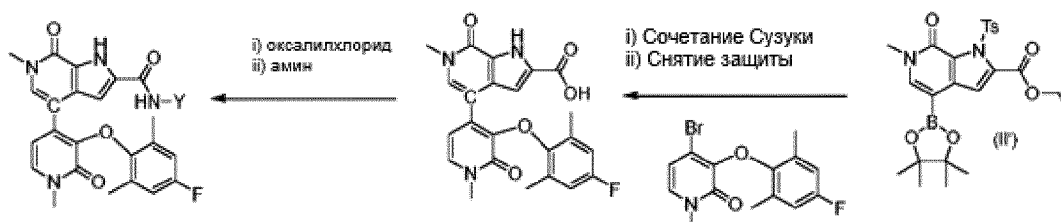


Схема 3: Пример общей схемы 2, где A представляет собой 2-пиридон, X представляет собой оксид, Z представляет собой 2,6-диметил-4-фторфенил и LG представляет собой бром.

Способы синтеза, подходящие для синтеза промежуточных соединений формулы (VIII) Схем 1 и 2, зависят от идентичности A. Подходящие пути синтеза промежуточных соединений формулы (VIII) показаны на Схемах 4, 5 и 6, на которых: A представляет собой 6-членное ароматическое или гетероароматическое кольцо, необязательно замещенное у одного или нескольких атомов углерода и/или гетероатомов первым

заместителем и замещенное, как минимум, у одного атома углерода гидроксигруппой; А представляет собой N-метил-2-пиридон, необязательно замещенный гидроксигруппой; и А представляет собой тиазол.

Иод-промежуточный продукт (IX) получают посредством реакции Зандмейера соответствующего анилина (X), который, в свою очередь, образуется в результате катализируемого железом восстановления нитросодержащего соединения (XI). (XI) образуется в результате реакции S_NAr орто-фторнитроарильного соединения (XII).

Промежуточные соединения N-метил-2-пирона (XIII) получают путем метилирования и катализируемого железом окисления соответствующих пиридинов (XIV), которые, в свою очередь, образуются путем восстановления соответствующих оксидов пиридина (XV) с использованием трибромид фосфора. Бром-промежуточные продукты (XV) получают реакцией соответствующих нитро-промежуточных продуктов (XVI) с ацетилбромидом, а соединения (XVI), в свою очередь, получают посредством S_NAr -реакции соответствующих орто-фторнитропиридиноксидных соединений (XVII).

Промежуточный продукт 5-бромтиазола (XVIII) получают путем бромирования соответствующего промежуточного продукта тиазола (XIX), который, в свою очередь, получают посредством катализируемой медью реакции типа Ульмана с соответствующим бромосоединением (XX).

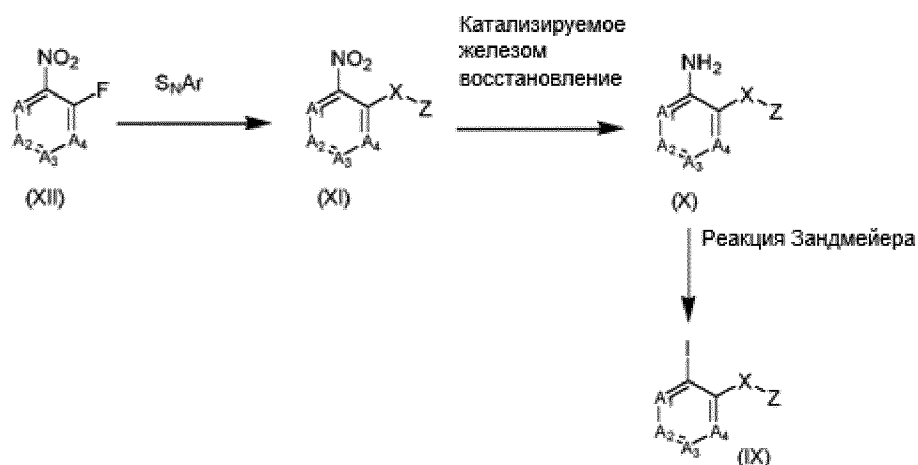


Схема 4: общий путь синтеза соединений по изобретению, где А представляет собой 6-членное ароматическое или гетероароматическое кольцо. Значения X, Z, A_1 , A_2 , A_3 и A_4 являются такими же, как определено выше для соединений формулы (I) и (Ia).

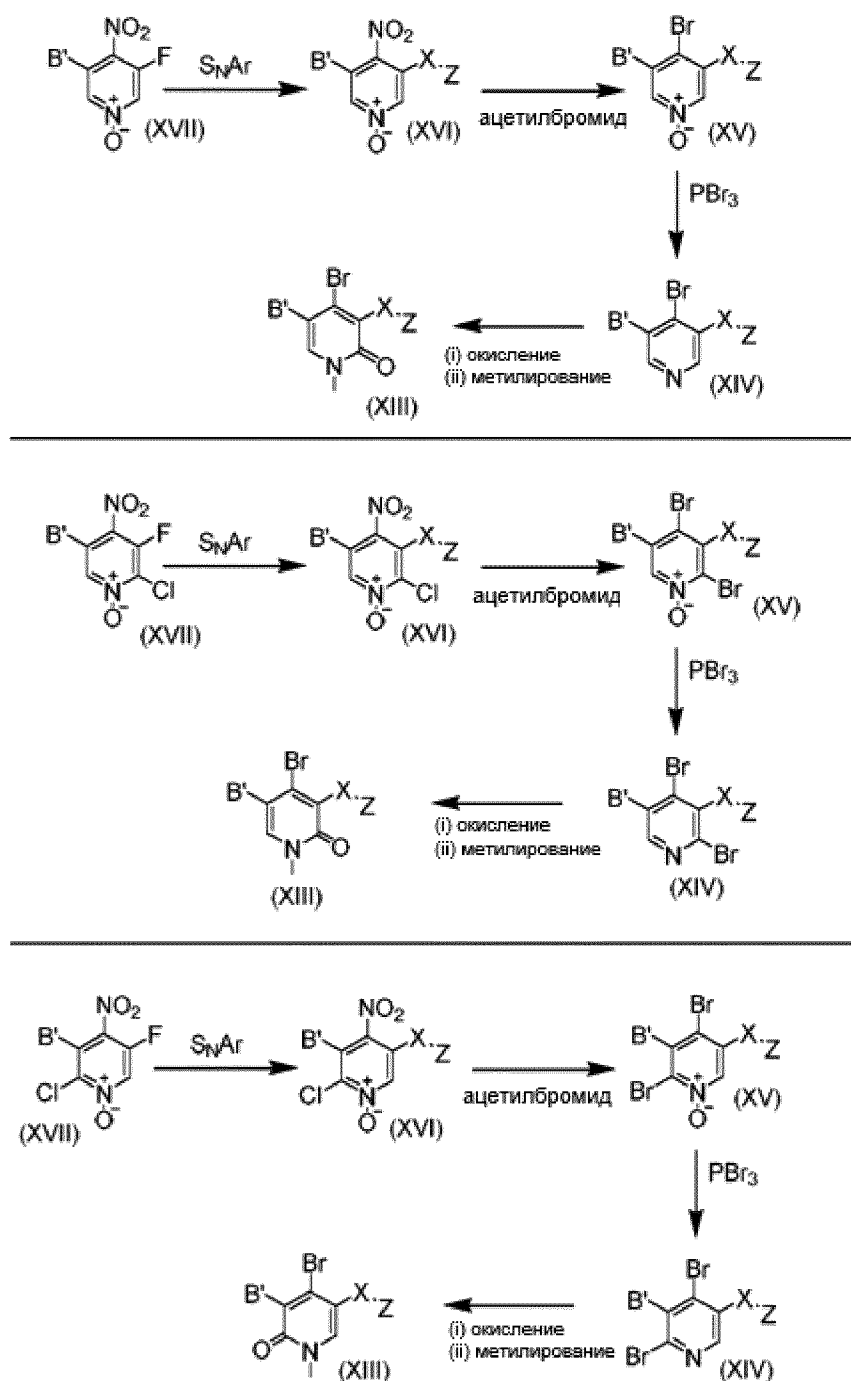
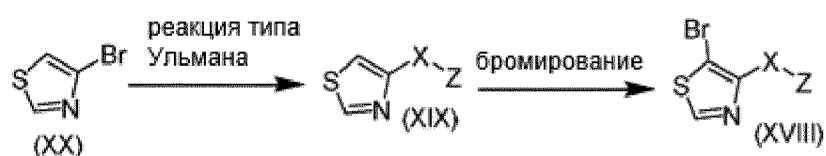


Схема 5: общий путь синтеза соединений по изобретению, где А представляет собой 2-пиридон. Значения X, Z и В' являются такими, как определено выше для соединений формул (I), (Ib) и (Ic).



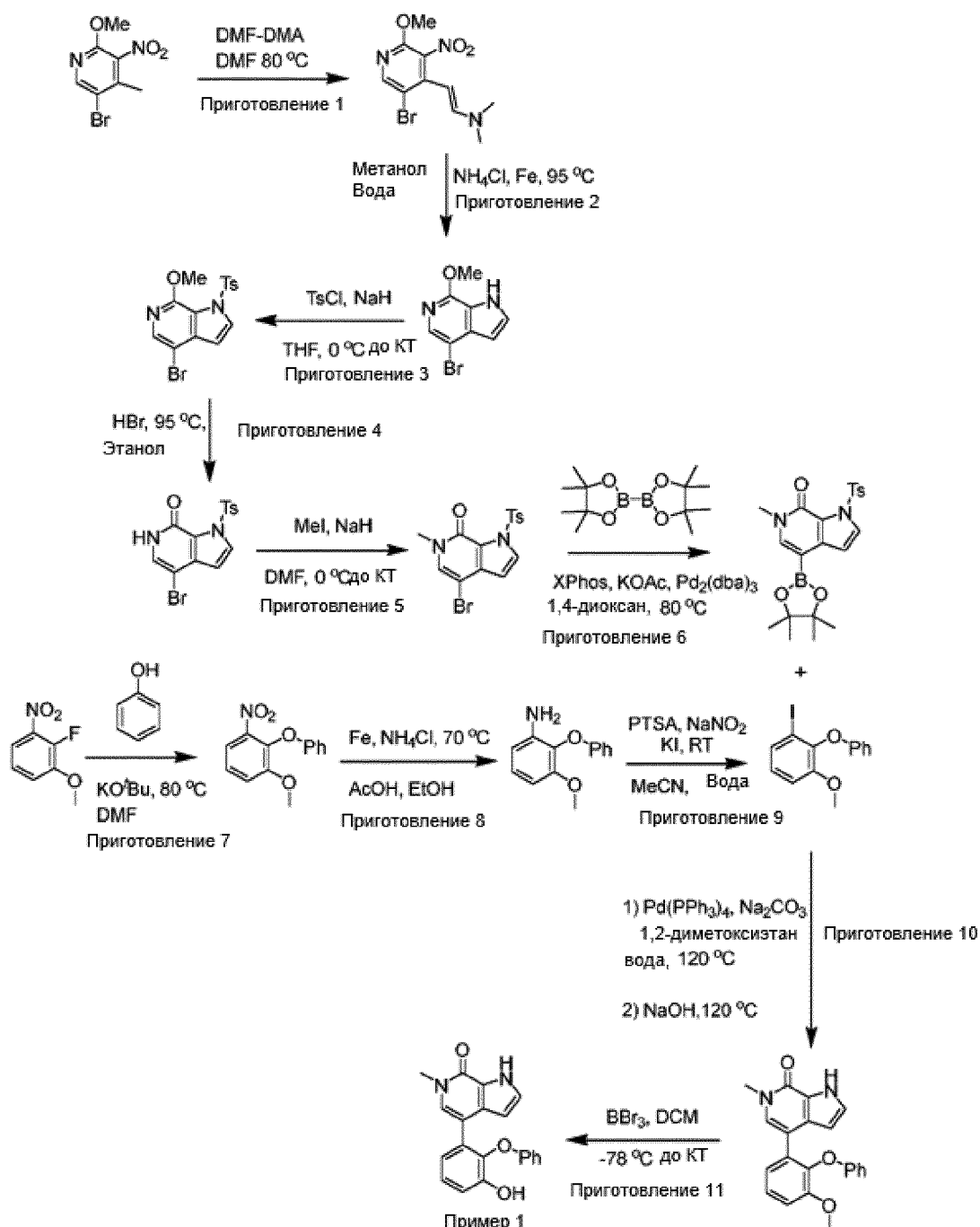
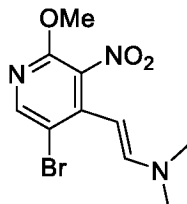


Схема 7: синтетический путь синтеза соединения Примера 1.

Пример 1: 4-(3-гидрокси-2-феноксифенил)-6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он

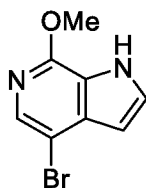
Приготовление 1: (Е)-2-(5-бром-2-метокси-3-нитропиридин-4-ил)-N,N-диметилэтен-1-амин



5-бром-2-метокси-4-метил-3-нитропиридин (50 г, 202 ммоль) растворяли в ДМФА (410 мл) в атмосфере азота и нагревали до 80 °С. ДМФА-ДМА (224 мл, 1,686 моль) добавляли в течение 20 минут. Полученный темный раствор нагревали при 95 °С. ТСХ (4:1 гептан/ЕА) через 5 часов показала отсутствие остатков исходного материала. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду (1100 мл) Полученную суспензию перемешивали в течение 15 минут, затем фильтровали. Собранное красное твердое вещество промывали водой и сушили в течение ночи в вакууме при 50 °С (56,6 г, 61%). Материал был использован непосредственно в препарате 2 без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,14 (с, 1H), 7,02 (д, J=13,7 Гц, 1H), 4,94 (д, J=13,7 Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 2,94 (с, 6H).

Приготовление 2: 4-бром-7-метокси-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин

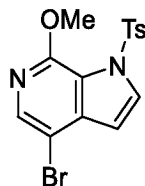


(Е)-2-(5-бром-2-метокси-3-нитропиридин-4-ил)-N,N-диметилэтен-1-амин (23,3 г, 77,1 ммоль) частично растворяли в метаноле (1100 мл) и хлорид аммония (23,3 г, 436 ммоль), а затем вода (140 мл). Добавляли порошок железа (23,3 г, 417 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником. Реакционную смесь перемешивали с помощью верхнеприводной мешалки. Через 5 часов добавляли еще аликвоту порошка железа (23,3 г, 417 ммоль) и нагревание продолжали в течение ночи. Смесь охлаждали и добавляли твердый Na₂CO₃. Смесь фильтровали через подушку из целита. Фильтрат фильтровали и остаток растирали со смесью гептан / этилацетат, 4:1. Смесь фильтровали через подушку из диоксида кремния. Фильтрат упаривали. Остаток очищали на диоксиде кремния,

элюируя смесью гептан/этилацетат от 100:0 до 80:20. Восстановление растворителем дает грязно-белое твердое вещество (3,7 г, 21%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,46 мин, МС: m/z 229,0 $[M+2H]^+$,

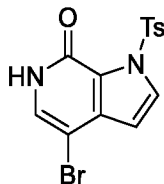
Приготовление 3: 4-бром-7-метокси-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин



Гидрид натрия (60% мас./мас., 7,90 г, 198 ммоль) суспендировали в ТГФ (290 мл) в атмосфере азота и охлаждали до температуры ниже 4 °С на ледяной бане. 4-бром-7-метокси-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин (14,0 г, 61,7 ммоль) растворяли в ТГФ (290 мл) и добавляли по каплям в течение 30 минут (наблюдали выделение газа и образование экзотермы повысило температуру реакции до 5 °С). Смесью бордового цвета перемешивали при КТ в течение 45 мин перед охлаждением до 3 °С. 4-Метилбензолсульфонилхлорид (15,7 г, 82,1 ммоль) растворяли в ТГФ (290 мл) и добавляли по каплям. Полученную серую суспензию перемешивали 1,5 часа при охлаждении, а затем 1 час при КТ. ТСХ (3:2 гептан/этилацетат) не показала остаточного исходного соединения. Реакционную смесь гасят, добавляя по каплям насыщенный NH_4Cl (300 мл). Смесью перемешивали 5 мин перед разделением фаз. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2х300 мл). Объединенные органические слои промывали (солевым раствором), сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали до масла, которое кристаллизовалось при охлаждении, давая светло-коричневое твердое вещество (26,2 г 99%). Материал был использован непосредственно в препарате 4 без дополнительной очистки.

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,94 мин, m/z = 383,1 $[M+2H]^+$,

Приготовление 4: 4-бром-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он

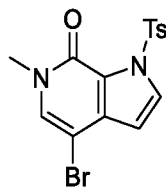


4-бром-7-метокси-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин (26,2 г, 65,3 ммоль) суспендировали в этаноле (50 мл) и бромистый водород (48% мас./мас., 280 мл) добавлялся постоянным потоком. Полученную смесь нагревали до 90 °С. ТСХ (3:2 гептан/этилацетат) через 2 часа не показала остаточного исходного соединения. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем охлаждали на ледяной бане при перемешивании в течение 30 минут. Смесью фильтровали, твердое вещество

кремового цвета собирали и промывали водой. Твердое вещество сушили в течение ночи под вакуумом при 50 °С (22,5 г, 94%). Материал был использован непосредственно в препарате 5 без дополнительной очистки.

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,59 мин, $m/z = 369,0 [M+2H]^+$,

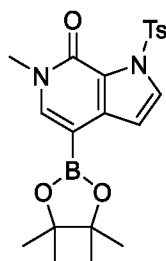
Приготовление 5: 4-бром-6-метил-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он



4-бром-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло [2,3-с] пиридин-7-он (22,5 г, 61,3 ммоль) растворяли в ДМФА (225 мл) в атмосфере азота. Смесь охлаждали до 3 °С и небольшими порциями добавляли гидрид натрия (60% мас./мас., 3,06 г, 76,6 ммоль), вызывая выделение газа и экзотермический эффект до 5 °С. Смесь перемешивали в течение 20 мин при охлаждении, после чего после прекращения выделения газа по каплям добавляли йодметан (7,63 мл, 123 ммоль), вызывая экзотермический эффект, повышающий температуру реакции до 10 °С. Смесь перемешивали 15 мин при охлаждении, затем 15 мин при КТ. ЖХМС через 2 часа показала, что исходного соединения не осталось. Реакционную смесь гасят, добавляя по каплям воду (100 мл, выделение газа и экзотермический эффект до 39 °С). Смесь экстрагировали этилацетатом (3x300 мл). Объединенные органические слои промывали (солевой раствор), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт растирали с ТВМЕ и фильтровали. Собранное твердое вещество грязно-белого цвета промывали ТВМЕ и сушили в вакууме (15 г, 64%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, основная, 6,0 мин): 4,0 мин, $m/z = 382,9 [M+H]^+$,

Приготовление 6: 6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) -1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он

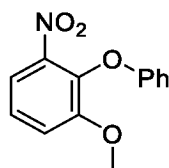


В колбу, содержащую XPhos (625,22 мг, 1,31 ммоль), 4-бром-6-метил-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (5 г, 13,1 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2- (4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) -1,3,2-диоксаборолан (6,66 г, 26,23 ммоль) и ацетат калия (2,83 г, 28,85 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (100 мл) и суспензию дегазировали в

течение 10 мин. Добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (300 мг, 0,32 ммоль) и смесь дегазировали еще в течение 1 мин. Реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали 50% рассолом. Органические слои сушили, фильтровали и упаривали до желто-коричневого масла. Продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (80 г), элюируя градиентом этилацетат/гептан (0-80%). Фракции, соответствующие продукту, объединяли и упаривали с получением желтого твердого вещества (3,4 г, 55%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,93 мин, $m/z = 429,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$,

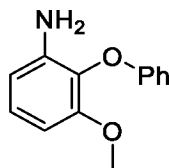
Приготовление 7: 1-метокси-3-нитро-2-феноксibenзол



Фенол (2,3 г, 24,10 ммоль) и трет-бутоксид калия (2,7 г, 24,10 ммоль) растворяли в ДМФА (40 мл) и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре перед добавлением 2-фтор-1-метокси-3-нитробензола (3,75 г, 21,91 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80 °С и оставляли перемешиваться в течение ночи. Реакционную смесь упаривали под вакуумом, затем повторно растворяли в этилацетате и промывали водой. Органическую фазу сушили над MgSO_4 и упаривали в вакууме. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (0-100% этилацетат в гептане) с получением 1-метокси-3-нитро-2-феноксibenзола (5,4 г, 90%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,55 (дд, $J=1,4$, 8,3 Гц, 1H), 7,35 - 7,30 (м, 3H), 7,24 (дд, $J=1,4$, 8,4 Гц, 1H), 7,11 - 7,05 (м, 1H), 6,89 - 6,87 (м, 2H), 3,93 (с, 3H).

Приготовление 8: 3-метокси-2-феноксianилин

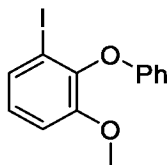


Раствор (7,37 г, 132,12 ммоль) железа в уксусной кислоте (12 мл)/этаноле (30 мл) дегазировали азотом в течение 5 мин. Добавляли 1-метокси-3-нитро-2-феноксibenзол (5,4 г, 22,02 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 70 °С. Оранжевый раствор стал черным через 5 мин. Через 4 часа реакционной смеси давали остыть и растворитель удаляли. Добавляли ДХМ, и органический слой промывали бикарбонатом натрия, пропускали через гидрофобную фритту и упаривали. Продукт очищали колоночной хроматографией (градиент этилацетат/гептан 0-100%). Фракции, соответствующие продукту, объединяли и

упаривали с получением 3-метокси-2-феноксанилина (830 мг, 15%) в виде коричневого твердого вещества.

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,53 мин, $m/z = 216,2 [M+H]^+$,

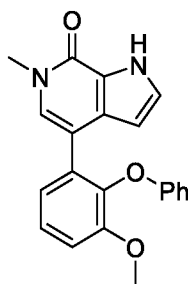
Приготовление 9: 1-йод-3-метокси-2-феноксibenзол



К раствору 3-метокси-2-феноксанилина (770 мг, 3,57 ммоль) в MeCN (21 мл) и воде (12 мл) добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (2,0 г, 10,72 ммоль) и реакционную смесь интенсивно перемешивали. По каплям в течение 10 минут добавляли раствор иодида калия (1,48 г, 8,93 ммоль) и нитрита натрия (0,49 г, 7,13 ммоль) в воде (12 мл). Раствор стал коричневым, и его перемешивали в течение 1 часа. Затем к раствору добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия до достижения pH 8. Затем добавляли 1М раствор тиосульфата натрия. Продукт экстрагировали ДХМ, и органические вещества собирали с помощью фазового сепаратора и упаривали. Продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (12 г), элюируя градиентом этилацетат/гептан (0-40%). Фракции, соответствующие продукту, объединяли и упаривали, получая 1-йод-3-метокси-2-феноксibenзол (740 мг, 57%).

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,43 (дд, $J=1,4, 8,3$ Гц, 1H), 7,34 - 7,28 (м, 3H), 7,10 - 7,04 (м, 1H), 6,99 (дд, $J=1,4, 8,4$ Гц, 1H), 6,88 - 6,85 (м, 2H), 3,93 (с, 3H).

Приготовление 10: 4-(3-метокси-2-феноксифенил) -6-метил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он

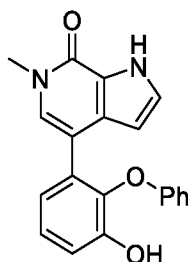


В пробирке для микроволновой печи 1-йод-3-метокси-2-феноксibenзол (83,7 мг, 0,25 ммоль), карбонат натрия (81,6 мг, 0,77 ммоль) и 6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) -1-тозил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (110 мг, 0,25 ммоль) в 1,2 -Диметоксиэтane (2 мл) и воде (1 мл) дегазировали барботированием азота в течение 10 мин. Добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (14,83 мг, 0,013 ммоль), пробирку закрывали и реакционную смесь нагревали при 120 °C в течение 30 мин. Добавляли NaOH (53 мг, 1,25 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 120 °C в течение 1 часа. Добавляли

этилацетат (50 мл) и органические слои промывали 2 x 50 мл воды, затем 1 x 50 мл насыщенного солевого раствора. Затем органические слои отделяли и сушили (MgSO_4) перед упариванием досуха. Затем неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией, элюируя градиентом этилацетат/гептан (0-100%). Желаемые фракции объединяли и сушили с получением 4-(3-метокси-2-феноксифенил)-6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (22 мг, 26%) в виде белого твердого вещества.

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,62 мин, $m/z = 347,5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приготовление 11: 4-(3-гидрокси-2-феноксифенил)-6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он



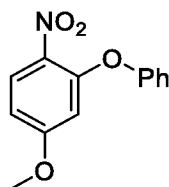
4- (3-метокси-2-феноксифенил) -6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (21 мг, 0,06 ммоль) растворяли в ДХМ (2 мл) и охлаждали до $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ перед добавлением VBr_3 (74 мг, 0,29 ммоль). Температуру реакции поддерживали в течение 1 часа, а затем давали нагреться до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ и перемешивали еще 1 час. Реакционную смесь гасили водой и доводили pH до 8 насыщенным водным NaHCO_3 . Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои разделяли, пропускали через фазовый сепаратор и упаривали под вакуумом. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (0-50% 20% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ в ДХМ) с последующей препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (кислотный градиент Гильсона 60-90%). Фракции упаривали в женеваке в течение ночи с получением 4-(3-гидрокси-2-феноксифенил)-6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (17 мг, 85%) в виде белого твердого вещества.

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,43 мин, $m/z = 333,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$,

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 10,36 - 10,30 (м, 1H), 7,26 - 7,20 (м, 2H), 7,15 - 7,06 (м, 4H), 6,89 - 6,85 (м, 2H), 6,68 - 6,64 (м, 2H), 6,39 (дд, $J=2,4$, 2,4 Гц, 1H), 6,29 (с, 1H), 3,53 (с, 3H).

Пример 2: 4-(4-гидрокси-2-феноксифенил) -6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он

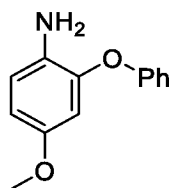
Приготовление 12: 4-метокси-1-нитро-2-феноксифензол



Следуя методике в приготовлении 7, 2-фтор-4-метокси-1-нитробензол (400 мг, 2,34 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (541 мг, 85%).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,10 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,43 - 7,39 (м, 2H), 7,21 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,09 - 7,07 (м, 2H), 6,70 (дд, $J=2,7, 9,2$ Гц, 1H), 6,46 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 3,81 (с, 3H).

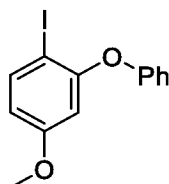
Приготовление 13: 4-метокси-2-феноксианилин



Следуя методике в приготовлении 8, 4-метокси-1-нитро-2-феноксибензол (525 мг, 2,14 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (366 мг, 71%).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,35 - 7,31 (м, 2H), 7,08 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,02 - 7,00 (м, 2H), 6,71 - 6,69 (м, 2H), 6,60 (дд, $J=2,5, 6,9$ Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,90 (уш., 2H).

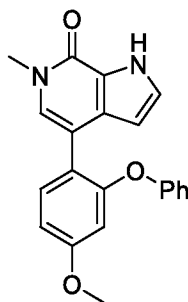
Приготовление 14: 1-йод-4-метокси-2-феноксибензол



Следуя методике в приготовлении 9, 4-метоксинитро-2-феноксибензол (366 мг, 1,70 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (197 мг, 35%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,38 - 7,34 (м, 2H), 7,29 - 7,23 (м, 1H), 7,14 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,01 (д, $J=7,7$ Гц, 2H), 6,63 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,55 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 3,96 (с, 3H).

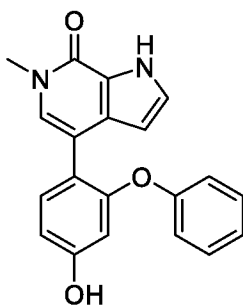
Приготовление 15: 4-(4-метокси-2-феноксифенил) -6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он



Следуя методике в приложении 10, 1-иод-4-метокси-2-феноксибензол (198 мг, 0,61 ммоль) и 6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) -1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (260 мг, 0,61 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (182 мг, 86 %).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,59 мин, $m/z = 347,2 [M+H]^+$,

Приготовление 16: 4-(4-гидрокси-2-феноксифенил) -6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он



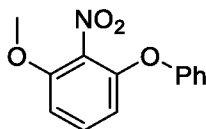
Следуя методике в приложении 11, 4-(4-метокси-2-феноксифенил) -6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (94 мг, 0,27 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (41 мг, 43%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,48 мин, $m/z = 333,2 [M+H]^+$,

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11,82 (с, 1H), 9,89 (уш., 1H), 7,25 (дд, $J=7,4, 8,6$ Гц, 2H), 7,18 - 7,12 (м, 2H), 7,00 (с, 2H), 6,84 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 6,75 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,35 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,00 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 3,46 (с, 3H).

Пример 3: 4-(2-гидрокси-6-феноксифенил)-6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он

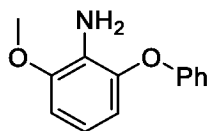
Приготовление 17: 1-фтор-3-метокси-2-нитробензол



Следуя методике в приготовлении 7, 1-фтор-3-метокси-2-нитробензол (400 мг, 2,34 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (565 мг, 89%).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,41 - 7,37 (м, 2H), 7,30 (дд, $J=7,4$, 7,4 Гц, 1H), 7,21 (дд, $J=7,4$, 7,4 Гц, 1H), 7,11 - 7,09 (м, 2H), 6,76 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,53 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 3,95 (с, 3H).

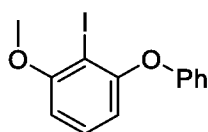
Приготовление 18: 2-метокси-6-феноксианилин



Следуя методике в приготовлении 8, 1-метокси-2-нитро-3-феноксибензол (565 мг, 2,30 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, 64%).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,36 - 7,32 (м, 2H), 7,09 (дд, $J=7,3$, 7,3 Гц, 1H), 7,02 - 7,00 (м, 2H), 6,80 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,62 (дд, $J=2,7$, 8,7 Гц, 1H), 6,52 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,61 - 3,51 (м, 2H).

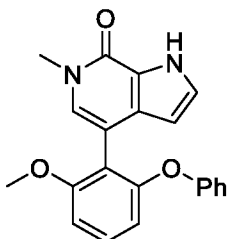
Приготовление 19: 2-йод-1-метокси-3-феноксибензол



Следуя методике в приготовлении 9, 2-метокси-6-феноксианилин (350 мг, 1,63 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (324 мг, 55%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,63 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,29 - 7,25 (м, 2H), 7,05 (дд, $J=7,4$, 7,4 Гц, 1H), 6,91 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 6,45 - 6,39 (м, 2H), 3,64 (с, 3H).

Приготовление 20: 4-(2-метокси-6-феноксифенил) -6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он

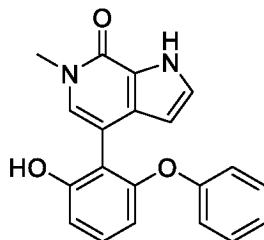


Следуя методике в приготовлении 10, 2-йод-1-метокси-3-феноксибензол (320 мг, 0,98 ммоль) и 6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) -1-тозил-1,6-

дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (420 мг, 0,98 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (143 мг, 42 %).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,65 мин, $m/z = 347,2 [M+H]^+$,

Приготовление 21: 4-(2-гидрокси-6-феноксифенил)-6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он



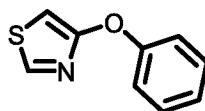
Следуя методике в приложении 12, 4-(2-метокси-6-феноксифенил)-6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (190 мг, 0,55 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (32 мг, 16%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,40 мин, $m/z = 333,2 [M+H]^+$,

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,93 (д, $J=0,9$ Гц, 1H), 9,64 (с, 1H), 7,33 - 7,22 (м, 4H), 7,13 (с, 1H), 7,06 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,93 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 6,64 (дд, $J=2,4, 8,3$ Гц, 1H), 6,35 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,22 - 6,21 (м, 1H), 3,49 (с, 3H).

Пример 4: 6-метил-4-(4-фенокситиазол-5-ил)-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он

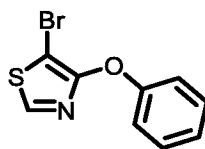
Приготовление 22: 4-фенокситиазол



В высушенный в микроволновой печи флакон добавляли CuI (58,0 мг, 0,30 ммоль), пиколиновую кислоту (75,0 мг, 0,61 ммоль), фенол (0,31 мл, 3,66 ммоль) и трехосновный фосфат калия (1,3 г, 6,1 ммоль). Затем из трубки откачивали воздух и дважды заполняли N_2 . Добавляли 4-бромтиазол (500 мг, 3,0 ммоль) в ДМСО (10 мл) и смесь нагревали при 150 °С в течение 1 часа. ДМСО удаляли с помощью Genevac EZ-2. К остатку добавляли этилацетат (50 мл) и органические слои промывали 2 раза по 50 водой, затем 1 раз 50 мл насыщенного солевого раствора. Затем органические слои отделяли и сушили ($MgSO_4$) перед упариванием досуха. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом этилацетат/гептан (0-100%). Фракции, соответствующие продукту, объединяли и упаривали с получением указанного в заголовке соединения, желтого твердого вещества (93 мг, 17%).

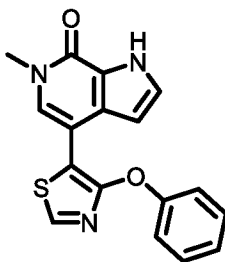
ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,54 мин, $m/z = 177,9 [M+H]^+$,

Приготовление 23: 5-бром-4-фенокситиазол



4-фенокситиазол (60 мг, 0,34 ммоль) в MeCN (2 мл) охлаждали до 0 °С. По каплям добавляли 1-бромпирролидин-2,5-дион (72 мг, 0,41 ммоль) в MeCN (2 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и оставляли на 3 часа. Добавляли этилацетат (50 мл) и органические слои промывали 2 x 50 мл насыщенного карбоната натрия, затем 1 x 50 мл насыщенного солевого раствора. Затем органические слои отделяли и сушили (MgSO₄) перед упариванием досуха с получением указанного в заголовке соединения (75 мг, 87%). Материал был использован непосредственно в препарате 27 без дополнительной очистки. ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,71 мин, m/z = 257,7 [M+H]⁺,

Приготовление 24: 6-метил-4-(4-фенокситиазол-5-ил)-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он



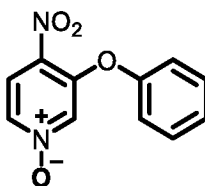
Следуя методике в приложении 10, 5-бром-4-фенокситиазол (72 мг, 0,28 ммоль) и 6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) -1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (110 мг, 0,26 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 12 %).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,43 мин, m/z = 324,2 [M+H]⁺,

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,20 (уш., 1H), 9,02 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,36 - 7,31 (м, 3H), 7,09 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,00 (д, J=7,9 Гц, 2H), 6,44 (с, 1H), 3,53 (с, 3H).

Пример 5: 6-метил-4-(1-метил-2-оксо-3-фенокси-1,2-дигидропиридин-4-ил) -1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он

Приготовление 25: 4-нитро-3-феноксипиридин 1-оксид

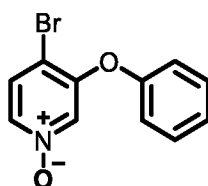


Гидрид натрия (278 мг, 6,96 ммоль) в ДМФА (5 мл) охлаждали до 0 °С. Добавляли фенол (0,58 мл, 6,96 ммоль) в ДМФА (5 мл) и смесь перемешивали в течение 10 мин при

этой температуре перед добавлением 3-фтор-4-нитропиридин 1-оксида (1,0 г, 6,3 ммоль) в ДМФА (5 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивали с ледяной водой и экстрагировали ДХМ. Органический экстракт промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили (MgSO_4), фильтровали и упаривали с получением 4-нитро-3-феноксипиридин 1-оксида (1,1 г, 74,9%) в виде воскообразного твердого вещества. Материал был использован непосредственно в препарате 29 без дополнительной очистки.

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,72 мин, $m/z = 233,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

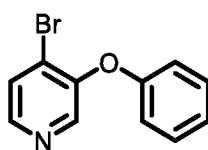
Приготовление 26: 4-бром-3-феноксипиридин 1-оксид



1-оксид 4-нитро-3-феноксипиридина (1,1 г, 4,74 ммоль) в ацетилбромиде (3,51 мл, 47,4 ммоль) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь выливали на колотый лед и интенсивно перемешивали. Раствор довели до pH 10 осторожным добавлением насыщенного карбоната натрия. Органический экстракт промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили (MgSO_4), фильтровали и упаривали. Очистку проводили хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом этилацетат/гептан (0-100%), с получением указанного в заголовке продукта 4-бром-3-феноксипиридин 1-оксида (870 мг, 62%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,55 мин, $m/z = 267,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приготовление 27: 4-бром-3-феноксипиридин

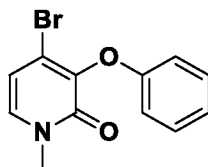


4-бром-3-феноксипиридин 1-оксид (715 мг, 2,69 ммоль) в хлороформе (20 мл) охлаждали до 0 °C. По каплям добавляли PBr_3 (1,2 г, 3,23 ммоль) в хлороформе (20 мл) и затем нагревали до 50 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь упаривали досуха, остаток растворяли в этилацетате (50 мл), и органические слои промывали 2 x 50 мл воды, затем 1 x 50 мл насыщенным солевым раствором. Затем органические слои отделяли и сушили (MgSO_4) перед упариванием досуха. Затем неочищенную смесь очищали колоночной флэш-хроматографией, элюируя градиентом этилацетат/гептан (0-100%). Желаемые

фракции упаривали досуха в вакууме с получением 4-бром-3-феноксипиридина (500 мг, 74%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,61 мин, $m/z = 249,8 [M]^+$,

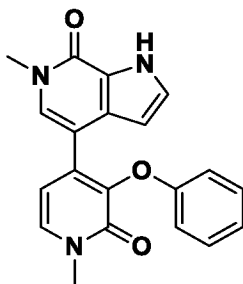
Приготовление 28: 4-бром-1-метил-3-феноксипиридин-2(1H)-он



В герметично закрываемой пробирке к 4-бром-3-феноксипиридину (528 мг, 2,11 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли диметилсульфат (2,0 мл, 21,1 ммоль) и смесь нагревали при 80 °С в течение 30 мин. . Добавляли дополнительный диметилсульфат (7,0 мл, 73,9 ммоль) и смесь нагревали при 80 °С в течение 16 часов. Смесь охлаждали на льду до 0 °С и добавляли феррицианид калия (1,74 г, 5,28 ммоль) в воде (5 мл) с последующим добавлением по каплям гидроксида калия (948 мг, 16,9 ммоль) в воде (5 мл) и перемешивали. при 80 °С в течение 16 часов. Добавляли ДХМ и воду и пропускали через разделитель фаз. Органический слой сушили и остаток очищали колоночной хроматографией, элюируя градиентом этилацетат/гептан (0-100%). Желаемые фракции упаривали досуха в вакууме с получением 4-бром-1-метил-5-феноксипиридин-2(1H)-она (45 мг, 7,6%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,42 мин, $m/z = 281,0 [M+H]^+$,

Приготовление 29: 6-метил-4-(1-метил-2-оксо-3-фенокси-1,2-дигидропиридин-4-ил) -1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7- он



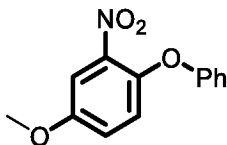
Следуя методике в приготвлении 10, 4-бром-1-метил-5-феноксипиридин-2(1H)-он (45 мг, 0,16 ммоль) и 6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) -1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (65 мг, 0,15 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (6 мг, 11%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,17 мин, $m/z = 348,1 [M+H]^+$,

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,08 (уш., 1H), 7,71 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,36 - 7,30 (м, 2H), 7,18 (дд, $J=7,9$, 7,9 Гц, 2H), 6,90 (дд, $J=7,4$, 7,4 Гц, 1H), 6,71 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 6,41 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,31 (дд, $J=2,3$, 2,3 Гц, 1H), 3,53 (с, 3H), 3,47 (с, 3H).

Пример 6: 4-(5-гидрокси-2-феноксифенил) -6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он

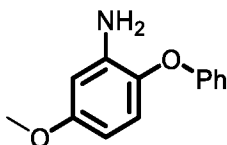
Приготовление 30: 4-метокси-2-нитро-1-феноксибензол



Следуя методике в приложении 7, 1-фтор-4-метокси-2-нитробензол (1,2 г, 7,01 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (1,50 мг, 87%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,79 мин, $m/z = 246,1 [M+H]^+$,

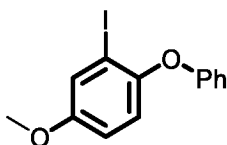
Приготовление 31: 5-метокси-2-феноксианилин



Следуя методике в приложении 8, 4-метокси-2-нитро-1-феноксибензол (1,80 мг, 5,38 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (1,23 г, 64%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,64 мин, $m/z = 216,1 [M+H]^+$

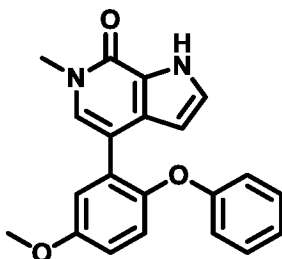
Приготовление 32: 2-йод-4-метокси-1-феноксибензол



Следуя методике в приложении 9, 5-метокси-2-феноксианилин (1,23 г, 5,71 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, 10%).

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) 7,41 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,35 - 7,31 (м, 2H), 7,10 - 7,03 (м, 1H), 6,96 - 6,91 (м, 4H), 3,83 (с, 3H).

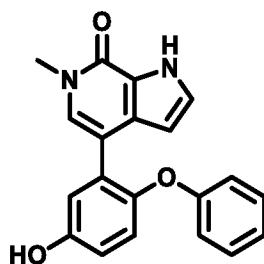
Приготовление 33: 4-(5-метокси-2-феноксифенил) -6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он



Следуя методике в приготвлении 10, 2-иод-4-метокси-1-феноксibenзол (152 мг, 0,47 ммоль) и 6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) -1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (200 мг, 0,47 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (88 мг, 39 %).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,65 мин, $m/z = 347,2 [M+H]^+$,

Приготовление 34: 4-(5-гидрокси-2-феноксифенил) -6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он



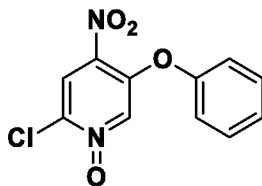
Следуя методике в приготвлении 11, 4-(5-метокси-2-феноксифенил) -6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (85 мг, 0,25 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 58%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,46 мин, $m/z = 333,2 [M+H]^+$,

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,97 (с, 1H), 9,47 (с, 1H), 7,26 (дд, $J=2,7$, 2,7 Гц, 1H), 7,21 - 7,17 (м, 3H), 6,96 - 6,89 (м, 3H), 6,79 (дд, $J=2,9$, 8,7 Гц, 1H), 6,73 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 6,25 - 6,23 (м, 1H), 3,46 (с, 3H).

Пример 7: 6-метил-4- (1-метил-2-оксо-5-фенокси-1,2-дигидропиридин-4-ил) -1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7- он

Приготовление 35: 2-хлор-4-нитро-5-феноксипиридин 1-оксид

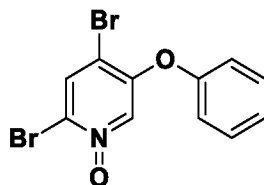


К раствору 2-хлор-5-фтор-4-нитропиридин 1-оксида (2,00 г, 10,4 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли K_2CO_3 (2,87 г, 20,8 ммоль); фенол (1,03 г, 10,9 ммоль) при 20 °С, реакцию смесь перемешивали при 90 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь упаривали в вакууме и остаток разбавляли насыщенным $NaHCO_3$ (100 мл), реакцию смесь экстрагировали ДХМ (100 мл $\times$ 2). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (100 мл), сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный

эфир/этилацетат = от 10/1 до 3/1) с получением указанного в заголовке соединения (950 мг, 3,56 ммоль, выход = 34,3%) в виде желтого твердого вещества.

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,47 мин, $m/z = 267,0 [M+H]^+$,

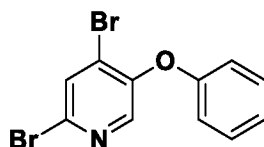
Приготовление 36: 2,4-дибром-5-феноксипиридин 1-оксид



Следуя методике в приготовлении 26, 2-хлор-4-нитро-5- феноксипиридин 1-оксид (950 мг, 3,56 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 98%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,49 мин, $m/z = 345,9 [M+H]^+$,

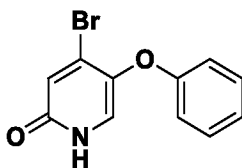
Приготовление 37: 2,4-дибром-5-феноксипиридин



Следуя методике в приготовлении 27, 2,4-дибром-5-феноксипиридин 1-оксид (1,3 г, 3,77 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, 89%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,91 мин, $m/z = 330,0 [M+H]^+$,

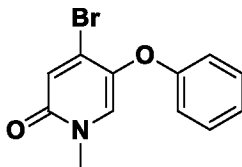
Приготовление 38: 4-бром-5-феноксипиридин-2(1H)-он



К раствору 2,4-дибром-5-феноксипиридина (1,28 г, 3,9 ммоль) в *t*-BuOH (30 мл) добавляли KOH (699 мг, 12,5 ммоль) при 20 °C, реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь упаривали в вакууме. Остаток разбавляли H₂O (100 мл) и экстрагировали ДХМ (100 мл × 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (условия ТФУ) с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 0,3 ммоль, выход = 7,8%) в виде желтого твердого вещества.

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,39 мин, $m/z = 267,1 [M+H]^+$,

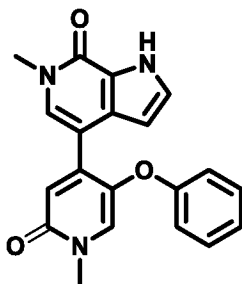
Приготовление 39: 4-бром-1-метил-5-феноксипиридин-2(1H)-он



К раствору 4-бром-5-феноксипиридин-2 (1H)-она (61 мг, 0,23 ммоль) в ДМФА (3,0 мл) добавляли MeI (65,1 мг, 0,46 ммоль, 2,52 мл); Cs₂CO₃ (224,1 мг, 0,69 ммоль) при 20 °С, реакцию смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 часа. К этой реакционной смеси добавляли H₂O (100 мл) и экстрагировали ДХМ (100 мл × 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (условия ТФУ) с получением 4-бром-1-метил-5-феноксипиридин-2(1H)-она (63 мг, 0,23 ммоль, выход = 98%) в виде желтого твердого вещества.

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,45 мин, m/z = 281,0 [M+H]⁺,

Приготовление 40: 6-метил-4- (1-метил-2-оксо-5-фенокси-1,2-дигидропиридин-4-ил) -1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7- он



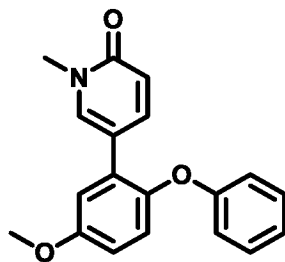
Следуя методике в приготовлении 10, 4-бром-1-метил-5-феноксипиридин-2(1H)-он (65 мг, 0,23 ммоль) и 6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) -1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (99 мг, 0,23 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (23 мг, 24%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,26 мин, m/z = 348,2 [M+H]⁺,

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,04 (уш., 1H), 7,86 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,29 (т, J=2,8 Гц, 1H), 7,19 - 7,14 (м, 2H), 6,89 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,79 - 6,76 (м, 2H), 6,54 (с, 1H), 6,34 (т, J=2,4 Гц, 1H), 3,48 (с, 3H), 3,45 (с, 3H).

Пример 8: 5-(5-гидрокси-2-феноксифенил)-1-метилпиридин-2(1H)-он

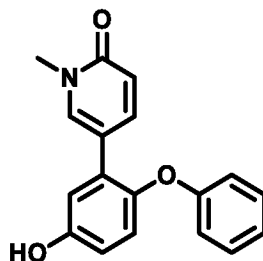
Приготовление 41: 5-(5-метокси-2-феноксифенил)-1-метилпиридин-2(1H)-он



В пробирке для микроволновой печи 2-йод-4-метокси-1-феноксibenзол (90 мг, 0,28 ммоль), карбонат натрия (81,6 мг, 0,77 ммоль) и 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил -1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он (84 мг, 0,36 ммоль) в 1,2-диметоксиэтane (2 мл) и воде (1 мл) дегазировали барботированием азота в течение 10 минут. Добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (14,83 мг, 0,013 ммоль), пробирку закрывали и реакционную смесь нагревали при 120 °C в течение 30 мин. Добавляли этилацетат (50 мл) и органические слои промывали 2 x 50 мл воды, затем 1 x 50 мл насыщенного солевого раствора. Затем органические слои отделяли и сушили (MgSO_4) перед упариванием досуха. Затем неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией, элюируя градиентом этилацетат/гептан (0-100%). Желаемые фракции объединяли и сушили с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, 48%) в виде белого твердого вещества.

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,58 min, $m/z = 308,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$,

Приготовление 42: 5-(5-гидрокси-2-феноксифенил)-1-метилпиридин-2(1H)-он



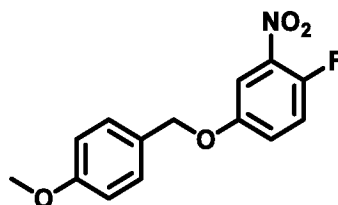
Следуя методике в приготовлении 11, 5-(5-метокси-2-феноксифенил) -1-метилпиридин-2(1H)-он (45 мг, 0,15 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (26 мг, 55%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,43 мин, $m/z = 294,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$,

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,50 (с, 1H), 7,85 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,55 - 7,53 (м, 1H), 7,29 - 7,25 (м, 2H), 7,00 - 6,90 (м, 2H), 6,85 - 6,76 (м, 4H), 6,33 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 3,42 (с, 3H).

Пример 9: 4-(5-гидрокси-2-пропoxифенил)-6-метил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он

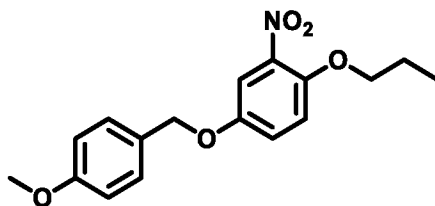
Приготовление 43: 1-фтор-4-((4-метоксибензил)окси)-2-нитробензол



К раствору 4-фтор-3-нитрофенола (2,30 г, 14,6 ммоль) в ДМФА (20,0 мл) добавляли трет-бутоксид калия (1,97 г, 17,6 ммоль) при 20 °С и перемешивали в течение 15 минут. Добавляли 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (2,7 мл, 19,0 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 1,5 часов. Реакционную смесь упаривали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc (2 x 400 мл) и промывали H₂O (300 мл), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в вакууме с получением 1-фтор-4-((4-метоксибензил)окси)-2-нитробензола (2,52 г, 8,64 ммоль, выход = 59%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,63 - 7,60 (м, 1H), 7,36 - 7,33 (м, 2H), 7,22 - 7,18 (м, 2H), 6,96 - 6,91 (м, 2H), 5,02 (с, 2H), 3,83 (с, 3H).

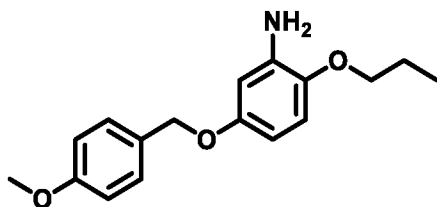
Приготовление 44: 4-((4-метоксибензил)окси)-2-нитро-1-пропоксибензол



К раствору 1-фтор-4-((4-метоксибензил)окси)-2-нитробензола (750 мг, 2,7 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли гидрид натрия (194 мг, 8,1 ммоль) при 20 °С. и перемешивали 30 минут. Добавляли 1-пропанол (0,6 мл, 8,1 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 20 минут. Реакционную смесь упаривали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc (2x100 мл) и промывали H₂O (100 мл), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в вакууме с получением 4-((4-метоксибензил)окси) -2-нитро-1-пропоксибензола (710 мг, 2,13 ммоль, выход = 79%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,45 - 7,44 (м, 1H), 7,36 - 7,32 (м, 2H), 7,13 (дд, J=3,2, 9,2 Гц, 1H), 7,01 - 6,91 (м, 3H), 4,98 (с, 2H), 4,01 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 1,84 (тт, J=8,2, 8,8 Гц, 2H), 1,05 (т, J=7,6 Гц, 3H).

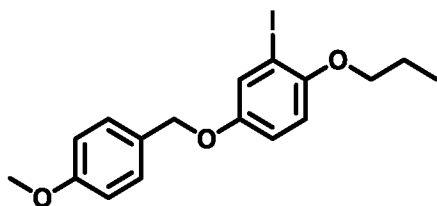
Приготовление 45: 5-((4-метоксибензил)окси)-2-пропоксианилин



Следуя методике в приготвлении 8, 4-((4-метоксибензил)окси) -2-нитро-1-пропоксибензол (710 мг, 2,23 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (495 мг, 73%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,73 мин, $m/z = 288,2 [M+H]^+$,

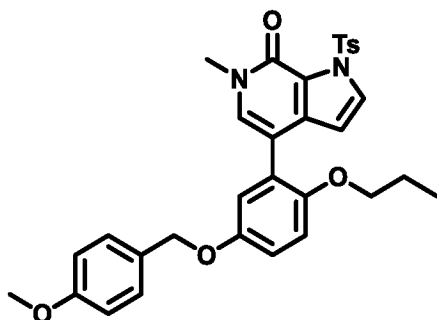
Приготовление 46: 2-иод-4-((4-метоксибензил)окси)-1-пропоксибензол



Следуя методике в приготвлении 9, 5-((4-метоксибензил)окси) -2-пропоксианилин (495 мг, 1,73 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (360 мг, 50%).

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,41 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,34 - 7,31 (м, 2H), 6,92 - 6,87 (м, 3H), 6,72 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,91 (с, 2H), 3,90 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 1,82 (тдт, $J=6,7, 6,7, 6,8$ Гц, 2H), 1,07 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

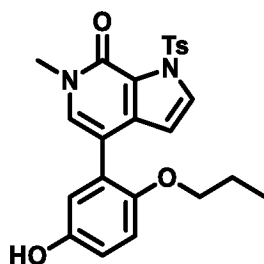
Приготовление 47: 4-(5-((4-метоксибензил)окси)-2-пропоксифенил) -6-метил-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он



Следуя методике в приготвлении 40, 2-иод-4-((4-метоксибензил)окси)-1-пропоксибензол (107 мг, 0,27 ммоль) и 6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) -1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (115 мг, 0,27 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (93 мг, 54%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 2,07 мин, $m/z = 573,3 [M+H]^+$,

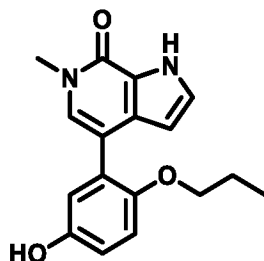
Приготовление 48: 4-(5-гидрокси-2-пропоксифенил)-6-метил-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он



К раствору 4-(5-((4-метоксибензил)окси)-2-пропоксифенил) -6-метил-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (90 мг, 0,16 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,072 мл, 0,94 ммоль) при 20 °С и перемешивали в течение 4 часов. Реакционную смесь упаривали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc (2x100 мл) и промывали H₂O (100 мл), объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (100 мл), сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в вакууме с получением 4-((4-метоксибензил)окси) -2-нитро-1-пропоксибензола (55 мг, 0,12 ммоль, выход = 62%) в виде желтого твердого вещества.

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,72 мин, m/z = 453,2 [M+H]⁺,

Приготовление 49: 4-(5-гидрокси-2-пропоксифенил)-6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он

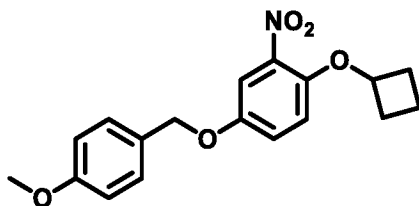


К раствору 4-(5-гидрокси-2-пропоксифенил) -6-метил-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (55 мг, 0,12 ммоль) в ТГФ (1 мл) и метаноле (1 мл) добавляли гидроксид натрия (25,5 мг, 0,61 ммоль), и реакцию смесь нагревали до 60 °С и перемешивали в течение 4 часов. Реакционную смесь упаривали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc (2 × 100 мл) и промывали H₂O (100 мл), объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (100 мл), сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в вакууме. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (0-50% 20% MeOH/ДХМ в ДХМ) с последующей препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (кислотный градиент Гильсона 60-90%). Фракции концентрировали в женеваке в течение ночи с получением 4-((4-метоксибензил)окси) -2-нитро-1-пропоксибензола (55 мг, 0,10 ммоль, выход = 62%) в виде желтого твердого вещества.

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,39 мин, $m/z = 299,2 [M+H]^+$,
 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 10,21 (уш., 1H), 7,22 (с, 1H), 7,16 (т, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,92 - 6,85 (м, 3H), 6,28 (т, $J=2,5$ Гц, 1H), 3,80 (т, $J=6,5$ Гц, 2H), 3,67 (с, 3H), 1,61 (дт, $J=7,8$, 13,9 Гц, 2H), 0,85 (т, $J=7,8$ Гц, 3H).

Пример 10: 4-(2-циклобутокси-5-гидроксифенил)-6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он

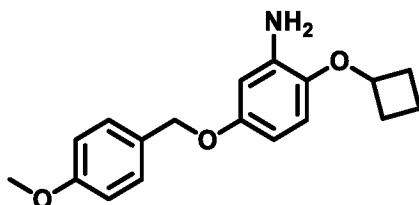
Приготовление 50: 1-циклобутокси-4-((4-метоксибензил)окси)-2-нитробензол



Следуя методике в приготовлении 44, 1-фтор-4-((4-метоксибензил)окси)-2-нитробензол (750 мг, 2,70 ммоль) и циклобутанол (0,64 мл, 9,2 ммоль) реагировали с получением указанного в заголовке соединения (601 мг, 64%).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,44 (д, $J=3,1$ Гц, 1H), 7,34 - 7,31 (м, 2H), 7,09 (дд, $J=3,2$, 9,1 Гц, 1H), 6,93 - 6,83 (м, 3H), 4,96 (с, 2H), 4,71 - 4,64 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,47 - 2,39 (м, 2H), 2,29 - 2,18 (м, 2H), 1,91 - 1,83 (м, 1H), 1,73 - 1,61 (м, 1H).

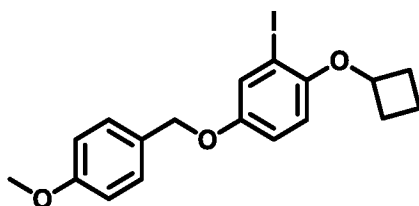
Приготовление 51: 2-циклобутокси-5-((4-метоксибензил)окси)анилин



Следуя методике в приготовлении 44, 1-циклобутокси-4-((4-метоксибензил)окси)-2-нитробензол (601 мг, 1,82 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (375 мг, 62%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,76 мин, $m/z = 300,2 [M+H]^+$,

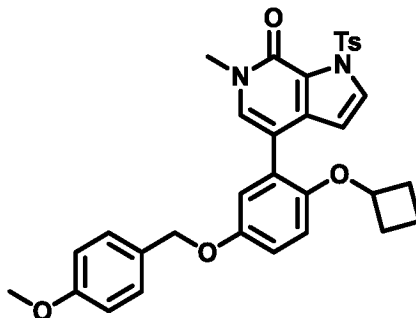
Приготовление 52: 1-циклобутокси-2-иод-4-((4-метоксибензил)окси)бензол



Следуя методике в приготовлении 45, 2-циклобутоксид-5-((4-метоксибензил)окси)анилин (375 мг, 1,25 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (360 мг, 67%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,40 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 6,92 - 6,84 (м, 3H), 6,60 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 4,89 (с, 2H), 4,61 - 4,54 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 2,45 - 2,37 (м, 2H), 2,27 - 2,17 (м, 2H), 1,89 - 1,81 (м, 1H), 1,68 - 1,58 (м, 1H).

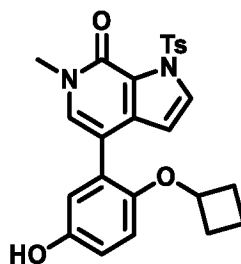
Приготовление 53: 4-(2-циклобутоксид-5-((4-метоксибензил)окси)фенил) -6-метил-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он



Следуя методике в приготовлении 40, 1-циклобутоксид-2-йод-4-((4-метоксибензил)окси)бензол (119 мг, 0,29 ммоль) и 6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) -1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (125 мг, 0,29 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, 72%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 2,10 мин, $m/z = 585,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$,

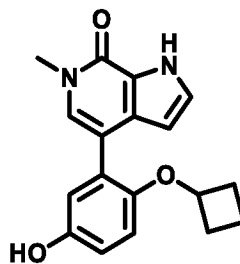
Приготовление 54: 4-(2-циклобутоксид-5-гидроксифенил) -6-метил-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он



Следуя методике в приготовлении 48, 4-(2-циклобутоксид-5-((4-метоксибензил)окси) фенил) -6-метил-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (130 мг, 0,22 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (75 мг, 58%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,71 мин, $m/z = 465,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$,

Приготовление 55: 4-(2-циклобутоксид-5-гидроксифенил)-6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он

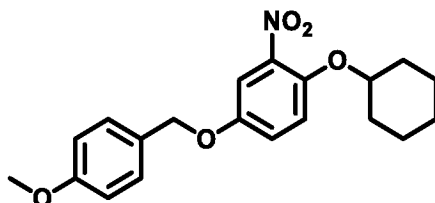


Следуя методике в приготвлении 49, 4-(2-циклобутоксид-5-гидроксифенил) -6-метил-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (74 мг, 0,16 ммоль) реагировали с получением указанного в заголовке соединения (4 мг, 7%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,38 мин, $m/z = 311,2 [M+H]^+$,
 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,94 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 7,27 - 7,25 (м, 1H), 7,18 (с, 1H), 6,77 - 6,74 (м, 1H), 6,73 (с, 1H), 6,66 (дд, $J=2,9$, 8,7 Гц, 1H), 6,14 - 6,11 (м, 1H), 4,52 - 4,44 (м, 1H), 3,54 (с, 3H), 2,31 - 2,23 (м, 2H), 1,92 - 1,82 (м, 2H), 1,70 - 1,49 (м, 2H).

Пример 11: 4-(2-(циклогексидокси)-5-гидроксифенил)-6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он

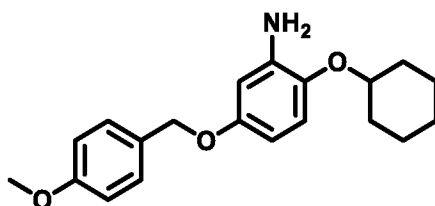
Приготовление 56: 1-(циклогексидокси)-4-((4-метоксибензил)окси)-2-нитробензол



Следуя методике в приготвлении 44, 1-фтор-4-((4-метоксибензил)окси)-2-нитробензол (750 мг, 2,70 ммоль) и циклогексанол (0,87 мл, 8,2 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (843 мг, 82%).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,40 (д, $J=3,4$ Гц, 1H), 7,35 - 7,31 (м, 2H), 7,10 (дд, $J=3,1$, 9,2 Гц, 1H), 7,02 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 6,95 - 6,90 (м, 2H), 4,97 - 4,96 (м, 2H), 4,28 (тт, $J=4,2$, 7,9 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 1,95 - 1,88 (м, 2H), 1,81 (дд, $J=10,2$, 10,2 Гц, 2H), 1,68 - 1,50 (м, 3H), 1,38 - 1,26 (м, 3H).

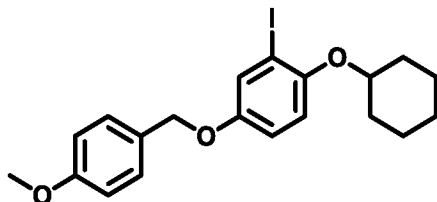
Приготовление 57: 2-(циклогексидокси)-5-((4-метоксибензил)окси)анилин



Следуя методике в приготовлении 44, 1-(циклогексилокси)-4-((4-метоксибензил)окси)-2-нитробензол (843 мг, 2,35 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (469 мг, 55%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,91 мин, $m/z = 328,2 [M+H]^+$,

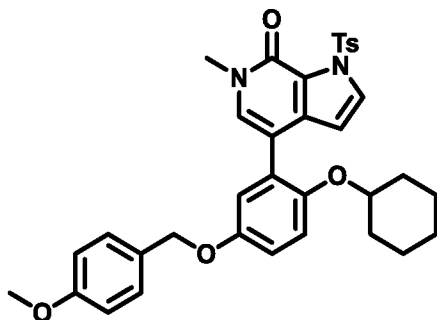
Приготовление 58: 1-(циклогексилокси)-2-йод-4-((4-метоксибензил)окси)бензол



Следуя методике в приготовлении 45, 2-(циклогексилокси)-5-((4-метоксибензил)окси)анилин (469 мг, 1,43 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, 52%).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,40 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,34 - 7,31 (м, 2H), 6,92 - 6,86 (м, 3H), 6,77 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 4,91 - 4,90 (м, 2H), 4,18 (тт, $J=3,9, 7,7$ Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 1,93 - 1,79 (м, 4H), 1,69 - 1,51 (м, 2H), 1,40 - 1,25 (м, 4H).

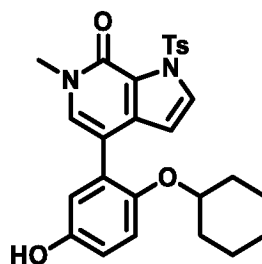
Приготовление 59: 4-(2-(циклогексилокси)-5-((4-метоксибензил)окси)фенил) -6-метил-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он



Следуя процедуре в приготовлении 40, 1-(циклогексилокси)-2-йод-4-((4-метоксибензил)окси)бензол (169 мг, 0,39 ммоль) и 6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) -1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (166 мг, 0,39 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (107 мг, 43%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 2,21 мин, $m/z = 613,3 [M+H]^+$,

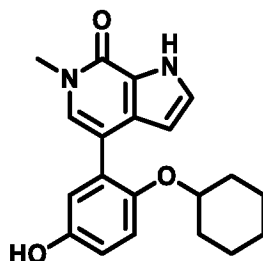
Приготовление 60: 4-(2-(циклогексилокси)-5-гидроксифенил) -6-метил-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он



Следуя методике в приготовлении 48, 4-(2-(циклогексилокси)-5-((4-метоксибензил)окси)фенил)-6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (105 мг, 0,17 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (58 мг, 62%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,86 мин, $m/z = 493,3 [M+H]^+$,

Приготовление 61: 4-(2-(циклогексилокси)-5-гидроксифенил)-6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он



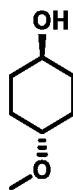
Следуя методике в приготовлении 49, 4-(2-(циклогексилокси)-5-гидроксифенил)-6-метил-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (58 мг, 0,12 ммоль) реагировали с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, 29%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,51 мин, $m/z = 339,2 [M+H]^+$,

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,95 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 7,27 - 7,22 (м, 2H), 6,91 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 6,67 (дд, $J=2,9, 8,7$ Гц, 1H), 6,18 - 6,16 (м, 1H), 4,00 - 3,94 (м, 1H), 3,54 (с, 3H), 1,66 - 1,65 (м, 2H), 1,52 - 1,49 (м, 2H), 1,37 (с, 1H), 1,28 - 1,25 (м, 3H), 1,19 - 1,14 (м, 2H)

Пример 12: 4-(5-гидрокси-2-((4-метоксициклогексил)окси)фенил)-6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он

Приготовление 62: 4-метоксициклогексан-1-ол

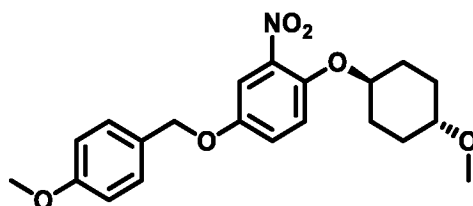


К раствору циклогексан-1,4-диола (4,6 г, 39,6 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли 60% гидрид натрия в масле (1,74 г, 43,5 ммоль) при 20 °С и перемешивали в течение 30

минут. Добавляли йодметан (0,6 мл, 8,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь упаривали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc (2x100 мл) и промывали H₂O (100 мл), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в вакууме с получением 4-((4-метоксибензил)окси)-2-нитро-1-пропоксибензола (845 мг, 5,84 ммоль, выход = 15%) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,70 - 3,64 (м, 1H), 3,33 (с, 3H), 3,21 - 3,13 (м, 1H), 2,04 - 1,94 (м, 4H), 1,35 - 1,24 (м, 4H).

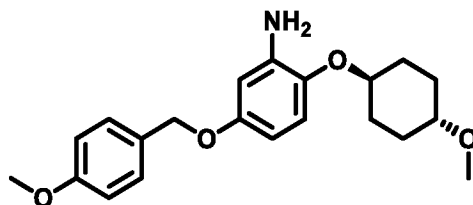
Приготовление 63: 4-((4-метоксибензил)окси)-1-((4-метоксициклогексил)окси)-2-нитробензол



Следуя процедуре в приготовлении 44, 1-фтор-4-((4-метоксибензил)окси)-2-нитробензол (600 мг, 2,2 ммоль) и 4-метоксициклогексан-1-ол (845 мг, 6,5 ммоль) реагировал с образованием указанного в заголовке соединения (684 мг, 78%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,44 (д, J=3,1 Гц, 1H), 7,38 - 7,34 (м, 2H), 7,14 (дд, J=3,1, 9,2 Гц, 1H), 7,04 (д, J=9,3 Гц, 1H), 6,96 - 6,93 (м, 2H), 4,99 (с, 2H), 4,43 - 4,36 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,40 - 3,33 (м, 4H), 2,07 - 2,01 (м, 4H), 1,72 - 1,63 (м, 2H), 1,57 - 1,47 (м, 2H).

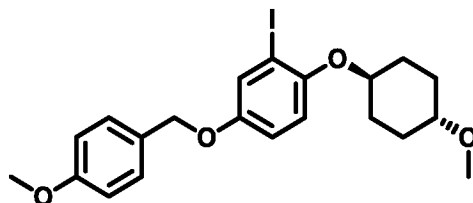
Приготовление 64: 5-((4-метоксибензил)окси)-2-((4-метоксициклогексил)окси)анилин



Следуя методике в приготовлении 44, 4-((4-метоксибензил)окси)-1-((4-метоксициклогексил)окси)-2-нитробензол (684 мг, 1,76 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (506 мг, 76%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,67 мин, m/z = 358,2 [M+H]⁺,

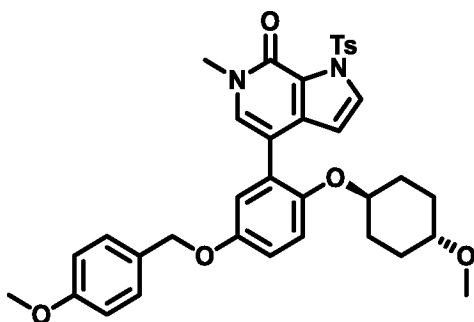
Приготовление 65: 2-йод-4-((4-метоксибензил)окси)-1-((4-метоксициклогексил)окси)бензол



Следуя методике в приготовлении 45, 5-((4-метоксибензил)окси)-2-((4-метоксициклогексил)окси)анилин (506 мг, 1,41 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (170 мг, 23%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,42 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,95 - 6,89 (м, 3H), 6,80 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,93 (с, 2H), 4,30 - 4,24 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,37 (с, 4H), 2,12 - 2,01 (м, 4H), 1,71 - 1,44 (м, 4H).

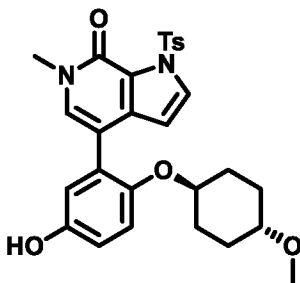
Приготовление 66: 4-(5-((4-метоксибензил)окси)-2-((4-метоксициклогексил)окси)фенил) - 6-метил-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он



Следуя методике в приготовлении 40, 2-иод-4-((4-метоксибензил)окси)-1-((4-метоксициклогексил)окси)бензол (169 мг, 0,36 ммоль) и 6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (155 мг, 0,36 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (185 мг, 72%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,97 мин, $m/z = 643,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$,

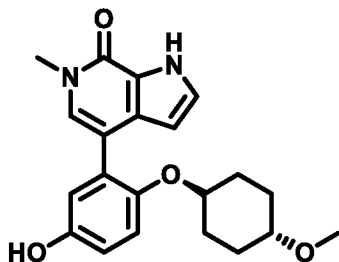
Приготовление 67: 4-(5-гидрокси-2-((4-метоксициклогексил)окси)фенил)-6-метил-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он



Следуя методике в приготовлении 48, 4-(5-((4-метоксибензил)окси)-2-((4-метоксициклогексил)окси)фенил)-6-метил-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (185 мг, 0,29 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (97 мг, 58%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,63 мин, $m/z = 523,3 [M+H]^+$,

Приготовление 68: 4-(5-гидрокси-2-((4-метоксициклогексил)окси)фенил)-6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он



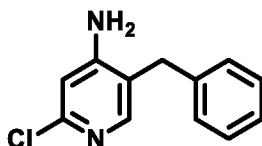
Следуя методике в приложении 49, 4-(5-гидрокси-2-((4-метоксициклогексил)окси)фенил)-6-метил-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (94 мг, 0,18 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (21 мг, 30%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 8 мин): 2,95 мин, $m/z = 369,2 [M+H]^+$,

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,92 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 7,29 – 7,23 (м, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 6,97 – 6,88 (м, $J = 8,7$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J = 3,0$ Гц, 1H), 6,68 (дд, $J = 8,8, 3,0$ Гц, 1H), 6,16 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 4,10 – 3,91 (м, 1H), 3,55 (с, 3H), 3,16 (с, 3H), 3,12 – 3,02 (м, 1H), 1,87 – 1,65 (м, 4H), 1,32 – 1,11 (м, 4H).

Пример 13: 4-(5-бензил-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он

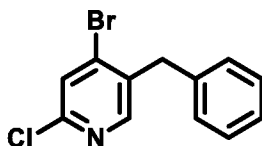
Приготовление 69: 5-бензил-2-хлорпиридин-4-амин



Смесь 5-бром-2-хлорпиридин-4-амина (4,60 г, 22,17 ммоль), 2-бензил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (6,00 г, 27,51 ммоль), K_3PO_4 (13,8 г, 65,0 ммоль, 2,93 экв.) и cataCXium A Pd-G3 (500 мг, 687 мкмоль, 0,031 экв.) в H_2O (8 мл) и диоксане (40 мл) перемешивали при 75 °С в течение 12 часов в токе N_2 . Смесь выливали в воду (200 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл $\times$ 3). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир: Этилацетат = 10:1-5:1-3:1) (Петролейный эфир: Этилацетат = 3:1, $R_f = 0,5$) с получением указанного в заголовке соединения (3,60 г, 16,5 ммоль, выход 74,2%) в виде твердого вещества желтого цвета.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,09 (с, 1H), 7,34-7,32 (м, 2H), 7,31-7,30 (м, 1H), 7,25-7,17 (м, 2H), 6,55 (с, 1H), 4,16-4,10 (м, 2H), 3,85 (с, 2H)

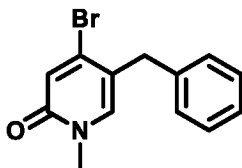
Приготовление 70: 5-бензил-4-бром-2-хлорпиридин



Смесь трет-бутилнитрита (2,70 г, 26,2 ммоль) и CuBr (4,81 г, 33,5 ммоль) перемешивали в MeCN (10 мл) при 70 °С в течение 10 минут. К реакционной смеси по каплям добавляли раствор 5-бензил-2-хлорпиридин-4-амин (1,80 г, 8,23 ммоль) в MeCN (10 мл) при 70 °С, и смесь перемешивали при 70 °С в течение 1 час. Смесь выливали в воду (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (2,00 г, 7,08 ммоль, выход 86,0%) в виде зеленого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,37-7,29 (м, 2H), 7,29-7,23 (м, 2H), 7,17 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 4,29 (с, 2H).

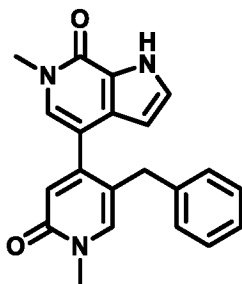
Приготовление 71: 5-бензил-4-бром-1-метилпиридин-2(1H)-он



5-бензил-4-бром-2-хлорпиридин (2,00 г, 7,08 ммоль) растворяли в CHCl₃ (10 мл), добавляли Me₂SO₄ (5,35 мл, 56,4 ммоль) и раствор нагревали при 70 °С в течение 12 часов. После охлаждения добавляли смесь TEA (15,0 г, 148 ммоль), CH₃CO₂H (13,7 мл, 240 ммоль) и EtOH (13,7 мл, 235 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 70 °С в течение еще 2 часов. Реакционную смесь разбавляли H₂O (50 мл) и затем экстрагировали 200 мл этилацетата. Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением масла. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (условия HCl; колонка: Phenomenex luna C18 250 × 50 мм × 10 мкм, с получением 5-бензил-4-бром-1-метилпиридин-2(1H)-она (859 мг, 3,09 ммоль, выход 43,6%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,80 (с, 1H), 7,33-7,26 (м, 2H), 7,23-7,17 (м, 3H), 6,77 (с, 1H), 3,81 (с, 2H), 3,41 (с, 3H).

Приготовление 72: 4-(5-бензил-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-6-метил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он



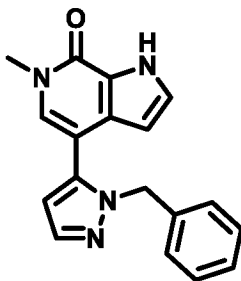
Следуя методике в приготовлении 10, 5-бензил-4-бром-1-метилпиридин-2(1H)-он (71 мг, 0,26 ммоль) и 6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) -1-тозил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (100 мг, 0,23 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (34 мг, 39%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,26 мин, $m/z = 346,2 [M+H]^+$,

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 10,61 (уш., 1H), 7,21 (т, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,13 - 7,07 (м, 3H), 7,01 (с, 1H), 6,77 (д, $J=6,6$ Гц, 2H), 6,50 (с, 1H), 6,35 (с, 1H), 6,14 (т, $J=2,4$ Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 3,53 (с, 3H), 3,42 (с, 3H).

Пример 14: 4-(1-бензил-1H-пиразол-5-ил) -6-метил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он

Приготовление 73: 4-(5-бензил-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-6-метил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он



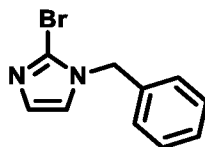
Следуя методике в приготовлении 10, 1-бензил-5-бром-1H-пиразол (61 мг, 0,26 ммоль) и 6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) -1-тозил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (100 мг, 0,23 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (17 мг, 23 %).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,41 мин, $m/z = 305,2 [M+H]^+$,

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 9,61 (уш., 1H), 7,68 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,28 - 7,25 (м, 4H), 7,05 - 7,02 (м, 2H), 6,70 (с, 1H), 6,41 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 6,27 (т, $J=2,6$ Гц, 1H), 5,34 - 5,33 (м, 2H), 3,55 (с, 3H).

Пример 15: 4-(1-бензил-1Н-имидазол-2-ил) -6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он

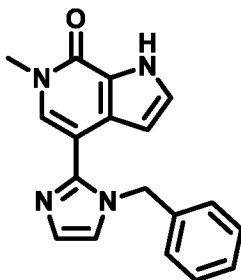
Приготовление 74: 1-бензил-2-бром-1Н-имидазол



К раствору 2-бром-1Н-имидазола (1,0 г, 7,1 ммоль) в ТМФ (160 мл) добавляли гидрид натрия, 60% в масле (286 мг, 7,1 ммоль) при 20 °С и перемешивали в течение 10 минут при 70 °С. Добавляли (бромметил)бензол (0,85 мл, 8,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь добавляли к EtOAc (100 мл) и промывали H₂O (100 мл), органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в вакууме с получением 1-бензил-2-бром-1Н-имидазола (920 мг, 54%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,29 мин, $m/z = 238,1 [M+H]^+$,

Приготовление 75: 4-(1-бензил-1Н-имидазол-2-ил) -6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он



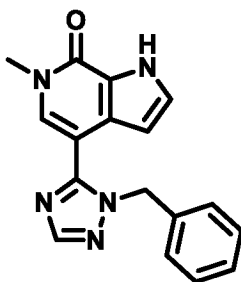
Следуя методике в приложении 10, 1-бензил-2-бром-1Н-имидазол (61 мг, 0,26 ммоль) и 6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) -1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло [2,3-с] пиридин-7-он (100 мг, 0,23 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (18 мг, 24 %).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 0,97 мин, $m/z = 305,2 [M+H]^+$,

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 10,09 (уш., 1H), 7,36 - 7,33 (м, 2H), 7,31 (т, J=2,9 Гц, 2H), 7,27 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,06 (т, J=1,2 Гц, 1H), 7,04 (д, J=7,4 Гц, 2H), 6,41 (т, J=2,5 Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 3,62 (с, 3H).

Пример 16: 4-(1-бензил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил) -6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он

Приготовление 76: 4-(1-бензил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил) -6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он



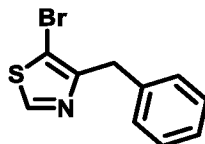
Следуя методике в приложении 10, 1-бензил-2-бром-1Н-имидазол (61 мг, 0,26 ммоль) и 6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) -1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло [2,3-с] пиридин-7-он (100 мг, 0,23 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (18 мг, 24 %).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 0,97 мин, $m/z = 305,2 [M+H]^+$,

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 12,22 (уш., 1H), 8,12 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,36 - 7,26 (м, 4H), 7,09 (д, $J=7,0$ Гц, 2H), 6,35 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 5,50 (с, 2H), 3,30 (с, 3H).

Пример 17: 4-(4-бензилтиазол-5-ил)-6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он

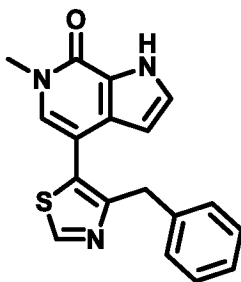
Приготовление 77: 4-бензил-5-бромтиазол



К раствору 4-бензил-5-бромтиазол-2-амин (16,2 г, 60,2 ммоль) в ДМФА (160 мл), который нагревали до 55 °С, по каплям добавляли раствор трет-бутилнитрита (9,3 г, 90,2 ммоль) в ДМФА (50 мл). Реакционную смесь перемешивали 1 ч при 70 °С. После этого ее охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (250 мл) и затем водный слой экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (элюент гексан: EtOAc 14:1) с получением 4-бензил-5-бромтиазола (1,1 г, выход 7,2%).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,68 (с, 1H), 7,25 - 7,20 (м, 4H), 7,17 - 7,12 (м, 1H), 4,09 (с, 2H).

Приготовление 78: 4-(4-бензилтиазол-5-ил)-6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он



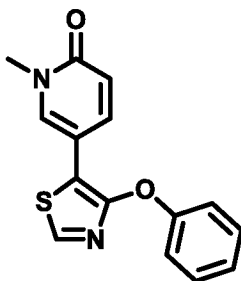
Следуя методике препарата 10, 4-бензил-5-бромтиазол (65 мг, 0,26 ммоль) и 6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (100 мг, 0,23 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (5 мг, 6%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,43 мин, $m/z = 322,2 [M+H]^+$,

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,18 (уш., 1H), 8,86 (с, 1H), 7,34 (т, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,30-7,28 (м, 2H), 7,23 - 7,18 (м, 3H), 6,89 (с, 1H), 6,34 (т, $J=2,5$ Гц, 1H), 4,18 - 4,17 (м, 2H), 3,66 - 3,65 (м, 3H).

Пример 18: 1-метил-5-(4-фенокситиазол-5-ил)пиридин-2(1H)-он

Приготовление 79: 4-(4-бензилтиазол-5-ил)-6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он



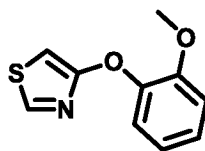
Следуя методике в приготвлении 40, 5-бром-4-фенокситиазол (89 мг, 0,35 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (48 мг, 48%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,34 мин, $m/z = 285,0 [M+H]^+$,

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,93 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,70 - 7,66 (м, 1H), 7,37 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 7,12 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,04 - 7,00 (м, 2H), 6,48 - 6,45 (м, 1H), 3,47 (с, 3H).

Пример 19: 4-(4-(2-гидроксифенокси)тиазол-5-ил)-6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он

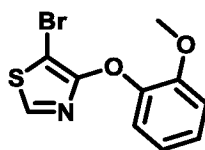
Приготовление 80: 4-(2-метоксифенокси)тиазол



Следуя методике в приготовлении 22, 2-метоксифенол (1,1 г, 8,65 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (307 мг, 17%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,47 мин, $m/z = 208,0 [M+H]^+$,

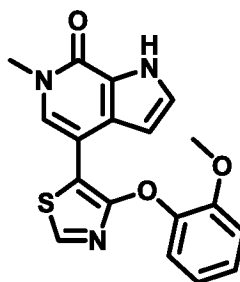
Приготовление 81: 5-бром-4-(2-метоксифенокси)тиазол



Следуя методике в приготовлении 23, 4-(2-метоксифенокси)тиазол (155 мг, 0,75 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (170 мг, 79%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,65 мин, $m/z = 287,2 [M+H]^+$,

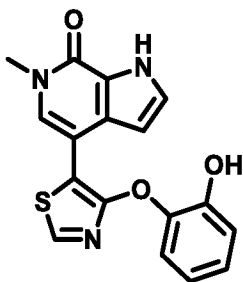
Приготовление 82: 4-(4-(2-метоксифенокси)тиазол-5-ил) -6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он



Следуя методике в приготовлении 10, 5-бром-4-(2-метоксифенокси)тиазол (169 мг, 0,59 ммоль) и 6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (230 мг, 0,54 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (43 мг, 23%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,46 мин, $m/z = 354,2 [M+H]^+$,

Приготовление 83: 4-(4-(2-гидроксифенокси)тиазол-5-ил)-6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он



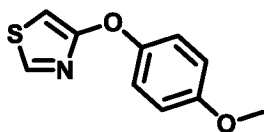
Следуя методике в приготовлении 11, 4-(4-(2-метоксифенокс)тиазол-5-ил)-6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (43 мг, 0,12 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (9 мг, 20%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,36 мин, $m/z = 340,0 [M+H]^+$,

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,21 (уш., 1H), 9,48 (уш., 1H), 8,88 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,36 (т, $J=2,6$ Гц, 1H), 6,98 - 6,89 (м, 3H), 6,75 - 6,71 (м, 1H), 6,56 (т, $J=2,1$ Гц, 1H), 3,55 (с, 3H).

Пример 20: 4-(4-(4-гидроксифенокс)тиазол-5-ил)-6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он

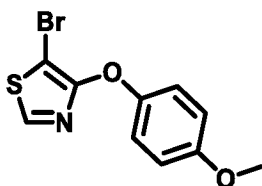
Приготовление 84: 4-(4-метоксифенокс)тиазол



Следуя методике в приготовлении 22, 4-метоксифенол (1,1 г, 8,65 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (332 мг, 19%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,46 мин, $m/z = 208,0 [M+H]^+$,

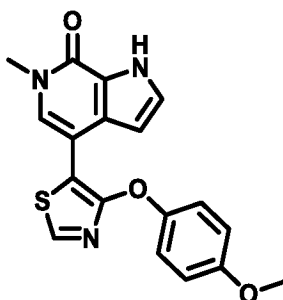
Приготовление 85: 5-бром-4-фенокситиазол



Следуя методике в приготовлении 23, 4-(2-метоксифенокси)тиазол (280 мг, 1,35 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (195 мг, 50%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,70 мин, $m/z = 287,2 [M+H]^+$,

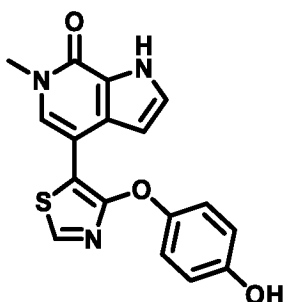
Приготовление 86: 4-(4-(4-метоксифенокси)тиазол-5-ил)-6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он



Следуя методике в приготовлении 10, 5-бром-4-фенокситиазол (162 мг, 0,57 ммоль) и 6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (220 мг, 0,51 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 22%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,43 мин, $m/z = 354,0 [M+H]^+$,

Приготовление 87: 4-(4-(4-гидроксифенокси)тиазол-5-ил)-6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он



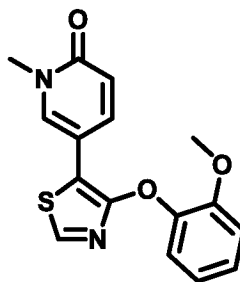
Следуя методике в приготовлении 11, 4-(4-(2-метоксифенокси)тиазол-5-ил)-6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (40 мг, 0,11 ммоль) реагировали с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 35%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,30 мин, $m/z = 340,0 [M+H]^+$,

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,19 (уш., 1H), 9,18 (уш., 1H), 8,95 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,35 (т, $J=2,7$ Гц, 1H), 6,86 - 6,83 (м, 2H), 6,71 - 6,69 (м, 2H), 6,44 (т, $J=2,4$ Гц, 1H), 3,54 (с, 3H).

Пример 21: 5-(4-(2-гидроксифенокси)тиазол-5-ил)-1-метилпиридин-2(1H)-он

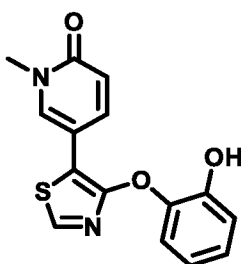
Приготовление 88: 5-(4-(2-метоксифенокси)тиазол-5-ил)-1-метилпиридин-2(1H)-он



Следуя методике в приготовлении 40, 5-бром-4-(2-метоксифенокси)тиазол (167 мг, 0,58 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, 66%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,35 мин, $m/z = 315,0 [M+H]^+$

Приготовление 89: 5-(4-(2-гидроксифенокси)тиазол-5-ил)-1-метилпиридин-2(1H)-он



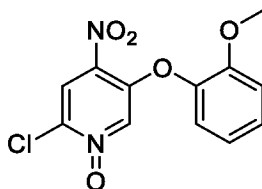
Следуя методике в приготовлении 11, 4-(4-(2-метоксифенокси)тиазол-5-ил)-6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (110 мг, 0,35 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (53 мг, 46%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,26 мин, $m/z = 301,0 [M+H]^+$,

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,54 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,83 - 7,81 (д, $J=9,7$ Гц, 1H), 6,99 - 6,90 (м, 3H), 6,75 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,48 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 3,48 (с, 3H).

Пример 22: 4-(5-(2-гидроксифенокси)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он

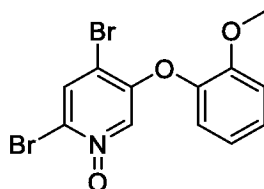
Приготовление 90: 2-хлор-5-(2-метоксифенокси)-4-нитропиридин 1-оксид



Следуя методике в приготовлении 35, 2-метоксифенол (15,5 г, 125 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (23,0 г, 75%).

ВЭЖХ t_R (Shimadzu, кислая, 1,5 мин): 0,92 мин, $m/z = 297,1 [M+H]^+$,

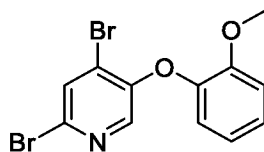
Приготовление 91: 2,4-дибром-5-(2-метоксифенокси)пиридин 1-оксид



Следуя методике в приготовлении 26, 2-хлор-5-(2-метоксифенокси)-4-нитропиридин 1-оксид (6,0 г, 20,2 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (7,0 г, 92%).

ВЭЖХ t_R (Shimadzu, кислая, 1,5 мин): 0,85 мин, $m/z = 376,0 [M+H]^+$.

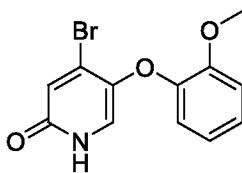
Приготовление 92: 2,4-дибром-5- (2-метоксифенокси)пиридин



Следуя методике в приготовлении 27, 2,4-дибром-5- (2-метоксифенокси)пиридин 1-оксид (7,0 г, 18,6 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (6,7 г, 100%).

ВЭЖХ t_R (Shimadzu, кислая, 1,5 мин): 0,91 мин, $m/z = 359,9 [M+H]^+$,

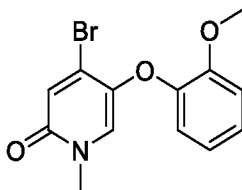
Приготовление 93: 4-бром-5-(2-метоксифенокси)пиридин-2(1H)-он



Следуя методике в приготовлении 38, 2,4-дибром-5- (2-метоксифенокси)пиридин (6,7 г, 18,6 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (4,3 г, 77%).

ВЭЖХ t_R (Shimadzu, кислая, 1,5 мин): 0,81 мин, $m/z = 298,0 [M+H]^+$,

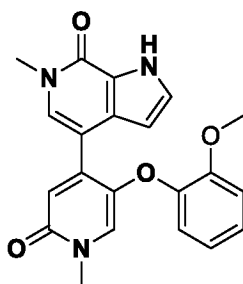
Приготовление 94: 4-бром-5-(2-метоксифенокси)-1-метилпиридин-2(1H)-он



Следуя методике в приготовлении 39, 4-бром-5-(2-метоксифенокси) пиридин-2(1H)-он (4,2 г, 14,3 ммоль) вводили в реакцию с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 1%).

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,78 (с, 1H), 7,13 - 7,02 (м, 2H), 6,90 - 6,84 (м, 2H), 6,80 - 6,76 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,37 (с, 3H)

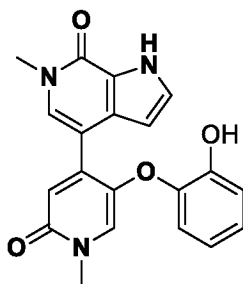
Приготовление 95: 4-(5-(2-метоксифенокси)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он



Следуя методике в подготовке 10, 4-бром-5-(2-метоксифенокси)-1-метилпиридин-2(1Н)-он (36 мг, 0,11 ммоль) и 6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (50 мг, 0,11 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (8 мг, 18%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,25 мин, $m/z = 378,1 [M+H]^+$,

Приготовление 96: 4-(5-(2-гидроксифенокси)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он



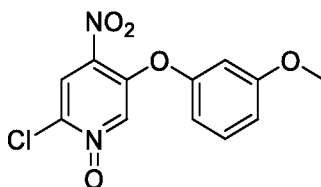
Следуя методике в приготовлении 11, 4-(5-(2-метоксифенокси)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил) -6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (24 мг, 0,06 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (13 мг, 50%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,17 мин, $m/z = 364,0 [M+H]^+$,

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 9,56 (уш., 1H), 7,06 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,81 - 6,81 (м, 1H), 6,69 - 6,62 (м, 2H), 6,56 (с, 1H), 6,50 - 6,47 (м, 2H), 6,26 (т, $J=2,5$ Гц, 1H), 5,55 (уш., 1H), 3,36 (с, 3H), 3,32 (с, 3H).

Пример 23: 4-(5-(3-метоксифенокси)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он

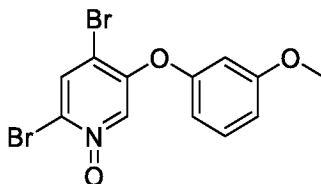
Приготовление 97: 2-хлор-5-(3-метоксифенокси)-4-нитропиридин 1-оксид



Следуя методике в приготовлении 35, 3-метоксифенол (15,5 г, 125 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (24,0 г, 78%).

ВЭЖХ t_R (Shimadzu, кислая, 1,5 мин): 0,94 мин, $m/z = 297,1 [M+H]^+$,

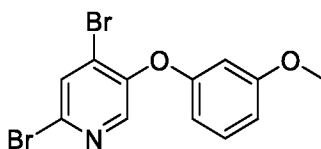
Приготовление 98: 2,4-дибром-5-(3-метоксифенокси)пиридин 1-оксид



Следуя методике в приготовлении 26, 2-хлор-5-(3-метоксифенокси)-4-нитропиридин 1-оксид (6,5 г, 21,9 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (7,0 г, 85%).

ВЭЖХ t_R (Shimadzu, кислая, 1,5 мин): 0,83 мин, $m/z = 376,0 [M+H]^+$,

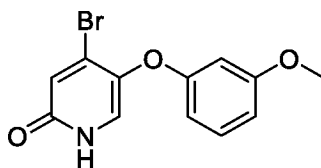
Приготовление 99: 2,4-дибром-5-(3-метоксифенокси)пиридин



Следуя методике в приготовлении 27, 2,4-дибром-5- (3-метоксифенокси)пиридин 1-оксид (15 г, 40,0 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г, 14%).

ВЭЖХ t_R (Shimadzu, кислая, 1,5 мин): 1,00 мин, $m/z = 359,9 [M+H]^+$,

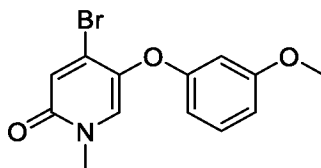
Приготовление 100: 4-бром-5-(3-метоксифенокси)пиридин-2(1H)-он



Следуя методике в приготовлении 38, 2,4-дибром-5- (3-метоксифенокси)пиридин (1,1 г, 3,06 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (900 мг, 90%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 1,5 мин): 0,82 мин, $m/z = 297,1 [M+H]^+$,

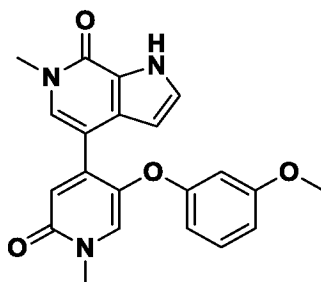
Приготовление 101: 4-бром-5-(3-метоксифенокси)-1-метилпиридин-2(1H)-он



Следуя методике в приготовлении 39, 4-бром-5-(3-метоксифенокси) пиридин-2(1H)-он (450 мг, 3,56 ммоль) вводили в реакцию с получением указанного в заголовке соединения (0,25 г, 53%).

ВЭЖХ t_R (Shimadzu, кислая, 1,5 мин): 0,66 мин, $m/z = 309,8 [M+H]^+$,

Приготовление 102: 4-(5-(3-метоксифенокси)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-6-метил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он



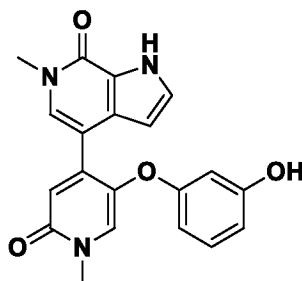
Следуя методике в приготовлении 10, 4-бром-5-(3-метоксифенокси)-1-метилпиридин-2(1H)-он (80 мг, 0,26 ммоль) и 6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (110 мг, 0,26 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (42 мг, 40%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,25 мин, $m/z = 378,1 [M+H]^+$,

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 9,63 (уш., 1H), 7,28 - 7,25 (м, 2H), 7,17 - 7,16 (м, 1H), 7,08 (т, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,86 - 6,86 (м, 1H), 6,55 (т, $J=2,9$ Гц, 1H), 6,51 (дд, $J=2,6, 8,4$ Гц, 1H), 6,36 (дд, $J=2,1, 8,3$ Гц, 1H), 6,32 (т, $J=2,3$ Гц, 1H), 3,70 - 3,69 (м, 3H), 3,61 (с, 3H), 3,58 (с, 3H).

Пример 24: 4-(5-(3-гидроксифенокси)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил) -6-метил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он

Приготовление 103: 4-(5-(3-гидроксифенокси)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил) -6-метил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он



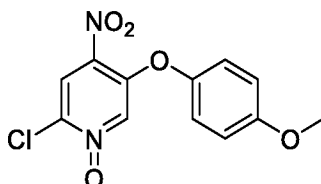
Следуя методике в приготовлении 11, 4-(5-(3-метоксифенокси)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил) -6-метил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (37 мг, 0,10 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (22 мг, 58%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,13 мин, $m/z = 364,0 [M+H]^+$,

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 12,05 (уш., 1H), 9,37 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,31 (т, $J=2,7$ Гц, 1H), 6,94 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,55 - 6,54 (м, 1H), 6,34 (т, $J=2,3$ Гц, 1H), 6,30 (дд, $J=1,9, 8,0$ Гц, 1H), 6,20 (дд, $J=2,2, 8,1$ Гц, 1H), 6,17 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 3,48 (с, 6H).

Пример 25: 4-(5-(4-метоксифенокси)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он

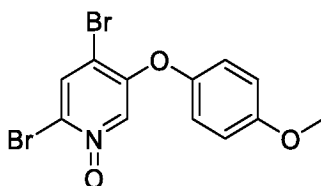
Приготовление 104: 2-хлор-5-(4-метоксифенокси)-4-нитропиридин 1-оксид



Следуя методике в приготовлении 35, 4-метоксифенол (4,6 г, 37,4 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (6,0 г, 65%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,69 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,21 (д, $J = 9,2$ Гц, 2H), 7,01 (д, $J = 9,2$ Гц, 2H), 3,77 (с, 3H)

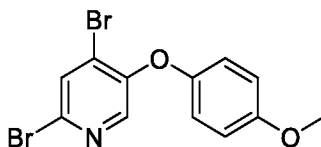
Приготовление 105: 2,4-дибром-5-(4-метоксифенокси)пиридин 1-оксид



Следуя методике в приготовлении 26, 2-хлор-5-(4-метоксифенокси)-4-нитропиридин 1-оксид (6,0 г, 20,2 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (7,60 г, 98%).

ВЭЖХ t_R (Shimadzu, кислая, 1,5 мин): 0,85 мин, $m/z = 376,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

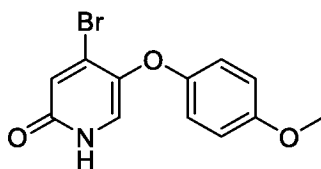
Приготовление 106: 2,4-дибром-5-(4-метоксифенокси)пиридин



Следуя методике в приготовлении 27, 2,4-дибром-5-(4-метоксифенокси)пиридин 1-оксид (7,6 г, 20,3 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (7,3 г, 99%).

ВЭЖХ t_R (Shimadzu, кислая, 1,5 мин): 1,02 мин, $m/z = 359,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$,

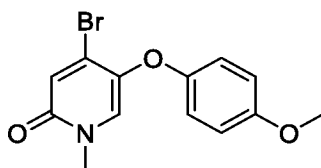
Приготовление 107: 4-бром-5-(4-метоксифенокси)пиридин-2(1H)-он



Следуя методике в приложении 38, 2,4-дибром-5-(4-метоксифенокси)пиридин (7,3 г, 20,3 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (4,0 г, 59%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,49 (с, 1H), 6,92 - 6,88 (м, 4H), 6,85 (с, 1H), 3,71 (с, 3H)

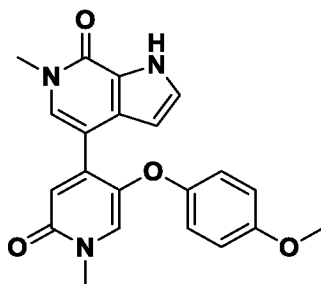
Приготовление 108: 4-бром-5-(4-метоксифенокси)-1-метилпиридин-2(1H)-он



Следуя методике в приложении 39, 4-бром-5-(4-метоксифенокси) пиридин-2(1H)-он (4,0 г, 13,5 ммоль) вводили в реакцию с получением указанного в заголовке соединения (0,7 г, 16%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,90 (с, 1H), 6,92 - 6,87 (м, 5H), 3,71 (с, 3H), 3,39 (с, 3H)

Приготовление 109: 4-(5-(4-метоксифенокси)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он



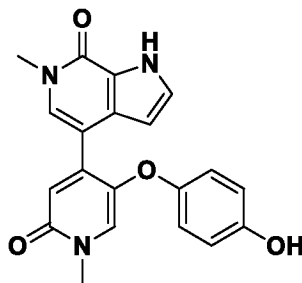
Следуя методике в приложении 10, 4-бром-5-(4-метоксифенокси)-1-метилпиридин-2(1H)-он (80 мг, 0,26 ммоль) и 6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (110 мг, 0,26 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 47%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,23 мин, $m/z = 378,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$,

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 10,94 (уш., 1H), 7,22 (т, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,76 (с, 1H), 6,64 (с, 4H), 6,43 (т, $J=2,3$ Гц, 1H), 3,64 (с, 3H), 3,53 (с, 3H), 3,49 (с, 3H).

Пример 26: 4-(5-(4-гидроксифенокси)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он

Приготовление 110: 4-(5-(4-гидроксифенокси)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он



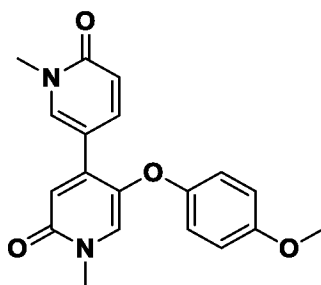
Следуя методике в приготвлении 11, 4-(5-(4-метоксифенокси)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил) -6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (46 мг, 0,12 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (27 мг, 59%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,13 мин, $m/z = 364,0 [M+H]^+$,

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 12,03 (уш., 1H), 9,02 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,37 - 7,36 (м, 1H), 7,30 (т, $J=2,7$ Гц, 1H), 6,65 - 6,62 (м, 2H), 6,58 - 6,55 (м, 2H), 6,49 (д, $J=13,6$ Гц, 1H), 6,32 (т, $J=2,3$ Гц, 1H), 3,49 (с, 3H), 3,45 (с, 3H).

Пример 27: 5'-(4-метоксифенокси)-1,1'-диметил-[3,4'-бипиридин]-2',6(1H,1'H)-дион

Приготовление 111: 5'-(4-метоксифенокси)-1,1'-диметил-[3,4'-бипиридин]-2',6(1H,1'H)-дион



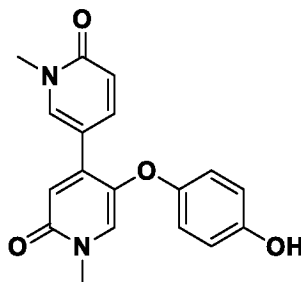
Следуя методике в приготвлении 40, 4-бром-5-(4-метоксифенокси) -1-метилпиридин-2(1H)-он (50 мг, 0,16 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (31 мг, 53%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,22 мин, $m/z = 339,0 [M+H]^+$,

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,67 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,56 (дд, $J=2,7, 9,5$ Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,82 - 6,81 (м, 4H), 6,60 - 6,54 (м, 2H), 3,79 - 3,78 (м, 3H), 3,53 (с, 6H).

Пример 28: 5'-(3-гидроксифенокси)-1,1'-диметил-[3,4'-бипиридин]-2',6(1H,1'H)-дион

Приготовление 112: 5'-(3-гидроксифенокси)-1,1'-диметил-[3,4'-бипиридин]-2',6(1H,1'H)-дион



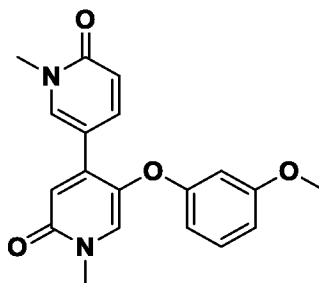
Следуя методике в приложении 11, 5'-(4-метоксифенокси)-1,1'-диметил-[3,4'-бипиридин]-2',6(1H,1'H)-дион (25 мг, 0,07 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, 49%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,08 мин, $m/z = 325,0 [M+H]^+$,

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,10 (уш., 1H), 8,04 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,66 - 7,61 (м, 2H), 6,75 - 6,72 (м, 2H), 6,67 - 6,64 (м, 2H), 6,51 (с, 1H), 6,35 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 3,42 (с, 3H), 3,41 (с, 3H).

Пример 29: 5'-(3-гидроксифенокси)-1,1'-диметил-[3,4'-бипиридин]-2',6(1H,1'H)-дион

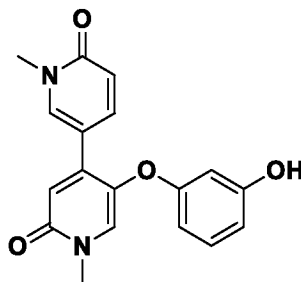
Приготовление 113: 5'-(3-метоксифенокси)-1,1'-диметил-[3,4'-бипиридин]-2',6(1H,1'H)-дион



Следуя методике в приложении 40, 4-бром-5-(3-метоксифенокси)-1-метилпиридин-2(1H)-он (50 мг, 0,16 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (29 мг, 48%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,23 мин, $m/z = 339,0 [M+H]^+$,

Приготовление 114: 5'-(3-гидроксифенокси)-1,1'-диметил-[3,4'-бипиридин]-2',6(1H,1'H)-дион



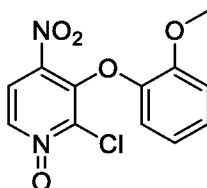
Следуя методике в приготовлении 11, 5'-(4-метоксифенокси) -1,1'-диметил-[3,4'-бипиридин]-2',6'(1H,1'H)-дион (23 мг, 0,07 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (13 мг, 53%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,08 мин, $m/z = 325,0 [M+H]^+$,

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,48 (уш., 1H), 8,06 - 8,05 (м, 1H), 7,83 - 7,82 (м, 1H), 7,62 - 7,59 (м, 1H), 7,04 (т, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,54 (с, 1H), 6,40 - 6,25 (м, 4H), 3,44 (с, 3H), 3,41 (с, 3H).

Пример 30: 4-(3-(2-метоксифенокси)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-6-метил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он

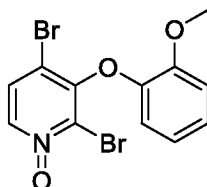
Приготовление 115: 2-хлор-3-(2-метоксифенокси)-4-нитропиридин 1-оксид



Следуя методике в приготовлении 35, 2-метоксифенол (6,45 г, 51,9 ммоль) и 2-хлор-3-фтор-4-нитропиридин 1-оксид (10,0 г, 51,9 ммоль) реагировали с получением указанного в заголовке соединения (12,0 г, 78%).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,59 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,20 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,17 - 7,10 (м, 2H), 6,94 - 6,82 (м, 2H), 3,83 (с, 3H).

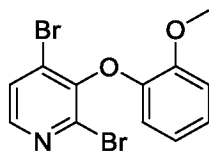
Приготовление 116: 2,4-дибром-3-(2-метоксифенокси)пиридин 1-оксид



Следуя методике в приготовлении 26, 2-хлор-3-(2-метоксифенокси) -4-нитропиридин 1-оксид (12,0 г, 40,5 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (11,8 г, 82%)

ВЭЖХ t_R (Shimadzu, кислая, 1,5 мин): 0,83 мин, $m/z = 376,1 [M+H]^+$,

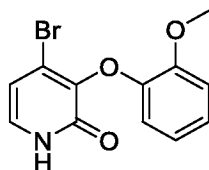
Приготовление 117: 2,4-дибром-3-(2-метоксифенокси)пиридин



Следуя методике в приготовлении 27, 2,4-дибром-3- (2-метоксифенокси)пиридин 1-оксид (18,0 г, 48,0 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (14,0 г, 68%).

ВЭЖХ t_R (Shimadzu, кислая, 1,5 мин): 0,94 мин, $m/z = 360,1 [M+H]^+$,

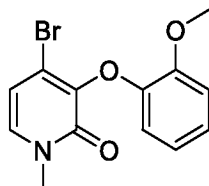
Приготовление 118: 4-бром-3-(2-метоксифенокси)пиридин-2(1H)-он



Следуя методике в приготовлении 38, 2,4-дибром-3- (2-метоксифенокси)пиридин (14,0 г, 39,0 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (2,5 г, 20%).

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,1 (шир. с, 1H), 7,26 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,06 – 7,04 (м, 1H), 6,99 – 6,78 (м, 2H), 6,53 – 6,50 (м, 2H), 3,82 (с, 3H).

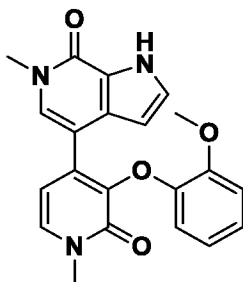
Приготовление 119: 4-бром-3-(2-метоксифенокси)-1-метилпиридин-2(1H)-он



Следуя методике в приготовлении 39, 4-бром-3-(2-метоксифенокси) пиридин-2(1H)-он (2,4 г, 8,1 ммоль) вводили в реакцию с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 46%).

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,62 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,08 – 7,03 (м, 1H), 7,01 – 6,94 (м, 1H), 6,81 – 6,74 (м, 1H), 6,58 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,54 – 6,48 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,43 (с, 3H).

Приготовление 120: 4-(3-(2-метоксифенокси)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-6-метил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он



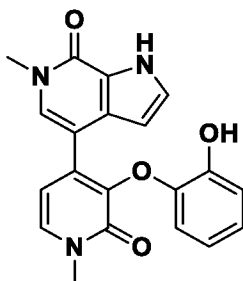
Следуя методике в подготовке 10, 4-бром-3-(2-метоксифенокси) -1-метилпиридин-2(1H)-он (30 мг, 0,10 ммоль) и 6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) -1-тозил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (41 мг, 0,10 ммоль) прореагировал с получением указанного в заголовке соединения (13 мг, 33%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,20 мин, $m/z = 378,1 [M+H]^+$,

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,08 (уш., 1H), 7,68 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,29 (т, $J=2,7$ Гц, 1H), 6,95 (дд, $J=1,5, 8,1$ Гц, 1H), 6,87 - 6,82 (м, 1H), 6,71 - 6,66 (м, 1H), 6,50 - 6,41 (м, 2H), 6,31 (т, $J=2,3$ Гц, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,51 (с, 3H), 3,45 (с, 3H).

Пример 31: 4-(3-(2-гидроксифенокси)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-6-метил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он

Приготовление 121: 4-(3-(2-гидроксифенокси)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-6-метил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он



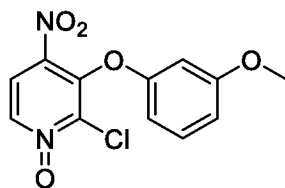
Следуя методике в приготвлении 11, 4-(3-(2-метоксифенокси) -1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил) -6-метил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (66 мг, 0,18 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (17 мг, 26%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,16 мин, $m/z = 364,1 [M+H]^+$,

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,17 (уш., 1H), 9,38 (с, 1H), 7,72 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,32 (т, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,78 - 6,72 (м, 2H), 6,53 - 6,47 (м, 2H), 6,38 - 6,35 (м, 2H), 3,54 (с, 3H), 3,17 (с, 3H).

Пример 32: 4-(3-(3-метоксифенокси)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-6-метил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он

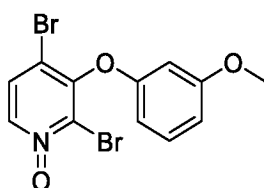
Приготовление 122: 2-хлор-3-(3-метоксифенокси)-4-нитропиридин 1-оксид



Следуя методике в приготовлении 35, 3-метоксифенол (6,45 г, 51,9 ммоль) и 2-хлор-3-фтор-4-нитропиридин 1-оксид (10,0 г, 51,9 ммоль) взаимодействовал с получением указанного в заголовке соединения (9,0 г, 58%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,61 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,22 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,27 – 7,23 (м, 1H), 6,74 – 6,61 (м, 3H), 3,74 (с, 3H).

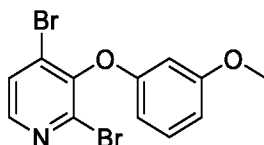
Приготовление 123: 2,4-дибром-3-(3-метоксифенокси)пиридин 1-оксид



Следуя методике в приготовлении 26, 2-хлор-3-(3-метоксифенокси) -4-нитропиридин 1-оксид (9,0 г, 30,3 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (11,0 г, 97%).

ВЭЖХ t_R (Shimadzu, кислая, 1,5 мин): 0,85 мин, $m/z = 376,0$ $[\text{M}]^+$,

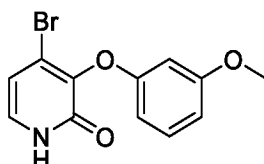
Приготовление 124: 2,4-дибром-3-(3-метоксифенокси)пиридин



Следуя методике в приготовлении 27, 2,4-дибром-3- (3-метоксифенокси)пиридин 1-оксид (11,0 г, 29,3 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (10,1 г, 96%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 1,5 мин): 0,97 мин, $m/z = 359,8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$,

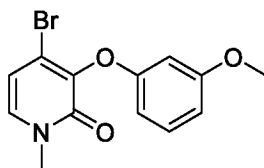
Приготовление 125: 4-бром-3-(3-метоксифенокси)пиридин-2(1H)-он



Следуя методике в приготовлении 38, 2,4-дибром-3- (3-метоксифенокси)пиридин (10,0 г, 27,9 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, 12%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,34 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,13 - 7,09 (м, 1H), 6,52 - 6,21 (м, 4H), 3,70 (с, 3H).

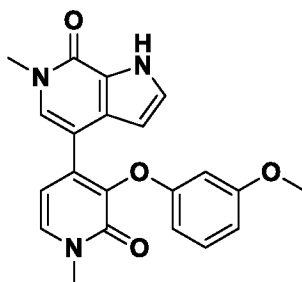
Приготовление 126: 4-бром-3-(3-метоксифенокси)-1-метилпиридин-2(1H)-он



Следуя методике в приготовлении 39, 4-бром-3-(3-метоксифенокси) пиридин-2(1H)-он (1,0 г, 3,38 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (0,7 г, 66%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,65 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,17 (т, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,64 - 6,58 (м, 2H), 6,43 (т, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,38 - 6,34 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,45 (с, 3H).

Приготовление 127: 4-(3-(3-метоксифенокси)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-6-метил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он



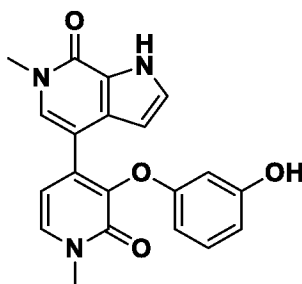
Следуя методике в приготовлении 10, 4-бром-3-(3-метоксифенокси)-1-метилпиридин-2(1H)-он (30 мг, 0,10 ммоль) и 6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) -1-тозил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (39 мг, 0,092 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, 30%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,19 мин, $m/z = 378,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$,

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,07 (с, 1H), 7,71 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,32 (т, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,06 (т, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,48 (дд, $J=2,0, 7,9$ Гц, 1H), 6,40 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 6,32 - 6,25 (м, 3H), 3,64 (с, 3H), 3,52 (с, 3H), 3,47 (с, 3H).

Пример 33: 4-(3-(3-гидроксифенокси)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-6-метил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он

Приготовление 128: 4-(3-(3-гидроксифенокси)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-6-метил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он



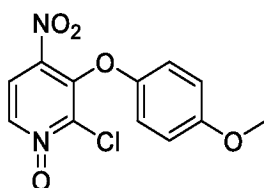
Следуя процедуре в приготвлении 11, 4-(3-(3-метоксифенокси) -1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил) -6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (66 мг, 0,18 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 23%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,12 мин, $m/z = 364,1 [M+H]^+$,

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,15 (уш., 1H), 9,34 (с, 1H), 7,71 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,37 - 7,31 (м, 2H), 6,93 (т, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,41 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,32 - 6,28 (м, 2H), 6,16 - 6,09 (м, 2H), 3,52 (с, 3H), 3,47 (с, 3H).

Пример 34: 4-(3-(4-метоксифенокси)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он

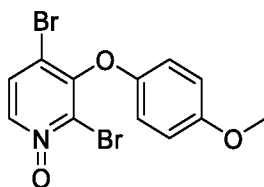
Приготовление 129: 2-хлор-3-(4-метоксифенокси)-4-нитропиридин 1-оксид



Следуя методике в приготвлении 35, 4-метоксифенол (6,5 г, 52,4 ммоль) и 2-хлор-3-фтор-4-нитропиридин 1-оксид (10,0 г, 51,9 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (12,0 г, 78%).

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,60 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,20 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,05 - 6,99 (м, 2H), 6,92 - 6,87 (м, 2H), 3,73 (с, 3H).

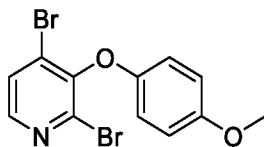
Приготовление 130: 2,4-дибром-3-(4-метоксифенокси)пиридин 1-оксид



Следуя методике в приготвлении 26, 2-хлор-3-(4-метоксифенокси) -4-нитропиридин-1-оксид (12,0 г, 40,5 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (12,1 г, 79%).

ВЭЖХ t_R (Shimadzu, кислая, 1,5 мин): 0,85 мин, $m/z = 375,9 [M+H]^+$,

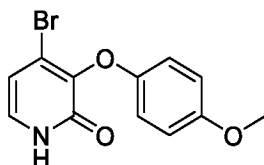
Приготовление 131: 2,4-дибром-3-(4-метоксифенокси)пиридин



Следуя методике в приготовлении 27, 2,4-дибром-3- (4-метоксифенокси)пиридин 1-оксид (18,0 г, 48,0 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (14,0 г, 75%).

ВЭЖХ t_R (Shimadzu, кислая, 1,5 мин): 0,97 мин, $m/z = 360,1 [M+H]^+$,

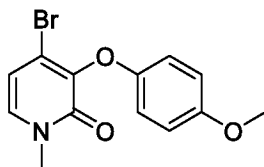
Приготовление 132: 4-бром-3-(4-метоксифенокси)пиридин-2(1H)-он



Следуя методике в приготовлении 38, 2,4-дибром-3- (4-метоксифенокси)пиридин (14,0 г, 39,0 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г, 17%).

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,28 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 6,86 - 6,81 (м, 2H), 6,80 - 6,75 (м, 2H), 6,46 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 3,70 (с, 3H).

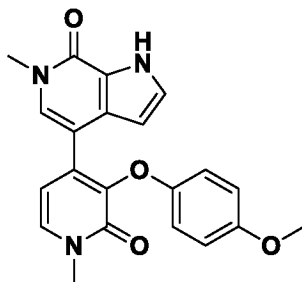
Приготовление 133: 4-бром-3-(4-метоксифенокси)-1-метилпиридин-2(1H)-он



Следуя методике в приготовлении 39, 4-бром-3-(4-метоксифенокси) пиридин-2(1H)-он (2,0 г, 6,8 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г, 82%).

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,62 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,86 - 6,82 (м, 2H), 6,81 - 6,75 (м, 2H), 6,57 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,44 (с, 3H)

Приготовление 134: 4-(3-(4-метоксифенокси)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-6-метил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он



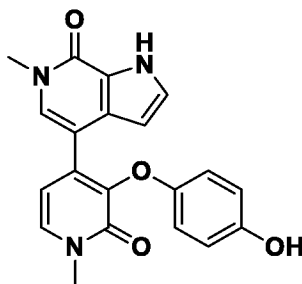
Следуя методике в приготовлении 10, 4-бром-3-(4-метоксифенокси) -1-метилпиридин-2(1H)-он (30 мг, 0,10 ммоль) и 6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) -1-тозил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (39 мг, 0,092 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (8 мг, 20%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,17 мин, $m/z = 378,1 [M+H]^+$,

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,08 (с, 1H), 7,68 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,36 - 7,30 (м, 2H), 6,75 - 6,62 (м, 4H), 6,39 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 6,30 (т, $J=2,3$ Гц, 1H), 3,64 (с, 3H), 3,51 (с, 3H), 3,48 (с, 3H).

Пример 35: 4-(3-(4-гидроксифенокси)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-6-метил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он

Приготовление 135: 4-(3-(4-гидроксифенокси)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-6-метил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он



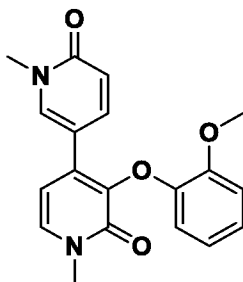
Следуя методике в приготовлении 11, 4-(3-(4-метоксифенокси) -1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил) -6-метил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (63 мг, 0,17 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (17 мг, 27%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,06 мин, $m/z = 364,0 [M+H]^+$,

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,12 (уш., 1H), 8,93 (с, 1H), 7,68 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,32 (т, $J=2,7$ Гц, 1H), 6,54 - 6,52 (м, 4H), 6,38 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,29 (т, $J=2,2$ Гц, 1H), 3,51 (с, 3H), 3,47 (с, 3H).

Пример 36: 3'-(2-гидроксифенокси)-1,1'-диметил-[3,4'-бипиридин]-2',6 (1H,1'H)-дион

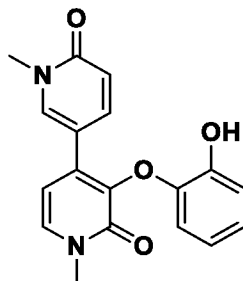
Приготовление 136: 3'-(2-метоксифенокси)-1,1'-диметил-[3,4'-бипиридин]-2',6(1H,1'H)-дион



Следуя методике в приготовлении 40, 4-бром-3-(2-метоксифенокси) -1-метилпиридин-2(1H)-он (100 мг, 0,32 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (37 мг, 34%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,15 мин, $m/z = 339,0 [M+H]^+$,

Приготовление 137: 5'-(2-гидроксифенокси)-1,1'-диметил-[3,4'-бипиридин]-2',6 (1H,1'H)-дион



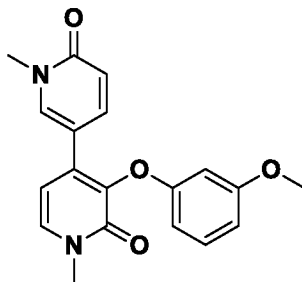
Следуя методике в приготовлении 11, 3'-(2-метоксифенокси) -1,1'-диметил-[3,4'-бипиридин]-2',6(1H,1'H)-дион (37 мг, 0,11 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (21 мг, 53%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,10 мин, $m/z = 325,0 [M+H]^+$,

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,38 (с, 1H), 8,24 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,76 (дд, $J=2,6, 10,0$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,84 - 6,77 (м, 2H), 6,60 - 6,56 (м, 1H), 6,46 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 6,42 - 6,37 (м, 2H), 3,50 (с, 3H), 3,46 (с, 3H).

Пример 37: 3'-(3-гидроксифенокси)-1,1'-диметил-[3,4'-бипиридин]-2',6 (1H,1'H)-дион

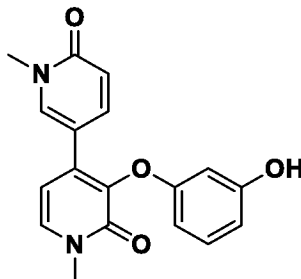
Приготовление 138: 3'-(3-метоксифенокси)-1,1'-диметил-[3,4'-бипиридин]-2',6(1H,1'H)-дион



Следуя методике в приговлении 40, 4-бром-3-(3-метоксифенокси) -1-метилпиридин-2(1H)-он (100 мг, 0,32 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (58 мг, 53%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,17 мин, $m/z = 339,0 [M+H]^+$,

Приготовление 139: 5'-(3-гидроксифенокси)-1,1'-диметил-[3,4'-бипиридин]-2',6(1H,1'H)-дион



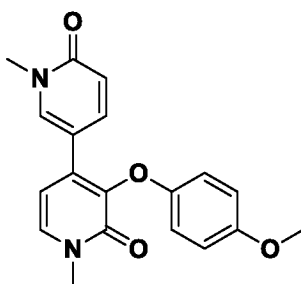
Следуя методике в приговлении 11, 3'-(3-метоксифенокси) -1,1'-диметил-[3,4'-бипиридин]-2',6(1H,1'H)-дион (58 мг, 0,17 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (23 мг, 40%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,05 мин, $m/z = 325,0 [M+H]^+$,

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,43 (с, 1H), 8,10 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,63 (дд, $J=2,7, 9,5$ Гц, 1H), 7,02 (т, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,43 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,40 - 6,37 (м, 2H), 6,24 (дд, $J=2,3, 8,1$ Гц, 1H), 6,17 (т, $J=2,2$ Гц, 1H), 3,48 (с, 3H), 3,45 (с, 3H).

Пример 38: 3'-(4-гидроксифенокси)-1,1'-диметил-[3,4'-бипиридин]-2',6 (1H,1'H)-дион

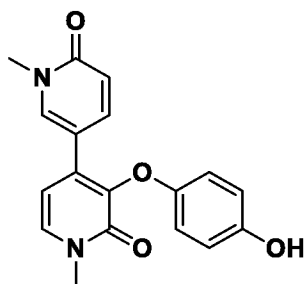
Приготовление 140: 3'-(4-метоксифенокси)-1,1'-диметил-[3,4'-бипиридин]-2',6 (1H,1'H)-дион



Следуя методике в приговлении 40, 4-бром-3-(4-метоксифенокси) -1-метилпиридин-2(1H)-он (100 мг, 0,32 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 46%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,15 мин, $m/z = 339,0 [M+H]^+$,

Приготовление 141: 5'-(4-гидроксифенокси)-1,1'-диметил-[3,4'-бипиридин]-2',6 (1H,1'H)-дион



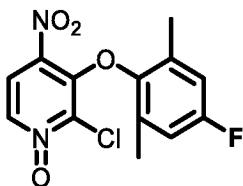
Следуя методике в приготовлении 11, 3'-(4-метоксифенокси) -1,1'-диметил-[3,4'-бипиридин]-2',6(1H,1'H)-дион (50 мг, 0,15 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (18 мг, 34%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,00 мин, $m/z = 325,0 [M+H]^+$,

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,02 (м, 1H), 8,08 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,69 - 7,62 (м, 2H), 6,62 - 6,61 (м, 4H), 6,39 (дд, $J=8,4, 10,9$ Гц, 2H), 3,46 (с, 3H), 3,45 (с, 3H).

Пример 39: 3'-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-1,1'-диметил-[3,4'-бипиридин]-2',6(1H,1'H)-дион

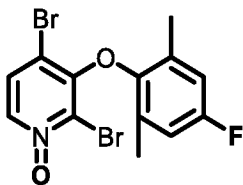
Приготовление 142: 2-хлор-3-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-4-нитропиридин 1-оксид



Следуя методике в приготовлении 35, 4-фтор-2,6-диметилфенол (14,0 г, 99,9 ммоль) и 2-хлор-3-фтор-4-нитропиридин 1-оксид (10,0 г, 51,9 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (11,0 г, 47%).

ВЭЖХ t_R (Shimadzu, кислая, 1,5 мин): 0,94 мин, $m/z = 313,2 [M+H]^+$,

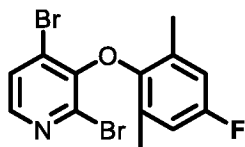
Приготовление 143: 2,4-дибром-3-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)пиридин 1-оксид



Следуя методике в приготовлении 26, 2-хлор-3-(4-фтор -2,6-диметилфенокси)-4-нитропиридин 1-оксид (10,0 г, 31,9 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (11,6 г, 93%).

ВЭЖХ t_R (Shimadzu, кислая, 1,5 мин): 0,92 мин, $m/z = 392,0 [M+H]^+$,

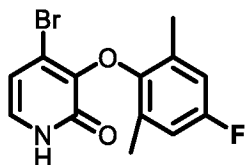
Приготовление 144: 2,4-дибром-3-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)пиридин



Следуя методике в приготовлении 27, 2,4-дибром-3-(4-фтор-2,6-метоксифенокси)пиридин 1-оксид (15,0 мг, 38,4 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (12,2 г, 85%).

ВЭЖХ t_R (Shimadzu, кислая, 1,5 мин): 1,15 мин, $m/z = 376,1 [M+H]^+$,

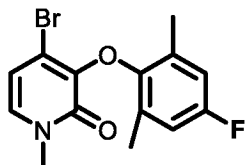
Приготовление 145: 4-бром-3-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)пиридин-2(1H)-он



Следуя методике в приготовлении 38, 2,4-дибром-3-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)пиридин (11,6 г, 30,9 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (8,0 г, 83%).

ВЭЖХ t_R (Shimadzu, кислая, 1,5 мин): 0,88 мин, $m/z = 313,8 [M+H]^+$,

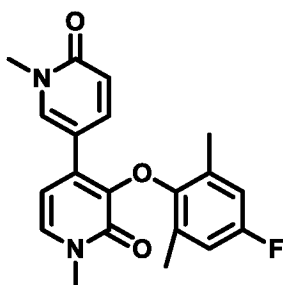
Приготовление 146: 4-бром-3-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)пиридин-2(1H)-он



Следуя методике в приготовлении 39, 4-бром-3-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)пиридин-2(1H)-он (7,5 г, 24,0 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, 13%).

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,46 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,83 (д, $J = 9,2$ Гц, 2H), 6,55 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,35 (с, 3H), 2,09 (с, 6H)

Приготовление 147: 3'-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-1,1'-диметил-[3,4'-бипиридин]-2',6(1H,1'H)-дион



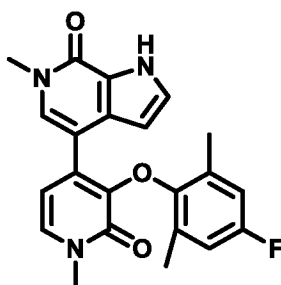
Следуя методике в приготовлении 40, 4-бром-3-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)пиридин-2(1H)-он (100 мг, 0,31 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (73 мг, 60%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,34 мин, $m/z = 355,0 [M+H]^+$,

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,11 - 8,09 (м, 1H), 7,80 (дд, $J=2,7, 9,5$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,78 - 6,75 (м, 2H), 6,45 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 6,36 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,51 - 3,50 (м, 3H), 3,40 (с, 3H), 2,04 - 2,03 (м, 6H).

Пример 40: 4-(3-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он

Приготовление 148: 4-(3-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он



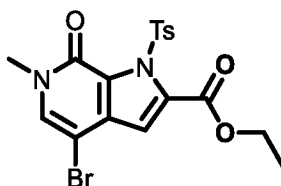
Следуя методике в приложении 10, 4-бром-3-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)пиридин-2(1H)-он (100 мг, 0,31 ммоль) и 6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с] пиридин-7-он (124 мг, 0,29 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 40%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,36 мин, $m/z = 395,1 [M+H]^+$,

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,07 (с, 1H), 7,54 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,31 (т, $J=2,7$ Гц, 1H), 6,69 - 6,66 (м, 2H), 6,32 - 6,26 (м, 2H), 3,55 (с, 3H), 3,44 (с, 3H), 2,01 - 2,00 (м, 6H).

Пример 41: N-этил-4-(3-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамид

Приготовление 149: этил-4-бром-6-метил-7-оксо-1-тозил-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилат

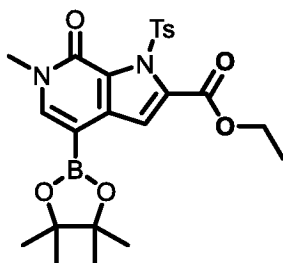


4-бром-6-метил-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (1,3 г, 3,4 ммоль) в ТГФ (100 мл) охлаждали до $-78^\circ C$. По каплям добавляли LDA (2,03 мл, 4,06

ммоль), и полученный раствор перемешивали при этой температуре в течение 30 минут. Добавляли этилкарбонхлоридат (0,39 мл, 4,06 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при -78°C . Добавляли этилацетат (500 мл) и органические слои промывали 2 x 500 мл воды, затем 1 x 500 мл насыщенного солевого раствора. Затем органические слои отделяли и сушили (MgSO_4) перед упариванием досуха. Затем неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией, элюируя градиентом этилацетат/гептан (0-100%). Желаемые фракции объединяли и сушили, чтобы получить указанное в заголовке соединение (770 мг, 50%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,85 мин, $m/z = 454,8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$,

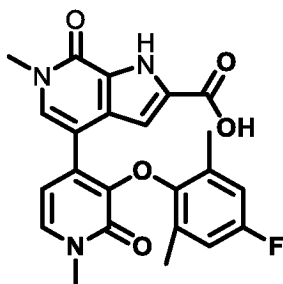
Приготовление 150: Этил 6-метил-7-оксо-4- (4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) -1-тозил-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилат



Следуя методике в приложении 6, этил 4-бром-6-метил-7-оксо-1-тозил-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилат (710 мг, 1,6 ммоль) реагировал с получением указанное в заголовке соединение (437 мг, 56%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 2,10 мин, $m/z = 501,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$,

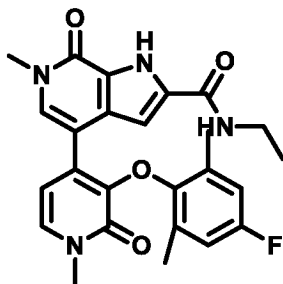
Приготовление 151: 4-(3-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоновая кислота



Следуя методике в 10, 4-бром-3- (4-фтор-2,6-диметилфенокси)пиридин-2(1Н)-он (285 мг, 0,87 ммоль) и этил-6-метил-7-оксо-4- (4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) -1-тозил-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилат (436 мг, 0,87 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (112 мг, 29%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,17 мин, $m/z = 378,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$,

Приготовление 152: N-этил-4-(3-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамид



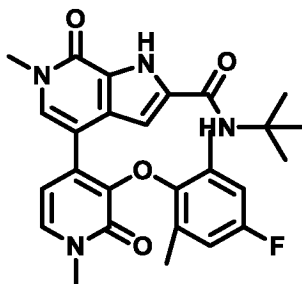
К раствору 4-(3-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоновой кислоты (25 мг, 0,06 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли оксалилхлорид (0,1 мл, 0,11 ммоль) и ДМФА (0,01 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении и добавляли ТГФ (1 мл). Добавляли 30% раствор этиламина (0,11 мл, 0,23 ммоль) в ТГФ, и полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Добавляли этилацетат (50 мл) и органические слои промывали 2 x 50 мл воды, затем 1 x 50 мл насыщенного солевого раствора. Затем органические слои отделяли и сушили (MgSO_4) перед упариванием досуха. Затем неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией, элюируя градиентом этилацетат/гептан (0-100%). Желаемые фракции объединяли и сушили, чтобы получить указанное в заголовке соединение (12 мг, 42%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,52 мин, $m/z = 465,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$,

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,25 (уш., 1H), 8,34 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,70 - 6,67 (м, 2H), 6,33 - 6,31 (м, 1H), 3,56 (с, 3H), 3,45 (с, 3H), 3,28 - 3,30 (м, 2H), 2,00 (с, 6H), 1,14 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

Пример 42: N- (трет-бутил)-4-(3- (4-фтор-2,6-диметилфенокси) -1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамид

Приготовление 153: N- (трет-бутил)-4-(3- (4-фтор-2,6-диметилфенокси) -1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамид

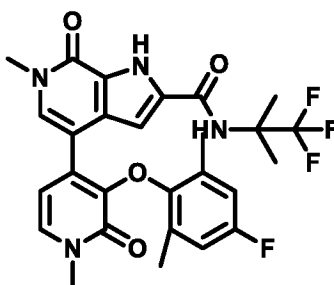


Следуя методике в приготовлении 152, 4-(3- (4-фтор-2,6-диметилфенокси) -1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоновая кислота (15,6 мг, 0,04 ммоль) и 2-амино-2-метилпропан (0,015 мл, 0,14 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (3 мг, 16%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,54 мин, $m/z = 493,2 [M+H]^+$,
 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,36 (уш., 1H), 7,84 (с, 1H), 7,56 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 6,89 (д, $J=1,1$ Гц, 1H), 6,71 - 6,67 (м, 2H), 6,33 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 3,57 (с, 3H), 3,45 (с, 3H), 2,01 - 2,00 (м, 6H), 1,39 (с, 9H).

Пример 43: N- (трет-бутил)-4-(3- (4-фтор-2,6-диметилфенокси) -1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамид

Приготовление 154: N- (трет-бутил)-4-(3- (4-фтор-2,6-диметилфенокси) -1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамид

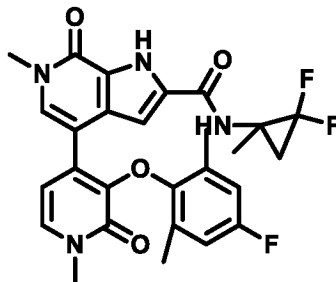


Следуя методике в приготовлении 152, 4-(3- (4-фтор-2,6-диметилфенокси)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоновая кислота (15,6 мг, 0,04 ммоль) и 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-амин (18,3 мг, 0,14 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (5 мг, 23%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,60 мин, $m/z = 547,1 [M+H]^+$,
 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,49 (уш., 1H), 8,06 (с, 1H), 7,57 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,00 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,70 - 6,67 (м, 2H), 6,33 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 3,57 (с, 3H), 3,45 (с, 3H), 2,01 (с, 6H), 1,63 (с, 6H).

Пример 44: N-(2,2-дифтор-1-метилциклопропил)-4-(3-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамид

Приготовление 155: N-(2,2-дифтор-1-метилциклопропил)-4-(3-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамид



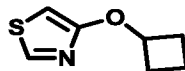
Следуя методике в приготвлении 152, 4-(3-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоновая кислота (15,6 мг, 0,04 ммоль) и гидрохлорид 2,2-дифтор-1-метилциклопропан-1-амин (20,5 мг, 0,14 ммоль) и DIPEA (0,019 мл, 0,14 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (3 мг, 14%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,49 мин, $m/z = 527,2 [M+H]^+$,

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 12,35 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 7,57 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 6,96 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,70 - 6,66 (м, 2H), 6,33 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 3,55 (с, 3H), 3,45 (с, 3H), 2,00 (с, 6H), 1,71 - 1,62 (м, 2H), 1,48 (с, 3H).

Пример 45: 4-(4-циклобутокситиазол-5-ил)-6-метил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он

Приготовление 156: 4-циклобутокситиазол

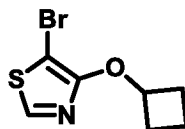


NaH (183 мг, 4,5 ммоль) добавляли к циклобутанолу (1,29 мл, 16,5 ммоль) при комнатной температуре, а затем полученный раствор нагревали до 60 °С в течение 1 часа. Добавляли 4-бромтиазол (300 мг, 1,83 ммоль) и полученный раствор нагревали до 150 °С в течение 1 часа. Добавляли этилацетат (50 мл) и органические слои промывали 2 x 50 мл воды, затем 1 x 50 мл насыщенного солевого раствора. Затем органические слои отделяли и сушили ($MgSO_4$) перед упариванием досуха. Затем неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией, элюируя градиентом этилацетат/гептан (0-100%).

Желаемые фракции объединяли и сушили, чтобы получить указанное в заголовке соединение (124 мг, 44%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,52 (с, 1H), 6,04 (с, 1H), 4,80 - 4,73 (м, 1H), 2,47 - 2,16 (м, 4H), 1,90 - 1,81 (м, 1H), 1,70 - 1,61 (м, 1H).

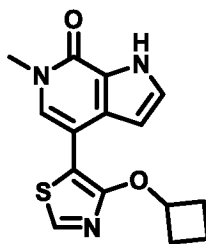
Приготовление 157: 5-бром-4-циклобутокситиазол



Следуя методике в приготовлении 23, 4-циклобутокситиазол (485 мг, 3,1 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (453 мг, 62%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,42 (с, 1H), 5,03 - 4,90 (м, 1H), 2,37 - 2,27 (м, 2H) 2,15 - 2,05 (м, 2H) 1,79 - 1,67 (м, 1H), 1,58 - 1,45 (м, 1H).

Приготовление 158: 4-(4-циклобутокситиазол-5-ил)-6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он



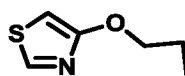
Следуя методике в приготовлении 10, 5-бром-4-циклобутокситиазол (66 мг, 0,28 ммоль) и 6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (110 мг, 0,026 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (7 мг, 8%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,51 мин, $m/z = 302,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$,

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,17 (уш., 1H), 8,85 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,36 (т, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,44 (т, $J=2,4$ Гц, 1H), 5,12 - 5,05 (м, 1H), 3,58 (с, 3H), 2,40 - 2,32 (м, 2H), 2,15 - 2,05 (м, 2H), 1,81 - 1,72 (м, 1H), 1,66 - 1,56 (м, 1H).

Пример 46: 6-метил-4-(4-пропокситиазол-5-ил)-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он

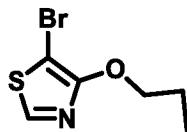
Приготовление 159: 4-пропокситиазол



Следуя методике в приготовлении 156, 1-пропанол (3,6 мл, 54,9 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 28%).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,56 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,14 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 4,13 - 4,09 (м, 2H), 1,89 - 1,82 (м, 2H), 1,07 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

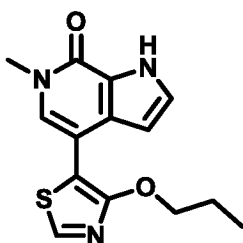
Приготовление 160: 5-бром-4-пропокситиазол



Следуя методике в приготовлении 23, 4-пропокситиазол (610 мг, 4,3 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (592 мг, 62%).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,53 (с, 1H), 4,33 - 4,29 (м, 2H), 1,82 - 1,74 (м, 2H), 1,04 - 1,00 (м, 3H).

Приготовление 161: 6-метил-4-(4-пропокситиазол-5-ил)-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он



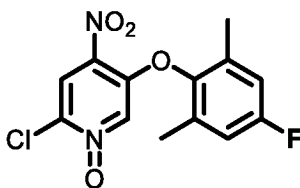
Следуя методике в приготовлении 10, 5-бром-4-пропокситиазол (57 мг, 0,26 ммоль) и 6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (100 мг, 0,023 ммоль) реагировал с получением указанного в заголовке соединения (17 мг, 23%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,52 мин, $m/z = 290,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$,

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,19 (уш., 1H), 8,87 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,35 (т, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,44 (т, $J=2,4$ Гц, 1H), 4,31 (т, $J=6,5$ Гц, 2H), 3,29 (с, 3H), 1,76 - 1,69 (м, 2H), 0,96 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

Пример 47: 4-(3-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он

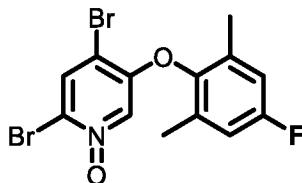
Приготовление 162: 2-хлор-5-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-4-нитропиридин 1-оксид



Следуя методике в приготовлении 35, 4-фтор-2,6-диметилфенол (15,0 г, 77,9 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (16,0 г, 64%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,25 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 6,88 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 2,183 (с, 6H).

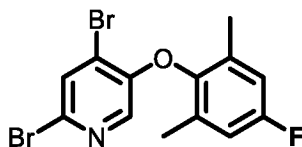
Приготовление 163: 2,4-дибром-5-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)пиридин 1-оксид



Следуя методике в приготовлении 26, 2-хлор-5-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-4-нитропиридин 1-оксид (11,0 г, 35,1 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (11,9 г, 78 %)

ВЭЖХ t_R (Shimadzu, кислая, 1,5 мин): 0,93 мин, $m/z = 391,8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$,

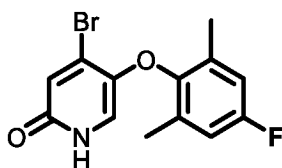
Приготовление 164: 2,4-дибром-5-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)пиридин



Следуя методике в приготовлении 27, 2,4-дибром-5-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)пиридин 1-оксид (17,7 г, 42,5 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (16,5 г, 65%).

ВЭЖХ t_R (Shimadzu, кислая, 1,5 мин): 1,08 мин, $m/z = 375,8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$,

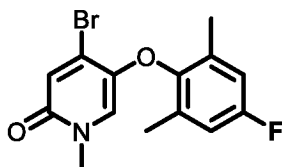
Приготовление 165: 4-бром-5-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)пиридин-2(1H)-он



Следуя методике в приготовлении 38, 2,4-дибром-5-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)пиридин (7,5 г, 20,0 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (6,2 г, 99%).

ВЭЖХ t_R (Shimadzu, кислая, 1,5 мин): 0,90 мин, $m/z = 312,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$,

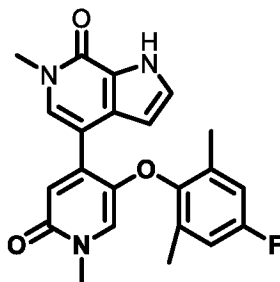
Приготовление 166: 4-бром-5-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-1-метилпиридин-2(1H)-он



Следуя методике в приготовлении 39, 4-бром-5-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)пиридин-2(1H)-он (6,24 г, 20,0 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (1,42 г, 22%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,04 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,92 (с, 1H), 6,82(с, 1H), 3,27(с, 3H), 2,12(с, 6H)

Приготовление 167: 4-(3-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-6-метил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он



Следуя методике в приготовлении 10, 4-бром-3-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)пиридин-2(1H)-он (152 мг, 0,47 ммоль) и 6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (200 мг, 0,47 ммоль) подвергали взаимодействию с получением указанного в заголовке соединения (77 мг, 42%).

ВЭЖХ t_R (Agilent, кислая, 3,5 мин): 1,36 мин, $m/z = 394,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$,

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,17 (уш., 1H), 7,46 (с, 1H), 7,36 - 7,33 (м, 1H), 7,00 - 6,96 (м, 2H), 6,72 (с, 1H), 6,51 - 6,50 (м, 1H), 6,34 (т, $J=2,3$ Гц, 1H), 3,58 (с, 3H), 3,34 (с, 3H), 2,09 (с, 6H).

Первичная активность

Определяли константу диссоциации (K_d) Примеров 1-47 соединений, описанных в данном документе, из BRD4, BD1 и BD2. BRD4 является репрезентативным примером семейства ВЕТ, поскольку на сегодняшний день не существует высокоизоформно-селективных соединений. Константы диссоциации были определены, как описано ниже, и они представлены в Таблице 1.

Процедура анализа бромодомена

Штаммы фага Т7, демонстрирующие бромодомены, выращивали параллельно в 24-луночных блоках в хозяине *E. coli*, полученном из штамма BL21. *E. coli* выращивали до логарифмической фазы и инфицировали фагом Т7 из замороженного материала (множественность инфицирования = 0,4) и инкубировали при встряхивании при 32 °С до лизиса (90-150 мин). Лизаты центрифугировали (5000 x g) и фильтровали (0,2 мкм) для

удаления клеточного дебриса. Покрытые стрептавидином магнитные шарики обрабатывали биотинилированными низкомолекулярными или ацетилированными пептидными лигандами в течение 30 минут при комнатной температуре для получения аффинных смол для анализов бромодомена. Лигированные шарики блокировали избытком биотина и промывали блокирующим буфером (SeaBlock (Pierce), 1% BSA, 0,05% Tween 20, 1 mM DTT) для удаления несвязавшегося лиганда и уменьшения неспецифического связывания фага. Реакции связывания были собраны путем объединения бромодоменов, лигированных аффинных гранул и тестируемых соединений в 1x связывающем буфере (16% SeaBlock, 0,32x PBS, 0,02% BSA, 0,04% Tween 20, 0,004% азида натрия, 7,9 mM DTT). Тестируемые соединения получали в виде 1000X исходных материалов в 100% ДМСО и затем разбавляли 1:25 в MEG. Затем соединения разбавляли непосредственно в анализах так, чтобы конечные концентрации ДМСО и МЭГ составляли 0,1% и 2,4% соответственно. Все реакции проводили в полипропиленовых 384-луночных планшетах в конечном объеме 0,02 мл. Планшеты для анализа инкубировали при комнатной температуре со встряхиванием в течение 1 часа, а аффинные шарики промывали промывочным буфером (1x PBS, 0,05% Tween 20). Затем шарики ресуспендировали в буфере для элюции (1x PBS, 0,05% Tween 20, 2 мкМ небитинилированный аффинный лиганд) и инкубировали при комнатной температуре со встряхиванием в течение 30 минут. Концентрацию бромодомена в элюатах измеряли с помощью количественной полимеразной цепной реакции (кПЦР).

Было приготовлено 11-точечное 3-кратное серийное разведение каждого тестируемого соединения в 100% ДМСО при 1000-кратной конечной тестовой концентрации. Все соединения были распределены акустическим переносом (бесконтактное дозирование) в 100% ДМСО. Затем соединения разбавляли непосредственно в анализах так, чтобы конечная концентрация ДМСО составляла 0,09%. Большинство констант диссоциации определяли с использованием верхней концентрации соединения = 10 000 нМ. Если исходная определенная константа диссоциации была <0,169 нМ (самая низкая испытанная концентрация), измерение повторяли с серийным разведением, начиная с более низкой максимальной концентрации.

Таблица 1: Константы диссоциации приведенных в качестве примеров соединений из BRD4, BD1 и BD2

Пример	BRD4 BD1	BRD4 BD2
	K _d	K _d
1	++++	++++

2	+++	
3	+++	++++
4	+++	++++
5	+++	++++
6	++++	
7	+++	++++
8	+++	
9	+++	
10	++++	
11	++++	
12	++++	
13	++	
14	++	
15	++	
16	++	
17	+++	
18	++	
19	++	
20	+++	
21	++	
22	++	
23	+++	
24	+++	
25	+++	
26	+++	
27	++	
28	++	
29	+++	
30	+++	
31	+++	
32	+++	
33	++++	
34	+++	
35	+++	

36	++	
37	++	
38	++	
39	+	++
40	++	+++
41	+	++++
42	+	++++
43	+	+++
44	+	+++
45	++	+++
46	++	+++
47	+++	++++

Расшифровка

+ $K_d > 1 \text{ мкМ}$

++ $K_d > 0,1 \text{ мкМ}$ и $\leq 1 \text{ мкМ}$

+++ $K_d > 0,01 \text{ мкМ}$ и $\leq 0,1 \text{ мкМ}$

++++ $K_d \leq 0,01 \text{ мкМ}$

Предпочтительно ингибиторы белка BET демонстрируют $K_d < 0,1 \text{ мкМ}$ для BRD4 BD2 или BD1 и BD2. Ингибиторы белка BET с $K_d < 0,1 \text{ мкМ}$, селективные для BRD4 BD2, являются многообещающими кандидатами в пероральные препараты, в то время как ингибиторы белка BET с $K_d < 0,1 \text{ мкМ}$, селективные в отношении BRD4 BD1 и BD2, являются многообещающими кандидатами для местного применения.

BET селективность

Селективность Примеров 1 и 41 данного изобретения в отношении BRD2,3,4 и T BD1 и BD2 определяли, как описано ниже, и они представлены в Таблице 2.

Процедура анализа бромодомена

Использовали ту же процедуру анализа бромодомена, что и описанная выше. Приведенные в качестве примеров соединения подвергались скринингу при 30-кратном их K_d , и результаты для взаимодействий связывания первичного скрининга представлены как «% Ctrl», где меньшие числа указывают на более сильные попадания в матрицу.

$$\% \text{ ктрл} = \frac{\text{сигнал тестируемого соединения} - \text{сигнал положительного контроля}}{\text{сигнал отрицательного контроля} - \text{сигнал положительного контроля}} \times 100$$

Тестируемое соединение = соединение формулы (I), такое как пример 1

Отрицательный контроль = ДМСО (100% Ctrl)

Положительный контроль = контрольное соединение (0% Ctrl)

Таблица 2: Взаимодействие связывания с одной точкой концентрации приведенных в качестве примеров соединений

Пример	BRD2(1) % Ctrl	BRD3(1) % Ctrl	BRD4(1) % Ctrl	BRDT(1) % Ctrl
1	0	0	0	0
41	100	85	90	100

Пример	BRD2(2) % Ctrl	BRD3(2) % Ctrl	BRD4(2) % Ctrl	BRDT(2) % Ctrl
1	0,6	0,05	2,6	3,8
41	0,1	2,3	8,7	13

Предпочтительно ингибиторы белка BET демонстрируют % Ctrl <10 для BRD 2,3,4 и T BD2 или T BD1 и BD2. Ингибиторы белка BET с % Ctrl <10 для BRD 2,3,4 и T BD2 являются многообещающими кандидатами на пероральные препараты, в то время как ингибиторы белка BET с % Ctrl <10 для BRD 2,3,4 и T BD1 и BD2 являются многообещающими кандидатами для местного применения. Данные Таблицы 2 показывают, что Пример 41 является многообещающим кандидатом в пероральное лекарство, тогда как Пример 1 является многообещающим кандидатом в лекарство для местного применения.

Дозовая реакция селективности по BET

Константы диссоциации (K_d) Примера 41 данного изобретения из BRD2,3,4 и T BD1 и BD2 были определены, как описано ниже, и сведены в Таблицу 3.

Процедура анализа бромодомена

Использовали ту же процедуру анализа бромодомена, что и описанная выше.

Таблица 3: Доза-ответ связывающие взаимодействия приведенных в качестве примеров соединений

Пример	BRD2(1) Kd (нМ)	BRD3(1) Kd (нМ)	BRD4(1) Kd (нМ)	BRDT(1) Kd (нМ)
41	>3000	>3000	>3000	>3000

Пример	BRD2(2) Kd (нМ)	BRD3(2) Kd (нМ)	BRD4(2) Kd (нМ)	BRDT(2) Kd (нМ)
41	<10	<10	<10	<10

Ингибиторы белка BET с $K_d < 10$ нМ для BRD 2,3,4 и селективно T BD2 являются многообещающими кандидатами на пероральные препараты. Пример 41 показывает $K_d < 10$ нМ для BRD4(2) и $K_d > 3000$ нМ для BRD4(1). Таким образом, Пример 41 является многообещающим кандидатом в пероральные лекарственные средства.

Клеточная активность - широкая панель

Были определены значения EC50 соединений Примеров 1 и 3 по изобретению в снижении уровней GM-CSF, IL-1a, IL-6, IL-8, CCL2, TNF-a, TSLP, CCL27, CCL20 и CXCL9 в первичных кератиноцитах, стимулированных полиинозиновой:полицитидиловой кислотой. EC50 определяли, как описано ниже, и они представлены в Таблице 4.

Процедура анализа

1. Посев первичных клеток кератиноцитов человека (PHK) в количестве 9000 клеток/лунку в 96-луночный планшет с плоским дном.
2. Перед обработкой клетки должны достичь слияния 90-100%, затем среду заменяют свежей средой, не содержащей гидрокортизон.
3. Клетки культивируют в течение 24 часов до стимуляции лигандом TLR (полиинозиновая кислота:полицитидиловая кислота).
4. Клетки обрабатывают 20 мкг/мл полиинозиновой: полицитидиловой кислоты в течение 48 часов в 180 мкл среды и обрабатывают различными соединениями или контролями.
5. Супернатант собирают, и Magpix-Luminex выполняет анализ хемокинов и цитокинов.

Процедура иммуноанализа

День 1

1. Добавьте 200 мкл буфера для анализа на лунку. Встряхивать 10 мин, КТ. Декантировать
2. Добавьте 25 мкл стандарта или контроля в соответствующие лунки.
3. Добавьте 25 мкл буфера для анализа в фоновые лунки и лунки для образцов.
4. Добавьте 25 мкл клеточной среды в фоновые, стандартные и контрольные лунки
5. Добавьте 25 мкл чистых образцов в лунки для образцов.
6. Добавьте 25 мкл шариков в каждую лунку.
7. Инкубируйте в течение ночи (16-18 часов) при 4 °С.

День 2.

8. Удалите содержимое лунки и промойте 2 раза 200 мкл промывочного буфера.
9. Добавьте 25 мкл буфера для анализа на лунку.
10. Инкубируйте 1 час при комнатной температуре (20-25 °С).
11. Добавьте 25 мкл стрептавидин-фикоэритрина на лунку (не аспирируйте).
12. Инкубируйте 30 мин при комнатной температуре.
13. Удалите содержимое лунки и промойте 2 раза 200 мкл промывочного буфера.
14. Добавьте 150 мкл промывочного буфера на лунку. Ресуспендируйте шарики на шейкере для планшетов в течение 5 мин.
15. Читать на Lumindex 100 мкл (50 шариков в наборе).

Таблица 4: Значения EC50 приведенных в качестве примеров соединений изобретения. Измеряемый лекарственный ответ представляет собой снижение уровней GM-CSF, IL-1a, IL-6, IL-8, CCL2, TNF-a, TSLP, CCL27, CCL20 и CXCL9 в первичных кератиноцитах, стимулированных полиинозиновой: полицитидиловой кислотой.

Пример	GM-CSF	IL-6	IL-8
1	++++	+++	++++
3	++++	+++	++++

Пример	TSLP	IL-1a	TNF-a
1	+++	++++	++++
3	++++	++++	++++

Пример	CCL2	CCL20	CCL27
1	+++	+++	+++

3	++++	++++	+++
---	------	------	-----

Пример	CXCL9
1	++++
3	++++

Расшифровка

+ EC50 > 1 мкМ

++ EC50 > 0,1 мкМ и ≤ 1 мкМ

+++ EC50 > 0,01 мкМ и ≤ 0,1 мкМ

++++ EC50 ≤ 0,01 мкМ

Предпочтительно, ингибиторы белка ВЕТ демонстрируют клеточные значения EC50 < 0,1 мкМ для одного или нескольких маркеров, относящихся к заболеванию, в стимулированных первичных кератиноцитах человека. Примеры 1 и 3 демонстрируют клеточные значения EC50 < 0,1 мкМ в стимулированных первичных кератиноцитах человека.

Клеточная активность - IL-4

Значения EC50 конкретных примеров соединений по изобретению в снижении уровней IL-4, продуцируемых CD4 + Т-клетками, активированными антителами к CD2, CD3 и CD28, были определены, как описано ниже, и сведены в Таблицу 5.

Процедура анализа

1. CD4⁺ Т-клетки выделяют из криоконсервированных моноклеарных клеток периферической крови (PBMC) человека с помощью набора EasySep™ Kit (кат. № 17952, Stemcell Technologies).
2. Гранулы, покрытые антителами CD2, CD3 и CD28 из набора для активации/расширения Т-клеток (кат No. 130-091-441, Miltenyi Biotec) добавляют к CD4⁺ Т-клеткам в соотношении частиц к клеткам 1:2.
3. CD4⁺ Т-клетки вместе с шариками высевает из расчета 2×10^5 клеток/лунку в 96-луночный планшет с круглым дном и обрабатывают различными соединениями и контролями в общем объеме 200 мкл.
4. Клетки культивируют в течение 48 часов при 37 °C, 5% CO₂.
5. Собирают супернатант и анализируют IL-4 с помощью ELISA.

Таблица 5: Значения EC50 приведенных в качестве примеров соединений изобретения. Измеряемый лекарственный ответ представляет собой снижение уровней IL-4 в CD4 + T-клетках, стимулированное антителами к CD2, CD3 и CD28.

Пример	IL-4
1	+++++
3	+++
4	+++
5	+++++
6	+++
7	+++
8	++
10	+++
18	+
20	+++
24	++
39	+
40	++
41	+++
42	++
43	++
44	++
46	+++
47	++

Расшифровка

+ EC50 > 1мкМ

++ EC50 > 0,1 мкМ и ≤ 1 мкМ

+++ EC50 > 0,01 мкМ и ≤ 0,1 мкМ

++++ EC50 ≤ 0,01 мкМ

Предпочтительно ингибиторы белка ВЕТ демонстрируют клеточные значения EC50 < 0,1 мкМ для снижения уровней IL-4. Примеры 1, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 20, 41 и 46

демонстрируют клеточные значения $EC_{50} < 0,1$ мкМ. в CD4 + Т-клетках, стимулированных шариками, покрытыми антителами CD2, CD3 и CD28 из набора для активации/расширения Т-клеток.

Данные о тканях человека - стимуляция Th2 и Th17 эксплантатов кожи человека

% Снижения приведенных ниже Примеров соединений изобретения в концентрации 2,5 мкМ в мРНК IL-4 или IL-17A в здоровой коже человека, стимулированной коктейлем смещения Th2 или Th17, определяли, как описано ниже, и заносили в Таблицу 6.

Процедура анализа

1. Свежесрезанная здоровая ткань кожи человека после абдоминопластики обезжиривается, очищается и разрезается на биопсии диаметром 7 мм.
2. Биопсии помещаются во вкладыши Transwell® так, чтобы эпидермис апикально подвергался воздействию воздуха, а дерма погружалась в среду в базальной камере.
3. Биопсии предварительно обрабатывают в течение ночи при 37 °C, 5% CO₂ с различными соединениями и контролями, добавляемыми в среду в базальной камере.
4. На следующий день содержимое базальной камеры заменяют свежей средой, содержащей тестируемое соединение и коктейль для стимуляции воспаления Th2 (фирменный коктейль Medpharm) или воспаления Th17 (смесь антител против CD3, CD28, IL-4, IFN γ и рекомбинантного IL-1 β , IL-6, IL-21, TGF- β).
5. Биопсии инкубируют при 37 °C, 5% CO₂ в течение следующих 24 часов.
6. После сбора биопсии разрезают пополам, одну половину гомогенизируют и используют для экстракции РНК стандартными методами. IL-4 или IL-17A оценивают с помощью RT-qPCR.

Таблица 6: % снижения мРНК IL-4 и IL-17A соединений 1 и 41 по изобретению при 2,5 мкМ. Измеряемый лекарственный ответ представляет собой снижение уровней мРНК IL-4 или IL-17A в здоровой коже человека, стимулированное коктейлем смещения Th2 или Th17.

Пример	IL-17	IL-4

1	+++	+++
41	+++	++

Расшифровка

+ > 25% снижения

++ > 50% снижения

+++ > 75% снижения

Предпочтительно, ингибиторы белка ВЕТ демонстрируют > 50% снижение уровней IL-4 или IL-17. Примеры 1 и 41 демонстрируют снижение > 50% в здоровой коже человека, стимулированное коктейлем смещения Th2 или Th17.

Внутренний клиренс в гепатоцитах печени человека

Ингибиторы белка ВЕТ с быстрой скоростью выведения из гепатоцитов печени человека являются многообещающими кандидатами в лекарства для местного применения. Некоторые из представленных в качестве примера соединений данного изобретения обладают быстрым клиренсом в гепатоцитах печени человека, скорость которого выражается в процентах от кровотока печени. Ниже представлены экспериментальные методы и результаты (Таблица 7).

Процедура анализа

Флаконы с криоконсервированными гепатоцитами человека, поставляемые Life Technologies, размораживали в соответствии с инструкциями производителя, и клетки ресуспендировали в среде Вильямса Е (WME), содержащей пакет добавок для поддержания клеток (CM4000, Life Technologies). Гепатоциты инкубировали в суспензии (0,5 миллиона клеток/мл) в 48-луночных планшетах для культивирования клеток без покрытия коллагеном в течение 10 минут при 37 °C, 5% CO₂. После добавления равного объема дополненного WME, содержащего 1 мкМ тестируемого соединения, аликвоту инкубационного раствора удаляли в ацетонитрил, содержащий внутренний стандарт (конечная концентрация 0,5 мкМ тестируемого соединения и плотность клеток 0,25 миллиона клеток/мл). Аналогичным образом аликвоты были удалены через 3,6,9,15,30,45,60,90 и 120 мин. Ко всем образцам добавляли 100 мкл смеси 80:20 вода: ацетонитрил, и аналитический планшет центрифугировали в течение 10 минут при комнатной температуре перед инъекцией и анализом образцов с помощью UPLC-MS/MS. Отклик (отношение площадей тестируемого соединения к внутреннему стандарту)

наносили на график в зависимости от времени с использованием модели экспоненциального затухания, из которой рассчитывали скорость исчезновения.

Таблица 7: Внутренний клиренс (%) представленных в качестве примера соединений 1-3 в гепатоцитах печени человека.

Пример	% Кровотока в печени
1	83
2	88
3	86
4	80
5	<34
6	94
7	<34
8	95
9	95
10	93
11	97
12	82
13	34
18	69
22	<34
23	38
24	45
25	38
26	<34
27	<34
28	<34
29	<34
30	<34
31	<34
32	<34
33	<34
34	<34

40	<34
41	<34
42	<34
43	38
44	34
45	86
46	89

Предпочтительно, чтобы ингибиторы белка ВЕТ для применения в качестве лекарственных средств для местного применения демонстрировали скорость внутреннего клиренса > 75% в гепатоцитах печени человека. Приводимые в качестве примеров соединения 1-4, 6, 8-12, 45 и 46 демонстрируют степень внутреннего клиренса > 75%.

Растворимость в составах для местного применения

Было показано, что примеры 1-3 и 6 данного изобретения обладают желаемой растворимостью в ряде простых составов для местного применения. Растворимость выражается в мг/мл. Ниже представлены экспериментальные методы и результаты.

Процедура анализа

Растворимость твердых приводимых в качестве примеров соединений определяли в наборе растворителей и комбинаций растворителей (транскутол, 50:50, транскутол:вода, лабразол, пропиленгликоль и 1:5:4 этанол:пропиленгликоль:вода) после уравнивания. Соответствующий объем каждой комбинации добавляли к ручному взвешиванию твердого соединения, чтобы обеспечить концентрацию 20 мг/мл. Полученную суспензию встряхивали при 1000 об/мин в течение 5 часов при 32 °C перед центрифугированием при 13000 x g в течение 10 минут для осаждения любого осадка. Раствор супернатанта удаляли и помещали во флакон для ВЭЖХ и количественно определяли с помощью ВЭЖХ-УФ по сравнению с калибровкой известной концентрации соединения в ДМСО.

Таблица 8: Растворимость приводимых в качестве примеров соединений изобретения в различных растворителях и их комбинациях. ТС - транскутол; LB - это лабразол; PG - пропиленгликоль; EtOH - этанол.

Пример	ТС	ТС:вода 1:1	LB
1	+++	++	++

2	+++	++	++
3	+++	+++	+++
6	+++	++	+++

Пример	PG	EtOH:PG:вода 1:5:4
1	++	++
2	++	-
3	+++	++
6	+++	++

Расшифровка

+ > 0.1мг/мл и ≤ 1мг/мл

++ > 1мг/мл and ≤ 10мг/мл

+++ > 10мг/мл

Предпочтительно, ингибиторы белка ВЕТ для использования в составах для местного применения проявляют растворимость состава > 1 мг/мл. Представленные в качестве примера соединения 1-3 и 6 проявляют растворимость > 1 мг/мл и в некоторых случаях > 10 мг/мл описанных составов.

Стабильность в коже человека фракция S9

Представленные в качестве примера соединения 1-3 и 6 обладают желаемой стабильностью во фракциях S9 кожи человека. Такие фракции моделируют кожу человека, и стабильность выражается как время, необходимое для того, чтобы концентрация соединения снизилась вдвое (период полураспада). Ниже представлены экспериментальные методы и результаты (Таблица 9)

Процедура анализа

Готовили инкубационную смесь, содержащую 50 мМ калий-фосфатный буфер, pH 7,4), 0,3 мг/мл S9 кожи человека (Sekisui Xenotech), НАДФН (конечная концентрация 0,8 мг/мл), UDPGA (конечная концентрация 0,16 мг/мл) и нагревали до 37 °C в течение 5 мин. Реакцию инициировали после добавления тестируемого соединения (конечная концентрация 0,5 мкМ). Немедленно, в нулевой момент времени, а затем через 3, 6, 15, 30, 60, 120 и 180 мин, аликвоту (50 мкл) инкубационной смеси удаляли и смешивали с

ацетонитрилом (100 мкл) для прекращения реакции. Внутренний стандарт добавляли ко всем образцам, образцы центрифугировали для осаждения осажденного белка, а затем планшеты герметизировали перед анализом UPLC-MS/MS с использованием Quattro Premier XE (Waters corporation, США).

Grafit (Erithacus Ltd) использовали для расчета экспоненциального затухания и, следовательно, константы скорости (k) из соотношения площади пика тестируемого соединения к внутреннему стандарту в каждый момент времени. Период полувыведения ($T_{1/2}$) каждого тестируемого соединения определяли с использованием следующего уравнения:

$$T_{1/2} = 0.693/k$$

Таблица 7: $T_{1/2}$ представленных в качестве примера соединений во фракциях S9 кожи человека.

Пример	$T_{1/2}$ (мин)
1	>120
2	>120
3	>120
6	>120

Предпочтительно, ингибиторы белка ВЕТ для использования в составах для местного применения демонстрируют значение $T_{1/2} > 120$ минут в коже человека. Представленные в качестве примера соединения 1-3 и 6 показывают значения $T_{1/2}$ во фракциях S9 кожи человека > 120 мин.

Гидролитическая стабильность в диапазоне pH

Представленные в качестве примера соединения 1-3 по изобретению стабильны в условиях, разработанных для ускорения гидролитического разложения. Стабильность выражается в % снижения через 6 дней. Ниже представлены экспериментальные методы и результаты (Таблица 8).

Процедура анализа

Для проверки гидролитической стабильности был приготовлен раствор исследуемых материалов с концентрацией 1 мг/мл в ДМСО (0,1% раствор). К 300 мкл

каждого раствора во флаконах для ВЭЖХ было добавлено 1200 мкл одного из следующих веществ:

Буфер pH 4,0 - оставить при 60 °C на 5 дней. Отбор проб $t = 0$ часов и 6 дней.

Буфер pH 5,5 - оставить при 60 °C на 5 дней. Отбор проб $t = 0$ часов и 6 дней.

Буфер pH 7,4 - оставить при 60 °C на 5 дней. Отбор проб $t = 0$ часов и 6 дней.

В каждый момент времени отбирали аликвоту 100 мкл и добавляли к 900 мкл ДМСО. Этот образец использовали для определения % разложения.

% разложения измеряли с помощью масс-спектрометра ESI с фокусом Bruker MicrOTOF II, подключенного параллельно к системе Dionex Ultimate 3000 RSLC с диодно-матричным детектором.

Таблица 8: Гидролитическая стабильность приводимых в качестве примера соединений изобретения в условиях, разработанных для ускорения гидролитического разложения, измеренная при определенных значениях pH и выраженная в % разложения.

Пример	pH 4.0 % разложения	pH 5.5 % разложения	pH 7.4 % разложения
1	0	0	0
2	15	30	0
3	0	0	0

Предпочтительно, чтобы ингибиторы белка ВЕТ разлагались <5% в условиях, разработанных для ускорения гидролитического расщепления. Приводимые в качестве примера соединения 1-3 демонстрируют разложение <5% при испытании при значении pH 7,4. Соединения 1 и 3 демонстрируют разложение <5% при всех испытанных значениях pH.

Проникновение через кожу (ячейка Франца)

Примеры 1 изобретения обладают желательными свойствами проникновения через кожу человека. Концентрации в эпидермисе кожи определяли, как описано ниже; экспериментальные методы и некоторые результаты (Таблица 9) представлены ниже.

Процедура анализа

Дозируемый раствор готовили для каждого тестируемого соединения в насыщенной концентрации в соответствующей рецептурной смеси. Положительный контроль, кофеин (конечная концентрация 10 мг/мл), был приготовлен в смеси

транскутол/вода 50:50. Теплый дегазированный физиологический раствор с фосфатным буфером (PBS) наносили в приемные камеры каждой ячейки Франца с рубашкой (1 см содержит стержень для магнитной мешалки). Кожа свиньи/человека была удалена из хранилища -80 °C и разрезана до размера (~ 2 см²) с помощью скальпеля. Затем коже давали возможность оттаять при комнатной температуре, а затем помещали в нагретый PBS на 10 мин. Затем каждый кусочек кожи сушили перед тем, как поместить его на отверстие ячейки Франца, удаляя любые образовавшиеся пузырьки. Донорскую камеру помещали на кожу и зажимали на месте. Затем на кожу наносили 10 мкл дозируемого раствора и на донорскую камеру помещали парапленку для обеспечения окклюзии. Используя шприц на 1 мл, 200 мкл раствора-приемника было удалено через рычаг для отбора проб в 96-луночный планшет с глубокими лунками, это была первая временная точка (T₀). Добавляли 200 мкл свежего нагретого буфера для замещения удаленного объема. Еще 200 мкл удаляли, как описано, в определенные моменты времени в течение 24 часов. Затем 100 мкл каждого образца удаляли в 100 мкл ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт (IS, донепезил, 4 нг/мл).

После завершения поверхность кожи протирали ватным тампоном, чтобы удалить оставшееся соединение. Затем кончики ватных палочек погружали в ДМСО для экстракции соединения. Кожу удаляли с ячейки Франца и накладывали 30 полосок ленты для удаления рогового слоя, которые помещали во флакон, содержащий известный объем ДМСО. Затем кожу помещали на нагревательный блок при температуре 70 °C на 1 минуту, после чего эпидермис постепенно отделяли от дермы с помощью скальпеля. Оставшуюся дерму вырезали из сжатой ткани таким образом, чтобы оставалась только открытая ткань, оба куска ткани взвешивали перед помещением в отдельные стеклянные флаконы и добавляли известный объем ДМСО.

Все образцы для экстракции кожи и промывки помещали на шейкер на 24 часа при комнатной температуре, после чего образцы удаляли в эппендорфы (если применимо) и центрифугировали. Супернатант удаляли и разбавляли соответствующим образом (например, 1 из 10, 100, 500 и 1000).

Калибровочную линию готовили в PBS (5000 нг/мл - 0,2 нг/мл). 100 мкл каждого добавляли к 100 мкл ацетонитрила, содержащего IS. Все образцы были количественно определены с помощью UPLC-MS/MS (Waters Xevo TQ-S).

Концентрация соединения, присутствующего в каждый момент времени, корректировалась с учетом добавления свежего буфера. Построив график зависимости концентрации соединения от времени, можно рассчитать поток J и задержку T (значения

для кофеина должны быть приблизительно равны J_{Flux} : 0,9-1,1 мкг/см/час, T_{lag} : 244-257 мин, ~ 20% дозы присутствует в приемной камере через 24 часа, баланс массы 70-90%).

Образцы экстракции кожи были скорректированы на коэффициент разбавления и объем экстракционного раствора. Количество дозы, измеренное в слоях кожи, и образцы временной точки использовались для измерения баланса масс в эксперименте.

Приводимое в качестве примера соединение не проникало через кожу (поэтому величина потока J и запаздывания T не приводится). Скорее, приводимое в качестве примера соединение присутствовало в коже в высоких концентрациях (см. Таблицу 9). Расчетный баланс массы составил 94%.

Таблица 9: Концентрация приводимых в качестве примера соединений изобретения в эпидермисе кожи свиньи/человека после 24-часового воздействия на поверхность кожи соответствующего соединения.

Пример	Эпидермальная концентрация (мкМ)
1	27

Первичная жизнеспособность клеток кератиноцитов

Определяли EC_{50} приводимых в качестве примера соединений 1 и 3 по изобретению в первичных кератиноцитах человека, стимулированных полиинозиновой: полицитидиловой кислотой. EC_{50} определяли, как описано ниже, и они представлены в Таблице 10, в которой номера соединений соответствуют номерам в примерах.

Процедура анализа

1. Посев первичных клеток кератиноцитов человека (РНК) в количестве 9000 клеток/лунку в 96-луночный планшет с плоским дном.
2. Перед обработкой клетки должны достичь слияния 90-100%, затем среду заменяют свежей средой, не содержащей гидрокортизон.
3. Клетки культивируют в течение 24 часов до стимуляции лигандом TLR (полиинозиновая кислота:полицитидиловая кислота).
4. Клетки обрабатывают 20 мкг/мл полиинозиновой: полицитидиловой кислоты в течение 48 часов в 180 мкл среды и обрабатывают различными соединениями или контролями.

6. 20 мкл голубого реагента Cell titre blue вместе со 100 мкл свежей среды добавляют непосредственно в каждую лунку и инкубируют при 37 °С (клеточный инкубатор) до тех пор, пока синий цвет не станет слегка розовым (обычно 1 час).

7. Флуоресценцию измеряют с помощью прибора Citation 3. Возбуждение: 560 нм. Эмиссия: 590 нм..

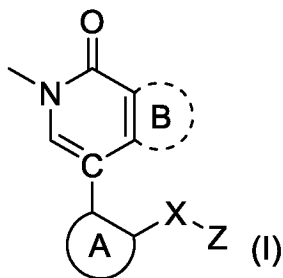
Таблица 10: Значения EC50 приводимых в качестве примера соединений по данному изобретению в первичных кератиноцитах человека.

Пример	Жизнеспособность (EC50 мкМ)
1	>10
3	>10

Предпочтительно, чтобы ингибиторы белка ВЕТ проявляли жизнеспособность клеток, значение EC50,> 1 мкМ. Приводимые в качестве примера соединения 1 и 3 демонстрируют жизнеспособность клеток, значение EC50,> 1 мкМ в первичных кератиноцитах человека.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



где кольцевая структура А представляет собой 5- или 6-членное ароматическое или гетероароматическое кольцо, необязательно замещенное по одному или нескольким атомам углерода и/или гетероатомам первым заместителем;

где каждый первый заместитель независимо выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, оксогруппы, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, C_1 - C_6 алкилола, галогена, SO_2C_1 - C_4 алкила, $NHSO_2C_1$ - C_4 алкила, SO_2C_3 - C_6 циклоалкила, $NHSO_2C_3$ - C_6 циклоалкила, SO_2C_1 - C_4 алкилола, $NHSO_2C_1$ - C_4 алкилола, C_1 - C_5 алкилокси, C_1 - C_5 алкиламино, SO_2NH_2 , $CONH_2$, $CONHC_1$ - C_4 алкила, $NHCOC_1$ - C_4 алкила, $NHSO_2N(C_1-C_4алкил)_2$, C_1 - C_6 фторалкила, SO_2C_1 - C_4 фторалкила, $NHSO_2C_1$ - C_4 фторалкила, C_1 - C_5 фторалкилокси и C_1 - C_5 фторалкиламино;

X представляет собой O, CR_2 , NR' или S, где R индивидуально выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_4 алкила и галогена, и R' выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила и H;

Z представляет собой 5- или 6-членное ароматическое или гетероароматическое кольцо, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, $CR^A R^B R^C$, C_2 - C_5 оксациклоалкил, C_2 - C_5 азациклоалкил или морфолинил, необязательно замещенный у одного или нескольких атомов углерода и/или гетероатомов вторым заместителем;

где R^A представляет собой C_3 - C_5 циклоалкил, R^B представляет собой C_3 - C_5 циклоалкил, метил или этил и R^C представляет собой OH; и

каждый второй заместитель независимо выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, галогена, C_1 - C_5 алкилокси, C_1 - C_5 алкиламино, оксогруппы, цианогруппы, C_1 - C_6 фторалкила, C_1 - C_5 фторалкилокси и C_1 - C_5 фторалкиламино;

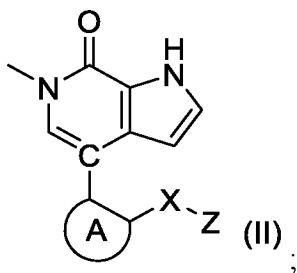
кольцевая структура В необязательно присутствует; причем, когда кольцевая структура В присутствует, она представляет собой необязательно замещенный пиррол, связанный таким образом, что С находится в положении 4 относительно NH; при этом пиррол необязательно замещен в положении 2 третьим заместителем;

причем, третий заместитель выбран из группы, состоящей из $CONHC_1$ - C_4 алкила, $CONH_2$, $CONHC_1$ - C_6 фторалкила, $CONHC_3$ - C_6 циклоалкила, необязательно замещенного у

одного или нескольких атомов углерода метилом или этилом; $\text{CONHC}_3\text{-C}_5\text{циклофторалкила}$, необязательно замещенного у одного или нескольких атомов углерода метилом или этилом, $\text{NHCOC}_1\text{-C}_4\text{алкила}$ и $\text{NHCOC}_1\text{-C}_4\text{-фторалкила}$;

при условии, что, когда А является 6-членным, он замещен, по меньшей мере, один раз гидрокси- или оксогруппой.

2 Соединение по п. 1, где соединение имеет формулу (II):



где А, Х и Z являются такими, как определено для формулы (I).

3. Соединение по п. 1 или п. 2, где А выбран из группы, состоящей из бензола, пиридина, тиазола, пиридона, пиразола, имидазола и 1,2,4-триазола, необязательно замещенного у одного или нескольких атомов углерода и/или гетероатомов первым заместителем.

4. Соединение по п. 3, где пиридон представляет собой 2-пиридон.

5. Соединение по п. 4, где углерод 2-пиридона в положении 3 связан с Х, а углерод 2-пиридона в положении 4 связан с С; или углерод 2-пиридона в положении 5 связан с Х, а углерод 2-пиридона в положении 4 связан с С.

6. Соединение по любому из пп. 3-5, где углерод тиазола в положении 4 связан с С, а углерод тиазола в положении 5 связан с Х.

7. Соединение по любому из пп. 3-6, где углерод пиразола в положении 5 связан с С, а азот пиразола в положении 1 связан с Х.

8. Соединение по любому из пп. 3-7, где углерод имидазола в положении 2 связан с С, а азот в положении 1 связан с Х.

9. Соединение по любому из пп. 3-8, где углерод 1,2,4-триазола в положении 5 связан с С, а азот в положении 1 связан с Х.

10. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где каждый первый заместитель независимо выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, оксогруппы, метила и галогена.

11. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R индивидуально выбран из группы, состоящей из H, метила и фтора, и R' представляет собой метил.

12. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где X представляет собой O.

13. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где Z представляет собой 5- или 6-членное ароматическое или гетероароматическое кольцо, C₁-C₆алкил или C₃-C₆циклоалкил, необязательно замещенный на одном или нескольких атомах углерода или гетероатомах вторым заместителем.

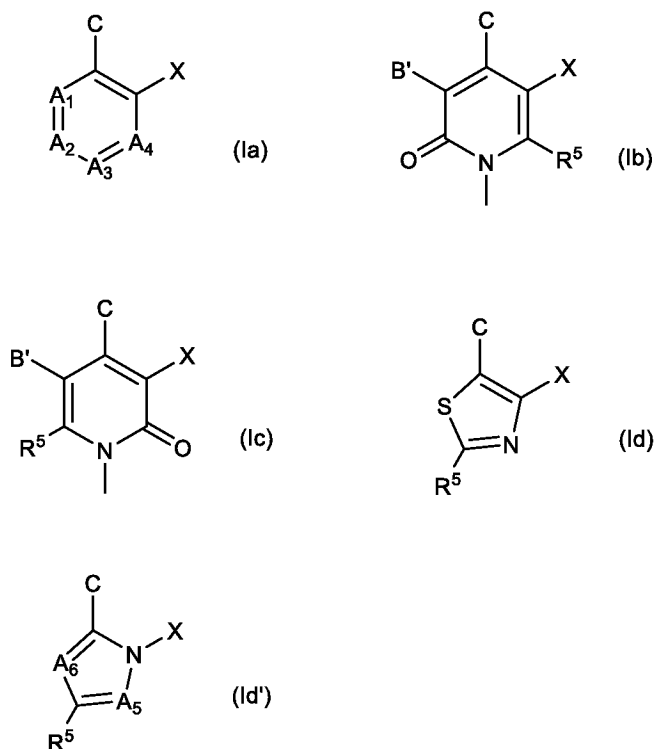
14. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где Z представляет собой 6-членное ароматическое или гетероароматическое кольцо, C₁-C₆алкил или C₃-C₆циклоалкил, необязательно замещенный на одном или нескольких атомах углерода или гетероатомах вторым заместителем.

15. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где Z представляет собой фенильное или пиридиальное кольцо, необязательно замещенное у одного или нескольких атомов углерода и/или азота вторым заместителем

16. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где каждый второй заместитель независимо выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, C₁-C₄алкила и галогена.

17. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где каждый второй заместитель представляет собой любой один или комбинацию гидроксигруппы, метила и фтора.

18. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где C-A-X формулы (I) представляет собой любую из формул (Ia), (Ib), (Ic), (Id) или (Id'):



где A₁ представляет собой CR¹ или N, A₂ представляет собой CR² или N, A₃ представляет собой CR³ или N, A₄ представляет собой CR⁴, A₅ представляет собой CR⁵ или N and A₆ представляет собой CR⁵ или N;

R¹ представляет собой H или гидрокси;

R² представляет собой H, гидрокси, C₁-C₆алкил, C₃-C₆циклоалкил, галоген, SO₂C₁-C₄алкил, NHSO₂C₁-C₄алкил, SO₂C₃-C₆циклоалкил, NHSO₂C₃-C₆циклоалкил, C₁-C₅алкилокси или C₁-C₅алкиламино;

R³ и R⁴ независимо выбраны из группы, состоящей из H, гидрокси, C₁-C₆алкила, C₃-C₆циклоалкила, галогена, C₁-C₅алкилокси или C₁-C₅алкиламино;

при условии, что по меньшей мере один из R¹, R², R³ или R⁴ представляет собой гидрокси;

B' представляет собой H или гидрокси; и

R⁵ представляет собой либо H, либо первый заместитель, определенный выше.

19. Соединение по п. 18, где R² представляет собой H, C₁-C₃алкил, галоген, SO₂C₁-C₄алкил или NHSO₂C₁-C₄алкил; и R³ и R⁴ независимо выбраны из группы, состоящей из H, гидрокси, C₁-C₃алкила и галогена.

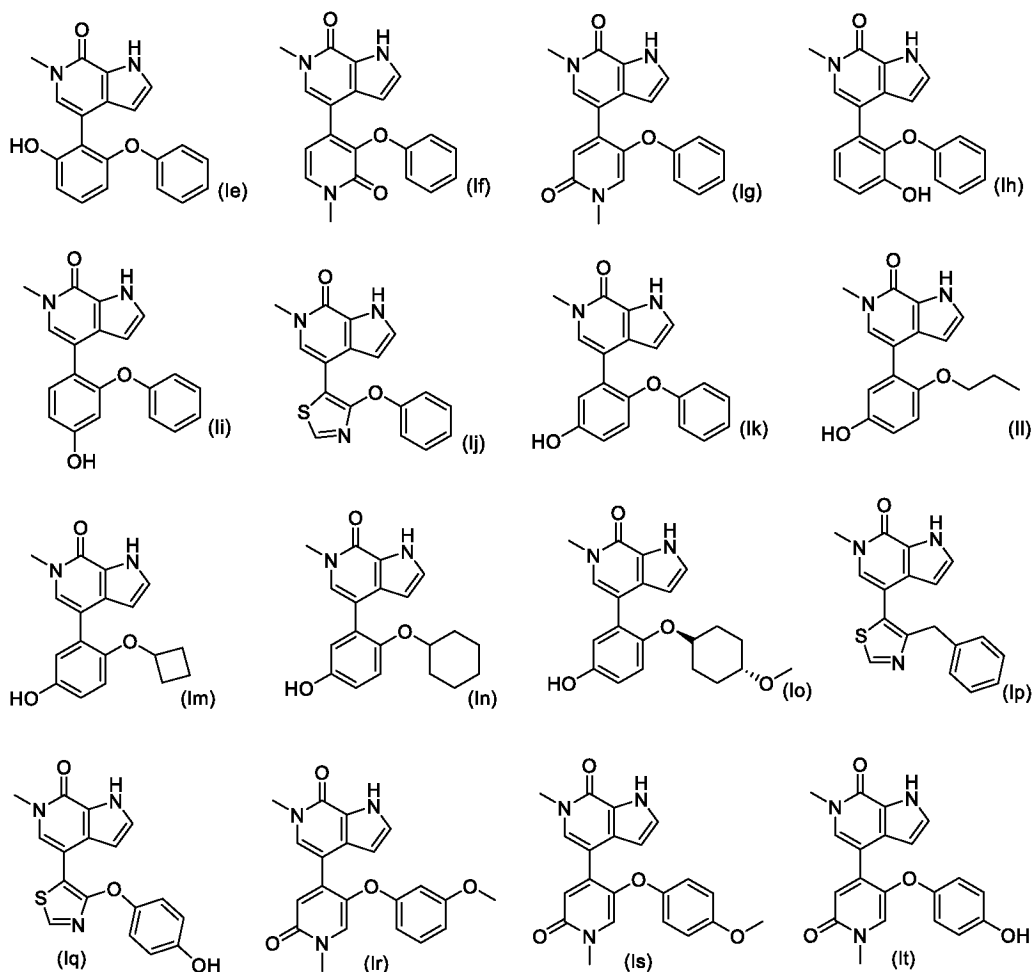
20. Соединение по п. 18 или п. 19, где, когда CAX представлен формулой (Ia), Z представляет собой фенильное кольцо, необязательно замещенное у одного или нескольких атомов углерода вторым заместителем; и когда CAX представлен любой из

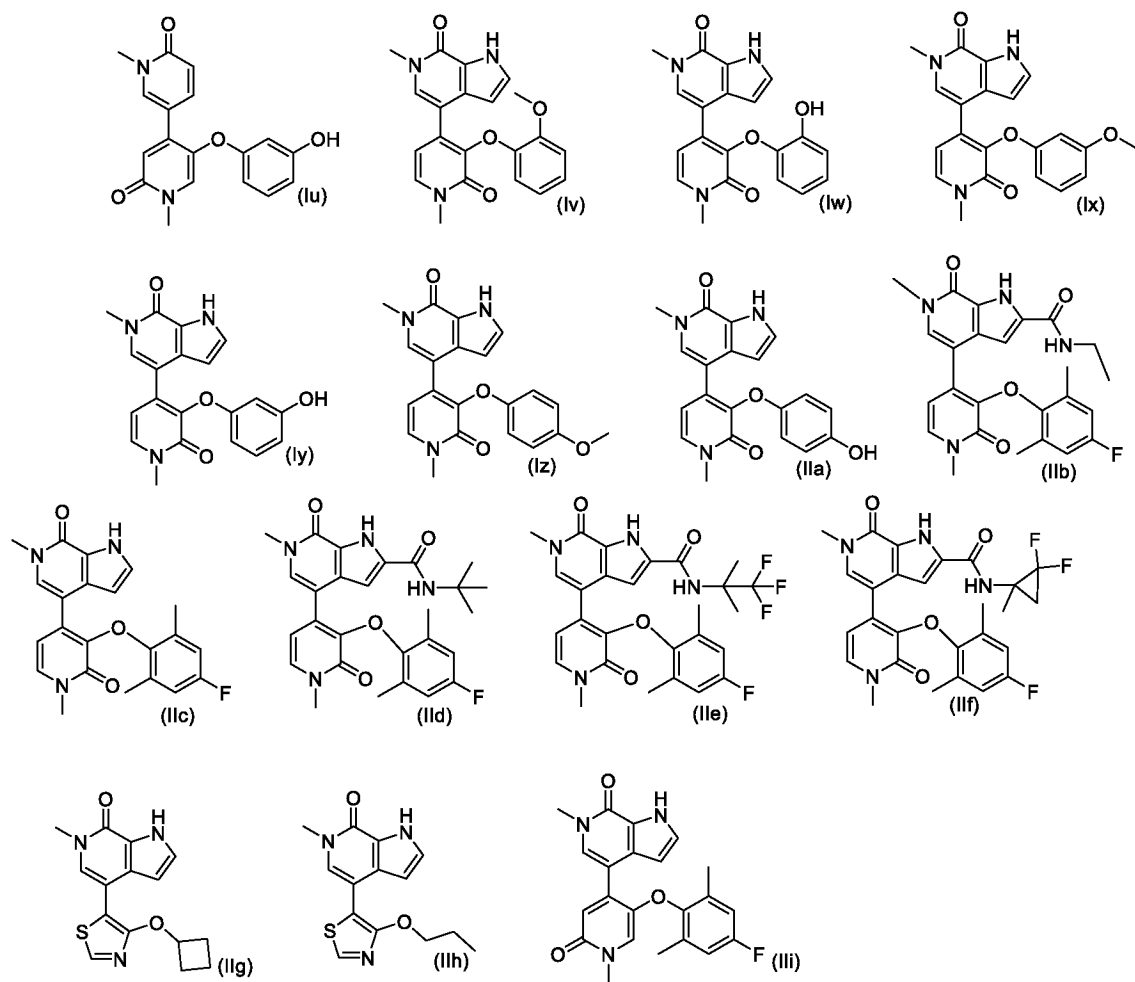
формул (Ib), (Ic), (Id) и (Id'), Z представляет собой фенильное или пиридинильное кольцо, необязательно замещенное у одного или нескольких атомов углерода и/или азота вторым заместителем.

21. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где галоген представляет собой фтор или хлор.

22. Соединение по п. 18 или п. 19, где когда СAХ представлен формулой (Ia), Z представляет собой незамещенное фенильное кольцо; и когда СAХ представлен любой из формул (Ib), (Ic), (Id) и (Id'), Z представляет собой фенильное или пиридинильное кольцо, необязательно замещенное у одного или нескольких атомов углерода и/или азота вторым заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксигруппы, метила, фтора и хлора.

23. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой любую из формул (Ie) - (Ite):





24. Соединение по любому из пп. 1-23 в форме фармацевтически приемлемой соли.

25. Фармацевтическая композиция, содержащая любое одно или комбинацию соединений по любому из пп. 1-24, в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми наполнителями.

26. Соединение по любому из пп. 1-24 или фармацевтическая композиция по п.25 для применения в качестве лекарственного средства.

27. Соединение по любому из пп. 1-24 или фармацевтическая композиция по п. 25 для применения в способе лечения или профилактики воспалительных заболеваний кожи, респираторных заболеваний, желудочно-кишечных заболеваний, заболеваний глаз, рака, ревматических заболеваний, демиелинизирующих заболеваний и фиброзирующих заболеваний.

28. Соединение или композиция для применения по п. 27, отличающаяся тем, что применение осуществляется в способе лечения или профилактики воспаления или рака кишечника, кожи или легких.

29. Соединение по любому из пп. 1-24 или фармацевтическая композиция по п.25 для применения для ингибирования бромодомена и экстра-терминальных белков.

30. Способ лечения или профилактики воспалительных заболеваний кожи, респираторных заболеваний, желудочно-кишечных заболеваний, заболеваний глаз, рака, ревматических заболеваний, демиелинизирующих заболеваний и фиброзирующих заболеваний, причем указанный способ включает введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-24, или фармацевтической композиции по п. 25.

31. Способ по п. 30, отличающийся тем, что способ предназначен для лечения или профилактики фиброза, воспаления или рака кишечника, кожи или легких.

32. Способ ингибирования активности бромодомена и экстра-терминального белка у субъекта, причем указанный способ включает введение субъекту эффективного количества соединения по пп. 1-24, или фармацевтической композиции по п. 25.