

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **042674**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.03.13

(21) Номер заявки
202092013

(22) Дата подачи заявки
2018.10.25

(51) Int. Cl. **C07D 401/14** (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)

(54) **ПИРИДИНКАРБОНИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ И ИХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ TRPC6**

(31) **62/577,883; 62/628,313**

(32) **2017.10.27; 2018.02.09**

(33) **US**

(43) **2021.02.26**

(62) **202091047; 2018.10.25**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE);
ХАЙДРА БАЙОСАЙЕНСИЗ, ЭлЭлСи
(US)**

(72) Изобретатель:
**Буйссу Тьерри, Готтшлинг Дирк,
Хайне Никлас (DE), Смит Кинан
Лана Луиз, Лоу Майкл Д., Разави
Хоссейн, Сарко Кристофер Роланд
(US), Сарпренант Саймон (CA),
Такахаси Хиденори, Тернер Майкл
Роберт, Ву Синьюань (US)**

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

(56) EP-A1-1396487
WO-A1-2016138114
WO-A1-2014191336

(57) Изобретение относится к конкретным соединениям и их фармацевтически приемлемым солям. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, включающим эти соединения, и применению этих соединений в лечении заболеваний и расстройств, которые можно облегчить путем ингибирования ионного канала транзитного рецепторного потенциала C6 (TRPC6).

B1**042674****042674****B1**

Область, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим соединениям, композициям и способам для лечения сердечных и респираторных состояний, заболеваний почек, заболеваний печени, мышечной дистрофии, фиброзных расстройств, боли, ишемии или ишемического реперфузионного повреждения и рака, а также ингибирования ионного канала транзитного рецепторного потенциала C6 (TRPC6).

Предпосылки создания изобретения

Различные белки ионных каналов существуют для опосредования потока ионов через клеточные мембраны. Подходящая экспрессия и функция белков ионных каналов необходима для поддержания клеточной функции, внутриклеточной коммуникации и т.п. Важным аспектом достижения клеточного гомеостаза является поддержание соответствующих концентраций ионов в различных типах клеток в процессе развития и в ответ на различные стимулы. Большое количество различных типов ионных каналов действуют для поддержания клеточного гомеостаза, перемещая ионы в клетки и из клеток через плазматическую мембрану и в клетках, путем перемещения ионов через мембраны внутриклеточных органелл, включая, например, эндоплазматический ретикулум, саркоплазматический ретикулум, митохондрии и эндоцитарные органеллы, включая эндосомы и лизосомы. Целый ряд заболеваний являются результатом дисрегуляции мембранного потенциала или аберрантная транспортировка кальция. Учитывая принципиальную важность ионных каналов в модуляции мембранного потенциала и потока ионов в клетках, идентификация средств, которые могут промотировать или ингибировать конкретные ионные каналы, представляет большой интерес в качестве исследовательских инструментов и в качестве возможных терапевтических средств.

Одним таким каналом является канал транзитного рецепторного потенциала C6 (TRPC6). TRPC6 относится к более крупному семейству TRP ионных каналов (см. Desai et al., 2005, Eur. J. Physiol. 451:11-18; Clapham et al., 2001, Nat. Neurosci. 2:387-396; Clapham, 2003, Nature, 426:517-524; Clapham et al., 2002, IUPHAR Compendium). TRPC6 представляет собой проницаемый для кальция канал, в частности, неселективный кальций-проницаемый катионный канал. Помимо кальциевых ионов, TRPC6 каналы проницаемы для других катионов, например натрия. Таким образом, TRPC6 каналы модулируют не только концентрацию внутриклеточного кальция, но также мембранный потенциал путем модуляции потока катионов, включая кальциевые и натриевые ионы. Хотя неселективные катионные каналы, такие как TRPC6, модулируют, среди прочего, поток кальциевых ионов, они механистически отличны от потенциал-зависимых кальциевых каналов. Как правило, потенциал-зависимые кальциевые каналы отвечают на деполяризацию разности потенциалов через мембрану и могут открываться, обеспечивая возможность притока кальция из внеклеточной среды и быстрого повышения уровней или концентраций внутриклеточного кальция. В отличие от этого, неселективные катионные каналы, такие как TRPC6, как правило, являются зависимыми от сигнальной трансдукции, имеют длительное действие и приводят к менее быстрым изменениям концентрации ионов. Они демонстрируют повышенную активность в ответ на продукцию вторичного мессенджера, диацилглицерина (Hofmann et al., 1999). Кроме того, TRPC6 может отвечать на изменения давления. Эти механистические различия сопровождаются структурными различиями между потенциал-зависимыми и проницаемыми для катионов каналами. Таким образом, хотя многие различные каналы обладают действием, регулирующим поток ионов и мембранный потенциал в различных типах клеток и в ответ на различные стимулы, важно понимать существенные структурные, функциональные и механистические различия между различными классами ионных каналов.

Функция TRPC6 связана, помимо прочего, с модуляцией мышечного тонуса. TRPC6 на высоком уровне экспрессируется в клетках гладких мышц, клетках гладких мышц сосудов, кардиомиоцитах, легочных артериях, аорте, сердце, печени, головном мозге и почках. Экспрессия TRPC6, наряду с экспериментами, проведенными на нокаутированных мышах и клетках в культуре, позволяют предположить, что TRPC6 может служить полезной мишенью для лечения гипертензии и других сердечных и сосудистых состояний, преэклампсии.

Мутация в человеческом TRPC6 канале может вызывать очаговый сегментарный гломерулосклероз (FSGS) (Winn et al., 2005, Reiser et al., 2005). Эти мутации, которые, согласно сообщениям, являются мутациями с приобретением функции (Reiser et al., 2005), достаточны для индукции заболевания. Кроме того, повышенная экспрессия TRPC6 ассоциируется с нефротическим синдромом, липоидным нефрозом и диабетической нефропатией (Moller et al., 2006, Ilatovskaya et al., 2013, Thilo et al., 2011) или другими заболеваниями почек.

Учитывая его экспрессию и то, что он вовлечен в передачу сигналов TGF- β , также считают, что TRPC6 имеет важное значение при респираторных заболеваниях, рестенозе, заболеваниях печени, мышечной дистрофии, фиброзных расстройствах, боли, ишемии и ишемическом реперфузионном повреждении и некоторых формах рака.

Yue et al. изучали роль TRPC6 каналов в опосредовании пролиферации клеток гладких мышц легочной артерии, что может привести к идиопатической легочной артериальной гипертензии (ИПАХ). Гипертрофия медиального слоя сосудов легких, вызываемая чрезмерной пролиферацией клеток гладких мышц легочной артерии (PASMC), является основной причиной повышенного сопротивления легочных сосудов у пациентов с ИПАХ. Авторы обнаружили, что TRPC6 был высокоэкспрессирован, а TRPC3 был

минимально экспрессирован в PASMC из здоровой легочной ткани. Однако в ткани легких пациентов с ИПАН экспрессия мРНК и белка TRPC3 и TRPC6 была значительно повышена по сравнению с их экспрессией у нормотензивных пациентов. Кроме того, пролиферация клеток PASMC, полученных от пациентов с ИПАН, была заметно снижена после инкубации с миРНК TRPC6. На основании этих результатов авторы пришли к выводу, что TRPC6 может играть важную роль в опосредовании правильной пролиферации PASMC и что нарушение регуляции TRPC6 может приводить к усилению пролиферации PASMC и гипертрофии медиального слоя сосудов легких, наблюдаемой у пациентов с ИПАН (Yu et al., 2004, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 101(38):13861-6). Дополнительным подтверждением является наблюдение, что у пациентов с ИПАН частота однонуклеотидного полиморфизма в промоторе TRPC6, который увеличивает экспрессию, была значительно выше, чем у здоровых субъектов (Yue et al., 2009, *Circulation*, 119:2313-22).

Дополнительные доказательства, свидетельствующие о нарушении регуляции TRPC6 при ИПАН, получены при исследовании бозентана, двойного блокатора рецепторов эндотелина, который клинически использовался для лечения ИПАН. Этот ингибитор уменьшает пролиферацию PASMC, но механизм, посредством которого это происходит, неясен. Интересно, что бозентан уменьшает пролиферацию PASMC, а также снижает экспрессию TRPC6 в легочной ткани пациентов с ИПАН (Kunichika et al., 2004, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 170(10):1101-7).

Хроническое воздействие сигаретного дыма (CS) на крыс приводило к увеличению экспрессии мРНК и белка TRPC6 в дистальных легочных артериях, и аналогичные эффекты наблюдались при использовании PASMC *in vitro*. Обработка никотином культивируемых крысиных PASMC усиливала экспрессию TRPC6 и повышала уровни внутриклеточного кальция, оба этих показателя снижались путем сайленсинга миРНК TRPC6 (Wang et al., 2014, *Am. Physiol. Cell Physiol.* 306:C364-73). Эти результаты указывают на роль TRPC6 в CS-индуцированном повреждении легких.

Данные подтверждают роль TRPC6 в дополнительных легочных расстройствах. Было обнаружено, что в альвеолярных макрофагах пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) экспрессия TRPC6 повышена по сравнению с контрольной группой (Finney-Hayward et al., 2010, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 43:296-304). В эпителиальных клетках муковисцидоза человека TRPC6-опосредованный приток кальция аномально увеличивается и может способствовать гиперсекреции слизи. миРНК-TRPC6 может уменьшать этот аномальный приток кальция (Antigny et al. 2011, *Am. J. Resp. Cell Mol. Biol.*, 44:83-90). В фибробластах легких мыши профибротическая активность PDGF зависит от активации TRPC6, что позволяет предположить, что ингибирование TRPC6 могло бы уменьшить фиброз легких (Lei et al., 2014, *Biomaterials*, 35:2868-77). Роль TRPC6 в функции легочных эндотелиальных клеток была продемонстрирована на мышинных легочных моделях с индуцированным ишемией/реперфузией отеком и липополисахарид-индуцированным воспалением, при котором дефицит TRPC6 был способен снижать острое повреждение легких путем сохранения эндотелиальной барьерной функции (Weissmann et al., 2011, *Nat. Comm.*, 3:649-58 и Tauseef et al., 2012, *J. Exp. Med.* 209:1953-68).

Недавние исследования также указывают на роль TRPC6 в других сердечных заболеваниях, включая сердечную гипертрофию. Сердца пациентов с дилатационной кардиомиопатией имеют повышенную экспрессию мРНК TRPC6 по сравнению с нормальными сердцами (Kuwahara et al., 2006, *J. Clin. Invest.* 116:3114-26). В мышинных моделях гипертрофии сердца уровни мРНК TRPC6 в сердце повышаются вследствие перегрузки давлением (Kuwahara et al., 2006, *J. Clin. Invest.* 116:3114-26), длительного лечения изопротеренолом (Xie et al., 2012, *Nat. Commun.* 3:1238) и уремической кардиомиопатии, индуцированной частичной нефрэктомией (Xie et al., 2015, *J. Am. Soc. Nephrol.* 26:1150-60). Кроме того, специфическая для сердца сверхэкспрессия TRPC6 в кардиомиоцитах трансгенных мышей индуцировала гипертрофию сердца и преждевременную смерть (Kuwahara et al., 2006, *J. Clin. Invest.* 116:3114-26).

Wu et al. обнаружили, что трансгенные мыши, экспрессирующие доминантно-отрицательный TRPC6 кардиоспецифическим образом, имели ослабленный гипертрофический ответ сердца после инфузии нейроэндокринных агонистов или моделирования перегрузки давлением, что указывает на то, что TRPC6 является компонентом канальных комплексов, которые являются важными медиаторами гипертрофии (Wu et al., 2010, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 107:7000-05). Низкомолекулярные лекарственные средства, нацеленные на TRPC6, также недавно начали подавать надежды, что касается лечения сердечных заболеваний. Например, Seo et al. продемонстрировали, что антагонисты TRPC6 и TRPC3 (GSK2332255B и GSK833503A) демонстрируют дозозависимое ингибирование передачи сигналов клеточной гипертрофии в миоцитах сердца новорожденных и взрослых (Seo et al., 2014, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 111:1551-1556). Подобным образом, TRPC6-дефицитные мыши были защищены от изопротеренол-индуцированной гипертрофии сердца (Xie et al., 2012, *Nat. Commun.* 3:1238).

Снижение активности TRPC6 может быть полезным для лечения сердечнососудистых заболеваний. *In vitro*, атеропротекторное напряжение сдвига индуцирует повышение уровней мРНК TRPC6 в эндотелиальных клетках сосудов человека (EC) по сравнению с условиями атеропротекторного потока (Thilo, et al., 2012, *Hypertension*, 59:1232-40). Миграция EC важна для заживления после повреждения артерии, и лизофосфатидилхолин-опосредованное ингибирование миграции EC предотвращалось *in vitro* в клетках мышей с дефицитом TRPC6. Кроме того, диета с высоким содержанием холестерина в сочетании с повреждением сонной артерии не нарушала заживление у мышей с дефицитом TRPC6 по сравнению с кон-

трольными животными дикого типа (Rosembaum et al., 2015, *J. Vasc. Surg.* 62:1040-47 и Chaudhuri et al., 2008, *Mol. Biol. Cell*, 19:3203-11). Подобным образом, индуцированное баллонной дилатацией повреждение внутренних грудных артерий человека *ex vivo* приводило к повышенным уровням мРНК TRPC6 по сравнению с недилатированными артериями (Bergdahl et al., 2005, *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 288:C872-80). Апоптоз эндотелиальных клеток вовлечен в инициацию и прогрессирование атеросклеротических поражений, и было показано, что индуцированный окисленными липопротеинами низкой плотности апоптоз ЕС аорты человека зависит от TRPC6 (Zhang et al., 2015, *Sci. Rep.* 5:9401-10). В крысиной модели ишемии переднего мозга уровни мРНК TRPC6 были повышены в сосудах SMC и коррелировали с уменьшением мозгового кровотока (Johannson et al., 2015, *Acta Physiol.* 214:376-89).

Исследования, проведенные Reiser, Winn и Schlöndorff, идентифицировали мутации в TRPC6 у пациентов как являющиеся причиной при FSGS (Reiser et al., 2005, *Nature Genet.* 37:739-744; Winn et al., 2005, *Science*, 308:1801-1804; Schlöndorff et al., 2009, *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 296:C558-69). Последующие исследования выявили дополнительные мутации TRPC6, связанные со стероид-резистентным нефротическим синдромом (C. Sadowski et al., 2014, *J. Am. Soc. Nephrol.* 26:1279-89). Дальнейшие исследования показали, что TRPC6 важен для нормальной функции подоцитов, контролируя приток кальция и ядерный фактор активации активированных Т-клеток, где повышенный ток через канал связан с повреждением почек и индукцией протеинурии (Moller et al., 2007, *J. Am. Soc. Nephrol.* 18:29-36 и Schlöndorff et al., 2009, *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 296:C558-69). В дополнение к мутациям приобретения функции было показано, что экспрессия TRPC6 повышена при хронических заболеваниях почек человека, включая FSGS, липоидный нефроз, мембранный гломерулонефрит и диабетическую нефропатию (Moller et al., 2007, *J. Am. Soc. Nephrol.* 18:29-36 и Thilo et al., 2011, *Nephrol. Dial. Transplant.* 27:921-9), а также в мышинной модели повреждения подоцитов (Moller et al., 2007, *J. Am. Soc. Nephrol.* 18:29-36). Было показано, что у мышей с дефицитом TRPC6 наблюдается пониженный ангиотензин II (Ang II)-индуцированная альбуминурия, (Eckel et al., 2011, *J. Am. Soc. Nephrol.* 22:526-35), тогда как специфическая для трансгенных подоцитов экспрессия мутаций человеческого GoF у мышей вызывает альбуминурию и поражения клубочков (Krall et al., 2010, *PLoS ONE*, e12859 и Canales et al., 2015, *Brit. J. Medicine Med. Res.* 5:1198-1212). Следовательно, ингибирование TRPC6 может быть полезным при лечении хронических заболеваний почек. Эти данные не только позволяют предположить, что TRPC6 обычно функционирует для поддержания нормальной функции почек, но также указывают на то, что TRPC6 является специфической причиной по меньшей мере некоторых случаев FSGS. Исходя из вероятной роли TRPC6 в функции почек, соединения-ингибиторы TRPC6 можно использовать для лечения или облегчения хронических почечных заболеваний или состояний, вызванных (полностью или частично) дисфункцией TRPC6. Кроме того, соединения-ингибиторы TRPC6 можно использовать для лечения или облегчения симптомов заболеваний почек (например, гипертензии, протеинурии и т.д.), независимо от причины заболевания.

TRPC6 экспрессируется в миометрии и плаценте во время беременности (Ku et al., 2006, *J. Soc. Gynecol. Investig.* 13:217-225; Clarkson et al., 2003, *J. Physiol.* 550:515-528). Как таковой, TRPC6 может способствовать поддержанию правильного миогенного тонуса в плаценте и/или поддержанию подходящего внутриутробного и материнского артериального давления во время беременности.

Недавно появились данные, свидетельствующие о причастности TRPC6 к определенным формам рака. Несколько групп установили, что экспрессия TRPC6 повышена в клетках, взятых у пациентов с мультиформной глиобластомой, наиболее частым и неизлечимым типом рака головного мозга (Chigurupati, et al., 2010, *Cancer Res.*, 70:418-427; Ding et al., 2010, *J. Natl. Cancer Inst.* 102:1052-1068). Аналогично, Ding et al. обнаружили повышенные уровни TRPC6 в клетках глиомы человека, и ингибирование TRPC6 фармакологически или при помощи доминантно-негативного мутанта подавляло рост клеток *in vitro*. В двух моделях ксенотрансплантата глиом человека лентивирус-опосредованная экспрессия доминантно-негативного TRPC6 в опухолевых клетках перед подкожной или интракраниальной имплантацией уменьшала объем опухоли по сравнению с контролями (Ding et al., *J. Natl. Cancer Inst.* 2010, 102, 1052-1068). Также было обнаружено, что повышенные уровни TRPC6 связаны с раком шейки матки (Wan et al., 2012 *Onco Targets Ther* 5:171-176), раком молочной железы (Dhennin-Duthille et al., 2011, *Cell Physiol. Biochem.* 28:813-822), почечно-клеточной карциномой (Song et al., 2013, *Mol. Biol. Rep.* 40:5115-5122), плоскоклеточной карциномой головы и шеи (de Quiros, et al., 2013, *BMC Cancer*, 13:116-127) и плоскоклеточной карциномой пищевода (Zhang et al., 2013, *Med. Oncol.* 30:607), среди прочих. В клетках гепатоцеллюлярной карциномы было продемонстрировано, что доксорубин, гипоксия и ионизирующее излучение увеличивают экспрессию мРНК TRPC6, и что TRPC6 обнаруживается на более высоких уровнях в тканях опухоли, чем в не вовлеченных тканях. Повышенный уровень TRPC6 был связан с лекарственной резистентностью, которая была снижена путем сайленсинга РНК TRPC6 *in vitro*. Лентивирусная доставка TRPC6-специфической короткой шпилечной РНК в опухолевые клетки Huh7 перед имплантацией в мышинной модели подкожного ксенотрансплантата снижала рост опухоли и сенситивизировала опухоли к доксорубину (Wen et al., 2016, *Sci. Rep.* 6:23269). Эти результаты показывают, что TRPC6 может быть многообещающей терапевтической мишенью для лечения рака.

Заболевания печени, включая неалкогольный стеатогепатит, можно лечить путем снижения активности TRPC6. Гипоксия увеличивала экспрессию TRPC6 в линии звездчатых клеток печени человека по

сравнению с нормоксическими условиями. При использовании этих клеток сайленсинг РНК TRPC6 приводил к даун-регуляции транскриптов для альфа-актина гладких мышц и коллагена 1A1, которые оба связаны с фиброзом, в ответ на гипоксию (Iyer et al., 2015, *Exp. Cell Res.* 336:66-75).

Ингибирование TRPC6 может принести пользу пациентам с мышечной дистрофией Дюшенна (DMD). В *mdx/utrn^{+/+}* модели DMD с использованием выделенных кардиомиоцитов дефицит TRPC6 восстанавливал стресс-стимулированную сократительную способность и транзиторный ответ кальция до нормальных уровней по сравнению с мышцами, имеющими ген TRPC6 дикого типа, что дает основание предположить, что ингибирование TRPC6 сохранит сердечную функцию у пациентов с DMD (Seo et al., 2014, *Circ. Res.* 114:823-32).

Фиброзные расстройства можно лечить ингибиторами TRPC6. Сверхэкспрессия TRPC6 индуцировала активацию миофибробластов, тогда как делеция TRPC6 снижала трансформацию миофибробластов, индуцированную трансформирующим фактором роста бета. Кроме того, мыши с дефицитом TRPC6 продемонстрировали снижение заживления кожных и сердечных ран (Davis et al., 2012, *Dev. Cell*, 23:705-15).

Ингибиторы TRPC6 могут быть полезны для лечения боли. Спинальная доставка антисмысловых олигонуклеотидов TRPC6 снижала гипералгезию, индуцированную механическими, гипотоническими и термическими стимулами, в доклинических моделях боли (Alessandri-Haber et al., 2009, *J. Neurosci.* 29:6217-28).

Модуляция функции TRPC6 обеспечивает средства для модуляции гомеостаза кальция, гомеостаза натрия, внутриклеточных уровней кальция, поляризации мембран (мембранный потенциал покоя) и/или уровней катионов в клетке. Соединения, которые могут модулировать одну или несколько функций TRPC6, полезны во многих аспектах, включая, но не ограничиваясь этим, поддержание гомеостаза кальция; поддержание гомеостаза натрия; модуляцию уровней внутриклеточного кальция; модуляцию мембранной поляризации (мембранного потенциала); модуляцию уровней катионов; и/или лечение или профилактику заболеваний, расстройств или состояний, связанных с гомеостазом кальция, гомеостазом натрия, дисгомеостазом кальция или натрия или мембранной поляризацией/гиперполяризацией (включая гипо- и гипервозбудимость), и/или лечение или профилактику заболеваний, расстройств или состояний, связанных с регуляцией или дисрегуляцией экспрессии или функции TRPC6.

Существует потребность в высокоселективных антагонистах TRPC6 для лечения заболеваний или расстройств, которые можно облегчить путем модуляции TRPC6.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение обеспечивает новые соединения, которые модулируют TRPC6 и, таким образом, являются полезными для лечения ряда заболеваний и расстройств, которые можно облегчить путем модуляции TRPC6, включая гипертензию, преэклампсию, рестеноз, сердечное или респираторное состояние, заболевание почек, заболевание печени, мышечную дистрофию, фиброзные расстройства, боль, ишемию или ишемическое реперфузионное повреждение и рак. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, включающим эти соединения, к способам применения этих соединений в лечении различных заболеваний и расстройств, к способам получения этих соединений и к промежуточным соединениям, полезным в этих способах.

В одном варианте осуществления (вариант осуществления 1) изобретение относится к соединениям, выбранным из группы, состоящей из:

- [4-(6-Амино-4-метил-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-фторфенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанона,
- [4-(6-Амино-4-метил-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанона,
- [4-(6-Амино-4-метокси-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-фторфенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанона,
- [4-(6-Амино-4-метокси-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(4-трифторметил-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанона,
- [4-(6-Амино-4-метокси-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(4-метокси-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанона,
- [4-(6-Амино-4-этокси-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(фенокси)-пиридин-2-ил]-метанона,
- 5-Этокси-6-(1-{4-метокси-5-[4-(трифторметил)фенокси]пиридин-2-карбонил}пиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин, и
- 6-(1-{4-Метокси-5-[4-(трифторметил)фенокси]пиридин-2-карбонил}пиперидин-4-ил)-5-метилпиридазин-3-амин.

В другом варианте осуществления (вариант осуществления 2) изобретение относится к фармацевтически приемлемой соли соединения в соответствии с вариантом осуществления 1, описанным выше.

В другом варианте осуществления (вариант осуществления 3) изобретение относится к фармацев-

тической композиции, включающей любое из соединений в соответствии с вариантом осуществления 1, описанным выше, или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с вариантом осуществления 2, описанным выше, и, необязательно, фармацевтически приемлемый наполнитель.

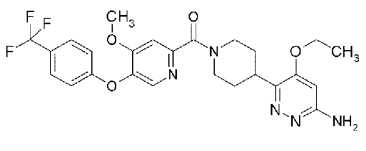
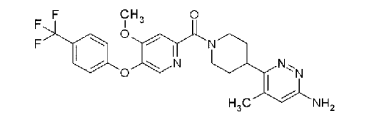
В другом варианте осуществления (вариант осуществления 4) изобретение относится к применению соединения в соответствии с вариантом осуществления 1, описанным выше, или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с вариантом осуществления 2, описанным выше, для лечения заболевания или расстройства, которое можно облегчить путем ингибирования ионного канала транзитного рецепторного потенциала С6 (TRPC6), где заболевание или расстройство выбрано из группы, состоящей из гипертрофии сердца, ишемии, ишемического реперфузионного повреждения, гипертензии, рестеноза, хронического обструктивного заболевания легких, кистозного фиброза, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Гентингтона, амиотрофического бокового склероза (ALS), индуцированных травмами мозговых нарушений, астмы, хронического обструктивного заболевания легких, ревматоидного артрита, остеоартрита, воспалительного заболевания кишечника, рассеянного склероза, мышечной дистрофии, преэклампсии, неалкогольного стеатогепатита, липоидного нефроза, фокально-сегментарного гломерулосклероза (FSGS), нефротического синдрома, диабетической нефропатии или диабетического почечного заболевания (DKD), хронического заболевания почек, почечной недостаточности, терминальной хронической почечной недостаточности, ишемии или ишемического реперфузионного повреждения, рака, IPF (идиопатического фиброза легких), ARDS (острого респираторного дистресс-синдрома), эмфиземы и диабета.

Подробное описание изобретения

Табл. 1 показывает соединения по изобретению, которые можно получить в соответствии со схемами синтеза и примерами, показанными в разделе "Примеры синтеза" ниже, и способами, известными из уровня техники.

Таблица 1

Соед. №	Структура	Название соединения
29		[4-(6-Амино-4-метил-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-фторфенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
31		[4-(6-Амино-4-метил-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-(4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-ил)-метанон
49		[4-(6-Амино-4-метокси-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[5-(4-фторфенокси)-4-метокси-пиридин-2-ил]-метанон
56		[4-(6-Амино-4-метокси-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(4-трифторметил-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
66		[4-(6-Амино-4-метокси-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(4-метокси-фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон
85		[4-(6-Амино-4-этокси-пиридазин-3-ил)-пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(фенокси)-пиридин-2-ил]-метанон

87		5-Этоксн-6-(1-{4-метоксн-5-[4-(трифторметнл)феноксн]пнрндын-2-карбоннл} пнперндын-4-нл)пнрндазн-3-амнн
90		6-(1-{4-Метоксн-5-[4-(трифторметнл)феноксн]пнрндын-2-карбоннл} пнперндын-4-нл)-5-метнлпнрндазн-3-амнн

В одном варианте осуществления изобретение относится к любому из соединений 29, 31, 49, 56, 66, 85, 87 и 90, представленных в табл. 1; и их фармацевтически приемлемым солям.

Общие определения

Термины, которые конкретно не определены в настоящем документе, должны иметь значения, которые могли бы быть даны им специалистами в данной области в свете настоящего раскрытия и контекста. В контексте настоящего описания, однако, если не определено иначе, следующие термины имеют указанное значение, и к ним применимы следующие условные обозначения.

Фраза "фармацевтически приемлемый" используется в настоящем документе для обозначения тех соединений, веществ, композиций и/или лекарственных форм, которые в рамках взвешенного медицинского заключения подходят для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соразмерно с разумным соотношением польза/риск. В контексте настоящего документа термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к производным раскрытых соединений, где исходное соединение модифицировано путем образования его кислотных или щелочных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются этим, соли щелочных остатков, таких как амины, образованные с минеральными или органическими кислотами; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и т.п.

Например, такие соли включают соли бензолсульфоновой кислоты, бензойной кислоты, лимонной кислоты, этансульфоновой кислоты, муравьиной кислоты, фумаровой кислоты, гентизиновой кислоты, бромистоводородной кислоты, хлористоводородной кислоты, малеиновой кислоты, яблочной кислоты, малоновой кислоты, миндальной кислоты, метансульфоновой кислоты, 4-метилбензолсульфоновой кислоты, фосфорной кислоты, салициловой кислоты, янтарной кислоты, серной кислоты, винной кислоты и трифторуксусной кислоты.

Другие фармацевтически приемлемые соли могут быть образованы с катионами из аммиака, L-аргинина, кальция, 2,2'-иминобисэтанола, L-лизина, магния, N-метил-D-глюкамина, калия, натрия и трис-(гидроксиметил)аминометана.

Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит щелочную или кислотную группу, обычными химическими способами. Как правило, такие соли можно получить путем взаимодействия свободных кислотных или основных форм этих соединений с достаточным количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом разбавителе, таком как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил или их смесь.

Соли других кислот, помимо указанных выше, которые, например, полезны для очистки или выделения соединений по настоящему изобретению (например, трифторацетатные соли, формиаты), также составляют часть изобретения.

Настоящее изобретение относится к применению соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для лечения заболевания или расстройства, которое можно облегчить путем ингибирования ионного канала транзиторного рецепторного потенциала C6 (TRPC6), где заболевание или расстройство выбрано из группы, состоящей из гипертрофии сердца, ишемии, ишемического реперфузионного повреждения, гипертензии, рестеноза, хронического обструктивного заболевания легких, кистозного фиброза, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Гентингтона, амиотрофического бокового склероза (ALS), индуцированных травмами мозговых нарушений, астмы, хронического обструктивного заболевания легких, ревматоидного артрита, остеоартрита, воспалительного заболевания кишечника, рассеянного склероза, мышечной дистрофии, преэклампсии, неалкогольного стеатогепатита, липоидного нефроза, фокально-сегментарного гломерулосклероза (FSGS), нефротического синдрома, диабетической нефропатии или диабетического почечного заболевания (DKD), хронического заболевания почек, почечной недостаточности, терминальной хронической почечной недостаточности, ишемии или ишемического реперфузионного повреждения, рака, IPF (идиопатического фиброза легких), ARDS (острого респираторного дистресс-синдрома), эмфиземы и диабета.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения TRPC6-опосредованного расстройства

у субъекта, где способ включает введение композиции, включающей соединение по изобретению и фармацевтически приемлемый эксципиент, разбавитель или носитель.

Если не указано иное, во всех разделах описания и прилагаемой формуле изобретения данная химическая формула или название должны охватывать таутомеры и все стерео, оптические и геометрические изомеры (например, энантиомеры, диастереомеры, E/Z-изомеры и т.д.) и их рацематы, а также смеси при различных пропорциях отдельных энантиомеров, смеси диастереомеров или смеси любых из вышеуказанных форм, где существуют такие изомеры и энантиомеры, а также соли, включая их фармацевтически приемлемые соли, и их сольваты, такие как, например, гидраты, включая сольваты свободных соединений или сольваты соли соединения.

Некоторые из соединений в табл. 1 могут существовать более чем в одной таутомерной форме. Изобретение включает способы использования всех таких таутомеров.

В контексте настоящей заявки термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным раскрытых соединений, где исходное соединение модифицировано путем образования его кислотных или щелочных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются этим, соли щелочных остатков, таких как амины, образованные с минеральными или органическими кислотами; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и т.п. Например, такие соли включают ацетаты, аскорбаты, бензолсульфонаты, бензоаты, бесилаты, бикарбонаты, битартраты, бромиды/гидробромиды, эдетаты, камсилаты, карбонаты, хлориды/гидрохлориды, цитраты, эдисилаты, этандисульфаты, эстолаты, эсилаты, формиаты, фумараты, глутептаты, глюконаты, глутаматы, гликоляты, гликоллиларсенилаты, гексилрезорцинаты, гидрабамины, гидроксималеаты, гидроксинафтоаты, йодиды, изотионаты, лактаты, лактобионаты, малаты, малеаты, манделаты, метансульфонаты, метилбромиды, метилнитраты, метилсульфаты, муцинаты, нитраты, оксалаты, памоаты, пантотенаты, фенилацетаты, фосфаты/дифосфаты, полигалактуронаты, пропионаты, салицилаты, стеараты, субацетаты, сукцинаты, сульфамиды, сульфаты, таннаты, тартраты, теоклаты, толуолсульфонаты, триэтиодиды, трифторацетаты, аммониевые соли, бензатины, хлорпрокаины, холины, диэтанолламины, этилендиамины, меглумины и прокаины. Другие фармацевтически приемлемые соли могут быть образованы с катионами из металлов, таких как алюминий, кальций, литий, магний, калий, натрий, цинк и т.п. (также см. *Pharmaceutical salts*, Birge S.M. et al., *J. Pharm. Sci.* (1977), 66, 1-19)

Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит щелочную или кислотную группу, обычными химическими способами. Как правило, такие соли можно получить путем взаимодействия этих соединений в форме свободной кислоты или основания с достаточным количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом разбавителе, таком как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил или их смесь.

Соли других кислот, отличных от указанных выше, которые, например, полезны для очистки или выделения соединений по настоящему изобретению (например, трифторацетатные соли), также составляют часть изобретения.

Соединения по изобретению также включают их изотопно-меченные формы. Изотопно меченная форма активного вещества комбинации по настоящему изобретению идентична указанному активному веществу, за исключением того, что один или несколько атомов указанного активного вещества замещены атомом или атомами, имеющими атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа указанного атома, которые обычно встречаются в природе. Примеры изотопов, которые легко доступны коммерчески и которые могут быть включены в активное вещество комбинации по настоящему изобретению в соответствии с хорошо известными процедурами, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, например ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl соответственно. Предполагается, что активное вещество комбинации по настоящему изобретению, его пролекарство или фармацевтически приемлемая соль такого соединения, которое содержит один или несколько из вышеуказанных изотопов и/или других изотопов других атомов, входит в объем настоящего изобретения.

Соединениями по изобретению являются только такие соединения, которые считаются "химически стабильными", как должно быть понятно специалистам в данной области. Например, соединения, которые могут иметь "свободную валентность" или "карбанион", не являются соединениями, предусматриваемыми способами изобретения, раскрытыми в настоящем документе.

Для всех соединений, описанных выше в настоящем документе, в случае, если номенклатура находится в противоречии со структурой, следует понимать, что соединение определяется структурой.

Перечень аббревиатур

AA - уксусная кислота,
ACN/MeCN - ацетонитрил,
водн. - водный,
ВЕН - колонка с гибридными частицами с этиленовым мостиком,
ВОС - трет-бутилоксикарбонил,
°C - градусы Цельсия,

CDI - ди(имидазол-1-ил)метанон,
 CPhos-3G-палладацикл метансульфонат - метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-2',6'-бис-(диметиламино)-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II),
 DCM - дихлорметан,
 DIPEA - N,N-диизопропилэтиламин,
 DMF - N,N-диметилформамид,
 DMA - N,N-диметилацетамид,
 DMSO - диметилсульфоксид,
 DTAD - ди-трет-бутилазодикарбоксилат,
 EE - диэтиловый эфир,
 экв. - эквивалент,
 ESI-МС - масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением,
 EtOH - этанол,
 EtOAc/EE - этилацетат,
 ч - час,
 H₂ - водород,
 H₃PO₄ - фосфорная кислота,
 HATU - N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)уроний гексафторфосфат,
 HCl - хлороводородная кислота,
 ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография,
 MeOH - метанол,
 мин - минута,
 MeI - йодметан,
 мл - миллилитр,
 МС - масс-спектр,
 NaH - гидрид натрия,
 NaOH - гидроксид натрия,
 NMP - N-метил-2-пирролидинон,
 Pd₂(dba)₃ - трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0),
 Pd/C - палладий на углеороде,
 PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ - [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) дихлорметан,
 Pd(OH)₂ - гидроксид палладия,
 PE - петролейный эфир,
 RP - обращенная фаза,
 rt или RT - комнатная температура (около 25°C),
 СФХ - сверхкритическая флюидная хроматография,
 TBTU - бензотриазолил тетраметилуроний тетрафторборат,
 TFA - трифторуксусная кислота,
 THF - тетрагидрофуран,
 ТСХ - тонкослойная хроматография на SiO₂,
 Xantphos - 4,5-бис-(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен,
 Xphos 2-го поколения - хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II),
 TPP - трифенилфосфин.

Общие способы

Если не указано иное, все реакции осуществляют при комнатной температуре (около 25°C), в инертной атмосфере (например, Аргон, N₂) и в безводных условиях. Все соединения охарактеризованы по меньшей мере одним из следующих методов: ¹H ЯМР, ВЭЖХ, МС, ВЭЖХ-МС или температура плавления.

Обычно развитие реакции контролируют тонкослойной хроматографией (ТСХ) или ВЭЖХ-МС. Промежуточные соединения и продукты очищают с использованием по меньшей мере одного из следующих методов:

Флэш-хроматография на силикагеле, перекристаллизация, сверхкритическая жидкостная (SCF) хиральная ВЭЖХ с использованием колонки 3,0×25,0 см RegisPack, элюирование с использованием изократической смеси MeOH, изопропиламина (IPA) и сверхкритического диоксида углерода при 125 бар; 80 мл/мин и/или обращенно-фазовая ВЭЖХ с использованием C18 полупрепаративной колонки, элюирование с градиентом:

MeCN+0,1% TFA и H₂O+0,1% TFA,
 MeCN+0,1% муравьиной кислоты и H₂O+0,1% муравьиной кислоты или
 MeCN и H₂O, содержащая 2,5 мМ NH₄HCO₃,
 MeCN и H₂O+0,1% TFA,
 MeCN и H₂O+0,1% NH₃,

MeCN и H₂O и 0,1% TFA,
MeCN и H₂O и 0,1% NH₃.

Аналитические данные

Данные масс-спектрометрического анализа (MS) представлены для наблюдаемой массы (например, [M+H]⁺). Метод ВЭЖХ, используемый для того, чтобы охарактеризовать соединения по изобретению, описан в табл. 2.

Таблица 2

Методы ВЭЖХ

Метод	Подвижная фаза А	Подвижная фаза В	Градиент			Поток (мл/мин.)	Колонка
А	0,1% муравьиной кислоты в воде	0,1% муравьиной кислоты в MeCN	Время (мин)	%А	%В	0,8	ВЕН 2,5×50мм C18, диаметр частиц 1,7 мкм
			0	95,0	5,0		
			1,0	5,0	95,0		
			1,3	5,0	95,0		
			1,4	95,0	5,0		
			1,7	95,0	5,0		

Этот метод используют в остальных таблицах в этом разделе для данных ESI-МС и времени удерживания.

Если используют другой ВЭЖХ-МС метод, это указано в тексте.

Метод 1.

ESI+/- режим ионизации. Колонка: CSH C18 2,1×50 мм, диаметр частиц 1,7 мкм. Градиент: 90% А до 100% В в течение 1,19 мин удерживание при 100% В до 1,70 мин. Скорость потока 0,8 мл/мин. А = (95% воды + 5% ацетонитрила + 0,05% муравьиной кислоты), В = (ацетонитрил + 0,05% муравьиной кислоты).

Метод 2.

ESI+/- режим ионизации. Колонка: ВЕН 2,1×50 мм C18, диаметр частиц 1,7 мкм. Градиент: 90% А до 100% В в течение 4,45 мин удерживание при 100% В до 4,58 мин. Скорость потока 0,8 мл/мин. А = (95% воды + 5% ацетонитрила + 2,5 мМ бикарбоната аммония), В = (ацетонитрил).

Метод 3.

ESI+/- режим ионизации. Колонка: ВЕН 2,1×50 мм C18, диаметр частиц 1,7 мкм. Градиент: 90% А до 95% В в течение 1,19 мин удерживание при 95% В до 1,70 мин. Скорость потока 0,8 мл/мин. А = (95% воды + 5% ацетонитрила + 2,5 мМ бикарбоната аммония), В = (ацетонитрил).

Метод 4.

ESI+/- режим ионизации. Колонка: HSS T3 2,1×100 мм, диаметр частиц 1,8 мкм. Градиент: 100% А удерживание в течение 1,00 мин, 100% А до 95% В в течение 4,50 мин удерживание при 100% В до 4,91 мин. Скорость потока 0,6 мл/мин. А = (95% воды + 5% ацетонитрила + 0,05% муравьиной кислоты), В = (ацетонитрил + 0,05% муравьиной кислоты).

Метод 5.

ESI+/- режим ионизации. Колонка: CSH C18 2,1×50 мм, диаметр частиц 1,7 мкм. Градиент: 90% А до 100% В в течение 4,45 мин удерживание при 100% В до 4,58 мин. Скорость потока 0,8 мл/мин. А = (95% воды + 5% ацетонитрила + 0,05% муравьиной кислоты), В = (ацетонитрил + 0,05% муравьиной кислоты).

Метод 6.

ESI+/- режим ионизации. Колонка: HSS T3 2,1×100 мм, диаметр частиц 1,8 мкм. Градиент: 95% А до 100% В в течение 3,65 мин, удерживание при 100% В до 4,95 мин. Скорость потока 0,6 мл/мин. Температура колонки 60° Цельсия. А = (95% воды + 5% ацетонитрила + 0,05% муравьиной кислоты), В = (ацетонитрил + 0,05% муравьиной кислоты).

Метод 7 (температура колонки 60°C).

Подвижная фаза А	Подвижная фаза В	Градиент			Поток (мл/мин.)	Колонка
0,1% TFA в воде	ACN	Время (мин)	%A	%B		Sun fire C18_3,0×30
		0	97,0	3,0	2,2	мм, диаметр
		0,2	97,0	3,0	2,2	частиц 2,5
		1,2	0,0	100,0	2,2	мкм,
		1,25	0,0	100,0	3,0	
		1,4	0,0	100,0	3,0	

Метод 8 (температура колонки 40°C).

Подвижная фаза А	Подвижная фаза В	Градиент			Поток (мл/мин.)	Колонка
Сверхкритический диоксид углерода	EtOH 20 mM NH ₃	Время (мин)	%A	%B	4,0	CHIRAL ART®
		0	60	40		Cellulose SC_4,6×250
		10	60	40		мм, диаметр частиц 5мкм

Метод 9.

Подвижная фаза А	Подвижная фаза В	Градиент			Поток (мл/мин.)	Колонка
0,1% TFA в воде	ACN 0,08% TFA	Время (мин)	%A	%B	1,5	Sun fire C18_3,0×30
		0	95,0	5,0		мм, диаметр
		1,3	0,0	100,0		частиц 2,5
		1,5	0,0	100,0		мкм
		1,6	95,0	5,0		

Метод 10 (температура колонки 60°C).

Подвижная фаза А	Подвижная фаза В	Градиент			Поток (мл/мин.)	Колонка
0,1% TFA в воде	ACN	Время (мин)	%A	%B		Zorbax Stable Bond C18_3,0×30
		0	97,0	3,0	2,2	мм, диаметр
		0,2	97,0	3,0	2,2	частиц
		1,2	0,0	100,0	2,2	1,8мкм
		1,25	0,0	100,0	3,0	
		1,4	0,0	100,0	3,0	

Метод 11.

Подвижная фаза А	Подвижная фаза В	Градиент			Поток (мл/мин)	Колонка	Т°
0,1% NH ₃ в воде	ACN	Время (мин)	%А	%В		XBridge	60°С
		0	97,0	3,0	2,2	C18_3,0×30	
		0,2	97,0	3,0	2,2	мм, диаметр частиц 2,5	
		1,2	0,0	100,0	2,2		
		1,25	0,0	100,0	3,0	мкм	
		1,4	0,0	100,0	3,0		

Метод 12.

Подвижная фаза А	Подвижная фаза В	Градиент			Поток (мл/мин)	Колонка	T°
0,1% TFA в воде	ACN	Время (мин)	%A	%B		Sun fire C18_2,1×30 мм, диаметр частиц 2,5 мкм	60°C
		0	99,0	1,0	1,5		
		0,02	99,0	1,0	1,5		
		1,00	0,0	100,0	1,5		
		1,10	0,0	100,0	1,5		

Метод 13.

Подвижная фаза А	Подвижная фаза В	Градиент			Поток (мл/мин)	Колонка	T°
0,1% NH ₃ в воде	ACN	Время (мин)	%A	%B		XBridge C18_3,0×30	60°C
		0	95,0	5,0	1,5	мм, диаметр частиц 2,5 мкм	
		1,3	0,0	100,0	1,5		
		1,5	0,0	100,0	1,5		
		1,6	95	5,0	1,5		

Метод 14.

Подвижная фаза А	Подвижная фаза В	Градиент			Поток (мл/мин)	Колонка	T°
0,5% H ₃ PO ₄ в воде	0,5% H ₃ PO ₄ в ACN	Время (мин)	%A	%B		Halo C18_4,6 мм	15°C
		0	95,0	5,0	1,2	×15 см,	
		1	95,0	5,0	1,2	диаметр	2,7 мкм
		4	70,0	30,0	1,2	частиц	
		5	62,5	37,5	1,2	мкм	
		7,5	61	39	1,2		
		10	2	98	1,2		
		12	2	98	1,2		

Примеры синтеза

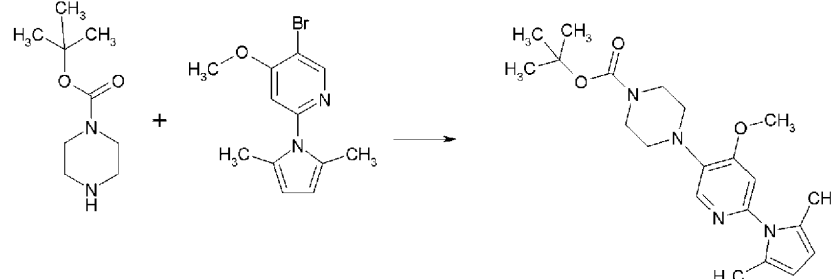
Следующие примеры являются иллюстративными, и, как должно быть понятно специалистам в данной области, конкретные реагенты или условия можно изменить по мере необходимости для отдельных соединений без излишнего экспериментирования.

Соединения по изобретению можно получить с использованием общих способов и примеров, представленных ниже, и способов, известных специалистам в данной области. Оптимальные реакционные условия и время реакции могут варьироваться в зависимости от конкретных используемых реагентов. Если не указано иное, специалист в данной области может легко выбрать растворители, температуру, давление и другие условия реакции. Конкретные процедуры представлены в разделе "Примеры синтеза".

Промежуточные соединения, используемые в способах синтеза ниже, либо коммерчески доступны, либо их легко можно получить способами, известными специалистам в данной области. Ход реакции можно контролировать обычными методами, такими как тонкослойная хроматография (ТСХ) или высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС). Промежуточные соединения и продукты можно очистить способами, известными в данной области, включая колоночную хроматографию, ВЭЖХ, препаративную ТСХ или перекристаллизацию.

Синтез промежуточных соединений

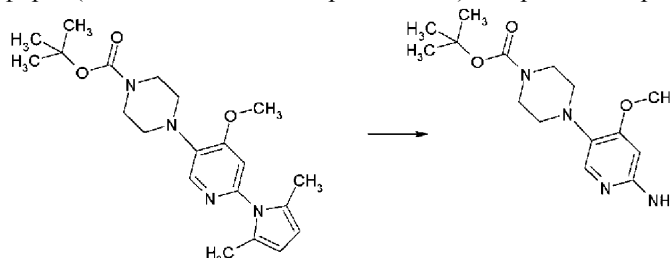
трет-Бутиловый эфир 4-[6-(2,5-диметилпиррол-1-ил)-4-метоксипиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты



К трет-бутиловому эфиру пиперазин-1-карбоновой кислоты (1,0 г, 5,37 ммоль) и 5-бром-2-(2,5-диметилпиррол-1-ил)-4-метоксипирдину (1,5 г, 5,37 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) добавляют CPhos-G3-палладацикл метансульфонат и трет-бутоксид натрия (216 мг, 16,1 ммоль) и дегазируют азотом в течение 5 мин. Полученную смесь перемешивают при 100°C в течение 10 ч. Реакционную смесь фильтруют через слой диоксида кремния, элюируя при помощи EtOAc, и концентрируют. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 2,1 г (88%), R_t (ВЭЖХ): 1,15 мин (Метод 1).

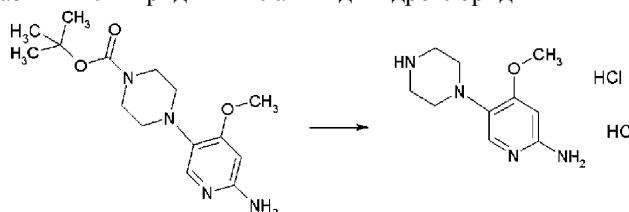
трет-Бутиловый эфир 4-(6-амино-4-метоксипиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты



К трет-бутиловому эфиру 4-[6-(2,5-диметилпиррол-1-ил)-4-метоксипиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (2,1 г, 4,73 ммоль) в EtOH (10 мл) и воде (5 мл) добавляют гидроксилламин гидрохлорид (1,64 г, 23,6 ммоль) и триметиламин (659 мкл, 4,73 ммоль) и перемешивают при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток суспендируют в DCM и фильтруют для удаления солей. Фильтрат очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 1,07 г (73%).

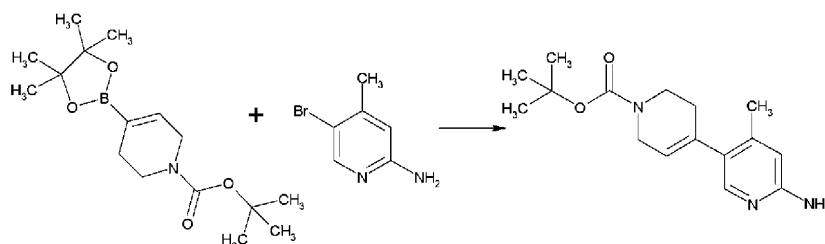
4-Метокси-5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламин дигидрохлорид



К трет-бутиловому эфиру 4-(6-амино-4-метоксипиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (1,07 г, 3,47 ммоль) в DCM (12 мл) добавляют 4 М HCl в 1,4-диоксане (4,34 мл, 17,35 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении.

Выход: 976 мг (количественный).

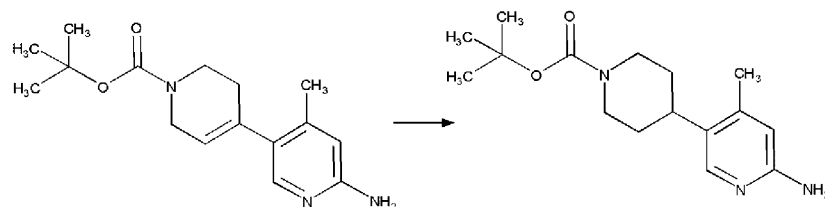
трет-Бутиловый эфир 6-амино-4-метил-3',6'-дигидро-2'H-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты



К трет-бутиловому эфиру 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоновой кислоты (1,24 г, 4,01 ммоль) и 5-бром-4-метилпиридин-2-иламина (750 мг, 4,01 ммоль) в 1,4-диоксане добавляют раствор 2 М Na_2CO_3 (4,01 мл, 8,02 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (328 мг, 0,40 ммоль). Реакционную смесь дегазируют азотом в течение 5 мин и перемешивают в микроволновой печи при 150°C в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляют EtOAc и водой и слои разделяют. Водный слой экстрагируют снова при помощи EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным соевым раствором, сушат над MgSO_4 и концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 1,1 г (95%), ESI-МС: $m/z = 290$ ($\text{M}+\text{H}^+$), R_t (ВЭЖХ): 1,82 мин (Метод 2).

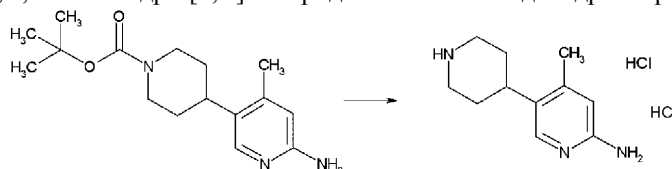
трет-Бутиловый эфир 6-амино-4-метил-3',4',5',6'-тетрагидро-2'H-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты



К трет-бутиловому эфиру 6-амино-4-метил-3',6'-дигидро-2'H-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты (1,10 г, 3,80 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляют Pd/C (405 мг, 0,38 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь дегазируют и подвергают воздействию H_2 (баллон). Реакционную смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 511 мг (46%), ESI-МС: $m/z = 292$ ($\text{M}+\text{H}^+$), R_t (ВЭЖХ): 1,80 мин (Метод 2).

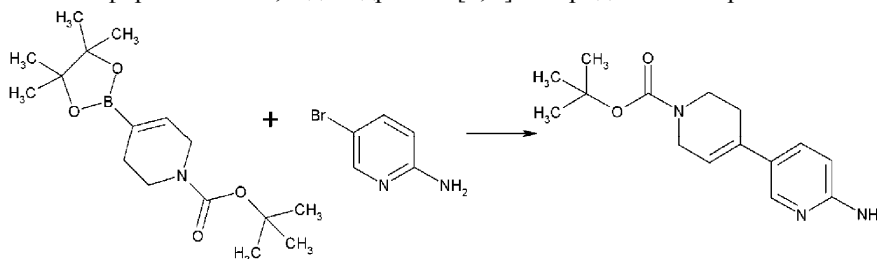
4-Метил-1',2',3',4',5',6'-гексагидро-[3,4']бипиридинил-6-иламин дигидрохлорид



Указанное в заголовке соединение синтезируют из трет-бутилового эфира 6-амино-4-метил-3',4',5',6'-тетрагидро-2'H-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты (511 мг, 1,75 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 4-метокси-5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламина дигидрохлорида.

Выход: 347 мг (75%), ESI-МС: $m/z = 192$ ($\text{M}+\text{H}^+$), R_t (ВЭЖХ): 0,36 мин (Метод 2).

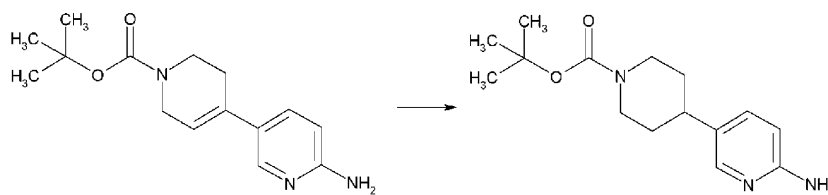
трет-Бутиловый эфир 6-амино-3',6'-дигидро-2'H-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты



К трет-бутиловому эфиру 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоновой кислоты (1,70 г, 5,50 ммоль) и 5-бром-пиридин-2-иламину (1,00 г, 5,78 ммоль) в 1,4-диоксане добавляют раствор 2 М Na_2CO_3 (2 мл, 4,00 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (449 мг, 0,55 ммоль). Реакционную смесь дегазируют азотом в течение 5 мин и перемешивают при 120°C в течение 16 ч. Все летучие вещества выпаривают при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищают хроматографией с нормальной фазой с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 1,2 г (79%).

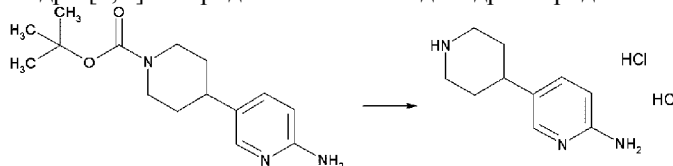
трет-Бутиловый эфир 6-амино-3',4',5',6'-тетрагидро-2'H-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты



К трет-бутиловому эфиру 6-амино-3',6'-дигидро-2H-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты (45,0 г, 163,4 ммоль) в EtOH (1000 мл) добавляют $\text{Pd}(\text{OH})_2$ на углеводе (4,5 г, 32,4 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивают при 30 фунт/дюйм² (2,109 кг/см²) во встряхивающем аппарате Парра в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтруют через Целит®. Фильтрат упаривают при пониженном давлении и остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 23,7 г (79%).

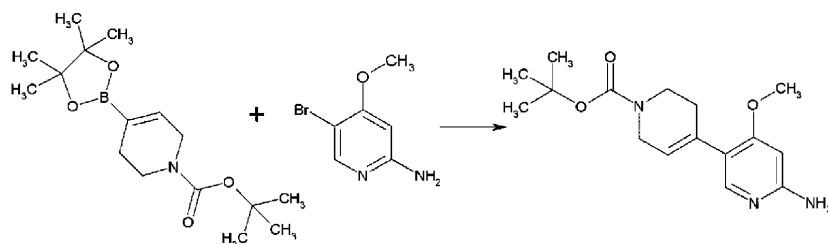
1',2',3',4',5',6'-Гексагидро-[3,4']бипиридинил-6-иламин дигидрохлорид



Указанное в заголовке соединение синтезируют из трет-бутилового эфира 6-амино-3',4',5',6'-тетрагидро-2H-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты (800 мг, 2,88 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 4-метокси-5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламина дигидрохлорида.

Выход: 694 мг (96%).

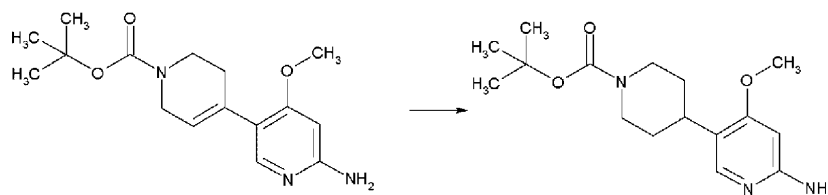
трет-Бутиловый эфир 6-амино-4-метокси-3',6'-дигидро-2H-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты



К трет-бутиловому эфиру 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоновой кислоты (10,0 г, 49,3 ммоль) и 5-бром-4-метоксипиридин-2-иламину (15,2 г, 49,3 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) добавляют раствор 2 М Na_2CO_3 (2 мл, 148 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3,93 г, 4,93 ммоль). Реакционную смесь дегазируют азотом в течение 5 мин и перемешивают при 120°C в течение 16 ч. Все летучие вещества выпаривают при пониженном давлении. Остаток разбавляют водой и экстрагируют три раза при помощи EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным солевым раствором, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищают хроматографией с нормальной фазой с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 2,50 г (55%).

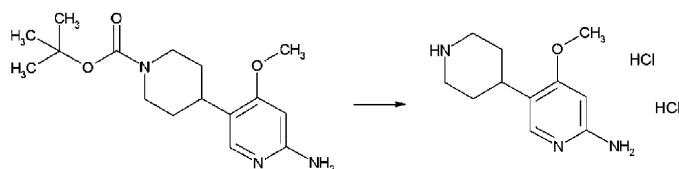
трет-Бутиловый эфир 6-амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2H-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезируют из трет-бутилового эфира 6-амино-4-метокси-3',6'-дигидро-2H-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты (750 мг, 2,46 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения трет-бутилового эфира 6-амино-4-метил-3',4',5',6'-тетрагидро-2H-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты.

Выход: 715 мг (95%), ESI-MC: $m/z = 308$ ($\text{M}+\text{H}^+$), R_t (ВЭЖХ): 0,88 мин (Метод 5).

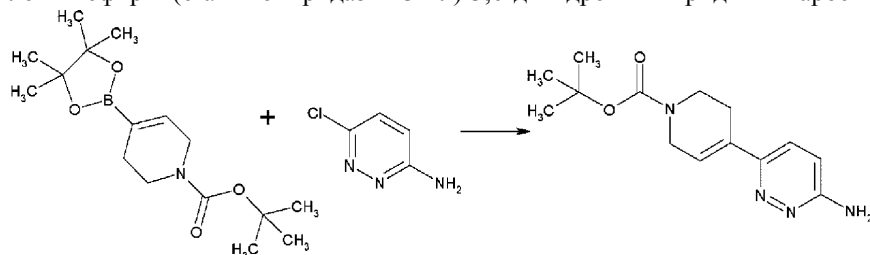
4-Метокси-1',2',3',4',5',6'-гексагидро-[3,4']бипиридинил-6-иламин дигидрохлорид



Указанное в заголовке соединение синтезируют из трет-бутилового эфира 6-амино-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагидро-2H-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты (715 мг, 2,33 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 4-метокси-5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламина дигидрохлорида.

Выход: 745 мг (количественный) ESI-MC: $m/z = 208 (M+H)^+$, R_t (ВЭЖХ): 0,56 мин (Метод 6).

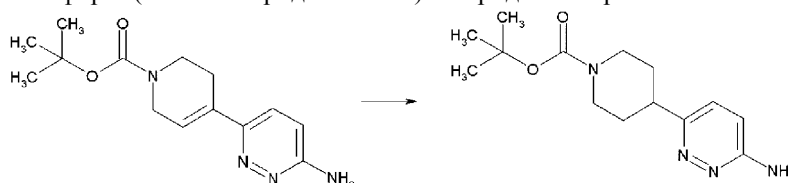
трет-Бутиловый эфир 4-(6-аминопиридазин-3-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезируют из трет-бутилового эфира 4-(4,4,5,5-тетрамethyl[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоновой кислоты (977 мг, 3,16 ммоль) и 6-хлор-пиридазин-3-иламина (500 мг, 2,87 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения трет-бутилового эфира 6-амино-4-метокси-3',6'-дигидро-2H-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты.

Выход: 590 мг (74,3%), ESI-MC: $m/z = 276 (M+H)^+$, R_t (ВЭЖХ): 0,44 мин (Метод 1).

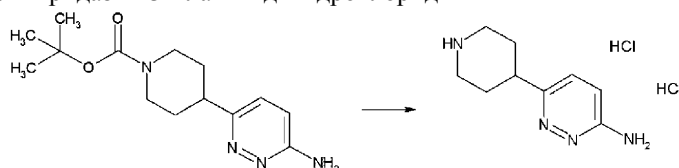
трет-Бутиловый эфир 4-(6-аминопиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезируют из трет-бутилового эфира 4-(6-аминопиридазин-3-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоновой кислоты (5,40 г, 19,5 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения трет-бутилового эфира 6-амино-4-метил-3',4',5',6'-тетрагидро-2H-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты.

Выход: 3,93 г (72%), ESI-MC: $m/z = 279 (M+H)^+$, R_t (ВЭЖХ): 0,38 мин (Метод 1).

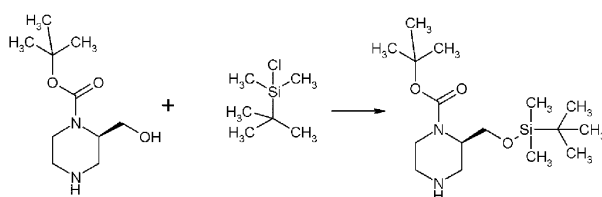
6-Пиперидин-4-ил-пиридазин-3-иламин дигидрохлорид



Указанное в заголовке соединение синтезируют из трет-бутилового эфира 4-(6-аминопиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоновой кислоты (3,60 г, 12,9 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 4-метокси-5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламина дигидрохлорида.

Выход: 2,30 г (количественный) ESI-MC: $m/z = 179 (M+H)^+$, R_t (ВЭЖХ): 0,32 мин (Метод 1).

трет-Бутиловый эфир (R)-2-(трет-бутил-диметил-силанил-оксиметил)пиперазин-1-карбоновой кислоты

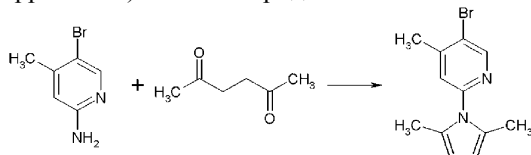


К трет-бутиловому эфиру (R)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-карбоновой кислоты (1,00 г, 4,62 ммоль) в DMA (10 мл) добавляют трет-бутил-хлордиметилсилан (1,05 г, 6,94 ммоль) и имидазол (944 мг, 13,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 14 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляют EtOAc и промывают водой и насыщенным соевым раствором, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной

хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 1,45 г (95%).

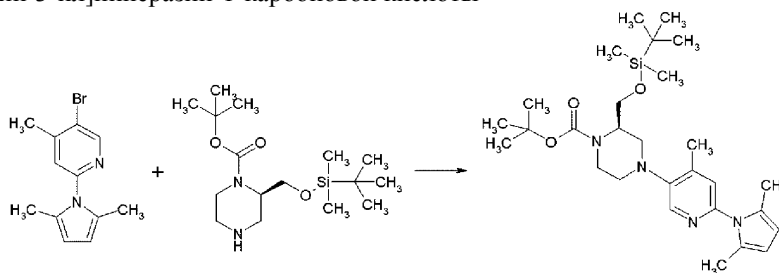
5-Бром-2-(2,5-диметилпиррол-1-ил)-4-метилпиридин



К 5-бром-4-метилпиридин-2-иламину (2,00 г, 10,7 ммоль) и гексан-2,5-диону (1,47 г, 12,8 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляют паратолуолсульфовую кислоту (61,0 мг, 0,32 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 18 ч при 140°C. Реакционную смесь выливают в воду и разбавляют в EtOAc. Отделенный органический слой промывают насыщенным соевым раствором и сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 2,68 г (95%).

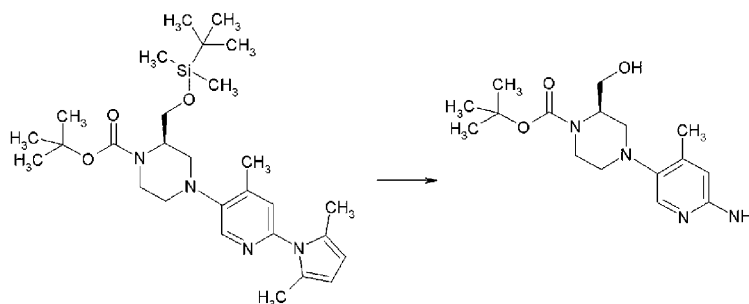
трет-Бутиловый эфир (R)-2-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-4-[6-(2,5-диметилпиррол-1-ил)-4-метилпиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты



К 5-бром-2-(2,5-диметилпиррол-1-ил)-4-метилпирдину (1,00 г, 3,77 ммоль) и трет-бутиловому эфиру (R)-2-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (1,25 г, 3,77 ммоль) в 1,4-диоксане (13 мл) добавляют трет-бутоксид натрия (1,09 г, 11,3 ммоль) и CPhos-G3-палладацикл метансульфонат (152 мг, 0,19 ммоль). Смесь дегазируют азотом в течение 5 мин и перемешивают в течение 18 ч при 100°C. Реакционную смесь фильтруют через слой силикагеля и элюируют при помощи EtOAc. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 1,67 г (86%), ESI-МС: $m/z = 515 (M+H)^+$, R_t (ВЭЖХ): 1,56 мин (Метод 1).

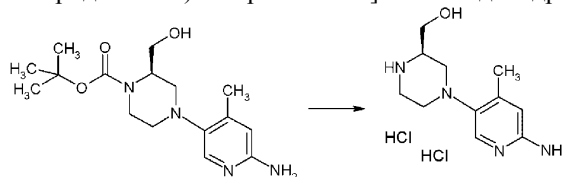
трет-Бутиловый эфир (R)-4-(6-амино-4-метилпиридин-3-ил)-2-гидроксиметилпиперазин-1-карбоновой кислоты



Смесь трет-бутилового эфира (R)-2-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-4-[6-(2,5-диметилпиррол-1-ил)-4-метилпиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (1,67 г, 3,24 ммоль), гидроксиламин гидрохлорида (1,13 г, 16,2 ммоль) и триметиламина (452 мкл, 3,24 ммоль) в этаноле (10 мл) и воде (5 мл) перемешивают в течение 18 ч при 80°C. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 1,67 г (86%), R_t (ВЭЖХ): 0,66 мин (Метод 3).

[(R)-4-(6-Амино-4-метилпиридин-3-ил)пиперазин-2-ил]метанол дигидрохлорид

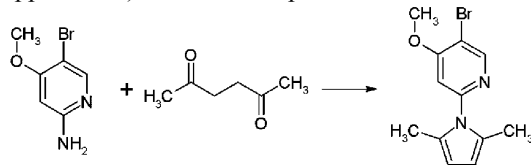


Указанное в заголовке соединение синтезируют из трет-бутилового эфира (R)-4-(6-амино-4-метилпиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-карбоновой кислоты (450 мг, 1,40 ммоль) в соответ-

ствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 4-метокси-5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламина дигидрохлорида.

Выход: 412 мг (количественный).

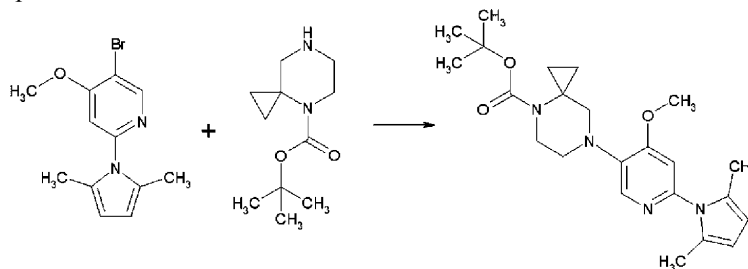
5-Бром-2-(2,5-диметилпиррол-1-ил)-4-метоксипиридин



Указанное в заголовке соединение синтезируют из 5-бром-4-метоксипиридин-2-иламина (2,00 г, 9,85 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-бром-2-(2,5-диметилпиррол-1-ил)-4-метилпиридина.

Выход: 2,48 г, (90%), ESI-МС: $m/z = 283 (M+H)^+$, R_t (ВЭЖХ): 2,13 мин (Метод 5).

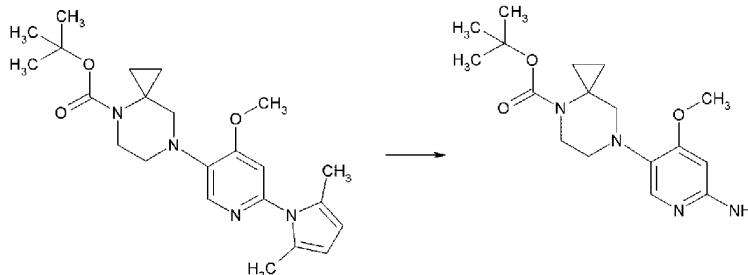
трет-Бутиловый эфир 7-[6-(2,5-диметилпиррол-1-ил)-4-метоксипиридин-3-ил]-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-4-карбоновой кислоты



К 5-бром-2-(2,5-диметилпиррол-1-ил)-4-метоксипиридину (1,25 г, 4,45 ммоль) и трет-бутиловому эфиру 4,7-дiazаспиро[2.5]октан-4-карбоновой кислоты (1,13 г, 5,34 ммоль) в 1,4-диоксане (13 мл) добавляют Cs_2CO_3 (4,35 г, 13,3 ммоль) и CPhos-G3-палладацикл метансульфонат (359 мг, 0,45 ммоль). Смесь дегазируют азотом в течение 5 мин и перемешивают в течение 18 ч при 100°C. Реакционную смесь экстрагируют при помощи EtOAc, промывают насыщенным соевым раствором, сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 1,51 г (82%), ESI-МС: $m/z = 413 (M+H)^+$, R_t (ВЭЖХ): 2,69 мин (Метод 5).

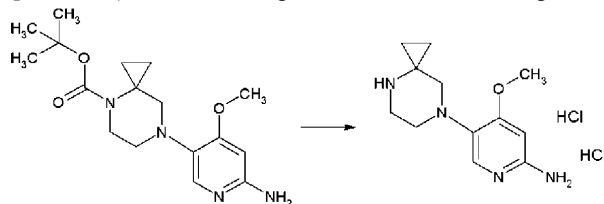
трет-Бутиловый эфир 7-(6-амино-4-метоксипиридин-3-ил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-4-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезируют из трет-бутилового эфира 7-[6-(2,5-диметилпиррол-1-ил)-4-метоксипиридин-3-ил]-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-4-карбоновой кислоты (1,51 г, 3,66 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения трет-бутилового эфира (R)-4-(6-амино-4-метилпиридин-3-ил)-2-гидроксиметилпиперазин-1-карбоновой кислоты.

Выход: 1,07 г (87%), ESI-МС: $m/z = 335 (M+H)^+$, R_t (ВЭЖХ): 0,74 мин (Метод 5).

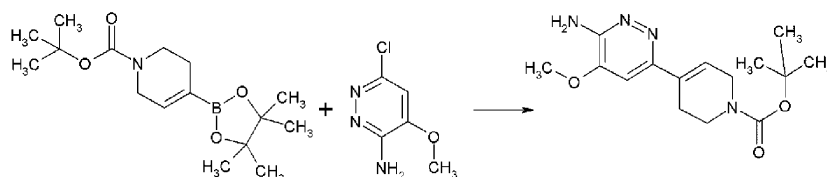
5-(4,7-Дiazаспиро[2.5]окт-7-ил)-4-метоксипиридин-2-иламин дигидрохлорид



Указанное в заголовке соединение синтезируют из трет-бутилового эфира 7-(6-амино-4-метоксипиридин-3-ил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-4-карбоновой кислоты (1,07 г, 3,19 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 4-метокси-5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламина дигидрохлорида.

Выход: 1,10 г (количественный) ESI-МС: $m/z = 235 (M+H)^+$, R_t (ВЭЖХ): 0,17 мин (Метод 5).

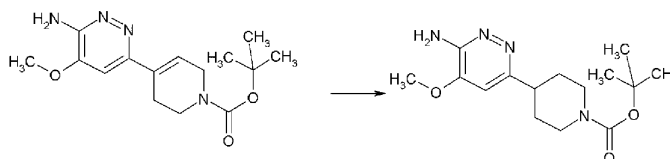
трет-Бутиловый эфир 4-(6-амино-5-метоксипиридазин-3-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезируют из трет-бутилового эфира 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксaborolan-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты (1,74 г, 5,64 ммоль) и 6-хлор-4-метоксипиридазин-3-иламина (900 мг, 5,64 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения трет-бутилового эфира 6-амино-4-метокси-3',6'-дигидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты.

Выход: 787 мг (46%), ESI-МС: $m/z = 307$ ($M+H$)⁺, R_t (ВЭЖХ): 0,59 мин (Метод 5).

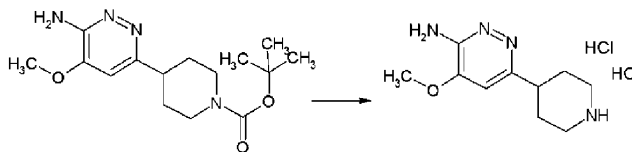
трет-Бутиловый эфир 4-(6-амино-5-метоксипиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоновой кислоты



К трет-бутиловому эфиру 4-(6-амино-5-метоксипиридазин-3-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты (785 мг, 2,56 ммоль) в MeOH (10 мл) и уксусной кислоте (1 мл) добавляют Pd/C (273 мг, 0,26 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь дегазируют и подвергают воздействию H₂ (баллон). Реакционную смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 513 мг (65%), ESI-МС: $m/z = 309$ ($M+H$)⁺, R_t (ВЭЖХ): 0,54 мин (Метод 5).

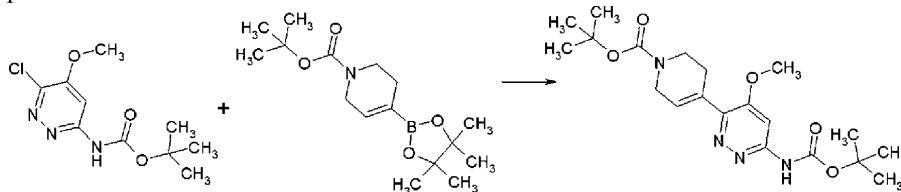
4-Метокси-6-пиперидин-4-ил-пиридазин-3-иламин дигидрохлорид



Указанное в заголовке соединение синтезируют из трет-бутилового эфира 4-(6-амино-5-метоксипиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоновой кислоты (510 мг, 1,65 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 4-метокси-5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламина дигидрохлорида.

Выход: 514 мг (количественный) ESI-МС: $m/z = 209$ ($M+H$)⁺, R_t (ВЭЖХ): 0,14 мин (Метод 5).

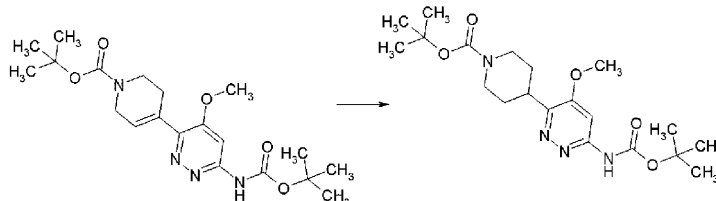
трет-Бутил 4-(6-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}}-4-метоксипиридазин-3-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение синтезируют из трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилата (4,76 г, 20 ммоль) и трет-бутил N-(6-хлор-5-метоксипиридазин-3-ил)карбамата (4,00 г, 20 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения трет-бутилового эфира 6-амино-4-метокси-3',6'-дигидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты.

Выход: 4,56 г (59%).

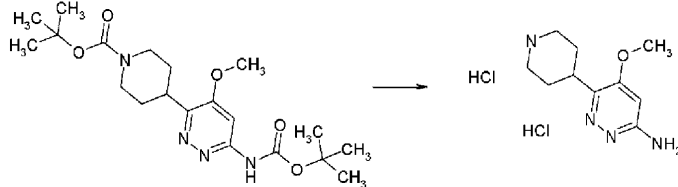
трет-Бутил 4-(6-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}}-4-метоксипиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат



К трет-бутил 4-(6-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}-4-метоксипиридазин-3-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилату (1,50 г, 3,69 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляют Pd/C (1,18 г, 1,11 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь дегазируют и подвергают воздействию H₂ (баллон) при 30°C в течение ночи. Смесь обрабатывают Pd/C (0,3 г) и перемешивают при 30°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении.

Выход: 1,42 г (94%).

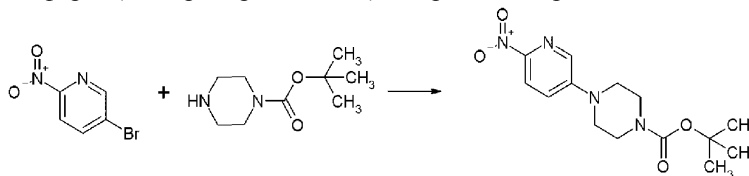
5-Метокси-6-(пиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин дигидрохлорид



Указанное в заголовке соединение синтезируют из трет-бутил 4-(6-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}-4-метоксипиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1,42 г, 3,48 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза 4-метокси-5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламина дигидрохлорида.

Выход: 0,99 г (количественный).

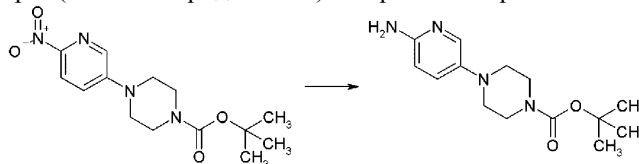
трет-Бутиловый эфир 4-(6-нитропиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты



5-Бром-2-нитропиридин (5,00 г, 24,63 ммоль) и трет-бутиловый эфир пиперазин-1-карбоновой кислоты (13,7 г, 73,9 ммоль) в NMP (50 мл) перемешивают в течение 3 ч при 120°C. Реакционную смесь выливают в воду. Осадок фильтруют, промывают водой и сушат с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 6,80 г (90%).

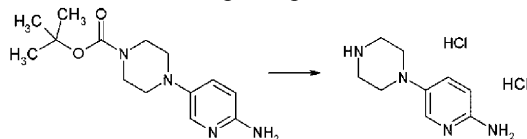
трет-Бутиловый эфир 4-(6-аминопиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты



трет-Бутиловый эфир 4-(6-нитропиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (2,00 г, 65,9 ммоль) и Pd/C (200 мг) в этаноле перемешивают с использованием баллона H₂ в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении.

Выход: 1,90 г (количественный).

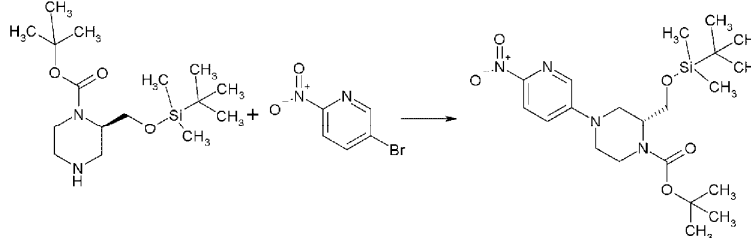
5-Пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламин дигидрохлорид



трет-Бутиловый эфир 4-(6-аминопиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (2,50 г, 8,98 ммоль) в DCM (30 мл) и 4 M HCl в 1,4-диоксане (11,2 мл, 44,9 ммоль) перемешивают в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтруют и промывают простым эфиром с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 2,23 г (99%).

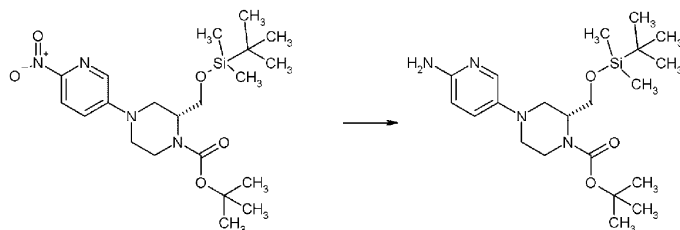
трет-Бутиловый эфир (R)-2-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-4-(6-нитропиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты



К трет-бутиловому эфиру (R)-2-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (1,50 г, 4,54 ммоль) и 5-бром-2-нитропиридину (1,00 г, 4,93 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) добавляют Cs_2CO_3 (4,44 г, 13,6 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (208 мг, 0,23 ммоль) и Xantphos (263 мг, 0,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 100°C в течение 24 ч, фильтруют через Целит® и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 1,35 г (66%), ESI-МС: $m/z = 453 (\text{M}+\text{H})^+$, R_t (ВЭЖХ): 1,31 мин (Метод 1).

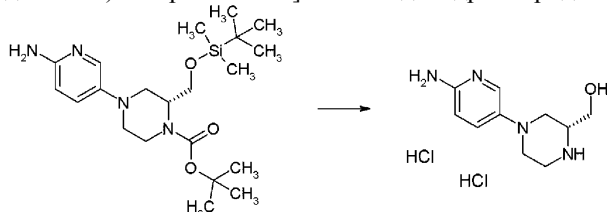
трет-Бутиловый эфир (R)-4-(6-аминопиридин-3-ил)-2-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты



(R)-2-(трет-Бутил-диметил-силанилоксиметил)-4-(6-нитропиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (1,35 г, 2,98 ммоль) и Pd/C (317 мг, 0,15 ммоль) в метаноле (20 мл) перемешивают с использованием баллона H_2 в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтруют через Целит®, промывают метанолом и фильтрат концентрируют при пониженном давлении.

Выход: 1,26 г (количественный).

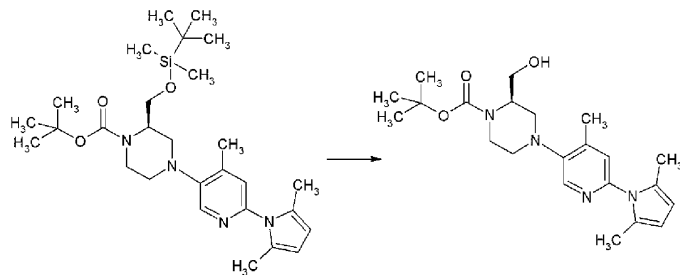
[(R)-4-(6-Аминопиридин-3-ил)пиперазин-2-ил]метанол дигидрохлорид



трет-Бутиловый эфир (R)-4-(6-аминопиридин-3-ил)-2-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты (1,26 г, 2,98 ммоль) в DCM (10 мл) и 4 М HCl в 1,4-диоксане (7,5 мл, 30,0 ммоль) перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, суспендируют в простом эфире, фильтруют и промывают простым эфиром с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 838 мг (количественный).

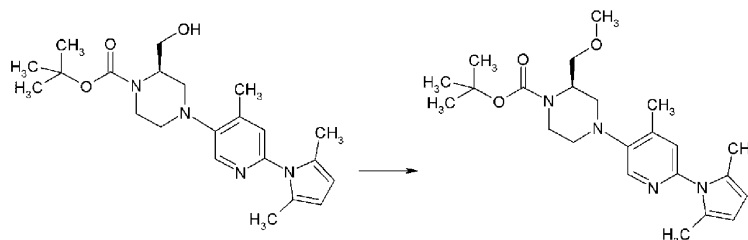
трет-Бутиловый эфир (R)-4-[6-(2,5-диметилпиррол-1-ил)-4-метилпиридин-3-ил]-2-гидроксиметил-пиперазин-1-карбоновой кислоты



К трет-бутиловому эфиру (R)-2-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-4-[6-(2,5-диметилпиррол-1-ил)-4-метилпиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (8,56 г, 16,1 ммоль) в THF (100 мл) добавляют тетрабутиламмонийфторид (16,1 мл, 16,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 6,10 г (91%), ESI-МС: $m/z = 417 (\text{M}+\text{H})^+$, R_t (ВЭЖХ): 0,98 мин (Метод 1).

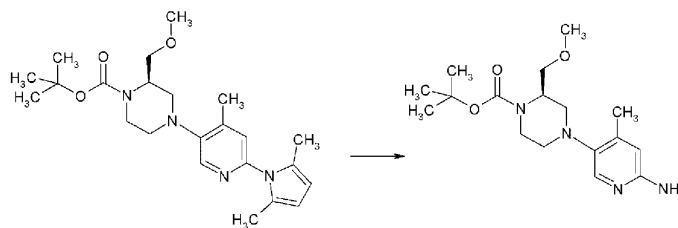
трет-Бутиловый эфир (R)-4-[6-(2,5-диметил 4-пиррол-1-ил)-4-метилпиридин-3-ил]-2-метоксиметил-пиперазин-1-карбоновой кислоты



К трет-бутиловому эфиру (R)-4-[6-(2,5-диметилпиррол-1-ил)-4-метилпиридин-3-ил]-2-гидроксиметил-пиперазин-1-карбоновой кислоты (2,00 г, 4,80 ммоль) и метилиодида (915 мг, 7,20 ммоль) в DMA (15 мл) добавляют 60% NaH (230 мг, 5,76 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре и гасят водой. Смесь экстрагируют три раза при помощи EtOAc, объединенные органические слои промывают насыщенным соевым раствором, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 1,80 г (87%), ESI-MC: $m/z = 431$ ($\text{M}+\text{H}^+$), R_t (ВЭЖХ): 1,12 мин (Метод 1).

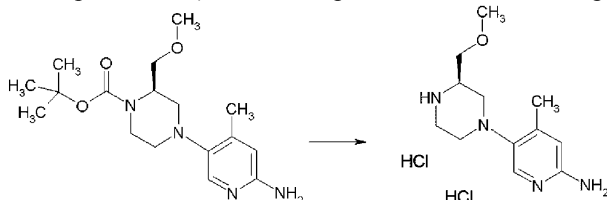
трет-Бутиловый эфир (R)-4-(6-амино-4-метилпиридин-3-ил)-2-метоксиметилпиперазин-1-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезируют из трет-бутилового эфира (R)-4-[6-(2,5-диметилпиррол-1-ил)-4-метилпиридин-3-ил]-2-метоксиметил-пиперазин-1-карбоновой кислоты (1,80 г, 4,18 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения трет-бутилового эфира (R)-4-(6-амино-4-метилпиридин-3-ил)-2-гидроксиметилпиперазин-1-карбоновой кислоты.

Выход: 1,07 г (87%), ESI-MC: $m/z = 353$ ($\text{M}+\text{H}^+$), R_t (ВЭЖХ): 0,44 мин (Метод 1).

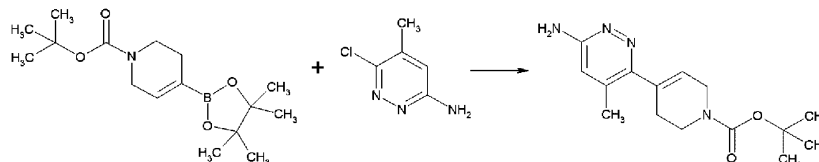
5-(R)-3-Метоксиметилпиперазин-1-ил)-4-метилпиридин-2-иламин дигидрохлорид



Указанное в заголовке соединение синтезируют из трет-бутилового эфира (R)-4-(6-амино-4-метилпиридин-3-ил)-2-метоксиметил-пиперазин-1-карбоновой кислоты (440 мг, 1,25 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 4-метокси-5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламина дигидрохлорида.

Выход: 406 мг (количественный).

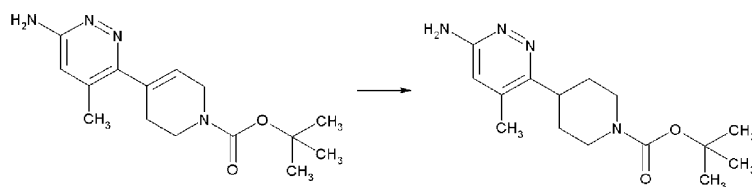
трет-Бутиловый эфир 4-(6-амино-4-метил-пиридазин-3-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезируют из трет-бутилового эфира 4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты (538 мг, 1,74 ммоль) и 6-хлор-5-метил-пиридазин-3-иламина (250 мг, 1,74 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения трет-бутилового эфира 6-амино-4-метил-3',6'-дигидро-2'Н-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты.

Выход: 326 мг (65%), ESI-MC: $m/z = 292$ ($\text{M}+\text{H}^+$), R_t (ВЭЖХ): 0,51 мин (Метод 5).

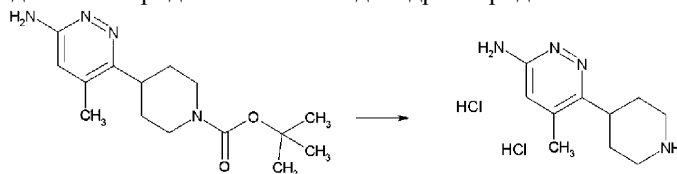
трет-Бутиловый эфир 4-(6-амино-4-метилпиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезируют из трет-бутилового эфира 4-(6-амино-4-метилпиридазин-3-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоновой кислоты (326 мг, 1,12 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения трет-бутилового эфира 6-амино-4-метил-3',4',5',6'-тетрагидро-2'H-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты.

Выход: 289 мг (88%), ESI-МС: $m/z = 293$ ($M+H$)⁺, R_t (ВЭЖХ): 0,60 мин (Метод 5).

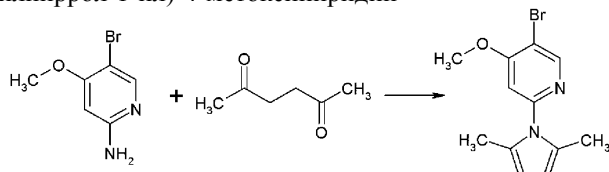
5-Метил-6-пиперидин-4-илпиридазин-3-иламин дигидрохлорид



Указанное в заголовке соединение синтезируют из трет-бутилового эфира 4-(6-амино-4-метилпиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоновой кислоты (175 мг, 0,60 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламина дигидрохлорида.

Выход: 154 мг (97%), ESI-МС: $m/z = 193$ ($M+H$)⁺, R_t (ВЭЖХ): 0,46 мин (Метод 2).

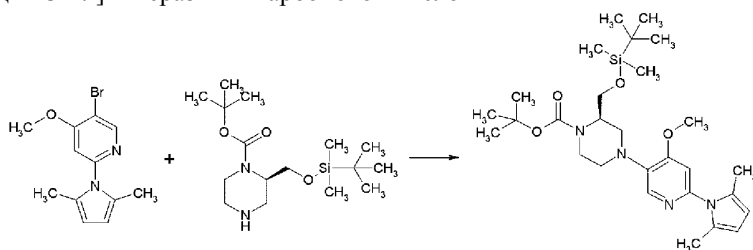
5-Бром-2-(2,5-диметилпиррол-1-ил)-4-метоксипиридин



Указанное в заголовке соединение синтезируют из 5-бром-4-метоксипиридин-2-иламина (10,6 г, 52,1 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-бром-2-(2,5-диметилпиррол-1-ил)-4-метилпиридина.

Выход: 14,0 г (96%), ESI-МС: $m/z = 283$ ($M+H$)⁺, R_t (ВЭЖХ): 0,93 мин (Метод 3).

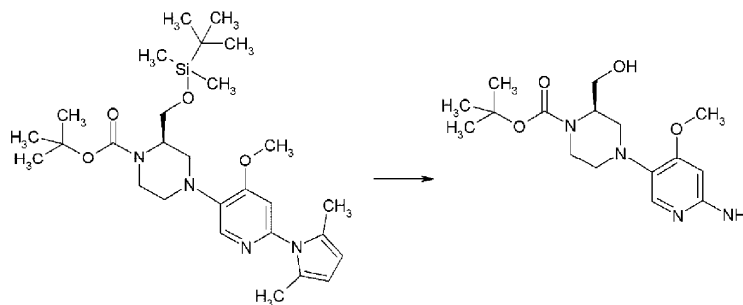
трет-Бутиловый эфир (R)-2-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-4-[6-(2,5-диметилпиррол-1-ил)-4-метоксипиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты



К 5-бром-2-(2,5-диметилпиррол-1-ил)-4-метоксипирролину (1,24 г, 4,41 ммоль) и трет-бутиловому эфиру (R)-2-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (1,46 г, 4,41 ммоль) в 1,4-диоксане (13 мл) добавляют трет-бутоксид натрия (1,27 г, 13,2 ммоль) и CPhos-G3-палладацикл метансульфонат (178 мг, 0,22 ммоль). Смесь дегазируют азотом в течение 5 мин и перемешивают в течение 4 ч при 100°C. Реакционную смесь фильтруют через слой силикагеля и элюируют при помощи EtOAc. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают обращенно-фазовой колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 1,68 г (72%), ESI-МС: $m/z = 531$ ($M+H$)⁺, R_t (ВЭЖХ): 1,43 мин.

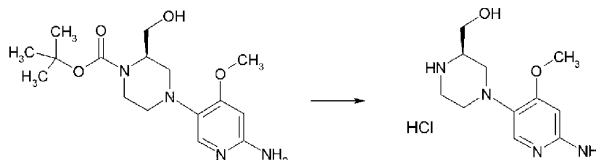
трет-Бутиловый эфир (R)-4-(6-амино-4-метоксипиридин-3-ил)-2-гидроксиметилпиперазин-1-карбоновой кислоты



трет-Бутиловый эфир (R)-2-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-4-[6-(2,5-диметилпиррол-1-ил)-4-метоксипиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (1,68 г, 3,17 ммоль), гидроксиламин гидрохлорид (1,10 г, 15,8 ммоль) и триметиламин (320 мкл, 3,24 ммоль) в этаноле (6 мл) и воде (3 мл) перемешивают в течение 18 ч при 80°C. Снова добавляют гидроксиламин гидрохлорид (440 мг, 6,33 ммоль) и перемешивают при 80°C. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают обращенно-фазовой колоночной хроматографией (с получением указанного в заголовке соединения).

Выход: 620 мг (58%).

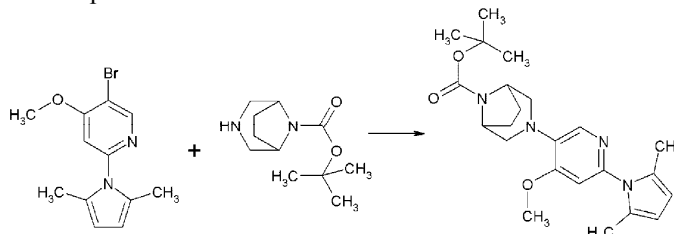
[(R)-4-(6-Амино-4-метоксипиридин-3-ил)пиперазин-2-ил]метанол гидрохлорид



Указанное в заголовке соединение синтезируют из трет-бутилового эфира (R)-4-(6-амино-4-метоксипиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-карбоновой кислоты (620 мг, 1,83 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 4-метокси-5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламина дигидрохлорида.

Выход: 503 мг (количественный).

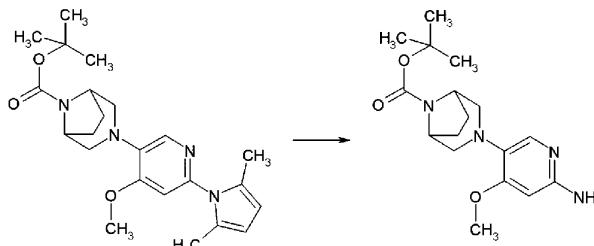
трет-Бутиловый эфир 3-[6-(2,5-диметилпиррол-1-ил)-4-метоксипиридин-3-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоновой кислоты



К 5-бром-2-(2,5-диметилпиррол-1-ил)-4-метоксипирдину (1,00 г, 3,56 ммоль) и трет-бутиловому эфиру 3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоновой кислоты (830 мг, 3,91 ммоль) в 1,4-диоксане (13 мл) добавляют трет-бутоксид натрия (3,48 г, 10,7 ммоль) и CPhos-G3-палладацикл метансульфонат (287 мг, 0,36 ммоль). Смесь дегазируют азотом в течение 5 мин и перемешивают в течение 18 ч при 80°C. Реакционную смесь экстрагируют при помощи EtOAc, промывают насыщенным солевым раствором, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

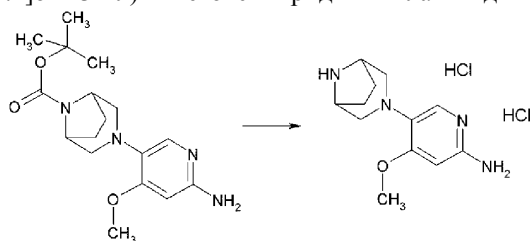
Выход: 760 мг (52%), ESI-MS: $m/z = 412$ (M+H)⁺, R_t (ВЭЖХ): 1,23 мин (Метод 1).

трет-Бутиловый эфир 3-(6-амино-4-метоксипиридин-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезируют из трет-бутилового эфира 3-[6-(2,5-диметилпиррол-1-ил)-4-метоксипиридин-3-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоновой кислоты (760 мг, 1,84 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения трет-бутилового эфира 4-(6-амино-4-метоксипиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты.

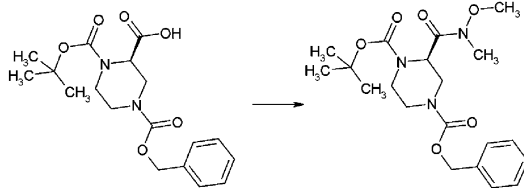
Выход: 330 мг (54%), ESI-МС: $m/z = 335 (M+H)^+$, R_t (ВЭЖХ): 1,75 мин (Метод 6).
5-(3,8-Диазабикло[3.2.1]окт-3-ил)-4-метоксипиридин-2-иламин дигидрохлорид



Указанное в заголовке соединение синтезируют из трет-бутилового эфира 3-(6-амино-4-метоксипиридин-3-ил)-3,8-дизабикло[3.2.1]октан-8-карбоновой кислоты (330 мг, 0,99 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 4-метокси-5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламина дигидрохлорида.

Выход: 330 мг (количественный) ESI-МС: $m/z = 235 (M+H)^+$, R_t (ВЭЖХ): 0,15 мин (Метод 5).

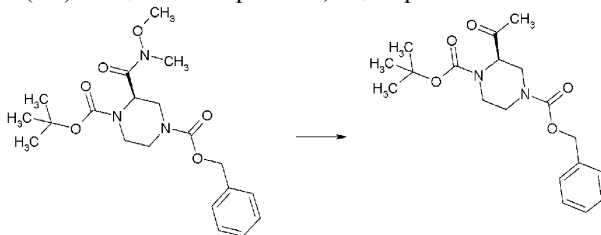
4-Бензил 1-трет-бутил (2R)-2-[метокси(метил)карбамоил]пиперазин-1,4-дикарбоксилат



(2R)-4-[(Бензилокси)карбонил]-1-[(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-2-карбоновую кислоту (4,00 г, 11,0 ммоль), DIPEA (5,1 мл, 27,4 ммоль), НАТУ (5,01 г, 13,2 ммоль) и N,O-диметилгидроксиламин гидрохлорид (1,29 г, 13,2 ммоль) в DMA (40 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 3 дней. Реакционную смесь разбавляют EtOAc, промывают водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 4,44 г (99%), ESI-МС: $m/z = 408 (M+H)^+$.

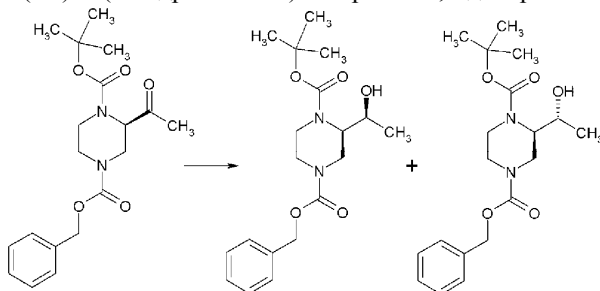
4-Бензил 1-трет-бутил (2R)-2-ацетилпиперазин-1,4-дикарбоксилат



К охлажденной до $-20^\circ C$ смеси 4-бензил 1-трет-бутил (2R)-2-[метокси(метил)карбамоил]пиперазин-1,4-дикарбоксилата (4,40 г, 10,80 ммоль) в THF (25 мл) добавляют по каплям метилмагнийбромид (5,40 мл, 16,20 ммоль) и перемешивают при $-20^\circ C$ в течение 30 мин. Реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором NH_4Cl , разбавляют при помощи EtOAc и промывают водой+1N HCl и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией с получением желаемого продукта. Дополнительную очистку осуществляют путем разделения хиральной хроматографией с получением чистого R энантиомера.

Выход: 2,38 г (61%).

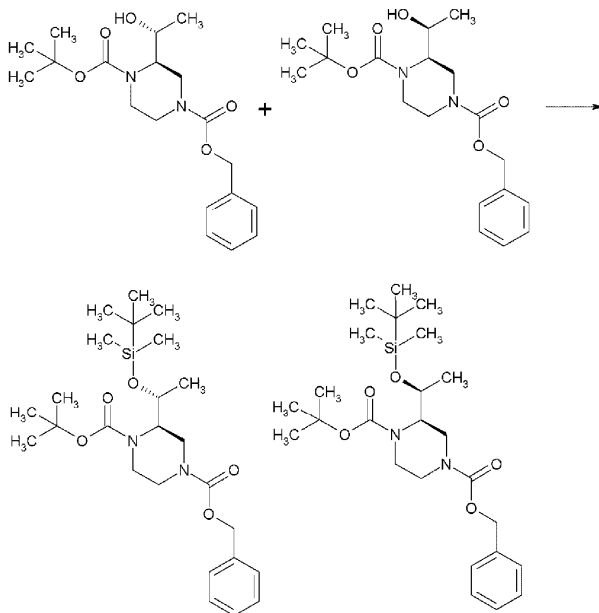
4-Бензил 1-трет-бутил (2R)-2-(1-гидроксиэтил)пиперазин-1,4-дикарбоксилат



Борогидрид натрия (0,36 г, 9,52 ммоль) добавляют к 4-бензил-1-трет-бутил (2R)-2-ацетилпиперазин-1,4-дикарбоксилату (2,30 г, 6,35 ммоль) в метаноле (100 мл). После перемешивания реакционной смеси в течение 30 мин растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на диоксиде кремния.

Выход: 2,10 г (91%).
4-Бензил-1-трет-бутил
дикарбоксилат

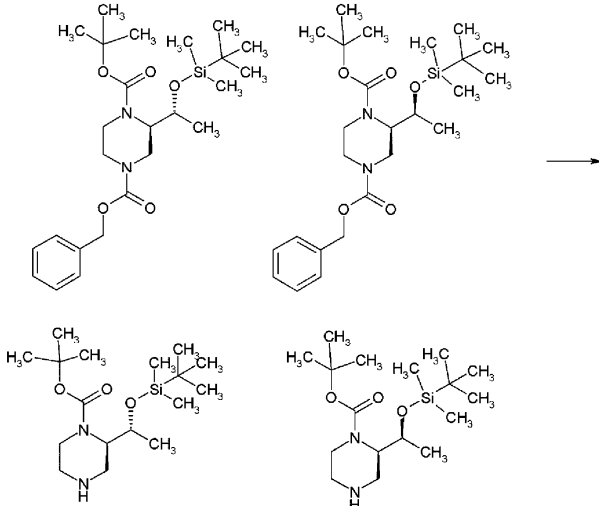
(2R)-2-{1-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил}пиперазин-1,4-



трет-Бутил(хлор)диметилсилан (1,30 г, 8,64 ммоль) добавляют к 4-бензил-1-трет-бутил (2R)-2-(1-гидроксиэтил)пиперазин-1,4-дикарбоксилату (2,10 г, 5,76 ммоль) и имидазолу (1,18 г, 17,29 ммоль) в дихлорметане (15 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи. После добавления воды (10 мл) водный слой экстрагируют дихлорметаном (2×25 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным соевым раствором. Органический слой сушат, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на диоксиде кремния.

Выход: 2,75 г (99,7%).

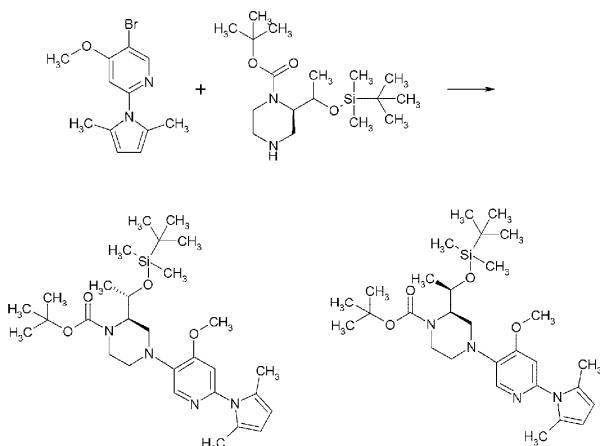
трет-Бутил (2R)-2-{1-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил}пиперазин-1-карбоксилат



В атмосфере водорода (баллон) 4-бензил-1-трет-бутил (2R)-2-{1-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил}пиперазин-1,4-дикарбоксилат (2,75 г, 5,75 ммоль) и Pd/C (0,20 г) перемешивают при комнатной температуре в этаноле (50 мл) в течение 2 ч. После удаления катализатора фильтрованием через Целит® растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток фильтруют через диоксид кремния, элюируя смесью 10% MeOH/дихлорметан.

Выход: 1,89 г (96%).

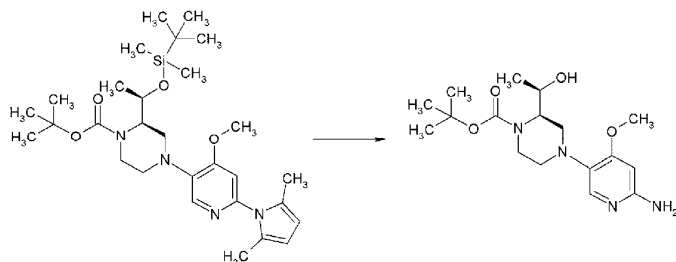
трет-Бутил (2R)-2-{1-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил}-4-[6-(2,5-диметил-1Н-пиррол-1-ил)-4-метокси-2-пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоксилат



К трет-бутил (2R)-2-{1-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил}пиперазин-1-карбоксилату (1,89 г, 5,49 ммоль) и 5-бром-2-(2,5-диметилпиррол-1-ил)-4-метоксипирдину (1,54 г, 5,49 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляют CPhos-G3-палладацикл метансульфонат (0,22 г) и трет-бутоксид натрия (1,58 г, 16,5 ммоль) и реакционную смесь продувают азотом. Реакционную смесь перемешивают при 100°C в течение 10 ч. Реакционную смесь фильтруют через слой диоксида кремния, элюируя при помощи EtOAc, и концентрируют. Остаток очищают два раза хроматографией на диоксиде кремния с получением указанных в заголовке соединений.

Выход: трет-бутил (2R)-2-[(1S)-1-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил]-4-[6-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)-4-метоксипирдин-3-ил]пиперазин-1-карбоксилат: 0,57 г (19%) и трет-бутил (2R)-2-[(1R)-1-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил]-4-[6-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)-4-метоксипирдин-3-ил]пиперазин-1-карбоксилат: 0,78 г (26%)

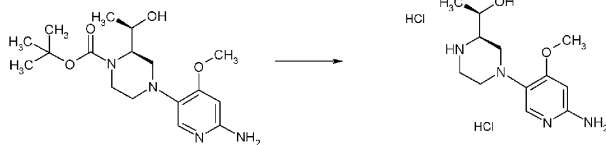
трет-Бутил (2R)-4-(6-амино-4-метоксипирдин-3-ил)-2-[(1R)-1-гидроксиэтил]пиперазин-1-карбоксилат



трет-Бутил (2R)-2-[(1R)-1-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил]-4-[6-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)-4-метоксипирдин-3-ил]пиперазин-1-карбоксилат (0,87 г, 1,60 ммоль), гидроксилламин гидрохлорид (0,56 г, 7,99 ммоль) и триметиламин (0,22 мл, 1,60 ммоль) в 8 мл этанола и 4 мл воды нагревают при 80°C в течение 42 ч. Добавляют дополнительное количество гидроксилламина гидрохлорида (0,22 г, 3,19 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, поглощают в дихлорметан и фильтруют. Желаемое соединение очищают хроматографией на диоксиде кремния.

Выход: 0,20 г (36%).

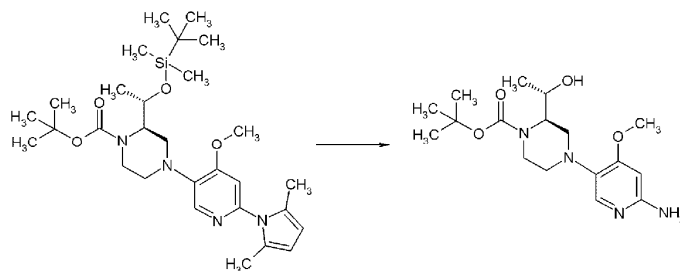
(1R)-1-[(2R)-4-(6-Амино-4-метоксипирдин-3-ил)пиперазин-2-ил]этан-1-ол дигидрохлорид



Раствор 4н. HCl в диоксане (0,71 мл, 2,84 ммоль) добавляют к трет-бутил (2R)-4-(6-амино-4-метоксипирдин-3-ил)-2-[(1R)-1-гидроксиэтил]пиперазин-1-карбоксилату (0,20 г, 0,57 ммоль) в 5 мл дихлорметана и перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляют дополнительно 1 мл раствора 4N HCl в диоксану и перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток используют без дополнительной очистки.

Выход: 0,18 г (количественный).

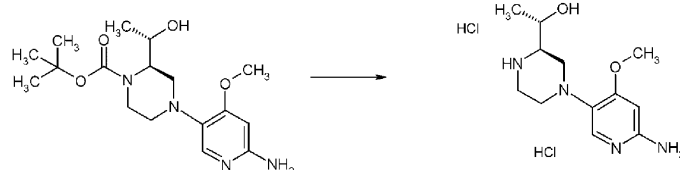
трет-Бутил (2R)-4-(6-амино-4-метоксипирдин-3-ил)-2-[(1S)-1-гидроксиэтил]пиперазин-1-карбоксилат



трет-Бутил (2R)-2-[(1S)-1-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил]-4-[6-(2,5-диметил-1Н-пиррол-1-ил)-4-метокси-пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоксилат (0,57 г, 1,04 ммоль), гидроксилан гидрохлорид (0,36 г, 5,21 ммоль) и триметиламин (0,15 мл, 1,04 ммоль) в 4 мл этанола и 2 мл воды нагревают при 80°C в течение 42 ч. Добавляют дополнительное количество гидроксилана гидрохлорида (0,15 г, 2,09 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, поглощают в дихлорметан и фильтруют. Желаемое соединение очищают хроматографией на диоксиде кремния и снова очищают при помощи ВЭЖХ

Выход: 0,12 г (33%).

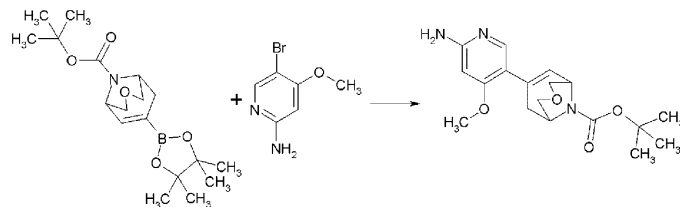
(1S)-1-[(2R)-4-(6-Амино-4-метокси-пиридин-3-ил)пиперазин-2-ил]этан-1-ол дигидрохлорид



Раствор 4н. HCl в диоксане (0,50 мл, 2,00 ммоль) добавляют к трет-бутил (2R)-4-(6-амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-2-[(1S)-1-гидроксиэтил]пиперазин-1-карбоксилату (0,12 г, 0,34 ммоль) в 1 мл дихлорметана и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток используют без дополнительной очистки.

Выход: количественный.

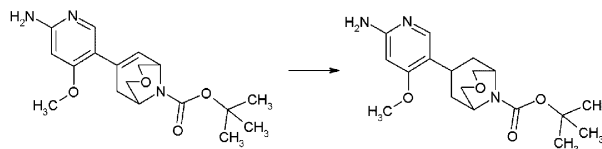
трет-Бутиловый эфир 7-(6-амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-9-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезируют из 5-бром-4-метокси-пиридин-2-иламина (202 мг, 1,00 ммоль) и трет-бутилового эфира 7-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-9-карбоновой кислоты (350 мг, 1,00 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения трет-бутилового эфира 6-амино-4-метил-3',6'-дигидро-2'H-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты.

Выход: 220 мг (64%), ESI-МС: $m/z = 348$ ($M+H$)⁺, R_t (ВЭЖХ): 1,52 мин (Метод 2).

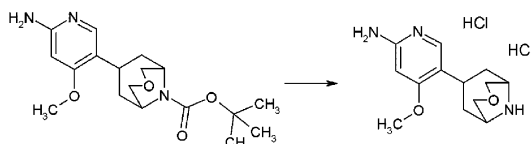
трет-Бутиловый эфир 7-(6-амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нон-9-карбоновой кислоты



К трет-бутиловому эфиру 7-(6-амино-4-метокси-пиридин-3-ил)-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-9-карбоновой кислоты (220 мг, 0,63 ммоль) в EtOAc (10 мл) добавляют Pd/C (67,0 мг, 0,06 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь дегазируют, помещают под баллон H₂ и перемешивают в течение 18 ч при 50°C. Реакционную смесь фильтруют через Целит®, концентрируют при пониженном давлении и очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 145 мг (66%), ESI-МС: $m/z = 350$ ($M+H$)⁺, R_t (ВЭЖХ): 1,60 мин (Метод 2).

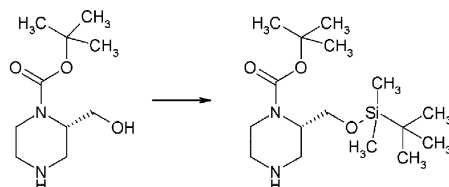
4-Метокси-5-(3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нон-7-ил)пиридин-2-иламин дигидрохлорид



Указанное в заголовке соединение синтезируют из трет-бутилового эфира 7-(6-амино-4-метоксипиридин-3-ил)-3-окса-9-аза-бицикло[3.3.1]нонан-9-карбоновой кислоты (145 мг, 0,41 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 4-метокси-5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламина дигидрохлорида.

Выход: 133 мг (количественный) ESI-МС: $m/z = 250 (M+H)^+$, R_t (ВЭЖХ): 0,15 мин (Метод 5).

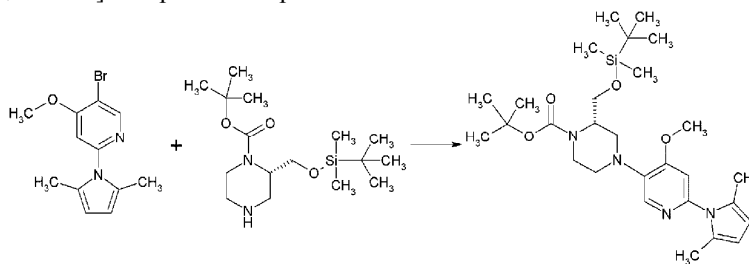
трет-Бутиловый эфир (S)-2-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)пиперазин-1-карбоновой кислоты



К трет-бутиловому эфиру (S)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-карбоновой кислоты (2,00 г, 9,25 ммоль) в DMA (10 мл) добавляют трет-бутилхлордиметилсилан (2,09 г, 13,9 ммоль) и имидазол (1,89 г, 27,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 24 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляют NH_4Cl -раствором и экстрагируют при помощи EtOAc. Органический слой промывают водой и насыщенным соевым раствором, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 2,80 г (92%).

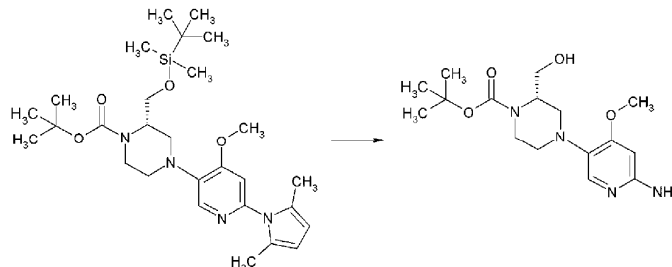
трет-Бутиловый эфир (S)-2-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-4-[6-(2,5-диметилпиррол-1-ил)-4-метоксипиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезируют из 5-бром-2-(2,5-диметилпиррол-1-ил)-4-метоксипиридина (3,25 г, 11,6 ммоль) и трет-бутилового эфира (S)-2-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (3,82 г, 11,6 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения трет-бутилового эфира 3-[6-(2,5-диметилпиррол-1-ил)-4-метоксипиридин-3-ил]-3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-8-карбоновой кислоты.

Выход: 4,94 г (73%), ESI-МС: $m/z = 531 (M+H)^+$, R_t (ВЭЖХ): 1,49 мин (Метод 3).

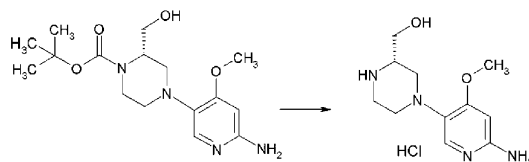
трет-Бутиловый эфир (S)-4-(6-амино-4-метоксипиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-карбоновой кислоты



трет-Бутиловый эфир (S)-2-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-4-[6-(2,5-диметилпиррол-1-ил)-4-метоксипиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (11,9 г, 22,4 ммоль), гидроксилан гидроксид (3,89 г, 56,0 ммоль) и триметиламин (7,8 мл, 56,0 ммоль) в этаноле (30 мл) и воде (15 мл) перемешивают в течение 18 ч при 80°C. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 2,57 г (68%).

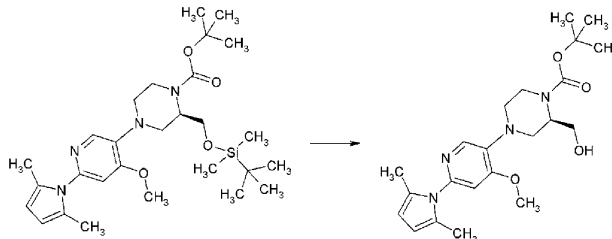
(S)-4-(6-Амино-4-метоксипиридин-3-ил)пиперазин-2-ил]метанол гидрохлорид



Указанное в заголовке соединение синтезируют из трет-бутилового эфира (S)-4-(6-амино-4-метоксипиридин-3-ил)-2-гидроксиметил-пиперазин-1-карбоновой кислоты (264 мг, 0,58 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 4-метокси-5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-иламина дигидрохлорида.

Выход: 160 мг (количественный).

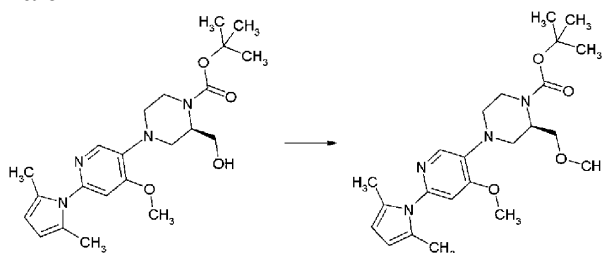
трет-Бутиловый эфир (R)-4-[6-(2,5-диметилпиррол-1-ил)-4-метоксипиридин-3-ил]-2-гидроксиметилпиперазин-1-карбоновой кислоты



К трет-бутиловому эфиру (R)-2-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-4-[6-(2,5-диметилпиррол-1-ил)-4-метоксипиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (8,56 г, 16,1 ммоль) в THF (100 мл) добавляют TBAF (1 М в THF, 16,1 мл, 16,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 2,5 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают хроматографией с получением указанного в заголовке продукта.

Выход: 180 мг (87%).

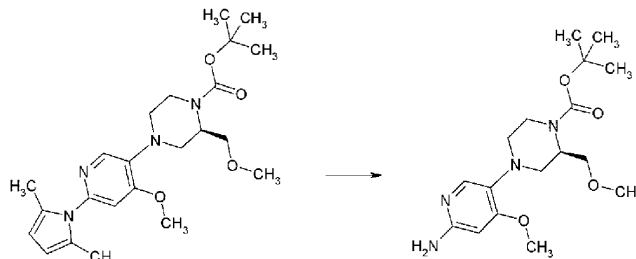
трет-Бутиловый эфир (R)-4-[6-(2,5-диметилпиррол-1-ил)-4-метоксипиридин-3-ил]-2-метоксиметилпиперазин-1-карбоновой кислоты



NaH (60%, 230 мг, 9,58 ммоль) добавляют к трет-бутиловому эфиру (R)-4-[6-(2,5-диметилпиррол-1-ил)-4-метоксипиридин-3-ил]-2-гидроксиметилпиперазин-1-карбоновой кислоты (2,0 г, 4,80 ммоль) и MeI (401 мкл, 7,20 ммоль) в DMA (20 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Добавляют воду и реакционную смесь экстрагируют при помощи EtOAc (3 раза). Объединенные органические слои промывают насыщенным солевым раствором, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией с нормальной фазой.

Выход: 1,8 г (87%), ESI-MS: $m/z = 431$ ($\text{M}+\text{H}^+$), R_t (ВЭЖХ): 1,11 мин (Метод 1).

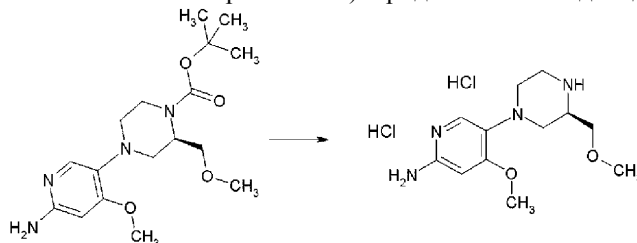
трет-Бутиловый эфир (R)-4-(6-амино-4-метоксипиридин-3-ил)-2-метоксиметилпиперазин-1-карбоновой кислоты



трет-Бутиловый эфир (R)-4-[6-(2,5-диметилпиррол-1-ил)-4-метоксипиридин-3-ил]-2-метоксиметилпиперазин-1-карбоновой кислоты (1,8 г, 4,18 ммоль), гидроксиламин гидрохлорид (1,45 г, 20,9 ммоль) и триметиламин (0,58 мл, 4,18 ммоль) в этаноле (10 мл) и воде (5 мл) перемешивают при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, суспендируют в DCM, фильтруют для удаления солей и концентрируют снова при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией с нормальной фазой с получением указанного в заголовке продукта.

Выход: 440 мг (30%), ESI-MS: $m/z = 353$ ($\text{M}+\text{H}^+$), R_t (ВЭЖХ): 0,44 мин (Метод 1).

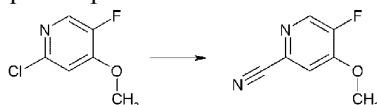
4-Метокси-5-((R)-3-метоксиметилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламин дигидрохлорид



Указанное в заголовке соединение синтезируют из трет-бутилового эфира (R)-4-(6-амино-4-метоксипиридин-3-ил)-2-метоксиметилпиперазин-1-карбоновой кислоты (440 мг, 1,25 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения [(R)-4-(6-амино-4-метоксипиридин-3-ил)пиперазин-2-ил]метанола гидрохлорида.

Выход: 406 мг (количественный).

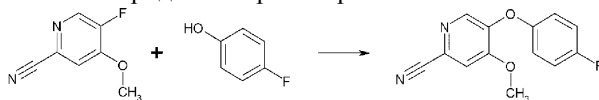
5-Фтор-4-метоксипиридин-2-карбонитрил



2-Хлор-5-фтор-4-метоксипиридин (1,00 г, 6,19 ммоль) помещают в герметично закрываемую пробирку. Добавляют цианид цинка (799 мг, 6,81 ммоль) и цинк (40,5 мг, 0,31 ммоль) и продувают аргоном. Затем добавляют $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (253 мг, 0,62 ммоль) и NMP и смесь нагревают в течение 45 мин при 150°C в микроволновой печи. К реакционной смеси добавляют воду и EtOAc и фильтруют через Целит®. Органический слой промывают раствором бикарбоната натрия, водой, насыщенным соевым раствором и сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 689 мг (73%), ESI-МС: $m/z = 153$ ($\text{M}+\text{H}^+$), R_t (ВЭЖХ): 0,61 мин (Метод 1).

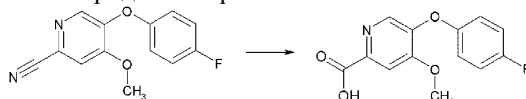
5-(4-Фторфенокси)-4-метоксипиридин-2-карбонитрил



5-Фтор-4-метоксипиридин-2-карбонитрил (6,00 г, 39,4 ммоль), 4-фторфенол (5,31 г, 47,3 ммоль) и K_2CO_3 (12,0 г, 86,8 ммоль) в NMP (12 мл) нагревают при 100°C в течение 3 ч в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют при помощи EtOAc. Органический слой промывают насыщенным соевым раствором и сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растирают в порошок с простым эфиром и гептаном с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 8,99 г (93%), ESI-МС: $m/z = 245$ ($\text{M}+\text{H}^+$), R_t (ВЭЖХ): 0,91 мин (Метод 1).

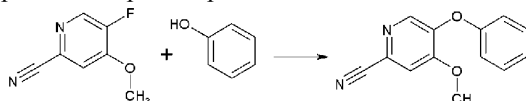
5-(4-Фторфенокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновая кислота



5-(4-Фторфенокси)-4-метоксипиридин-2-карбонитрил (8,50 г, 34,8 ммоль) в водном растворе 2н. NaOH (90 мл) перемешивают при 100°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и pH раствора доводят до pH 4,5 раствором 4н. HCl. Осадок собирают и сушат в сушильной печи с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 8,80 г (96%), ESI-МС: $m/z = 264$ ($\text{M}+\text{H}^+$), R_t (ВЭЖХ): 1,58 мин (Метод 4).

4-Метокси-5-феноксипиридин-2-карбонитрил



5-Фтор-4-метоксипиридин-2-карбонитрил (8,00 г, 52,6 ммоль), фенол (5,94 г, 63,1 ммоль) и K_2CO_3 (16,0 г, 115 ммоль) в NMP (3 мл) нагревают при 100°C в течение 3 ч в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют при помощи EtOAc. Органический слой промывают насыщенным соевым раствором и сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 11,5 г (93%), ESI-МС: $m/z = 227$ ($\text{M}+\text{H}^+$), R_t (ВЭЖХ): 0,92 мин (Метод 1).

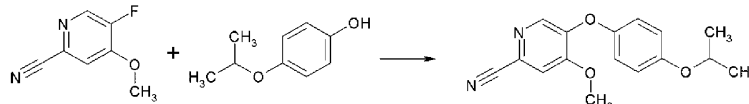
4-Метокси-5-феноксипиридин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение синтезируют из 4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-карбонитрила (11,5 г, 50,8 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-(4-фторфенокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 9,57 г (77%), ESI-МС: $m/z = 246$ ($M+H$)⁺, R_t (ВЭЖХ): 2,64 мин (Метод 4).

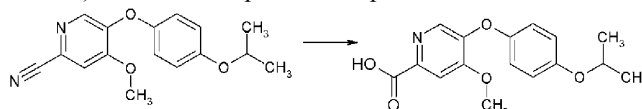
5-(4-Изопропоксифенокси)-4-метоксипиридин-2-карбонитрил



Указанное в заголовке соединение синтезируют из 5-фтор-4-метоксипиридин-2-карбонитрила (500 мг, 3,29 ммоль) и 4-изопропоксифенола (600 мг, 3,94 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-карбонитрила.

Выход: 850 мг (91%), ESI-МС: $m/z = 285$ ($M+H$)⁺, R_t (ВЭЖХ): 1,02 мин (Метод 1).

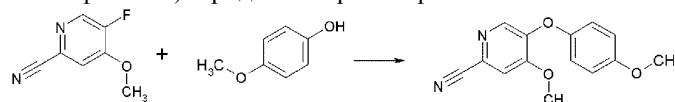
5-(4-Изопропоксифенокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение синтезируют из 5-(4-изопропоксифенокси)-4-метоксипиридин-2-карбонитрила (200 мг, 0,70 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-(4-фторфенокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 190 мг (77%), R_t (ВЭЖХ): 0,73 мин (Метод 1).

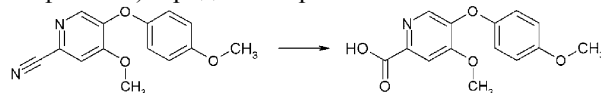
4-Метокси-5-(4-метоксифенокси)пиридин-2-карбонитрил



Указанное в заголовке соединение синтезируют из 5-фтор-4-метоксипиридин-2-карбонитрила (500 мг, 3,29 ммоль) и 4-метоксифенола (490 мг, 3,94 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 4-метокси-5-фенокси-пиридин-2-карбонитрила.

Выход: 740 мг (88%).

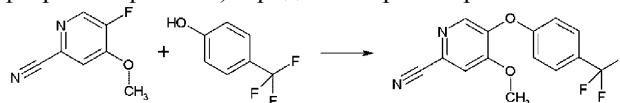
4-Метокси-5-(4-метоксифенокси)пиридин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение синтезируют из 4-метокси-5-(4-метоксифенокси)пиридин-2-карбонитрила (740 мг, 2,89 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-(4-фторфенокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 610 мг (77%).

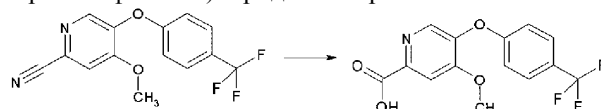
4-Метокси-5-(4-трифторметилфенокси)пиридин-2-карбонитрил



Указанное в заголовке соединение синтезируют из 5-фтор-4-метоксипиридин-2-карбонитрила (500 мг, 3,29 ммоль) и 4-трифторметилфенола (639 мг, 3,94 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 4-метокси-5-феноксипиридин-2-карбонитрила.

Выход: 320 мг (33%), ESI-МС: $m/z = 294$ ($M+H$)⁺, R_t (ВЭЖХ): 1,06 мин (Метод 1).

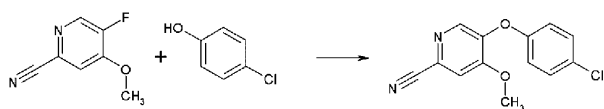
4-Метокси-5-(4-трифторметилфенокси)пиридин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение синтезируют из 4-метокси-5-(4-трифторметил-фенокси)пиридин-2-карбонитрила (151 мг, 0,51 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-(4-фторфенокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 150 мг (93%)

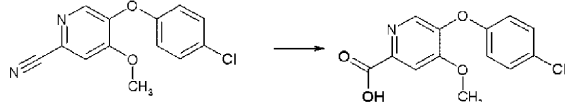
5-(4-Хлорфенокси)-4-метоксипиридин-2-карбонитрил



Указанное в заголовке соединение синтезируют из 5-фтор-4-метоксипиридин-2-карбонитрила (500 мг, 3,29 ммоль) и 4-хлорфенола (507 мг, 3,94 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 4-метокси-5-феноксипиридин-2-карбонитрила.

Выход: 695 мг (81%).

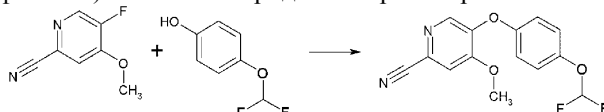
5-(4-Хлорфенокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение синтезируют из 5-(4-хлор-фенокси)-4-метоксипиридин-2-карбонитрила (645 мг, 2,47 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-(4-фторфенокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 622 мг (90%), ESI-MS: $m/z = 280$ ($M+H$)⁺.

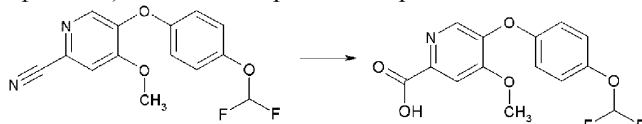
5-(4-Дифторметоксифенокси)-4-метоксипиридин-2-карбонитрил



Указанное в заголовке соединение синтезируют из 5-фтор-4-метоксипиридин-2-карбонитрила (75,0 мг, 0,49 ммоль) и 4-дифторметоксифенола (101 мг, 0,63 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 4-метокси-5-феноксипиридин-2-карбонитрила.

Выход: 98,0 мг (68%), R_t (ВЭЖХ): 0,93 мин (Метод 1).

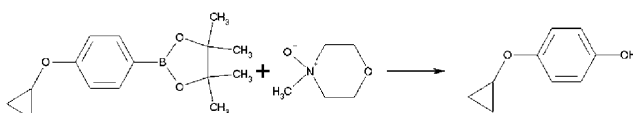
5-(4-Дифторметоксифенокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение синтезируют из 5-(4-дифторметоксифенокси)-4-метокси-пиридин-2-карбонитрила (98,0 мг, 0,34 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-(4-фторфенокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 94,0 мг (90%), R_t (ВЭЖХ): 0,60 мин (Метод 1).

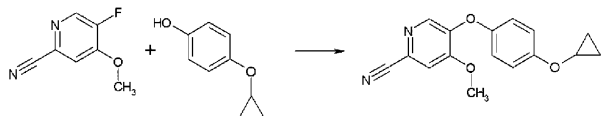
4-Циклопропоксифенол



2-(4-Циклопропокси-фенил)-4,4,5,5-тетрамил-[1,3,2]диоксаборолан (800 мг, 3,08 ммоль) и 4-метил-морфолин 4-оксид (1,03 г, 8,83 ммоль) в THF (100 мл) перемешивают при 75°C в течение 1,5 ч и затем в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и остаток очищают хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 389 мг (84%).

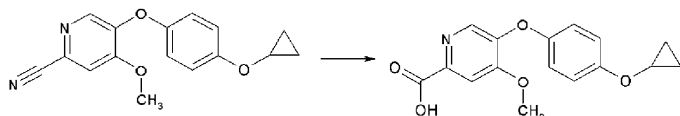
5-(4-Циклопропоксифенокси)-4-метоксипиридин-2-карбонитрил



Указанное в заголовке соединение синтезируют из 5-фтор-4-метоксипиридин-2-карбонитрила (350 мг, 2,30 ммоль) и 4-циклопропоксифенола (389 мг, 2,59 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 4-метокси-5-феноксипиридин-2-карбонитрила.

Выход: 342 мг (53%), R_t (ВЭЖХ): 1,00 мин (Метод 1).

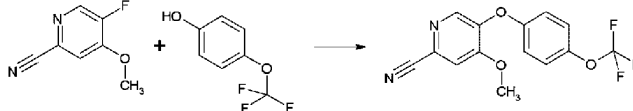
5-(4-Циклопропоксифенокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение синтезируют из 5-(4-циклопропоксифенокси)-4-метоксипиридин-2-карбонитрила (100 мг, 0,35 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-(4-фторфенокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 622 мг (90%), R_t (ВЭЖХ): 0,63 мин (Метод 1).

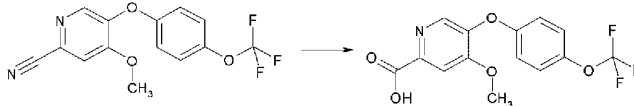
4-Метокси-5-(4-трифторметоксифенокси)пиридин-2-карбонитрил



Указанное в заголовке соединение синтезируют из 5-фтор-4-метоксипиридин-2-карбонитрила (115 мг, 0,76 ммоль) и 4-трифторметоксифенола (162 мг, 0,91 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 4-метокси-5-феноксипиридин-2-карбонитрила.

Выход: 140 мг (60%).

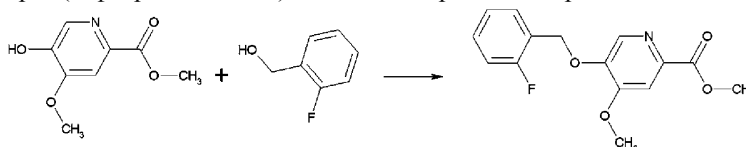
4-Метокси-5-(4-трифторметоксифенокси)пиридин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение синтезируют из 4-метокси-5-(4-трифторметоксифенокси)-пиридин-2-карбонитрила (150 мг, 0,48 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-(4-фторфенокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 120 мг (75%).

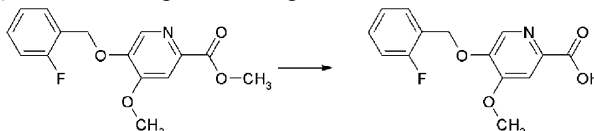
Метилвый эфир 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты



К метилвому эфиру 5-гидрокси-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (130 мг, 0,71 ммоль), трифенилфосфину (372 мг, 1,42 ммоль) и 2-фторбензиловому спирту (114 мкл, 1,065 ммоль) в THF (2 мл) добавляют диэтилазодикарбоксилат (646 мкл, 1,42 ммоль) при 0°C. Реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры и перемешивают в течение 16 ч. Полученную смесь концентрируют в вакууме и остаток очищают хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 66,0 мг (32%), R_t (ВЭЖХ): 0,77 мин (Метод 1).

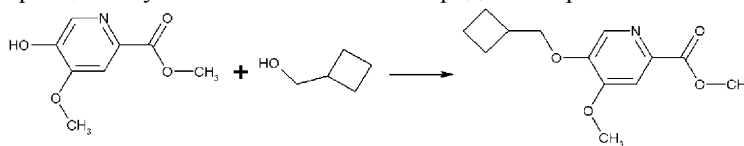
5-(2-Фторбензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновая кислота



К метилвому эфиру 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (66,0 мг, 0,23 ммоль) в THF/воде/MeOH (3 мл/1 мл/1 мл) добавляют LiOH (38,0 мг, 0,91 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре. Реакционную смесь подкисляют до pH 4,5 раствором 4н. HCl и концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в DCM и толуоле и концентрируют снова при пониженном давлении. Продукт используют без дополнительной очистки.

Выход: 62,0 мг (99%), R_t (ВЭЖХ): 0,48 мин (Метод 1)

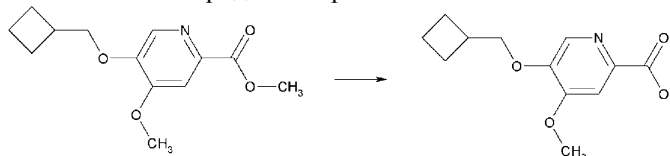
Метилвый эфир 5-циклобутилметокси-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-гидрокси-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (130 мг, 0,71 ммоль) и циклобутилметанола (91,7 мг, 1,07 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения метилового эфира 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 132 мг (74%), R_t (ВЭЖХ): 0,80 мин (Метод 1).

5-Циклобутилметокси-4-метоксипиридин-2-карбоновая кислота

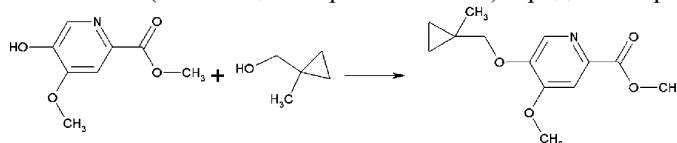


Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-циклобутилметокси-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (132 мг, 0,53 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой

кислоты.

Выход: 124 мг (количественный), R_t (ВЭЖХ): 0,53 мин (Метод 1).

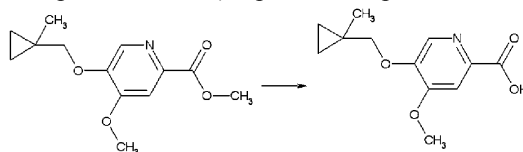
Метилловый эфир 4-метокси-5-(1-метилциклопропилметокси)пиридин-2-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-гидрокси-4-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты (130 мг, 0,71 ммоль) и (1-метил-циклопропил)метанола (103 мг, 1,07 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения метилового эфира 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 115 мг (65%), R_t (ВЭЖХ): 0,81 мин (Метод 1).

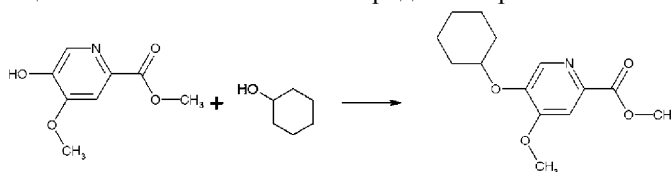
4-Метокси-5-(1-метилциклопропилметокси)пиридин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-циклобутилметокси-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (115 мг, 0,46 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 108 мг (количественный), R_t (ВЭЖХ): 0,52 мин (Метод 1).

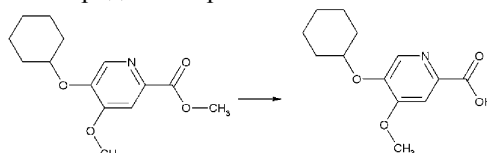
Метилловый эфир 5-циклогексилокси-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-гидрокси-4-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты (130 мг, 0,71 ммоль) и циклогексанола (111 мкл, 1,07 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения метилового эфира 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 171 мг (91%), R_t (ВЭЖХ): 0,87 мин (Метод 1).

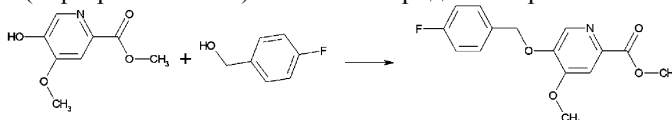
5-Циклогексилокси-4-метоксипиридин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-циклогексилокси-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (131 мг, 0,49 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 124 мг (количественный), R_t (ВЭЖХ): 0,57 мин (Метод 1).

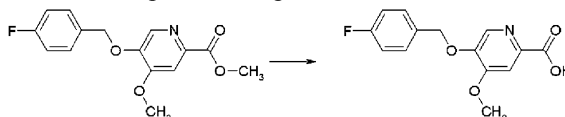
Метилловый эфир 5-(4-фторбензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-гидрокси-4-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты (130 мг, 0,71 ммоль) и (4-фторфенил)-метанола (115 мкл, 1,07 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения метилового эфира 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 150 мг (62%), R_t (ВЭЖХ): 0,82 мин (Метод 1).

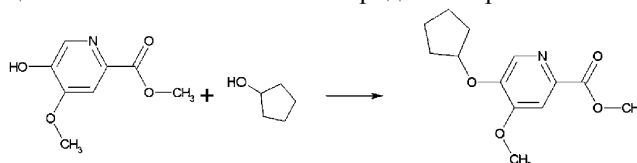
5-(4-Фторбензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-(4-фторбензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (150 мг, 0,44 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 177 мг (количественный), R_t (ВЭЖХ): 0,82 мин (Метод 1).

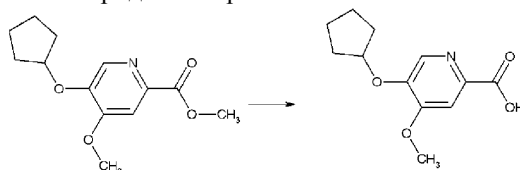
Метилловый эфир 5-циклопентилокси-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-гидрокси-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (130 мг, 0,71 ммоль) и цикlopentанолa (96,7 мкл, 1,07 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения метилового эфира 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 170 мг (95%), R_t (ВЭЖХ): 0,87 мин (Метод 1).

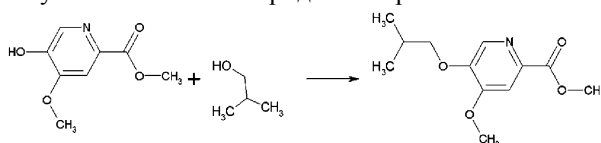
5-Циклопентилокси-4-метоксипиридин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-циклопентилокси-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (130 мг, 0,52 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 122 мг (99%), R_t (ВЭЖХ): 0,49 мин (Метод 1).

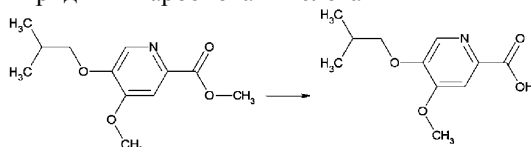
Метилловый эфир 5-изобутоксид-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-гидрокси-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (118 мг, 0,64 ммоль) и изобутилового спирта (71,6 мг, 0,97 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения метилового эфира 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 141 мг (92%), R_t (ВЭЖХ): 0,78 мин (Метод 1).

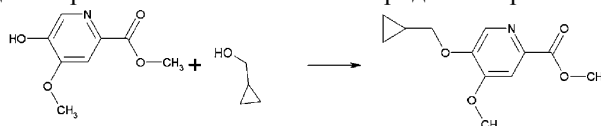
5-Изобутоксид-4-метоксипиридин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-изобутоксид-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (141 мг, 0,59 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 133 мг (количественный), R_t (ВЭЖХ): 0,51 мин (Метод 1).

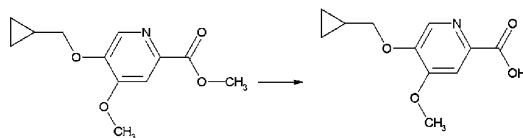
Метилловый эфир 5-циклопропилметокси-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-гидрокси-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (130 мг, 0,71 ммоль) и циклопропилметанола (84,2 мкл, 1,07 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения метилового эфира 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 146 мг (87%), R_t (ВЭЖХ): 0,74 мин (Метод 1).

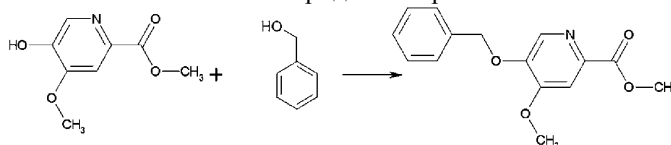
5-Циклопропилметокси-4-метоксипиридин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-циклопропилметокси-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (325 мг, 1,37 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 358 мг (количественный), ESI-МС: $m/z = 224 (M+H)^+$, R_t (ВЭЖХ): 0,40 мин (Метод 5).

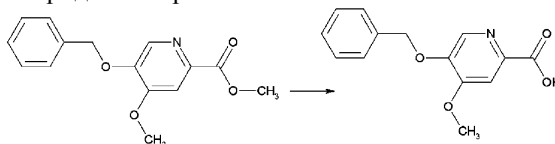
Метилловый эфир 5-бензилокси-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-гидрокси-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (118 мг, 0,64 ммоль) и бензилового спирта (100 мкл, 0,97 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения метилового эфира 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 140 мг (80%), R_t (ВЭЖХ): 0,79 мин (Метод 1).

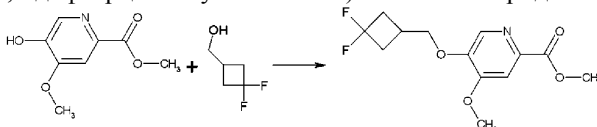
5-Бензилокси-4-метоксипиридин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-бензилокси-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (140 мг, 0,51 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 358 мг (99%), R_t (ВЭЖХ): 0,54 мин (Метод 1).

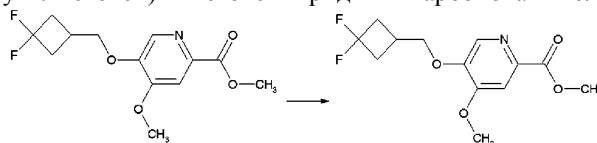
Метилловый эфир 5-(3,3-дифторциклобутилметокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-гидрокси-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (118 мг, 0,64 ммоль) и (3,3-дифторциклобутил)-метанола (150 мг, 0,82 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения метилового эфира 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 111 мг (47%), ESI-МС: $m/z = 288 (M+H)^+$, R_t (ВЭЖХ): 1,20 мин (Метод 5).

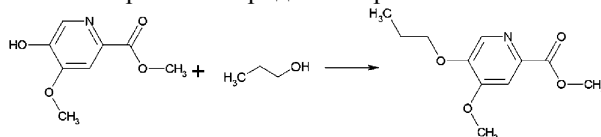
5-(3,3-Дифторциклобутилметокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-(3,3-дифторциклобутилметокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (110 мг, 0,38 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 73,4 мг (70%), ESI-МС: $m/z = 274 (M+H)^+$, R_t (ВЭЖХ): 0,56 мин (Метод 5).

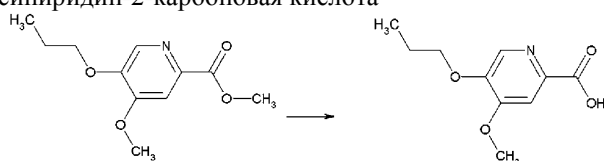
Метилловый эфир 4-метокси-5-пропокси-2-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-гидрокси-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (130 мг, 0,71 ммоль) и 1-пропанола (80,0 мкл, 1,07 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения метилового эфира 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 114 мг (71%), R_t (ВЭЖХ): 0,69 мин (Метод 1).

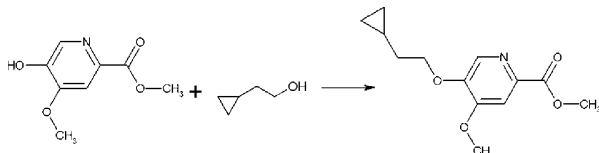
4-Метокси-5-пропоксипиридин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 4-метокси-5-пропокси-пиридин-2-карбоновой кислоты (114 мг, 0,51 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 106 мг (99%), R_t (ВЭЖХ): 0,41 мин (Метод 1).

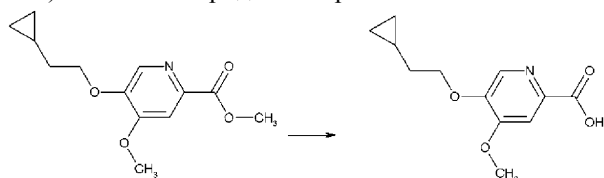
Метилловый эфир 5-(2-циклопропилэтокс)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-гидрокси-4-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты (130 мг, 0,71 ммоль) и 2-циклопропилэтанола (91,7 мг, 1,07 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения метилового эфира 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 130 мг (73%), R_t (ВЭЖХ): 0,82 мин (Метод 1).

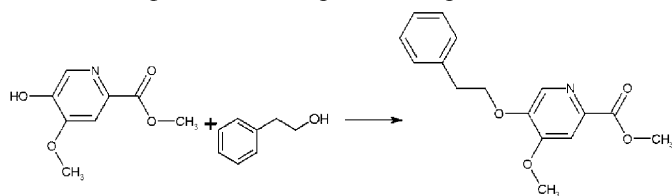
5-(2-Циклопропилэтокс)-4-метоксипиридин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-(2-циклопропилэтокс)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (130 мг, 0,52 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 122 мг (99%), R_t (ВЭЖХ): 0,53 мин (Метод 1).

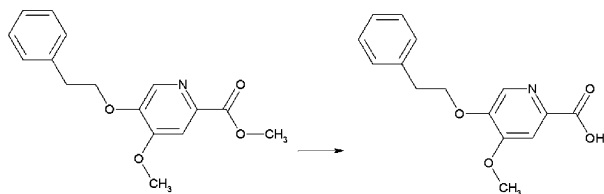
Метилловый эфир 4-метокси-5-фенетилоксипиридин-2-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-гидрокси-4-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты (130 мг, 0,71 ммоль) и 2-фенилэтанола (128 мкл, 1,07 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения метилового эфира 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 177 мг (87%), R_t (ВЭЖХ): 0,90 мин (Метод 1).

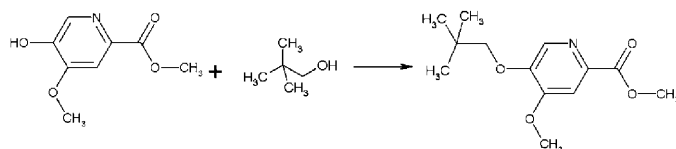
4-Метокси-5-фенетилоксипиридин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 4-метокси-5-фенетилокси-пиридин-2-карбоновой кислоты (177 мг, 0,62 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 168 мг (количественный), R_t (ВЭЖХ): 0,63 мин (Метод 1).

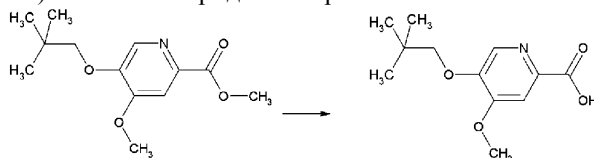
Метилловый эфир 5-(2,2-диметилпропокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-гидрокси-4-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты (130 мг, 0,71 ммоль) и 2,2-диметил-пропан-1-ола (93,8 мг, 1,07 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения метилового эфира 5-(2-(2-фторбензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты).

Выход: 160 мг (89%), R_t (ВЭЖХ): 0,92 мин (Метод 1).

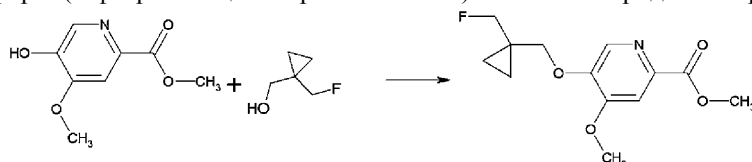
5-(2,2-Диметилпропокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-(2,2-диметилпропокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (160 мг, 0,63 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 150 мг (99%), R_t (ВЭЖХ): 0,61 мин (Метод 1).

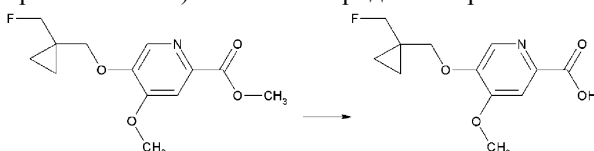
Метилловый эфир 5-(1-фторметилциклопропилметокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-гидрокси-4-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты (118 мг, 0,64 ммоль) и (1-фторметилциклопропил)-метанола (101 мг, 0,97 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения метилового эфира 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 159 мг (92%), R_t (ВЭЖХ): 0,69 мин (Метод 1).

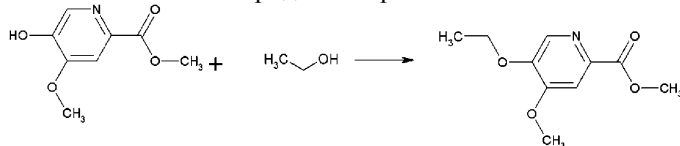
5-(1-Фторметилциклопропилметокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-(1-фторметилциклопропил-метокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (159 мг, 0,59 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 150 мг (количественный), R_t (ВЭЖХ): 0,43 мин (Метод 1).

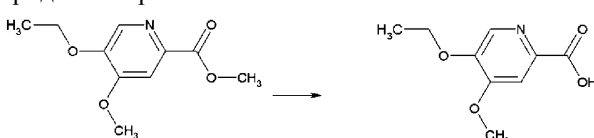
Метилловый эфир 5-этокси-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-гидрокси-4-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты (130 мг, 0,71 ммоль) и этанола (62,1 мкл, 1,07 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения метилового эфира 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 151 мг (100%), R_t (ВЭЖХ): 0,92 мин (Метод 1).

5-Этокси-4-метоксипиридин-2-карбоновая кислота

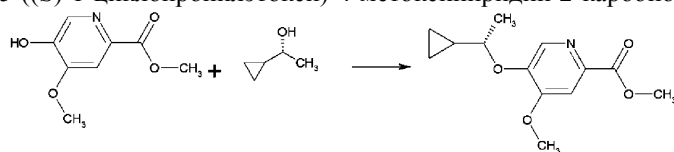


Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-этокси-4-метоксипиридин-

2-карбоновой кислоты (151 мг, 0,71 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 140 мг (99%), R_t (ВЭЖХ): 0,83 мин (Метод 1).

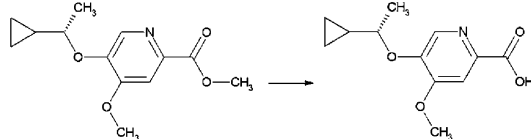
Метиловый эфир 5-((S)-1-циклопропилэтоксид)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-гидрокси-4-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты (118 мг, 0,64 ммоль) и (R)-1-циклопропилэтанола (83,2 мг, 0,97 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения метилового эфира 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 102 мг (63%).

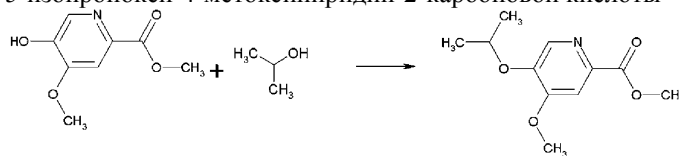
5-((S)-1-Циклопропилэтоксид)-4-метоксипиридин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-((S)-1-циклопропилэтоксид)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (102 мг, 0,41 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 96,0 мг (100%), R_t (ВЭЖХ): 0,51 мин (Метод 1).

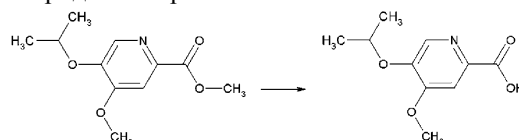
Метиловый эфир 5-изопропокси-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-гидрокси-4-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты (130 мг, 0,71 ммоль) и пропан-2-ола (81,5 мкл, 0,97 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения метилового эфира 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 154 мг (96%), R_t (ВЭЖХ): 0,62 мин (Метод 1).

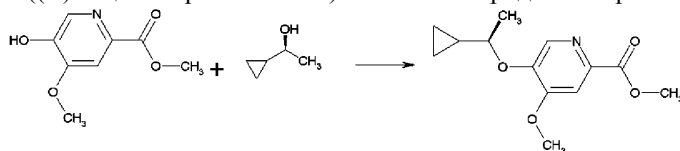
5-Изопропокси-4-метоксипиридин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-изопропокси-4-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты (154 мг, 0,68 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 144 мг (количественный).

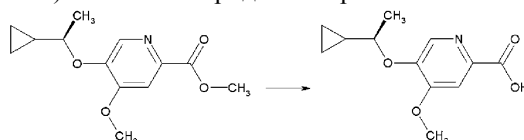
Метиловый эфир 5-((R)-1-циклопропилэтоксид)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-гидрокси-4-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты (118 мг, 0,64 ммоль) и (S)-1-циклопропилэтанола (83,2 мг, 0,97 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения метилового эфира 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 101 мг (63%).

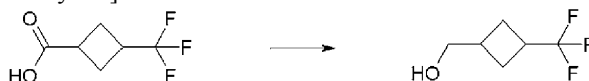
5-((R)-1-Циклопропилэтоксид)-4-метоксипиридин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метилового эфира 5-((R)-1-циклопропилэтокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (101 мг, 0,40 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 94,0 мг (99%), R_t (ВЭЖХ): 0,51 мин (Метод 1).

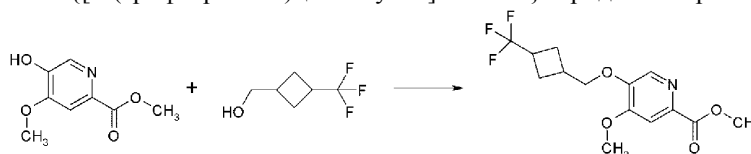
3-[(Триформетил)циклобутил]метанол



К 3-(трифтометил)циклобутан-1-карбоновой кислоте (50 мг, 0,29 ммоль) в THF (2 мл) добавляют CDI (57 мг, 0,36 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляют борогидрид натрия (12 мг, 0,31 ммоль) в воде (0,5 мл) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь подкисляют раствором 1 М HCl и экстрагируют при помощи DCM. Объединенные органические фазы отделяют и сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют.

Выход: 45 мг (количественный).

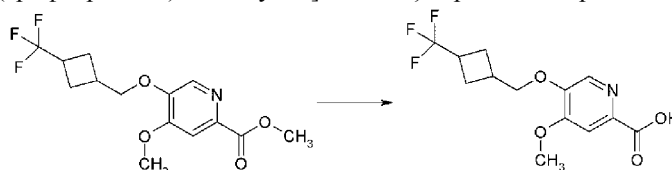
Метил 4-метокси-5-{[3-(трифтометил)циклобутил]метокси}пиридин-2-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение синтезируют из метил 5-гидрокси-4-метоксипиридин-2-карбоксилата (53 мг, 0,29 ммоль) и [3-(трифтометил)циклобутил]метанола (45 мг, 0,29 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения метилового эфира 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Выход: 90 мг (97%)

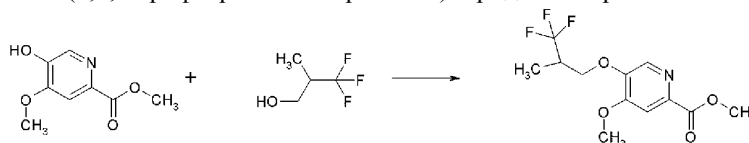
4-Метокси-5-{[3-(трифтометил)циклобутил]метокси}пиридин-2-карбоновая кислота



Водный раствор 4 М NaOH (0,55 мл, 2,2 ммоль) добавляют к метил 4-метокси-5-{[3-(трифтометил)циклобутил]метокси}пиридин-2-карбоксилату (350 мг, 1,10 ммоль) в 5 мл метанола. Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Добавляют водный раствор 4 М HCl (0,5 мл) и реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин. Реакционную смесь упаривают при пониженном давлении. К остатку добавляют DMF и желаемое соединение очищают при помощи ВЭЖХ.

Выход: 150 мг (45%).

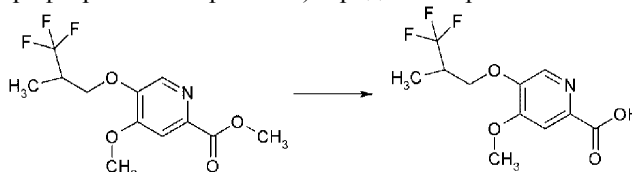
Метил 4-метокси-5-(3,3,3-трифтор-2-метилпропокси)пиридин-2-карбоксилат



К метил 5-гидрокси-4-метоксипиридин-2-карбоксилату (100 мг, 0,55 ммоль) в THF добавляют 3,3,3-трифтор-2-метилпропан-1-ол (105 мг, 0,82 ммоль) и трифенилфосфин (286 мг, 1,10 ммоль), а затем диизопропилазодикарбоксилат (221 мг, 1,10 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь упаривают при пониженном давлении и остаток очищают при помощи ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяют и лиофилизируют.

Выход: 160 мг (количественный).

4-Метокси-5-(3,3,3-трифтор-2-метилпропокси)пиридин-2-карбоновая кислота



Водный раствор 4 М NaOH (0,52 мл, 2,08 ммоль) добавляют к метил 4-метокси-5-(3,3,3-трифтор-2-метилпропокси)пиридин-2-карбоксилату (160 мг, 0,55 ммоль) в метаноле. Реакционную смесь переме-

шивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь нейтрализуют водным раствором 4 М HCl и упаривают при пониженном давлении. Остаток используют без дополнительной очистки.

Выход: 150 мг (98%).

Общая процедура.

Процедуры для получения соединений по изобретению обобщенно представлены в табл. 3А. Анализ соединений по изобретению обобщенно представлен в табл. 3В.

I: К карбоновой кислоте (1 экв.) в DMA добавляют HATU (1,2 экв.) и перемешивают. Добавляют амин (1 экв.) и DIPEA (4,0 экв.) и перемешивают в течение 18 ч при комнатной температуре. Очистка на ОФ-колонке (ACN/вода, кислотные или щелочные условия) или хроматографией на силикагеле.

II: Карбоновую кислоту (1 экв.) и CDI (1,5 экв.) перемешивают в DMA в течение 30 мин при комнатной температуре. Добавляют амин (1 экв.) и DIPEA (2,0 экв.) и перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре. Очистка на ОФ-колонке (ACN/вода, кислотные или щелочные условия) или хроматографией на силикагеле.

III: Амин (1,0 экв.), карбоновую кислоту (0,9 экв.), TBVTU (1,0 экв.) и DIPEA (4,0 экв.) в NMP перемешивают в течение 18 ч при комнатной температуре. Отфильтрованную реакционную смесь очищают на ОФ-колонке (ACN/вода, кислотные или щелочные условия) или хроматографией на силикагеле.

Таблица 3А

Общие процедуры для получения соединений
по изобретению 29, 31, 49, 56, 66

Соед. №	Аминовое промежуточное соединение	Карбоксикислотное промежуточное соединение	Общая процедура	Выход, %
29			II	48
31			II	62
49			III	54
56			II	35
66			III	51

Таблица 3В

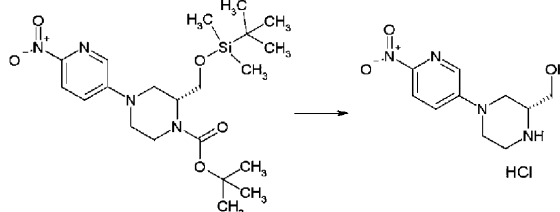
Аналитические данные для соединений по изобретению 29, 31, 49, 56, 66

Соед. №	ESI-MC m/z, M+H ⁺	ВЭЖХ R _t (мин.)	Метод ВЭЖХ
29	438	1,58	2

31	420	1,48	2
49	454	0,84	1
56	504	1,84	6
66	466	0,82	1

Синтез промежуточных нитросоединений.

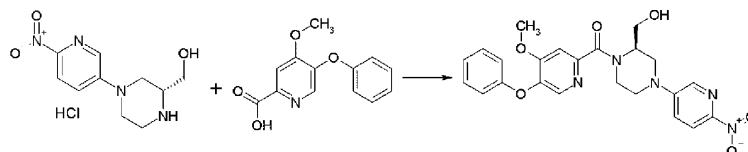
[(R)-4-(6-Нитропиридин-3-ил)пиперазин-2-ил]метанол гидрохлорид



трет-Бутиловый эфир (R)-2-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-4-(6-нитропиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (1,73 г, 3,82 ммоль) в DCM (10 мл) и 4 М HCl (9,55 мл, 38,2 ммоль) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении.

Выход: 950 мг (91%).

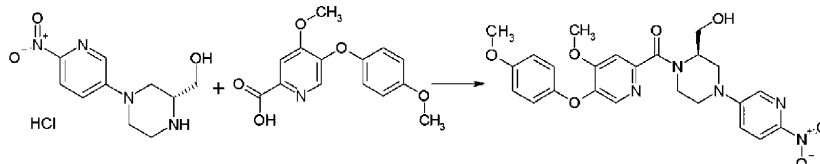
[(R)-2-Гидроксиметил-4-(6-нитропиридин-3-ил)пиперазин-1-ил]-(4-метокси-5-феноксипиридин-2-ил)-метанон



[(R)-4-(6-Нитропиридин-3-ил)пиперазин-2-ил]метанол гидрохлорид (60,0 мг, 0,21 ммоль) и 4-метокси-5-феноксипиридин-2-карбоновую кислоту (42,8 мг, 0,18 ммоль) в NMP (500 мкл) с TBUTU (70,1 мг, 0,22 ммоль) и DIPEA (151 мкл, 0,87 ммоль) перемешивают в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь очищают обращенно-фазовой колоночной хроматографией (ACN/вода/ NH_4HCO_3). Остаток очищают снова колоночной хроматографией с нормальной фазой (MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 95 мг (93%).

[(R)-2-Гидроксиметил-4-(6-нитропиридин-3-ил)пиперазин-1-ил]-[4-метокси-5-(4-метоксифенокси)-пиридин-2-ил]-метанон



Указанное в заголовке соединение синтезируют из [(R)-4-(6-нитропиридин-3-ил)пиперазин-2-ил]метанола гидрохлорида (60,0 мг, 0,22 ммоль) и 4-метокси-5-(4-метоксифенокси)пиридин-2-карбоновой кислоты (48,1 мг, 0,18 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения [(R)-2-гидроксиметил-4-(6-нитропиридин-3-ил)пиперазин-1-ил]-(4-метокси-5-феноксипиридин-2-ил)-метанона.

Выход: 102 мг (количественный), ESI-МС: $m/z = 496$ ($\text{M}+\text{H}^+$), R_t (ВЭЖХ): 0,78 мин (Метод 1).

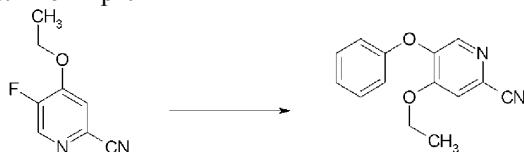
Процедура:

IV: Промежуточное нитросоединение (1 экв.) и Pd/C (10%) в MeOH перемешивают в течение 20 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и продувают аргоном. Остаток фильтруют через Целит® и промывают при помощи MeOH. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении и неочищенный продукт очищают обращенно-фазовой колоночной хроматографией (ACN/вода, елочные или кислотные условия).

Соединения по изобретению 85 и 87, как правило, получают путем взаимодействия карбоксикислотного промежуточного соединения с аминовым промежуточным соединением в условиях, подобных тем, которые описаны для Общей процедуры (I) в табл. 3А. Анализ соединений по изобретению 85 и 87 обобщенно представлен в табл. 4.

Синтез промежуточных соединений

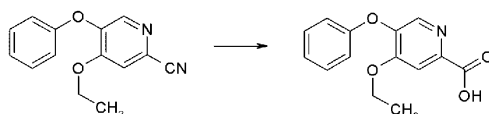
4-Этокси-5-феноксипиколинонитрил



К раствору 5-фтор-4-изопропоксипиколинонитрила (500 мг, 3,01 ммоль) в DMF (10 мл), перемешиваемому при комнатной температуре в атмосфере N_2 , добавляют фенол (339,85 мг, 3,61 ммоль) и K_2CO_3 (1,25 г, 9,03 ммоль), полученную смесь нагревают до $100^\circ C$ в течение 3 ч. Реакционную смесь затем разбавляют этилацетатом (50 мл), промывают водой и насыщенным соевым раствором, сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле.

Выход: 530 мг (73%) $m/z = 241$ ($M+H$) $^+$.

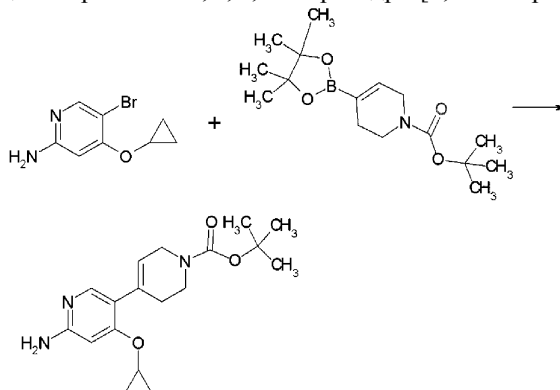
4-Этокси-5-феноксипиколиновая кислота



Смесь 4-этокси-5-феноксипиколинонитрила (530 мг, 2,21 ммоль) в 2н. раствор гидроксида натрия (10 мл) перемешивают при $100^\circ C$ в течение ночи. Реакционную смесь затем подкисляют 1н. раствором HCl для доведения до pH4 и экстрагируют при помощи DCM (2×20 мл). Объединенные органические фазы отделяют и сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением желаемого продукта, который можно использовать без дополнительной очистки.

Выход: 420 мг (73%) $m/z = 260$ ($M+H$) $^+$.

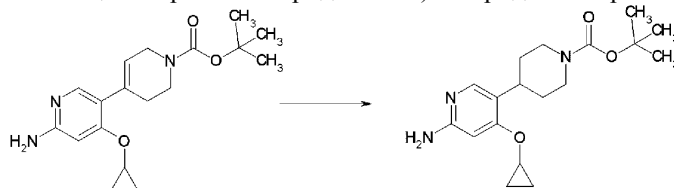
трет-Бутил 6-амино-4-циклопропокси-1',2',3',6'-тетрагидро-[3,4'-бипиридин]-1'-карбоксилат



К перемешиваемой смеси 5-бром-4-циклопропокси-2-аминопиридина (2,1 г, 9,17 ммоль), трет-бутилового эфира 4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты (4,25 г, 13,75 ммоль) и Cs_2CO_3 (9,0 г, 27,50 ммоль) в диоксане (60 мл) и воде (12 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляют $Pd(dppf)Cl_2$ (200 мг, 0,27 ммоль). Полученную смесь перемешивают при $90^\circ C$ в течение 4 ч. Реакционную смесь затем выливают в ледяную воду и экстрагируют при помощи DCM (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным соевым раствором, сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта.

Выход: 3 г (98%) $m/z = 332$ ($M+H$) $^+$.

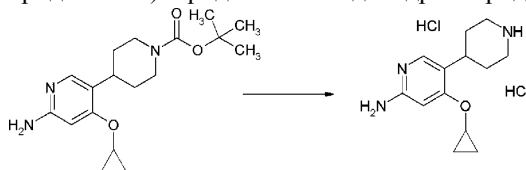
трет-Бутил 4-(6-амино-4-циклопропокси-1',2',3',6'-тетрагидро-[3,4'-бипиридин]-1'-карбоксилат



К раствору трет-бутил 6-амино-4-циклопропокси-1',2',3',6'-тетрагидро-[3,4'-бипиридин]-1'-карбоксилата (3 г, 9,05 ммоль) в EtOH (40 мл) добавляют $Pd(OH)_2/C$ (2 г). Полученную реакционную смесь перемешивают при $25^\circ C$ в атмосфере водорода в течение 16 ч. Катализатор отфильтровывают через Целит® и фильтрат упаривают досуха при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта.

Выход: 1,8 г (60%) $m/z = 334$ ($M+H$) $^+$.

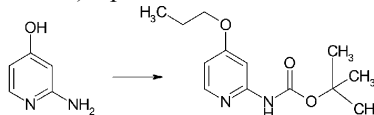
4-Циклопропокси-5-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-амин дигидрохлорид



трет-Бутил 4-(6-амино-4-циклопропоксипиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат (1,6 г, 4,8 ммоль) растворяют в растворе HCl(g) в EtOH (10 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции растворитель удаляют при пониженном давлении. Неочищенный продукт затем растирают в порошок с Et₂O с получением желаемого продукта, который можно использовать без дополнительной очистки.

Выход: 1 г (90%) $m/z = 234$ (M+H)⁺.

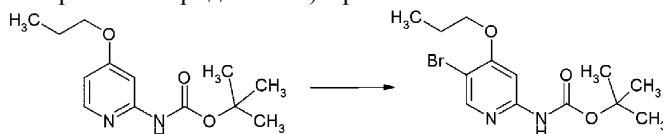
трет-Бутил (4-пропоксипиридин-2-ил)карбамат



К перемешиваемому раствору 2-аминопиридин-4-ола (1,25 г, 11,4 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (15 мл) добавляют карбонат цезия (7,42 г, 22,8 ммоль), пропилбромид (1,24 мл, 13,6 ммоль) и йодид цезия (2,95 г, 11,4 ммоль). Полученную смесь перемешивают при 100°C в течение 1 дня. К реакционной смеси добавляют ди-трет-бутилдикарбонат (2,74 г, 12,6 ммоль) и перемешивают при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (20 мл) и экстрагируют при помощи EtOAc (50 мл). Фазы разделяют и органический слой концентрируют. Неочищенную смесь очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта.

Выход: 787 мг (27%) $m/z = 253$ (M+H)⁺.

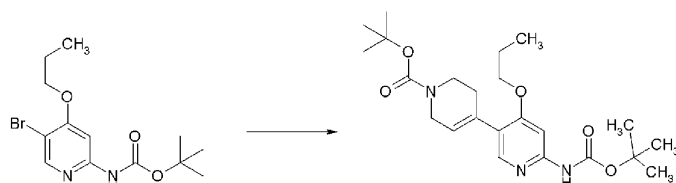
трет-Бутил (5-бром-4-пропоксипиридин-2-ил)карбамат



К перемешиваемому раствору трет-бутил (4-пропоксипиридин-2-ил)карбамата (0,79 г, 3,11 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл) добавляют бром (0,40 г, 2,49 ммоль, в 1 мл уксусной кислоты) по каплям при 0°C. Через 0,5 ч добавляют дополнительное количество уксусной кислоты (8 мл) и реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры. Через 1 ч смесь концентрируют и очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта.

Выход: 255 мг (31%) $m/z = 331$ (M+H)⁺.

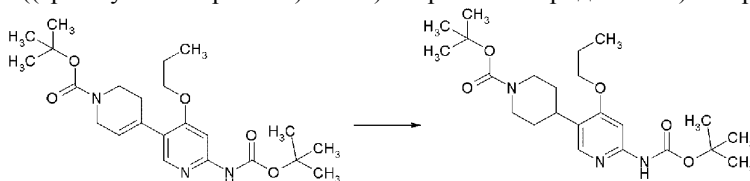
трет-Бутил 6-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-пропокси-1',2',3',6'-тетрагидро-[3,4'-бипиридин]-1'-карбоксилат



К раствору трет-бутил (5-бром-4-пропоксипиридин-2-ил)карбамата (254 мг, 0,77 ммоль) в диоксане (4 мл) добавляют трет-бутиловый эфир 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты (596 мг, 1,93 ммоль), карбонат натрия (2 М водный раствор, 0,77 мл) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (56 мг, 0,077 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 100°C в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляют EtOAc (10 мл) и фильтруют через слой фильтрующего агента SuperCell. Фильтрат концентрируют и очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта.

Выход: 333 мг (количественный) $m/z = 434$ (M+H)⁺.

трет-Бутил 4-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-пропоксипиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат

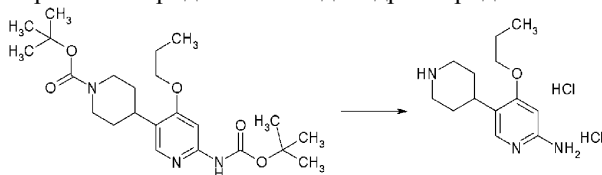


К трет-бутил 6-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-пропокси-1',2',3',6'-тетрагидро-[3,4'-бипиридин]-1'-карбоксилат

1'-карбоксилату (333 мг, 0,77 ммоль) в EtOH (18 мл) и EtOAc (3 мл) добавляют гидроксид палладия на углеводе (20% влаги, 27 мг). Реакционную смесь перемешивают в атмосфере водорода (43 фунт/дюйм² (3,023 кг/см²)) в течение 3 дней и фильтруют через фильтрующий агент SuperCell. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением желаемого продукта.

Выход: 330 мг (98%) $m/z = 436$ (M+H)⁺.

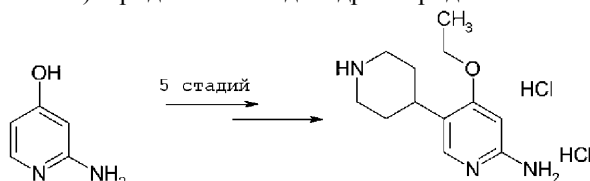
5-(Пиперидин-4-ил)-4-пропоксипиридин-2-амин дигидрохлорид



К трет-бутил 4-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-пропоксипиперидин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилату (330 мг, 0,76 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляют раствор HCl в диоксане (2,00 мл, 4 М, 8,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч и концентрируют. Остаток растирают в порошок с DCM и сушат в вакууме с получением желаемого продукта.

Выход: 233 мг количественный.

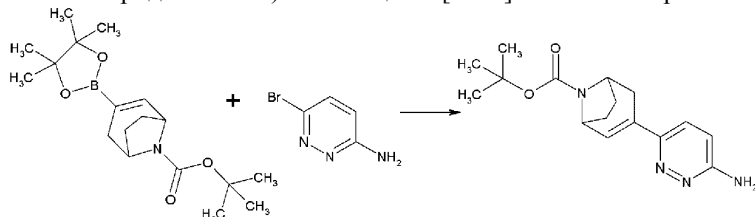
4-Этоксипиперидин-4-ил)пиридин-2-амин дигидрохлорид



4-Этоксипиперидин-4-ил)пиридин-2-амин дигидрохлорид можно синтезировать аналогично протоколу для синтеза 5-(пиперидин-4-ил)-4-пропоксипиридин-2-амин дигидрохлорида. Алкилирование 2-аминопиридин-4-ола этилбромидом и последующая Вос-защита приводят к образованию трет-бутил N-(4-этоксипиперидин-2-ил)карбамата.

Бромирование трет-бутил N-(4-этоксипиперидин-2-ил)карбамата приводит к синтезу трет-бутил (5-бром-4-этоксипиперидин-2-ил)карбамата. Последующее взаимодействие с трет-бутиловым эфиром 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты приводит к образованию трет-бутил 6-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-этоксипиперидин-3-ил}пиридин-1-карбоксилата. На следующей стадии трет-бутил 4-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-этоксипиперидин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат получают путем гидрирования. Отщепление защитной группы Вос приводит к синтезу 4-этоксипиперидин-4-ил)пиридин-2-амин дигидрохлорида.

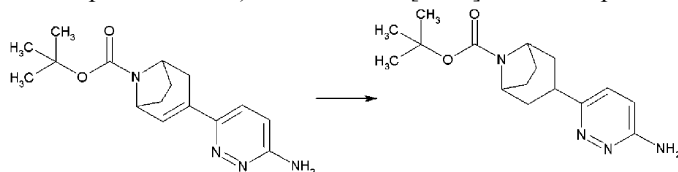
трет-Бутил 3-(6-аминопиридазин-3-ил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-8-карбоксилат



К трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-8-карбоксилату (1,93 г, 5,75 ммоль) и 6-бромпиридазин-3-амину (1,00 г, 5,75 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл) добавляют водный раствор 2 М Na₂CO₃ (11,5 мл, 23,0 ммоль) и катализатор Xphos 2-го поколения (136 мг, 0,17 ммоль). Реакционную смесь дегазируют аргоном и перемешивают при 100°C в течение 2 ч. Все летучие вещества выпаривают при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищают хроматографией с нормальной фазой с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 0,80 г (46%), ESI-МС: $m/z = 303$ (M+H)⁺.

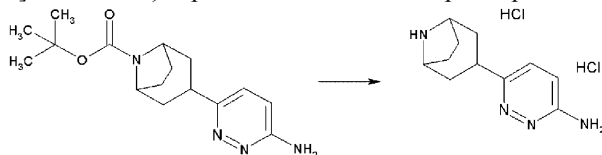
трет-Бутил-3-(6-аминопиридазин-3-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



К трет-бутил 3-(6-аминопиридазин-3-ил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-8-карбоксилату (0,80 г, 2,65 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляют Pd/C (250 мг) в атмосфере азота. Реакционную смесь дегазируют и гидрируют в атмосфере водорода при 3 бар при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении.

Выход: 800 мг (количественный), ESI-МС: $m/z = 305$ (M+H)⁺.

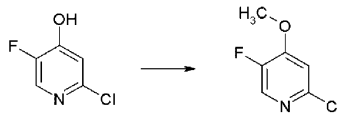
6-{8-Азабицикло[3.2.1]октан-3-ил}пиридазин-3-амин дигидрохлорид



К трет-бутил 3-(6-аминопиридазин-3-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату (800 мг, 2,63 ммоль) в соответствующем объеме DCM добавляют 4 М HCl в 1,4 диоксане и перемешивают при комнатной температуре до завершения реакции. Все летучие вещества выпаривают при пониженном давлении.

Выход: 700 мг (96%), ESI-МС: $m/z = 205$ (M+H)⁺.

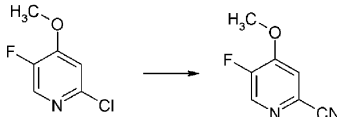
2-Хлор-5-фтор-4-метоксипиридин



К 2-хлор-5-фторпиридин-4-олу (1 г, 7,05 ммоль) и K₂CO₃ (1,27 г, 9,16 ммоль) в DMF (10 мл) добавляют йодметан (1,15 г, 8,13 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (20 мл) и экстрагируют при помощи EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические фазы промывают водой и насыщенным солевым раствором, сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта.

Выход: 1 г (91%) $m/z = 162$ (M+H)⁺.

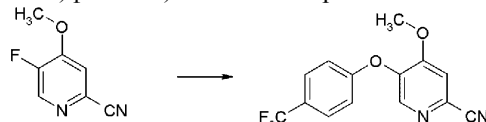
5-Фтор-4-метоксипиколионитрил



К 2-хлор-5-фтор-4-метоксипиридину (1,0 г, 6,2 ммоль), цианиду цинка (800 мг, 6,8 ммоль) и dppf (34 мг, 0,62 ммоль) в DMF (10 мл), перемешиваемым при комнатной температуре в атмосфере азота, добавляют Pd₂(dba)₃ (56 мг, 0,62 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 150°C в атмосфере азота в течение 3 ч. Реакционную смесь затем разбавляют водой (30 мл) и экстрагируют при помощи EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические фазы промывают водой и насыщенным солевым раствором, сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта.

Выход: 700 мг (74%) $m/z = 153$ (M+H)⁺.

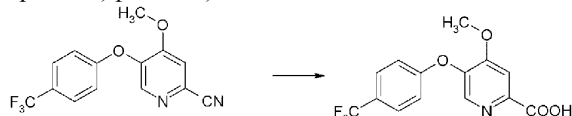
4-Метокси-5-(4-(трифторметил)феноксипиколионитрил



К 5-фтор-4-метоксипиколионитрилу (700 мг, 4,6 ммоль) в DMF (10 мл) добавляют 4-(трифторметил)фенол (746 мг, 4,6 ммоль) и K₂CO₃ (636 мг, 4,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (20 мл) и экстрагируют при помощи EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические фазы объединяют, промывают водой и насыщенным солевым раствором, сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта.

Выход: 1 г (80%) $m/z = 295$ (M+H)⁺.

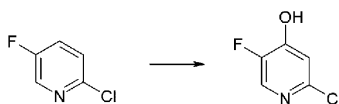
4-Метокси-5-(4-(трифторметил)феноксипиколиновая кислота



К раствору NaOH (1,6 г, 40 ммоль) в воде (20 мл) добавляют 4-метокси-5-(4-(трифторметил)феноксипиколионитрил (700 мг, 2,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь подкисляют раствором 6 М HCl для доведения до pH 2, экстрагируют при помощи EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические фазы промывают водой и насыщенным солевым раствором, сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который можно использовать непосредственно без дополнительной очистки.

Выход: 700 мг (94%) $m/z = 314 (M+H)^+$.

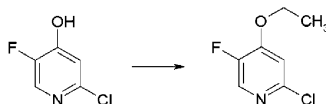
2-Хлор-5-фторпиридин-4-ол



В атмосфере азота при -78°C к перемешиваемому раствору 2-хлор-5-фторпиридина (5,0 г, 38 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляют диизопропиламид лития (24,7 мл, 49,4 ммоль, 2 М в тетрагидрофуране) по каплям в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 2 ч. Затем добавляют по каплям раствор триметилбората (7,9 г, 76,03 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) в течение 20 мин. После добавления реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре еще в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают до 0°C и добавляют уксусную кислоту (6,5 мл). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин. Добавляют по каплям пероксид водорода (11,5 мл, 30% раствор) при 0°C . Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$. К реакционной смеси добавляют 5N раствор HCl . После экстрагирования при помощи EtOAc (3×50 мл) объединенные органические фазы промывают водой и насыщенным солевым раствором, сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта.

Выход: 3,8 г (68%). $m/z = 149 (M+H)^+$.

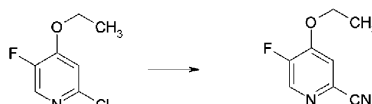
2-Хлор-4-этокси-5-фторпиридин



К 2-хлор-5-фторпиридин-4-олу (2, 3,0 г, 20,33 ммоль) и карбонату серебра(I) (8,4 г, 30,50 ммоль) в DMF (50 мл) добавляют йодэтан (9,51 г, 61,00 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь затем разбавляют этилацетатом (100 мл) и промывают водой и насыщенным солевым раствором, сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта.

Выход: 3,0 г (84%) $m/z = 177 (M+H)^+$.

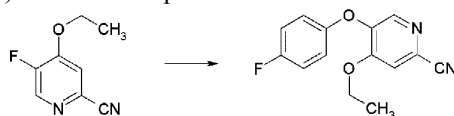
4-Этокси-5-фторпиколинитрил



К 2-хлор-4-этокси-5-фторпиридину (300 мг, 1,71 ммоль) в DMF (10 мл) добавляют дицианоцинк (141 мг, 1,2 ммоль), цинк (22,3 мг, 0,34 ммоль) и Pd(dppf)Cl_2 (50 мг) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивают при 150°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом (50 мл), промывают водой и насыщенным солевым раствором, сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта.

Выход: 220 мг (78%) ЖХ-МС: $m/z = 167 [M+H]^+$.

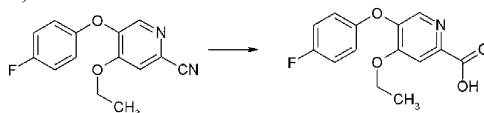
4-Этокси-5-(4-фторфенокси)пиколинитрил



К 4-фторфенолу (202 мг, 1,81 ммоль) и K_2CO_3 (249 мг, 1,81 ммоль) в DMF (5 мл) добавляют 4-этокси-5-фторпиколинитрил (200 мг, 1,2 ммоль) одной порцией. Реакционную смесь перемешивают при 100°C в течение 3 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляют этилацетатом (20 мл), промывают водой и насыщенным солевым раствором, сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта.

Выход: 220 мг (71%) $m/z = 259 (M+H)^+$.

4-Этокси-5-(4-фторфенокси)пиколиновая кислота



Смесь 4-этокси-5-(4-фторфенокси)пиколинитрила (500 мг, 1,94 ммоль) в водном растворе 2н. гидроксида натрия (10 мл) перемешивают при 100°C в течение ночи. После охлаждения реакционную

смесь подкисляют 1н. водным раствором HCl для доведения до pH4 и экстрагируют при помощи DCM (2×20 мл). Объединенные органические фазы промывают водой и насыщенным соевым раствором, сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного желаемого продукта.

Выход: 490 мг (91%), m/z = 278 (M+H)⁺.

Таблица 4

Процедуры для получения соединений по изобретению 85 и 87

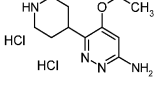
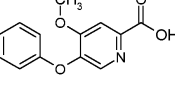
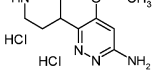
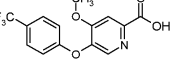
Соед. №	Аминовое промежуточное соединение	Карбоксикислотное промежуточное соединение	Общая процедура	Выход, %
85			I	66
87			I	18

Таблица 5

Аналитические данные для соединений по изобретению 85 и 87

Соед. №	ESI-MC m/z, M+H ⁺	ВЭЖХ R _t (мин.)
85	450	0,83
87	518	0,97

Общие процедуры.

Процедура для получения соединения по изобретению 90 обобщенно представлены в табл. 6А. Анализ соединения по изобретению 90 обобщенно представлен в табл. 6В.

V: К карбоновой кислоте (1,0 экв.) (промежуточное соединение 2 в табл. 6А) в DMF добавляют DIPEA (3,0 экв.) и NATU (1,0 экв.) и реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре. Добавляют амин (1,0 экв.) (промежуточное соединение 1 в табл. 6А) и реакционную смесь перемешивают в течение ночи. Отфильтрованную реакционную смесь очищают обращенно-фазовой колоночной хроматографией (ACN/вода+TFA или щелочные условия).

Таблица 6А

Процедура для получения соединения по изобретению 90

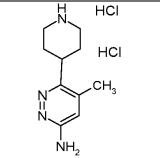
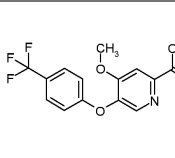
Соед. №	Аминовое промежуточное соединение	Карбоксикислотное промежуточное соединение	Общая процедура	Выход, %
90			V	55

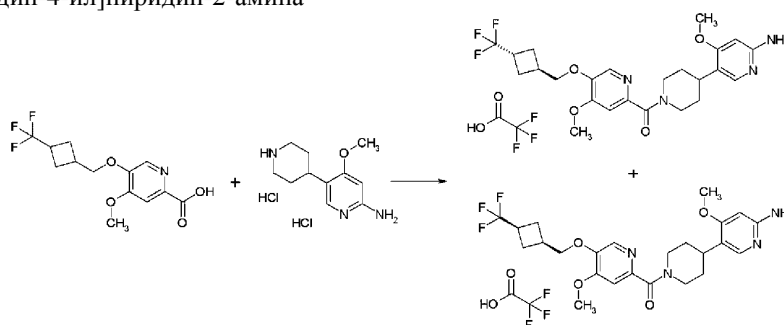
Таблица 6В

Аналитические данные для соединения по изобретению 90

Соед. №	ESI-MC m/z, M+H ⁺	ВЭЖХ R _t (мин.)
90	488	0,86 (Метод 7)

Соединения 92 и 93.

TFA соль 4-метокси-5-[1-(4-метокси-5-{[3-(трифторметил)циклобутил]метокси}пиридин-2-карбонил)пиперидин-4-ил]пиридин-2-амин

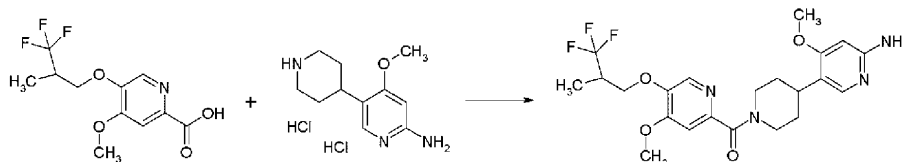


4-Метокси-5-(3-трифторметилциклобутилметокси)пиридин-2-карбоновую кислоту (40 мг, 0,13 ммоль), DIPEA (113 мкл, 0,66 ммоль), NATU (54 мг, 0,144 ммоль) и 4-метокси-5-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-амин дигидрохлорид (37 мг, 0,13 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь очищают обращенно-фазовой колоночной хроматографией (ACN/вода + TFA) с получением обоих стереоизомеров.

Выход: соединение 92 (транс-изомер): 5 мг (6%), ВЭЖХ R_t : 0,50 мин (Метод 12) и соединение 93 (цис-изомер): 8 мг (10%), ВЭЖХ R_t : 0,48 мин (Метод 12), ESI-МС: $m/z = 495 (M+H)^+$.

Соединение 94.

4-Метокси-5-{1-[4-метокси-5-(3,3,3-трифтор-2-метилпропокси)пиридин-2-карбонил]пиперидин-4-ил}пиридин-2-амин



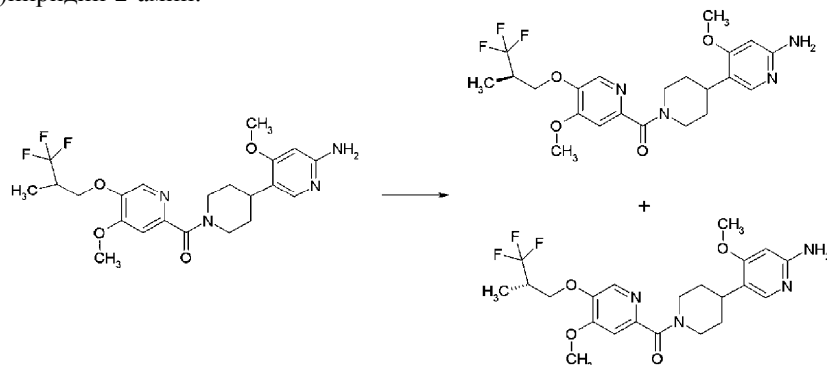
4-Метокси-5-(3,3,3-трифтор-2-метилпропокси)пиридин-2-карбоновую кислоту (110 мг, 0,39 ммоль), DIPEA (271 мкл, 1,58 ммоль), NATU (150 мг, 0,39 ммоль) и 4-метокси-5-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-амин дигидрохлорид (121 мг, 0,43 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь очищают обращенно-фазовой колоночной хроматографией.

Выход: 110 мг (60%), ESI-МС: $m/z = 469 (M+H)^+$, ВЭЖХ R_t : 0,71 мин (Метод 13).

Энантиомеры 4-метокси-5-(1-{4-метокси-5-[3,3,3-трифтор-2-метилпропокси]пиридин-2-карбонил}-пиперидин-4-ил)пиридин-2-амин (94):

4-метокси-5-(1-{4-метокси-5-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-метилпропокси]пиридин-2-карбонил}-пиперидин-4-ил)пиридин-2-амин и

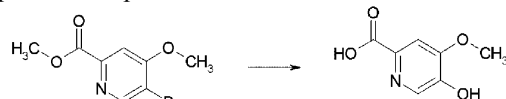
4-метокси-5-(1-{4-метокси-5-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-метилпропокси]пиридин-2-карбонил}-пиперидин-4-ил)пиридин-2-амин:



4-Метокси-5-{1-[4-метокси-5-(3,3,3-трифтор-2-метилпропокси)пиридин-2-карбонил]пиперидин-4-ил}пиридин-2-амин (292 мг, 0,62 ммоль) затем разделяли хиральной сверхкритической флюидной хроматографией (СФХ, сверхкритический диоксид углерода/20 мМ NH_3 в EtOH, Chiral ART®, Amylose-SC 20×250 мм, 5 мкМ) с получением обоих энантиомеров 94a (первая элюируемая фракция) и 94b (вторая элюируемая фракция). Стереохимия присвоена случайным образом.

Выход: 70 мг (48%, соединение 94a; R_t : 5,69 мин) и 74 мг (50%, соединение 94b; R_t : 6,23 мин).

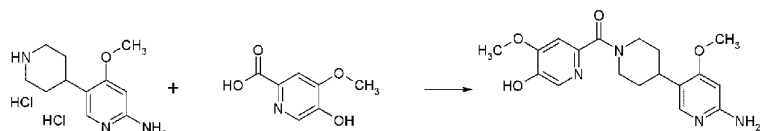
5-Гидроксид-4-метоксипиридин-2-карбоновая кислота



Гидроксид калия (6,28 г, 111,98 ммоль) в 50 мл воды добавляют к метил 5-бром-4-метоксипиридин-2-карбоксилату (5,00 г, 20,32 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл). Добавляют ди-трет-бутил-(2',4',6'-триизопропил-3,4,5,6-тетраметилбифенил-2-ил)фосфан (1,57 г, 3,27 ммоль) и трис-(дибензилиден-ацетон)дипалладий(0) (949 мг, 1,04 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивают при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток подкисляют раствором 4 М HCl и твердое вещество фильтруют. Жидкую фазу концентрируют и осадок собирают, промывают и сушат.

Выход: 2,61 г (76%), ESI-МС: $m/z = 170 (M+H)^+$.

6-[4-(6-Амино-4-метоксипиридин-3-ил)пиперидин-1-карбонил]-4-метоксипиридин-3-ол



К 5-гидрокси-4-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоте (100 мг, 0,59 ммоль) в DMF (5 мл) добавляют DIPEA (407 мкл, 2,36 ммоль) и 4-метокси-5-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-амин дигидрохлорид (331 мг, 1,18 ммоль). Затем добавляют HATU (225 мг, 0,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре и очищают обращенно-фазовой колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 140 мг (66%), ESI-MC: $m/z = 359$ ($M+H$)⁺, R_t (ВЭЖХ): 0,61 мин (Метод 10).

Общие процедуры.

Процедура для получения соединения 95 по изобретению обобщенно представлена в табл. 7А. Анализ соединения 95 по изобретению обобщенно представлен в табл. 7В.

VI: К 6-[4-(6-амино-4-метокси-пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбонил]-4-метокси-пиридин-3-олу (1,0 экв.) (промежуточное соединение 2 в табл. 7А) в диоксане добавляют спирт (2,4 экв.) (промежуточное соединение 1 в табл. 7А), TPP (2,7 экв.) и DTAD (2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 1 ч. Если реакция показывает полную конверсию, реакционную смесь очищают обращенно-фазовой колоночной хроматографией (ACN/вода + TFA).

Если реакция не показывает завершения, добавляют дополнительное количество TPP (2,7 экв.) и DTAD (2,5 экв.) до тех пор, пока не произойдет конверсия. После каждого добавления реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь очищают обращенно-фазовой колоночной хроматографией (ACN/вода + TFA).

Таблица 7А

Общие процедуры для получения соединения по изобретению 95

Соед. №	спирт (промежуточное соединение 1)	ядро (промежуточное соединение 2)	Общая процедура	Выход %
95			VI	колич.

Таблица 7В

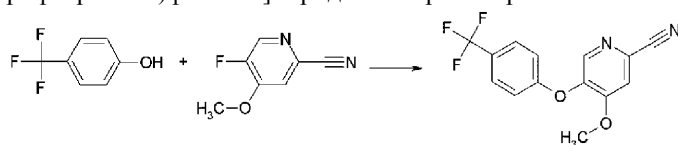
Аналитические данные для соединения по изобретению 95

Соед. №	ESI-MC m/z , $M+H$ ⁺	ВЭЖХ R_t (мин.)
95	463	0,65 (Способ 13)

Альтернативное получение соединения 90.

6-(1-{4-Метокси-5-[4-(трифторметил)фенокси]пиридин-2-карбонил}пиперидин-4-ил)-5-метилпиридазин-3-амин трифторуксусная кислота.

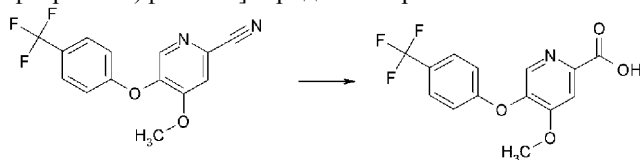
4-Метокси-5-[4-(трифторметил)фенокси]пиридин-2-карбонитрил



5-Фтор-4-метокси-пиридин-2-карбонитрил (4,69 г; 30,84 ммоль), 4-трифторметилфенол (5,00 г; 30,84 ммоль) и карбонат калия (6,39 г; 46,27 ммоль) перемешивают в DMSO при 110°C в течение 1 ч. Реакционной смеси дают остыть до комнатной температуры и разбавляют водой. Полученный осадок фильтруют, промывают водой и сушат в сушильной печи при 50°C.

Выход: 7,40 г (82%), ESI-MC: $m/z = 295$ [$M+H$]⁺, R_t (ВЭЖХ): 1,08 мин (Метод 10).

4-Метокси-5-[4-(трифторметил)фенокси]пиридин-2-карбоновая кислота

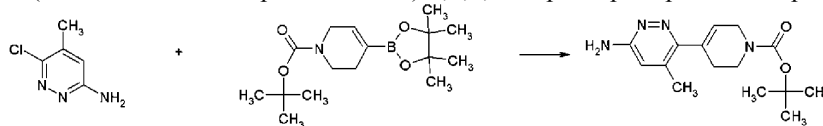


4-Метокси-5-[4-(трифторметил)фенокси]пиридин-2-карбонитрил (7,40 г; 25,51 ммоль) и NaOH

4 моль/л, водн. раствор; 31,44 мл, 125,75 ммоль) в MeOH (100 мл) перемешивают при 70°C в течение ночи. Реакционной смеси дают охладиться до комнатной температуры и органический растворитель выпаривают. Оставшийся растворитель разбавляют водой и доводят до pH 3 с использованием HCl (4 моль/л, водн. раствор). Полученный осадок фильтруют и сушат в сушильной печи при 50°C.

Выход: 6,80 г (51%), ESI-MC: $m/z = 314 [M+H]^+$, R_t (ВЭЖХ): 0,87 мин (Метод 10).

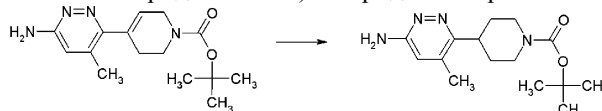
трет-Бутил 4-(6-амино-4-метилпиридазин-3-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилат



Реакцию осуществляют в атмосфере аргона. 6-Хлор-5-метилпиридазин-3-амин (3,00 г; 20,90 ммоль), трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилат (7,11 г; 22,98 ммоль) и карбонат натрия (2 моль/л, водн. раствор; 41,79 мл; 83,58 ммоль) в 1,4-диоксане (150 мл) продувают аргоном. Через 5 мин добавляют Xphos 2-го поколения (0,49 г; 0,63 ммоль) и смесь перемешивают в течение ночи в герметично закрытом сосуде при 100°C. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток поглощают в воду и экстрагируют несколько раз при помощи EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным соевым раствором, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (DCM/MeOH).

Выход: 5,20 г (86%), ESI-MC: $m/z = 291 [M+H]^+$, R_t (ВЭЖХ): 0,79 мин (Метод 10).

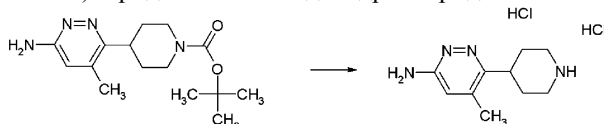
трет-Бутил 4-(6-амино-4-метилпиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат



В атмосфере водорода (аппарат Парра; 50 фунт/дюйм² (3,515 кг/см²)) трет-бутил 4-(6-амино-4-метилпиридазин-3-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилат (5,20 г; 17,91 ммоль) и Pd/C (10%; 0,75 г) в MeOH (100 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 17 ч. После удаления катализатора фильтрованием маточную жидкость концентрируют при пониженном давлении.

Выход: 5,00 г (96%), ESI-MC: $m/z = 293 [M+H]^+$, R_t (ВЭЖХ): 0,79 мин (Метод 10).

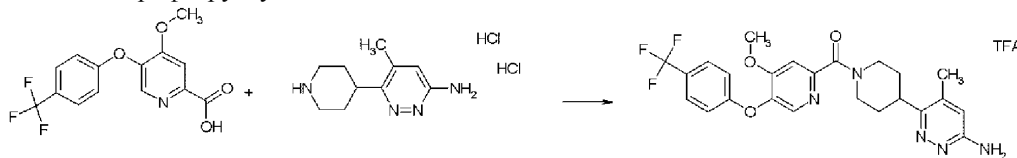
5-Метил-6-(пиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин дигидрохлорид



трет-Бутил 4-(6-амино-4-метилпиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат (4,91 г; 16,79 ммоль) и HCl (4 моль/л; раствор в 1,4-диоксане; 73,65 мл; 251,90 ммоль) в 1,4-диоксане (34,37 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток растирают в порошок с EtOAc и фильтруют. Продукт используют без дополнительной очистки.

Выход: (количественный), ESI-MC: $m/z = 193 [M+H]^+$, R_t (ВЭЖХ): 0,59 мин (Метод 11).

6-(1-{4-Метокси-5-[4-(трифторметил)феноксипиридин-2-карбонил]пиперидин-4-ил}-5-метилпиридазин-3-амин трифторуксусная кислота

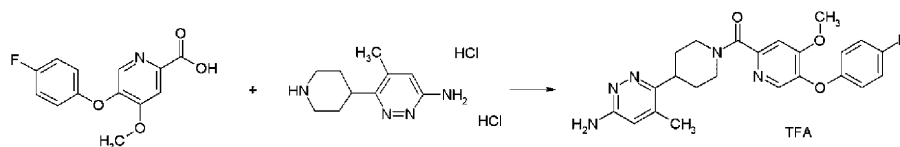


4-Метокси-5-[4-(трифторметил)феноксипиридин-2-карбонил]пиперидин-4-ил (0,12 г; 0,37 ммоль), HATU (0,15 г; 0,39 ммоль) и DIPEA (0,19 мл; 1,11 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивают в течение 30 мин. Добавляют 5-метил-6-(пиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин дигидрохлорид (0,10 г; 0,38 ммоль) и реакционную смесь оставляют для перемешивания при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь очищают при помощи ОФ-ВЭЖХ (ACN/вода + TFA).

Выход: 0,12 г (55%), ESI-MC: $m/z = 488 [M+H]^+$, R_t (ВЭЖХ): 0,86 мин (Метод 7).

Альтернативное получение соединения 29.

6-{1-[5-(4-Фторфеноксипиридин-2-карбонил)]пиперидин-4-ил}-5-метилпиридазин-3-амин трифторуксусная кислота

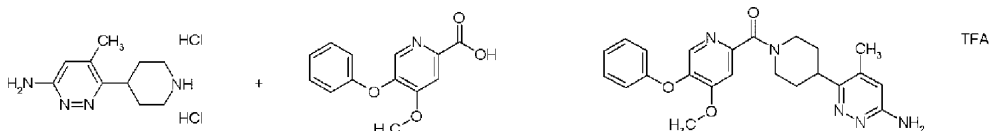


5-(4-Фторфенокси)-4-метоксипиридин-2-карбоновую кислоту (60 мг; 0,23 ммоль), 5-метил-6-(пиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин дигидрохлорид (60 мг; 0,23 ммоль) HATU (95 мг; 0,25 ммоль) и DIPEA (0,12 мл; 0,68 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь очищают при помощи ОФ-ВЭЖХ (ACN/вода+TFA).

Выход: 73 мг (59%), ESI-МС: $m/z = 438$ $[M+H]^+$, R_t (ВЭЖХ): 0,82 мин (Метод 7).

Альтернативное получение Соединения 31

6-[1-(4-Метокси-5-феноксипиридин-2-карбонил)пиперидин-4-ил]-5-метилпиридазин-3-амин трифторуксусная кислота



4-Метокси-5-феноксипиридин-2-карбоновую кислоту (60 мг; 0,23 ммоль), 5-метил-6-(пиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин дигидрохлорид (55 мг; 0,23 ммоль), HATU (95 мг; 0,25 ммоль) и DIPEA (0,12 мл; 0,68 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь очищают при помощи ОФ-ВЭЖХ (ACN/вода+TFA).

Выход: 69 мг (57%), ESI-МС: $m/z = 420$ $[M+H]^+$, R_t (ВЭЖХ): 0,81 мин (Метод 7).

Оценка биологической активности

Высокопроизводительный скрининговый анализ.

Этот скрининговый анализ измеряет активацию TRPC6 (катионный канал транзитного рецепторного потенциала, субсемейство C, член 6) ионного канала путем добавления либо коммерчески доступного аналога DAG лиганда OAG (1-олеоил-2-ацетил-sn-глицерин), либо агониста TRPC6 1-[1-(4,5,6,7,8-пентагидроциклопента[2,1-d]тиофен-2-илкарбонил)-4-пиперидил]-3-гидробензимидазол-2-она (GSK1702934A). В анализе используют FLIPR флуоресцентный кальциевый сенсор, краситель тетраис-(ацетоксиметил)эфир 4-(6-ацетоксиметокси-2,7-дифтор-3-оксо-9-ксантенил)-4'-метил-2,2'-(этилендиокси)дианилин-N,N,N',N'-тетрауксусной кислоты (Fluo4/AM), для определения изменения мембранного потенциала (FMP) от Molecular Devices, который представляет собой потенциал-чувствительный индикатор с гасителем флуоресценции. Изменения (повышения) потенциала концентрации кальция во внутриклеточной мембране, измеренные по увеличению флуоресцентного сигнала во время деполяризации мембраны, обеспечивают измерение активности канала.

Коммерчески доступную HEK293/TREx линию (Invitrogen) стабильно трансфицировали TRPC6 конструкцией и скринировали традиционным методом визуализации кальция для обнаружения клонов с экспрессией TRPC6 после стимуляции с использованием 1 мкг/мл тетрациклина. Эти клетки поддерживали в питательной среде, рекомендованной изготовителем, дополненной 100 мкг/мл гигромицина, для промотирования удерживания TRPC6 конструкции. После выращивания почти до конfluence клетки высевали при плотности ~35000 клеток/луночка в 384-луночные CellBind планшеты (Corning) в присутствии 1 мкг/мл тетрациклина и давали им расти в течение 20-30 ч. Получали почти конfluence монослой. Питательную среду удаляли из лунок и клетки затем нагружали 25 мл Fluo4/AM, разведенным в растворе Рингера (6,5г NaCl, 0,42г KCl, 0,25г CaCl₂ и 0,2 г бикарбоната натрия; pH 7,4), дополненным 1% Pluronic F-127 до конечной концентрации 0,5 мкМ, и инкубировали в течение 60 мин при комнатной температуре. Раствор красителя затем удаляли из клеток путем переворачивания планшетов, резко постукивая их, и заменяли на 25 мкл раствора Рингера. По прошествии ~0,5 ч для восстановления после нагрузки клетки анализировали с использованием Hamamatsu FDSS 6000 системы, которая допускала освещение при 485 нм. Кадры получали при скорости 0,2 Гц. В процессе анализа планшеты непрерывно встряхивали, с перемешиванием лунок пипеткой после добавления каждого реагента. Для скринингового анализа 26 мкл разбавленного исходного раствора соединения (при 50 мкМ) добавляли в каждую лунку в течение 2 мин после получения короткой (4 кадра) базовой линии. 13 мкл раствора агониста, состоящего из 125 нМ GSK1702934A, разведенного в растворе Рингера с высоким содержанием Ca²⁺ (содержащий 90 мМ Ca²⁺), затем добавляли в каждую лунку с достижением конечной концентрации 20 мМ Ca²⁺ и 10 мкМ испытываемого соединения. Данные собирали в течение ~3 мин после добавления раствора Рингера с высоким содержанием Ca²⁺. Уровень флуоресценции для каждой лунки делили на исходную интенсивность флуоресценции для этой лунки и общий ответ определяли путем усреднения уровня флуоресценции последних 4 кадров, полученных в ходе эксперимента, за исключением конечного кадра. Каждый планшет содержал отрицательные и положительные контроли. Лунки с отрицательными контролями состояли из HEK293/TREx TRPC6 клеток, на которые воздействовали аналитическим буфером и раствором агониста, но не испытываемым соединением. Положительный контроль состоял из лунок, вклю-

чающих HEK293/TREx TRPC6 клетки, на которые воздействовали 25 мкМ 3-[(2-хлорфенокси)метил]-фенилпиперидилкетон (Chembridge), разведенным в растворе Рингера, и раствором агониста. Эти контроли определяли как ноль процентов и 100 процентов, соответственно, и интенсивность каждой лунки нормализовали к этим значениям.

IC₅₀ значения определяли с использованием описанного выше флуоресцентного метода, за исключением того, что вместо испытания соединений при 10 мкМ соединения испытывали при конечных концентрациях 20, 6,667, 2,222, 0,741, 0,247, 0,082 и 0,027 мкМ. При всех концентрациях соединения испытывали в трех повторах. Использовали стандартную программу для подгонки IC₅₀ кривых.

Таблица 8

**Антагонистические эффекты соединений
по изобретению против TRPC6 (IC₅₀)**

Соединение №	TRPC6 IC ₅₀ (нМ)
29	110
31	120
49	250
56	290
66	840
85	320
87	620
90	364

Биологическая активность заявленных соединений также может быть показана с использованием пЭТЧ-кламп анализа TRPC6.

Способы терапевтического применения

Ингибирование TRPC6 является привлекательным средством для предотвращения и лечения различных заболеваний или состояний, которые усугубляются из-за активности TRPC6. Соединения, раскрытые в настоящем документе, эффективно ингибируют активность TRPC6. В частности, соединения по изобретению являются селективными ингибиторами ионных каналов и обладают хорошей метаболической стабильностью в микросомах человека. Более конкретно, соединения по изобретению обладают очень хорошей активностью и селективностью в отношении канала TRPC6 по сравнению с другими каналами TRP, включая TRPC3, TRPC5 и TRPC7. Таким образом, соединения по изобретению полезны для лечения заболеваний и состояний, описанных в разделах "Предпосылки создания изобретения" и "Подробное описание изобретения", включая следующие состояния и заболевания: гипертрофия сердца, ишемия, ишемическое реперфузионное повреждение, гипертензия, легочная артериальная гипертензия, идиопатическая легочная артериальная гипертензия, рестеноз, хроническое обструктивное заболевание легких, кистозный фиброз, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, амиотрофический боковой склероз (ALS), индуцированные травмами мозговые нарушения, астма, хроническое обструктивное заболевание легких, ревматоидный артрит, остеоартрит, воспалительное заболевание кишечника, рассеянный склероз, мышечная дистрофия, мышечная дистрофия Дюшенна, преэклампсия и индуцированная беременностью гипертензия, неалкогольный стеатогепатит, липоидный нефроз, фокально-сегментарный гломерулосклероз (FSGS), нефротический синдром, диабетическая нефропатия или диабетическое почечное заболевание (DKD), хроническое заболевание почек, почечная недостаточность, терминальная хроническая почечная недостаточность, ишемия или ишемическое реперфузионное повреждение, рак, IPF (идиопатический фиброз легких), ARDS (острый респираторный дистресс-синдром), эмфизема и диабет.

Эти расстройства хорошо изучены у человека, но также существуют с аналогичной этиологией у других млекопитающих, и их можно лечить фармацевтическими композициями по настоящему изобретению.

Соответственно, соединение по изобретению, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль можно использовать для получения лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, опосредованного TRPC6, включая заболевания и расстройства, которые указаны выше и в разделах "Предпосылки создания изобретения" и "Подробное описание изобретения".

Для терапевтического применения соединения по изобретению можно вводить в виде фармацевтической композиции в любой обычной фармацевтической лекарственной форме любым общепринятым способом. Обычные лекарственные формы типично включают фармацевтически приемлемый носитель, подходящий для конкретной выбранной лекарственной формы. Пути введения включают, но не ограничиваются этим, внутривенное, внутримышечное, подкожное, интрасиновиальное введение, введение посредством инфузии, сублингвальное, трансдермальное, пероральное, местное введение или введение путем ингаляции. Предпочтительными способами введения являются пероральный и внутривенный.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить отдельно или в комбинации с адъювантами, которые повышают стабильность ингибиторов, облегчают введение фармацевтических композиций,

содержащих их в некоторых вариантах осуществления, обеспечивают повышенное растворение или диспергирование, повышают ингибирующую активность, обеспечивают вспомогательную терапию и т.п., включающей другие активные ингредиенты. В одном варианте осуществления, например, можно вводить несколько соединений по настоящему изобретению. Преимущественно такие комбинированные терапии используют более низкие дозы традиционных терапевтических средств, таким образом избегая возможной токсичности и побочных эффектов, возникающих, когда эти средства используются в качестве монотерапии. Соединения по изобретению могут быть физически объединены с обычными терапевтическими средствами или другими адьювантами в одну фармацевтическую композицию. Предпочтительно, соединения затем можно вводить вместе в одной лекарственной форме. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, включающие такие комбинации соединений, содержат по меньшей мере около 5%, но более предпочтительно по меньшей мере около 20% соединения по изобретению (мас./мас.) или его комбинации. Оптимальный процент (мас./мас.) соединения по изобретению может варьироваться, и его определение находится в компетенции специалистов в данной области. Альтернативно, соединения по настоящему изобретению и обычные терапевтические средства или другие адьюванты можно вводить отдельно (либо последовательно, либо параллельно). Раздельное введение обеспечивает большую гибкость схемы введения.

Как указано выше, лекарственные формы соединений по настоящему изобретению могут включать фармацевтически приемлемые носители и адьюванты, известные специалистам в данной области техники и подходящие для лекарственной формы. Эти носители и адьюванты включают, например, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, белки сыворотки, буферные вещества, воду, соли или электролиты и вещества на основе целлюлозы. Предпочтительные лекарственные формы включают таблетку, капсулу, каплету, жидкость, раствор, суспензию, эмульсию, пастилки, сироп, восстанавливаемый порошок, гранулу, суппозиторий и трансдермальный пластырь. Способы получения таких лекарственных форм известны (см., например, H.C. Ansel and N.G. Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 5th ed., Lea and Febiger (1990)). Уровни и потребность во введении доз соединений по настоящему изобретению может выбрать специалист в данной области из доступных способов и методик, подходящих для конкретного пациента. В некоторых вариантах осуществления уровни доз варьируются от 1 до 1000 мг/доза для пациента с массой тела 70 кг. Хотя одной дозы в день может быть достаточно, можно вводить до 5 доз в день. Для пероральных доз может потребоваться до 2000 мг/день. Как будет понятно специалисту в данной области, могут потребоваться более низкие или более высокие дозы в зависимости от конкретных факторов. Например, конкретные схемы введения и лечения будут зависеть от таких факторов, как общий профиль здоровья пациента, тяжесть и течение расстройства или предрасположенность к нему пациента, а также мнение лечащего врача.

Соединения по изобретению можно использовать отдельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами. Неограничивающие примеры дополнительных терапевтических средств могут включать следующие:

антагонисты рецепторов ангиотензина II (блокаторы рецепторов ангиотензина (ARB)), такие как кандесартан, эпросартан, кандесартан, ирбесартан, лозартан, олмесартан, телмисартан, валсартан, азилсартан и медоксомил;

ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (например, беназеприл, каптоприл, эналаприл, фозиноприл, лизиноприл, моэксиприл и периндоприл);

противодиабетические средства, такие как ингибиторы альфа-глюкозидазы (например, миглитол и акарбоза), аналоги амилина (например, прамлинтид), ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (например, алоглиптин, ситаглиптин, саксаглиптин и линаглиптин), миметики инкретина (например, лираглутид, экзенатид, дулаглутид, албиглутид и ликсисенатид), инсулин, меглитиниды (например, репаглинид и натеглинид), бигуаниды (например, метформин); ингибиторы SGLT-2 (например, канаглифлозин, эмпаглифлозин и дапаглифлозин), сульфонилмочевины (например, хлорпропамид, глимепирид, глибурид, глипизид, глибурид, толазамид и толбутамид) и тиазолидиндионы (например, розиглитазон и пиоглитазон);

бронходилататоры, включая бета-агонисты короткого и длительного действия (например, альбутерол, левальбутерол, сальметерол, формотерол и арформотерол) и антихолинергические средства короткого и длительного действия (ипратропиум, тиотропиум, умеклидиниум, гликопирролат и аклидиниум);

стероиды, такие как флутиказон и будесонид.

Когда их используют в качестве комбинированного лечения в виде фармацевтической комбинации, соединения по изобретению и одно или несколько дополнительных средств можно вводить в одной и той же лекарственной форме или в разных лекарственных формах. Соединения по изобретению и одно или несколько дополнительных средств можно вводить одновременно или отдельно, как часть схемы лечения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:
 [4-(6-амино-4-метилпиридазин-3-ил)пиперидин-1-ил]-[5-(4-фторфенокси)-4-метоксипиридин-2-ил]метанона,
 [4-(6-амино-4-метилпиридазин-3-ил)пиперидин-1-ил]-(4-метокси-5-феноксипиридин-2-ил)-метанона,
 [4-(6-амино-4-метоксипиридазин-3-ил)пиперидин-1-ил]-[5-(4-фторфенокси)-4-метоксипиридин-2-ил]метанона,
 [4-(6-амино-4-метоксипиридазин-3-ил)пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(4-трифторметилфенокси)-пиридин-2-ил]метанона,
 [4-(6-амино-4-метоксипиридазин-3-ил)пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(4-метоксифенокси)пиридин-2-ил]метанона,
 [4-(6-амино-4-этоксипиридазин-3-ил)пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(фенокси)пиридин-2-ил]-метанона,
 5-этокси-6-(1-{4-метокси-5-[4-(трифторметил)фенокси]пиридин-2-карбонил} пиперидин-4-ил)-пиридазин-3-амин и
 6-(1-{4-метокси-5-[4-(трифторметил)фенокси]пиридин-2-карбонил} пиперидин-4-ил)-5-метилпиридазин-3-амин.
2. Соединение по п.1, представляющее собой [4-(6-амино-4-метилпиридазин-3-ил)пиперидин-1-ил]-[5-(4-фторфенокси)-4-метоксипиридин-2-ил]метанон.
3. Соединение по п.1, представляющее собой [4-(6-амино-4-метилпиридазин-3-ил)пиперидин-1-ил]-(4-метокси-5-феноксипиридин-2-ил)метанон.
4. Соединение по п.1, представляющее собой [4-(6-амино-4-метоксипиридазин-3-ил)пиперидин-1-ил]-[5-(4-фторфенокси)-4-метоксипиридин-2-ил]метанон.
5. Соединение по п.1, представляющее собой [4-(6-амино-4-метоксипиридазин-3-ил)пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(4-трифторметилфенокси)пиридин-2-ил]метанон.
6. Соединение по п.1, представляющее собой [[4-(6-амино-4-метоксипиридазин-3-ил)пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(4-метоксифенокси)пиридин-2-ил]метанон.
7. Соединение по п.1, представляющее собой [4-(6-амино-4-этоксипиридазин-3-ил)пиперидин-1-ил]-[4-метокси-5-(фенокси)пиридин-2-ил]метанон.
8. Соединение по п.1, представляющее собой 5-этокси-6-(1-{4-метокси-5-[4-(трифторметил)-фенокси]пиридин-2-карбонил} пиперидин-4-ил)пиридазин-3-амин.
9. Соединение по п.1, представляющее собой 6-(1-{4-метокси-5-[4-(трифторметил)фенокси]-пиридин-2-карбонил} пиперидин-4-ил)-5-метилпиридазин-3-амин.
10. Фармацевтически приемлемая соль соединения по любому из пп.1-9.
11. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемую соль по п.10 и фармацевтически приемлемый наполнитель.
12. Применение соединения по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемой соли по п.10 для лечения заболевания или расстройства, которое можно облегчить путем ингибирования ионного канала транзитного рецепторного потенциала С6 (TRPC6), где заболевание или расстройство выбрано из группы, состоящей из гипертрофии сердца, ишемии, ишемического реперфузионного повреждения, гипертензии, рестеноза, хронического обструктивного заболевания легких, кистозного фиброза, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Гентингтона, амиотрофического бокового склероза (ALS), индуцированных травмами мозговых нарушений, астмы, хронического обструктивного заболевания легких, ревматоидного артрита, остеоартрита, воспалительного заболевания кишечника, рассеянного склероза, мышечной дистрофии, преэклампсии, неалкогольного стеатогепатита, липоидного нефроза, фокально-сегментарного гломерулосклероза (FSGS), нефротического синдрома, диабетической нефропатии или диабетического почечного заболевания (DKD), хронического заболевания почек, почечной недостаточности, терминальной хронической почечной недостаточности, ишемии или ишемического реперфузионного повреждения, рака, IPF (идиопатического фиброза легких), ARDS (острого респираторного дистресс-синдрома), эмфиземы и диабета.
13. Применение по п.12, где гипертензия выбрана из легочной артериальной гипертензии, идиопатической легочной артериальной гипертензии и индуцированной беременностью гипертензии.
14. Применение по п.12, где мышечная дистрофия представляет собой мышечную дистрофию Дюшенна.

