

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **046701**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента

2024.04.11

(21) Номер заявки

202290078

(22) Дата подачи заявки

2020.07.01

(51) Int. Cl. **C07D 471/04** (2006.01)**C07D 495/04** (2006.01)**C07D 513/04** (2006.01)**A61P 35/00** (2006.01)**A61K 31/437** (2006.01)**A61K 31/444** (2006.01)(54) **МОДУЛЯТОРЫ ЭСТРОГЕНСВЯЗАННЫХ РЕЦЕПТОРОВ АЛЬФА (ERR α)**(31) **19184515.5**(32) **2019.07.04**(33) **EP**(43) **2022.04.06**(86) **PCT/EP2020/068574**(87) **WO 2021/001453 2021.01.07**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ЛИД ФАРМА ХОЛДИНГ Б.В. (NL)

(72) Изобретатель:

**Леммерс Ян Герардус Хенрикус,
Деретей Эген, Кломп Йоханнес Петрус
Герардус, Калс Йосеф Мария Герардус
Барбара, Аубри Артур (NL)**

(74) Представитель:

**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)**

(56) DUDINOV A.A. ET AL.: "Three-component condensation of 2,4-diaminothiazoles with aldehydes and Meldrum's acid. The synthesis of 7-aryl- and 7-alkyl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[4,5-b]pyridin-5-ones", Russian Chemical Bulletin International Edition, vol. 57, 8, 2008, 1 January 2008 (2008-01-01), pages 1740-1743, XP055633299, retrieved from the Internet:

URL: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs1172-008-0230-5> [retrieved on 2019-10-17], page 1740, right-hand column; compound 1f

GUANGWEI XU ET AL.: "A highly potent and selective inhibitor Roxyl-WL targeting IDO1 promotes immune response against melanoma", JOURNAL OF ENZYME INHIBITION AND MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 33, № 1, 1 January 2018 (2018-01-01), pages 1089-1094, XP055633382, GB, ISSN: 1475-6366, DOI: 10.1080/14756366.2018.1471688, the whole document & Xu Guangwei: "Supporting Information A Highly Potent and Selective Inhibitor Roxyl-WL Targeting IDO1 Promotes Immune Response against Melanoma", 1 January 2018 (2018-01-01), XP055633509, retrieved from the Internet: URL: <http://citenpl.internal.epo.org/wf/web/citenpl/citenpl.html> [retrieved on 2019-10-17], page S4; compound 28

QINGQING GUO ET AL.: "Discovery, biological evaluation, structure-activity relationships and mechanism of action of pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-one derivatives as a new class of anticancer agents", ORGANIC & BIOMOLECULAR CHEMISTRY, vol. 17, № 25, 4 June 2019 (2019-06-04), pages 6201-6214, XP055633307, ISSN: 1477-0520, DOI: 10.1039/C9OB00616H, page 6204; figure 3, page 6206; table 3; compound B1

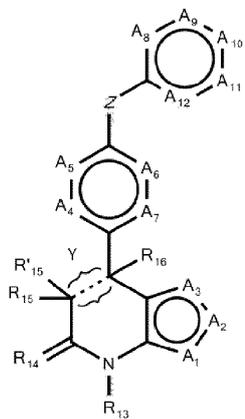
LIJIE PENG ET AL.: "Identification of Pyrido[1,2-[alpha]]pyrimidine-4-ones as New Molecules Improving the Transcriptional Functions of Estrogen-Related Receptor [alpha]", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 54, № 21, 10 November 2011 (2011-11-10), pages 7729-7733, XP055217212, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm200976s, the whole document

WO-A1-2008109727

(57) Изобретение относится к соединениям формулы I и их фармацевтически приемлемым солям. Эти соединения могут быть использованы в качестве модуляторов эстрогенсвязанного рецептора альфа (ERR α) и могут быть полезны в лечении ERR α -опосредованных заболеваний или состояний.

046701
B1

046701
B1



(Формула I)

046701 B1

046701 B1

Предшествующий уровень техники

Эстрогенсвязанный рецептор альфа (ERR α) представляет собой белок, состоящий из 423 аминокислотных остатков, массой 45,5 килодальтон (кДа), принадлежащий к суперсемейству ядерных рецепторов (NR). Это семейство ядерных рецепторов включает 48 генов, кодирующих ДНК-связывающие транскрипционные факторы, которые участвуют в регуляции различных функций, включая, среди прочего, гомеостаз, репродукцию, развитие и метаболизм. Семейство ERR (подгруппа NR3B) состоит из ERR α , ERR- β и ERR- γ : на настоящий момент не выявлено эндогенных лигандов ни для одной из изоформ ERR, и поэтому они считаются орфанскими рецепторами.

В Bookout et al., *Anatomical profiling of nuclear receptor expression reveals a hierarchical transcriptional network*, Cell, 126:789-99 (2006), при определении общеорганизменного профиля экспрессии трех изоформ ERR установлено, что ERR α широко распространен со значительной экспрессией белка в большинстве тканей взрослого организма. Нокаутные исследования членов семейства ERR показали, что каждый рецептор имеет ткане- и функционально-специфичные метаболические фенотипы, которые важны для адаптации к энергетическому стрессу на уровне всего организма. Нокаутные исследования также показали ограниченную компенсацию *in vivo* среди членов семейства ERR. В этом контексте, среди прочего, можно отметить раскрытие Tremblay et al., *The NR3B subgroup: an overview*, Nuclear receptor signaling, 5:e009 (2007).

Геномные исследования показали, что ERR α регулирует большое число генов. В этом отношении полезными являются ссылки на следующие документы: Puigserver et al., *A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis*, Cell, 92(6):829-839 (1998); Yoon et al., *Control of hepatic gluconeogenesis through the transcriptional coactivator PGC-1*, Nature, 413(6852):131-138 (2001); Huss et al., *Estrogen-related receptor alpha directs peroxisome proliferator-activated receptor at signaling in the transcriptional control of energy metabolism in cardiac and skeletal muscle*, Mol. Cell Biol., 24(20):9079-9091 (2004); и Mootha et al., *ERR α and Gabpa/b specify PGC-1 α -dependent oxidative phosphorylation gene expression that is altered in diabetic muscle*, Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 101(17):6570-6575 (2004).

Эти ссылки подтверждают физиологическую модель функции ERR α в регуляции энергетического метаболизма и, в частности, в регуляции транскрипции генов, необходимых для митохондриального биогенеза, цикла трикарбоновых кислот, окислительного фосфорилирования, окисления жирных кислот и метаболизма липидов. В частности, ERR α индуцирует экспрессию ядерного респираторного фактора 1 (NRF1), альфа субъединицы GA (гуанин-аденин)-связывающего белка (GABP α) и альфа-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом (PPAR α). В регуляции этих генов и в ауторегуляции экспрессии ERR α участвуют коактиваторы ядерных рецепторов: гамма-коактиватор 1-альфа-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PGC-1 α), PGC-1 β и белок 1, связанный с гамма-коактиватором рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPRC-1). PGC-1 α экспрессируется на низких базальных уровнях, но индуцируется голоданием и другими метаболическими стрессами. PGC-1 β , родственник коактиватор, имеет сходные функции, но его экспрессия не может быть так резко отрегулирована с помощью изменений в потреблении энергии. И наоборот, корепрессоры, которые связываются с ERR, такие как взаимодействующий с ядерным рецептором белок 140 (RIP140), конкурируют с коактиваторами ERR с целью негативной регуляции экспрессии ERR-зависимых генов.

Плейотропный эффект активности ERR α на энергетический метаболизм заинтересовал авторов настоящего изобретения возможностью быть использованным в качестве мишени для разработки новых терапий в отношении заболеваний, в которых метаболические нарушения или модификации играют центральную роль, таких как диабет 2 типа, прогрессирующая сердечная недостаточность, остеопороз и рак. Особый интерес представляет ERR α в качестве новой мишени для терапии опухолей вследствие влияния на регуляцию энергетического метаболизма опухолевых клеток, ассоциированного с энергетическим стрессом в микроокружении опухоли. И особенный интерес представляет ERR α в качестве новой мишени для терапевтического лечения видов рака, обусловленных свойствами стволовых клеток: раковых стволовых клеток (CSC), опухоль-инициирующих клеток (TIC) и циркулирующих опухолевых клеток (CTC), которые используют митохондриальное дыхание в своей потребности энергии.

В частности, известно, что инициация и развитие рака ассоциированы с серьезными метаболическими изменениями, и ключевую роль в онкогенезе играют митохондрии. Обычная аномалия, наблюдаемая при многих типах рака, называемая эффектом Варбурга, представляет собой сдвиг в метаболизме глюкозы от окислительного фосфорилирования к аэробному гликолизу и характеризуется резким увеличением потребления глюкозы, сопровождающимся повышенной скоростью экскреции лактата независимо от содержания кислорода: аэробный гликолиз удовлетворяет метаболические потребности высокопролиферативных клеток, в том числе обеспечивает достаточное количество энергии и обеспечивает накопление предшественников для анаболических реакций. В LeBleu et al., *PGC-1 α mediates mitochondrial biogenesis and oxidative phosphorylation in cancer cells to promote metastasis*, Nat. Cell Biol., 16(10):992-1 (2014) показано, что опухолевые клетки проявляют метаболическую пластичность, вступая либо в гликолиз, либо в процесс окислительного фосфорилирования в зависимости от окружения опухоли и их пролиферативного или метастатического фенотипа во время прогрессирования рака. Таким образом,

очевидно, что нацеливание на метастатические клетки-предшественники и резистентные опухолевые клетки должно происходить не только через гликолитический путь, но также и посредством митохондриального окислительного фосфорилирования.

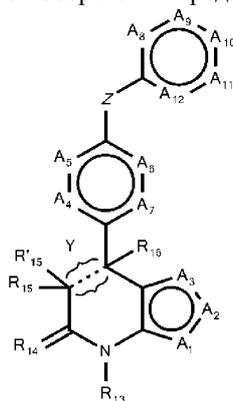
ERR α вместе с PGC1 α/β контролирует регуляцию генов, кодирующих ферменты цикла трикарбоновых кислот (ЦТК) и окислительного фосфорилирования. Как обсуждается в Ariazi et al., Estrogen-related receptor alpha and estrogen-related receptor gamma associate with unfavorable and favorable biomarkers, respectively, in human breast cancer, *Cancer Res.*, 62(22):6510-8 (2002), ERR α экспрессируется в ряде раковых клеток, включая раковые клетки при раке молочной и предстательной железы, и ассоциирован с более инвазивным заболеванием и более высоким риском рецидивов при обоих этих типах рака.

В Chang et al., The metabolic regulator ERR α , a downstream target of HER2/IGF-1R, as a therapeutic target in breast cancer, *Cancer Cell*, 20, 500-510 (2011); и Fujimoto et al., Clinical implication of estrogen-related receptor (ERR) expression in ovarian cancers, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 104, 301-304 (2007) документально подтверждено, что ERR α экспрессируется при большинстве видов рака, и повышенная активность этого рецептора ассоциирована с отрицательным исходом как при раке молочной железы, так и при раке яичников. В первой из этих ссылок подтверждено, что фактор транскрипции участвует в митохондриальном биогенезе, а также в регуляции окислительного фосфорилирования. Этот последний момент считается важным, поскольку резистентность к ингибированию сигнального пути при мутации гена KRAS при раке поджелудочной железы, к ингибиторам BRAF (серин/треониновая протеинкиназа B-raf) при меланоме и к оксалиплатину и 5-фторурацилу при раке толстой кишки также ассоциирована со сдвигом в сторону окислительного метаболизма.

Таким образом, авторы настоящего изобретения полагают, что ингибирование активности ERR α будет способствовать избирательному нарушению митохондриальной функции при раке, в частности при раке вышеупомянутых типов. Для этой цели, но в равной степени и для применения в лечении других заболеваний и состояний, опосредованных ERR α , авторы разработали нековалентные нестероидные обратные агонисты ERR α .

Краткое изложение сущности изобретения

Согласно первому аспекту настоящего изобретения предложено соединение формулы I



(Формула I)

или его фармацевтически приемлемая соль,

где Z представляет собой -CH₂O-, при этом CH₂ присоединен к ароматическому кольцу, содержащему A₄-A₇;

Y представляет собой простую углерод-углеродную связь;

одно из трех положений A₁-A₃ представляет собой либо S, либо NR_A, остальные два положения A₁-A₃ представляют собой N или CR₁, CR₂, CR₃ соответственно;

R_A представляет собой H или метил;

R₁-R₃ независимо представляют собой H, метил или галоген;

A₄-A₇ представляют собой N или CR₄, CR₅, CR₆ и CR₇ соответственно при условии, что не более чем два из четырех положений A₄-A₇ могут одновременно представлять собой N;

A₈-A₁₂ представляют собой N или CR₈, CR₉, CR₁₀, CR₁₁ и CR₁₂ соответственно при условии, что не более чем два из пяти положений A₈-A₁₂ могут одновременно представлять собой N;

R₄-R₇ независимо представляют собой H, галоген, C₍₁₋₆₎алкил, amino, (ди)C₍₁₋₃₎алкиламино, C₍₁₋₃₎алкокси, C₍₁₋₃₎алкоксиC₍₁₋₃₎алкокси, -C(O)OR₁₇, -C(O)NR₁₇R₁₇ или нитро, при этом все группы возможно замещены одним или более чем одним галогеном или гидроксильной группой;

R₈-R₁₂ независимо представляют собой H, галоген, C₍₁₋₃₎алкокси, C₍₁₋₆₎алкил, циано, цианоC₍₁₋₃₎алкил, amino, нитро, aminoC₍₁₋₃₎алкил, -C(O)OR₁₅, -CH₂C(O)OR₁₇, -C(O)NR₁₇R₁₇, -NHC(O)R₁₇, ацетил, гидроксил, C₍₃₋₆₎циклоалкил, C₍₂₋₃₎алкинил, C₍₂₋₃₎алкенил, карбоксилC₍₁₋₃₎алкил, C₍₁₋₃₎алкилсульфонил, аминсульфонил, (ди)C₍₁₋₃₎алкиламино, бензил, SF₅ или CH(=O), при этом все группы возможно замещены одним или более чем одним галогеном или гидроксильной группой; или

R₉ и либо R₈, либо R₁₀ конденсированы и образуют ароматическое или неароматическое пяти-семичленное кольцо, содержащее от двух до семи атомов углерода и от нуля до трех гетероатомов, где каждый гетероатом независимо представляет собой азот, кислород или серу, при этом все группы возможно замещены одним или более чем одним метилом, галогеном или гидроксилом;

R₁₃ представляет собой H или метил;

R₁₄ представляет собой O;

R₁₅ и R'₁₅ независимо представляют собой H, галоген, C₍₁₋₄₎алкил, циано, -C(O)OR₁₇, -C(O)NR₁₇R₁₇;

R₁₆ представляет собой H; и

R₁₇ представляет собой H, C₍₁₋₄₎алкил, аминок₍₁₋₃₎алкил, C₍₁₋₅₎гетероарил или фенил, при этом все группы возможно замещены одним или более чем одним галогеном или гидроксилом, где C₍₁₋₅₎гетероарил представляет собой ароматическую группу, имеющую 1-5 атомов углерода и 1-4 гетероатома, где каждый гетероатом независимо представляет собой азот, кислород или серу.

В одном воплощении изобретение относится к соединению формулы I, в котором A₁ представляет собой N, Ag представляет собой NR_A и A₃ представляет собой CR₃.

В другом воплощении изобретение относится к соединению формулы I, в котором A₁ представляет собой N, Ag представляет собой NH и A₃ представляет собой CH.

В другом воплощении изобретение относится к соединению формулы I, в котором A₄-A₇ представляют собой CR₄-CR₇.

В другом воплощении изобретение относится к соединению формулы I, в котором R₅ представляет собой C₍₁₋₃₎алкокси и R₄, R₆ и R₇ представляют собой H.

В другом воплощении изобретение относится к соединению формулы I, в котором R₅ представляет собой метокси и R₄, R₆ и R₇ представляют собой H.

В другом воплощении изобретение относится к соединению формулы I, в котором A₈-A₁₂ представляют собой CR₈-CR₁₂.

В другом воплощении изобретение относится к соединению формулы I, в котором R₈-R₁₂ независимо представляют собой H, C₍₁₋₆₎алкил, галоген, гидроксил, NH₂, ацетил, C₍₁₋₃₎алкокси или SF₅.

В другом воплощении изобретение относится к соединению формулы I, в котором R₈-R₁₂ независимо представляют собой H, C₍₁₋₆₎алкил или галоген.

В другом воплощении изобретение относится к соединению формулы I, в котором R₈ и R₁₀ представляют собой C₍₁₋₆₎алкил и R₉, R₁₁ и R₁₂ представляют собой H.

В другом воплощении изобретение относится к соединению формулы I, в котором R₈ и R₁₀ представляют собой CF₃ и R₉, R₁₁ и R₁₂ представляют собой H.

В другом воплощении изобретение относится к соединению формулы I, в котором R₁₃ представляет собой H.

В другом воплощении изобретение относится к соединению формулы I, в котором R₁₅ и R'₁₅ представляют собой H.

В другом воплощении изобретение относится к соединению формулы I, выбранному из группы, состоящей из

- 4-(4-{[4-бром-2-(трифторметил)феноксидиметил]-3-метоксифенил}-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-она;
- 4-(4-{[4-(2-гидроксиэтил)-2-(трифторметил)феноксидиметил]-3-метоксифенил}-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-она;
- 4-(3-метокси-4-{[4-метокси-2-(трифторметил)феноксидиметил]фенил}-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-она;
- 4-(4-{[4-хлор-2-(трифторметил)феноксидиметил]-3-метоксифенил}-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-она;
- 4-(4-{[2,4-бис(трифторметил)феноксидиметил]-3-метоксифенил}-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-она;
- 4-(3-метокси-4-{[2-(пентафтор-λ⁶-сульфанил)феноксидиметил]фенил}-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-она;

4-(3-метокси-4-{[2-(трифторметил)фенокси]метил}фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-6-она;

4-(4-{[4-ацетил-2-(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-6-она;

4-(4-{[4-фтор-2-(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-6-она;

4-[(2-метокси-4-{6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-4-ил}фенил)-метокси]-3-(трифторметил)бензонитрила;

4-(4-{[4-бром-2-(трифторметил)фенокси]метил}-3-(трифторметокси)фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-6-она;

4-(4-{[2-(пентафтор-λ⁶-сульфанил)фенокси]метил}-3-(трифторметокси)фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-6-она;

4-[3-(трифторметокси)-4-{[2-(трифторметил)фенокси]метил}фенил]-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-6-она;

4-(4-{[2,4-бис(трифторметил)фенокси]метил}-3-(трифторметокси)фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-6-она;

4-(4-{[4-фтор-2-(трифторметил)фенокси]метил}-3-(трифторметокси)фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-6-она;

4-{4-[(2,4-диметилфенокси)метил]-3-метоксифенил}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-6-она;

4-(3-метокси-4-{[2-метил-4-(трифторметил)фенокси]метил}фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-6-она;

4-{4-[(3,5-диметилфенокси)метил]-3-метоксифенил}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-6-она;

4-(3-метокси-4-{[3-метил-5-(трифторметил)фенокси]метил}фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-6-она;

4-(4-{[4-(дифторметил)-2-(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-6-она;

4-(4-{[2,4-бис(дифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-6-она;

4-(4-{[2-(дифторметил)-4-(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-6-она;

4-(4-{[3-(дифторметил)-5-(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-6-она;

4-(4-{[4-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)-2-(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-6-она;

4-(4-{[2,4-бис(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-6-она;

метил-4-(4-{[2,4-бис(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-5-карбоксилата;

4-(4-{[2,4-бис(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-N,N-диметил-6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-5-карбоксамид;

4-(3-метокси-4-{[4-метил-2-(трифторметил)фенокси]метил}фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-6-она;

4-(4-{[2,4-бис(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-1Н,2Н,3Н,4Н,6Н-пирроло[3,4-в]пиридин-2-она;

(+)-4-(4-{[2,4-бис(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-6-она;

(-)-4-(4-{[2,4-бис(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-6-она;

(+)-4-(4-{[4-хлор-2-(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-6-она;

(-)-4-(4-{[4-хлор-2-(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-6-она;

(+)-4-(4-{[4-(дифторметил)-2-(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-6-она;

(-)-4-(4-{[4-(дифторметил)-2-(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-6-она;

(+)-4-(3-метокси-4-{[4-метил-2-(трифторметил)фенокси]метил}фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-6-она;

(-)-4-(3-метокси-4-{[4-метил-2-(трифторметил)фенокси]метил}фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-6-она;

(+)-4-(4-{[2-(дифторметил)-4-(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-6-она;

(-)-4-(4-{[2-(дифторметил)-4-(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-6-она;

(+)-4-(4-{[2,4-бис(дифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-6-она;

(-)-4-(4-{[2,4-бис(дифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-6-она;

(+)-4-{4-[(2,4-диметилфенокси)метил]-3-метоксифенил}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-6-она и

(-)-4-{4-[(2,4-диметилфенокси)метил]-3-метоксифенил}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-6-она.

В предпочтительном воплощении указанное соединение представляет собой (4R)-4-(4-{[2,4-бис(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-6-он или (4S)-4-(4-{[2,4-бис(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-6-он.

Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения предложено лекарственное средство, характеризующееся тем, что оно содержит соединение формулы I по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения предложено применение соединения по изо-

бретению или его фармацевтически приемлемой соли для терапевтического и/или профилактического лечения заболеваний или состояний, опосредованных эстрогенсвязанным рецептором альфа (ERR α).

В одном воплощении указанное применение предназначено для лечения ERR α -опосредованного рака.

В еще одном воплощении указанное применение предназначено для лечения по меньшей мере одного состояния, выбранного из рака легкого, меланомы, рака эндометрия и острого миелоидного лейкоза.

В еще одном воплощении указанное применение предназначено для лечения по меньшей мере одного состояния, выбранного из рака молочной железы, рака мочевого пузыря, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, колоректального рака и рака яичника.

В еще одном воплощении указанное применение предназначено для лечения сахарного диабета II типа.

Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и один или более чем один фармацевтически приемлемый эксципиент.

В одном воплощении указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит по меньшей мере один дополнительный терапевтически активный агент.

Вышеприведенные воплощения, которые относятся к предпочтительной форме различных заместителей формулы (I), не предназначены взаимоисключать друг друга. Напротив, все комбинации этих воплощений предусмотрены в объеме настоящего изобретения, и при определенных обстоятельствах такие комбинации представляют собой предпочтительные структуры для соединений формулы I. В этом отношении могут быть особо упомянуты соединения формулы I, в которых

R₁₄ представляет собой O;

Z представляет собой -CH₂O-, при этом CH₂ присоединен к ароматическому кольцу, содержащему A₄-A₇; и

Y представляет собой простую углерод-углеродную связь.

И дополнительно могут быть упомянуты соединения формулы I, в которых

R₈ и R₁₀ представляют собой CF₃ и R₉, R₁₁ и R₁₂ представляют собой H;

R₁₃ представляет собой H;

R₁₄ представляет собой O;

Z представляет собой -CH₂O-, при этом CH₂ присоединен к ароматическому кольцу, содержащему A₄-A₇; и

Y представляет собой простую углерод-углеродную связь.

Определения.

Использованные здесь формы единственного числа "один", "какой-либо" и "этот" включают множественные значения, если в контексте четко не оговорено иное.

Использованные здесь термины "содержащий", "содержит" и "состоящий из" являются синонимами слов "включающий", "включает", "содержащий" или "содержит" и являются охватывающими или неограничивающими и не исключают дополнительных неперечисленных членов, элементов или стадий спосовов. При использовании фраза "состоящий из" является ограниченной и исключает все дополнительные элементы. Кроме того, фраза "состоящий в основном из" исключает дополнительные материальные элементы, но допускает включение нематериальных элементов, которые существенно не меняют сущность изобретения.

Когда количества, концентрации, размеры и другие параметры выражены в виде диапазона, предпочтительного диапазона, верхнего предельного значения, нижнего предельного значения или предпочтительных верхнего и предельного значений, следует понимать, что также конкретно раскрыты любые диапазоны, которые можно получить посредством комбинирования любого верхнего предельного или предпочтительного значения с любым нижним предельным или предпочтительным значением, независимо от того, прямо ли упомянуты полученные диапазоны в контексте.

Слова "предпочтительный", "предпочтительно", "желательно" и "в частности" или их синонимы часто могут быть использованы здесь для обозначения воплощений изобретения, которые могут обеспечивать определенные преимущества при определенных обстоятельствах. Однако перечисление одного или более чем одного предпочтительного, желательного или конкретного воплощения не означает, что другие воплощения не являются полезными, и не предназначено для исключения этих других воплощений из объема изобретения.

В настоящей заявке слово "может" используется в разрешительном смысле, т.е. в значении иметь возможность, а не в обязательном смысле.

Используемый здесь термин "комнатная температура" составляет 23±2°C.

Если не оговорено особо, термины "галогено", или "галоген", или "галогенид", использованные здесь сами по себе или как часть другого заместителя, означают атом фтора, хлора, брома или йода. Предпочтение отдается фтору, хлору или бром.

Использованный здесь термин "гетероатом" означает азот, кислород или серу.

Использование здесь термина "радикал" соответствует определению указанного молекулярного объекта в ИЮПАК (Международный союз теоретической и прикладной химии), Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book"), Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson, Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997).

Использованный здесь термин " $C_{(1-n)}$ алкил" относится к одновалентной группе, содержащей от 1 до n атомов углерода, которая является радикалом алкана и включает органические группы с прямой и разветвленной цепью. Соответственно группа " C_1 - C_{30} -алкил" будет относиться к одновалентной группе, содержащей от 1 до 30 атомов углерода, которая является радикалом алкана и включает органические группы с прямой и разветвленной цепью. В настоящем изобретении такие алкильные группы могут быть незамещенными или могут быть замещены группами, упомянутыми здесь ниже. Галогенированные производные углеводородных радикалов могут быть, в частности, упомянуты в качестве примеров подходящих замещенных алкильных групп.

Использованный здесь термин " $C_{(1-6)}$ алкил" означает разветвленную или неразветвленную алкильную группу, имеющую 1-6 атомов углерода, например метил, этил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил, n -пентил и n -гексил. Все атомы углерода могут быть возможно замещены одним или более чем одним галогеном или гидроксильной группой.

Использованный здесь термин " $C_{(1-4)}$ алкил" означает алкильную группу, имеющую 1-4 атома углерода, т.е. метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил. Все атомы углерода могут быть возможно замещены одним или более чем одним галогеном или гидроксильной группой.

Использованный здесь термин " $C_{(1-3)}$ алкил" означает алкильную группу, имеющую 1-3 атома углерода, т.е. метил, этил, пропил или изопропил. Все атомы углерода могут быть возможно замещены одним или более чем одним галогеном или гидроксильной группой.

Использованный здесь термин " $C_{(1-2)}$ алкил" означает алкильную группу, имеющую 1-2 атома углерода, т.е. метил или этил. Все атомы углерода могут быть возможно замещены одним или более чем одним галогеном или гидроксильной группой.

Использованный здесь термин " $C_{(3-6)}$ циклоалкил" означает насыщенный циклический углеводород, имеющий 3-6 атомов углерода, т.е. циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. Все атомы углерода могут быть возможно замещены одним или более чем одним галогеном или метилом.

Использованный здесь термин " $C_{(2-3)}$ алкинил" означает алкильную группу, имеющую 2-3 атома углерода, т.е. этинил, 1-пропилил или 2-пропилил. Все атомы углерода могут быть возможно замещены одним или более чем одним гидроксильной группой.

Использованный здесь термин " $C_{(2-3)}$ алкенил" означает алкенильную группу, имеющую 2-3 атома углерода, т.е. этен, 1-пропен или 2-пропен.

Термин " $C_{(1-3)}$ алкокси" означает алкоксигруппу, имеющую 1-3 атома углерода, причем алкильная группировка является разветвленной или неразветвленной. Все атомы углерода могут быть возможно замещены одним или более чем одним F или гидроксильной группой.

Термин " $C_{(1-3)}$ алкокси $C_{(1-3)}$ алкил" означает алкокси $C_{(1-3)}$ алкокси, присоединенный к $C_{(1-3)}$ алкилу, причем оба имеют такое же значение, как определено ранее.

Использованный здесь термин " $C_{(1-3)}$ алкокси $C_{(1-3)}$ алкокси" означает $C_{(1-3)}$ алкокси, присоединенный к $C_{(1-3)}$ алкокси, причем термин $C_{(1-3)}$ алкокси имеет такое же значение, как определено ранее.

Использованный здесь термин " $C_{(1-5)}$ гетероарил" означает ароматическую группу, имеющую 1-5 атомов углерода и 1-4 гетероатома, которая может быть присоединена через атом азота, если возможно, или через атом углерода. Примеры включают пирролил, пиразолил, имидазолил, изоксазолил, фурил, тиофенил, тиазолил, изотиазолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, пиридинил, пиримидил, пиразинил и триазинил. Все атомы углерода могут быть возможно замещены одним или более чем одним галогеном или метилом.

Использованный здесь термин "циано" представляет собой группу формулы $-CN$.

Термин "циано $C_{(1-3)}$ алкш" означает цианогруппу, присоединенную к $C_{(1-3)}$ алкильной группе в любом положении, причем термины "циано" и " $C_{(1-3)}$ алкил" имеют такое же значение, как определено ранее.

Использованный здесь термин "нитрогруппа" или "нитро" относится к $-NO_2$.

Использованный здесь термин "аминогруппа" относится к заместителю формулы $-NH_2$. Предполагается, что этот термин включает его протонированную форму ($-NH_3^+$).

Термин "амино $C_{(1-3)}$ алкил" означает аминогруппу, присоединенную к $C_{(1-3)}$ алкильной группе в любом положении, при этом указанная группировка " $C_{(1-3)}$ алкилу" имеет такое же значение, как определено ранее.

Использованный здесь термин "(ди) $C_{(1-3)}$ алкиламино" означает аминогруппу, которая является одностепенной или независимо двустепенной $C_{(1-3)}$ алкильной группой(группами), имеющей такое же значение, как определено ранее.

Термин " $C_{(1-3)}$ алкилсульфонил" означает группу $-S(O)_2R$, в которой R представляет собой $C_{(1-3)}$ алкильную группу, причем термин " $C_{(1-3)}$ алкил" имеет такое же значение, как определено ранее.

Термин "аминоссульфонил" означает группу $-S(O)_2-NH_2$, в которой аминогруппа присоединена к сульфониальной группировке.

Термин "карбоксил $C_{(1-3)}$ алкил" означает группу $-C(O)OH$, присоединенную к $C_{(1-3)}$ алкилу. Термин " $C_{(1-3)}$ алкил" имеет такое же значение, как определено ранее.

Термин "замещенный" означает, что один или более чем один атом водорода у указанного(ых) атома(ов) замещен по выбору из указанной группы, при условии что не превышена нормальная валентность указанного атома в существующих условиях; и замещение приводит к стабильному соединению.

Комбинации заместителей также допустимы, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям. Термины "стабильное соединение" или "стабильная структура" относятся к соединению или структуре, которые являются достаточно устойчивыми, чтобы выдержать как выделение из реакционной смеси до приемлемой степени чистоты, так и приготовление в виде эффективного терапевтического агента.

Термин "возможно замещенный" означает возможное замещение конкретными группами, радикалами или группировками.

Использованный здесь термин "защитная группа" относится к группировке, присоединенной к функциональной группе для предотвращения нежелательного взаимодействия. Предпочтительно защитная группа может быть легко удалена после того, как защита функциональной группы больше не требуется.

Соединения формулы I могут образовывать соли, которые также входят в объем настоящего изобретения. Подразумевается, что ссылка на соединение формулы I здесь включает ссылку на его соли, если не оговорено особо.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" используют в соответствии с его стандартным определением в данной области техники для обозначения тех солей, которые в рамках здравого медицинского суждения подходят для использования в контакте с тканями человека и низших животных, в частности, без чрезмерной токсичности, раздражения и/или аллергической реакции: такое использование должно быть соизмеримо с разумным соотношением польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Они могут быть получены либо во время окончательного выделения и очистки соединений по изобретению, либо они могут быть получены отдельно путем взаимодействия функциональной группы свободного основания с подходящей неорганической кислотой, включая соляную кислоту, фосфорную кислоту или серную кислоту, но не ограничиваясь ими; или органической кислотой, включая аскорбиновую кислоту, лимонную кислоту, винную кислоту, молочную кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, фумаровую кислоту, гликолевую кислоту, янтарную кислоту, пропионовую кислоту, уксусную кислоту или метансульфоновую кислоту, но не ограничиваясь ими. Кислотная функциональная группа соединений по изобретению может быть подвергнута взаимодействию с неорганическим основанием, таким как гидроксид натрия, гидроксид калия или гидроксид лития, или с органическим основанием. Для полной ясности, органические основания включают простые алкиламины и гетероциклические амины, такие как, например, диэтиламин, морфолин и пиперидин.

Соединения формулы I могут содержать асимметрические или хиральные центры и поэтому существуют в различных стереоизомерных формах. Предполагается, что все стереоизомерные формы соединений формулы I, а также их смеси, включая рацемические смеси, составляют часть настоящего изобретения. В частности, стереоизомерные формы соединений формулы I, которые в соответствии с системой номенклатуры Кана-Ингольда-Прелога имеют S-конфигурацию хирального центра рядом с пиразольным кольцом, однозначно составляют часть настоящего изобретения.

Как будет понятно специалисту в данной области техники, энантиомеры могут быть разделены посредством

превращения энантиомерной смеси в диастереомерную смесь путем взаимодействия с соответствующим оптически активным соединением, например хиральным вспомогательным веществом, таким как хиральный спирт или хлорангидрид кислоты Мошера;

разделения диастереомеров; и

превращения, например, посредством гидролиза, отдельных диастереомеров в соответствующие чистые энантиомеры.

Энантиомеры также могут быть разделены при использовании колонки для хиральной ВЭЖХ (высокоэффективной жидкостной хроматографии).

Кроме того, следует признать, что могут быть возможны различные таутомеры соединений формулы I, поэтому предполагается, что все таутомерные формы соединений формулы I составляют часть изобретения. Для полной ясности, использованный здесь термин "таутомер" относится к миграции протонов между соседними простыми и двойными связями. Процесс таутомеризации обратим: таутомеры обычно достигают равновесного состояния, при котором двойная связь резонансно распределяется между двумя длинами связи.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединения или их фармацевтически приемлемые соли общей формулы I в смеси с фармацевтически приемлемыми эксципиентами и возможно другими терапевтически активными агентами. Эксципиенты должны быть "приемлемыми" в смысле совместимости с другими ингредиентами композиции и безвредности для их реципиентов.

Изобретение дополнительно включает соединение формулы I в комбинации с одним или более чем одним другим лекарственным средством.

Композиции включают композиции, подходящие для перорального, сублингвального, подкожного, внутривенного, внутримышечного, назального, местного или ректального введения, но не ограничиваются ими, все они находятся в виде стандартных лекарственных форм для введения. Для перорального введения активный ингредиент может быть представлен в виде дискретных единиц, таких как таблетки, капсулы, порошки, гранулы, растворы, суспензии и тому подобное.

Для парентерального введения фармацевтическая композиция по изобретению может быть представлена в однодозовых или многодозовых контейнерах, например в виде жидкостей для инъекций в заданных количествах, представленных, например, в запаянных флаконах и ампулах. Фармацевтическую композицию также можно хранить в лиофилизированном (сублимированном) состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого носителя, такого как вода, перед использованием.

Смешанный с такими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами активный агент может быть спрессован с получением в виде твердых единиц дозировки, таких как пилюли, таблетки, или подвергнут обработке с получением в виде капсул или суппозитория. При использовании фармацевтически приемлемых жидкостей активный агент может быть применен в виде жидкой композиции, например в форме раствора, суспензии или эмульсии, которая может быть включена в препарат для инъекций или в спрей, такой как назальный спрей.

Для приготовления твердых единиц дозировки предполагается использование обычных вспомогательных веществ, таких как наполнители, красители, полимерные связующие вещества и тому подобные. Как правило, может быть использовано любое фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, которое не оказывает влияния на функцию активных соединений. Подходящие носители, с которыми активный агент по изобретению может быть введен в виде твердых композиций, включают лактозу, крахмал, производные целлюлозы и тому подобное или их смеси при использовании в подходящих количествах. Для парентерального введения могут быть использованы водные суспензии, изотонические солевые растворы и стерильные растворы для инъекций, причем суспензии или растворы могут содержать фармацевтически приемлемые диспергирующие вещества и/или смачивающие вещества, такие как пропиленгликоль или бутиленгликоль.

Изобретение дополнительно включает фармацевтическую композицию, как описано выше, в сочетании с упаковочным материалом, подходящим для указанной композиции, причем указанный упаковочный материал включает инструкции по применению композиции для целей, описанных выше.

Точная доза и схема введения активного ингредиента или его фармацевтической композиции могут варьировать в зависимости от конкретного соединения, пути введения и возраста и состояния субъекта, которому должно быть введено лекарственное средство.

Как правило, для парентерального введения требуются более низкие дозы, чем для других способов введения, которые в большей степени зависят от абсорбции. Кроме того, доза для людей предпочтительно составляет от 0,0001 до 100 мг/кг массы тела. Требуемая доза может быть представлена в виде одной дозы или в виде множества субдоз, вводимых с соответствующими интервалами в течение суток.

Соединения по изобретению или их фармацевтически приемлемые соли могут быть использованы в качестве лекарственного средства в терапии.

Другой аспект изобретения состоит в применении соединений общей формулы I или их фармацевтически приемлемых солей для терапевтического и/или профилактического лечения $ERR\alpha$ -опосредованных заболеваний или $ERR\alpha$ -опосредованных состояний. В частности, согласно изобретению предложено применение соединений общей формулы I или их фармацевтически приемлемых солей для лечения $ERR\alpha$ -опосредованного рака.

Соединения общей формулы I или их фармацевтически приемлемые соли могут быть использованы в терапии для лечения по меньшей мере одного состояния, выбранного из рака легкого, меланомы, рака эндометрия и острого миелоидного лейкоза. Без намерения ограничить этот аспект настоящего изобретения соединения общей формулы I или их фармацевтически приемлемые соли можно, в частности, использовать в терапии для лечения поверхностно распространяющейся меланомы, злокачественного лентиго, акральной лентигинозной меланомы, нодулярной меланомы, беспигментной меланомы, меланомы глаза, меланомы вульвы или меланомы влагалища.

В другом аспекте соединения общей формулы I или их фармацевтически приемлемые соли могут быть использованы в терапии для лечения по меньшей мере одного состояния, выбранного из рака молочной железы, рака мочевого пузыря, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, колоректального рака и рака яичников.

В другом аспекте соединения общей формулы I или их фармацевтически приемлемые соли могут быть использованы для лечения сахарного диабета II типа.

Здесь также предложен способ лечения по меньшей мере одного состояния, выбранного из рака легкого, меланомы, рака эндометрия и острого миелоидного лейкоза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фарма-

цветически приемлемой соли.

Также предложен способ лечения по меньшей мере одного состояния, выбранного из поверхностно распространяющейся меланомы, злокачественного лентиго, акральной лентигозной меланомы, нодулярной меланомы, беспигментной меланомы, меланомы глаза, меланомы вульвы или меланомы влагалища, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

Также предложен способ лечения по меньшей мере одного состояния, выбранного из рака молочной железы, рака мочевого пузыря, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, колоректального рака и рака яичников, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

Также предложен способ лечения сахарного диабета II типа, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

Использованная здесь фраза "терапевтически эффективное количество" означает количество заявленного соединения или композиции, эффективное для получения требуемого терапевтического эффекта.

Подробное описание изобретения

Как показано в приведенных ниже примерах, в некоторых иллюстративных воплощениях соединения получают в соответствии со следующими общими способами. Следует понимать, что хотя общие способы описывают синтез определенных соединений по изобретению, следующие общие способы и другие способы, известные специалистам в данной области техники, могут быть применены ко всем соединениям, и подклассам и разновидностям каждого из этих соединений, как описано здесь.

Общие способы получения.

Описанные здесь соединения, включая соединения общей формулы I, структурный элемент I и структурный элемент II, получают по реакционным схемам, изображенным ниже. Кроме того, в следующих схемах, где упоминаются конкретные кислоты, основания, реагенты, агенты сочетания, катализаторы, растворители и тому подобные, подразумевается, что могут быть использованы и включены в объем настоящего изобретения другие подходящие кислоты, основания, реагенты, агенты сочетания, катализаторы, растворители и т.д. Модификации условий реакции, например температуры, продолжительности взаимодействия или их комбинации, составляют часть настоящего изобретения.

Соединения, полученные при использовании общих последовательностей реакций, могут быть недостаточно чистыми. Соединения могут быть очищены при использовании любого из способов очистки органических соединений, например кристаллизации или колоночной хроматографии на силикагеле или оксиде алюминия с использованием различных растворителей в подходящих соотношениях. Все возможные стереоизомеры входят в объем изобретения.

Аббревиатуры веществ, используемых в схемах реакций и примерах, являются следующими.

AcOH: уксусная кислота;

ACN: ацетонитрил;

AIBN: азобисизобутиронитрил;

BH₃·THF: комплекс боран-тетрагидрофуран;

Boc₂O: ди-трет-бутилдикарбонат;

DAST: трифторид (диэтиламино)серы;

DBU: 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен;

DCM: дихлорметан;

DDQ: 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон;

DIAD: диизопропилазодикарбоксилат;

DiBAI-H: гидрид диизобутилалюминия;

DMAP: 4-диметиламинопиридин;

DMF: N,N-диметилформамид;

EDC: 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид;

Et₂O: диэтиловый эфир;

EtOAc: этилацетат;

HATU: 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат;

HOBT: гидроксисбензотриазол;

KOAc: ацетат калия;

MeMgBr: метилмагнийбромид;

MeOH: метанол;

Me₂S·BH₃: комплекс боран-диметилсульфид;

NBS: N-бромсукцинимид;

NMO: N-оксид 4-метилморфолина;

PdCh(PPh₃)₂: дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II);

Pd(dppf)Cl₂: [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II);

Pd(PPh₃)₄: тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0);
 PhSCu(I): фенилсульфанилмедь;
 PPh₃: трифенилфосфин;
 p-TsOH: паратолуолсульфоновая кислота;
 tBuOK: трет-бутоксид калия;
 tBuONO: трет-бутилнитрит;
 TEA: триэтиламин;
 TEMPO: 2,2,6,6-тетраметилпиперидинилоксил;
 THF: тетрагидрофуран;
 TMS-Cl: триметилсилилхлорид;
 TOSMIC: тозилметилизоцианид.

Химические названия представляют собой предпочтительные названия по номенклатуре ИЮПАК, сгенерированные с помощью программы Marvin Sketch 17.24.1. Если химическое соединение упоминают с использованием как химической структуры, так и химического названия и существует двусмысленность между структурой и названием, преобладает структура.

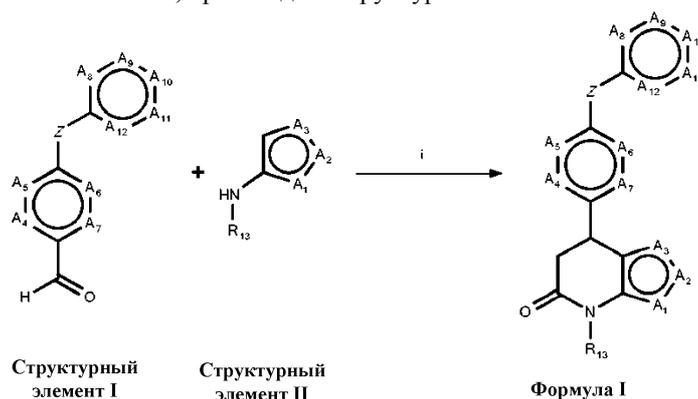


Схема 1

Условия.

1) Кислота Мельдрума, MeOH.

Как показано на схеме 1, производные соединения по изобретению формулы I, где R₁₄ представляет собой кислород, каждый из R₁₅, R'₁₅ и R₁₆ представляет собой H и Y представляет собой простую углерод-углеродную связь, могут быть получены способами, известными в области органической химии. Соединения по изобретению могут быть получены путем взаимодействия между производным структурного элемента I, где Z, A₄, A₅, A₆, A₇, A₈, A₉, A₁₀, A₁₁ и A₁₂ имеют такое значение, как описано выше, производным структурного элемента II, где R₁₃, A₁, A₂ и A₃ имеют такое значение, как описано выше, и кислоты Мельдрума.

Для получения производных соединений формулы I, где R₁₄ представляет собой серу, производные соединения формулы I, где R₁₄ представляет собой кислород, могут быть подвергнуты взаимодействию, например, с реагентом Лавессона.

Для получения производных соединений формулы I, где R₁₄ представляет собой азот, производные соединения формулы I, где R₁₄ представляет собой серу, могут быть подвергнуты взаимодействию, например, с аммиаком в MeOH.

Если структурный элемент I содержит аминную или альдегидную группировку в R₄-R₁₂, эта группировка должна быть защищена соответствующей защитной группой перед взаимодействием с производным структурного элемента II и кислотой Мельдрума, а после этого защита должна быть снята с использованием широко известных способов с получением требуемого аналога соединения формулы I. Этим способом могут быть получены амины, которые могут быть далее подвергнуты дериватизации с использованием широко известных способов с получением вторичных или третичных аминов или амидов.

Если один из R₄-R₇ в аналоге соединения формулы I представляет собой нитро, этот нитро может быть восстановлен с использованием, например, железа и хлорида аммония в смеси вода/THF/MeOH, с получением аналога соединения формулы I, содержащего амин в R₄-R₇.

Если один из R₄-R₇ в аналоге соединения формулы I представляет собой метиловый эфир, этот эфир может быть подвергнут омылению в щелочных условиях с получением соответствующей карбоновой кислоты. При взаимодействии этой кислоты со спиртами и аминами с использованием способов, известных в данной области техники, могут быть образованы сложные эфиры и амиды.

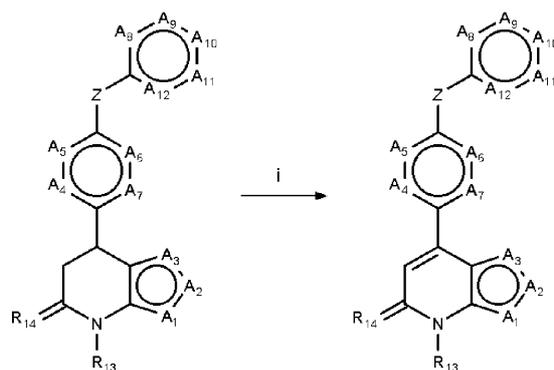


Схема 1b

Условия.

I) DDQ, 1,4-диоксан.

На схеме 1b показан общий способ получения аналогов соединения формулы I, где Y представляет собой двойную углерод-углеродную связь, R₁₅ представляет собой H и Z, R₁₃, R₁₄, A₁, A₂, A₃, A₄, A₅, A₆, A₇, A₈, A₉, A₁₀, A₁₁ и A₁₂ имеют такое значение, как описано выше.

Производные соединения формулы I, где Y представляет собой простую углерод-углеродную связь, могут быть окислены с использованием, например, DDQ в соответствующем растворителе, с получением производных соединений формулы I, где Y представляет собой двойную углерод-углеродную связь.

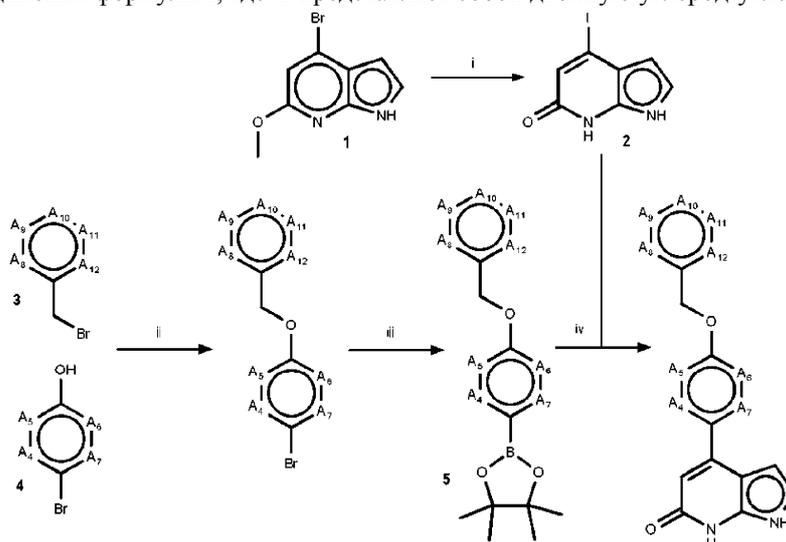


Схема 1с

Условия.

I) TMS-Cl, KI, ACN;

II) K₂CO₃, ACN;

III) бис(пинаколато)дибор, Pd(DPPF)Cl₂·DCM, KOAc, 1,4-диоксан; и

IV) Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, 1,4-диоксан/вода.

На схеме 1с показан альтернативный способ получения аналогов соединения формулы I, где Y представляет собой двойную углерод-углеродную связь, Z представляет собой -OCH₂, A₁ представляет собой NH, A₂ и A₃ представляют собой CH, R₁₃ и R₁₅ представляют собой H и R₁₄ представляет собой =O. A₄, A₅, A₆, A₇, A₈, A₉, A₁₀, A₁₁ и A₁₂ имеют такое значение, как описано выше. Бромпириролпиридин 1 может быть подвергнут деметилированию с использованием, например, TMS-Cl и KI в ACN. При соблюдении этих условий бром замещается йодом с образованием йодпириролпиридина 2. Структурный элемент сложного эфира бороновой кислоты 5 получали посредством сочетания бензилбромида 3 с фенолом 4 с использованием, например, K₂CO₃, с последующим введением эфира бороновой кислоты с использованием, например, бис(пинаколато)дибора, Pd(dppf)Cl₂·DCM и KOAc в 1,4-диоксане. Когда структурные элементы 2 и 5 подвергали сочетанию с помощью катализируемого палладием взаимодействия с использованием, например, Pd(PPh₃)₄ и K₂CO₃ в смеси 1,4-диоксан/вода, были получены соответствующие аналоги соединения формулы I.

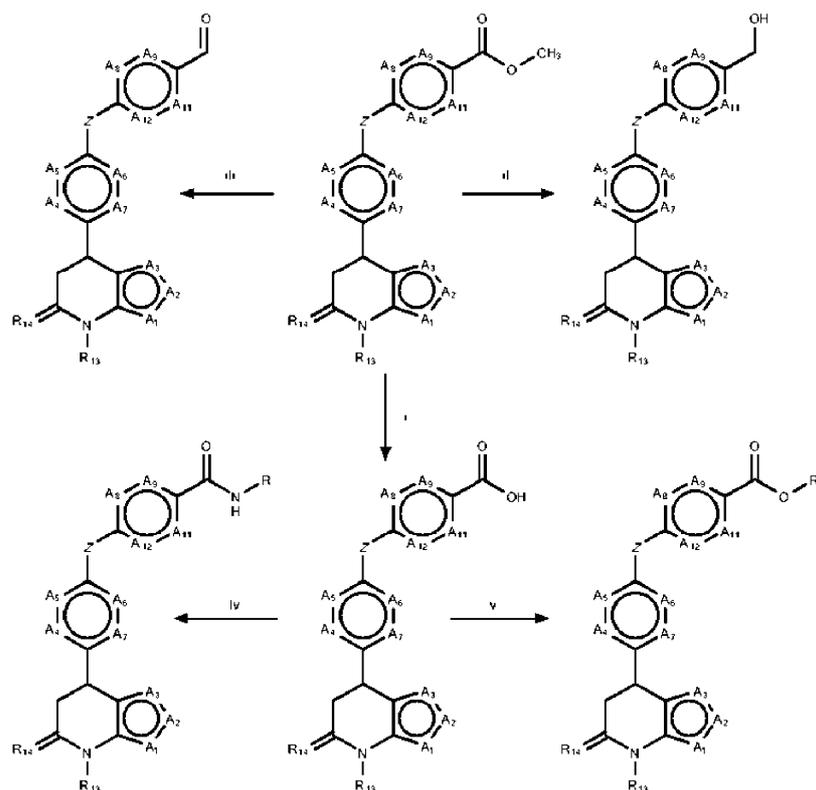


Схема 1d

Условия.

I) LiOH, THF/вода;

II) LiOH, THF/вода с последующим добавлением $\text{Me}_2\text{S}\cdot\text{BH}_3$, THF;

III) DIBAL-H, THF;

IV) RNH_2 , EDC, DMAP, DCM; и

V) ROH, EDC, DMAP, DMF.

На схеме 1d показаны несколько возможных вариантов функционализации аналогов соединения формулы I, где A_{10} представляет собой CR_{10} , в котором R_{10} представляет собой CO_2Me , Y представляет собой простую углерод-углеродную связь, и каждый из R_{15} , R'_{15} и R_{16} представляет собой H. Z, R_{13} , R_{14} , A_1 , A_2 , A_3 , A_4 , A_5 , A_6 , A_7 , A_8 , A_9 , A_{11} и A_{12} имеют такое значение, как описано выше. Когда соединение формулы I содержит сложноэфирную группировку в R_{10} , оно может быть подвергнуто омылению с использованием, например, LiOH в смеси THF/вода с получением аналога карбоновой кислоты формулы I. Аналоги карбоновой кислоты могут быть превращены в соответствующие амиды и сложные эфиры, например, путем взаимодействия с аминами или спиртами с использованием широко известных способов. В другом случае сложноэфирная группировка может быть восстановлена с получением либо $-\text{CH}_2\text{OH}$, либо $-\text{CHO}$ аналога. На схеме 1d это проиллюстрировано для R_{10} , но эти превращения также могут быть использованы для сложноэфирной группировки в любом из положений от R_4 до R_{12} .

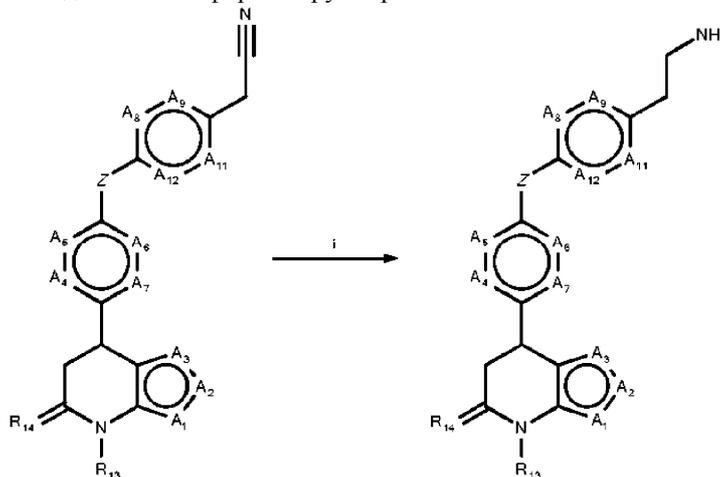


Схема 1e

Условия.

I) аммиак в MeOH, никель Ренея, MeOH.

На схеме 1e показан общий способ получения аналогов соединения формулы I, где Y представляет собой простую углерод-углеродную связь, и каждый из R₁₅, R'₁₅ и R₁₆ представляет собой H. Z, R₁₃, R₁₄, A₁, A₂, A₃, A₄, A₅, A₆, A₇, A₈, A₉, A₁₁ и A₁₂ имеют такое значение, как описано выше. Когда соединение формулы I содержит нитрильную группировку в R₁₀, оно может быть восстановлено с использованием, например, аммиака в MeOH и никеля Ренея в качестве катализатора с получением насыщенного алкильного аналога соединения формулы I. На схеме 1e это проиллюстрировано для R₁₀, но эти превращения также могут быть использованы для нитрильной группировки в любом из положений от R₄ до R₁₂.

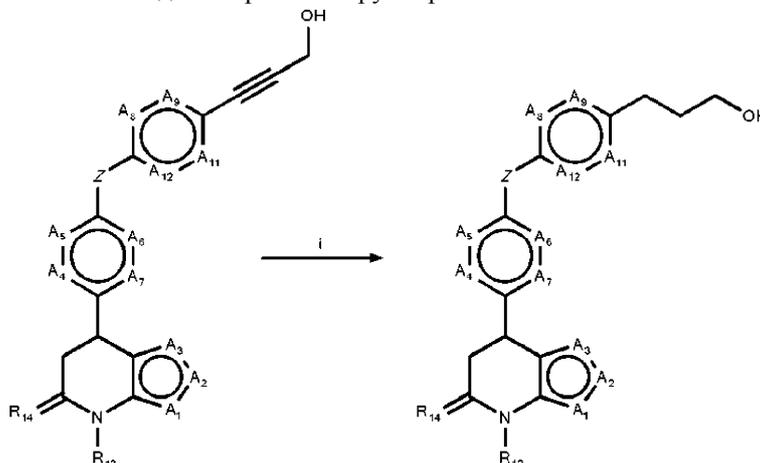


Схема 1f

Условия.

I) Газообразный водород, Pd/C, MeOH.

На схеме 1f показан общий способ получения аналогов соединения формулы I, где Y представляет собой простую углерод-углеродную связь и каждый из R₁₅, R'₁₅ и R₁₆ представляет собой H. Z, R₁₃, R₁₄, A₁, A₂, A₃, A₄, A₅, A₆, A₇, A₈, A₉, A₁₁ и A₁₂ имеют такое значение, как описано выше. Когда соединение формулы I содержит тройную связь в R₁₀, оно может быть восстановлено с использованием, например, газообразного водорода с Pd/C в MeOH с получением насыщенного алкильного аналога соединения формулы I. Хотя на схеме 1f это проиллюстрировано для R₁₀, эти превращения также могут быть использованы для тройной связи в любом из положений от R₄ до R₁₂.

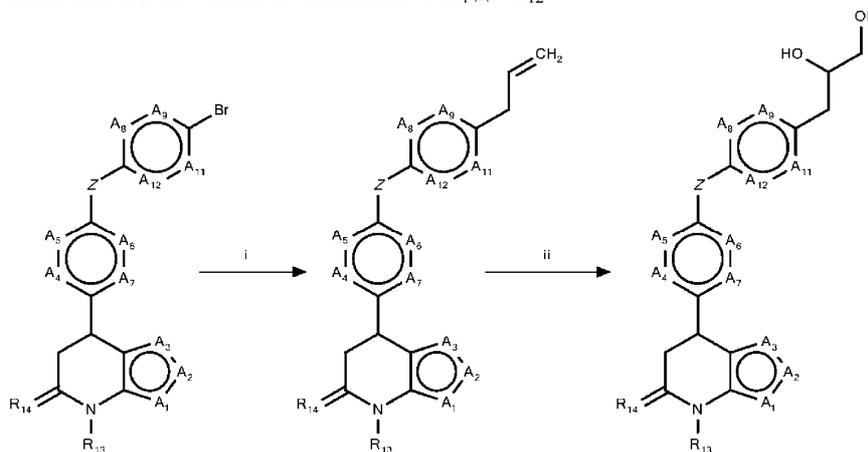


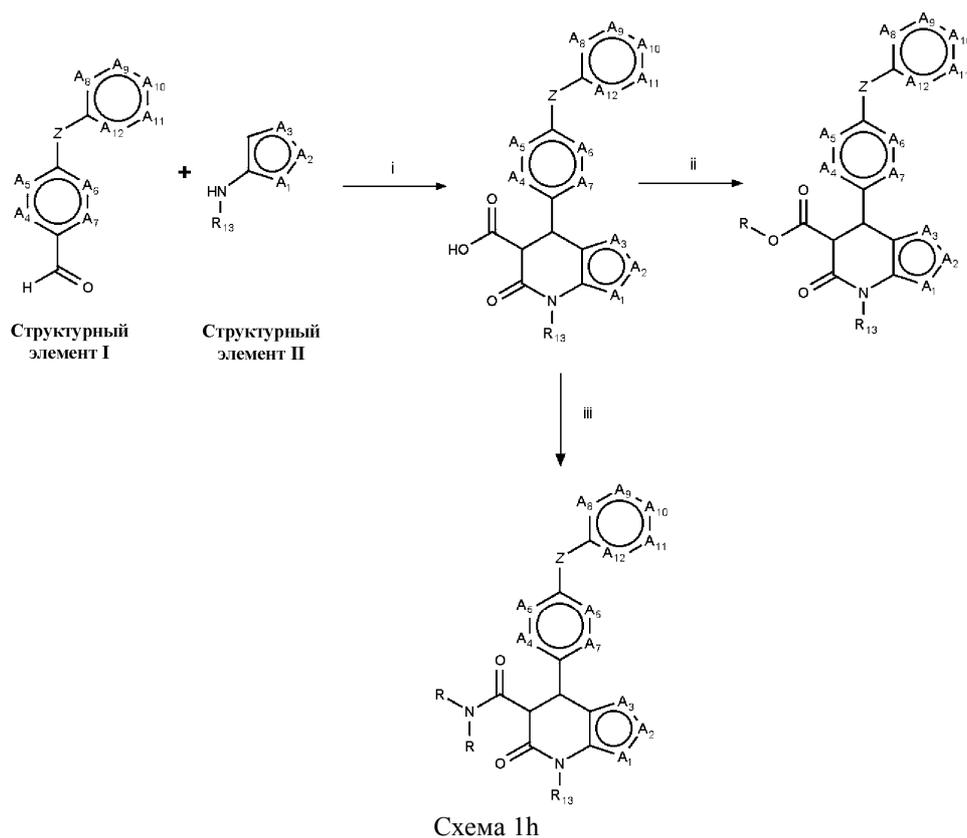
Схема 1g

Условия.

I) Аллилтри-н-бутилолово, Pd(PPh₃)₂Cl, PPh₃, DMF; и

II) OsO₄, NMO, ацетон/вода.

На схеме 1g показан общий способ функционализации аналогов соединения формулы I, где Y представляет собой простую углерод-углеродную связь, A₁₀ представляет собой C-Br, каждый из R₁₅, R'₁₅ и R₁₆ представляет собой H, и Z, R₁₃, R₁₄, A₁, A₂, A₃, A₄, A₅, A₆, A₇, A₈, A₉, A₁₁ и A₁₂ имеют такое значение, как описано выше. Бромсодержащий аналог может быть подвергнут взаимодействию с аллилтри-н-бутилоловом в условиях реакции Стилле. Полученный аллилсодержащий аналог соединения формулы I может быть дополнительно подвергнут взаимодействию путем дигидроксилирования Апджона с получением дигидроксилсодержащего аналога соединения формулы I. Хотя на схеме 1g это проиллюстрировано для R₁₀, эти превращения также могут быть использованы для бром-группировки в любом из положений от R₄ до R₁₂.



Условия.

I) Кислота Мельдрума, MeOH;

II) ROH, DIAD, PPh₃, THF; и

III) R₂NH, EDC, DMAP, DCM.

На схеме 1h показан общий способ получения аналогов соединения формулы I, где Y представляет собой простую углерод-углеродную связь, R₁₄ представляет собой кислород, R₁₅ представляет собой COOH, и каждый из R₁₅ и R₁₆ представляет собой H. Соединения по изобретению могут быть получены путем взаимодействия между производным структурного элемента I, где Z, A₄, A₅, A₆, A₇, A₈, A₉, A₁₀, A₁₁ и A₁₂ имеют такое значение, как описано выше, производным структурного элемента II, где R₁₃, A₁, A₂, A₃ имеют такое значение, как описано выше, и кислотой Мельдрума при комнатной температуре.

Когда R₁₅ представляет собой COOH, эта карбоксикислотная группировка может быть подвергнута функционализации с образованием сложного эфира с использованием, например, спирта, DIAD и PPh₃ в THF. Или она может быть подвергнута функционализации с образованием амида с использованием, например, первичного или вторичного амина, EDC и DMAP в DCM.

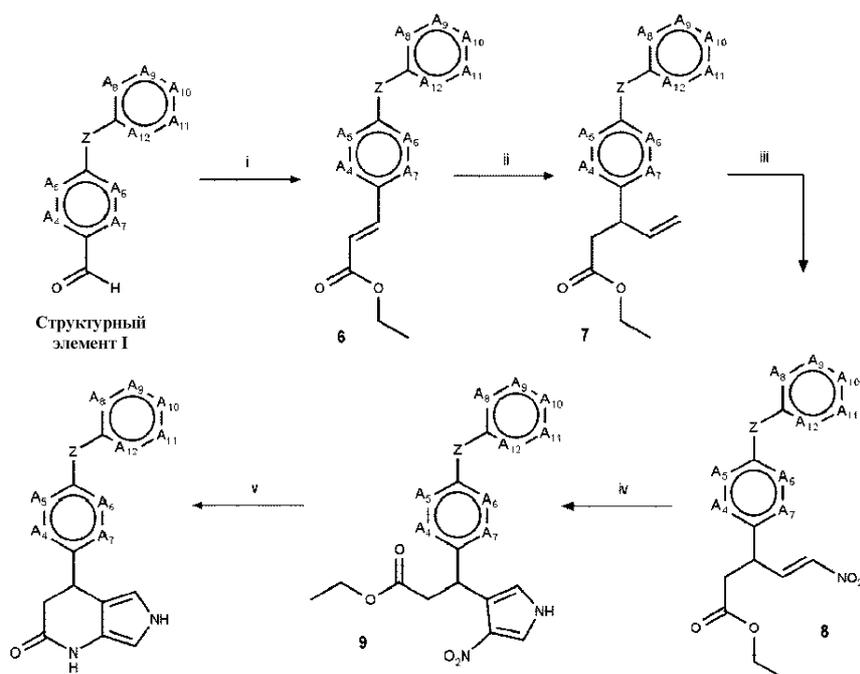


Схема 1i

Условия.

I) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCOCH}_2\text{P}(\text{Ph})_3\text{Br}$, tBuOK, Et_2O ;II) CH_2CHMgBr , PhSCu(I), THF;

III) TEMPO, tBuONO, 1,4-диоксан;

IV) TOSMIC, tBuOK, THF; и

V) Zn, AcOH.

На схеме 1i проиллюстрирован общий способ получения аналогов соединения формулы I, где A_1 и A_3 представляют собой CH, A_9 представляет собой NH, Y представляет собой простую углерод-углеродную связь, R_{14} представляет собой кислород, R_{13} представляет собой H, каждый из R_{15} , R'_{15} и R_{16} представляет собой H и Z, A_4 , A_5 , A_6 , A_7 , A_8 , A_9 , A_{10} , A_{11} и A_{12} имеют такое значение, как описано выше.

Промежуточное соединение 7 может быть получено посредством проведения реакции Виттига структурного элемента I с использованием, например, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCOCH}_2\text{P}(\text{Ph})_3\text{Br}$ и tBuOK в Et_2O с последующим взаимодействием, например, с бромидом винилмагния и PhSCu(I) в THF. Последующее введение нитрогруппы в E-конформационное положение может быть достигнуто при использовании, например, TEMPO и tBuONO в 1,4-диоксане. Пиррольное промежуточное соединение 9 получали путем [3+2]циклоприсоединения к промежуточному соединению 8 с использованием, например, TOSMIC и tBuOK в THF. Восстановление нитрогруппы с последующим замыканием кольца с получением аналога соединения формулы I проводили в одну стадию с использованием, например, цинковой пыли в AcOH.

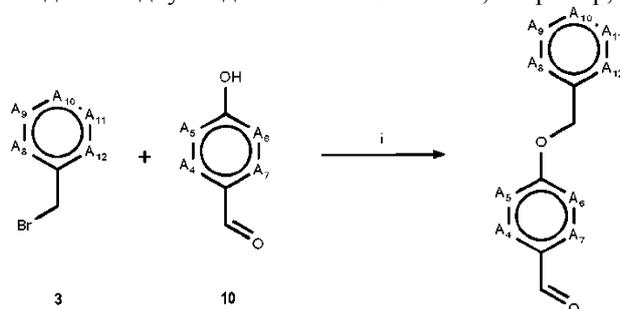


Схема 2

Условия.

I) K_2CO_3 , ACN.

На схеме 2 показан общий способ получения бензальдегидных производных структурного элемента I, где Z представляет собой $-\text{OCH}_2-$ и A_4 , A_5 , A_6 , A_7 , A_8 , A_9 , A_{10} , A_{11} и A_{12} имеют такое значение, как описано выше.

Алкилирование парагидроксибензальдегида 10 бензилгалогенидом 3 в щелочных условиях с использованием, например, K_2CO_3 дает соответствующие бензальдегидные производные структурного элемента I. Требуемый бензилгалогенид 3 также может быть получен из соответствующего толуола или бензилового спирта посредством реакций бромирования, хорошо известных в данной области техники.

Производные структурного элемента I, содержащие один бромид в R_8-R_{12} , могут быть далее подвергнуты дериватизации после ацетальной защиты альдегида с использованием реакций сочетания, катализируемых палладием. После сочетания с альдегидом снова снимают защиту с получением аналога структурного элемента I. Когда после катализируемого палладием сочетания получают сложноэфирную группировку, эта сложноэфирная группировка может быть восстановлена перед снятием защиты с альдегида с получением гидроксильной алкильной группировки в R_8-R_{12} . Затем с альдегида снимают защиту с получением требуемого аналога структурного элемента I. В другом воплощении, когда сложноэфирную группировку получают после катализируемого палладием взаимодействия, этот эфир может быть подвергнут взаимодействию с реактивом Гриньяра с получением третичного спирта.

Аналог структурного элемента I, который содержит гидроксил в R_{10} , может быть получен из соответствующего бромсодержащего аналога структурного элемента I посредством предварительной защиты альдегида ацеталем. Затем бром превращают в эфир бороновой кислоты посредством реакции сочетания, катализируемой палладием, с последующим взаимодействием с пероксидом водорода для введения гидроксильной группировки. После снятия защиты с альдегида получают аналог структурного элемента I.

Бром в R_8-R_{12} структурного элемента I также может быть замещен этиленгликолем с использованием, например, бромида меди(II) и карбоната калия.

В другом воплощении, когда R_4-R_7 в структурном элементе I представляет собой фтор, этот фтор может быть замещен в щелочных условиях, таких как K_2CO_3 в DMF при $110^\circ C$, с использованием соответствующего амина с получением соответствующего алкиламинного аналога структурного элемента I.

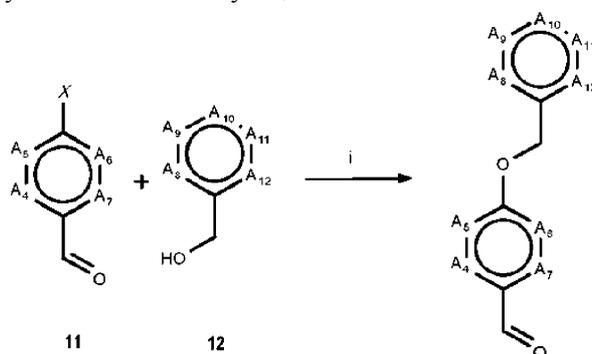


Схема 2b

Условия: (X представляет собой F; когда A_5 и A_6 независимо представляют собой N, тогда X представляет собой Cl) I) NaH, DMF.

На схеме 2b показан альтернативный способ получения бензальдегидных производных структурного элемента I, где Z представляет собой $-OCH_2-$ и $A_4, A_5, A_6, A_7, A_8, A_9, A_{10}, A_{11}$ и A_{12} имеют такое значение, как описано выше.

Бензальдегид 11 может быть подвергнут взаимодействию с бензиловым спиртом 12 в щелочных условиях с использованием, например, гидроксида натрия в DMF с получением аналогов структурного элемента I.

Бензиловый спирт 12 может быть получен путем восстановления соответствующего бензальдегида с использованием, например, комплекса $BH_3 \cdot THF$.

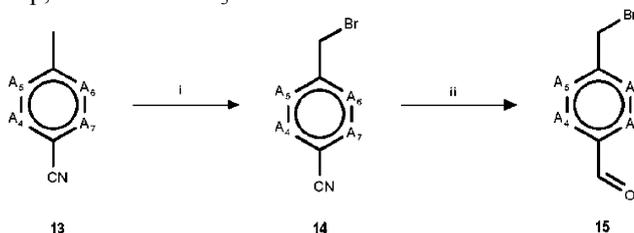


Схема 3

Условия.

I) NBS, AIBN, ACN; и

II) DiBAL-H, толуол.

На схеме 3 показан общий способ получения бензальдегидных производных 15, где A_4, A_5, A_6 и A_7 имеют такое значение, как описано выше.

Бромирование бензонитрила 13 с использованием, например, NBS и AIBN в ACN дает бензонитрил 14. После восстановления нитрила с использованием, например, DiBAL-H в толуоле могут быть получены бензальдегидные производные 15.

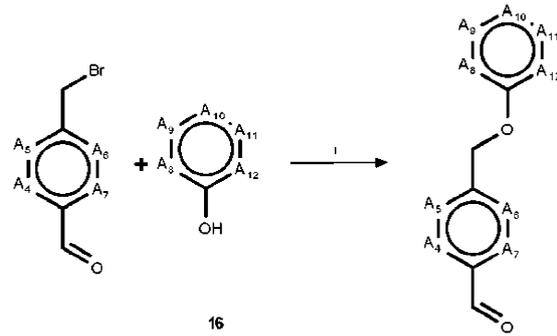


Схема 3b

Условия.

I) K_2CO_3 , DMF.

На схеме 3b показан общий способ получения бензальдегидных производных структурного элемента I, где Z представляет собой $-CH_2O-$, и $A_4, A_5, A_6, A_7, A_8, A_9, A_{10}, A_{11}$ и A_{12} имеют такое значение, как описано выше.

Алкилирование фенола 16 бензальдегидом 15 в щелочных условиях, например, с использованием K_2CO_3 дает соответствующие бензальдегидные производные структурного элемента I.

Когда полученный структурный элемент I содержит бром в R_{10} , это положение может быть подвергнуто функционализации с использованием катализируемого палладием взаимодействия, например с $Pd(PPh_3)_4$, CuI, DBU и пропаргиловым спиртом.

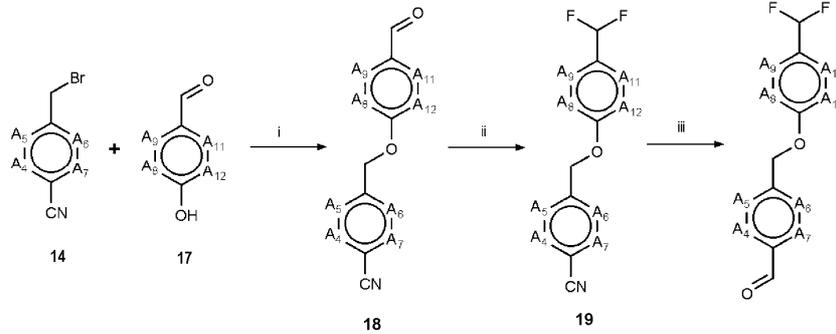


Схема 3с

Условия.

I) K_2CO_3 , ACN;

II) DAST, DCM; и

III) DiBAL-H, толуол.

На схеме 3с показан общий способ получения бензальдегидных производных структурного элемента I, где A_{10} представляет собой CF_2 , Z представляет собой $-CH_2O-$ и $A_4, A_5, A_6, A_7, A_8, A_9, A_{11}$ и A_{12} имеют такое значение, как описано выше. Алкилирование фенола 17 бензонитрилом 14 в щелочных условиях, например, с использованием K_2CO_3 , дает соответствующий альдегид 18. Альдегидная группировка может быть превращена в группу CF_2 с использованием фторирующего агента, например DAST. Посредством восстановления нитрила, например, с использованием дибутилалюминия могут быть получены бензальдегидные производные структурного элемента I. На схеме 3с это проиллюстрировано для R_{10} , но эти превращения также могут быть использованы для альдегидной группировки в любом из положений от R_4 до R_{12} .

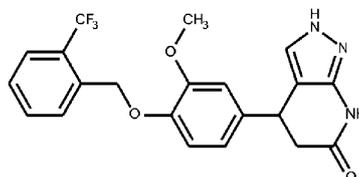
Следующие примеры иллюстрируют настоящее изобретение и никоим образом не предназначены для ограничения объема изобретения.

Примеры

Все используемые структурные элементы имеются в продаже, известны или получены в соответствии со способами, известными специалистам в данной области техники.

Примеры 1-220.

1: 4-(3-метокси-4-{{2-(трифторметил)фенил}метокси}фенил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-он.



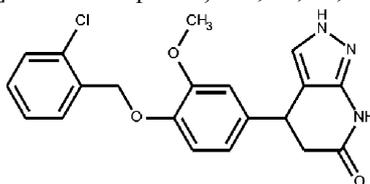
I) К раствору 2-(трифторметил)бензилбромида (0,93 г) в АСN (60 мл) добавляли K_2CO_3 (2,53 г) и ванилин (1,46 г). Реакционную смесь нагревали до $70^\circ C$ и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт распределяли между водой и DСM. Водный слой экстрагировали еще два раза DСM и объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,76 г 3-метокси-4-{{2-(трифторметил)фенил}метокси}бензальдегида. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

II) Продукт, полученный на предыдущей стадии (377 мг), кислоту Мельдрума (175 мг) и 3-аминопиразол (101 мг) растворяли в MeOH. Реакционную смесь нагревали до $65^\circ C$ и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры продукт осаждался. Твердые вещества отфильтровывали и промывали MeOH с получением 4-(3-метокси-4-{{2-(трифторметил)фенил}метокси}фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-она (289 мг) в виде не совсем белого твердого вещества.

МС (масс-спектрометрия)(ЭР (электрораспыление)⁺) m/z 418,2 (M+H)⁺.

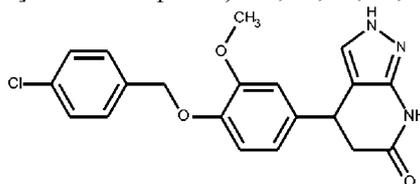
Согласно способу, аналогичному описанному для примера 1, с использованием соответствующих исходных веществ были получены следующие соединения.

2: 4-{{4-[(2-хлорфенил)метокси]-3-метоксифенил}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.



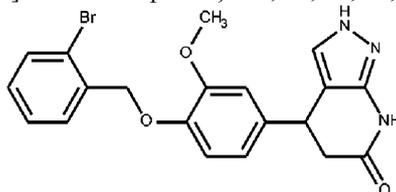
МС(ЭР⁺) m/z 384,2 (M+H)⁺.

3: 4-{{4-[(4-хлорфенил)метокси]-3-метоксифенил}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.



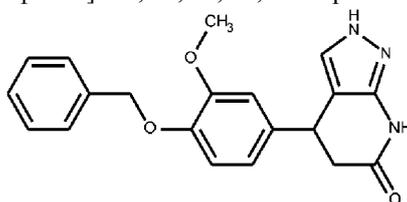
МС(ЭР⁺) m/z 384,2 (M+H)⁺.

4: 4-{{4-[(2-бромфенил)метокси]-3-метоксифенил}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.



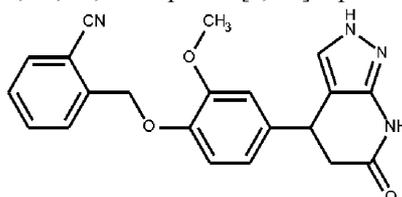
МС(ЭР⁺) m/z 350,2 (M+H)⁺.

5: 4-{{4-[(бензилокси)-3-метоксифенил]-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.



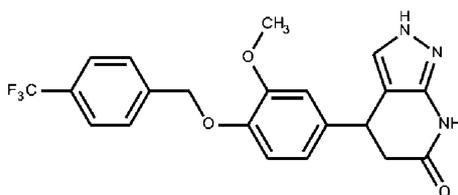
МС(ЭР⁺) m/z 428,2 (M+H)⁺.

6: 2-(2-метокси-4-{{6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил}-феноксиметил)бензонитрил.



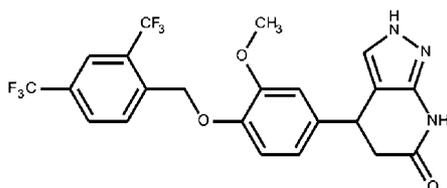
МС(ЭР⁺) m/z 375,2 (M+H)⁺.

7: 4-(3-метокси-4-{[4-(трифторметил)фенил]метокси} фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.



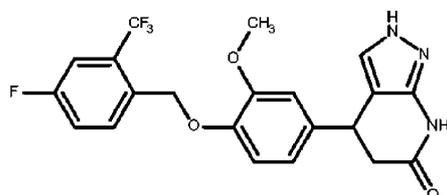
МС(ЭР⁺) m/z 418,2 (M+H)⁺.

8: 4-(4-{[2,4-бис(трифторметил)фенил]метокси}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.



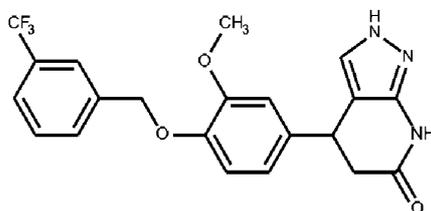
МС(ЭР⁺) m/z 486,2 (M+H)⁺.

9: 4-(4-{[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]метокси}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.



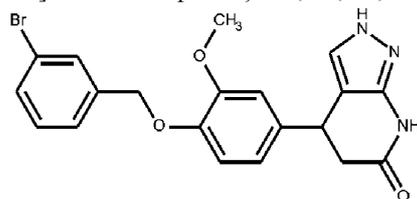
МС(ЭР⁺) m/z 436,2 (M+H)⁺.

10: 4-(3-метокси-4-{[3-(трифторметил)фенил]метокси} фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.



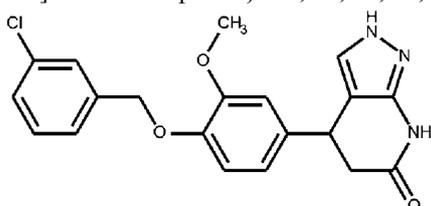
МС(ЭР⁺) m/z 418,2 (M+H)⁺.

11: 4-[4-{[3-бромфенил]метокси}-3-метоксифенил]-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.



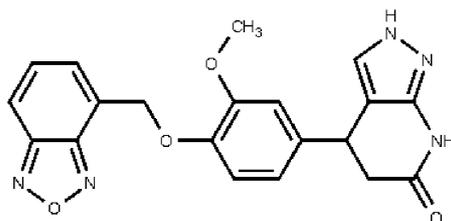
МС(ЭР⁺) m/z 428,2 (M+H)⁺.

12: 4-[4-{[3-хлорфенил]метокси}-3-метоксифенил]-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.



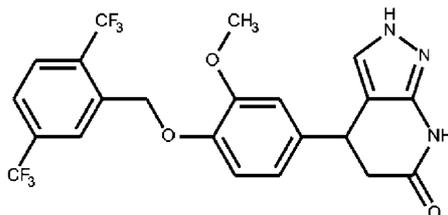
МС(ЭР⁺) m/z 384,2 (M+H)⁺.

13: 4-{4-[(2,1,3-бензоксадазол-4-ил)метокси]-3-метоксифенил}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-
b]пиридин-6-он.



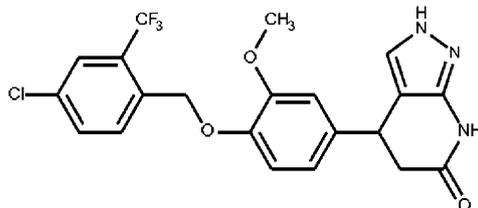
МС(ЭР⁺) m/z 392,1 (M+H)⁺.

14: 4-(4-{[2,5-бис(трифторметил)фенил]метокси}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-
b]пиридин-6-он.



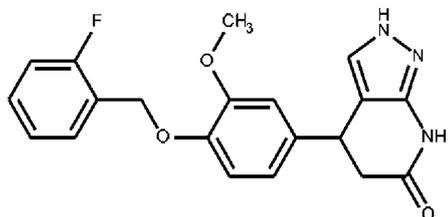
МС(ЭР⁺) m/z 486,2 (M+H)⁺.

15: 4-(4-{[4-хлор-2-(трифторметил)фенил]метокси}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-
b]пиридин-6-он.



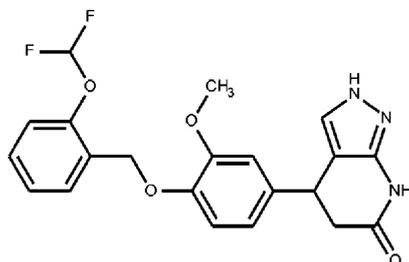
МС(ЭР⁺) m/z 452,2 (M+H)⁺.

16: 4-{4-[(2-фторфенил)метокси]-3-метоксифенил}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-он.



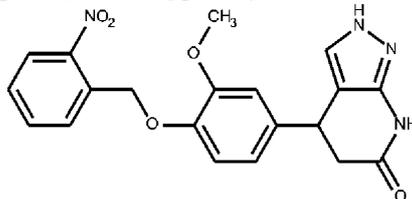
МС(ЭР⁺) m/z 368,2 (M+H)⁺.

17: 4-(4-{[2-(дифторметокси)фенил]метокси}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-
b]пиридин-6-он.



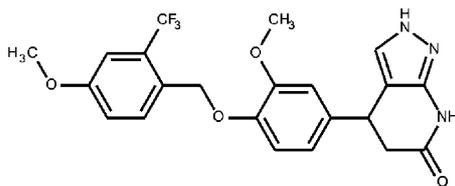
МС(ЭР⁺) m/z 416,2 (M+H)⁺.

18: 4-{3-метокси-4-[(2-нитрофенил)метокси]фенил}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-он.



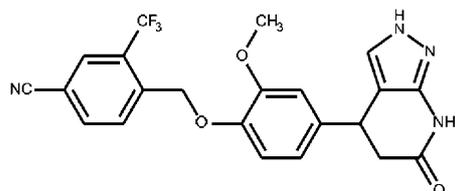
МС(ЭР⁺) m/z 395,2 (M+H)⁺.

19: 4-(3-метокси-4-{[4-метокси-2-(трифторметил)фенил]метокси} фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-он.



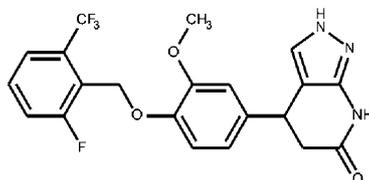
МС(ЭР⁺) m/z 448,2 (M+H)⁺.

20: 4-(2-метокси-4-{6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил} феноксиметил)-3-(трифторметил)бензонитрил.



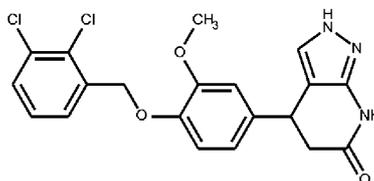
МС(ЭР⁺) m/z 443,2 (M+H)⁺.

21: 4-(4-{[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]метокси}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-он.



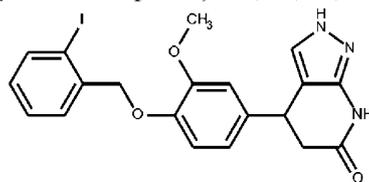
МС(ЭР⁺) m/z 436,2 (M+H)⁺.

22: 4-{4-[(2,3-дихлорфенил)метокси]-3-метоксифенил}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло-[3,4-*b*]пиридин-6-он.



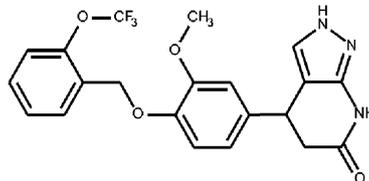
МС(ЭР⁺) m/z 418,2 (M+H)⁺.

23: 4-{4-[(2-йодфенил)метокси]-3-метоксифенил}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-он.



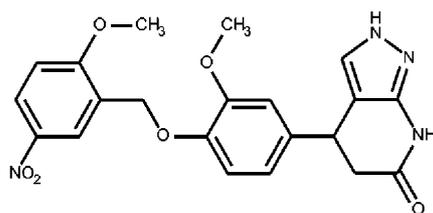
МС(ЭР⁺) m/z 476,2 (M+H)⁺.

24: 4-(3-метокси-4-{[2-(трифторметокси)фенил]метокси} фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-он.



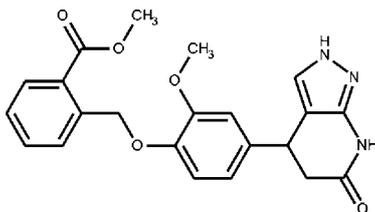
МС(ЭР⁺) m/z 434,2 (M+H)⁺.

25: 4-{3-метокси-4-[(2-метокси-5-нитрофенил)метокси]фенил}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-
b]пиридин-6-он.



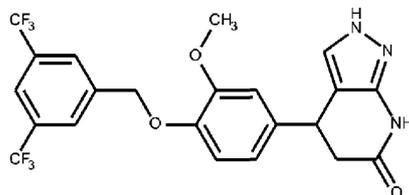
МС(ЭР⁺) m/z 425,2 (M+H)⁺.

26: метил-2-(2-метокси-4-{6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-
b]пиридин-4-ил}феноксиметил)бензоат.



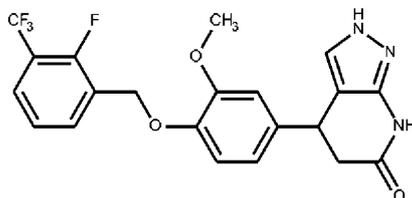
МС(ЭР⁺) m/z 408,2 (M+H)⁺.

27: 4-(4-{[3,5-бис(трифторметил)фенил]метокси}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-
b]пиридин-6-он.



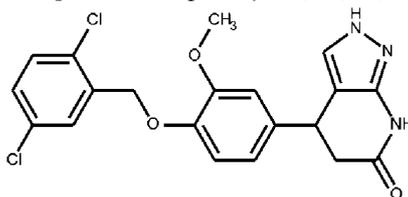
МС(ЭР⁺) m/z 486,2 (M+H)⁺.

28: 4-(4-{[2-фтор-3-(трифторметил)фенил]метокси}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-
b]пиридин-6-он.



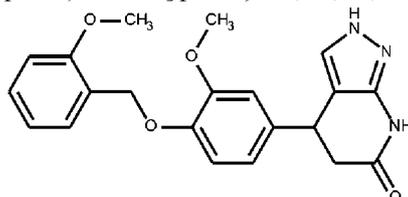
МС(ЭР⁺) m/z 436,2 (M+H)⁺.

29: 4-{4-[(2,5-дихлорфенил)метокси]-3-метоксифенил}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-
b]пиридин-6-он.



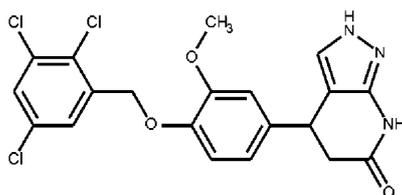
МС(ЭР⁺) m/z 418,2 (M+H)⁺.

30: 4-{3-метокси-4-[(2-метоксифенил)метокси]фенил}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-
b]пиридин-6-он.



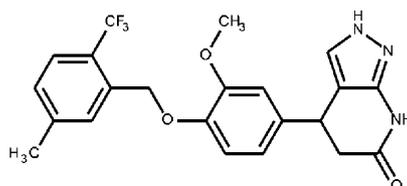
МС(ЭР⁺) m/z 380,2 (M+H)⁺.

31: 4-(3-метокси-4-[(2,3,5-трихлорфенил)метокси]фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-он.



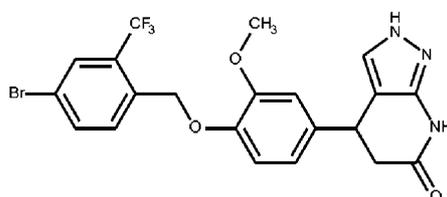
МС(ЭР⁺) *m/z* 452,2 (M+H)⁺.

32: 4-(3-метокси-4-[[5-метил-2-(трифторметил)фенил]метокси]фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-он.



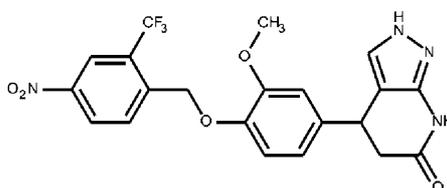
МС(ЭР⁺) *m/z* 432,2 (M+H)⁺.

33: 4-(4-[[4-бром-2-(трифторметил)фенил]метокси]-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-он.



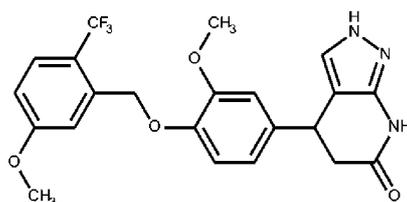
МС(ЭР⁺) *m/z* 496,2 (M+H)⁺.

34: 4-(3-метокси-4-[[4-нитро-2-(трифторметил)фенил]метокси]фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-он.



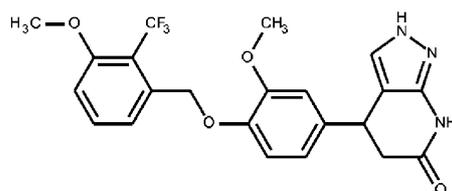
МС(ЭР⁺) *m/z* 463,2 (M+H)⁺.

35: 4-(3-метокси-4-[[5-метокси-2-(трифторметил)фенил]метокси]фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-он.



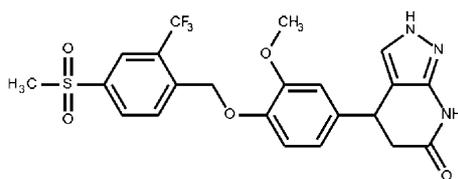
МС(ЭР⁺) *m/z* 448,2 (M+H)⁺.

36: 4-(3-метокси-4-[[3-метокси-2-(трифторметил)фенил]метокси]фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-он.



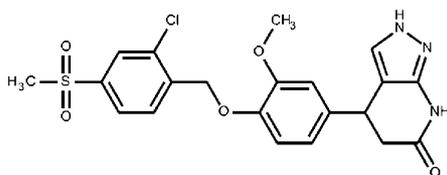
МС(ЭР⁺) *m/z* 448,2 (M+H)⁺.

37: 4-(4-{[4-метансульфонил-2-(трифторметил)фенил]метокси}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-6-он.



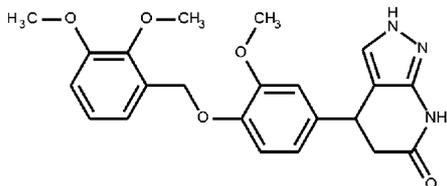
МС(ЭР⁺) m/z 496,2 (M+H)⁺.

38: 4-{4-[(2-хлор-4-метансульфонилфенил)метокси]-3-метоксифенил}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-6-он.



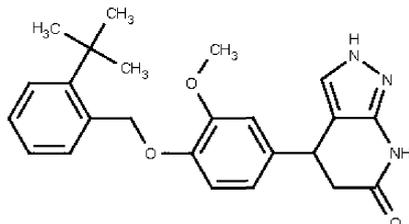
МС(ЭР⁺) m/z 462,2 (M+H)⁺.

39: 4-{4-[(2,3-диметоксифенил)метокси]-3-метоксифенил}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-6-он.



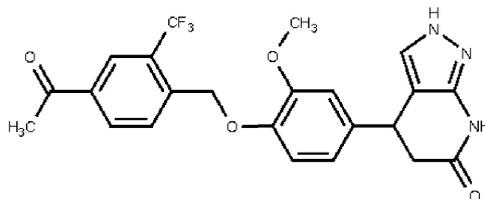
МС(ЭР⁺) m/z 410,2 (M+H)⁺.

40: 4-{4-[(2-трет-бутилфенил)метокси]-3-метоксифенил}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-6-он.



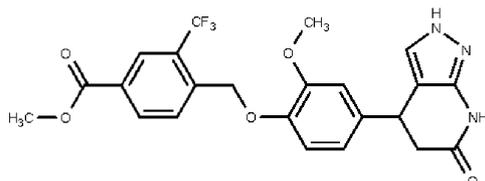
МС(ЭР⁺) m/z 406,2 (M+H)⁺.

41: 4-(4-{[4-ацетил-2-(трифторметил)фенил]метокси}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-6-он.



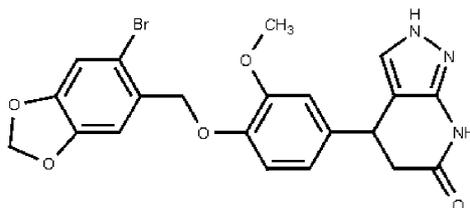
МС(ЭР⁺) m/z 460,1 (M+H)⁺.

42: метил-4-[(2-метокси-4-{6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-4-ил} фенокси)метил]-3-(трифторметил)бензоат.



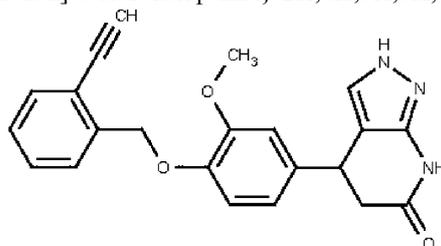
МС(ЭР⁺) m/z 476,1 (M+H)⁺.

43: 4-{4-[(6-бром-2Н-1,3-бензодиоксол-5-ил)метокси]-3-метоксифенил}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-он.



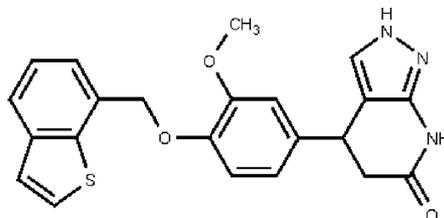
МС(ЭР⁺) m/z 472,0 (M+H)⁺.

44: 4-{4-[(2-этинилфенил)метокси]-3-метоксифенил}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-он.



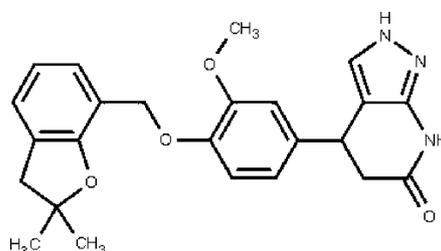
МС(ЭР⁺) m/z 374,1 (M+H)⁺.

45: 4-{4-[(1-бензотиофен-7-ил)метокси]-3-метоксифенил}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-он.



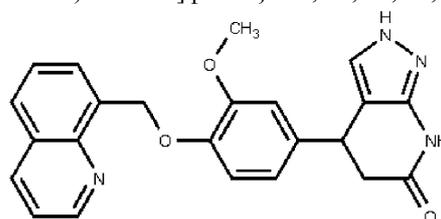
МС(ЭР⁺) m/z 406,1 (M+H)⁺.

46: 4-{4-[(2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-7-ил)метокси]-3-метоксифенил}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-он.



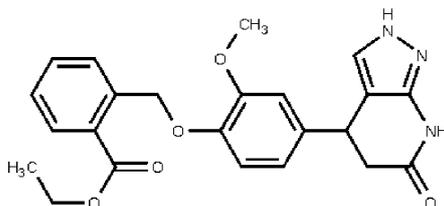
МС(ЭР⁺) m/z 420,2 (M+H)⁺.

47: 4-{3-метокси-4-[(хинолин-8-ил)метокси]фенил}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-он.



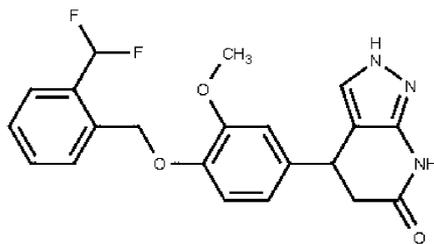
МС(ЭР⁺) m/z 401,2 (M+H)⁺.

48: этил-2-[(2-метокси-4-{6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил} фенокси)метил]бензоат.



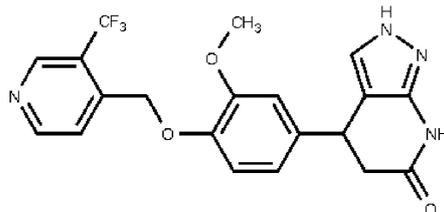
МС(ЭР⁺) m/z 422,2 (M+H)⁺.

49: 4-(4-{[2-(дифторметил)фенил]метокси}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.



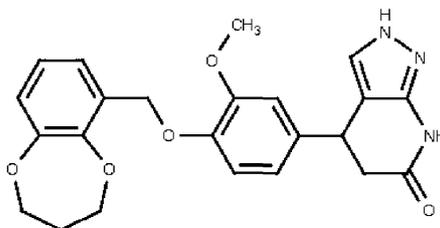
МС(ЭР⁺) m/z 400,1 (M+H)⁺.

50: 4-(3-метокси-4-{[3-(трифторметил)пиридин-4-ил]метокси} фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.



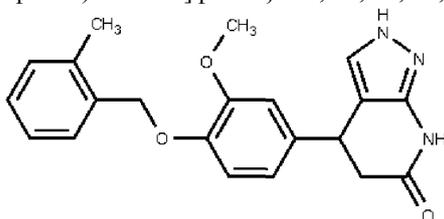
МС(ЭР⁺) m/z 419,1 (M+H)⁺.

51: 4-{3-метокси-4-[(3,4-дигидро-2Н-1,5-бензодиоксепин-6-ил)метокси]-3-метоксифенил}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.



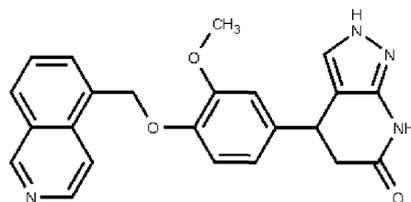
МС(ЭР⁺) m/z 422,2 (M+H)⁺.

52: 4-{3-метокси-4-[(2-метилфенил)метокси]фенил}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.



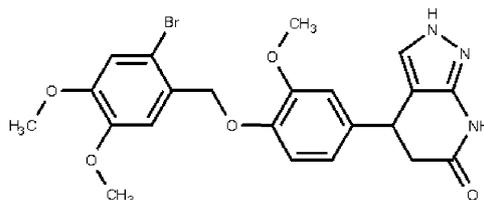
МС(ЭР⁺) m/z 364,2 (M+H)⁺.

53: 4-{4-[(изохинолин-5-ил)метокси]-3-метоксифенил}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.



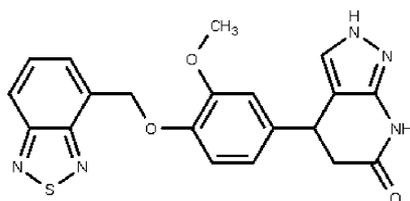
МС(ЭР⁺) m/z 401,2 (M+H)⁺.

54: 4-{4-[(2-бром-4,5-диметоксифенил)метокси]-3-метоксифенил}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.



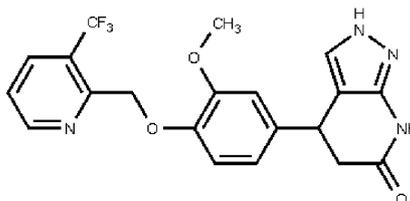
МС(ЭР⁺) m/z 488,1 (M+H)⁺.

55: 4-{4-[(2,1,3-бензотиадиазол-4-ил)метокси]-3-метоксифенил}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-
b]пиридин-6-он.



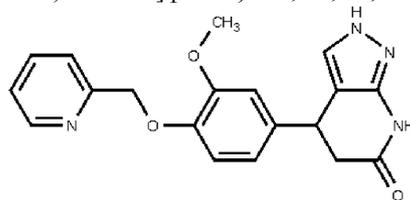
МС(ЭР⁺) m/z 408,1 (M+H)⁺.

56: 4-(3-метокси-4-{[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]метокси} фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-
b]пиридин-6-он.



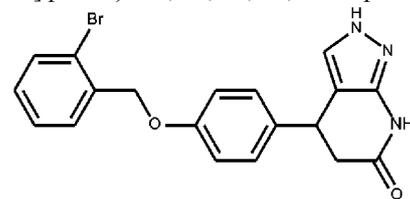
МС(ЭР⁺) m/z 419,1 (M+H)⁺.

57: 4-{3-метокси-4-(пиридин-2-ил)метокси}фенил}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-он.



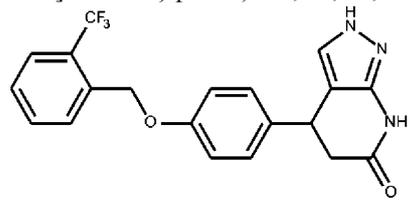
МС(ЭР⁺) m/z 351,1 (M+H)⁺.

58: 4-{4-[(2-бромфенил)метокси]фенил}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-он.



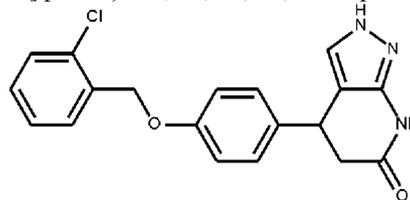
МС(ЭР⁺) m/z 398,2 (M+H)⁺.

59: 4-(4-{[2-(трифторметил)фенил]метокси} фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-он.



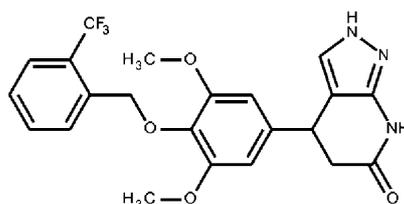
МС(ЭР⁺) m/z 388,2 (M+H)⁺.

60: 4-{4-[(2-хлорфенил)метокси]фенил}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-он.



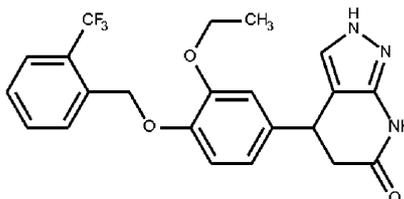
МС(ЭР⁺) m/z 354,2 (M+H)⁺.

61: 4-(3,5-диметокси-4-{{2-(трифторметил)фенил}метокси} фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-
b]пиридин-6-он.



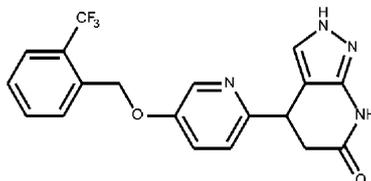
МС(ЭР⁺) m/z 448,2 (M+H)⁺.

62: 4-(3-этокси-4-{{2-(трифторметил)фенил}метокси} фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-
b]пиридин-6-он.



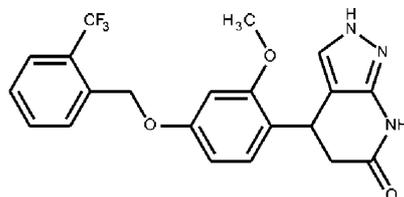
МС(ЭР⁺) m/z 432,2 (M+H)⁺.

63: 4-(5-{{2-(трифторметил)фенил}метокси} пиридин-2-ил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-
6-он.



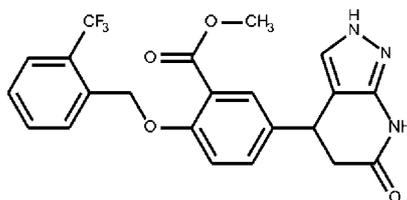
МС(ЭР⁺) m/z 389,2 (M+H)⁺.

64: 4-(2-метокси-4-{{2-(трифторметил)фенил}метокси} фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-
6-он.



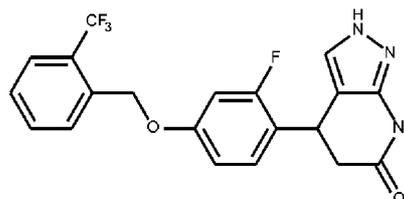
МС(ЭР⁺) m/z 418,2 (M+H)⁺.

65: метил-5-{{6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил}-2-{{2-(трифторметил)фенил}меток-
си} бензоат.



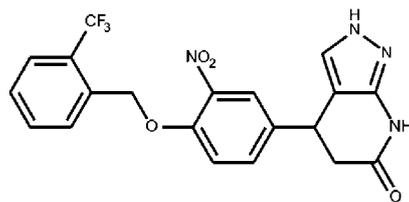
МС(ЭР⁺) m/z 446,2 (M+H)⁺.

66: 4-(2-фтор-4-{{2-(трифторметил)фенил}метокси} фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-
6-он.



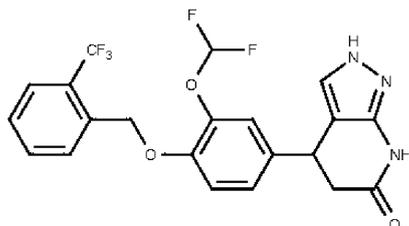
МС(ЭР⁺) m/z 406,2 (M+H)⁺.

67: 4-(3-нитро-4-{[2-(трифторметил)фенил]метокси}фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.



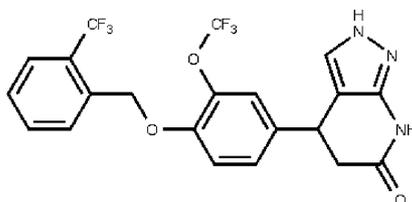
МС(ЭР⁺) m/z 433,2 (M+H)⁺.

68: 4-[3-(дифторметокси)-4-{[2-(трифторметил)фенил]метокси}фенил]-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.



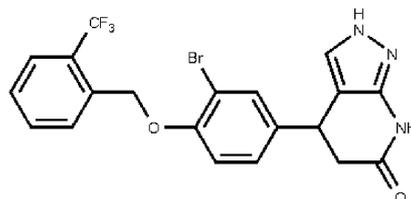
МС(ЭР⁺) m/z 454,1 (M+H)⁺.

69: 4-[3-(трифторметокси)-4-{[2-(трифторметил)фенил]метокси}фенил]-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.



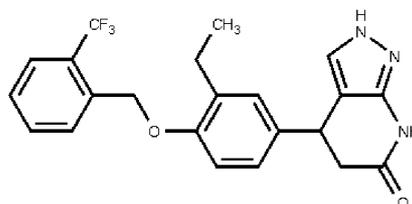
МС(ЭР⁺) m/z 472,1 (M+H)⁺.

70: 4-(3-бром-4-{[2-(трифторметил)фенил]метокси}фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.



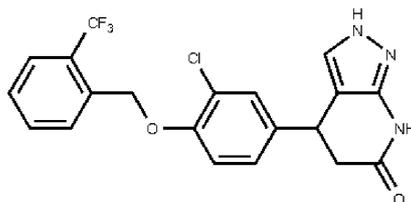
МС(ЭР⁺) m/z 466,0 (M+H)⁺.

71: 4-(3-этил-4-{[2-(трифторметил)фенил]метокси}фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.



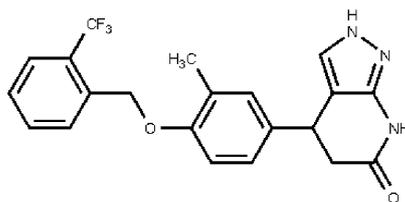
МС(ЭР⁺) m/z 416,2 (M+H)⁺.

72: 4-(3-хлор-4-{[2-(трифторметил)фенил]метокси}фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.



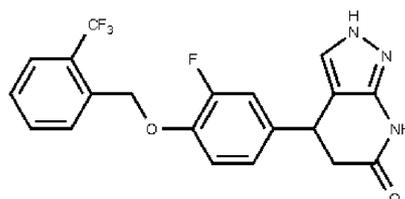
МС(ЭР⁺) m/z 422,1 (M+H)⁺.

73: 4-(3-метил-4-{[2-(трифторметил)фенил]метокси} фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-6-он.



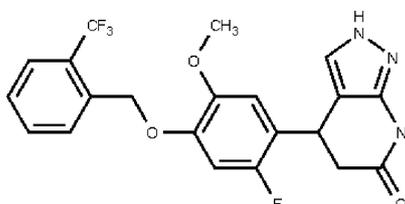
МС(ЭР⁺) m/z 402,1 (M+H)⁺.

74: 4-(3-фтор-4-{[2-(трифторметил)фенил]метокси} фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-6-он.



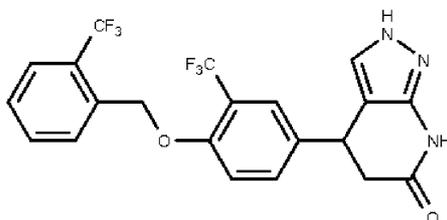
МС(ЭР⁺) m/z 406,1 (M+H)⁺.

75: 4-(2-фтор-5-метокси-4-{[2-(трифторметил)фенил]метокси} фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-6-он.



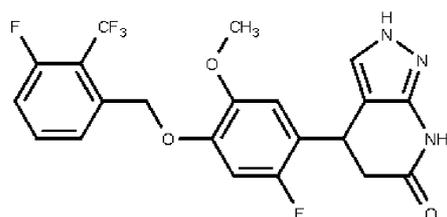
МС(ЭР⁺) m/z 436,1 (M+H)⁺.

76: 4-[3-(трифторметил)-4-{[2-(трифторметил)фенил]метокси} фенил]-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-6-он.



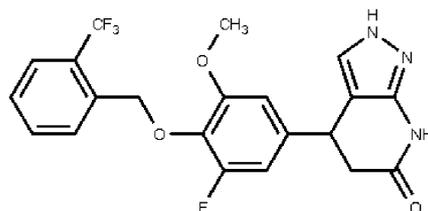
МС(ЭР⁺) m/z 456,1 (M+H)⁺.

77: 4-(2-фтор-4-{[3-фтор-2-(трифторметил)фенил]метокси}-5-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-6-он.



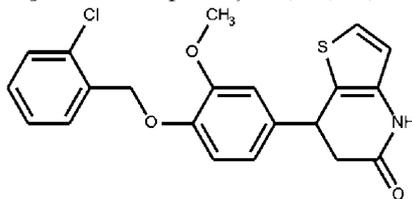
МС(ЭР⁺) m/z 454,1 (M+H)⁺.

78: 4-(3-фтор-5-метокси-4-{[2-(трифторметил)фенил]метокси} фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-6-он.



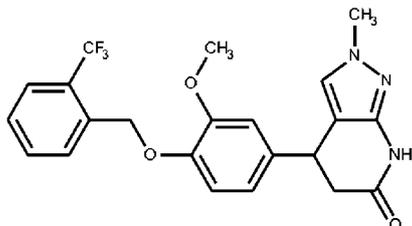
МС(ЭР⁺) m/z 436,1 (M+H)⁺.

79: 7-{4-[(2-хлорфенил)метокси]-3-метоксифенил}-4Н,5Н,6Н,7Н-тиено[3,2-б]-пиридин-5-он.



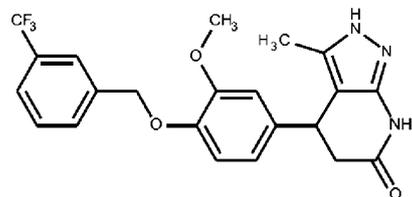
МС(ЭР⁺) m/z 400,2 (M+H)⁺.

80: 4-(3-метокси-4-{[2-(трифторметил)фенил]метокси} фенил)-2-метил-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пирозоло[3,4-б]пиридин-6-он.



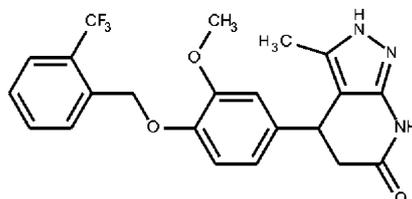
МС(ЭР⁺) m/z 432,2 (M+H)⁺.

81: 4-(3-метокси-4-{[3-(трифторметил)фенил]метокси} фенил)-3-метил-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пирозоло[3,4-б]пиридин-6-он.



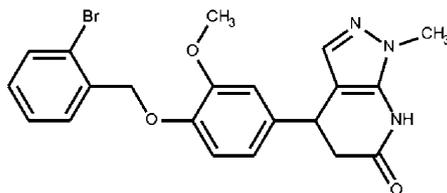
МС(ЭР⁺) m/z 432,2 (M+H)⁺.

82: 4-(3-метокси-4-{[2-(трифторметил)фенил]метокси} фенил)-3-метил-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пирозоло[3,4-б]пиридин-6-он.



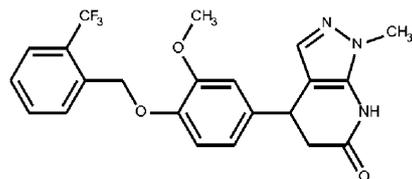
МС(ЭР⁺) m/z 432,2 (M+H)⁺.

83: 4-{4-[(2-бромфенил)метокси]-3-метоксифенил}-1-метил-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пирозоло[3,4-б]пиридин-6-он.



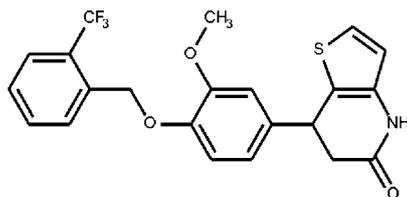
МС(ЭР⁺) m/z 442,2 (M+H)⁺.

84: 4-(3-метокси-4-{[2-(трифторметил)фенил]метокси} фенил)-1-метил-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пирозоло[3,4-б]пиридин-6-он.



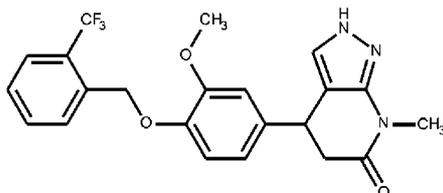
МС(ЭР⁺) m/z 432,2 (M+H)⁺.

85: 7-(3-метокси-4-{[2-(трифторметил)фенил]метокси} фенил)-4Н,5Н,6Н,7Н-тиено[3,2-б]пиридин-5-он.



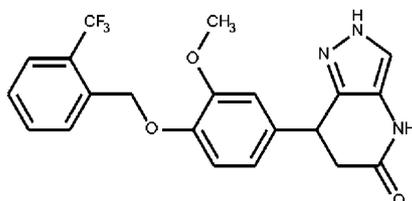
МС(ЭР⁺) m/z 434,2 (M+H)⁺.

86: 4-(3-метокси-4-{[2-(трифторметил)фенил]метокси} фенил)-7-метил-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пирозоло[3,4-б]пиридин-6-он.



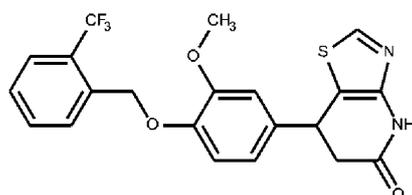
МС(ЭР⁺) m/z 432,2 (M+H)⁺.

87: 7-(3-метокси-4-{[2-(трифторметил)фенил]метокси} фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пирозоло[4,3-б]пиридин-5-он.



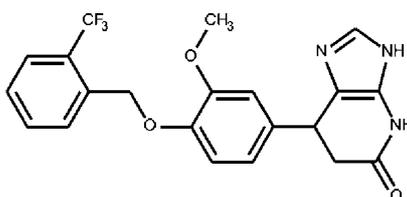
МС(ЭР⁺) m/z 418,2 (M+H)⁺.

88: 7-(3-метокси-4-{[2-(трифторметил)фенил]метокси} фенил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[4,5-б]пиридин-5-он.



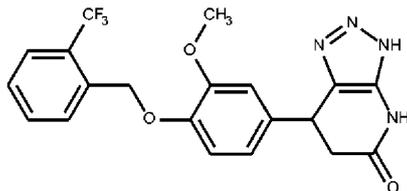
МС(ЭР⁺) m/z 435,2 (M+H)⁺.

89: 7-(3-метокси-4-{[2-(трифторметил)фенил]метокси} фенил)-3Н,4Н,5Н,6Н,7Н-имидазо[4,5-б]пиридин-5-он.



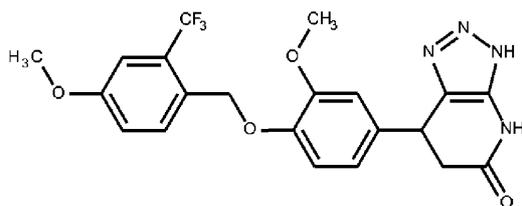
МС(ЭР⁺) m/z 418,2 (M+H)⁺.

90: 7-(3-метокси-4-{[2-(трифторметил)фенил]метокси} фенил)-3Н,4Н,5Н,6Н,7Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-5-он.



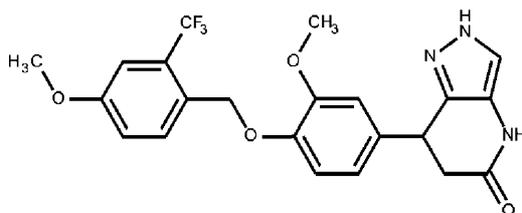
МС(ЭР⁺) m/z 419,2 (M+H)⁺.

91: 7-(3-метокси-4-{[4-метокси-2-(трифторметил)фенил]метокси} фенил)-3Н,4Н,5Н,6Н,7Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-он.



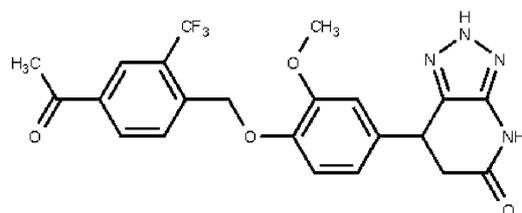
МС(ЭР⁺) m/z 449,2 (M+H)⁺.

92: 7-(3-метокси-4-{[4-метокси-2-(трифторметил)фенил]метокси} фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-он.



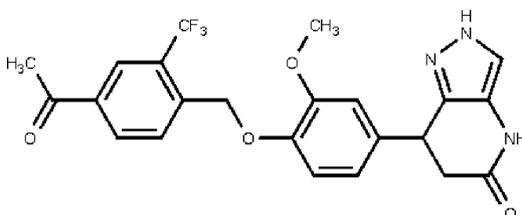
МС(ЭР⁺) m/z 448,2 (M+H)⁺.

93: 7-(4-{[4-ацетил-2-(трифторметил)фенил]метокси}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-он.



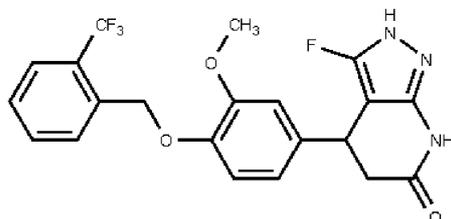
МС(ЭР⁺) m/z 461,1 (M+H)⁺.

94: 7-(4-{[4-ацетил-2-(трифторметил)фенил]метокси}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-он.



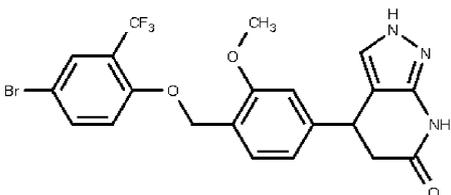
МС(ЭР⁺) m/z 460,1 (M+H)⁺.

95: 3-фтор-4-(3-метокси-4-{[2-(трифторметил)фенил]метокси} фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-он.



МС(ЭР⁺) m/z 436,1 (M+H)⁺.

96: 4-(4-{[4-бром-2-(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-он.



1) К раствору 3-метокси-4-метил-бензонитрила (11,55 г) и NBS (16,76 г) в ACN (550 мл) добавляли AIBN (1,29 г). Реакционную смесь нагревали до 85°C и перемешивали в течение 4,5 ч. После охлаждения

до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт распределяли между водой и EtOAc. Водный слой дважды экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Соединение затем очищали на колонке с диоксидом кремния при использовании градиента смеси EtOAc/гептан от 0/100 до 18/82 в качестве элюента с получением 4-(бромметил)-3-метоксибензонитрила (15,3 г).

II) Полученный на предыдущей стадии продукт (15,3 г) растворяли в безводном толуоле в атмосфере азота и охлаждали до $0^\circ C$. $DiBAI-H$ (1,2 M в толуоле; 85 мл) добавляли по каплям в течение 30 мин и перемешивали в течение 1 ч при $0^\circ C$. Реакцию останавливали посредством добавления по каплям 6 н. водного HCl (46 мл). Реакционную смесь разбавляли водой и продукт трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на колонке с диоксидом кремния при использовании градиента толуола и EtOAc от 100/0 до 80/20 с последующей обращенно-фазовой флэш-хроматографией при использовании градиента смеси ACN/H_2O от 45/55 до 60/40 в качестве элюента с получением 4-(бромметил)-3-метоксибензальдегида (7,35 г).

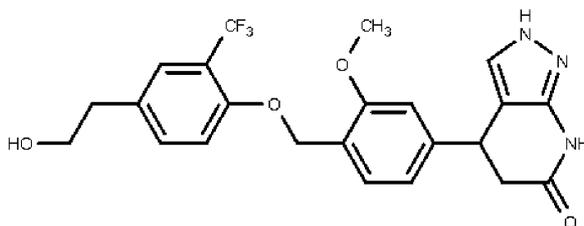
III) Полученный на предыдущей стадии продукт (2,85 г), 4-бром-2-(трифторметил)фенол (3,00 г) и K_2CO_3 (5,16 г) загружали в колбу на 250 мл и добавляли ACN (50 мл). Реакционную смесь нагревали до $70^\circ C$ и перемешивали в течение 1 ч. Ацетонитрил выпаривали и неочищенный продукт распределяли между водой и EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Продукт суспендировали в метаноле и твердые вещества отфильтровывали, промывали метанолом и сушили в вакуумной печи с получением 4-{{4-бром-2-(трифторметил)-фенокси}метил}-3-метоксибензальдегида (4,10 г).

IV) Аналогично способу, описанному в стадии II примера 1, полученное на предыдущей стадии соединение превращали в 4-(4-{{4-бром-2-(трифторметил)фенокси}метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он (3,03 г).

$MS(ЭР^+)$ m/z 496,0 ($M+H$)⁺.

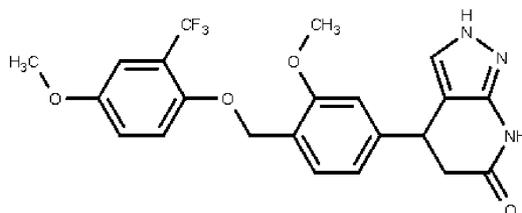
Согласно способу, аналогичному способу, описанному для стадии с (I) по (IV) примера 96, с использованием соответствующих исходных веществ были получены следующие соединения.

97: 4-(4-{{4-(2-гидроксиэтил)-2-(трифторметил)фенокси}метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.



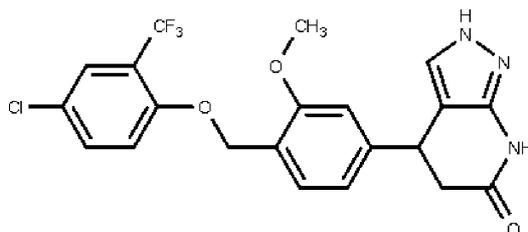
$MS(ЭР^+)$ m/z 462,2 ($M+H$)⁺.

98: 4-(3-метокси-4-{{4-метокси-2-(трифторметил)фенокси}метил}фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.



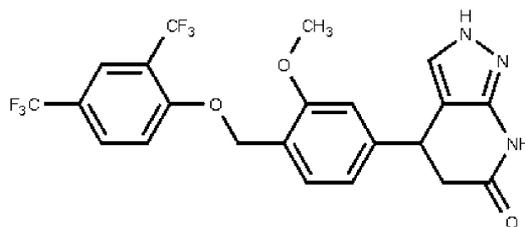
$MS(ЭР^+)$ m/z 448,1 ($M+H$)⁺.

99: 4-(4-{{4-хлор-2-(трифторметил)фенокси}метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.



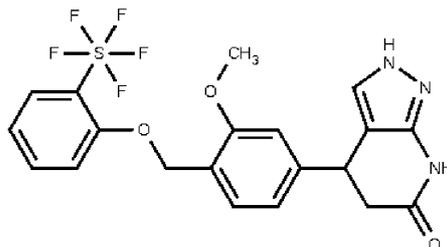
$MS(ЭР^+)$ m/z 452,1 ($M+H$)⁺.

100: 4-(4-{[2,4-бис(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-он.



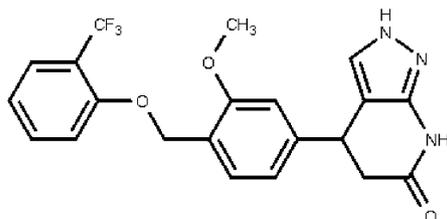
МС(ЭР⁺) *m/z* 486,1 (M+H)⁺.

101: 4-(3-метокси-4-{[2-(пентафтор-λ⁶-сульфанил)фенокси]метил}фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-он.



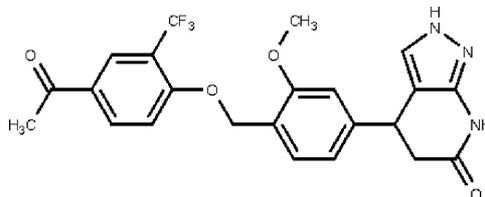
МС(ЭР⁺) *m/z* 476,1 (M+H)⁺.

102: 4-(3-метокси-4-{[2-(трифторметил)фенокси]метил}фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-он.



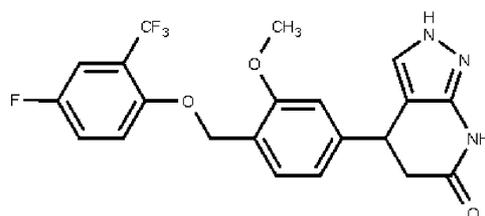
МС(ЭР⁺) *m/z* 418,1 (M+H)⁺.

103: 4-(4-{[4-ацетил-2-(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-он.



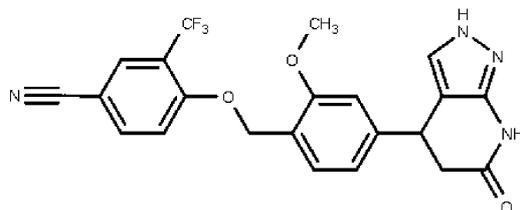
МС(ЭР⁺) *m/z* 460,1 (M+H)⁺.

104: 4-(4-{[4-фтор-2-(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-он.



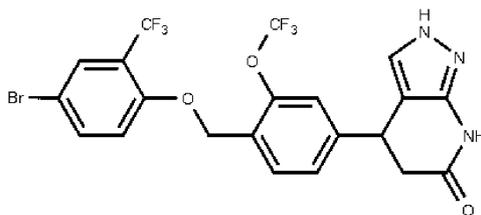
МС(ЭР⁺) *m/z* 436,1 (M+H)⁺.

105: 4-[(2-метокси-4-{6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил}фенил)метокси]-3-(трифторметил)бензонитрил.



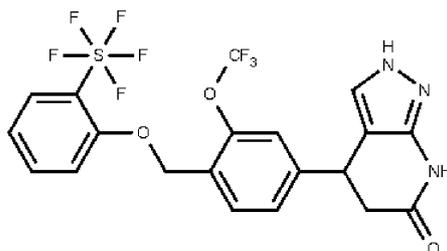
МС(ЭР⁺) *m/z* 443,1 (M+H)⁺.

106: 4-(4-{[4-бром-2-(трифторметил)фенокси]метил}-3-(трифторметокси)-фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.



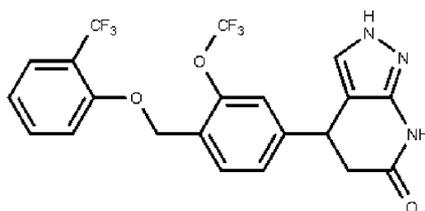
МС(ЭР⁺) m/z 550,0 (M+H)⁺.

107: 4-(4-{[2-(пентафтор-λ⁶-сульфанил)фенокси]метил}-3-(трифторметокси)-фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.



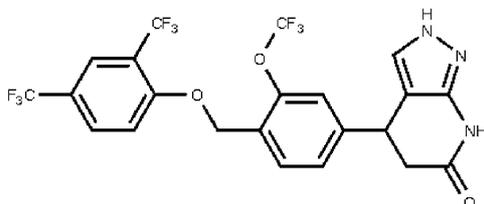
МС(ЭР⁺) m/z 530,1 (M+H)⁺.

108: 4-[3-(трифторметокси)-4-{[2-(трифторметил)фенокси]метил} фенил]-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.



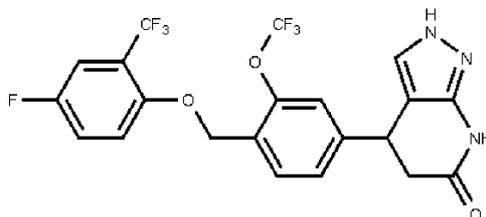
МС(ЭР⁺) m/z 472,1 (M+H)⁺.

109: 4-(4-{[2,4-бис(трифторметил)фенокси]метил} фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.



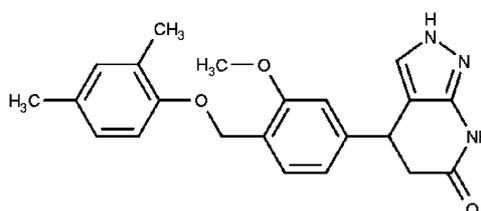
МС(ЭР⁺) m/z 540,1 (M+H)⁺.

110: 4-(4-{[4-фтор-2-(трифторметил)фенокси]метил}-3-(трифторметокси)-фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.



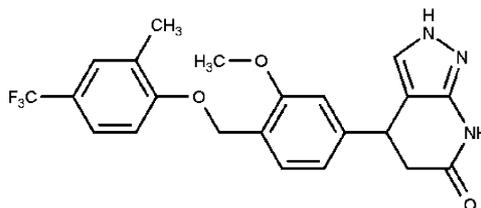
МС(ЭР⁺) m/z 490,1 (M+H)⁺.

111: 4-(4-{[2,4-диметилфенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.



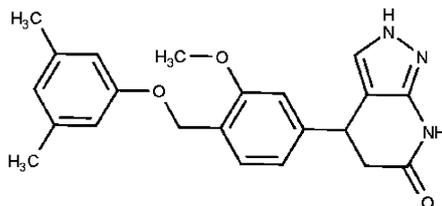
МС(ЭР⁺) m/z 378,4 (M+H)⁺.

112: 4-(3-метокси-4-{[2-метил-4-(трифторметил)фенокси]метил}фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.



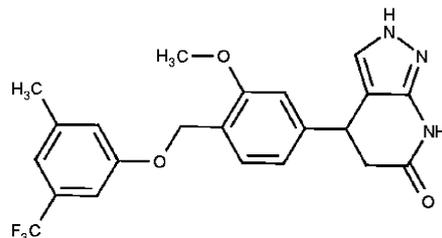
МС(ЭР⁺) m/z 432,4 (M+H)⁺.

113: 4-{4-[(3,5-диметилфенокси)метил]-3-метоксифенил}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.



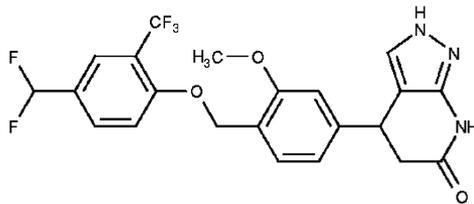
МС(ЭР⁺) m/z 378,4 (M+H)⁺.

114: 4-(3-метокси-4-{[3-метил-5-(трифторметил)фенокси]метил}фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.



МС(ЭР⁺) m/z 432,4 (M+H)⁺.

115: 4-(4-{[4-(дифторметил)-2-(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.



I) Продукт, полученный на стадии I примера 96 (14,13 г), 4-гидрокси-3-(трифторметил)бензальдегид (11,88 г) и K₂CO₃ (17,28 г) суспендировали в ACN (400 мл) и нагревали до 70°C в течение 2,5 ч. Растворитель выпаривали на роторном испарителе, неочищенное вещество суспендировали в воде и твердые вещества отфильтровывали. Твердые вещества дважды промывали EtOAc и сушили в вакуумной печи при 40°C с получением 4-[[4-формил-2-(трифторметил)фенокси]метил]-3-метокси-бензонитрила (19,49 г).

II) Полученный на предыдущей стадии продукт (19,49 г) суспендировали в DCM (400 мл) в атмосфере азота. По каплям добавляли DAST (23 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 суток. За это время реакционная смесь превращалась в раствор. Реакционную смесь помещали на водяную баню и осторожно добавляли насыщенный водный NaHCO₃ до тех пор, пока не прекращалось выделение газа. Продукт трижды экстрагировали DCM и объединенные органические слои сушили над MgSO₄ и концентрировали. Продукт наносили на целит и очищали на колонке с диоксидом кремния при использовании градиента смеси DCM/гептан от 40/60 до 70/30 с получением 4-[[4-(дифторметил)-2-(трифторметил)фенокси]метил]-3-метокси-бензонитрила (19,4 г).

III) Полученный на предыдущей стадии продукт (19,40 г; 51,6 ммоль; 1 экв.) суспендировали в толуоле (427,5 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли DiBAL-H (64 мл; 1,2 М в толуоле) в течение 35 мин. Во время добавления DiBAL-H реакционная смесь становилась прозрачной и светло-желтой. После добавления реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при 0°C. По каплям добавляли 6 М водный HCl (36 мл) с последующим добавлением воды. Продукт трижды экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над MgSO₄ и концентрировали с получением 4-[[4-(дифторметил)-2-(трифторметил)фенокси]метил]-3-метокси-бензальдегида (19,23 г).

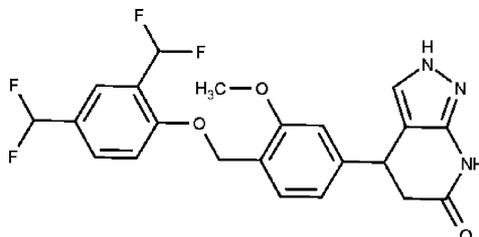
IV) Аналогично способу, описанному в стадии II примера 1, полученное на предыдущей стадии со-

единение превращали в 4-(4-{[4-(дифторметил)-2-(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он (9,7 г).

МС(ЭР⁺) m/z 468,4 (M+H)⁺.

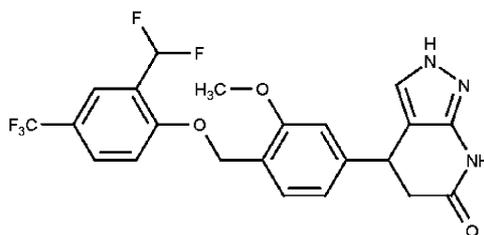
Согласно способу, аналогичному способу, описанному для примера 115, с использованием соответствующих исходных веществ были получены следующие соединения.

116: 4-(4-{[2,4-бис(дифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.



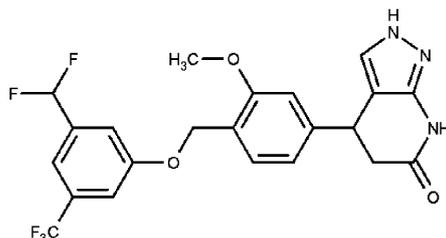
МС(ЭР⁺) m/z 450,4 (M+H)⁺.

117: 4-(4-{[2-(дифторметил)-4-(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.



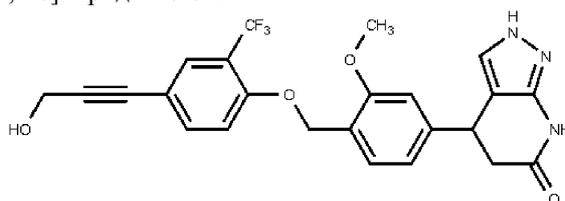
МС(ЭР⁺) m/z 468,4 (M+H)⁺.

118: 4-(4-{[3-(дифторметил)-5-(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.



МС(ЭР⁺) m/z 468,4 (M+H)⁺.

119: 4-(4-{[4-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)-2-(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.

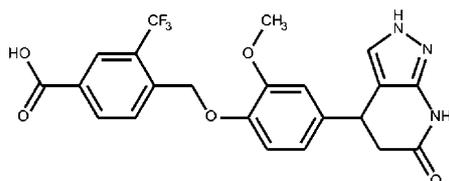


I) Полученное на стадии III примера 96 промежуточное соединение (1,00 г) растворяли в THF (10 мл) вместе с CuI (0,05 г) и DBU (0,46 мл). Реакционную смесь дегазировали посредством барботирования через нее азота в течение 15 мин. Затем добавляли Pd(PPh₃)₄ (0,30 г) и пропаргиловый спирт (0,18 мл) и сосуд герметизировали. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 60°C в микроволновой печи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и остаток помещали в EtOAc и последовательно промывали смесью вода/рассол и рассолом. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в DCM, наносили на целит и очищали посредством флэш-хроматографии при использовании градиента смеси EtOAc/гептан от 20/80 до 80/20 в качестве элюента с получением 4-{[4-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)-2-(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксибензальдегида в виде бежевого порошка (0,81 г).

II) Аналогично способу, описанному в стадии (II) примера 1, полученное на предыдущей стадии соединение превращали в 4-(4-{[4-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)-2-(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он (8 мг).

МС(ЭР⁺) m/z 472,4 (M+H)⁺.

120: 4-(2-метокси-4-{6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил} феноксиметил)-3-(трифторметил)бензойная кислота.

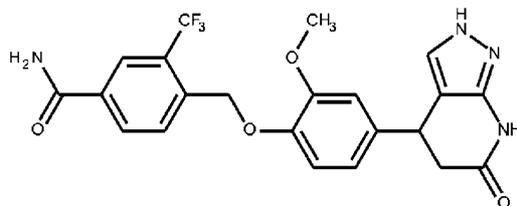


I) Соединение по примеру 42 (3,0 г) суспендировали в THF (30 мл) и добавляли раствор LiOH (0,45 г) в воде (15 мл). Полученный желтый раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. THF выпаривали, что приводило к осаждению продукта. Водную суспензию фильтровали и твердые вещества последовательно промывали водой, дважды ACN и Et₂O. Остаток сушили в вакуумной печи с получением литий-4-(2-метокси-4-{6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил}-феноксиметил)-3-(трифторметил)бензоата (2,32 г) в виде белого порошка.

II) Полученное на предыдущей стадии соединение (50 мг) суспендировали в воде (10 мл) и добавляли 2 М водный HCl (2 мл). Полученную суспензию интенсивно перемешивали в течение 30 мин, затем фильтровали. Остаток промывали водой, ACN (2×) и Et₂O, затем сушили под вакуумом с получением 4-(2-метокси-4-{6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил} феноксиметил)-3-(трифторметил)бензойной кислоты (34 мг) в виде белого порошка.

МС(ЭР⁺) m/z 462,2 (M+H)⁺.

121: 4-(2-метокси-4-{6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил} феноксиметил)-3-(трифторметил)бензамид.

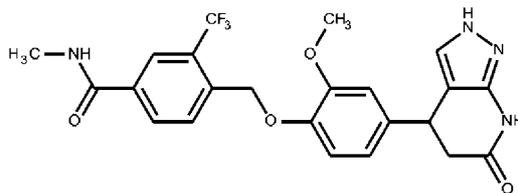


I) Полученный на стадии (I) примера 120 продукт (50 мг) растворяли в DMF (0,5 мл) вместе с NH₄Cl (12 мг), EDC (25 мг), TEA (45 мкл) и HOBT (20 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой и интенсивно перемешивали. Получали суспензию, которую фильтровали. Остаток последовательно промывали водой, дважды ACN и Et₂O, затем сушили в вакуумной печи с получением 4-(2-метокси-4-{6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил} феноксиметил)-3-(трифторметил)бензамида (25 мг) в виде белого порошка.

МС(ЭР⁺) m/z 461,2 (M+H)⁺.

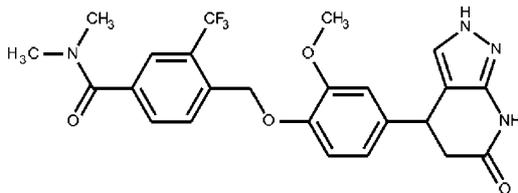
Согласно способу, аналогичному способу, описанному для примера 121, с использованием соответствующих исходных веществ и растворителей были получены следующие соединения.

122: 4-(2-метокси-4-{6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил}-феноксиметил)-N-метил-3-(трифторметил)бензамид.



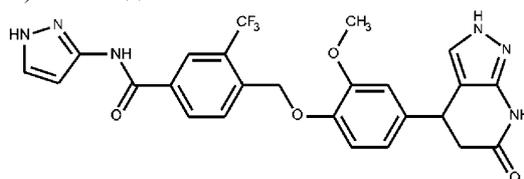
МС(ЭР⁺) m/z 475,2 (M+H)⁺.

123: 4-(2-метокси-4-{6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил}-феноксиметил)-N,N-диметил-3-(трифторметил)бензамид.



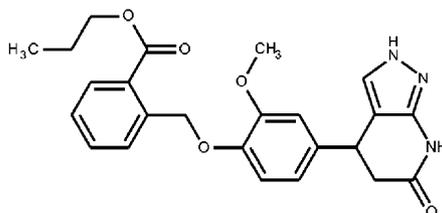
МС(ЭР⁺) m/z 489,2 (M+H)⁺.

124: 4-(2-метокси-4-{6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-4-ил}-феноксиметил)-N-(1Н-пиразол-3-ил)-3-(трифторметил)бензамид.



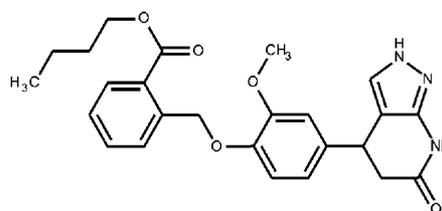
МС(ЭР⁺) m/z 527,2 (M+H)⁺.

125: пропил-2-(2-метокси-4-{6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-4-ил} феноксиметил)бензоат.



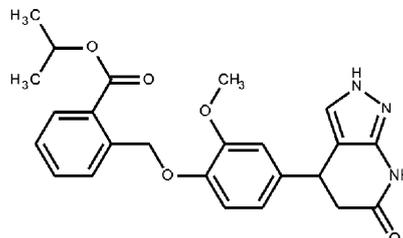
МС(ЭР⁺) m/z 436,2 (M+H)⁺.

126: бутил-2-(2-метокси-4-{6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-4-ил} феноксиметил)бензоат.



МС(ЭР⁺) m/z 450,2 (M+H)⁺.

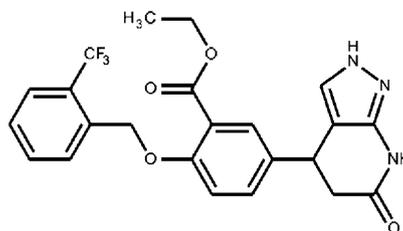
127: пропан-2-ил-2-(2-метокси-4-{6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-4-ил} феноксиметил)бензоат.



МС(ЭР⁺) m/z 436,2 (M+H)⁺.

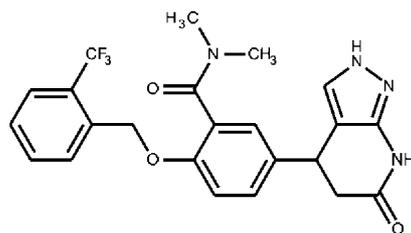
Согласно способу, аналогичному способу, описанному для примеров 120 и 121, с использованием соединения по примеру 65 в качестве исходного вещества и соответствующих реагентов и растворителей были получены следующие соединения.

128: этил-5-{6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-4-ил}-2-[[2-(трифторметил)фенил]метокси}бензоат.



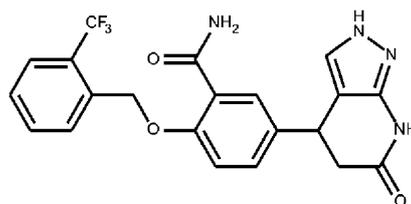
МС(ЭР⁺) m/z 460,2 (M+H)⁺.

129: N,N-диметил-5-{6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-4-ил}-2-{{2-(трифторметил)фенил]метокси}бензамид.



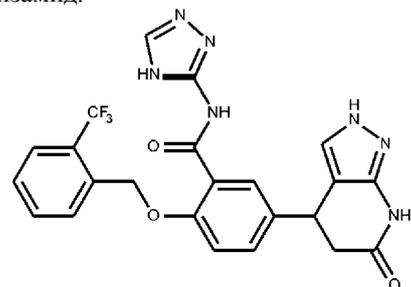
МС(ЭР⁺) m/z 459,2 (M+H)⁺.

130: 5-{6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-4-ил}-2-{{2-(трифторметил)фенил]метокси}бензамид.



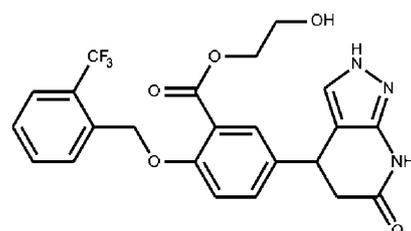
МС(ЭР⁺) m/z 431,2 (M+H)⁺.

131: 5-{6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-4-ил}-N-(4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-{{2-(трифторметил)фенил]метокси}бензамид.



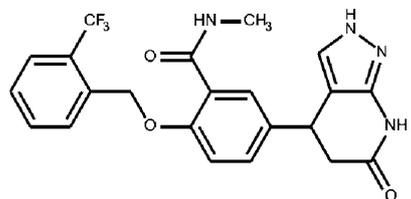
МС(ЭР⁺) m/z 498,2 (M+H)⁺.

132: 2-гидроксиэтил-5-{6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-4-ил}-2-{{2-(трифторметил)фенил]метокси}бензоат.



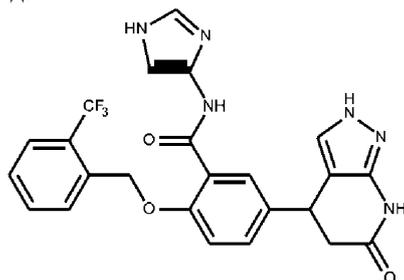
МС(ЭР⁺) m/z 476,2 (M+H)⁺.

133: N-метил-5-{6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-4-ил}-2-{{2-(трифторметил)фенил]метокси}бензамид.



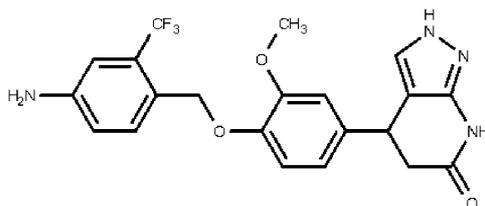
МС(ЭР⁺) m/z 445,2 (M+H)⁺.

134: N-(1H-имидазо[1,4-ил]-5-{6-оксо-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил}-2-{[2-(трифторметил)фенил]метокси}бензамид.



МС(ЭР⁺) m/z 497,2 (M+H)⁺.

135: 4-(4-{[4-амино-2-(трифторметил)фенил]метокси}-3-метоксифенил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-он.



I) 4-Метил-3-(трифторметил)-анилин (4,88 г) растворяли в 1,4-диоксане (15 мл) и добавляли насыщенный водный K₂CO₃ (15 мл). Затем добавляли Вос₂O (7,40 г) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Продукт трижды экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением 8,89 г трет-бутил-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамата.

II) Аналогично способу, описанному в стадии (I) примера 96, продукт, полученный на предыдущей стадии, превращали в трет-бутил-N-[4-(бромметил)-3-(трифторметил)фенил]карбамат (9,01 г).

III) Аналогично способу, описанному в стадии (I) примера 1, продукт, полученный на предыдущей стадии, превращали в трет-бутил-N-{4-[(4-формил-2-метоксифенокси)метил]-3-(трифторметил)фенил}карбамат.

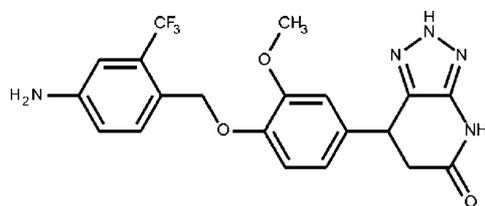
IV) Аналогично способу, описанному в стадии (II) примера 1, продукт, полученный на предыдущей стадии, превращали в трет-бутил-N-{4-[(2-метокси-4-{6-оксо-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил}фенокси)метил]-3-(трифторметил)фенил}карбамат.

V) Продукт (93 мг), полученный на предыдущей стадии, растворяли в DCM (1 мл) и барботировали газообразный HCl до осаждения продукта. Реакционную смесь перемешивали в течение еще 20 мин и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток суспендировали в водном NaHCO₃ и перемешивали в течение 5 мин, затем твердые вещества отфильтровывали и промывали водой. Неочищенный продукт растворяли в смеси ACN/MeOH и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 4-(4-{[4-амино-2-(трифторметил)фенил]метокси}-3-метоксифенил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-она в виде белого порошка (21 мг).

МС(ЭР⁺) m/z 433,4 (M+H)⁺.

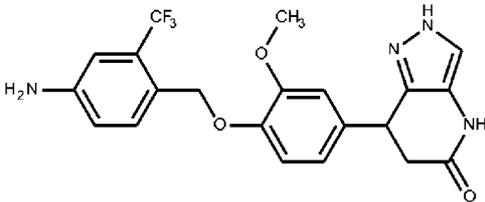
Согласно способу, аналогичному способу, описанному для примера 135, с использованием соответствующих исходных веществ и растворителей были получены следующие соединения.

136: 7-(4-{[4-амино-2-(трифторметил)фенил]метокси}-3-метоксифенил)-2H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-5-он.



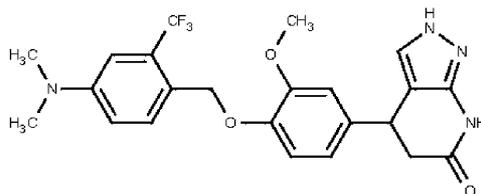
МС(ЭР⁺) m/z 434,2 (M+H)⁺.

137: 7-(4-{[4-амино-2-(трифторметил)фенил]метокси}-3-метоксифенил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-он.



МС(ЭР⁺) m/z 433,2 (M+H)⁺.

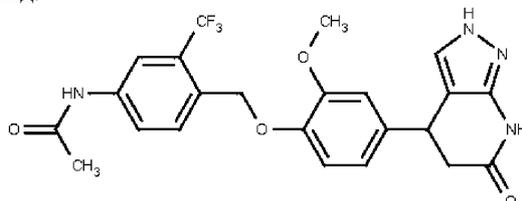
138: 4-(4-{[4-(диметиламино)-2-(трифторметил)фенил]метокси}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.



I) К раствору соединения по примеру 135 (25 мг) в уксусной кислоте (1 мл) добавляли 43 мкл раствора формальдегида (37% в воде) с последующим добавлением порциями цианоборгидрида натрия (11 мг). Через 40 мин реакционную смесь концентрировали и полученное масло подщелачивали водным K₂CO₃ с получением белого осадка. Суспензию дважды экстрагировали DCM и объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (изократический градиент 40% ACN/H₂O) с получением 3 мг 4-(4-{[4-(диметиламино)-2-(трифторметил)фенил]метокси}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-она.

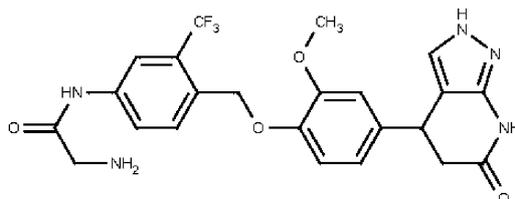
МС(ЭР⁺) m/z 461,2 (M+H)⁺.

139: N-{4-[(2-метокси-4-{6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил} фенокси)метил]-3-(трифторметил)фенил}ацетамид.



I) DIPEA (121 мкл) добавляли к смеси соединения по примеру 135 (50 мг), НАТУ (44 мг) и АсОН (7 мкл) в DMF (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь затем разбавляли водным NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением белого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением N-{4-[(2-метокси-4-{6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил} фенокси)метил]-3-(трифторметил)фенил}ацетамида (10 мг) в виде белого порошка. МС(ЭР⁺) m/z 475,4 (M+H)⁺.

140: 2-амино-N-{4-[(2-метокси-4-{6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил} фенокси)метил]-3-(трифторметил)фенил}ацетамид.

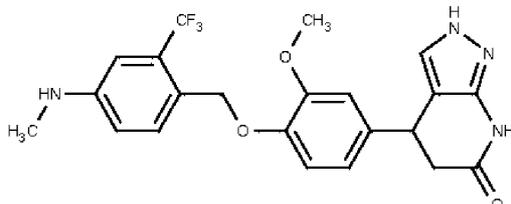


I) Аналогично способу, описанному в примере 139, с использованием соединения по примеру 135 (100 мг) в качестве исходного вещества получили трет-бутил-N-[(4-[(2-метокси-4-{6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил} фенокси)метил]-3-(трифторметил)фенил] карбамоил)метил]карбамат (102 мг) в виде белого порошка.

II) Аналогично способу, описанному в стадии (V) примера 135, полученное на предыдущей стадии соединение (102 мг) превращали в 2-амино-N-{4-[(2-метокси-4-{6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил} фенокси)метил]-3-(трифторметил)фенил}ацетамид (40 мг; белый порошок).

МС(ЭР⁺) m/z 490,2 (M+H)⁺.

141: 4-(3-метокси-4-{[4-(метиламино)-2-(трифторметил)фенил]метокси} фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.



I) Раствор полученного на стадии (III) примера 135 структурного элемента (500 мг) в 3 мл безводно-

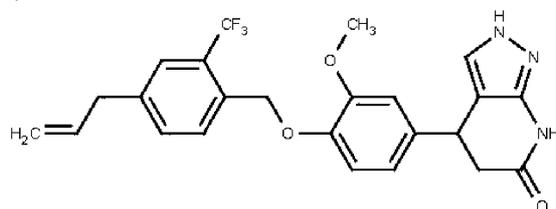
го THF добавляли к охлажденной (0°C) суспензии NaH (94 мг; 60 мас.%) в 2 мл безводного THF в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 мин, затем добавляли MeI (2,9 мл; 2 М и трет-бутилметилом эфире) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли H₂O, дважды экстрагировали EtOAc и промывали рассолом. Органические слои объединяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением желтого масла. Его растворяли в DCM, наносили на порошок диоксида кремния и очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием изократического градиента 15% EtOAc в гептане с получением трет-бутил-N-{4-[(4-формил-2-метоксифенокс)метил]-3-(трифторметил)фенил}-N-метилкарбамата (107 мг) в виде бесцветного масла.

II) Аналогично способу, описанному в стадии (II) примера 1, полученное на предыдущей стадии соединение (107 мг) превращали в трет-бутил-N-{4-[(2-метокси-4-{6-оксо-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил} фенокс)метил]-3-(трифторметил)фенил}-N-метилкарбамат (88 мг; бежевое твердое вещество).

III) Аналогично способу, описанному в стадии (V) примера 135, полученное на предыдущей стадии соединение (88 мг) превращали в 4-(3-метокси-4-{4-(проп-2-ен-1-ил)-2-(трифторметил)фенил}метокси)-фенил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-он (4 мг; белый порошок).

МС(ЭР⁺) m/z 447,2 (M+H)⁺.

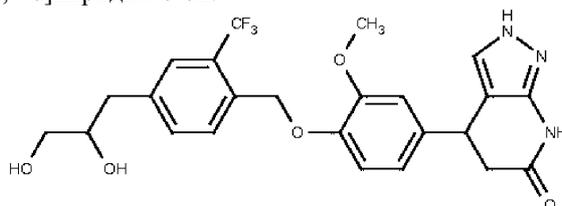
142: 4-(3-метокси-4-{4-(проп-2-ен-1-ил)-2-(трифторметил)фенил}метокси)-фенил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-он.



I) Безводный DMF (2,5 мл) и аллилтри-н-бутилолово (375 мкл) добавляли в сосуд, содержащий соединение по примеру 33 (500 мг), Pd(PPh₃)₂Cl₂, и PPh₃. Сосуд закрывали и перемешивали в течение 20 мин при 150°C в микроволновой печи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали рассолом. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии при использовании градиента от 20 до 60% ACN в H₂O в качестве элюента с получением 4-(3-метокси-4-{4-(проп-2-ен-1-ил)-2-(трифторметил)фенил}-метокси)фенил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-он (316 мг; белый порошок).

МС(ЭР⁺) m/z 458,2 (M+H)⁺.

143: 4-(4-{4-(2,3-дигидроксипропил)-2-(трифторметил)фенил}метокси)-3-метоксифенил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-он.

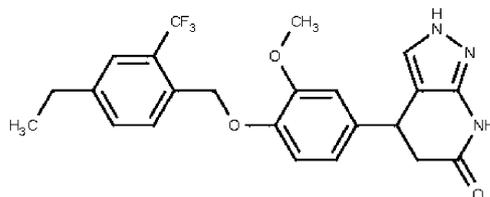


I) В раствор соединения по примеру 142 (100 мг) в ацетоне (1 мл) и H₂O (0,1 мл) последовательно добавляли NMO (51 мг) и OsO₄ (каталитическое количество).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли раствор сульфита натрия в 4 мл H₂O и реакционную смесь перемешивали в течение еще 20 мин. Продукт экстрагировали EtOAc и органическую фазу промывали рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением масла. Неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии при использовании градиента от 10 до 100% ACN в H₂O в качестве элюента с получением 4-(4-{4-(2,3-дигидроксипропил)-2-(трифторметил)фенил}метокси)-3-метоксифенил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-он (12 мг; белый порошок).

МС(ЭР⁺) m/z 492,2 (M+H)⁺.

144: 4-(4-{4-этил-2-(трифторметил)фенил}метокси)-3-метоксифенил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-он.



I) Аналогично способу, описанному в стадии (I) примера 1, получили 4-{{4-бром-2-(трифторметил)фенил]метокси}-3-метоксибензальдегид, начиная с 4-бром-1-(бромметил)-2-(трифторметил)бензола.

II) Раствор полученного на предыдущей стадии соединения (5,91 г), этиленгликоля (8,49 мл) и моногидрата p-TsOH (0,29 г) в толуоле (50 мл) нагревали с обратным холодильником с насадкой Дина-Старка в течение 7 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли NaHCO₃. Добавляли толуол и органический слой последовательно промывали насыщенным водным NaHCO₃, H₂O и рассолом. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 2-(4-{{4-бром-2-(трифторметил)фенил]метокси}-3-метоксифенил)-1,3-диоксолана (6,29 г; бежевый порошок).

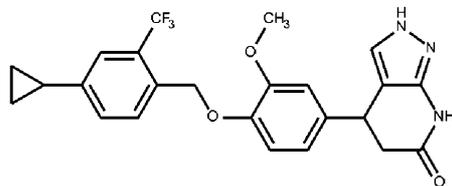
III) В сосуд помещали полученное на предыдущей стадии соединение (100 мг), K₃PO₄ (147 мг) и этилбороновую кислоту (51 мг). Добавляли 1,4-диоксан (1 мл), и полученную смесь дегазировали посредством барботирования через нее азота в течение 30 мин. Добавляли Pd(PPh₃)₂Cl₂ и сосуд закрывали и перемешивали в течение 90 мин при 90°C в микроволновой печи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и последовательно промывали H₂O, 2 н. водным HCl, 2 н. водным NaOH, H₂O и рассолом. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением 2-(4-{{4-этил-2-(трифторметил)фенил]метокси}-3-метоксифенил)-1,3-диоксолана (48 мг; желтое масло).

IV) К раствору полученного на предыдущей стадии соединения (48 мг) в THF (1 мл) добавляли 0,41 мл 6 М водного раствора HCl. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. THF выпаривали и полученную водную смесь подщелачивали насыщенным водным K₂CO₃. Смесь затем экстрагировали EtOAc и последовательно промывали насыщенным водным K₂CO₃ и рассолом. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением желтого масла, которое растворяли в гептане. Желтый порошок отфильтровывали и фильтрат концентрировали с получением 4-{{4-этил-2-(трифторметил)фенил]метокси}-3-метоксибензальдегида в виде белого порошка.

V) Аналогично способу, описанному в стадии (II) примера 1, полученное на предыдущей стадии соединение (57 мг) превращали в 4-(4-{{4-этил-2-(трифторметил)фенил]метокси}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]-пиридин-6-он (17 мг; белый порошок). МС(ЭР⁺) m/z 446,2 (M+H)⁺.

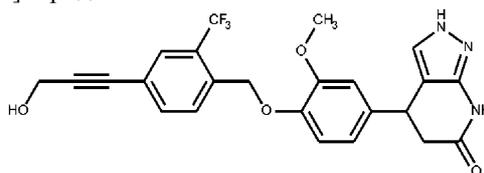
Согласно способу, аналогичному способу, описанному для примера 144, с использованием соответствующих исходных веществ и растворителей были получены следующие соединения.

145: 4-(4-{{4-циклопропил-2-(трифторметил)фенил]метокси}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.



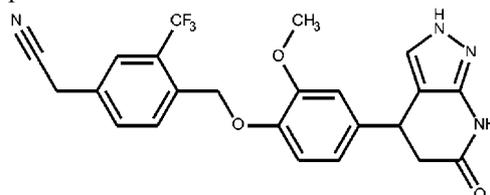
МС(ЭР⁺) m/z 458,2 (M+H)⁺.

146: 4-(4-{{4-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)-2-(трифторметил)фенил]метокси}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.



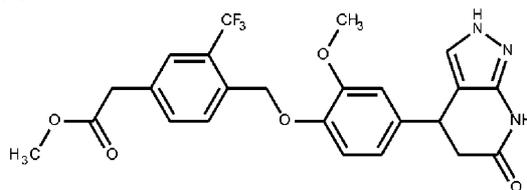
МС(ЭР⁺) m/z 472,2 (M+H)⁺.

147: 2-[4-(2-метокси-4-{{6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил}-феноксиметил)-3-(трифторметил)фенил]ацетонитрил.



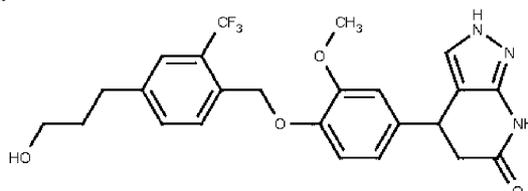
МС(ЭР⁺) m/z 457,2 (M+H)⁺.

148: метил-2-[4-(2-метокси-4-{6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил} феноксиметил)-3-(трифторметил)фенил]ацетат.



МС(ЭР⁺) m/z 490,2 (M+H)⁺.

149: 4-(4-{[4-(3-гидроксипропил)-2-(трифторметил)фенил]метокси}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.

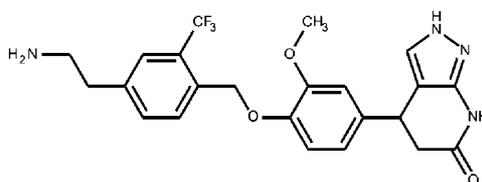


I) Раствор соединения по примеру 146 (116 мг) в MeOH (10 мл) дегазировали посредством барботирования через него азота в течение 10 мин. Добавляли 10% Pd/C (52 мг; содержит 50% H₂O) и реакционную смесь барботировали газообразным водородом в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 4-(4-{[4-(3-гидроксипропил)-2-(трифторметил)фенил]метокси}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-она (48 мг; белый порошок).

МС(ЭР⁺) m/z 476,5 (M+H)⁺.

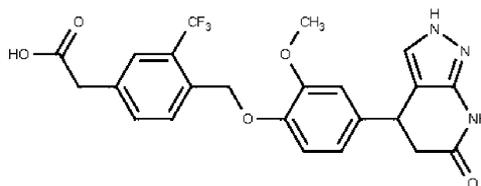
Согласно способу, аналогичному способу, описанному для примера 149, с использованием соединения по примеру 147 в качестве исходного вещества и соответствующих реагентов и растворителей было получено следующее соединение.

150: 4-(4-{[4-(2-аминоэтил)-2-(трифторметил)фенил]метокси}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.



МС(ЭР⁺) m/z 461,2 (M+H)⁺.

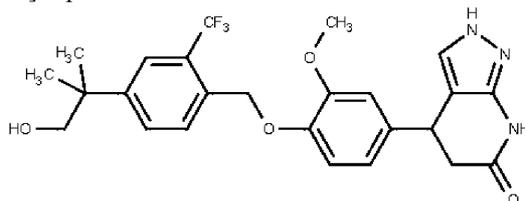
151: 2-{4-[(2-метокси-4-{6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил} феноксиметил)-3-(трифторметил)фенил]уксусная кислота.



I) С использованием способа, аналогичного описанному в стадии (I) и (II) примера 120, 66 мг соединения по примеру 148 превращали в 2-{4-[(2-метокси-4-{6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил} феноксиметил)-3-(трифторметил)фенил]уксусную кислоту (21 мг; белый порошок).

МС(ЭР⁺) m/z 461,2 (M+H)⁺.

152: 4-(4-{[4-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-2-(трифторметил)фенил]-метокси}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он



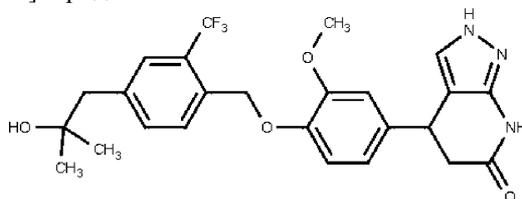
I) Согласно способу, аналогичному способу, описанному в стадии (III) примера 144, с использованием полученного на стадии (II) примера 144 соединения (200 мг) и 1-метокси-1-(триметилсилиокси)-2-метил-1-пропена (121 мг) получили метил-2-{4-[4-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метоксифеноксиметил]-3-(трифторметил)фенил}-2-метилпропаноат (58 мг).

II) К охлажденному (0°C) раствору полученного на предыдущей стадии продукта (58 мг) в безводном THF (1 мл) добавляли LiAlH₄ (0,51 мл; 1 М и Et₂O) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем гасили посредством добавления по каплям EtOAc при охлаждении. Смесь последовательно промывали насыщенным водным раствором тартрата калия-натрия два раза, насыщенным водным NaHCO₃ и рассолом, затем сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением бесцветного масла. Его растворяли в DCM и очищали посредством хроматографии на силикагеле при использовании градиента от 0 до 50% EtOAc в гептане в качестве элюента с получением 15 мг 2-(4-{[4-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метоксифеноксид]метил}-3-(трифторметил)фенил)-2-метилпропан-1-ола в виде бесцветного масла.

III) Согласно способу, аналогичному способу, описанному в стадии (IV) примера 144, с последующим применением способа, аналогичного способу, описанному в стадии (II) примера 1, полученное на предыдущей стадии соединение (15 мг) превращали в 4-(4-{[4-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-2-(трифторметил)фенил]-метокси}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он (4 мг; белый порошок).

МС(ЭР⁺) m/z 490,2 (M+H)⁺.

153: 4-(4-{[4-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2-(трифторметил)фенил]метокси}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.



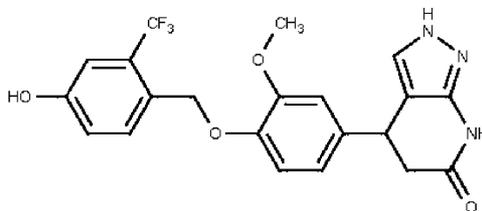
I) Согласно способу, аналогичному способу, описанному в стадии (III) примера 144, с использованием полученного на стадии (II) примера 144 соединения (589 мг) и 1-(трет-бутилдиметилсилилокси)-1-метоксиэтена (512 мг) получили метил-2-(4-{[4-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метоксифеноксид]метил}-3-(трифторметил)фенил)ацетат (421 мг).

II) Полученное на предыдущей стадии соединение (421 мг) растворяли в 10 мл безводного THF в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до 10°C и медленно добавляли MeMgBr (1 мл; 3 М в Et₂O). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре и затем нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 2 мл насыщенного водного NH₄Cl и реакционную смесь затем перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли 2 мл 2 М водного HCl и смесь перемешивали в течение 1 ч. Продукт трижды экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением 1-(4-{[4-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метоксифеноксид]метил}-3-(трифторметил)фенил)-2-метилпропан-2-ола в виде желтого масла (387 мг). Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

III) Согласно способу, аналогичному способу, описанному в стадии (II) примера 1, полученное на предыдущей стадии соединение (387 мг) превращали в 4-(4-{[4-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2-(трифторметил)фенил]метокси}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он (75 мг; белый порошок).

МС(ЭР⁺) m/z 490,2 (M+H)⁺.

154: 4-(4-{[4-гидрокси-2-(трифторметил)фенил]метокси}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.



МС(ЭР⁺) m/z 434,1 (M+H)⁺.

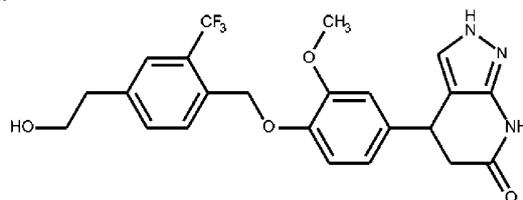
I) Раствор полученного на стадии (II) примера 144 соединения (100 мг), бис(пинаколато)дибора (88 мг) и KOAc (68 мг) в 1,4-диоксане (1 мл) дегазировали азотом в течение 20 мин. Добавляли Pd(dppf)Cl₂ (19 мг) и сосуд закрывали и перемешивали в микроволновой печи в течение 16 ч при 80°C. Реакционную смесь разбавляли Et₂O и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением коричневого масла. Неочищенный продукт очищали на колонке с диоксидом кремния при использовании градиента от 0 до 50% EtOAc в гептане в качестве элюента с получением 2-{4-[4-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метоксифеноксид]метил}-3-(трифторметил)фенил}-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (75 мг) в виде бесцветного масла.

II) К раствору полученного на предыдущей стадии соединения (75 мг) в метаноле (4 мл) добавляли 30% (масс.) раствор пероксида водорода в воде (425 мкл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили сульфитом натрия (порошок) и органические растворители выпаривали под вакуумом. Полученную водную суспензию разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой последовательно промывали насыщенным водным NaHCO₃ и рассолом, затем сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением 4-[4-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метоксифеноксиметил]-3-(трифторметил)фенола (60 мг) в виде бледно-желтого масла. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

III) Согласно способу, аналогичному способу, описанному в стадии (IV) примера 144, с последующим применением способа, аналогичного способу, описанному в стадии (II) примера 1, полученное на предыдущей стадии соединение (60 мг) превращали в 4-(4-{[4-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-2-(трифторметил)фенил]-метокси}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он (23 мг).

МС(ЭР⁺) m/z 434,2 (M+H)⁺.

155: 4-(4-{[4-(2-гидроксиэтил)-2-(трифторметил)фенил]метокси}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.



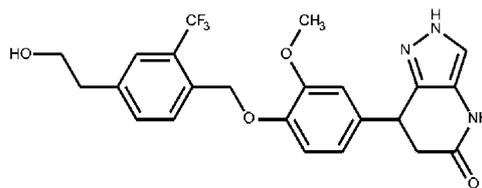
I) К раствору (0°C) полученного на стадии (I) примера 151 соединения (93 мг) в безводном THF (1 мл) добавляли LiAlH₄ (0,86 мл; 1 М и Et₂O) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 90 мин и затем гасили посредством добавления по каплям EtOAc при охлаждении. Смесь последовательно промывали насыщенным водным раствором тартрата калия-натрия два раза, насыщенным водным NaHCO₃ и рассолом, затем сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением 2-{4-[4-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метоксифеноксиметил]-3-(трифторметил)фенил}этан-1-ола (60 мг) в виде бесцветного масла. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

II) Согласно способу, аналогичному способу, описанному в стадии (IV) примера 144, с последующим применением способа, аналогичного способу, описанному в стадии (II) примера 1, полученное на предыдущей стадии соединение (60 мг) превращали в 4-(4-{[4-(2-гидроксиэтил)-2-(трифторметил)фенил]метокси}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он (5 мг).

МС(ЭР⁺) m/z 462,2 (M+H)⁺.

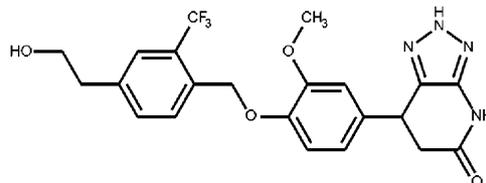
Согласно способу, аналогичному способу, описанному для примера 155, с использованием соответствующих исходных веществ были получены следующие соединения.

156: 7-(4-{[4-(2-гидроксиэтил)-2-(трифторметил)фенил]метокси}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-б]пиридин-5-он.



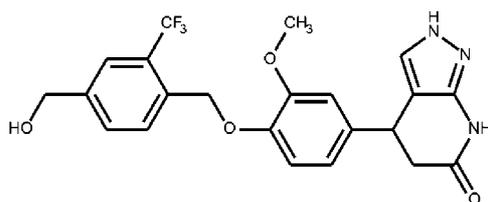
МС(ЭР⁺) m/z 462,2 (M+H)⁺.

157: 7-(4-{[4-(2-гидроксиэтил)-2-(трифторметил)фенил]метокси}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-5-он.



МС(ЭР⁺) m/z 463,2 (M+H)⁺.

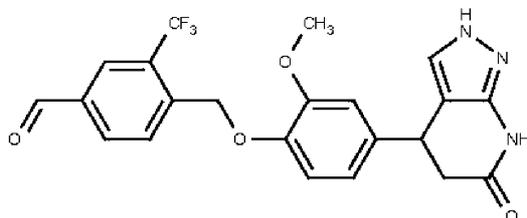
158: 4-(4-{[4-(гидроксиметил)-2-(трифторметил)фенил]метокси}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.



I) Полученное на стадии (I) примера 120 соединение (200 мг) суспендировали в безводном THF (4 мл) и по каплям добавляли $\text{NH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ (321 мкл; 2 М и THF). После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре по каплям добавляли еще 321 мкл $\text{NH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ (2 М и THF) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Добавляли 0,5 М водный HCl и продукт экстрагировали DCM дважды и EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ при использовании изократического градиента 35% ACN в H_2O в качестве элюента с получением 4-(4-{[4-(гидроксиметил)-2-(трифторметил)фенил]метокси}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-она (6 мг) в виде белого порошка.

МС(ЭР⁺) m/z 448,2 (M+H)⁺.

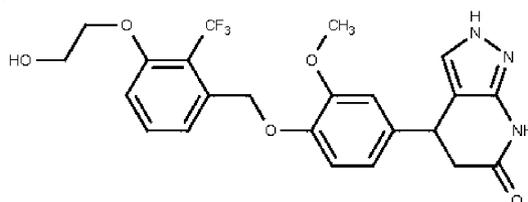
159: 4-[(2-метокси-4-{6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил}фенокси)метил]-3-(трифторметил)бензальдегид.



I) Соединение по примеру 42 (146 мг) растворяли в безводном THF (5 мл) в атмосфере азота. Раствор охлаждали до -78°C и добавляли DiBAL-H (921 мкл; 1 М и толуоле). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при -78°C и затем гасили 1 М водным HCl. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, продукт трижды экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 176 мг неочищенного продукта. Неочищенный продукт суспендировали в ACN и твердые вещества отфильтровывали и промывали ACN. Фильтрат упаривали и неочищенный продукт дважды очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением 4-[(2-метокси-4-{6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил}фенокси)метил]-3-(трифторметил)бензальдегида (14 мг; белый порошок).

МС(ЭР⁺) m/z 446,2 (M+H)⁺.

160: 4-(4-{[3-(2-гидроксиэтокси)-2-(трифторметил)фенил]метокси}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.



I) Аналогично способу, описанному в стадии (I) примера 1, получили 4-{[3-бром-2-(трифторметил)фенил]метокси}-3-метоксибензальдегид, начиная с 1-бром-3-(бромметил)-2-(трифторметил)бензола.

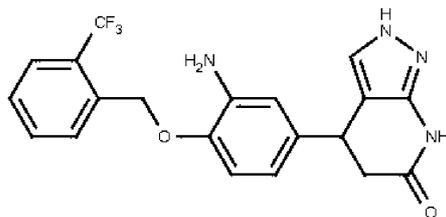
II) Аналогично способу, описанному в стадии (II) примера 144, полученное на предыдущей стадии соединение (4,53 г) превращали в 2-(4-{[3-бром-2-(трифторметил)-фенил]метокси}-3-метоксифенил)-1,3-диоксолан (4,5 г; белое твердое вещество).

III) Смесь полученного на предыдущей стадии соединения (100 мг), бромида меди(II) (16 мг) и K_2CO_3 (96 мг) в безводном этиленгликоле (0,5 мл) перемешивали при 130°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и последовательно промывали H_2O , насыщенным водным NaHCO_3 и рассолом. Органический слой затем сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением желтого твердого вещества. Его растворяли в ACN и очищали посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением 2-(3-{[4-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-метоксифенокси]метил}-2-(трифторметил)фенокси)этан-1-ола (28 мг; бежевое твердое вещество).

IV) Аналогично способу, описанному в стадии (IV) примера 144, с последующим применением способа, описанного в стадии (II) примера 1, полученное на предыдущей стадии соединение (28 мг) превращали в 4-(4-{[3-(2-гидроксиэтокси)-2-(трифторметил)фенил]метокси}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-

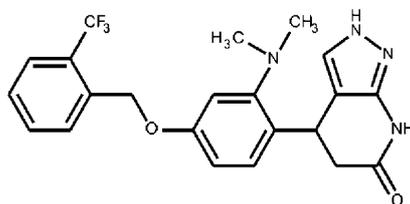
пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-он (12 мг; белый порошок). МС(ЭР⁺) *m/z* 478,2 (M+H)⁺.

161: 4-(3-амино-4-{[2-(трифторметил)фенил]метокси} фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-он.



I) Раствор NH₄Cl (14 мг) в воде (1 мл) добавляли в раствор соединения по примеру 67 (30 мг) в смеси THF/MeOH (0,5 мл/0,5 мл) с последующим добавлением порошка железа (15 мг). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc, фильтровали через целит и концентрировали с получением бесцветного масла. Масло очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 4-(3-амино-4-{[2-(трифторметил)фенил]метокси} фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-она (14 мг). МС(ЭР⁺) *m/z* 403,2 (M+H)⁺.

162: 4-[2-(диметиламино)-4-{[2-(трифторметил)фенил]метокси} фенил]-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-он.



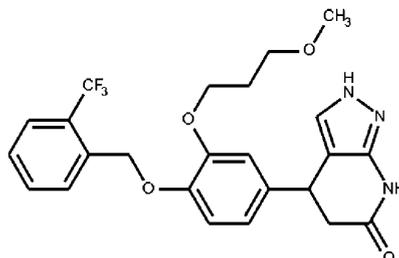
I) Согласно способу, аналогичному способу, описанному в стадии (I) примера 1, 2-фтор-4-гидроксибензальдегид (2 г) превращали в 2-фтор-4-{[2-(трифторметил)-фенил]метокси} бензальдегид (4,1 г).

II) Полученное на предыдущей стадии соединение (100 мг) растворяли в DMF (2 мл) и добавляли диметиламин HCl (32 мг) и K₂CO₃ (109 мг). Реакционную смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 5 суток. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 10 мл воды. Продукт трижды экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои трижды промывали раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением 2-(диметиламино)-4-{[2-(трифторметил)фенил]метокси} бензальдегида (107 мг). Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

III) Согласно способу, аналогичному способу, описанному в стадии (II) примера 1, полученное на предыдущей стадии соединение (107 мг) превращали в 4-[2-(диметиламино)-4-{[2-(трифторметил)фенил]метокси} фенил]-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-он (9 мг).

МС(ЭР⁺) *m/z* 431,2 (M+H)⁺.

163: 4-[3-(3-метоксипропокси)-4-{[2-(трифторметил)фенил]метокси} фенил]-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-он.



I) 4-Фтор-3-гидроксибензальдегид (300 мг) и 1-бром-3-метоксипропан (327 мг) растворяли в ACN (10 мл), добавляли K₂CO₃ (647 мг) и реакционную смесь нагревали до 70°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем распределяли между EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали еще два раза EtOAc и объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали на колонке с диоксидом кремния при использовании градиента от 0 до 30 % EtOAc в гептане в качестве элюента с получением 4-фтор-3-(3-метоксипропокси)бензальдегида (198 мг).

II) К охлажденному (0°C) раствору [2-(трифторметил)фенил]метанола (193 мг) в безводном DMF (5 мл) добавляли NaNH (14 мг) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°C, затем добавляли полученное на предыдущей стадии соединение (109 мг) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между EtOAc

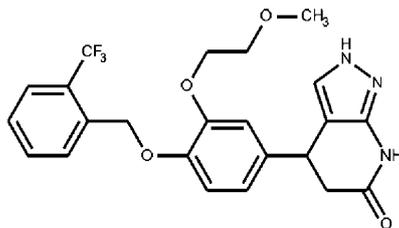
и водой. Водный слой экстрагировали еще два раза EtOAc и объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали на колонке с диоксидом кремния при использовании градиента от 0 до 30% EtOAc в гептане в качестве элюента с получением 3-(3-метоксипропокси)-4-{{2-(трифторметил)-фенил}метокси}бензальдегида (96 мг).

III) Согласно способу, аналогичному способу, описанному в стадии (II) примера 1, полученное на предыдущей стадии соединение (96 мг) превращали в 4-[3-(3-метоксипропокси)-4-{{2-(трифторметил)фенил}метокси}фенил]-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он (11 мг).

МС(ЭР⁺) m/z 476,2 (M+H)⁺.

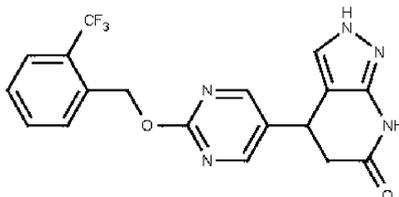
Согласно способу, аналогичному способу, описанному для примера 163, с использованием соответствующих исходных веществ было получено следующее соединение.

164: 4-[3-(2-метоксиэтокси)-4-{{2-(трифторметил)фенил}метокси}фенил]-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.



МС(ЭР⁺) m/z 462,2 (M+H)⁺.

165: 4-(2-{{2-(трифторметил)фенил}метокси}пиримидин-5-ил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.

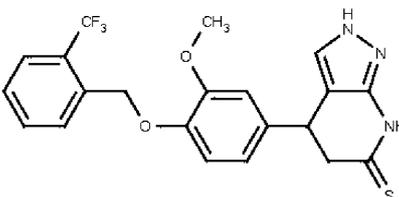


I) 2-Хлорпиримидин-5-карбальдегид (200 мг) и Cs₂CO₃ (914 мг) загружали в колбу и добавляли 15 мл ACN. Затем добавляли 2-(трифторметил)бензиловый спирт (186 мкл) и реакционную смесь перемешивали в течение четырех суток при комнатной температуре. Растворитель выпаривали и неочищенный продукт распределяли между EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали еще два раза EtOAc и объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением 32 мг 2-{{2-(трифторметил)фенил}метокси}пиримидин-5-карбальдегида.

II) Согласно способу, аналогичному способу, описанному в стадии (II) примера 1, полученное на предыдущей стадии соединение (32 мг) превращали в 4-(2-{{2-(трифторметил)фенил}метокси}пиримидин-5-ил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он (18 мг).

МС(ЭР⁺) m/z 390,1 (M+H)⁺.

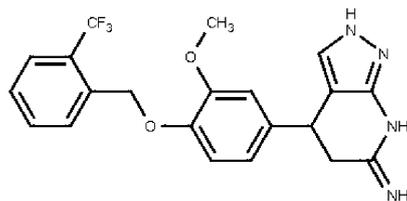
166: 4-(3-метокси-4-{{2-(трифторметил)фенил}метокси}фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-тион.



I) Соединение по примеру 1 (80 мг) суспендировали в безводном DCM (10 мл) в атмосфере азота. Добавляли реагент Лавессона (39 мг) и реакционную смесь нагревали до 30°C и перемешивали в течение ночи. Растворитель выпаривали и неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии, используя загрузку твердого компонента, с получением 4-(3-метокси-4-{{2-(трифторметил)фенил}метокси}фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-тиона (48 мг).

МС(ЭР⁺) m/z 434,1 (M+H)⁺.

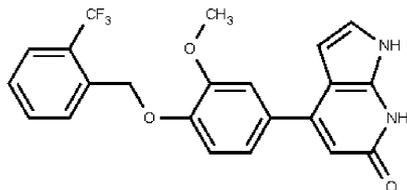
167: 4-(3-метокси-4-{[2-(трифторметил)фенил]метокси} фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-имин.



I) Соединение по примеру 166 (18 мг) растворяли в 7 н. аммиаке в MeOH (1,5 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. Растворитель выпаривали и неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 4-(3-метокси-4-{[2-(трифторметил)фенил]метокси} фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-имина (17 мг).

МС(ЭР⁺) *m/z* 417,1 (M+H)⁺.

168: 4-(3-метокси-4-{[2-(трифторметил)фенил]метокси} фенил)-1Н,6Н,7Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-он.



I) Согласно способу, аналогичному способу, описанному в стадии (I) примера 1, 4-бром-2-метоксифенол (2,6 г) и 2-(трифторметил)бензилбромид (3,06 г) превращали в 4-бром-2-метокси-1-{[2-(трифторметил)фенил]метокси} бензол (4,64 г).

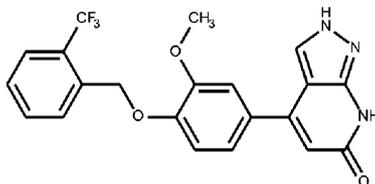
II) Согласно способу, аналогичному способу, описанному в стадии (I) примера 154, полученное на предыдущей стадии соединение (2,32 г) превращали в 2-(3-метокси-4-{[2-(трифторметил)фенил]метокси} фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (2,32 г).

III) 4-Бром-6-метокси-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин (243 мг), йодид калия (355 мг) и TMS-C1 (272 мкл) растворяли в 15 мл ACN, нагревали до 80°C и перемешивали в течение 3,5 ч. Растворитель выпаривали и неочищенный продукт распределяли между водой и EtOAc. Водный слой экстрагировали еще два раза EtOAc и объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над MgSO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт суспендировали в смеси ACN/вода. Твердые вещества отфильтровывали и промывали ACN с получением 4-йод-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ола (46 мг).

IV) 4-Йод-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ол (пример 168, стадия III) (46 мг), 2-(3-метокси-4-{[2-(трифторметил)фенил]метокси} фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (пример 168, стадия II) (108 мг) и K₂CO₃ (49 мг) растворяли в 2 мл смеси 1,4-диоксан/вода (3/1) в пробирке для микроволновой печи. Смесь дегазировали азотом в течение 15 мин, добавляли Pd(PPh₃)₄ (20 мг) и пробирку закрывали. Реакционную смесь перемешивали в микроволновой печи в течение 16 ч при 100°C. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и фильтровали через целит. Фильтрат упаривали и неочищенный продукт суспендировали в ACN с небольшим количеством воды. Твердые вещества отфильтровывали и промывали ACN с получением 4-(3-метокси-4-{[2-(трифторметил)фенил]метокси} фенил)-1Н,6Н,7Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-она (4 мг).

МС(ЭР⁺) *m/z* 415,1 (M+H)⁺.

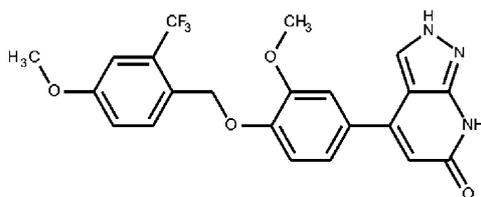
169: 4-(3-метокси-4-{[2-(трифторметил)фенил]метокси} фенил)-2Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-он.



I) Раствор соединения по примеру 1 (40 мг) и DDQ (131 мг) в 1,4-диоксане (1 мл) перемешивали в течение 1 ч при 70°C. Растворитель выпаривали и к неочищенному продукту добавляли насыщенный водный K₂CO₃. Водный слой трижды экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт растворяли в небольшом количестве ACN, THF и воды. THF выпаривали, и продукт затем осаждался. Твердые вещества отфильтровывали и сушили в вакуумной печи с получением 4-(3-метокси-4-{[2-(трифторметил)фенил]метокси} фенил)-2Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-она (3 мг) в виде светлоричного твердого вещества. МС(ЭР⁺) *m/z* 416,2 (M+H)⁺.

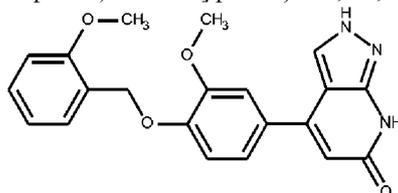
Согласно способу, аналогичному способу, описанному для примера 169, с использованием соответствующих исходных веществ были получены следующие соединения.

170: 4-(3-метокси-4-{[4-метокси-2-(трифторметил)фенил]метокси}фенил)-2Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-
b]пиридин-6-он.



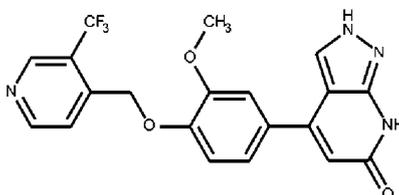
МС(ЭР⁺) m/z 446,2 (M+H)⁺.

171: 4-{3-метокси-4-[(2-метоксифенил)метокси]фенил}-2Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-
b]пиридин-6-он.



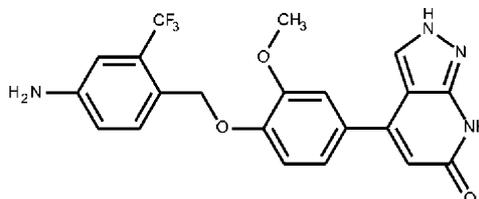
МС(ЭР⁺) m/z 378,2 (M+H)⁺.

172: 4-(3-метокси-4-{[3-(трифторметил)пиридин-4-ил]метокси}фенил)-2Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-
b]пиридин-6-он.



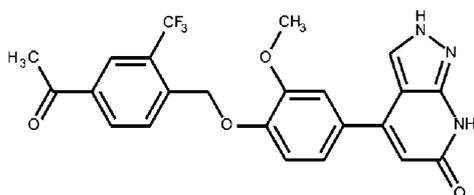
МС(ЭР⁺) m/z 417,2 (M+H)⁺.

173: 4-(4-{[4-амино-2-(трифторметил)фенил]метокси}-3-метоксифенил)-2Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-
b]пиридин-6-он.



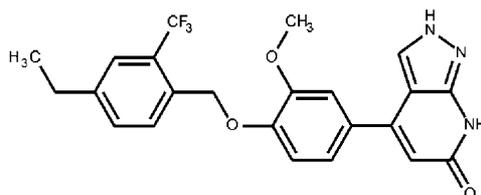
МС(ЭР⁺) m/z 431,2 (M+H)⁺.

174: 4-(4-{[4-ацетил-2-(трифторметил)фенил]метокси}-3-метоксифенил)-2Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-
b]пиридин-6-он.



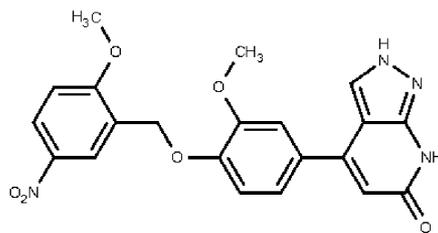
МС(ЭР⁺) m/z 458,2 (M+H)⁺.

175: 4-(4-{[4-этил-2-(трифторметил)фенил]метокси}-3-метоксифенил)-2Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-
b]пиридин-6-он.



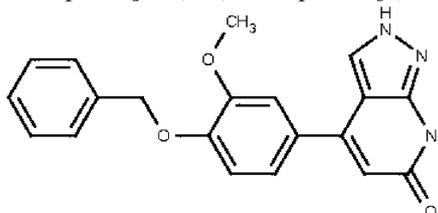
МС(ЭР⁺) m/z 444,2 (M+H)⁺.

182: 4-{3-метокси-4-[(2-метокси-5-нитрофенил)метокси]фенил}-2Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.



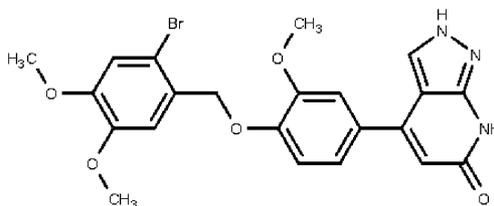
МС(ЭР⁺) m/z 423,1 (M+H)⁺.

183: 4-[4-(бензилокси)-3-метоксифенил]-2Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.



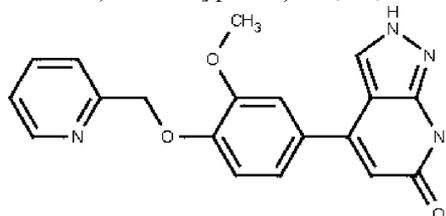
МС(ЭР⁺) m/z 348,1 (M+H)⁺.

184: 4-{4-[(2-бром-4,5-диметоксифенил)метокси]-3-метоксифенил}-2Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.



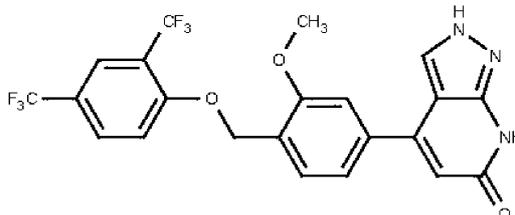
МС(ЭР⁺) m/z 486,1 (M+H)⁺.

185: 4-{3-метокси-4-[(пиридин-2-ил)метокси]фенил}-2Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.



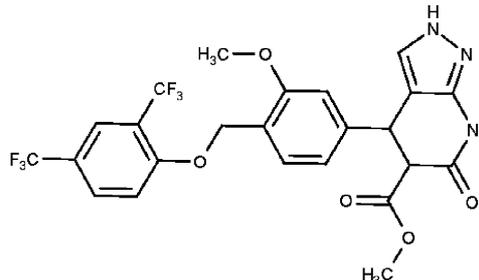
МС(ЭР⁺) m/z 349,1 (M+H)⁺.

186: 4-(4-{[2,4-бис(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.



МС(ЭР⁺) m/z 484,1 (M+H)⁺.

187: метил-4-(4-{[2,4-бис(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-карбоксилат.



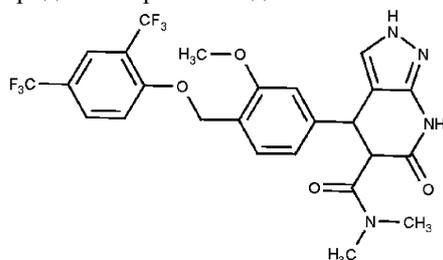
I) Согласно способу, аналогичному способу, описанному для стадий с (I) по (III) примера 96, с использованием соответствующих исходных веществ был получен 4-{{2,4-бис(трифторметил)фенокси}метил}-3-метоксибензальдегид.

II) Полученный на предыдущей стадии продукт (50 мг), кислоту Мельдрума (19 мг) и 3-аминопиразол (11 мг) растворяли в MeOH. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч и растворитель выпаривали в потоке азота. Это привело к получению 4-[4-{{2,4-бис(трифторметил)фенокси}метил}-3-метокси-фенил]-6-оксо-2,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (69 мг) в виде желтого масла.

III) DIAD (33 мкл) по каплям добавляли к охлажденному (0°C) раствору PPh₃ (44 мг) в безводном THF (1,5 мл) в атмосфере азота. После перемешивания в течение 30 мин добавляли MeOH (53 мкл) с последующим добавлением по каплям полученного на предыдущей стадии продукта (69 мг), растворенного в безводном THF (1 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли воду и водный слой трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над MgSO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали на колонке с диоксидом кремния при использовании градиента от 0 до 5% MeOH в DCM с последующей обращенно-фазовой флэш-хроматографией при использовании градиента смеси ACN/H₂O от 20/80 до 90/10 в качестве элюента с получением метил-4-(4-{{2,4-бис(трифторметил)фенокси}метил}-3-метоксифенил)-6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилата (18 мг).

МС(ЭР⁺) m/z 544,4 (M+H)⁺.

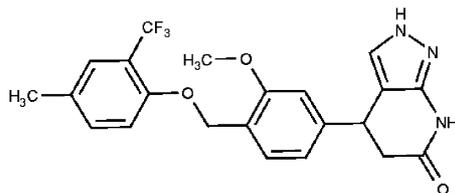
188: 4-(4-{{2,4-бис(трифторметил)фенокси}метил}-3-метоксифенил)-N,N-диметил-6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид.



I) Полученный на стадии (II) примера 187 продукт (16 мг), DMAP (4,8 мг) и диметиламин HCl (2,7 мг) растворяли в DCM (1 мл) в атмосфере азота. Добавляли EDC (8,1 мг) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Добавляли воду и водный слой трижды экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили на фильтре для разделения фаз и концентрировали. Продукт очищали посредством обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ при использовании градиента смеси ACN/H₂O от 10/90 до 100/0 с получением 4-(4-{{2,4-бис(трифторметил)фенокси}метил}-3-метоксифенил)-N,N-диметил-6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид (6 мг).

МС(ЭР⁺) m/z 557,5 (M+H)⁺.

189: 4-(3-метокси-4-{{4-метил-2-(трифторметил)фенокси}метил}фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-он.



I) Аналогично способу, описанному в стадии (II) примера 144, получали 2-[4-[[4-бром-2-(трифторметил)фенокси]метил]-3-метокси-фенил]-1,3-диоксолан, начиная с полученного на стадии (III) примера 96 продукта.

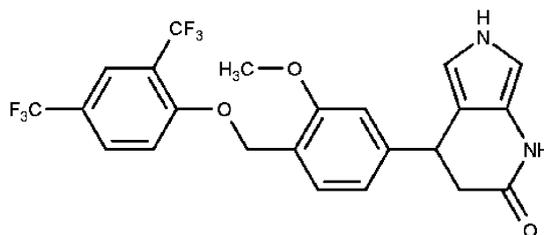
II) Триметилбороксин (0,38 мл) и Pd(II)Cl₂(PPh₃)₂ (30 мг) добавляли к дегазированной суспензии полученного на предыдущей стадии продукта (190 мг) и K₃PO₄ (280 мг) в 1,4-диоксане (1 мл). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 1 ч в микроволновой печи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой, водным 2 н. HCl, водным 2 н. NaOH, водой и рассолом. Органическую фазу фильтровали через целит, сушили над MgSO₄ и концентрировали под вакуумом с получением 3-метокси-4-[[4-метил-2-(трифторметил)фенокси]метил]фенил]-1,3-диоксолана (164 мг).

III) Аналогично способу, описанному в стадии (IV) примера 144, полученное на предыдущей стадии соединение (164 мг) превращали в 3-метокси-4-[[4-метил-2-(трифторметил)фенокси]метил]бензальдегид (74 мг).

IV) Аналогично способу, описанному в стадии (II) примера 1, полученное на предыдущей стадии соединение (73 мг) превращали в 4-(3-метокси-4-{{4-метил-2-(трифторметил)фенокси}метил}фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-он (37 мг).

МС(ЭР⁺) m/z 432,4 (M+H)⁺.

190: 4-(4-{[2,4-бис(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-1Н,2Н,3Н,4Н,6Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-2-он.



I) Согласно способу, аналогичному способу, описанному для стадий с (I) по (III) примера 96, с использованием соответствующих исходных веществ получили 4-{[2,4-бис(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксибензальдегид.

II) Бромид (этоксикарбонилметил)трифенилфосфония (2,27 г) добавляли к суспензии tBuOK (654 мг) в Et₂O (20 мл). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 30 мин и затем охлаждали до комнатной температуры. Полученное на предыдущей стадии соединение (1,01 г) растворяли в Et₂O (15 мл) и добавляли в реакционную смесь. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем гасили водой и водный слой трижды экстрагировали Et₂O. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на колонке с диоксидом кремния при использовании градиента от 0 до 20% EtOAc в гептане с получением этил-(E)-3-[4-[[2,4-бис(трифторметил)фенокси]-метил]-3-метокси-фенил]проп-2-еноата (932 мг).

III) Бромид винилмагния (1,0 М в THF; 6,25 мл) добавляли по каплям к суспензии фенилсульфанилмеди (362 мг) в безводном THF (10 мл) при -40°C в атмосфере азота. Реакционную смесь оставляли для достижения -25°C и снова охлаждали до -40°C. По каплям добавляли полученное на предыдущей стадии соединение (930 мг) в безводном THF (10 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при -40°C. Реакцию останавливали посредством выливания смеси в насыщенный водный NH₄Cl. Полученное твердое вещество отфильтровывали и фильтрат дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на колонке с диоксидом кремния при использовании градиента от 0 до 30% EtOAc в гептане с получением этил-этил-3-[4-[[2,4-бис(трифторметил)фенокси]метил]-3-метокси-фенил]пент-4-еноата (300 мг).

IV) Полученный на предыдущей стадии продукт (300 мг), TEMPO (40 мг) и tBuONO (167 мкл) растворяли в 1,4-диоксане (5 мл), нагревали до 80°C и перемешивали в течение 2 суток. В реакционную смесь добавляли воду и водный слой трижды экстрагировали DCM. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на колонке с диоксидом кремния при использовании градиента от 0 до 30% EtOAc в гептане с получением этил-(E)-3-[4-[[2,4-бис(трифторметил)фенокси]метил]-3-метокси-фенил]-5-нитропент-4-еноата (190 мг).

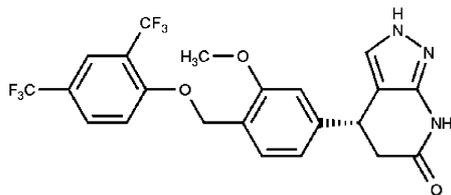
V) TOSMIC (72 мг) добавляли к раствору tBuOK (83 мг) в безводном THF (1 мл) при -78°C и перемешивали в течение 15 мин. Полученное на предыдущей стадии соединение (190 мг) растворяли в безводном THF (4 мл) и по каплям добавляли в реакционную смесь. После перемешивания в течение 10 мин при -78°C реакционную смесь выливали в насыщенный водный NH₄Cl и водный слой трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на колонке с диоксидом кремния при использовании градиента от 0 до 50% EtOAc в гептане с получением этил-3-[4-[[2,4-бис(трифторметил)фенокси]метил]-3-метокси-фенил]-3-(4-нитро-1Н-пиррол-3-ил)пропаноата (70 мг).

VI) К раствору полученного на предыдущей стадии соединения (50 мг) в AcOH (1,5 мл) добавляли цинковую пыль (59 мг). Реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь фильтровали через целит и осадок на фильтре промывали EtOAc. Фильтрат промывали насыщенным водным NaHCO₃ и водой и затем сушили над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на колонке с диоксидом кремния при использовании градиента от 0 до 4% MeOH в DCM с последующей обращенно-фазовой флэш-хроматографией при использовании градиента от 40 до 90% ACN в H₂O (содержащей 0,1% TFA) с получением 4-(4-{[2,4-бис(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-1Н,2Н,3Н,4Н,6Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-2-она (11 мг).

МС(ЭР⁺) m/z 485,4 (M+H)⁺.

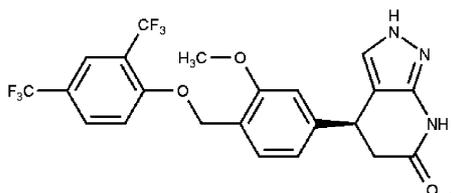
191: (4R)-4-(4-{[2,4-бис(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.

[(+)-4-(4-{[2,4-бис(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он].



192: (4S)-4-(4-{[2,4-бис(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он.

[(-)-4-(4-{[2,4-бис(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он].



Отдельные энантиомеры по примеру 100 могут быть получены посредством хирального разделения. 20 мг рацемического соединения по примеру 100 растворяли в 1 мл IPA (изопропиловый спирт). Раствор вводили в хиральную препаративную ВЭЖХ систему, используя колонку AD и изократический градиент 5% EtOH, 12% IPA и 83% гептана с получением 7 мг (+)энантиомера (пример 191) и 7 мг (-)энантиомера (пример 192).

Абсолютная конфигурация соединений по примерам 193-220 неизвестна. Эти соединения характеризуют по их оптическому вращению с использованием поляриметра.

Согласно способу, аналогичному способу, описанному для примеров 191 и 192, с использованием соответствующих исходных веществ и метода ВЭЖХ были получены следующие соединения:

193: (+)-4-(4-{[4-хлор-2-(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он;

194: (-)-4-(4-{[4-хлор-2-(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он;

195: (+)-4-(4-{[4-(дифторметил)-2-(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он;

196: (-)-4-(4-{[4-(дифторметил)-2-(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он;

197: (+)-4-(3-метокси-4-{[4-метокси-2-(трифторметил)фенил]метокси}фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он;

198: (-)-4-(3-метокси-4-{[4-метокси-2-(трифторметил)фенил]метокси}фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он;

199: (+)-4-(4-{[4-ацетил-2-(трифторметил)фенил]метокси}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он;

200: (-)-4-(4-{[4-ацетил-2-(трифторметил)фенил]метокси}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он;

201: (+)-7-(3-метокси-4-{[4-метокси-2-(трифторметил)фенил]метокси}фенил)-3Н,4Н,5Н,6Н,7Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-5-он;

202: (-)-7-(3-метокси-4-{[4-метокси-2-(трифторметил)фенил]метокси}фенил)-3Н,4Н,5Н,6Н,7Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-5-он;

203: (+)-4-(4-{[4-амино-2-(трифторметил)фенил]метокси}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он;

204: (-)-4-(4-{[4-амино-2-(трифторметил)фенил]метокси}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он;

205: (+)-7-(4-{[4-амино-2-(трифторметил)фенил]метокси}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-5-он;

206: (-)-7-(4-{[4-амино-2-(трифторметил)фенил]метокси}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-5-он;

207: (+)-4-(4-{[4-этил-2-(трифторметил)фенил]метокси}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он;

208: (-)-4-(4-{[4-этил-2-(трифторметил)фенил]метокси}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он;

- 209: (+)-4-(4-{[4-гидрокси-2-(трифторметил)фенил]метокси}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-он;
- 210: (-)-4-(4-{[4-гидрокси-2-(трифторметил)фенил]метокси}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-он;
- 211: (+)-4-(4-{[4-(2-гидроксиэтил)-2-(трифторметил)фенил]метокси}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-он;
- 212: (-)-4-(4-{[4-(2-гидроксиэтил)-2-(трифторметил)фенил]метокси}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-он;
- 213: (+)-4-(3-метокси-4-{[4-метил-2-(трифторметил)фенокси]метил} фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-он;
- 214: (-)-4-(3-метокси-4-{[4-метил-2-(трифторметил)фенокси]метил} фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-он;
- 215: (+)-4-(4-{[2-(дифторметил)-4-(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-он;
- 216: (-)-4-(4-{[2-(дифторметил)-4-(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-он;
- 217: (+)-4-(4-{[2,4-бис(дифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-он;
- 218: (-)-4-(4-{[2,4-бис(дифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-он;
- 219: (+)-4-{4-[(2,4-диметилфенокси)метил]-3-метоксифенил}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-он;
- 220: (-)-4-{4-[(2,4-диметилфенокси)метил]-3-метоксифенил}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-он.

Пример 221. Анализ ERR α AlphaScreen.

Этот анализ был основан на знании того, что ядерные рецепторы взаимодействуют с кофакторами в лиганд-зависимом веществе. Сайты взаимодействия были картированы с мотивами LXXLL, которые присутствуют в последовательностях коактиватора. Короткие пептидные последовательности, содержащие мотив LXXLL, имитируют поведение полноразмерных коактиваторов.

Описанный здесь анализ ERR α AlphaScreen основан на взаимодействии коактивирующего пептида с очищенным доменом связывания лиганда ERR α , экспрессируемым бактериями (ERR α -LBD); при связывании лиганда белок ERR α может претерпевать конформационные изменения, приводящие к потере связывания коактиватора.

Соединения по настоящему изобретению тестировали на их способность нарушать связывание белка ERR α -LBD с коактивирующим пептидом с использованием технологии AlphaScreen® (Perkin Elmer). Белок ERR α -LBD был экспрессирован в *E.coli* в виде слияния 6xHis (6x гистидиновая метка) с малым убиквитин-подобным модификатором (SUMO). Бактериальный экспрессированный белок 6His-SUMO-ERR α -LBD очищали с помощью аффинной хроматографии. Все эксперименты проводили при комнатной температуре в 384-луночных белых планшетах без связывания (Greiner) с использованием 50 мМ Tris-HCl (трис(гидроксиметил)аминометан) pH 7,5, 100 мМ NaCl, 0,1% Pluronic F-127 (блок-сополимер полиоксиэтилена и полиоксипропилена), 0,05% BSA (бычий сывороточный альбумин) и 5 мМ ТСЕР (трихлорэтилфосфат) в качестве буфера. Конечная концентрация DMSO (диметилсульфоксид) в анализе составляла 1%. Соединения анализировали в трех повторностях и: инкубировали с 0,81 нМ белка ERR α -LBD, и 10 мкг/мл донорных гранул со стрептавидином, и 10 мкг/мл акцепторных гранул с Ni-хелатом в течение 1 ч при комнатной температуре; с последующей 2-часовой инкубацией с 15 нМ пептида биотин-PGC1 α -3 (QRRPCSELLKYLTTNDPP), соответствующего аминокислотам с 202 по 220.

Сигнал AlphaScreen измеряли с помощью планшетного ридера Envision Xcite (Perkin Elmer). Данные нормализовали и анализ аппроксимации кривой проводили в программе GraphPad Prism 7 с использованием четырехпараметрической аппроксимации кривой доза-ответ.

Поскольку для одной и той же пары соединение-белок аннотировали несколько значений IC₅₀, определяли среднее значение pIC₅₀ для каждого соединения. Было обнаружено, что все проиллюстрированные соединения формулы I (примеры 1-220) имеют средние значения pIC₅₀ выше или равные 5.

Было обнаружено, что соединения по примерам 11, 18, 21, 22, 25, 28, 29, 30, 31, 37, 39, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 58, 60, 63, 66, 67, 76, 77, 78, 79, 80, 82, 86, 88, 94, 95, 110, 113, 114, 118, 120, 121, 125, 126, 127, 130, 131, 132, 137, 140, 147, 148, 150, 151, 160, 161, 162, 165, 167, 168, 172, 183, 184, 187, 188, 191, 199, 215, 217 и 219 имеют средние значения pIC₅₀ выше или равные 6, но ниже 7.

Было обнаружено, что соединения по примерам 2, 4, 9, 14, 17, 20, 26, 34, 35, 43, 44, 45, 59, 64, 65, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 85, 87, 92, 93, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 111, 112, 116, 117, 128, 139, 152, 153, 156, 159, 163, 164, 171, 181, 182, 190, 193, 195, 201, 203, 206, 209, 211, 213 и 216 имеют средние значения pIC₅₀ выше или равные 7, но ниже 8.

Было обнаружено, что соединения по примерам 1, 8, 15, 19, 23, 24, 32, 33, 36, 40, 41, 42, 62, 68, 89,

90, 91, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 115, 119, 135, 136, 138, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 149, 154, 155, 157, 166, 169, 170, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 186, 189, 192, 194, 196, 197, 198, 200, 202, 204, 205, 207, 208, 210, 212, 214, 218 и 220 имеют средние значения pIC_{50} выше или равные 8.

Пример 222. Анализ полноразмерного репортерного гена $ERR\alpha$.

Ингибиторы по примерам 1, 4, 5, 8, 9, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 23, 24, 26, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 51, 54, 57, 59, 62, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 82, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 115, 116, 117, 119, 128, 130, 132, 135, 136, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 149, 150, 152, 153, 155, 156, 157, 159, 160, 161, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 186, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219 и 220 тестировали на способность ингибировать активность $ERR\alpha$ в анализе полноразмерного репортерного гена $ERR\alpha$.

Был разработан метод количественного скрининга активности соединений с обратной агонистической активностью в отношении ядерного $ERR\alpha$ рецептора человека. Анализ позволяет проводить внутриклеточный скрининг обратных агонистов $ERR\alpha$ в клетках SK-BR-3 с использованием сверхэкспрессирующей конструкции, кодирующей полноразмерный $ERR\alpha$, и репортерной конструкции, содержащей элемент ответа $ERR\alpha$ (RE) и ген люциферазы для считывания. Активность выражается в значениях $\log IC_{50}$ и может быть использована для определения SAR (зависимость "строение - биологическая активность") семейств соединений или для отмены выбора соединений.

В этом анализе репортерные клетки получают посредством транзientной котрансфекции двух конструкций в клетки SK-BR-3 с использованием стандартных способов трансфекции. Первая конструкция содержит элемент ответа ядерного рецептора $ERR\alpha$ (плазмида pLP2175, репортерная конструкция $ERR\alpha$ -RE/luc2P, клонированный вариант $ERR\alpha$ _v2_synthRE, Switchgear Genomics, номер по каталогу S900089). Эта последовательность управляет транскрипцией репортерного гена люциферазы в ответ на связывание белка $ERR\alpha$, кодируемого второй конструкцией (плазмида pLP2124: полноразмерная экспрессирующая $ERR\alpha$ конструкция с использованием pcDNA3.1/Hygro(+) в качестве фона, номер по каталогу Invitrogen V87020). Сверхэкспрессированный полноразмерный $ERR\alpha$ является конститутивно активным, поэтому экспрессия люциферазы снижается обратными агонистами ядерного рецептора $ERR\alpha$.

На следующий день после трансфекции клетки высевали в 96-луночные планшеты, добавляли тестируемое соединение и планшеты инкубировали в течение ночи. После этого активность люциферазы светлячка количественно определяли с использованием реагента для обнаружения люциферазы и считывания люминесценции.

Подробное описание анализа.

Трансфекцию проводят на предварительно посеянных клетках SK-BR-3 в колбе T175. Одной колбы T175 с трансфицированными клетками достаточно для засева от 3 до 4 чашек MW96 на следующий день, в зависимости от конфлюэнтности трансфицированных клеток.

В данном протоколе для обработки клеток используют две разные среды: 1) питательную среду, т.е. среду Мак-Коя 5а с феноловым красным (BioWhittaker, номер поставщика 12-688F), 10% FBS (фетальная бычья сыворотка) и 1× ПенСтрепом (пенициллин-стрептомицин); и 2) среду для анализа, т.е. среду Мак-Коя 5а без фенолового красного (HyClone, код продукта SH30270.01) с 2% очищенной на активированном угле FBS и 1× ПенСтрепом. Разведения соединений готовят в среде для анализа.

Клетки высевают по меньшей мере за 2 суток, чтобы клетки хорошо прикрепилась к колбе перед трансфекцией. Клетки должны быть на 50-80% конфлюэнтными в день трансфекции.

Клетки SKBR3 трансфицировали транскрипционной репортерной конструкцией pLP2175 и экспрессирующей $ERR\alpha$ конструкцией pLP2124 (как описано выше).

68 мкл Трансфекционного реагента липофектамина LTX (Invitrogen, номер по каталогу 15338-100) по каплям добавляли к 8,9 мл среды Opti-MEM (минимальная эссенциальная среда) I с пониженным содержанием сыворотки (Gibco, номер по каталогу 51985-026) и инкубировали при комнатной температуре в течение 5-20 мин. 8,9 мл Этой смеси реагентов добавляли к 22 мкг pLP2175 плюс 22 мкг pLP2124 (соотношение 1:1 и общий объем 10 мл) и инкубировали при комнатной температуре в течение 25 мин.

За 10 мин до добавления трансфекционной смеси к клеткам SKBR3 в колбе T175 культуральную среду обновляли 20 мл культуральной среды. Затем к клеткам осторожно добавляли 10 мл смеси ДНК-Opti-MEM-липофектамин с последующей инкубацией в течение ночи (16-24 ч) при 37°C и 5% CO₂.

Для сбора клеток SKBR3 из колбы T175 сначала удаляли среду. Затем клетки промывали фосфатно-солевым буфером (PBS) (Lonza), после чего PBS удаляли. Для диссоциации клеток в колбу добавляли 2 мл TrypLE Express (рекомбинантный аналог трипсина животного происхождения) (Invitrogen) с последующей инкубацией при 37°C в течение 5 мин. Колбу постукивали до тех пор, пока клетки не отделялись от дна. Клетки собирали в 8 мл культуральной среды (среда Мак-Коя 5а, 10% FBS, ПенСтреп) для получения суспензии отдельных клеток. После подсчета клетки центрифугировали в течение 5 мин при 300 g. Затем клеточные осадки ресуспендировали до концентрации 25000 клеток/80 мкл среды для анализа

(среда Мак-Коя 5а без фенолового красного, 2% очищенной на активированном угле FBS, ПенСтреп).

Для скрининга соединений клетки собирали (как описано выше). Высевали 80 мкл клеточной суспензии (25000 клеток) на лунку в белые плоскодонные, обработанные тканевой культурой 96-луночные планшеты для скрининга (Greiner).

Тестируемые соединения разводили, начиная с 10 мМ диметилсульфоксидного (DMSO) исходного раствора, в 3 этапа разведения. Первый этап разведения представлял собой 12-точечное серийное 4-кратное разведение в DMSO. Эти разведения дополнительно разводили в 10 раз в среде для анализа без фенолового красного, содержащей 2% очищенной на активированном угле FBS и ПенСтреп. Последний этап представлял собой еще одно 20-кратное разведение в среде для анализа с получением 5-кратного концентрированного разведения с концентрацией DMSO 0,5%. На последней стадии разведения соединений 5-кратно разбавляли в планшете для культур клеток.

Серия DMSO разведений состояла из 12 концентраций с конечной концентрацией в планшете для культур клеток от 10 мкМ до 2,4 фМ.

Планшеты инкубировали в течение ночи (16-24 ч) при 37°C и 5% CO₂.

Для считывания люциферазы люциферазный реагент (BriteLite Plus, Perkin Elmer) доводили до комнатной температуры. В каждую тестовую лунку скрининговых планшетов добавляли по 100 мкл разбавленного в 2,5 раза реагента BriteLite Plus с последующей инкубацией при комнатной температуре в течение 5 мин. Сигнал люминесценции люциферазы измеряли при использовании устройства для считывания микропланшетов Wallac Victor (Perkin Elmer).

Значения половины максимальной ингибирующей концентрации (IC₅₀) для тестируемых соединений рассчитывали по сигналу люциферазы с использованием программного обеспечения GraphPad Prism (GraphPad Software). Для полной ясности аннотировали несколько значений IC₅₀ для одной и той же пары соединение-клеточная линия и определяли среднее значение pIC₅₀ для каждого соединения.

Было обнаружено, что из проиллюстрированных соединений формулы I соединения по примерам 1, 8, 9, 15, 19, 24, 32, 33, 36, 40, 62, 68, 89, 91, 93, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 106, 107, 115, 119, 140, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 149, 150, 155, 157, 159, 166, 169, 170, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 186, 189, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 207, 208, 211, 212 и 214 имеют средние значения pIC₅₀ выше или равные 6,5.

Пример 223. Сингенная модель меланомы мыши B16F10.

Ингибиторы по примерам 100, 191, 192, 194 и 196 тестировали на способность ингибировать рост опухоли в сингенной модели меланомы мыши B16F10.

Клеточная линия и модель опухоли: модель аллотрансплантата, полученная из клеточной линии меланомы B16F10, у мышей линии C57BL/6.

Клетки мышинной меланомы B16F10 были получены из Американской коллекции типовых культур (ATCC), США. Клетки выращивали в среде DMEM (модифицированная по способу Дульбекко среда Игла) (Invitrogen, № по каталогу 31600-034) с добавлением 10% FBS (Invitrogen, № по каталогу 10438-026) и 1% пенициллин-стрептомицина (Thermo Fisher Scientific, № по каталогу 15140-122). Для создания аллотрансплантатов клетки собирали посредством трипсинизации при достижении ими 70-80% конfluence и 0,1 миллиона клеток B16F10 суспендировали в 50 мкл бессывороточной среды и смешивали в соотношении 1:1 с матриксом перед подкожной имплантацией в правую боковую поверхность спины мышей с помощью шприца BD на 1 мл с прикрепленной иглой 24G.

Опухолевые трансплантаты B16F10 измеряли через 5 суток после инокуляции клеток, как только они становились пальпируемыми. Когда средний объем опухоли достигал примерно 58 мм³, животным вводили дозы соединений после рандомизации в разные группы лечения, сохраняя объем опухоли и количество животных таким образом, чтобы средний объем опухоли в каждой группе оставался одинаковым во всех группах. Дозирование проводили из расчета на килограмм веса, перорально (per os, p.o.) один раз в сутки (quaque die, qd).

Размеры опухоли, длину (д) и ширину (ш), измеряли штангенциркулем в день рандомизации животных на основе объема опухоли (1 сутки) и затем трижды в неделю до окончания исследования. Объемы опухоли рассчитывали по формуле: $ш^2 \times д \times 0,52$, где д=длина, ш=ширина (Dusan Djokovic et al., BMC Cancer, 2010, 10:641). Ингибирование роста опухоли рассчитывали после нормализации объема опухоли на данные сутки к объему на 1 сутки.

Введение тестируемых образцов начинали, когда объем опухоли достигал в среднем 58 мм³.

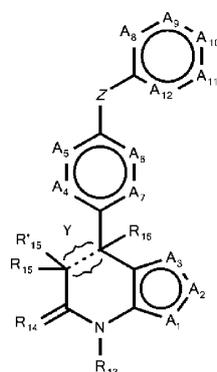
Введение тестируемых образцов проводили до 14 суток, а измерение объема опухоли проводили до 13 суток для расчета процента ингибирования роста опухоли (ИРО). Результаты исследования приведены в таблице ниже.

Пример	Доза (миллиграмм на килограмм веса (мг/кг)) [p.o., qd]	Объем опухоли (мм ³) на 13 сутки	Ингибирование роста опухоли (%)
Контрольный носитель		1801±241	-
100	30	814±117	57
191	30	552±91	72
192	30	518±62	74
194	30	870±152	53
196	30	755±135	60

Принимая во внимание вышеприведенное описание и примеры, специалистам в данной области техники будет очевидно, что их эквивалентные модификации могут быть выполнены в пределах объема формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I



(Формула I)

или его фармацевтически приемлемая соль,

где Z представляет собой $-\text{CH}_2\text{O}-$, при этом CH_2 присоединен к ароматическому кольцу, содержащему $\text{A}_4\text{-A}_7$;

Y представляет собой простую углерод-углеродную связь;

одно из трех положений $\text{A}_1\text{-A}_3$ представляет собой либо S, либо NR_A , остальные два положения $\text{A}_1\text{-A}_3$ представляют собой N или CR_1 , CR_2 , CR_3 соответственно;

R_A представляет собой H или метил;

$\text{R}_1\text{-R}_3$ независимо представляют собой H, метил или галоген;

$\text{A}_4\text{-A}_7$ представляют собой N или CR_4 , CR_5 , CR_6 и CR_7 соответственно при условии, что не более чем два из четырех положений $\text{A}_4\text{-A}_7$ могут одновременно представлять собой N;

$\text{A}_8\text{-A}_{12}$ представляют собой N или CR_8 , CR_9 , CR_{10} , CR_{11} и CR_{12} соответственно при условии, что не более чем два из пяти положений $\text{A}_8\text{-A}_{12}$ могут одновременно представлять собой N;

$\text{R}_4\text{-R}_7$ независимо представляют собой H, галоген, $\text{C}_{(1-6)}$ алкил, amino, (ди) $\text{C}_{(1-3)}$ алкиламино, $\text{C}_{(1-3)}$ алкокси, $\text{C}_{(1-3)}$ алкокси $\text{C}_{(1-3)}$ алкокси, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{17}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{17}\text{R}_{17}$ или нитро, при этом все группы возможно замещены одним или более чем одним галогеном или гидроксилем;

$\text{R}_8\text{-R}_{12}$ независимо представляют собой H, галоген, $\text{C}_{(1-3)}$ алкокси, $\text{C}_{(1-6)}$ алкил, циано, циано $\text{C}_{(1-3)}$ алкил, amino, нитро, amino $\text{C}_{(1-3)}$ алкил, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{15}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}_{17}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{17}\text{R}_{17}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_{17}$, ацетил, гидроксил, $\text{C}_{(3-6)}$ циклоалкил, $\text{C}_{(2-3)}$ алкинил, $\text{C}_{(2-3)}$ алкенил, карбоксил $\text{C}_{(1-3)}$ алкил, $\text{C}_{(1-3)}$ алкилсульфонил, аминосульфони, (ди) $\text{C}_{(1-3)}$ алкиламино, бензил, SF_5 или $\text{CH}(\text{=O})$, при этом все группы возможно замещены одним или более чем одним галогеном или гидроксилем; или

R_9 и либо R_8 , либо R_{10} конденсированы и образуют ароматическое или неароматическое пяти-семичленное кольцо, содержащее от двух до семи атомов углерода и от нуля до трех гетероатомов, где каждый гетероатом независимо представляет собой азот, кислород или серу, при этом все группы возможно замещены одним или более чем одним метилом, галогеном или гидроксилем;

R_{13} представляет собой H или метил;

R_{14} представляет собой O;

R_{15} и R'_{15} независимо представляют собой H, галоген, $\text{C}_{(1-4)}$ алкил, циано, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{17}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{17}\text{R}_{17}$;

R_{16} представляет собой H; и

R_{17} представляет собой H, $\text{C}_{(1-4)}$ алкил, amino $\text{C}_{(1-3)}$ алкил, $\text{C}_{(1-5)}$ гетероарил или фенил, при этом все группы возможно замещены одним или более чем одним галогеном или гидроксилем, где

$C_{(1-5)}$ гетероарил представляет собой ароматическую группу, имеющую 1-5 атомов углерода и 1-4 гетероатома, где каждый гетероатом независимо представляет собой азот, кислород или серу.

2. Соединение по п.1, где A_1 представляет собой N, A_2 представляет собой NR_A и A_3 представляет собой CR_3 .

3. Соединение по п.2, где A_1 представляет собой N, A_2 представляет собой NH и A_3 представляет собой CH.

4. Соединение по любому из пп.1-3, где A_4 - A_7 представляют собой CR_4 - CR_7 .

5. Соединение по п.4, где R_5 представляет собой $C_{(1-3)}$ алкокси и R_4 , R_6 и R_7 представляют собой H.

6. Соединение по п.5, где R_5 представляет собой метокси и R_4 , R_6 и R_7 представляют собой H.

7. Соединение по любому из пп.1-6, где A_8 - A_{12} представляют собой CR_8 - CR_{12} .

8. Соединение по п.7, где R_8 - R_{12} независимо представляют собой H, $C_{(1-6)}$ алкил, галоген, гидроксил, NH_2 , ацетил, $C_{(1-3)}$ алкокси или SF_5 .

9. Соединение по п.8, где R_8 - R_{12} независимо представляют собой H, $C_{(1-6)}$ алкил или галоген.

10. Соединение по п.9, где R_8 и R_{10} представляют собой $C_{(1-6)}$ алкил и R_9 , R_{11} и R_{12} представляют собой H.

11. Соединение по п.10, где R_8 и R_{10} представляют собой CF_3 и R_9 , R_{11} и R_{12} представляют собой H.

12. Соединение по любому из пп.1-11, где R_{13} представляет собой H.

13. Соединение по любому из пп.1-12, где R_{15} и R'_{15} представляют собой H.

14. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из

4-(4-{[4-бром-2-(трифторметил)феноксидиметил]-3-метоксифенил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-она;

4-(4-{[4-(2-гидроксиэтил)-2-(трифторметил)феноксидиметил]-3-метоксифенил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-она;

4-(3-метокси-4-{[4-метокси-2-(трифторметил)феноксидиметил]фенил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-она;

4-(4-{[4-хлор-2-(трифторметил)феноксидиметил]-3-метоксифенил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-она;

4-(4-{[2,4-бис(трифторметил)феноксидиметил]-3-метоксифенил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-она;

4-(3-метокси-4-{[2-(пентафтор- λ^6 -сульфанил)феноксидиметил]фенил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-она;

4-(3-метокси-4-{[2-(трифторметил)феноксидиметил]фенил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-она;

4-(4-{[4-ацетил-2-(трифторметил)феноксидиметил]-3-метоксифенил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-она;

4-(4-{[4-фтор-2-(трифторметил)феноксидиметил]-3-метоксифенил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-она;

4-[(2-метокси-4-{6-оксо-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил]фенил)метокси]-3-(трифторметил)бензонитрила;

4-(4-{[4-бром-2-(трифторметил)феноксидиметил]-3-(трифторметокси)фенил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-она;

4-(4-{[2-(пентафтор- λ^6 -сульфанил)феноксидиметил]-3-(трифторметокси)фенил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-она;

4-[3-(трифторметокси)-4-{[2-(трифторметил)феноксидиметил]фенил]-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-она;

4-(4-{[2,4-бис(трифторметил)феноксидиметил]-3-(трифторметокси)фенил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-она;

4-(4-{[4-фтор-2-(трифторметил)феноксидиметил]-3-(трифторметокси)фенил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-она;

4-{4-[(2,4-диметилфеноксидиметил)-3-метоксифенил]-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-она;

4-(3-метокси-4-{[2-метил-4-(трифторметил)феноксидиметил]фенил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-она;

4-{4-[(3,5-диметилфеноксидиметил)-3-метоксифенил]-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-она;

4-(3-метокси-4-{[3-метил-5-(трифторметил)феноксидиметил]фенил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-она;

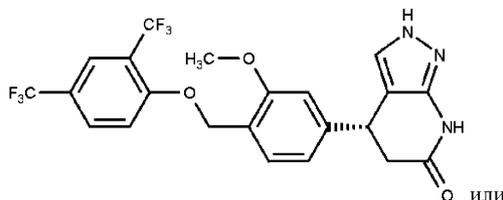
4-(4-{[4-(дифторметил)-2-(трифторметил)феноксидиметил]-3-метоксифенил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-она;

4-(4-{[2,4-бис(дифторметил)феноксидиметил]-3-метоксифенил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-она;

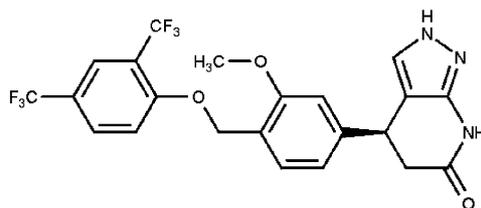
- 4-(4-{[2-(дифторметил)-4-(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-она;
- 4-(4-{[3-(дифторметил)-5-(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-она;
- 4-(4-{[4-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)-2-(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-она;
- 4-(4-{[2,4-бис(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-она;
- метил-4-(4-{[2,4-бис(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-карбоксилата;
- 4-(4-{[2,4-бис(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-N,N-диметил-6-оксо-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-карбоксамид;
- 4-(3-метокси-4-{[4-метил-2-(трифторметил)фенокси]метил}фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-она;
- 4-(4-{[2,4-бис(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-1Н,2Н,3Н,4Н,6Н-пирроло[3,4-б]пиридин-2-она;
- (+)-4-(4-{[2,4-бис(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-она;
- (-)-4-(4-{[2,4-бис(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-она;
- (+)-4-(4-{[4-хлор-2-(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-она;
- (-)-4-(4-{[4-хлор-2-(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-она;
- (+)-4-(4-{[4-(дифторметил)-2-(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-она;
- (-)-4-(4-{[4-(дифторметил)-2-(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-она;
- (+)-4-(3-метокси-4-{[4-метил-2-(трифторметил)фенокси]метил}фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-она;
- (-)-4-(3-метокси-4-{[4-метил-2-(трифторметил)фенокси]метил}фенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-она;
- (+)-4-(4-{[2-(дифторметил)-4-(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-она;
- (-)-4-(4-{[2-(дифторметил)-4-(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-она;
- (+)-4-(4-{[2,4-бис(дифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-она;
- (-)-4-(4-{[2,4-бис(дифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-она;
- (+)-4-{4-[(2,4-диметилфенокси)метил]-3-метоксифенил}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-она; и
- (-)-4-{4-[(2,4-диметилфенокси)метил]-3-метоксифенил}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-она.

15. Соединение по п.1, представляющее собой

(4R)-4-(4-{[2,4-бис(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он



(4S)-4-(4-{[2,4-бис(трифторметил)фенокси]метил}-3-метоксифенил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-он



16. Лекарственное средство, характеризующееся тем, что оно содержит соединение формулы I по любому из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемую соль.

17. Применение соединения по любому из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемой соли для терапевтического и/или профилактического лечения заболеваний или состояний, опосредованных эстрогенсвязанным рецептором альфа ($ERR\alpha$).

18. Применение по п.17 для лечения $ERR\alpha$ -опосредованного рака.

19. Применение по п.17 для лечения по меньшей мере одного состояния, выбранного из рака легкого, меланомы, рака эндометрия и острого миелоидного лейкоза.

20. Применение по п.17 для лечения по меньшей мере одного состояния, выбранного из рака молочной железы, рака мочевого пузыря, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, колоректального рака и рака яичника.

21. Применение по п.17 для лечения сахарного диабета II типа.

22. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I по любому из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемую соль и один или более чем один фармацевтически приемлемый эксципиент.

23. Фармацевтическая композиция по п.22, дополнительно содержащая по меньшей мере один дополнительный терапевтически активный агент.