

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490258 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.05.29(22) Дата подачи заявки
2022.08.03(51) Int. Cl. C07D 405/14 (2006.01)
C07D 407/14 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)

(54) РЕГУЛЯТОР НА ОСНОВЕ ЦИКЛОАЛКЕНОВОГО ПРОИЗВОДНОГО, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 202110892791.3; 202111322097.4;
202210041958.X; 202210540040.X
(32) 2021.08.04; 2021.11.09; 2022.01.14;
2022.05.17

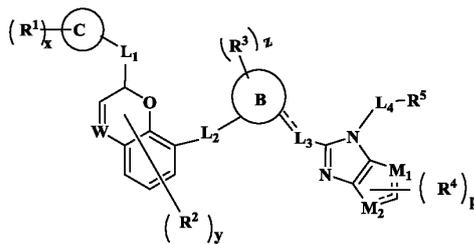
(33) CN

(86) PCT/CN2022/110017

(87) WO 2023/011539 2023.02.09

(71) Заявитель:
ШАНХАЙ ХАНСОХ БИОМЕДИКАЛ
КО., ЛТД.; ЦЗЯНСУ ХАНСОХ
ФАРМАСЬЮТИКАЛ ГРУП КО.,
ЛТД. (CN)(72) Изобретатель:
Су Идун, Мао Сяофэн, Ван Цзюнь,
Чжоу Сяохань, Юй Вэньшэн (CN)(74) Представитель:
Хмара М.В. (RU)

(57) В данном документе предложены регулятор на основе полициклического производного, способ его получения и его применение. В частности, в данном документе предложены соединение, представленное общей формулой (I'), способ его получения, фармацевтическая композиция, содержащая соединение, и их применение в качестве регулятора для получения лекарственного средства для лечения метаболических заболеваний и родственных заболеваний; при этом заместители в общей формуле (I') являются такими, как определено в описании.



A1

202490258

202490258

A1

РЕГУЛЯТОР НА ОСНОВЕ ЦИКЛОАЛКЕНОВОГО ПРОИЗВОДНОГО, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

5

Настоящее изобретение относится к области биомедицины, конкретно относится к регулятору на основе циклоалкенового производного, способу его получения и его применению.

10

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

15

Сахарный диабет представляет собой общеизвестное эндокринное и метаболическое заболевание, которое вызывает нарушения метаболизма из-за многих причин, приводя к повреждению многих систем и органов. Частота возникновения является высокой, в мире насчитывается приблизительно 425 миллионов пациентов с диабетом, частота возникновения диабета в Китае составляет приблизительно 10%, из которых 90% приходится на диабет II типа, более того, распространенность продолжает расти, а возраст возникновения заболевания становится все более молодым.

20

На сегодняшний день на рынке представлено несколько типов лекарственных средств для лечения диабета II типа, включая инсулин, бигуаниды, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), ингибиторы дипептидилпептидазы (DPP-IV), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT-2), ингибиторы α -глюкозидазы и т. д., среди них наибольший интерес представляют агонисты рецепторов GLP-1.

25

GLP-1 представляет собой пептидный гормон, секретируемый L-клетками кишечника человека, и его рецепторы рассредоточены в инсулоцитах, разных клетках желудочно-кишечного тракта, нейронах центральной нервной системы и периферической нервной системы. После активации рецептор GLP-1 оказывает физиологические эффекты, такие как стимуляция секреции инсулина, подавление секреции глюкагона, подавление аппетита и замедление опорожнения желудка. Клинические данные показывают, что по сравнению с другими гипогликемическими лекарственными средствами агонисты рецепторов GLP-1 обладают лучшим гипогликемическим эффектом и имеют меньшую тенденцию к побочным эффектам, таким как гипогликемия. Кроме того, они также оказывают дополнительные полезные эффекты в отношении сердечно-сосудистой системы и могут обеспечивать снижение потребления пищи и замедлять опорожнение желудка, что является полезным для контроля веса.

35

В настоящее время представленные на рынке агонисты рецепторов GLP-1

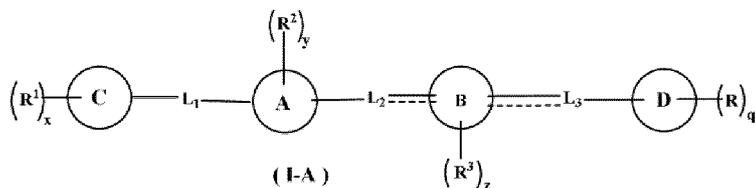
представляют собой полипептидные лекарственные средства, для большинства из которых необходимо подкожное введение, что приводит к плохому соблюдению пациентом предписанного режима, а биодоступность перорально вводимых пептидов является очень низкой. Поэтому существует большая клиническая потребность в разработке перорально вводимых низкомолекулярных агонистов рецепторов GLP-1.

На сегодняшний день ни один низкомолекулярный агонист рецептора GLP-1 не одобрен, а три низкомолекулярных агониста рецепторов GLP-1 вошли в стадию клинических исследований, в их числе PF-06882961 и PF-07081532, разработанные компанией Pfizer, и TTP273, разработанный компанией vTv, все из которых в настоящее время находятся на этапе I/II фазы клинических исследований. Среди них PF-06882961 продемонстрировал значительные гипогликемический эффект и эффект снижения веса на ранних стадиях клинической практики, а его безопасность аналогична таковой полипептидного агониста рецепторов GLP-1, и можно ожидать, что в будущем он предоставит больше возможностей для лечения пациентов с диабетом, ожирением и NASH (англ. nonalcoholic steatohepatitis – неалкогольный стеатогепатит).

Существует огромная клиническая потребность в агонистах рецепторов GLP-1. Перорально вводимые низкомолекулярные агонисты рецепторов GLP-1 с более низкой стоимостью и лучшим соблюдением предписанного режима пациентом обладают потенциалом для лечения различных метаболических заболеваний и имеют широкие перспективы на рынке.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Целью настоящего изобретения является обеспечение соединения общей формулы (I-A), его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли:



где

L_1 выбран из группы, состоящей из связи, алкенилена, алкинилена, $-(CH_2)_{n1}-$, $-(CH_2)_{n1}(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$, $-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}O(CH_2)_{n2}-$, $-(CH_2)_{n1}O(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$, $-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}S(CH_2)_{n2}-$, $-(CH_2)_{n1}S(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$, $-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}(CH_2)_{n2}NR_{cc}-$, $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}(CR_{bb}R_{cc})_{n2}-$, $-(CH_2)_{n1}C(O)(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$, $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$, $-(CH_2)_{n1}P(O)R_{aa}-$, $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}-$, $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}NR_{aa}-$, $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}S(O)_{m1}-$ и $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}-$;

каждый из R_{aa} , R_{bb} и R_{cc} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, нитро, гидрокси, циано, карбокси, алкила, дейтерированного

алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, алкокси, галогеналкокси, дейтерированного алкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из amino, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила может быть необязательно дополнительно замещен;

или любые два из R_{aa} , R_{bb} и R_{cc} соединены с образованием циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила может быть необязательно дополнительно замещен;

L_2 выбран из группы, состоящей из связи, алкенилена, алкинилена, $-(CH_2)_{n3^-}$, $-(CH_2)_{n3}(CR_{a1}R_{b1})_{n4^-}$, $-(CR_{a1}R_{b1})_{n3}O(CH_2)_{n4^-}$, $-(CH_2)_{n3}O(CR_{a1}R_{b1})_{n4^-}$, $-(CR_{a1}R_{b1})_{n3}S(CH_2)_{n4^-}$, $-(CH_2)_{n3}S(CR_{a1}R_{b1})_{n4^-}$, $-(CR_{a1}R_{b1})_{n3}(CH_2)_{n4}NR_{c1^-}$, $-(CH_2)_{n3}NR_{a1}(CR_{b1}R_{c1})_{n4^-}$, $-(CH_2)_{n3}C(O)(CR_{a1}R_{b1})_{n4^-}$, $-(CH_2)_{n3}NR_{a1}C(O)(CR_{a1}R_{b1})_{n4^-}$, $-(CH_2)_{n3}P(O)R_{a1^-}$, $-(CH_2)_{n3}S(O)_{m2^-}$, $-(CH_2)_{n3}S(O)_{m2}NR_{a1^-}$, $-(CH_2)_{n3}NR_{a1}S(O)_{m2^-}$ и $-(CH_2)_{n3}C(O)NR_{a1^-}$;

каждый из R_{a1} , R_{b1} и R_{c1} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, нитро, гидрокси, циано, карбокси, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из amino, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила может быть необязательно дополнительно замещен;

или R_{a1} отсутствует;

или любые два из R_{a1} , R_{b1} и R_{c1} соединены с образованием циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила может быть необязательно дополнительно замещен;

L_3 выбран из группы, состоящей из связи, алкенилена, алкинилена, $-(CH_2)_{n5^-}$, $-(CH_2)_{n5}(CR_{a2}R_{b2})_{n6^-}$, $-(CR_{a2}R_{b2})_{n5}O(CH_2)_{n6^-}$, $-(CH_2)_{n5}O(CR_{a2}R_{b2})_{n6^-}$, $-(CR_{a2}R_{b2})_{n5}S(CH_2)_{n6^-}$, $-(CH_2)_{n5}S(CR_{a2}R_{b2})_{n6^-}$, $-(CR_{a2}R_{b2})_{n5}(CH_2)_{n6}NR_{c2^-}$, $-(CH_2)_{n5}NR_{a2}(CR_{b2}R_{c2})_{n6^-}$, $-(CH_2)_{n5}C(O)(CR_{a2}R_{b2})_{n6^-}$, $-(CH_2)_{n5}NR_{a2}C(O)(CR_{a2}R_{b2})_{n6^-}$, $-(CH_2)_{n5}P(O)R_{a2^-}$, $-(CH)_{n5}(CH_2)_{n5}S(O)_{m3^-}$, $-(CH_2)_{n5}S(O)_{m3}NR_{a2^-}$, $-(CH_2)_{n5}NR_{a2}S(O)_{m3^-}$ и $-(CH_2)_{n5}C(O)NR_{a2^-}$;

каждый из R_{a2} , R_{b2} и R_{c2} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, нитро, гидрокси, циано, оксо, тиоксо, карбокси, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из amino, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила может быть необязательно

дополнительно замещен;

или R_{a2} отсутствует;

или любые два из R_{a2} , R_{b2} и R_{c2} соединены с образованием циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила может быть необязательно дополнительно замещен;

кольцо А выбрано из группы, состоящей из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила может быть необязательно дополнительно замещен;

или кольцо А отсутствует;

кольцо В выбрано из группы, состоящей из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила может быть необязательно дополнительно замещен;

или кольцо В отсутствует;

кольцо С выбрано из группы, состоящей из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила может быть необязательно дополнительно замещен;

или кольцо С отсутствует;

кольцо D выбрано из группы, состоящей из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила может быть необязательно дополнительно замещен;

или кольцо D отсутствует;

каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, нитро, гидроксид, циано, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксилалкила, алкокси, галогеналкокси, дейтерированного алкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из amino, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксилалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила может быть необязательно дополнительно замещен;

или любые два R^1 соединены с образованием циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила может быть необязательно дополнительно замещен;

или R^1 и L_1 соединены с образованием циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила может быть необязательно дополнительно замещен;

каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, нитро, гидроксид, циано, оксо, тиоксо, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксилалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила,

галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила может быть необязательно дополнительно замещен;

при этом  представляет собой одинарную связь или двойную связь;

x представляет собой целое число от 0 до 12;

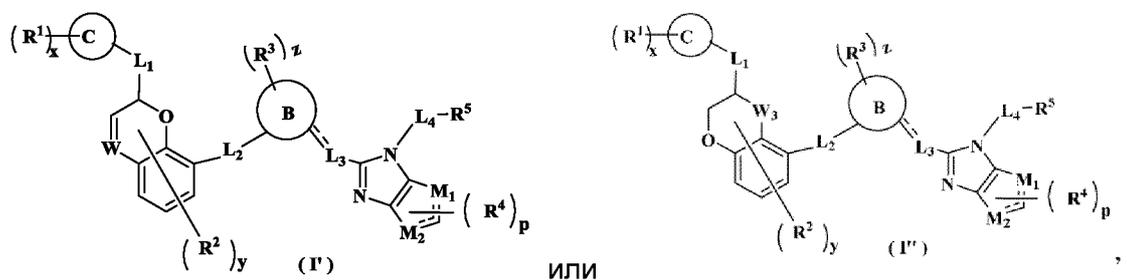
5 y представляет собой целое число от 0 до 12;

z представляет собой целое число от 0 до 12;

m1 - m3 представляют собой целые числа от 0 до 2; и

n1 - n6 представляют собой целые числа от 0 до 3.

В некоторых дополнительных предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение дополнительно представлено общей формулой (I') или (I''):



при этом R^1 , R^2 , R^3 , L_1 , L_2 , L_3 , x, y, z и кольцо В являются такими, как определено выше; W выбран из CR_m или N;

15 W_3 выбран из $CR_{m1}R_{m2}$ или NR_{m3} ;

кольцо С выбрано из арила или гетероарила, предпочтительно фенила или пиридинила;

L_4 выбран из группы, состоящей из связи, $-(CH_2)_{n7}$, $-(CH_2)_{n7}(CR_{a3}R_{b3})_{n8}$, $-(CR_{a3}R_{b3})_{n7}O(CH_2)_{n8}$, $-(CH_2)_{n7}O(CR_{a3}R_{b3})_{n8}$, $-(CR_{a3}R_{b3})_{n7}S(CH_2)_{n8}$, $-(CH_2)_{n7}S(CR_{a3}R_{b3})_{n8}$, $-(CR_{a3}R_{b3})_{n7}(CH_2)_{n8}NR_{c3}$, $-(CH_2)_{n7}NR_{a3}(CR_{b3}R_{c3})_{n8}$, $-(CH_2)_{n7}C(O)(CR_{a3}R_{b3})_{n8}$, $-(CH_2)_{n7}NR_{a3}C(O)(CR_{a3}R_{b3})_{n8}$, $-(CH_2)_{n7}P(O)R_{a3}$, $-(CH_2)_{n7}S(O)_{m4}$, $-(CH_2)_{n7}S(O)_{m4}NR_{a3}$, $-(CH_2)_{n7}NR_{a3}S(O)_{m4}$ и $-(CH_2)_{n7}C(O)NR_{a3}$;

каждый из R_{a3} , R_{b3} и R_{c3} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, амина, нитро, гидроксид, циано, оксо, тиоксо, карбокси, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксилалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, и необязательно может быть дополнительно замещен;

или любые два из R_{a3} , R_{b3} и R_{c3} соединены с образованием циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила и необязательно могут быть дополнительно замещены;

каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, амина, нитро, гидроксид, карбокси, циано, алкила, дейтерированного алкила,

галогеналкила, гидроксиалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, и необязательно может быть дополнительно замещен;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, нитро, гидрокси, циано, оксо, тиоксо, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, и необязательно может быть дополнительно замещен;

каждый из R_m , R_{m1} , R_{m2} и R_{m3} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, нитро, гидрокси, циано, оксо, тиоксо, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, и необязательно может быть дополнительно замещен;

M_1 выбран из группы, состоящей из O, S, N, C, $(CH)_{n9}$, $(CH_2)_{n9}O$, $(CH_2)_{n9}S$, $(CH_2)_{n9}NH$ и $(CH_2)_{n9}$;

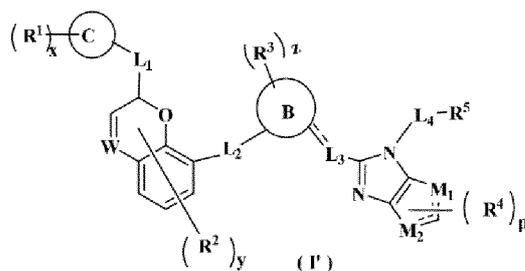
M_2 выбран из группы, состоящей из O, S, N, C, $(CH)_{n10}$, $(CH_2)_{n10}O$, $(CH_2)_{n10}S$, $(CH_2)_{n10}NH$ и $(CH_2)_{n10}$;

p представляет собой целое число от 0 до 4;

каждый из $n7 - n10$ независимо представляет собой целое число от 0 до 3;

$m4$ представляет собой целое число от 0 до 2.

В некоторых дополнительных предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение дополнительно представлено общей формулой (I'):



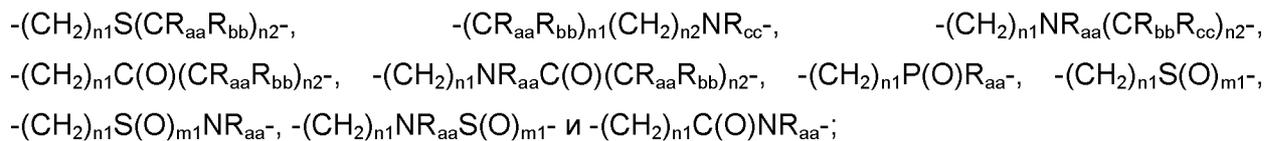
при этом  представляет собой одинарную связь или двойную связь;

кольцо В выбрано из группы, состоящей из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила может быть необязательно дополнительно замещен;

или кольцо В отсутствует;

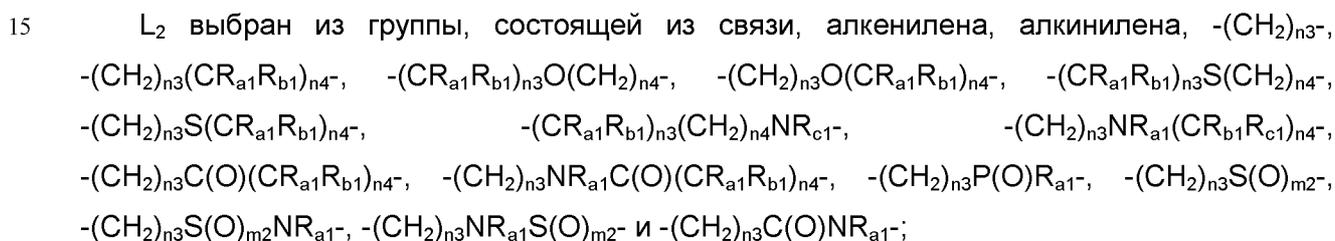
кольцо С выбрано из арила или гетероарила, предпочтительно фенила или пиридинила;

L_1 выбран из группы, состоящей из связи, алкенилена, алкинилена, $-(CH_2)_{n1}-$, $-(CH_2)_{n1}(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$, $-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}O(CH_2)_{n2}-$, $-(CH_2)_{n1}O(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$, $-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}S(CH_2)_{n2}-$,



каждый из R_{aa} , R_{bb} и R_{cc} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, нитро, гидроксид, циано, карбокси, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксидалкила, алкокси, галогеналкокси, дейтерированного алкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из amino, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксидалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила может быть необязательно дополнительно замещен;

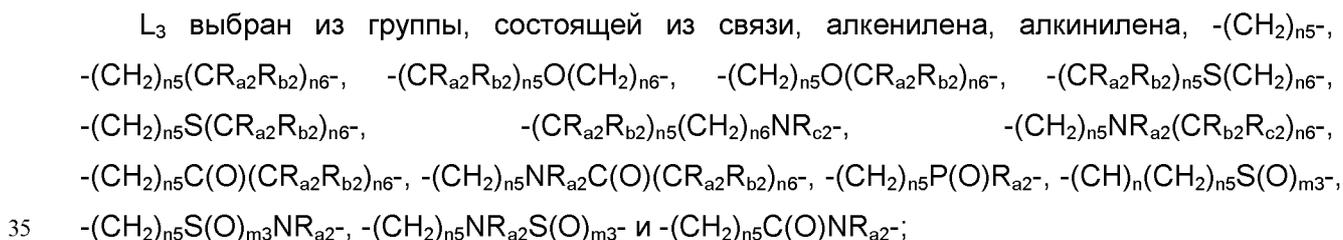
или любые два из R_{aa} , R_{bb} и R_{cc} соединены с образованием циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила может быть необязательно дополнительно замещен;



каждый из R_{a1} , R_{b1} и R_{c1} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, нитро, гидроксид, циано, карбокси, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксидалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из amino, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксидалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила может быть необязательно дополнительно замещен;

или R_{a1} отсутствует;

или любые два из R_{a1} , R_{b1} и R_{c1} соединены с образованием циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила может быть необязательно дополнительно замещен;



каждый из R_{a2} , R_{b2} и R_{c2} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, нитро, гидроксид, циано, оксо, тиоксо, карбокси, алкила,

дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из amino, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила может быть необязательно дополнительно замещен;

или R_{a2} отсутствует;

W выбран из CR_m или N ;

R_m выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, нитро, гидрокси, циано, оксо, тиоксо, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, и необязательно может быть дополнительно замещен;

L_4 выбран из группы, состоящей из связи, $-(CH_2)_{n7}$, $-(CH_2)_{n7}(CR_{a3}R_{b3})_{n8}$, $-(CR_{a3}R_{b3})_{n7}O(CH_2)_{n8}$, $-(CH_2)_{n7}O(CR_{a3}R_{b3})_{n8}$, $-(CR_{a3}R_{b3})_{n7}S(CH_2)_{n8}$, $-(CH_2)_{n7}S(CR_{a3}R_{b3})_{n8}$, $-(CR_{a3}R_{b3})_{n7}(CH_2)_{n8}NR_{c3}$, $-(CH_2)_{n7}NR_{a3}(CR_{b3}R_{c3})_{n8}$, $-(CH_2)_{n7}C(O)(CR_{a3}R_{b3})_{n8}$, $-(CH_2)_{n7}NR_{a3}C(O)(CR_{a3}R_{b3})_{n8}$, $-(CH_2)_{n7}P(O)R_{a3}$, $-(CH_2)_{n7}S(O)_{m4}$, $-(CH_2)_{n7}S(O)_{m4}NR_{a3}$, $-(CH_2)_{n7}NR_{a3}S(O)_{m4}$ и $-(CH_2)_{n7}C(O)NR_{a3}$;

каждый из R_{a3} , R_{b3} и R_{c3} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, нитро, гидрокси, циано, оксо, тиоксо, карбокси, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, и необязательно может быть дополнительно замещен;

или любые два из R_{a3} , R_{b3} и R_{c3} соединены с образованием циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила и необязательно могут быть дополнительно замещены;

каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, нитро, гидрокси, циано, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, алкокси, галогеналкокси, дейтерированного алкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{aa}$ и $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}$, где каждый из amino, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила может быть необязательно дополнительно замещен;

или любые два R^1 соединены с образованием циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила может быть необязательно дополнительно замещен;

или R^1 и L_1 соединены с образованием циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила может быть необязательно дополнительно замещен;

каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, 5 амино, нитро, гидрокси, циано, оксо, тиоксо, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксилалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из амино, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксилалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, 10 арила и гетероарила может быть необязательно дополнительно замещен;

или любые два R^2 соединены с образованием циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила может быть необязательно дополнительно замещен;

или R^2 и L_1 соединены с образованием циклоалкила, гетероциклила, арила или 15 гетероарила, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила может быть необязательно дополнительно замещен;

или R^2 и L_2 соединены с образованием циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила может быть необязательно дополнительно замещен;

или R^2 и R^3 соединены с образованием циклоалкила, гетероциклила, арила или 20 гетероарила, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила может быть необязательно дополнительно замещен;

каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, 25 амино, нитро, гидрокси, циано, тиола, оксо, тиоксо, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксилалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из амино, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксилалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила может быть необязательно дополнительно замещен;

или любые два R^3 соединены с образованием циклоалкила, гетероциклила, арила или 30 гетероарила, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила может быть необязательно дополнительно замещен;

или R^3 и L_2 соединены с образованием циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила может быть 35 необязательно дополнительно замещен;

или R^3 и L_3 соединены с образованием циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила может быть

необязательно дополнительно замещен;

каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, оксо, amino, нитро, гидроксид, карбокси, циано, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксидалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, и необязательно может быть дополнительно замещен;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, нитро, гидроксид, циано, оксо, тиоксо, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксидалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, и необязательно может быть дополнительно замещен;

M_1 выбран из группы, состоящей из O, S, N, C, $(CH)_{n9}$, $(CH_2)_{n9}O$, $(CH_2)_{n9}S$, $(CH_2)_{n9}NH$ и $(CH_2)_{n9}$;

M_2 выбран из группы, состоящей из O, S, N, C, $(CH)_{n10}$, $(CH_2)_{n10}O$, $(CH_2)_{n10}S$, $(CH_2)_{n10}NH$ и $(CH_2)_{n10}$;

x представляет собой целое число от 0 до 12;

y представляет собой целое число от 0 до 12;

z представляет собой целое число от 0 до 12;

r представляет собой целое число от 0 до 4;

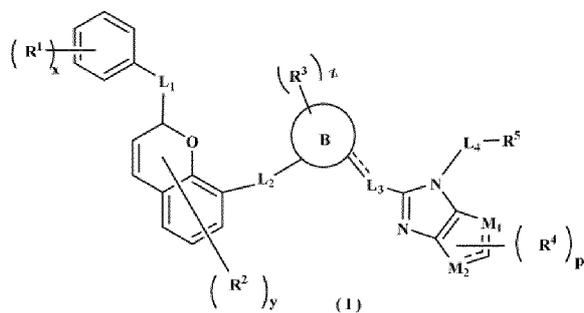
каждый из $n_1 - n_6$ представляет собой целое число от 0 до 3; и

каждый из $n_7 - n_{10}$ представляет собой целое число от 0 до 3;

каждый из $m_1 - m_3$ представляет собой целое число от 0 до 2;

m_4 представляет собой целое число от 0 до 2.

В некоторых дополнительных предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение дополнительно представлено общей формулой (I):



при этом R^1 , R^2 , R^3 , L_1 , L_2 , L_3 , x, y, z и кольцо В являются такими, как определено выше;

L_4 выбран из группы, состоящей из связи, $-(CH_2)_{n7}$, $-(CH_2)_{n7}(CR_{a3}R_{b3})_{n8}$, $-(CR_{a3}R_{b3})_{n7}O(CH_2)_{n8}$, $-(CH_2)_{n7}O(CR_{a3}R_{b3})_{n8}$, $-(CR_{a3}R_{b3})_{n7}S(CH_2)_{n8}$, $-(CH_2)_{n7}S(CR_{a3}R_{b3})_{n8}$, $-(CR_{a3}R_{b3})_{n7}(CH_2)_{n8}NR_{c3}$, $-(CH_2)_{n7}NR_{a3}(CR_{b3}R_{c3})_{n8}$, $-(CH_2)_{n7}C(O)(CR_{a3}R_{b3})_{n8}$, $-(CH_2)_{n7}NR_{a3}C(O)(CR_{a3}R_{b3})_{n8}$, $-(CH_2)_{n7}P(O)R_{a3}$, $-(CH_2)_{n7}S(O)_{m4}$, $-(CH_2)_{n7}S(O)_{m4}NR_{a3}$, $-(CH_2)_{n7}NR_{a3}S(O)_{m4}$ и $-(CH_2)_{n7}C(O)NR_{a3}$;

каждый из R_{a3} , R_{b3} и R_{c3} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, нитро, гидроксид, циано, оксо, тиоксо, карбокси, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксидалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, и необязательно может быть дополнительно замещен;

или любые два из R_{a3} , R_{b3} и R_{c3} соединены с образованием циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила и необязательно могут быть дополнительно замещены;

каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, нитро, гидроксид, карбокси, циано, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксидалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, и необязательно может быть дополнительно замещен;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, нитро, гидроксид, циано, оксо, тиоксо, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксидалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, и необязательно может быть дополнительно замещен;

M_1 выбран из группы, состоящей из O, S, N, C, $(CH)_{n9}$, $(CH_2)_{n9}O$, $(CH_2)_{n9}S$, $(CH_2)_{n9}NH$ и $(CH_2)_{n9}$;

M_2 выбран из группы, состоящей из O, S, N, C, $(CH)_{n10}$, $(CH_2)_{n10}O$, $(CH_2)_{n10}S$, $(CH_2)_{n10}NH$ и $(CH_2)_{n10}$;

r представляет собой целое число от 0 до 4;

каждый из $n7 - n10$ представляет собой целое число от 0 до 3;

$m4$ представляет собой целое число от 0 до 2.

В некоторых дополнительных предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях вышеуказанных общих формул (I-A), (I'), (I'') и (I):

кольцо В выбрано из группы, состоящей из C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-14} арила и 5-14-членного гетероарила;

предпочтительно C_{3-8} циклоалкила, 4-12-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила;

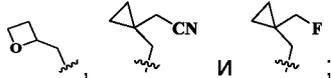
более предпочтительно C_{5-8} циклоалкила, 5-10-членного гетероциклила, содержащего 1 - 3 атома азота, атома кислорода или атома серы, C_{6-8} арила и 5-10-членного гетероарила, содержащего 1 - 3 атома азота, атома кислорода или атома серы; более предпочтительно 5-10-членного гетероциклила, содержащего атомы азота; наиболее предпочтительно пиперидинила и пиперазинила.

В некоторых дополнительных предпочтительных вариантах осуществления

дейтерированного C₁₋₆алкокси и C₁₋₆галогеналкокси, предпочтительно водорода, дейтерия, фтора, хлора, циано, C₁₋₃алкила, дейтерированного C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃алкокси, дейтерированного C₁₋₃алкокси и C₁₋₃галогеналкокси, более предпочтительно водорода и дейтерия;

5 каждый R⁴ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, фтора, хлора, циано, карбокси, C₁₋₆алкила, дейтерированного C₁₋₆алкила и C₁₋₆галогеналкила, предпочтительно карбокси;

R⁵ выбран из группы, состоящей из C₁₋₆алкила, дейтерированного C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆гидроксиалкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси, C₃₋₈циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C₆₋₁₀арила и 5-10-членного гетероарила, необязательно дополнительно замещенных одним или более заместителями, выбранными из галогена, C₁₋₆алкила, дейтерированного C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆гидроксиалкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси, C₃₋₈циклоалкила и 3-8-членного гетероциклила, предпочтительно C₁₋₆алкила, дейтерированного C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₃₋₈циклоалкила и 3-8-членного гетероциклила, необязательно дополнительно замещенных одним или более заместителями, выбранными из галогена, C₁₋₆алкила, дейтерированного C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₃₋₈циклоалкила и 3-8-членного

гетероциклила, более предпочтительно  ;

каждый из L₁ и L₂ независимо выбран из связи или -(CH₂)_{n1}-, предпочтительно связи;

20 L₃ выбран из связи или -(CH₂)_{n1}-, предпочтительно -CH₂-;

L₄ выбран из связи или -(CH₂)_{n7}-, предпочтительно связи или -CH₂-;

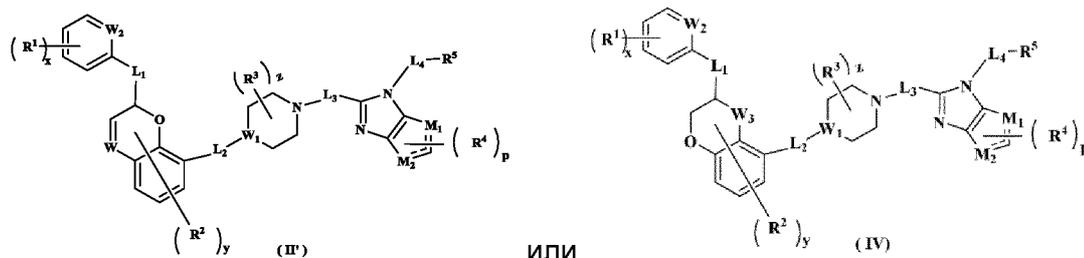
M₁ выбран из группы, состоящей из N, C и (CH)_{n9};

M₂ выбран из группы, состоящей из N, C и (CH)_{n10};

каждый из n₉ или n₁₀ независимо представляет собой целое число от 0 до 2;

25 x, y и z являются такими, как определено выше.

В некоторых дополнительных предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение дополнительно представлено общими формулами (II') и (IV):



30 при этом W₁ выбран из CH или N;

W₂ выбран из CR_{m5} или N;

каждый R¹ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, фтора,

хлора, циано, C₁₋₆алкила, дейтерированного C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкокси, дейтерированного C₁₋₆алкокси и C₁₋₆галогеналкокси;

каждый R² независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, фтора, хлора, циано, C₁₋₆алкила, дейтерированного C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкокси и C₁₋₆галогеналкокси;

каждый R³ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, фтора, метила, дейтерированного метила и галогенметила;

R_{m5} выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, фтора, хлора, циано, C₁₋₆алкила, дейтерированного C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкокси, дейтерированного C₁₋₆алкокси и C₁₋₆галогеналкокси, предпочтительно водорода, дейтерия, фтора, хлора, циано, C₁₋₃алкила, дейтерированного C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃алкокси, дейтерированного C₁₋₃алкокси и C₁₋₃галогеналкокси, более предпочтительно водорода и дейтерия;

каждый R⁴ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, фтора, хлора, циано, оксо, C₁₋₆карбоксо, C₁₋₆алкила, дейтерированного C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила и 5-6-членного гетероарила, содержащего 1 - 4 атома азота, атома кислорода или атома серы, где C₁₋₆карбоксо или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1 - 4 атома азота, атома кислорода или атома серы, необязательно дополнительно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, галогена, циано, дейтерированного C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкокси, дейтерированного C₁₋₆алкокси и C₁₋₆галогеналкокси, предпочтительно карбоксо и -C(O)OCH₃;

R⁵ выбран из группы, состоящей из C₁₋₆алкила, дейтерированного C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆гидроксиалкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси, C₃₋₈циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C₆₋₁₀арила и 5-10-членного гетероарила, необязательно дополнительно замещенных одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила, дейтерированного C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆гидроксиалкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси, C₁₋₆цианоалкила, C₃₋₈циклоалкила и 3-8-членного гетероциклила, предпочтительно C₁₋₆алкила, дейтерированного C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₃₋₈циклоалкила и 3-8-членного гетероциклила, необязательно дополнительно замещенных одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила, дейтерированного C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆цианоалкила, C₃₋₈циклоалкила и 3-8-членного гетероциклила;

каждый из L₁ и L₂ независимо выбран из связи или -(CH₂)_{n1}-, предпочтительно связи;

L₃ выбран из связи или -(CH₂)_{n1}-, предпочтительно -CH₂-;

L₄ выбран из связи или -(CH₂)_{n7}-, предпочтительно связи или -CH₂-;

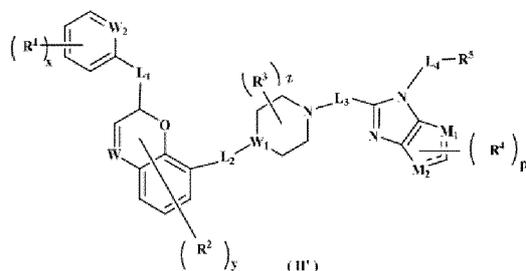
M₁ выбран из группы, состоящей из N, NH, O, S, C и (CH)_{n9};

M₂ выбран из группы, состоящей из N, NH, O, S, C и (CH)_{n10};

каждый из n_9 или n_{10} независимо представляет собой целое число от 0 до 2;

x , y и z являются такими, как определено выше.

В некоторых дополнительных предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение дополнительно представлено общей формулой (II'):



при этом W_1 выбран из CH или N;

W_2 выбран из CR_{m5} или N;

каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, фтора, хлора, циано, C_{1-6} алкила, дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, дейтерированного C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, $-C(O)R_{aa}$ и $-C(O)NR_{aa}R_{bb}$;

каждый из R_{aa} и R_{bb} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, C_{1-6} алкила, дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила;

каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, фтора, хлора, циано, C_{1-6} алкила, дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, фтора, метила, дейтерированного метила и галогенметила;

R_{m5} выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, фтора, хлора, циано, C_{1-6} алкила, дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, дейтерированного C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси, предпочтительно водорода, дейтерия, фтора, хлора, циано, C_{1-3} алкила, дейтерированного C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, дейтерированного C_{1-3} алкокси и C_{1-3} галогеналкокси, более предпочтительно водорода и дейтерия;

каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, фтора, хлора, циано, оксо, C_{1-6} карбоксо, C_{1-6} алкила, дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и замещенного или незамещенного 5-6-членного гетероарила, где C_{1-6} карбоксо необязательно дополнительно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена или C_{1-6} алкила, предпочтительно карбоксо и $-C(O)OCH_3$;

R^5 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, необязательно

дополнительно замещенных одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила, дейтерированного C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆гидроксиалкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси, C₁₋₆цианоалкила, C₃₋₈циклоалкила и 3-8-членного гетероциклила, предпочтительно C₁₋₆алкила, дейтерированного C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₃₋₈циклоалкила и 3-8-членного гетероциклила, необязательно дополнительно замещенных одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила, дейтерированного C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆цианоалкила, C₃₋₈циклоалкила и 3-8-членного гетероциклила;

каждый из L₁ и L₂ независимо выбран из связи или -(CH₂)_{n1}-, предпочтительно связи;

L₃ выбран из связи или -(CH₂)_{n1}-, предпочтительно -CH₂-;

L₄ выбран из связи или -(CH₂)_{n7}-, предпочтительно связи или -CH₂-;

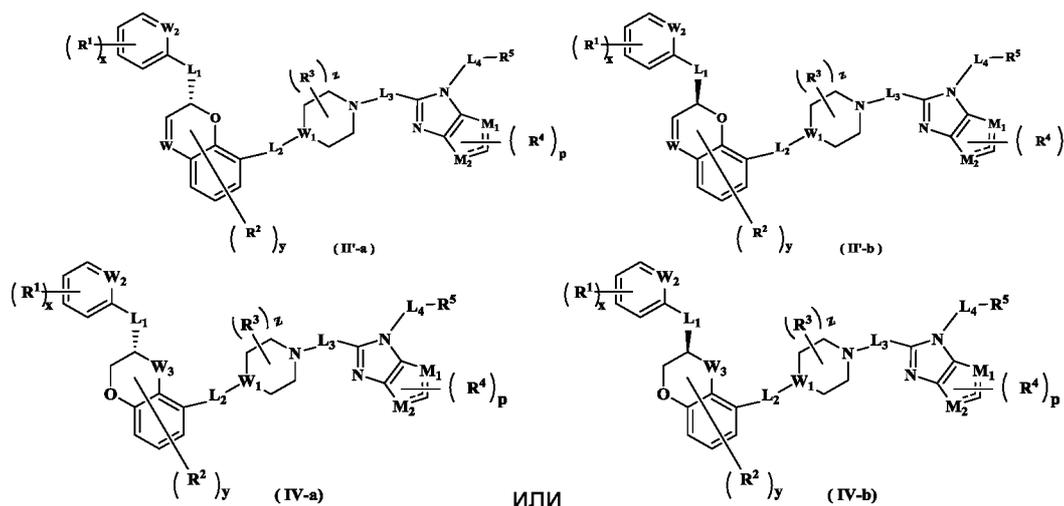
M₁ выбран из группы, состоящей из N, NH, O, S, C и (CH)_{n9};

M₂ выбран из группы, состоящей из N, NH, O, S, C и (CH)_{n10};

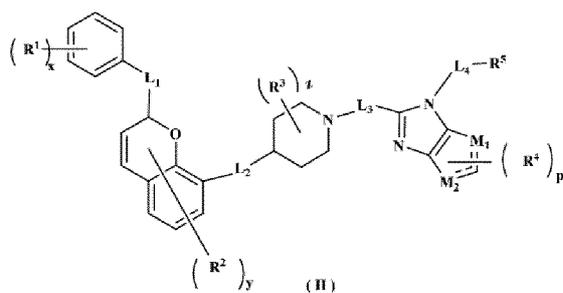
каждый из n₉ или n₁₀ независимо представляет собой целое число от 0 до 2.

В некоторых дополнительных предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения каждый из R_{aa} и R_{bb} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, C₁₋₃алкила, дейтерированного C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃гидроксиалкила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃галогеналкокси, C₃₋₆циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, C₆₋₁₀арила и 5-6-членного гетероарила.

В некоторых дополнительных предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение дополнительно представлено следующими общими формулами:



В некоторых дополнительных предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение дополнительно представлено общей формулой (II):



при этом каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, нитро, гидроксид, циано, оксо, C_{1-6} -алкила, дейтерированного C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила, C_{1-6} -гидроксиалкила, C_{1-6} -алкокси, дейтерированного C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -галогеналкокси, C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила, C_{3-8} -циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-10} -арила и 5-10-членного гетероарила, необязательно дополнительно замещенных одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, amino, нитро, гидроксид, циано, оксо, C_{1-6} -алкила, дейтерированного C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила, C_{1-6} -гидроксиалкила, C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -галогеналкокси, C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила, C_{3-8} -циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-10} -арила и 5-10-членного гетероарила;

или любые два R^1 соединены с образованием C_{3-8} -циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-10} -арила и 5-10-членного гетероарила, где каждый из C_{3-8} -циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-10} -арила и 5-10-членного гетероарила необязательно дополнительно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, amino, нитро, гидроксид, циано, оксо, C_{1-6} -алкила, дейтерированного C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила, C_{1-6} -гидроксиалкила, C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -галогеналкокси, C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила, C_{3-8} -циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-10} -арила и 5-10-членного гетероарила;

или каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, нитро, гидроксид, циано, оксо, C_{1-6} -алкила, дейтерированного C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила, C_{1-6} -гидроксиалкила, C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -галогеналкокси, C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила, C_{3-8} -циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-10} -арила и 5-10-членного гетероарила, необязательно дополнительно замещенных одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, amino, нитро, гидроксид, циано, оксо, C_{1-6} -алкила, дейтерированного C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила, C_{1-6} -гидроксиалкила, C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -галогеналкокси, C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила, C_{3-8} -циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-10} -арила и 5-10-членного гетероарила;

или любые два R^2 соединены с образованием C_{3-8} -циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-10} -арила и 5-10-членного гетероарила, необязательно дополнительно замещенных одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, amino, нитро, гидроксид, циано, оксо, C_{1-6} -алкила, дейтерированного C_{1-6} -алкила,

C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила;

или M_1 выбран из группы, состоящей из O, S, N, C, CN и $(CH)_2$;

или M_2 выбран из группы, состоящей из O, S, N, C, CN и $(CH)_2$;

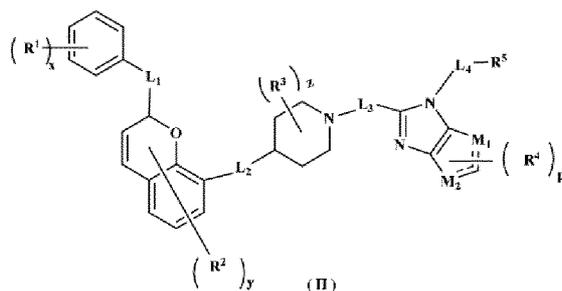
или x равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

5 или y равно 0, 1, 2, 3 или 4;

или z равно 0, 1, 2, 3 или 4;

или p равно 0, 1, 2 или 3.

В некоторых дополнительных предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение дополнительно представлено общей формулой (II):



10 при этом каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, нитро, гидроксид, циано, оксо, C_{1-6} алкила, дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, дейтерированного C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, необязательно дополнительно замещенных одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, amino, нитро, гидроксид, циано, оксо, C_{1-6} алкила, дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила;

20 или любые два R^1 соединены с образованием C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, где каждый из C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила необязательно дополнительно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, amino, нитро, гидроксид, циано, оксо, C_{1-6} алкила, дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила;

30 каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, нитро, гидроксид, циано, оксо, C_{1-6} алкила, дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила;

5-10-членного гетероарила;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, нитро, гидрокси, циано, карбокси, оксо, C_{1-6} алкила, дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, необязательно дополнительно замещенных одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, amino, нитро, гидрокси, циано, оксо, карбокси, C_{1-6} алкила, дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-6} цианоалкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила;

M_1 выбран из группы, состоящей из O, S, N, NH, C, CH и $(CH)_2$;

M_2 выбран из группы, состоящей из O, S, N, NH, C, CH и $(CH)_2$;

x равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

y равно 0, 1, 2, 3 или 4;

z равно 0, 1, 2, 3 или 4;

r равно 0, 1, 2 или 3.

В некоторых дополнительных предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в вышеуказанных общих формулах каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, фтора, хлора, циано, C_{1-6} алкила, дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, дейтерированного C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси, предпочтительно водорода, дейтерия, фтора, хлора, циано, C_{1-3} алкила, дейтерированного C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, дейтерированного C_{1-3} алкокси и C_{1-3} галогеналкокси, более предпочтительно водорода, дейтерия, фтора, хлора, циано, $-OCD_3$ и метокси.

В некоторых дополнительных предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в вышеуказанных общих формулах каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, фтора, хлора, циано, C_{1-6} алкила, дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, дейтерированного C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси, предпочтительно водорода, дейтерия, фтора, хлора, циано, C_{1-3} алкила, дейтерированного C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, дейтерированного C_{1-3} алкокси и C_{1-3} галогеналкокси, более предпочтительно водорода, дейтерия, фтора, хлора и метила.

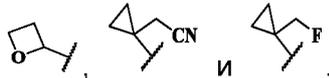
В некоторых дополнительных предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в вышеуказанных общих формулах каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, фтора, метила, дейтерированного метила и галогенметила, предпочтительно водорода и метила.

В некоторых дополнительных предпочтительных вариантах осуществления

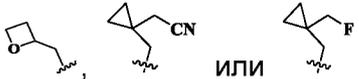
настоящего изобретения в вышеуказанных общих формулах каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, фтора, хлора, циано, карбокси, C_{1-6} алкила, дейтерированного C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила, предпочтительно карбокси.

В некоторых дополнительных предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в вышеуказанных общих формулах R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, фтора, хлора, циано, оксо, C_{1-6} карбокси, C_{1-6} алкила, дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и 5-6-членного гетероарила, содержащего 1 - 4 атома азота, атома кислорода или атома серы, где каждый из C_{1-6} карбокси и 5-6-членного гетероарила, содержащего 1 - 4 атома азота, атома кислорода, необязательно дополнительно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, галогена, циано, дейтерированного C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, дейтерированного C_{1-3} алкокси и C_{1-3} галогеналкокси, предпочтительно карбокси и $-C(O)OCH_3$.

В некоторых дополнительных предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в вышеуказанных общих формулах R^5 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, необязательно дополнительно замещенных одним или более заместителями, выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-6} цианоалкила, C_{3-8} циклоалкила и 3-8-членного гетероциклила, предпочтительно C_{1-3} алкила, дейтерированного C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила и 3-6-членного гетероциклила, необязательно дополнительно замещенных одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-3} алкила, дейтерированного C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} цианоалкила, C_{3-6} циклоалкила и 3-6-членного гетероциклила, более предпочтительно C_{3-6} циклоалкила и 3-6-членного гетероциклила, содержащего 1 - 2 атома азота, атома кислорода или атома серы, необязательно дополнительно замещенных одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-3} алкила, дейтерированного C_{1-3} алкила,

C_{1-3} цианоалкила и C_{1-3} галогеналкила, более предпочтительно  и .

В некоторых дополнительных предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в вышеуказанных общих формулах R^5 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, необязательно дополнительно замещенных одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из

галогена, C₁₋₆алкила, дейтерированного C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆гидроксиалкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси, C₃₋₈циклоалкила и 3-8-членного гетероциклила, предпочтительно C₁₋₃алкила, дейтерированного C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₃₋₆циклоалкила и 3-6-членного гетероциклила, необязательно дополнительно замещенных одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₃алкила, дейтерированного C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₃₋₆циклоалкила и 3-6-членного гетероциклила, более предпочтительно ,

В некоторых дополнительных предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в вышеуказанных общих формулах M₁ выбран из группы, состоящей из N, C и (CH)_{n9}.

В некоторых дополнительных предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в вышеуказанных общих формулах M₂ выбран из группы, состоящей из N, C и (CH)_{n10}.

В некоторых дополнительных предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в вышеуказанных общих формулах каждый из n₉ или n₁₀ независимо представляет собой целое число от 0 до 2.

В некоторых дополнительных предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в вышеуказанных общих формулах каждый из L₁ и L₂ независимо выбран из связи или -(CH₂)_{n11}-, предпочтительно связи.

L₃ выбран из связи или -(CH₂)_{n11}-, предпочтительно -CH₂-.

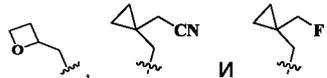
L₄ выбран из связи или -(CH₂)_{n7}-, предпочтительно связи или -CH₂-.

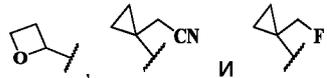
В некоторых дополнительных предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в вышеуказанных общих формулах каждый R¹ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, фтора, хлора, циано, метокси и -OCD₃;

каждый R² независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, фтора и метила;

каждый R³ независимо выбран из водорода или метила;

каждый R⁴ независимо выбран из водорода или карбокси;

R⁵ выбран из группы, состоящей из  ;

R⁵ выбран из группы, состоящей из  ;

каждый из L₁ и L₂ независимо выбран из связи; L₃ представляет собой -CH₂-; L₄ представляет собой связь.

В некоторых дополнительных предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения каждый R¹ независимо выбран из группы, состоящей из водорода,

дейтерия, фтора, хлора, циано и метокси;

каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, фтора и метила;

каждый R^3 независимо представляет собой водород;

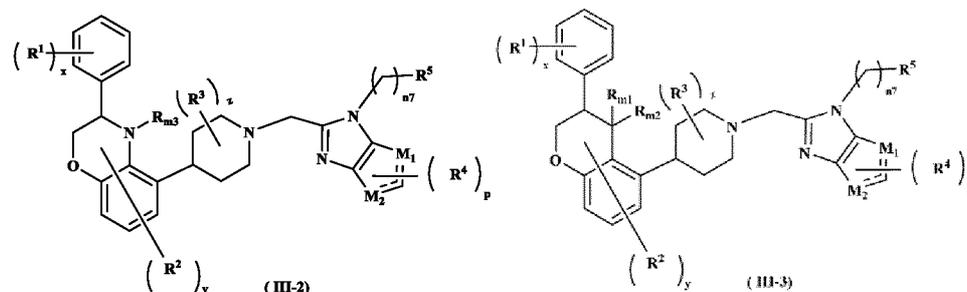
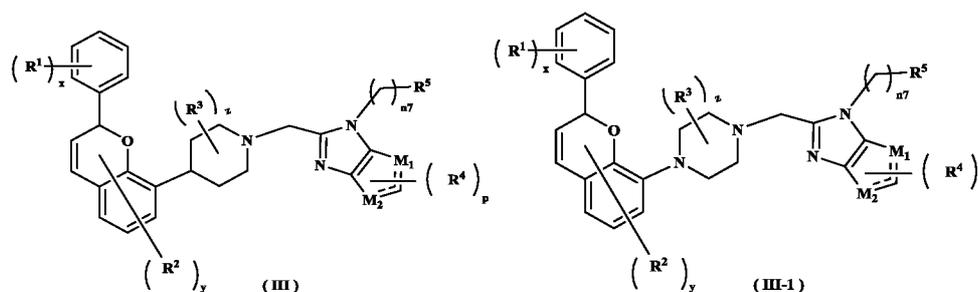
каждый R^4 независимо выбран из водорода или карбокси;

R^5 выбран из  или  ;

R^5 выбран из  или  ;

каждый из L_1 и L_2 независимо представляет собой связь; L_3 представляет собой $-CH_2-$; L_4 представляет собой связь.

В некоторых дополнительных предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение дополнительно представлено общими формулами (III) - (III-3):



при этом каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, фтора, хлора, циано, C_{1-6} алкила, дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, дейтерированного C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, фтора, хлора, циано, C_{1-6} алкила, дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, фтора, метила, дейтерированного метила и галогенметила;

каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, фтора, хлора, циано, карбокси, C_{1-6} алкила, дейтерированного C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

R^5 выбран из C_{3-8} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, необязательно дополнительно замещенных одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, дейтерированного C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

M_1 выбран из группы, состоящей из O, S, N, C, CH и $(CH)_2$;

M_2 выбран из группы, состоящей из O, S, N, C, CH и $(CH)_2$;

n_7 равно 0, 1, 2 или 3;

x равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

y равно 0, 1, 2, 3 или 4;

z равно 0, 1, 2, 3 или 4;

p равно 0, 1, 2 или 3.

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения соединение дополнительно представлено общей формулой (III) - (III-7),

где

каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, фтора, хлора, циано, C_{1-3} алкила, дейтерированного C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, дейтерированного C_{1-3} алкокси и C_{1-3} галогеналкокси;

каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, фтора, хлора, циано, C_{1-3} алкила, дейтерированного C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, дейтерированного C_{1-3} алкокси и C_{1-3} галогеналкокси;

каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия и фтора;

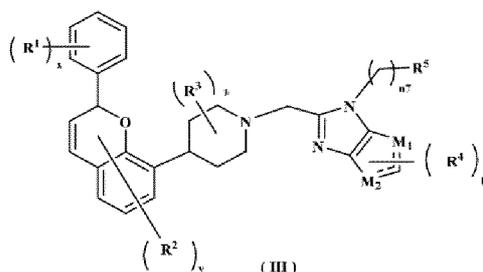
каждый R^4 независимо выбран из 5-6-членного гетероарила, содержащего 1 - 4 атома азота, атома кислорода или атома серы и необязательно дополнительно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, галогена, циано, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила, $-(CH_2)_nCOOH$ и $-(CH_2)_nC(O)OCH_3$;

R^5 выбран из C_{3-6} циклоалкила или 3-6-членного гетероциклила, содержащего 1 - 2 атома азота, атома кислорода или атома серы, необязательно дополнительно замещенных одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-3} алкила, дейтерированного C_{1-3} алкила, C_{1-3} цианоалкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый из M_1 и M_2 независимо выбран из группы, состоящей из N, CH и $(CH)_2$;

n равно 0, 1, 2 или 3.

В некоторых дополнительных предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение дополнительно представлено общей формулой (III):



при этом каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, фтора, хлора, циано, C_{1-6} алкила, дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, дейтерированного C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, фтора, хлора, циано, C_{1-6} алкила, дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия и фтора;

каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, фтора, хлора, циано, карбокси, C_{1-6} алкила, дейтерированного C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

R^5 выбран из C_{3-8} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, необязательно дополнительно замещенных одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, дейтерированного C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

M_1 выбран из группы, состоящей из O, S, N, C, CH и $(CH)_2$;

M_2 выбран из группы, состоящей из O, S, N, C и CH;

n_7 равно 0, 1, 2 или 3;

x равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

y равно 0, 1, 2, 3 или 4;

z равно 0, 1, 2, 3 или 4;

r равно 0, 1, 2 или 3.

В некоторых дополнительных предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения общих формул (III) - (III-7), их стереоизомер или их фармацевтически приемлемая соль характеризуются следующим:

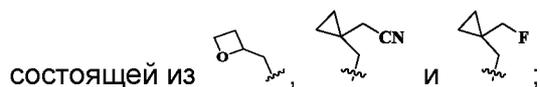
в некоторых вариантах осуществления каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, фтора, хлора, циано, C_{1-3} алкила, дейтерированного C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, дейтерированного C_{1-3} алкокси и C_{1-3} галогеналкокси, предпочтительно водорода, дейтерия, фтора, хлора, циано, метокси и $-OCD_3$;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, фтора, хлора, циано, C_{1-3} алкила, дейтерированного C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} галогеналкокси, предпочтительно водорода, дейтерия, фтора и метила;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, фтора и метила, предпочтительно водорода и метила;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^4 независимо представляет собой карбокси;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^5 независимо выбран из группы,



в некоторых вариантах осуществления x равно 0; в некоторых вариантах осуществления x равно 1; в некоторых вариантах осуществления x равно 2; в некоторых вариантах осуществления x равно 3; в некоторых вариантах осуществления x равно 4; в некоторых вариантах осуществления x равно 5;

в некоторых вариантах осуществления y равно 0; в некоторых вариантах осуществления y равно 1; в некоторых вариантах осуществления y равно 2; в некоторых вариантах осуществления y равно 3;

в некоторых вариантах осуществления z равно 0; в некоторых вариантах осуществления z равно 1; в некоторых вариантах осуществления z равно 2; в некоторых вариантах осуществления z равно 3;

в некоторых вариантах осуществления n_7 равно 0; в некоторых вариантах осуществления n_7 равно 1; в некоторых вариантах осуществления n_7 равно 2;

в некоторых вариантах осуществления p равно 0; в некоторых вариантах осуществления p равно 1; в некоторых вариантах осуществления p равно 2; в некоторых вариантах осуществления p равно 3.

В некоторых дополнительных предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения общих формул (III), их стереоизомер или их фармацевтически приемлемая соль характеризуются следующим:

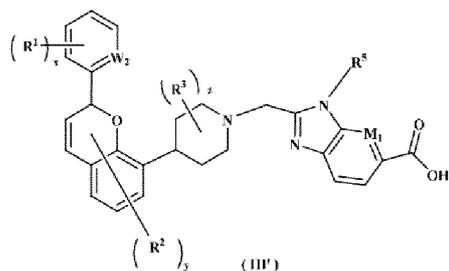
каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, фтора, хлора, циано, C_{1-3} -алкила, дейтерированного C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -галогеналкила, C_{1-3} -алкокси, дейтерированного C_{1-3} -алкокси и C_{1-3} -галогеналкокси;

каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, фтора, хлора, циано, C_{1-3} -алкила, дейтерированного C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -галогеналкила, C_{1-3} -алкокси и C_{1-3} -галогеналкокси;

каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия и фтора;

R^4 представляет собой карбокси.

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения соединение дополнительно представлено общей формулой (III'):



каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, фтора, хлора, циано, C_{1-3} -алкила, дейтерированного C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -галогеналкила, C_{1-3} -алкокси,

дейтерированного C₁₋₃алкокси и C₁₋₃галогеналкокси, предпочтительно водорода, дейтерия, фтора, хлора, метокси и -OCD₃;

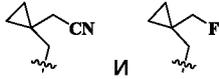
каждый R² независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, фтора, хлора, циано, C₁₋₃алкила, дейтерированного C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃алкокси, дейтерированного C₁₋₃алкокси и C₁₋₃галогеналкокси, предпочтительно водорода, дейтерия, фтора, хлора и метила;

каждый R³ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия и фтора, предпочтительно водорода;

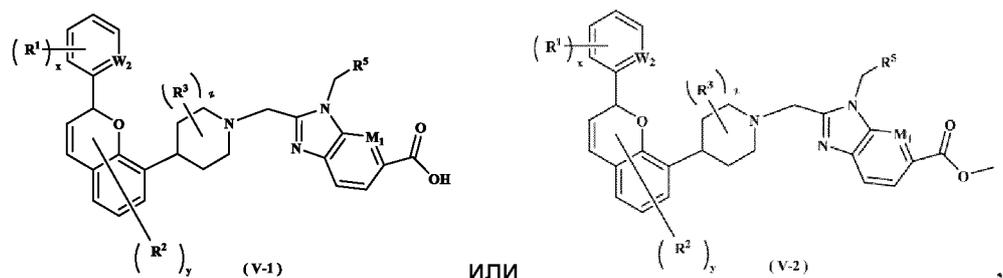
M₁ выбран из N или CH, предпочтительно N;

W₂ выбран из N или CH, предпочтительно CH;

каждый из x, y и z независимо равен 0, 1 или 2;

R⁵ выбран из группы, состоящей из ,  и , предпочтительно .

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения соединение дополнительно представлено общими формулами (V-1) и (V-2):



каждый R¹ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, фтора, хлора, циано, C₁₋₃алкила, дейтерированного C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃алкокси, дейтерированного C₁₋₃алкокси и C₁₋₃галогеналкокси, предпочтительно водорода, дейтерия, фтора, хлора, метокси и -OCD₃;

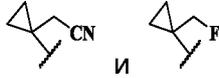
каждый R² независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, фтора, хлора, циано, C₁₋₃алкила, дейтерированного C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃алкокси, дейтерированного C₁₋₃алкокси и C₁₋₃галогеналкокси, предпочтительно водорода, дейтерия, фтора, хлора и метила;

каждый R³ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия и фтора, предпочтительно водорода;

M₁ выбран из N или CH, предпочтительно N;

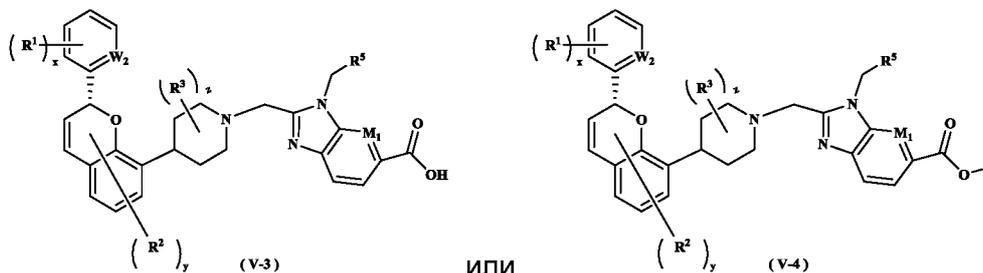
W₂ выбран из N или CH, предпочтительно CH;

каждый из x, y и z независимо равен 0, 1 или 2;

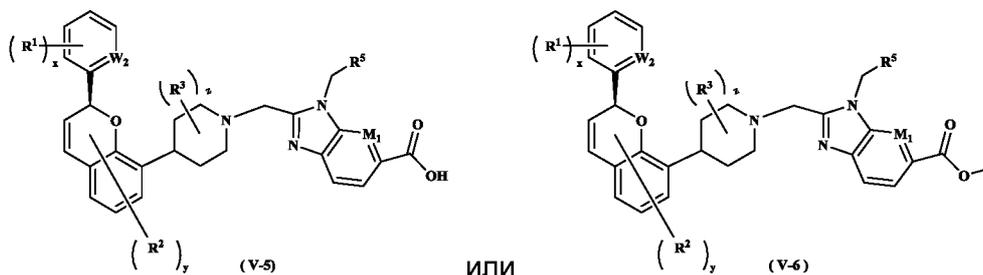
R⁵ выбран из группы, состоящей из ,  и , предпочтительно .

более предпочтительно .

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения соединение дополнительно представлено общими формулами (V-3) и (V-4):



В дополнительном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения соединение дополнительно представлено общими формулами (V-5) и (V-6):



Настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективную дозу любого соединения общей формулы, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли и один или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или вспомогательных веществ.

Настоящее изобретение дополнительно относится к применению любого соединения общей формулы, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции для получения лекарственного средства-агониста рецепторов GLP-1.

Настоящее изобретение дополнительно относится к применению любого соединения общей формулы, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли или содержащей их фармацевтической композиции для получения лекарственного средства для лечения заболеваний, связанных с метаболизмом; где заболевания, связанные с метаболизмом, выбраны из заболеваний, связанных с диабетом, ожирением или неалкогольным стеатогепатитом, или других родственных заболеваний, вызываемых диабетом, ожирением или неалкогольным стеатогепатитом.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу лечения заболеваний, связанных с метаболизмом, с помощью соединения общих формул, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли или содержащей их фармацевтической композиции.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения, предупреждения и/или лечения метаболических заболеваний и родственных заболеваний, включающему введение пациенту терапевтической эффективной дозы соединения общей формулы, его

стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли или содержащей их фармацевтической композиции.

В настоящем изобретении предложен способ лечения болезненного состояния путем применения соединения или фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением, где болезненное состояние включает без ограничения состояние, связанное с модулятором рецептора GLP-1.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения заболеваний, связанных с метаболизмом, у млекопитающего, включающему введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемых соли, сложного эфира, пролекарства на его основе, его сольвата, гидрата или производного в соответствии с настоящим изобретением.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Если не указано иное, термины, применяемые в описании и формуле изобретения, имеют значения, описанные ниже.

Термин “алкил” относится к насыщенной алифатической углеводородной группе, которая представляет собой группу с прямой или разветвленной цепью, содержащую 1 - 20 атомов углерода, предпочтительно алкил, содержащий 1 - 8 атомов углерода, более предпочтительно алкил, содержащий 1 - 6 атомов углерода, наиболее предпочтительно алкил, содержащий 1 - 3 атома углерода. Неограничивающие примеры включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, втор-бутил, н-пентил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, н-гексил, 1-этил-2-метилпропил, 1,1,2-триметилпропил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2-этилбутил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 2,3-диметилбутил, н-гептил, 2-метилгексил, 3-метилгексил, 4-метилгексил, 5-метилгексил, 2,3-диметилпентил, 2,4-диметилпентил, 2,2-диметилпентил, 3,3-диметилпентил, 2-этилпентил, 3-этилпентил, н-октил, 2,3-диметилгексил, 2,4-диметилгексил, 2,5-диметилгексил, 2,2-диметилгексил, 3,3-диметилгексил, 4,4-диметилгексил, 2-этилгексил, 3-этилгексил, 4-этилгексил, 2-метил-2-этилпентил, 2-метил-3-этилпентил, н-нонил, 2-метил-2-этилгексил, 2-метил-3-этилгексил, 2,2-диэтилпентил, н-децил, 3,3-диэтилгексил, 2,2-диэтилгексил и их различные разветвленные изомеры. Более предпочтительно алкильная группа представляет собой низший алкил, содержащий 1 - 6 атомов углерода, и неограничивающие примеры включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, втор-бутил, н-пентил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, н-гексил, 1-этил-2-метилпропил, 1,1,2-триметилпропил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2-этилбутил,

2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 2,3-диметилбутил и т. п. Алкильная группа может быть замещенной или незамещенной. Если замещена, группа(-ы)-заместитель(-и) может(могут) осуществлять замещение по любой доступной точке соединения. Группа(-ы)-заместитель(-и) предпочтительно представляет(-ют) собой одну или более групп, независимо выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкилтио, алкиламино, галогена, тиола, гидрокси, нитро, циано, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио, гетероциклилтио, оксо, карбокси и алкоксикарбонила. Алкил по настоящему изобретению предпочтительно выбран из группы, состоящей из метила, этила, изопропила, трет-бутила, галогеналкила, дейтерированного алкила, алкоксизамещенного алкила и гидроксизамещенного алкила.

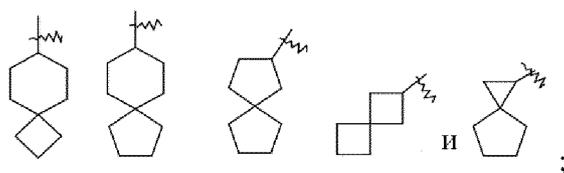
Термин “алкилен” относится к алкилу, в котором один атом водорода дополнительно замещен, например, “метилен” относится к $-\text{CH}_2-$, “этилен” относится к $-(\text{CH}_2)_2-$, “пропилен” относится к $-(\text{CH}_2)_3-$, “бутилен” относится к $-(\text{CH}_2)_4-$ и т. п.

Термин “алкенилен” относится к алкенильной группе, в которой один атом водорода дополнительно замещен, например, “этенилен” относится к $-\text{CH}_2=\text{CH}_2-$, “пропенилен” относится к $-\text{CH}_2=\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ и т. д. Алкениленовая группа может быть замещенной или незамещенной, и если замещена, группа(-ы)-заместитель(-и) предпочтительно представляет(-ют) собой одну или более групп, независимо выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкилтио, алкиламино, галогена, тиола, гидрокси, нитро, циано, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио и гетероциклилтио. Термин “циклоалкил” относится к насыщенной или частично ненасыщенной моноциклической или полициклической углеводородной группе-заместителю, содержащей 3-20 атомов углерода, предпочтительно 3-12 атомов углерода, более предпочтительно 3-8 атомов углерода, более предпочтительно 3-6 атомов углерода. Неограничивающие примеры моноциклического циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогексадиенил, циклогептил, циклогептатриенил, циклооктил и т. п. Полициклический циклоалкил включает циклоалкил, содержащий спирокольцо, конденсированное кольцо или кольцо с мостиковой связью. Циклоалкил предпочтительно представляет собой циклопропил, циклобутил, циклогексил, циклопентил и циклогептил.

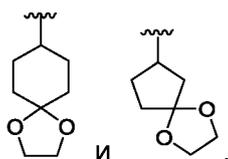
Термин “циклоалкил” относится к насыщенной или частично ненасыщенной моноциклической или полициклической углеводородной группе-заместителю, содержащей 3-20 атомов углерода, предпочтительно 3-12 атомов углерода и более предпочтительно 3-6 атомов углерода. Неограничивающие примеры моноциклического циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил,

циклогексенил, циклогексадиенил, циклогептил, циклогептатриенил, циклооктил и т. п. Полициклический циклоалкил включает циклоалкил, содержащий спирокольцо, конденсированное кольцо или кольцо с мостиковой связью. Циклоалкил предпочтительно представляет собой циклопропил, циклобутил, циклогексил, циклопентил и циклогептил.

- 5 Термин “спироциклоалкил” относится к 5-20-членной полициклической группе с отдельными кольцами, соединенными посредством одного общего атома углерода (называемого спироатомом), где кольца могут содержать одну или более двойных связей, но ни одно из колец не имеет полностью сопряженной системы π-электронов. Спиروциклоалкил предпочтительно представляет собой 6-14-членный спироциклоалкил и
10 более предпочтительно 7-10-членный спироциклоалкил. В соответствии с количеством спироатомов, общих среди колец, спироциклоалкил может быть подразделен на моноспироциклоалкил, диспироциклоалкил или полиспироциклоалкил, и спироциклоалкил предпочтительно представляет собой моноспироциклоалкил или диспироциклоалкил и
15 более предпочтительно 4-членный/4-членный, 4-членный/5-членный, 4-членный/6-членный, 5-членный/5-членный или 5-членный/6-членный моноспироциклоалкил. Неограничивающие примеры спироциклоалкила включают:

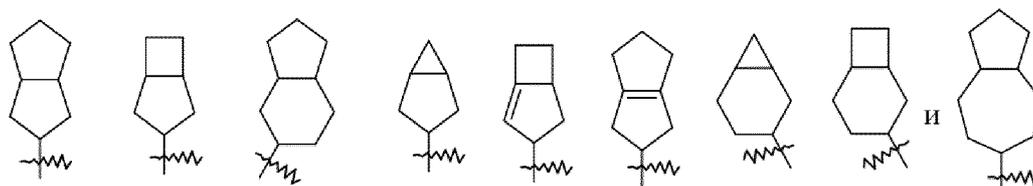


- а также включают спироциклоалкил, в котором циклоалкил и гетероцикл соединены посредством одного спироатомы, неограничивающие примеры таких спироциклоалкилов
20 включают:

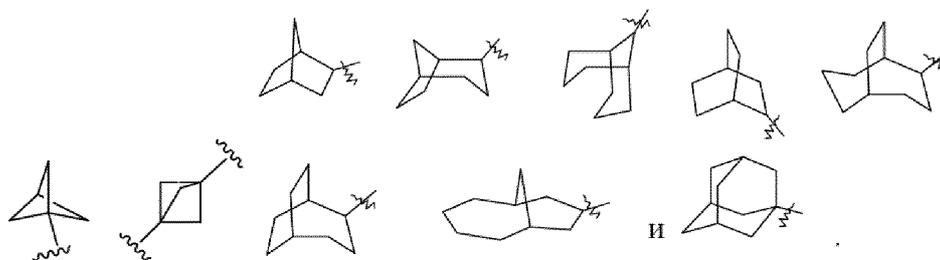


- Термин “конденсированный циклоалкил” относится к 5-20-членной полностью углеродной полициклической группе, где каждое кольцо в системе содержит общую смежную пару атомов углерода с другим кольцом, где одно или более колец могут
25 содержать одну или более двойных связей, но ни одно из колец не имеет полностью сопряженной системы π-электронов. Конденсированный циклоалкил предпочтительно представляет собой 6-14-членный конденсированный циклоалкил и более предпочтительно 7-10-членный конденсированный циклоалкил. В соответствии с количеством колец с определенным числом членов конденсированный циклоалкил может
30 быть подразделен на бициклический, трициклический, тетрациклический или полициклический конденсированный циклоалкил, и конденсированный циклоалкил предпочтительно представляет собой бициклический или трициклический

конденсированный циклоалкил и более предпочтительно 5-членный/5-членный или 5-членный/6-членный бициклический конденсированный циклоалкил. Неограничивающие примеры конденсированного циклоалкила включают:



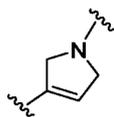
- 5 Термин “мостиковый циклоалкил” относится к 5-20-членной полностью углеродной полициклической группе, где каждые два кольца в системе содержат два общих не соединенных друг с другом атома углерода, где кольца могут содержать одну или более двойных связей, но ни одно из колец не имеет полностью сопряженной системы π-электронов. Мостиковый циклоалкил предпочтительно представляет собой
- 10 6-14-членный мостиковый циклоалкил и более предпочтительно 7-10-членный мостиковый циклоалкил. В соответствии с количеством колец с определенным числом членов мостиковый циклоалкил может быть подразделен на бициклический, трициклический, тетрациклический или полициклический мостиковый циклоалкил, и мостиковый циклоалкил предпочтительно представляет собой бициклический, трициклический или
- 15 тетрациклический мостиковый циклоалкил и более предпочтительно бициклический или трициклический мостиковый циклоалкил. Неограничивающие примеры мостикового циклоалкила включают:



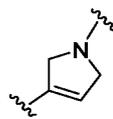
- 20 Циклоалкильное кольцо может быть конденсировано с арильным, гетероарильным или гетероциклическим кольцом, где кольцо, соединенное с исходной структурой, представляет собой циклоалкил. Неограничивающие примеры включают инданил, тетрагидронафтил, бензоциклогептил и т. п. Циклоалкил может быть необязательно замещенным или незамещенным. Если замещен, группа(-ы)-заместитель(-и) предпочтительно представляет(-ют) собой одну или более групп, независимо выбранных
- 25 из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкилтио, алкиламино, галогена, тиола, гидрокси, нитро, циано, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио, гетероциклилтио, оксо, карбокси и алкоксикарбонила.

Термин “гетероциклил” относится к 3-20-членной насыщенной или частично

ненасыщенной моноциклической или полициклической углеводородной группе, где один или более атомов кольца представляют собой гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из N, O и S(O)_m (где m представляет собой целое число от 0 до 2), но исключая -O-O-, -O-S- или -S-S- в кольце, при этом остальные атомы кольца представляют собой атомы углерода. Предпочтительно гетероциклил содержит 3-12 атомов в кольце, где 1 - 4 атома представляют собой гетероатомы; более предпочтительно 3 - 10 атомов в кольце; и более предпочтительно 3-8 атомов в кольце; и еще более предпочтительно 3 - 6 атомов в кольце, где 1 - 2 атома представляют собой гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из N, O и S. Неограничивающие примеры моноциклического гетероциклила включают пирролидинил, азациклобутанил, оксоциклобутанил, оксоциклогексил, имидазолидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, дигидроимидазолил, дигидрофуранил, дигидропиразолил, дигидропирролил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиомолинил, гомопиазинил и пиранил и т.п., и предпочтительно пирролидинил, азациклобутанил, оксоциклобутанил, тетрагидрофуранил, пиразолидинил,



морфолинил, азациклобутанил, оксоциклобутанил, тетрагидрофуранил, пиразолидинил,

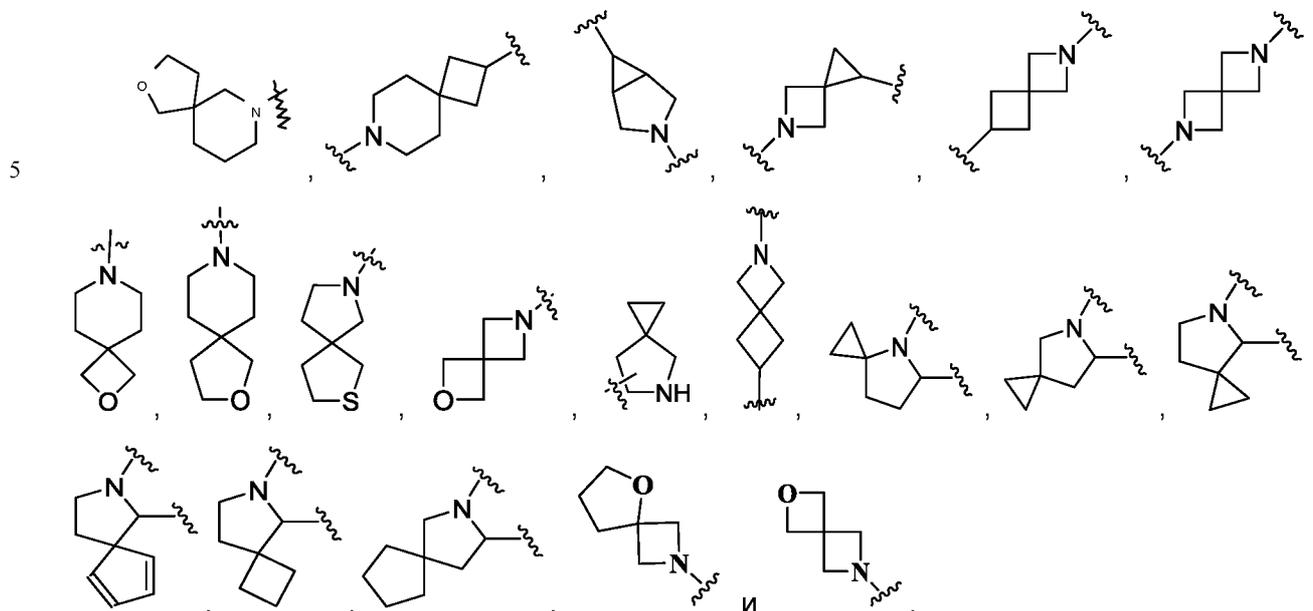


азациклобутанил, оксоциклобутанил, пиперидинил, пиперазинил и пиранил.

Полициклический гетероциклил включает гетероциклил, содержащий спирокольцо, конденсированное кольцо или кольцо с мостиковой связью; где соответствующий гетероциклил, содержащий спирокольцо, конденсированное кольцо или кольцо с мостиковой связью, необязательно связан с другой(-ими) группой(-ами) посредством одинарной связи или дополнительно связан с другим циклоалкилом, гетероциклилом, арилом и гетероарилом посредством любых двух или больше атомов в кольце.

Термин "спирогетероциклил" относится к 5-20-членной полициклической гетероциклильной группе с отдельными кольцами, соединенными посредством одного общего атома (называемого спироатомом), где один или более атомов кольца представляют собой гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из N, O и S(O)_m (где m представляет собой целое число от 0 до 2), при этом остальные атомы кольца представляют собой атомы углерода, причем кольца могут содержать одну или более двойных связей, но ни одно из колец не имеет полностью сопряженной системы π-электронов. Спирогетероциклил предпочтительно представляет собой 6-14-членный спирогетероциклил и более предпочтительно 7-10-членный спирогетероциклил. В соответствии с количеством спироатомов, общих среди колец, спирогетероциклил может быть подразделен на моноспирогетероциклил, диспирогетероциклил или полиспирогетероциклил, и спирогетероциклил предпочтительно представляет собой

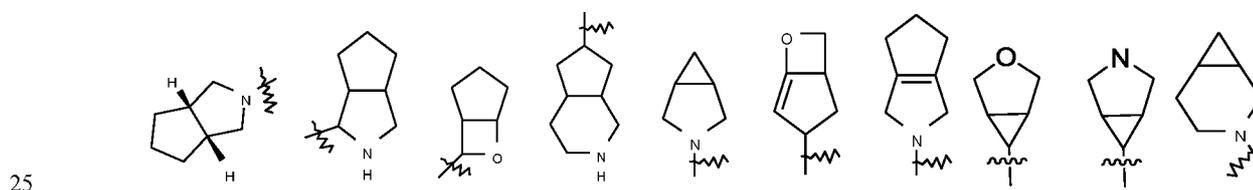
моноспирогетероцикл или диспирогетероцикл и более предпочтительно 4-членный/4-членный, 4-членный/5-членный, 4-членный/6-членный, 5-членный/5-членный или 5-членный/6-членный моноспирогетероцикл. Неограничивающие примеры спирогетероцикла включают:

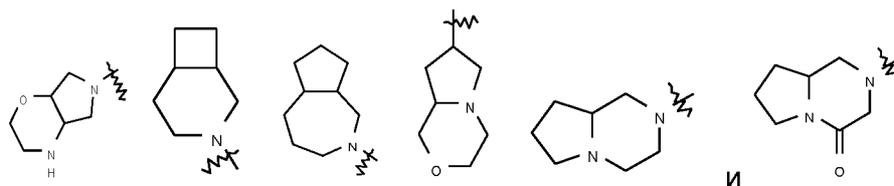


Термин “конденсированный гетероцикл” относится к 5-20-членной полициклической гетероциклической группе, где каждое кольцо в системе содержит общую смежную пару атомов с другим кольцом, где одно или более колец могут содержать одну или более двойных связей, но ни одно из колец не имеет полностью сопряженной системы π-электронов, и при этом один или более атомов кольца представляют собой гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из N, O и S(O)_m (где m представляет собой целое число от 0 до 2), причем остальные атомы кольца представляют собой атомы углерода.

15 Конденсированный гетероцикл предпочтительно представляет собой 6-14-членный конденсированный гетероцикл и более предпочтительно 7-10-членный конденсированный гетероцикл. В соответствии с количеством колец с определенным числом членов конденсированный гетероцикл может быть подразделен на бициклический, трициклический, тетрациклический или полициклический

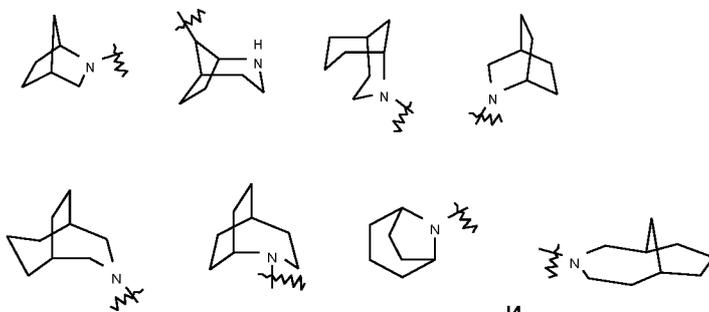
20 конденсированный гетероцикл, и конденсированный гетероцикл предпочтительно представляет собой бициклический или трициклический конденсированный гетероцикл и более предпочтительно 5-членный/5-членный или 5-членный/6-членный бициклический конденсированный гетероцикл. Неограничивающие примеры конденсированного гетероцикла включают:





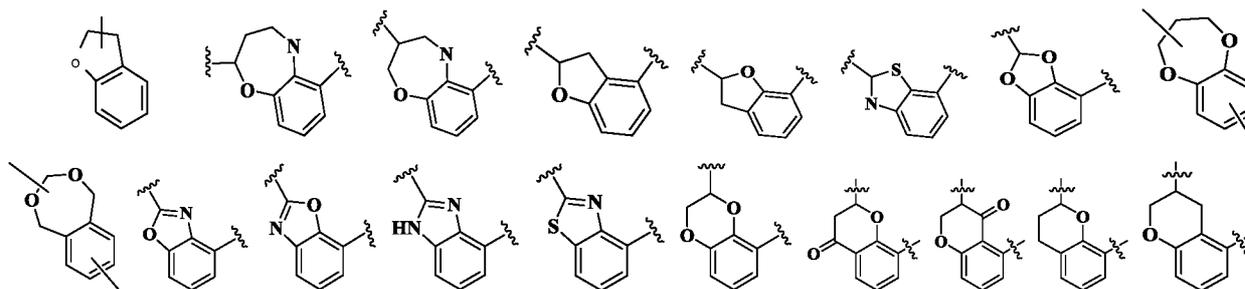
и

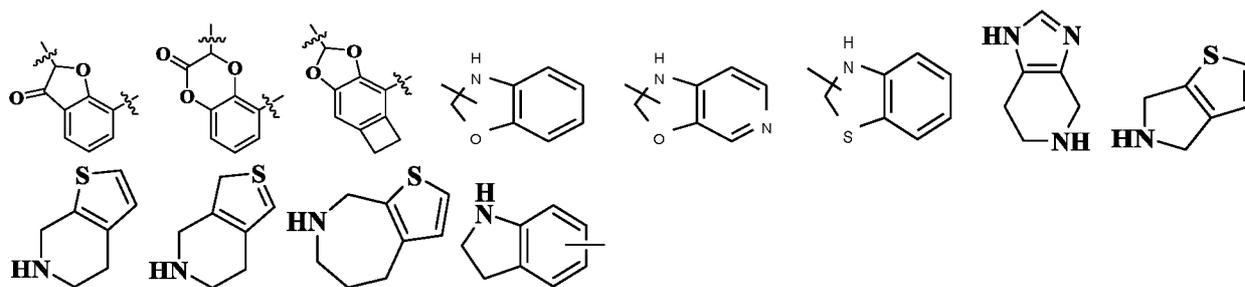
Термин “мостиковый гетероцикл” относится к 5-14-членной полициклической гетероциклической группе, где каждые два кольца в системе содержат два общих не соединенных друг с другом атома, где кольца могут содержать одну или более двойных связей, но ни одно из колец не имеет полностью сопряженной системы π -электронов, и при этом один или более атомов кольца представляют собой гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из N, O и S(O) $_m$ (где m представляет собой целое число от 0 до 2), причем остальные атомы кольца представляют собой атомы углерода. Мостиковый гетероцикл предпочтительно представляет собой 6-14-членный мостиковый гетероцикл и более предпочтительно 7-10-членный мостиковый гетероцикл. В соответствии с количеством колец с определенным числом членов мостиковый гетероцикл может быть разделен на бициклический, трициклический, тетрациклический или полициклический мостиковый гетероцикл, и мостиковый гетероцикл предпочтительно представляет собой бициклический, трициклический или тетрациклический мостиковый гетероцикл и более предпочтительно бициклический или трициклический мостиковый гетероцикл. Неограничивающие примеры мостикового гетероцикла включают



и

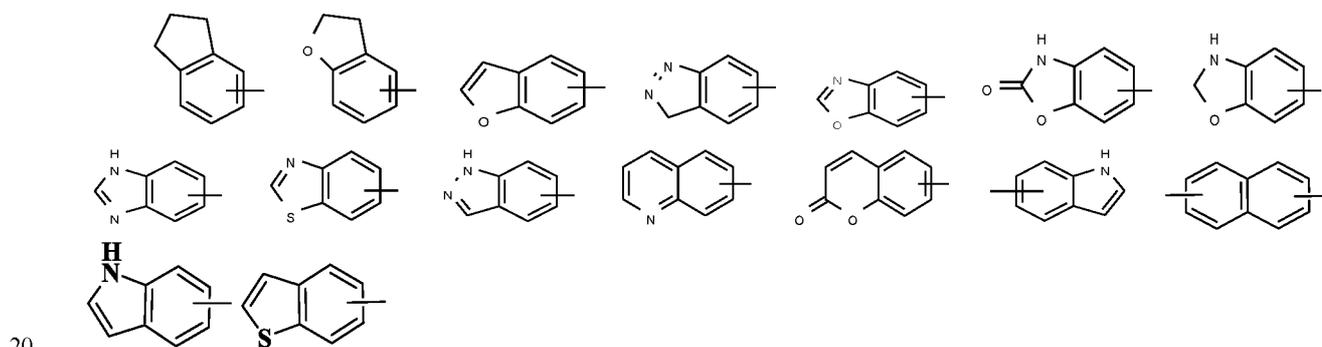
Гетероциклическое кольцо может быть конденсировано с арильным, гетероарильным или циклоалкильным кольцом, где кольцо, соединенное с исходной структурой, представляет собой гетероцикл. Неограничивающие примеры такой системы включают:





Гетероцикл может быть необязательно замещенным или незамещенным. Если замещен, группа(-ы)-заместитель(-и) предпочтительно представляет(-ют) собой одну или более групп, независимо выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкилтио, алкиламино, галогена, тиола, гидроксид, нитро, циано, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио, гетероциклилтио, оксо, карбокси и алкоксикарбонила.

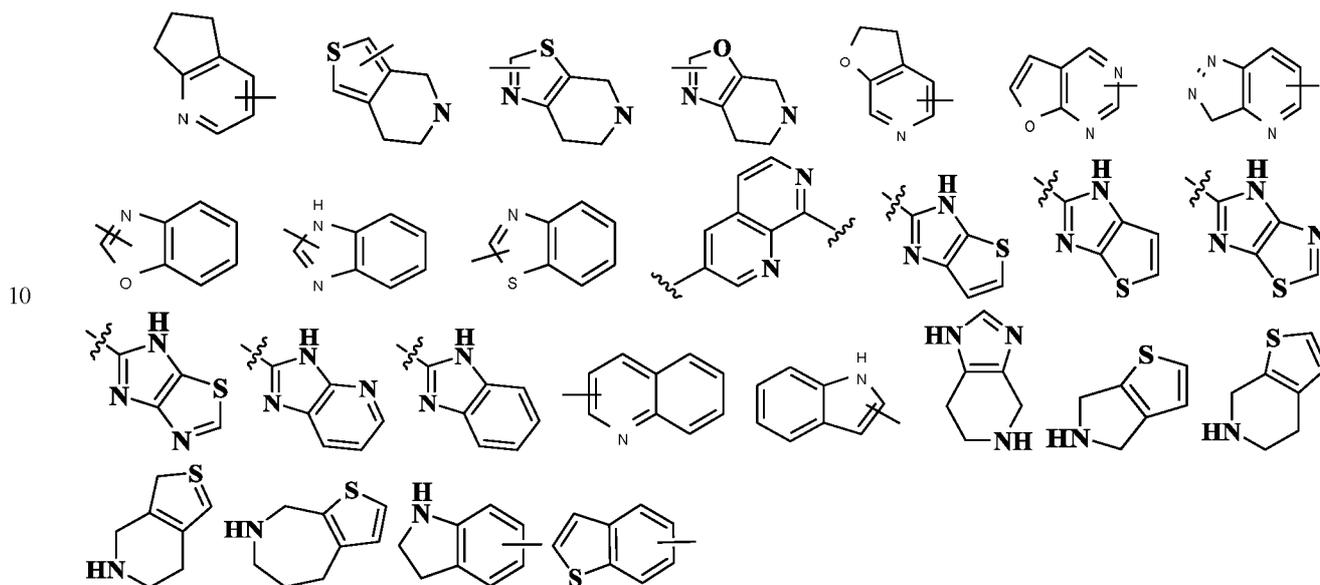
Термин "арил" относится к 6-14-членному полностью углеродному моноциклическому кольцу или полициклическому конденсированному кольцу (т. е. каждое кольцо в системе имеет общую смежную пару атомов углерода с другим кольцом в системе), содержащему сопряженную систему π-электронов, предпочтительно 6-10-членному арилу, более предпочтительно 6-8-членному арилу, например фенилу и нафтилу. Арил более предпочтительно представляет собой фенил. Арильное кольцо может быть конденсировано с гетероарильным, гетероциклическим или циклоалкильным кольцом, где кольцо, соединенное с исходной структурой, представляет собой арильное кольцо. Неограничивающие примеры арила включают:



Арил может быть замещенным или незамещенным. Если замещен, группа(-ы)-заместитель(-и) предпочтительно представляет(-ют) собой одну или более групп, независимо выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкилтио, алкиламино, галогена, тиола, гидроксид, нитро, циано, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио, гетероциклилтио, карбокси и алкоксикарбонила.

Термин "гетероарил" относится к 5-14-членной гетероароматической системе, содержащей 1 - 4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, S и N. Гетероарил предпочтительно представляет собой 5-10-членный гетероарил, более предпочтительно

5-10-членный гетероарил, наиболее предпочтительно 5- или 6-членный гетероарил, например имидазолил, фуранил, тиенил, тиазолил, пиразолил, оксазолил, пирролил, триазолил, тетразолил, пиридил, пиримидинил, тиадиазолил, пиразинил и т.п.; предпочтительно триазолил, тиенил, имидазолил, пиразолил или пиримидинил, тиазолил и более предпочтительно триазолил, пиразолил, тиенил, тиазолил и пиримидинил. Гетероарильное кольцо может быть конденсировано с арильным, гетероциклическим или циклоалкильным кольцом, где кольцо, соединенное с исходной структурой, представляет собой гетероарильное кольцо. Неограничивающие примеры гетероарила включают:



Гетероарил может быть необязательно замещенным или незамещенным. Если замещен, группа(-ы)-заместитель(-и) предпочтительно представляет(-ют) собой одну или более групп, независимо выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкилтио, алкиламино, галогена, тиола, гидрокси, нитро, циано, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио, гетероциклилтио, карбокси и алкоксикарбонила.

Термин "алкокси" относится к группе -O-(алкил) или -O-(незамещенный циклоалкил), где алкил является таким, как определено выше, предпочтительно алкилом, содержащим 1 - 8 атомов углерода, более предпочтительно алкилом, содержащим 1 - 6 атомов углерода, и более предпочтительно алкилом, содержащим 1 - 3 атома углерода. Неограничивающие примеры алкокси включают метокси, этокси, пропокси, бутокси, циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси, циклогексилокси. Алкокси может быть необязательно замещенным или незамещенным. Если замещен, группа(-ы)-заместитель(-и) предпочтительно представляет(-ют) собой одну или более групп, независимо выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкилтио, алкиламино, галогена, тиола, гидрокси, нитро, циано, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио,

гетероциклилтио, карбокси и алкоксикарбонила.

“Алкенил” относится к группе алкеновой цепи, также известной как алкеновая группа, предпочтительно содержащей 2 - 8 атомов углерода, более предпочтительно 2 - 6 атомов углерода и наиболее предпочтительно 2 - 3 атома углерода, например, этенилу, 1-пропенилу, 2-пропенилу, 1-, 2- или 3-бутенилу и т. п. Алкенильная группа может быть дополнительно замещена другой родственной группой, например, алкилом, алкенилом, алкинилом, алкокси, алкилтио, алкиламино, галогеном, тиолом, гидроксигруппой, нитро, циано, циклоалкилом, гетероциклилом, арилом, гетероарилом, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио, гетероциклилтио, карбокси и алкоксикарбонилем.

“Алкинил” относится к группе ($\text{C}\equiv\text{C}$ -), предпочтительно алкиновой группе, содержащей 2 - 8 атомов углерода, более предпочтительно алкиновой группе, содержащей 2 - 6 атомов углерода, и наиболее предпочтительно алкиновой группе, содержащей 2-3 атома углерода. Алкинильная группа может быть дополнительно замещена другой родственной группой, например алкилом, алкенилом, алкинилом, алкокси, алкилтио, алкиламино, галогеном, тиолом, гидроксигруппой, нитро, циано, циклоалкилом, гетероциклилом, арилом, гетероарилом, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио, гетероциклилтио, карбокси и алкоксикарбонилем.

Термин “алкинилен” относится к алкинильной группе, в которой один атом водорода дополнительно замещен, например, “этинилен” относится к группе $-\text{C}\equiv\text{C}-$, “пропинилен” относится к группе $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ и т. д. Алкиниленовая группа может быть замещенной или незамещенной, и если замещена, группа(-ы)-заместитель(-и) предпочтительно представляет(-ют) собой одну или более групп, независимо выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкилтио, алкиламино, галогена, тиола, гидроксигруппы, нитро, циано, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио и гетероциклилтио.

“Галогеналкил” относится к алкильной группе, замещенной одним или более атомами галогена, где алкил является таким, как определено выше.

“Галогеналкокси” относится к алкоксильной группе, замещенной одним или более атомами галогена, где алкокси является таким, как определено выше.

“Гидроксиалкил” относится к алкильной группе, замещенной гидроксильной группой, где алкил является таким, как определено выше.

“ C_{1-6} цианоалкил” относится к группе $-\text{C}_{1-6}$ алкил-CN, например, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ и т. д.

“ C_{1-6} карбокси” относится к группе $-\text{C}_{1-6}$ алкил-COOH.

“Гидроксигруппа” относится к группе -OH.

“Галоген” относится к фтору, хлору, брому или йоду.

“Амино” относится к группе $-\text{NH}_2$.

“Циано” относится к группе-CN.

“Нитро” относится к группе -NO₂.

“Карбокси” относится к группе -C(O)OH.

“ТГФ (англ. THF)” означает тетрагидрофуран.

5 “EtOAc” означает этилацетат.

“MeOH” означает метанол.

“DMFA (англ. DMF)” означает N,N-диметилформаид.

“DIPEA” означает диизопропилэтиламин.

“TFA” означает трифторуксусную кислоту.

10 “MeCN” означает ацетонитрил.

“DMA” означает N,N-диметилацетаид.

“Et₂O” означает диэтиловый эфир.

“ДХЭ (англ. DCE)” означает 1,2-дихлорэтан.

“DIPEA” означает N,N-диизопропилэтиламин.

15 “NBS” означает N-бромсукцинимид.

“NIS” означает N-йодсукцинимид.

“Cbz-Cl” означает бензилхлорформиат.

“Pd₂(dba)₃” означает трис(добензилиденацетон)дипалладий.

“Dppf” означает 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен.

20 “HATU” означает гексафторфосфат

2-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония.

“KHMDS” означает гексаметилдисилазид калия.

“LiHMDS” означает бис(триметилсилил)амид лития.

“MeLi” означает метиллитий.

25 “n-BuLi” означает н-бутиллитий.

“NaBH(OAc)₃” означает триацетоксиборгидрид натрия.

“” представляет собой одинарную связь или двойную связь.

30 Разные выражения, такие как “X выбран из группы, состоящей из A, B или C”, “X выбран из группы, состоящей из A, B и C”, “X представляет собой A, B или C”, “X представляет собой A, B и C” и т. п. выражают одинаковое значение, то есть X может представлять собой любой один или более из A, B и C.

Все атомы водорода, описанные в настоящем изобретении, могут быть заменены его изотопом дейтерием, и любой атом водорода в соединении, рассматриваемом в примерах настоящего изобретения, также может быть заменен атомом дейтерия.

35 “Необязательный” или “необязательно” означает, что событие или обстоятельство, описанное далее, может произойти, но не обязательно произойдет, и такое описание включает случай, в котором событие или обстоятельство происходит или не происходит.

Например, “гетероциклил, необязательно замещенный алкилом” означает, что алкильная группа может присутствовать, но не обязательно присутствует, и такое описание включает случай, когда гетероциклил замещен алкилом, и случай, когда гетероциклил не замещен алкилом.

5 “Замещенный” означает, что один или более атомов водорода в группе, предпочтительно не более 5 и более предпочтительно 1 - 3 атома водорода заменены соответствующим числом заместителей. Само собой разумеется, что заместители находятся только в их возможном химическом положении. Специалист в данной области техники способен определить, возможно ли замещение или невозможно с помощью экспериментов или теоретически без приложения чрезмерных усилий. Например, комбинация аминогруппы или гидроксильной группы, имеющих свободные атомы водорода, и атома углерода, имеющего ненасыщенные связи (такие как олефиновые), может быть нестабильной.

15 “Фармацевтическая композиция” относится к смеси одного или более соединений в соответствии с настоящим изобретением или их физиологически/фармацевтически приемлемых солей или пролекарств на их основе с другими химическими компонентами и другими компонентами, такими как физиологически/фармацевтически приемлемые носители и вспомогательные вещества. Назначение фармацевтической композиции состоит в облегчении введения соединения в организм, что способствует абсорбции активного ингредиента и проявлению биологической активности.

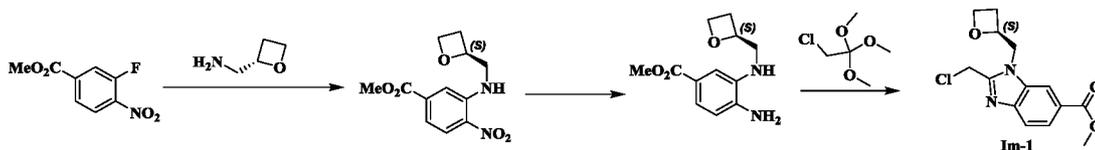
20 “Фармацевтически приемлемая соль” относится к соли соединения по настоящему изобретению, которая является безопасной и эффективной для млекопитающих и обладает необходимой биологической активностью.

25 ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Промежуточное соединение Im-1

Синтез

метил-(S)-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата



30

Стадия 1

Метил-(S)-4-нитро-3-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат

В реакционной колбе объемом 50 мл растворяли

3-фтор-4-(1-(6-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)оксо)циклопропил)бензонитрил (2 г,

35 10,04 ммоль) и K_2CO_3 (2,78 г, 20,08 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл), затем добавляли

(S)-оксетан-2-илметанамин (874 мг, 10,04 ммоль) и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакцию останавливали, добавляли воду (20 мл) для гашения реакции и реакционный раствор экстрагировали этилацетатом (15 мл × 2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением петролейного эфира и этилацетата в качестве системы элюентов с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой метил-(S)-4-нитро-3-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат (2,0 г, твердое вещество желтого цвета), с выходом 74,8%.

МС m/z (ESI): 267,0 [M+1].

Стадия 2

Метил-(S)-4-амино-3-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат

Метил-(S)-4-нитро-3-((2-оксетан-2-илметил)амино)бензоат (3 г, 11,27 ммоль) растворяли в метаноле (30 мл), затем добавляли 10% Pd/C (300 мг), реакционную систему три раза продували газообразным водородом и реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов. Реакционный раствор фильтровали, органическую фазу высушивали, а затем концентрировали досуха путем ротационного выпаривания с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой метил-(S)-4-амино-3-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат (2,6 г, твердое вещество желтого цвета), с выходом 97,7%.

МС m/z (ESI): 237,1 [M+1].

Стадия 3

Метил-(S)-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат

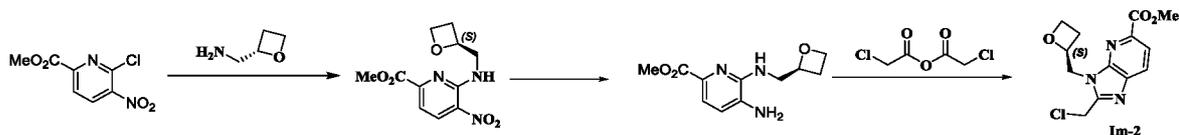
В реакционной колбе объемом 50 мл растворяли метил-(S)-4-нитро-3-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат (2 г, 8,46 ммоль) и п-толуолсульфоновую кислоту (86 мг, 499,41) в тетрагидрофуране (100 мл), затем добавляли 2-хлор-1,1,1-триметоксиэтан (1,3 г, 8,41 ммоль) и реакционный раствор перемешивали при температуре 60°C в течение 1 часа. Реакцию останавливали, охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением петролейного эфира и этилацетата в качестве системы элюентов с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой метил-(S)-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (Im-1) (1,3 г, твердое вещество желтого цвета), с выходом 52,0%.

МС m/z (ESI): 295,0 [M+1].

Промежуточное соединение Im-2

Синтез

метил-(S)-2-(хлорметил)-3-(оксетан-2-илметил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилата



5

Стадия 1

Метил-(S)-5-нитро-6-((оксетан-2-илметил)амино)пиколинат

Применяя метил-6-хлор-5-нитро-2-нитропиколинат в качестве исходного материала и обращаясь к стадии 1 синтеза промежуточного соединения Im-1, получали указанный в заголовке продукт, представляющий собой метил-(S)-5-нитро-6-((оксетан-2-илметил)амино)пиколинат.

10

МС m/z (ESI): 268,1 [M+1].

Стадия 2

Метил-(S)-5-амино-6-((оксетан-2-илметил)амино)пиколинат

Применяя метил-(S)-5-нитро-6-((оксетан-2-илметил)амино)пиколинат в качестве исходного материала и, обращаясь к стадии 2 синтеза промежуточного соединения Im-1, получали указанный в заголовке продукт, представляющий собой метил-(S)-5-амино-6-((оксетан-2-илметил)амино)пиколинат.

15

МС m/z (ESI): 238,1 [M+1].

Стадия 3

Метил-(S)-2-(хлорметил)-3-(оксетан-2-илметил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилат

20

При комнатной температуре растворяли метил-(S)-5-амино-6-((оксетан-2-илметил)амино)пиколинат (340 мг, 1,43 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл), затем добавляли по каплям раствор хлоруксусного ангидрида (257,27 мг, 1,50 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, нагревали до температуры 60°C, обеспечивали протекание реакции в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры, анализ методом ЖХ-МС (англ. LCMS, liquid chromatography mass spectrometry – жидкостная хроматография – масс-спектрометрия) показал завершение реакции. Реакционный раствор разбавляли этилацетатом (30 мл), затем промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (15 мл × 3) и насыщенным раствором хлорида натрия (15 мл × 3). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха путем ротационного выпаривания с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой метил-(S)-2-(хлорметил)-3-(оксетан-2-илметил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилат (Im-2) (масло желтого цвета, 0,4 г), с выходом 94,4%. Данный неочищенный продукт

35

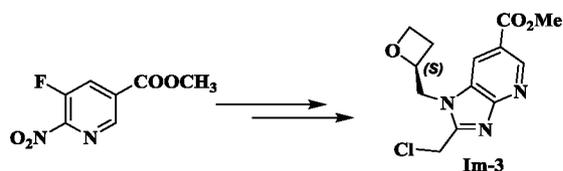
непосредственно применяли на следующей стадии.

МС m/z (ESI): 296,1 [M+1].

Промежуточное соединение Im-3

- 5 Метил-(S)-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-карбоксила

Т



Применяя метил-5-фтор-6-нитроникотинат в качестве исходного материала и, обращаясь к синтезу промежуточного соединения Im-2, получали продукт, представляющий собой

метил-(S)-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-карбоксила

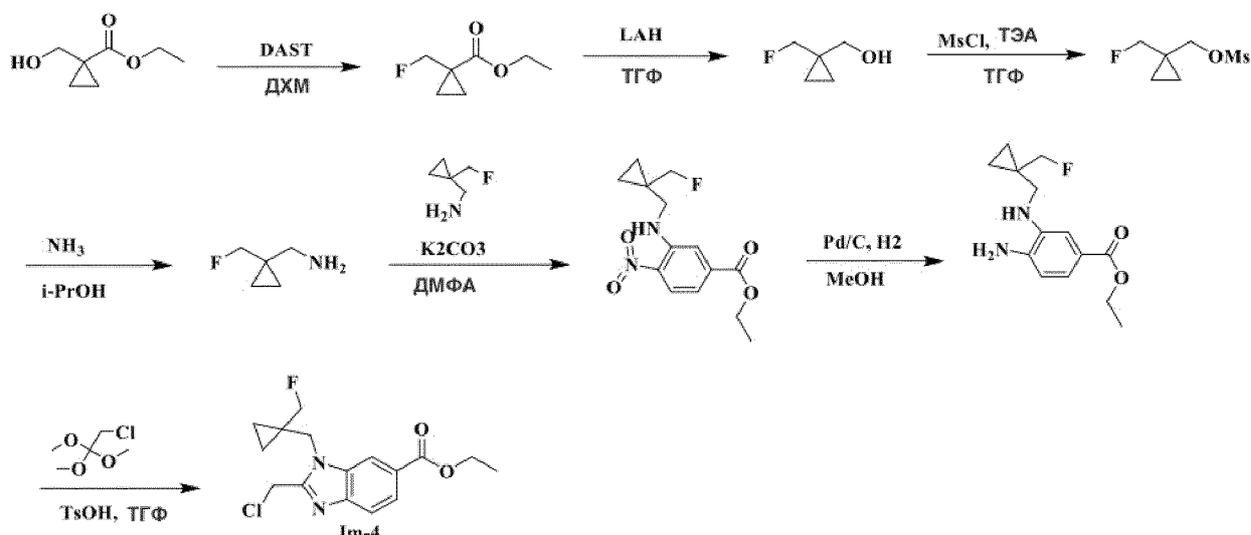
Т.

МС m/z (ESI): 296,1 [M+1].

Промежуточное соединение Im-4

Синтез

этил-2-(хлорметил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата



Стадия 1

Этил-1-(фторметил)циклопропан-1-карбоксилат

Этил-1-(гидроксиметил)циклопропан-1-карбоксилат (7 г, 48,55 ммоль) растворяли в ДХМ (100 мл) и к полученному раствору добавляли DAST (8,61 г, 53,41 ммоль) при температуре -78°C. Температуру реакционной системы естественным образом повышали

до комнатной температуры и реакционную систему перемешивали в течение 16 часов. После завершения реакции в реакционную массу добавляли 50 мл воды. Реакционный раствор экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 2), промывали насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой этил-1-(фторметил)циклопропан-1-карбоксилат (6,5 г, масло желтого цвета), с выходом 91,6%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4,52 (dd, 1,5 Гц, 2H), 4,17 (q, 2H), 1,41 – 1,33 (m, 2H), 1,26 (t, 3H), 1,05 – 0,95 (m, 2H).

Стадия 2

(1-(Фторметил)циклопропил)метанол

Этил-1-(фторметил)циклопропан-1-карбоксилат (6,5 г, 44,47 ммоль) растворяли в ТГФ (60 мл) и к полученному раствору добавляли LiAlH_4 (2,53 г, 66,71 ммоль) при охлаждении на бане с ледяной водой. Температуру реакционной системы естественным образом повышали до комнатной температуры и реакционную систему перемешивали в течение 16 часов. После завершения реакции в реакционную массу добавляли 15 г декагидрата сульфата натрия для гашения реакции. Реакционный раствор фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой (1-(фторметил)циклопропил)метанол (3,5 г, масло желтого цвета), с выходом 75,6%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4,36 (d, 2H), 3,58 (s, 2H), 0,60 (m, 4H).

Стадия 3

(1-(Фторметил)циклопропил)метилметансульфонат

(1-(Фторметил)циклопропил)метанол (1,3 г, 12,49 ммоль) растворяли в ДХМ (30 мл) и к полученному раствору добавляли по каплям метилсульфонилхлорид (1,86 г, 16,23 ммоль, 1,26 мл) и триэтиламин (2,53 г, 24,97 ммоль, 3,48 мл) при охлаждении на бане с ледяной водой. Реакционную систему перемешивали при температуре 20°C. После завершения реакции добавляли по каплям насыщенный раствор NaHCO_3 (10 мл) для гашения реакции. Реакционный раствор экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 3), промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного (1-(фторметил)циклопропил)метилметансульфоната (2,0 г, масло светло-желтого цвета) с выходом 87,0%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,32 (d, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,05 (s, 3H), 0,81 – 0,72 (m, 4H).

Стадия 4

(1-(Фторметил)циклопропил)метанамина

(1-(Фторметил)циклопропил)метилметансульфонат (1,0 г, 5,49 ммоль) растворяли в $\text{NH}_3/i\text{-PrOH}$ (10 мл) и реакционную систему нагревали в условиях микроволнового

облучения при температуре 60°C в течение 6 часов. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой (1-(фторметил)циклопропил)метанамин (600 мг, масло желтого цвета). Неочищенный продукт непосредственно применяли для следующей реакции.

5

Стадия 5

Этил-3-(((1-(фторметил)циклопропил)метил)амино)-4-нитробензоат

Этил-3-фтор-4-нитробензоат (1,24 г, 5,82 ммоль) растворяли в ДМФА (30 мл) и к полученному раствору добавляли (1-(фторметил)циклопропил)метанамин (600 мг, 5,82 ммоль) и K₂CO₃ (1,61 г, 11,64 ммоль). Реакционную систему перемешивали при 10 температуре 20°C в течение четырех часов. После завершения реакции в реакционную массу добавляли 10 мл воды. Реакционный раствор экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2), промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного 15 продукта. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением петролейного эфира и этилацетата в качестве системы элюентов с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой этил-3-(((1-(фторметил)циклопропил)метил)амино)-4-нитробензоат (1,2 г, твердое 20 вещество светло-желтого цвета), с выходом 69,6%.

МС m/z (ESI): 297,1 [M+1].

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,22 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,41 (q, 2H), 4,30 (d, 2H), 3,42 (d, 2H), 1,41 (t, 3H), 0,76 (m, 4H).

Стадия 6

Этил-4-амино-3-(((1-(фторметил)циклопропил)метил)амино)бензоат

Этил-3-(((1-(фторметил)циклопропил)метил)амино)-4-нитробензоат (1,2 г, 4,05 ммоль) 25 растворяли в MeOH (30 мл) и к полученному раствору добавляли Pd/C (200 мг, чистота 10%). Реакционную систему три раза продували газообразным водородом и перемешивали при температуре 20°C в течение 2 часов. После завершения реакции реакционный раствор фильтровали через диатомовую землю и фильтрат концентрировали с получением 30 указанного в заголовке продукта, представляющего собой этил-4-амино-3-(((1-(фторметил)циклопропил)метил)амино)бензоат (1,0 г, твердое вещество желтого цвета), с выходом 92,7%.

МС m/z (ESI): 267,1 [M+1].

Стадия 7

Этил-2-(хлорметил)-1-(((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1*H*-бензо[d]имидазол-6-карбок- 35 илат

Этил-4-амино-3-(((1-(фторметил)циклопропил)метил)амино)бензоат (1,0 г, 3,76 ммоль) растворяли в MeCN (30 мл) и к полученному раствору добавляли п-толуолсульфоновую

кислоту (193,99 мг, 1,13 ммоль) и 2-хлор-1,1,1-триметоксиэтан (1,16 г, 7,51 ммоль). Реакционную систему перемешивали в течение 4 часов на масляной бане при температуре 60°C. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением петролейного эфира и этилацетата в качестве системы элюентов с получением

этил-2-(хлорметил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата (700 мг, твердое вещество желтого цвета) с выходом 57,4%.

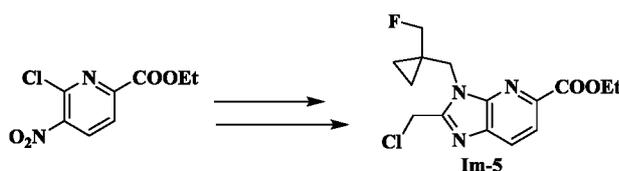
МС m/z (ESI): 325,1 [M+1].

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,21 (s, 1H), 8,04(d,1H), 7,81 (d, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,44 (q, 2H), 4,03 (d, 2H), 1,43 (t, 3H), 0,92 – 0,82 (m, 4H).

Промежуточное соединение Im-5

Синтез

2-(хлорметил)-3-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилата

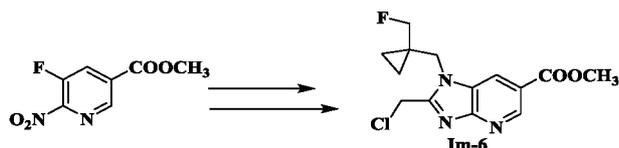


Применяя этил-6-хлор-5-нитропиколинат в качестве исходного материала и обращаясь к синтезу промежуточного соединения Im-4, получали указанный в заголовке продукт, представляющий собой 2-(хлорметил)-3-(((1-(фторметил)циклопропил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилат.

МС m/z (ESI): 326,10 [M+1].

Промежуточное соединение Im-6

Метил-2-(хлорметил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-6-карбоксилат



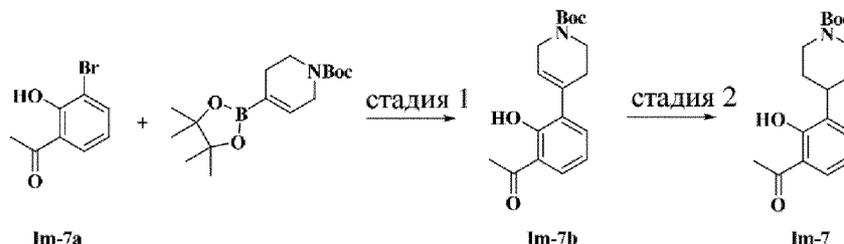
Применяя метил-5-фтор-6-нитроникотинат в качестве исходного материала и обращаясь к синтезу промежуточного соединения Im-4, получали продукт, представляющий собой метил-2-(хлорметил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-6-

-карбоксилат.

МС m/z (ESI): 312,1 [M+1].

Промежуточное соединение Im-7

5 трет-Бутил-4-(3-ацетил-2-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилат



Стадия 1

трет-Бутил-4-(3-ацетил-2-гидроксифенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат

1-(3-Бром-2-гидроксифенил)этан-1-он, **Im-7a** (20 г, 0,09 моль),

10 трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-кар-
боксилат (32 г, 0,10 моль), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (7,6 г, 9,40 ммоль) и безводный карбонат
калия (39 г, 0,28 моль) растворяли в 250 мл смешанного растворителя из диоксана и воды
(4:1). Реакционную смесь нагревали до температуры 100°C и перемешивали в течение
8 часов. Реакцию останавливали, реакционный раствор охлаждали до температуры
15 окружающей среды, фильтровали через диатомовую землю. Фильтрат концентрировали
при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на
силикагеле с применением петролейного эфира и этилацетата в качестве системы
элюентов с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой
трет-бутил-4-(3-ацетил-2-гидроксифенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат, **Im-7b**
20 (26 г, бесцветное масло), с выходом 88,1%.

МС m/z (ESI): 318,1 [M+1].

Стадия 2

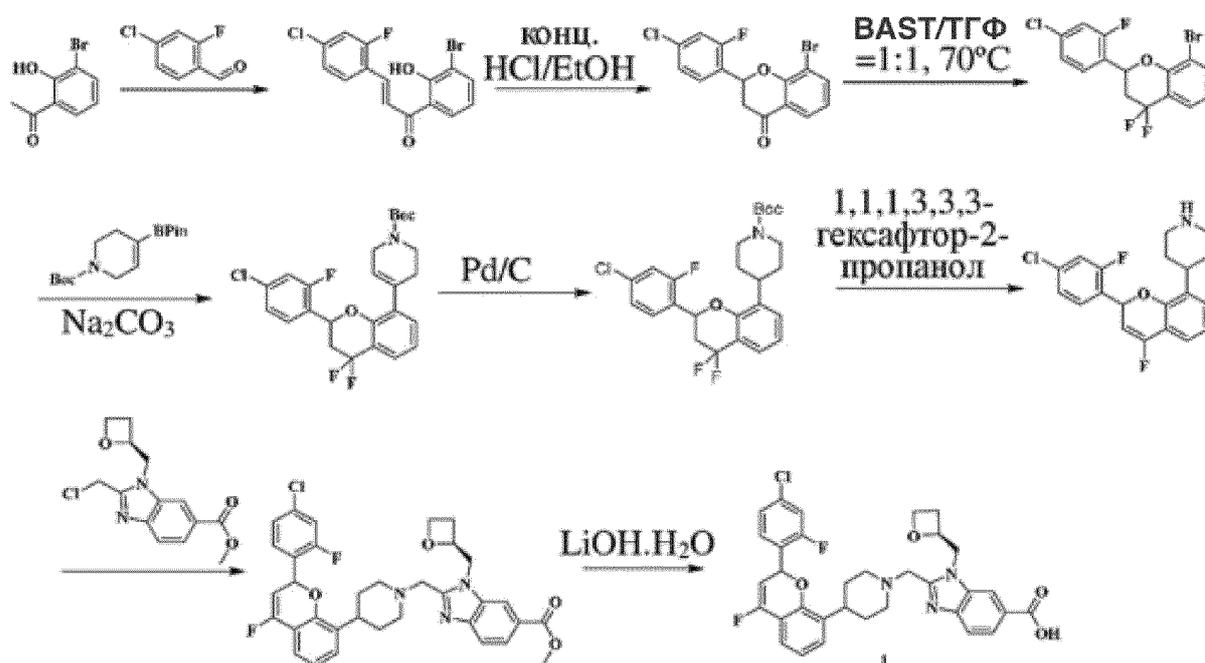
трет-Бутил-4-(3-ацетил-2-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилат

трет-Бутил-4-(3-ацетил-2-гидроксифенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)карбоксилат,
25 **Im-7b** (26 г, 0,08 моль) и Pd/C (2,6 г, 10 вес. %) диспергировали в метаноле (300 мл) и
реакционную систему три раза продували газообразным водородом для удаления воздуха.
Реакционный раствор перемешивали в течение 12 часов. Реакцию останавливали и
реакционный раствор фильтровали через диатомовую землю. Фильтрат концентрировали
при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на
30 силикагеле с применением петролейного эфира и этилацетата в качестве системы
элюентов с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой
трет-бутил-4-(3-ацетил-2-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилат, **Im-7** (25 г, твердое
вещество белого цвета), с выходом 95,6%.

МС m/z (ESI): 320,1 [M+1].

Пример 1

5 2-((4-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота



10

Стадия 1

(E)-1-(3-Бром-2-гидроксифенил)-3-(4-хлор-2-фторфенил)проп-2-ен-1-он

15 Декагидрат тетрабората натрия (45,97 г, 66,50 ммоль) добавляли в раствор 1-(3-бром-2-гидроксифенил)этан-1-она (13 г, 60,45 ммоль) и 4-хлор-2-фторбензальдегида (10,06 г, 63,48 ммоль) в этаноле (125 мл) и воде (200 мл) и перемешивали при температуре 90°C в течение 12 часов. Реакционный раствор охлаждали и фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой и высушивали с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой

20 (E)-1-(3-бром-2-гидроксифенил)-3-(4-хлор-2-фторфенил)проп-2-ен-1-он (20 г, твердое вещество желтого цвета), с выходом 93,0%.

МС m/z (ESI): 354,9 [M+1]

Стадия 2

8-Бром-2-(4-хлор-2-фторфенил)хроман-4-он

Раствор (E)-1-(3-бром-2-гидроксифенил)-3-(4-хлор-2-фторфенил)проп-2-ен-1-она (2 г, 5,62 ммоль) и концентрированной соляной кислоты (4 мл) в этаноле (10 мл)

перемешивали в условиях микроволнового облучения при температуре 110°C в течение 20 часов, охлаждали и концентрировали досуха путем ротационного выпаривания. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением петролейного эфира и этилацетата в качестве системы элюентов с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой 8-бром-2-(4-хлор-2-фторфенил)хроман-4-он (1,8 г, твердое вещество желтого цвета), с выходом 90,0%.

МС m/z (ESI): 355,0 [M+1]

Стадия 3

8-Бром-2-(4-хлор-2-фторфенил)-4,4-дифторхроман

Бис-2-метокси-N-(2-метоксиэтил)-N-(трифторсульфоалкил)этиламин (10 мл) добавляли по каплям в раствор 8-бром-2-(4-хлор-2-фторфенил)хроман-4-она (1,8 г, 5,06 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл), затем перемешивали при температуре 70°C в течение 12 часов и охлаждали. Добавляли воду для гашения реакции и реакционный раствор экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 3). Органическую фазу промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл × 2) и насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха путем ротационного выпаривания. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением петролейного эфира и этилацетата в качестве системы элюентов с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой 8-бром-2-(4-хлор-2-фторфенил)-4,4-дифторхроман (400 мг, твердое вещество желтого цвета), с выходом 20,9%.

МС m/z (ESI): 377,0 [M+1]

Стадия 4

трет-Бутил-4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-4,4-дифторхроман-8-ил]-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат

Смесь 8-бром-2-(4-хлор-2-фторфенил)-4,4-дифторхромана (400 мг, 1,06 ммоль), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (360,32 мг, 1,17 ммоль), карбоната натрия (280,71 мг, 2,65 ммоль), хлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (77,44 мг, 105,94 мкмоль), 1,4-диоксана (10 мл) и воды (2 мл) перемешивали при температуре 100°C в атмосфере азота в течение 2 часов, охлаждали и добавляли воду. Реакционный раствор экстрагировали дихлорметаном (10 мл × 2) и органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха путем ротационного выпаривания. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением

петролейного эфира и этилацетата в качестве системы элюентов с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой трет-бутил-4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-4,4-дифторхроман-8-ил]-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (450 мг, масло желтого цвета), с выходом 88,5%.

5 MS m/z (ESI): 480,1 [M+1]

Стадия 5

трет-Бутил-4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-4,4-дифторхроман-8-ил]пиперидин-1-карбоксилат
Смесь

10 трет-бутил-4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-4,4-дифторхроман-8-ил]-3,6-дигидропиридин-1(2H)-
карбоксилата (450 мг, 937,66 мкмоль), палладия на угле (80 мг, 10%) и этилацетата (30 мл)
три раза продували газообразным водородом и перемешивали в течение 5 часов.
Реакционный раствор фильтровали и концентрировали досуха путем ротационного
выпаривания с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой
15 трет-бутил-4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-4,4-дифторхроман-8-ил]пиперидин-1-карбоксилат
(380 мг, масло светло-желтого цвета), с выходом 84,1%.

MS m/z (ESI): 482,2 [M+1]

Стадия 6

4-[2-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил]пиперидин

Смесь

20 трет-бутил-4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-4,4-дифторхроман-8-ил]пиперидин-1-карбоксилата
(340 мг, 705,49 мкмоль) и гексафторизопропанола (10 мл) перемешивали при температуре
80°C в условиях микроволнового облучения в течение 4 часов, охлаждали и фильтрат
концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью
колоночной хроматографии на силикагеле с применением петролейного эфира и
25 этилацетата в качестве системы элюентов с получением указанного в заголовке продукта,
представляющего собой 4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил]пиперидин
(40 мг, бесцветное масло), с выходом 15,7%.

MS m/z (ESI): 362,1 [M+1]

Стадия 7

30 Метил-2-[4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил]пиперидин-1-ил]метил]-3-[[1-(
фторметил)циклопропил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат

Смесь 4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил]пиперидина (40 мг,
110,55 мкмоль), промежуточного соединения Im-1 (46,68 мг, 143,72 мкмоль), карбоната
калия (61,03 мг, 442,22 мкмоль) и ацетонитрила (5 мл) перемешивали при температуре
35 50°C в течение 3 часов, охлаждали и добавляли 5 мл воды. Реакционный раствор
экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 3) и органическую фазу промывали насыщенным
раствором хлорида натрия (20 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия,

фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением петролейного эфира и этилацетата в качестве системы элюентов с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой метил-2-[4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил]пиперидин-1-ил]метил]-3-[[1-(фторметил)циклопропил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат (30 мг, бесцветное масло), с выходом 43,7%.

МС m/z (ESI): 620,2 [M+1]

Стадия 8

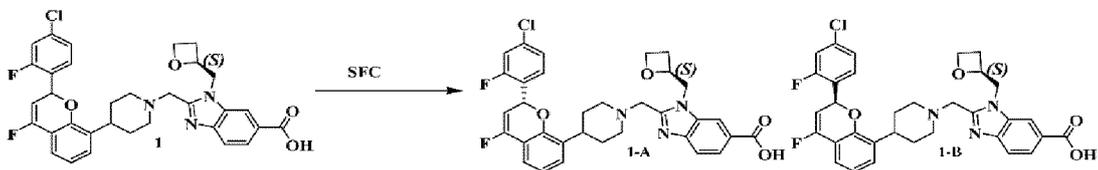
2-((4-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота

Смесь

метил-2-[4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил]пиперидин-1-ил]метил]-3-[[1-(фторметил)циклопропил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (30 мг, 48,38 мкмоль), моногидрата гидроксида лития (20 мг, 476,62 мкмоль), метанола (2 мл), воды (2 мл) и тетрагидрофурана (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов, значение pH доводили до 6 с помощью муравьиной кислоты и концентрировали досуха путем ротационного выпаривания. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением петролейного эфира и этилацетата в качестве системы элюентов с получением 2-((4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты (20 мг, твердое вещество белого цвета) с выходом 68,2%.

МС m/z (ESI): 606,2 [M+1].

2-((4-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновую кислоту подвергали хиральному разделению с получением следующих продуктов:



2-((4-((*R*)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота (1-A):

МС m/z (ESI): 606,2 [M+1].

2-((4-(((*S*)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота (1-B):

МС m/z (ESI): 606,2 [M+1].

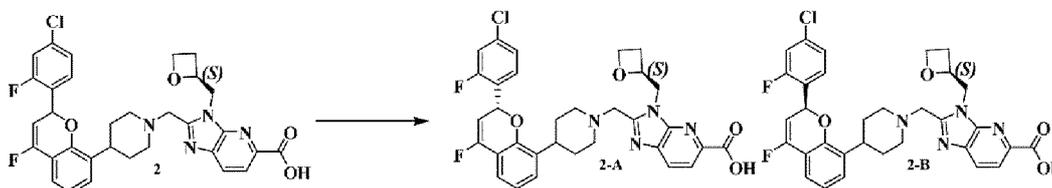
Пример 2

2-((4-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-3H-имидазол-4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

5 Заменяя промежуточное соединение Im-1 на Im-2 и обращаясь к примеру 1, получали 2-((4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-3H-имидазол[4,5-b]пиридин-5-карбоновую кислоту.

 МС m/z (ESI): 607,2 [M+1].

10 2-((4-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-3H-имидазол[4,5-b]пиридин-5-карбоновую кислоту подвергали хиральному разделению с получением следующих продуктов:



 2-((4-((R)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-((S)-оксетан-2-ил)метил)-3H-имидазол[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота (пример 2-A):

15 МС m/z (ESI): 607,2 [M+1].

 2-((4-((S)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-((S)-оксетан-2-ил)метил)-3H-имидазол[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота (пример 2-B):

 МС m/z (ESI): 607,2 [M+1].

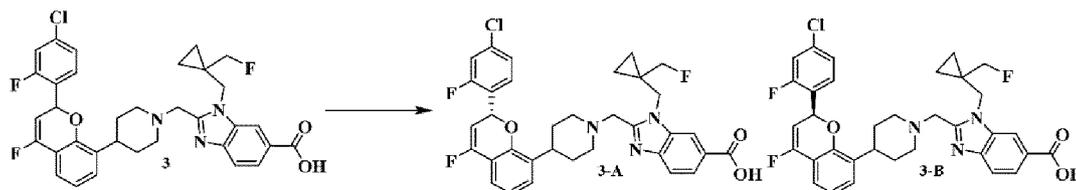
Пример 3

2-((4-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

25 Заменяя промежуточное соединение Im-1 на Im-4 и обращаясь к примеру 1, получали 2-((4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту.

 МС m/z (ESI): 622,2 [M+1].

30 2-((4-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту подвергали хиральному разделению с получением следующих продуктов:



(*R*)-2-((4-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 3-A):

5 МС *m/z* (ESI): 622,2 [M+1].

(*S*)-2-((4-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 3-B):

10 МС *m/z* (ESI): 622,2 [M+1].

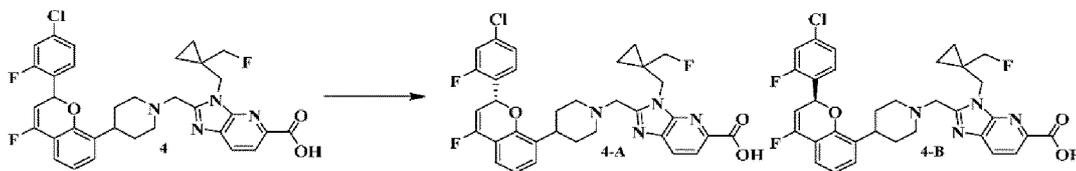
Пример 4

2-((4-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота

15 Заменяя промежуточное соединение Im-1 на Im-5 и обращаясь к примеру 1, получали 2-((4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновую кислоту.

МС *m/z* (ESI): 623,2 [M+1].

20 2-((4-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(1-(фторметил)циклопропил)метил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновую кислоту подвергали хиральному разделению с получением следующих продуктов:



(*R*)-2-((4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(1-(фторметил)циклопропил)метил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота (пример 4-A):

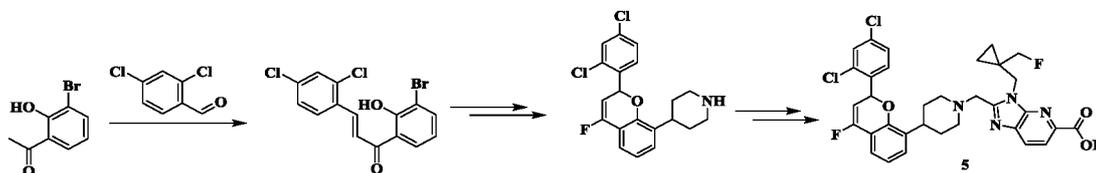
25 МС *m/z* (ESI): 623,2 [M+1].

(*S*)-2-((4-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(1-(фторметил)циклопропил)метил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота (пример 4-B):

30 МС *m/z* (ESI): 623,2 [M+1].

Пример 5

2-((4-(2-(2,4-Дихлорфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(1-(фторметил)циклопропил)метил)-3H-имидазола[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота



Стадия 1

(E)-1-(3-Бром-2-гидроксифенил)-3-(2,4-дихлорфенил)проп-2-ен-1-он

Применяя 2,4-дихлорбензальдегид в качестве исходного материала и обращаясь к стадии 1 примера 1, получали (E)-1-(3-бром-2-гидроксифенил)-3-(2,4-дихлорфенил)проп-2-ен-1-он.

МС m/z (ESI): 371,0 [M+1]

Стадия 2

4-(2-(2,4-Дихлорфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил)пиперидин

Применяя (E)-1-(3-бром-2-гидроксифенил)-3-(2,4-дихлорфенил)проп-2-ен-1-он в качестве исходного материала и обращаясь к стадиям 2 - 6 примера 1, получали 4-(2-(2,4-дихлорфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил)пиперидин.

МС m/z (ESI): 378,1 [M+1]

Стадия 3

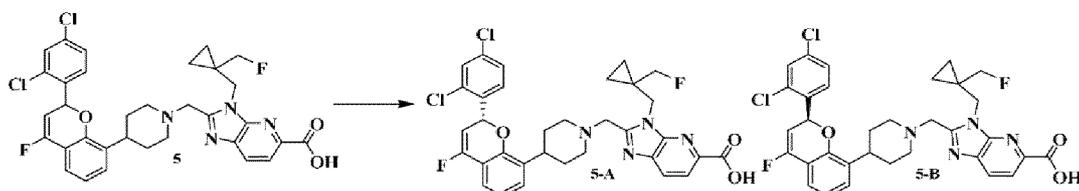
2-((4-(2-(2,4-Дихлорфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(1-(фторметил)циклопропил)метил)-3H-имидазола[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Применяя 4-(2,4-дихлорфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил)пиперидин и промежуточное соединение Im-5 в качестве исходных материалов и обращаясь к стадиям 7 - 8 примера 1, получали

2-((4-(2,4-дихлорфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(1-(фторметил)циклопропил)метил)-3H-имидазола[4,5-b]пиридин-5-карбоновую кислоту.

МС m/z (ESI): 639,2 [M+1].

2-((4-(2-(2,4-Дихлорфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(1-(фторметил)циклопропил)метил)-3H-имидазола[4,5-b]пиридин-5-карбоновую кислоту подвергали хиральному разделению с получением следующих продуктов:



(R)-2-((4-(2-(2,4-Дихлорфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(1-(ф

торметил)циклопропил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота
(пример 5-A):

МС m/z (ESI):639,2 [M+1].

(*S*)-2-((4-(2-(2,4-Дихлорфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(1-(фторметил)циклопропил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота
(пример 5-B):

МС m/z (ESI):639,2 [M+1].

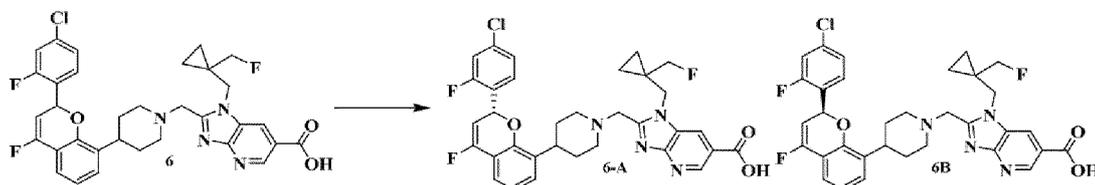
Пример 6

2-((4-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(1-(фторметил)циклопропил)метил)-1*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-6-карбоновая кислота

Заменяя промежуточное соединение Im-1 на Im-6 и обращаясь к примеру 1, получали 2-(4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(1-(фторметил)циклопропил)метил)-1*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-6-карбоновую кислоту.

МС m/z (ESI): 623,2 [M+1].

2-((4-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(1-(фторметил)циклопропил)метил)-1*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-6-карбоновую кислоту подвергали хиральному разделению с получением следующих продуктов:



(*R*)-2-((4-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(1-(фторметил)циклопропил)метил)-1*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-6-карбоновая кислота
(пример 6-A):

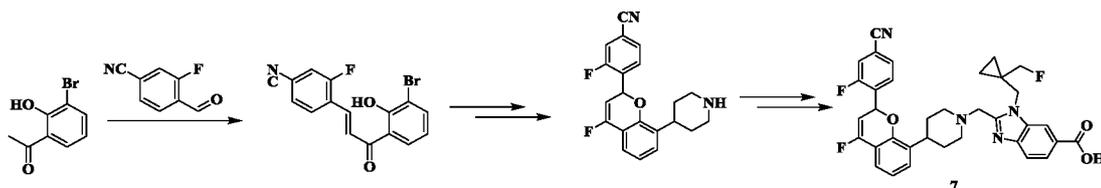
МС m/z (ESI):623,2 [M+1].

(*S*)-2-((4-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(1-(фторметил)циклопропил)метил)-1*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-6-карбоновая кислота
(пример 6-B):

МС m/z (ESI): 623,2 [M+1].

Пример 7

2-((4-(2-(4-Циано-2-фторфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота



Стадия 1

(*E*)-4-(3-(3-Бром-2-гидроксифенил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил)-3-фторбензонитрил

Применяя 3-фтор-4-формилбензонитрил в качестве исходного материала и
 5 обращаясь к стадии 1 примера 1, получали
 (*E*)-4-(3-(3-бром-2-гидроксифенил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил)-3-фторбензонитрил.

МС m/z (ESI): 346,0 [M+1]

Стадия 2

3-Фтор-4-(4-фтор-8-(пиперидин-4-ил)-2*H*-хромен-2-ил)бензонитрил

10 Применяя (*E*)-1-(3-бром-2-гидроксифенил)-3-(2,4-дихлорфенил)проп-2-ен-1-он в
 качестве исходного материала и обращаясь к стадиям 2 - 6 примера 1, получали
 3-фтор-4-(4-фтор-8-(пиперидин-4-ил)-2*H*-хромен-2-ил)бензонитрил.

МС m/z (ESI): 353,1 [M+1].

Стадия 3

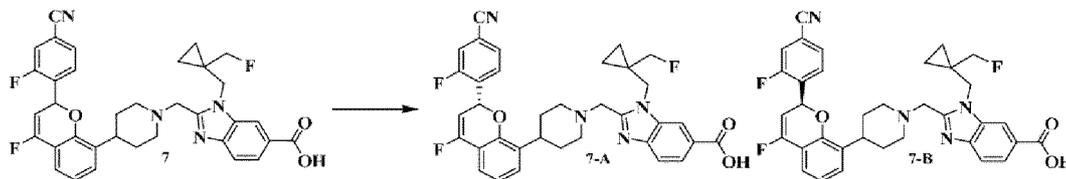
15 2-((4-(2-(4-Циано-2-фторфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-(
 фторметил)циклопропил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота

Применяя 3-фтор-4-(4-фтор-8-(пиперидин-4-ил)-2*H*-хромен-2-ил)бензонитрил и
 промежуточное соединение Im-4 в качестве исходных материалов и обращаясь к стадиям
 7 - 8 примера 1, получали

20 2-((4-(2-(4-циано-2-фторфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-(фто
 рметил)циклопропил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновую кислоту.

МС m/z (ESI): 613,2 [M+1].

25 2-((4-(2-(4-Циано-2-фторфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-(
 фторметил)циклопропил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновую кислоту подвергали
 хиральному разделению с получением следующих продуктов:



(*R*)-2-((4-(2-(4-Циано-2-фторфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-
 ((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота (пример
 7-A):

30 МС m/z (ESI): 613,2 [M+1].

(*S*)-2-((4-(2-(4-Циано-2-фторфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-

((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1*H*-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 7-В):

МС m/z (ESI): 613,2 [M+1].

5

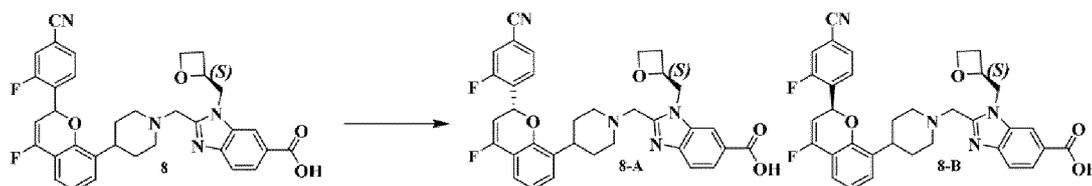
Пример 8

2-((4-(2-(4-Циано-2-фторфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Применяя 3-фтор-4-(4-фтор-8-(пиперидин-4-ил)-2*H*-хромен-2-ил)бензонитрил и промежуточное соединение Im-1 в качестве исходных материалов и обращаясь к примеру 1, получали 2-((4-(2-(4-циано-2-фторфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту.

МС m/z (ESI): 597,2 [M+1].

2-((4-(2-(4-Циано-2-фторфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту подвергали хиральному разделению с получением следующих продуктов:



2-((4-((*R*)-2-(4-Циано-2-фторфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 8-А):

МС m/z (ESI): 597,2 [M+1].

2-((4-((*S*)-2-(4-Циано-2-фторфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 8-В):

МС m/z (ESI): 597,2 [M+1].

25

Пример 9

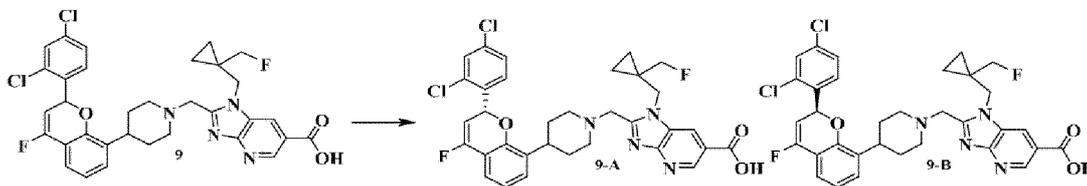
2-((4-(2-(2,4-Дихлорфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-6-карбоновая кислота

Применяя 4-(2,4-дихлорфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин и промежуточное соединение Im-6 в качестве исходных материалов и обращаясь к примеру 1, получали 2-((4-(2-(2,4-дихлорфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-6-карбоновую кислоту.

30

МС m/z (ESI):639,2 [M+1].

2-((4-(2-(2,4-Дихлорфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(1-(фторметил)циклопропил)метил)-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-карбоновую кислоту подвергали хиральному разделению с получением следующих продуктов:



(*R*)-2-((4-(2-(2,4-Дихлорфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-карбоновая кислота (пример 9-А):

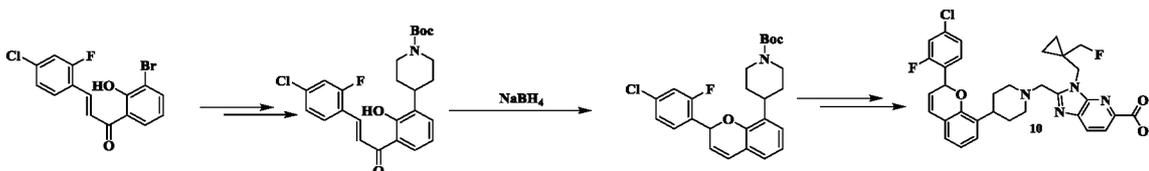
МС m/z (ESI):639,2 [M+1].

(*S*)-2-((4-(2-(2,4-Дихлорфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-карбоновая кислота (пример 9-В):

МС m/z (ESI):639,2 [M+1].

Пример 10

2-((4-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота



Стадия 1

трет-Бутил-(*E*)-4-(3-(3-(4-хлор-2-фторфенил)акрилоил)-2-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилат

Применяя (*E*)-1-(3-бром-2-гидроксифенил)-3-(4-хлор-2-фторфенил)проп-2-ен-1-он в качестве исходного материала и обращаясь к стадиям 4 и 5 примера 1, получали трет-бутил-(*E*)-4-(3-(4-хлор-2-фторфенил)акрилоил)-2-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилат.

МС m/z (ESI): 460,2 [M+1].

Стадия 2

трет-Бутил-4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-карбоксилат

Боргидрид натрия (248 мг, 6,54 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил-(*E*)-4-(3-(3-(4-хлор-2-фторфенил)акрилоил)-2-гидроксифенил)пиперидин-1-кар

боксилата (1 г, 2,18 ммоль) в изопропанол (25 мл) при температуре 50°C, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляли 10 мл воды для гашения реакции и реакционный раствор экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 3). Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл × 3),
 5 высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением петролейного эфира и этилацетата в качестве системы элюентов с получением трет-бутил-4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-карбоксилата (260 мг,
 10 масло светло-желтого цвета) с выходом 26,9%.

МС m/z (ESI): 444,2 [M+1].

Стадия 3

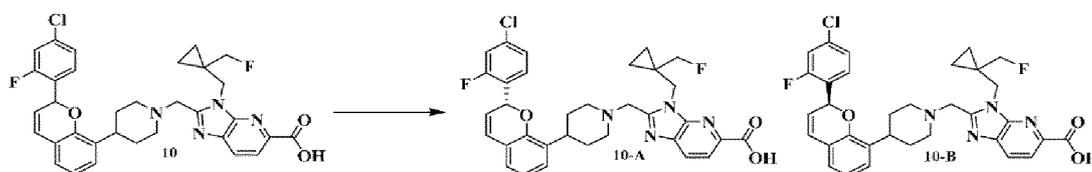
2-((4-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-3*H*-имидазола[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота

15 Применяя

трет-бутил-4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-карбоксилат и промежуточное соединение Im-5 в качестве исходных материалов и обращаясь к стадиям 6 - 8 примера 1, получали
 2-((4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(1-(фторметил)циклопропил)метил)-3*H*-имидазола[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновую кислоту.
 20

МС m/z (ESI): 605,2 [M+1].

2-((4-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(1-(фторметил)циклопропил)метил)-3*H*-имидазола[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновую кислоту подвергали хиральному разделению с получением следующих продуктов:



25 (*R*)-2-((4-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-3*H*-имидазола[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота (пример 10-A):

МС m/z (ESI): 605,2 [M+1].

30 (*S*)-2-((4-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-3*H*-имидазола[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота (пример 10-B):

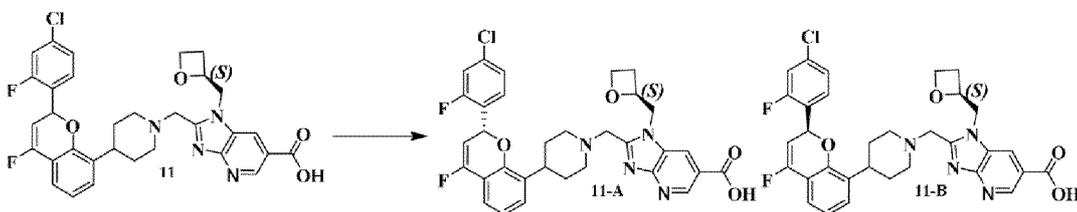
МС m/z (ESI): 605,2 [M+1].

2-((4-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-имидазол-6-карбоновая кислота

Применяя 4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил]пиперидин и промежуточное соединение Im-3 в качестве исходных материалов и обращаясь к примеру 1, получали 2-((4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-имидазол[4,5-b]пиридин-6-карбоновую кислоту.

МС m/z (ESI):607,2 [M+1].

2-((4-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-имидазол[4,5-b]пиридин-6-карбоновую кислоту подвергли хиральному разделению с получением следующих продуктов:



2-((4-((R)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-имидазол[4,5-b]пиридин-6-карбоновая кислота (пример 11-A):

МС m/z (ESI):607,2 [M+1].

2-((4-((S)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-имидазол[4,5-b]пиридин-6-карбоновая кислота (примеры 11-B):

МС m/z (ESI):607,2 [M+1].

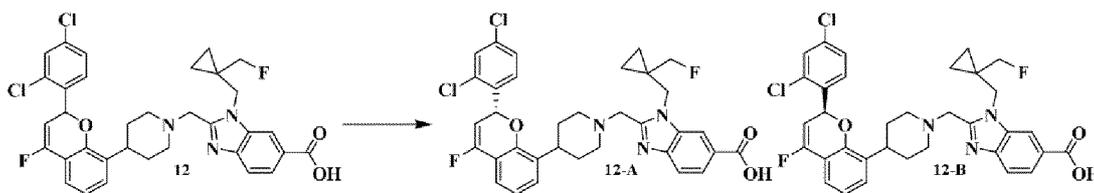
Пример 12

2-((4-(2-(2,4-Дихлорфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Применяя 4-(2,4-дихлорфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил]пиперидин и промежуточное соединение Im-4 в качестве исходных материалов и обращаясь к примеру 1, получали 2-((4-(2-(2,4-дихлорфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту.

МС m/z (ESI):638,2 [M+1].

2-((4-(2-(2,4-Дихлорфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту подвергли хиральному разделению с получением следующих продуктов:



(*R*)-2-((4-(2-(2,4-Дихлорфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 12-А):

МС *m/z* (ESI):638,2 [M+1].

(*S*)-2-((4-(2-(2,4-Дихлорфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 12-В):

МС *m/z* (ESI):638,2 [M+1].

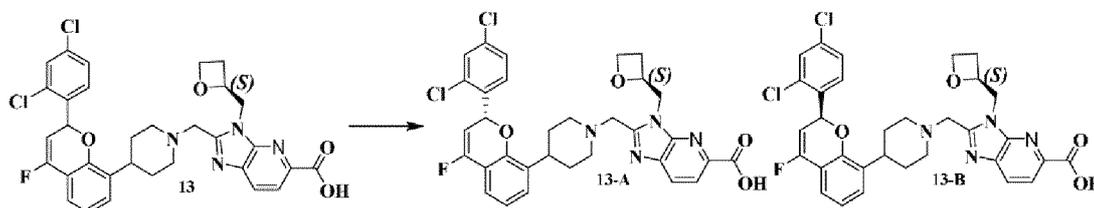
Пример 13

2-((4-(2-(2,4-Дихлорфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота

Применяя 4-(2,4-дихлорфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин и промежуточное соединение Im-2 в качестве исходных материалов и обращаясь к примеру 1, получали 2-((4-(2-(2,4-дихлорфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновую кислоту.

МС *m/z* (ESI):623,2 [M+1].

2-((4-(2-(2,4-Дихлорфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновую кислоту подвергали хиральному разделению с получением следующих продуктов:



2-((4-((*R*)-2-(2,4-Дихлорфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота (пример 13-А):

МС *m/z* (ESI):623,2 [M+1].

2-((4-((*S*)-2-(2,4-Дихлорфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота (пример 13-В):

МС *m/z* (ESI):623,2 [M+1].

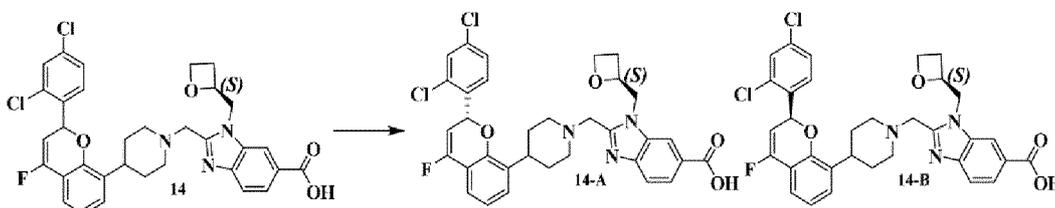
Пример 14

2-((4-(2-(2,4-Дихлорфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

5 Применяя 4-(2,4-дихлорфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил)пиперидин и промежуточное соединение Im-1 в качестве исходных материалов и обращаясь к примеру 1, получали соединение Im-1 в качестве исходных материалов и обращаясь к примеру 1, получали 2-((4-(2-(2,4-дихлорфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту.

МС m/z (ESI):622,2 [M+1].

10 2-((4-(2-(2,4-Дихлорфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту подвергали хиральному разделению с получением следующих продуктов:



15 2-((4-((R)-2-(2,4-Дихлорфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 14-A):

МС m/z (ESI):622,2 [M+1].

2-((4-((S)-2-(2,4-Дихлорфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 14-B):

МС m/z (ESI):622,2 [M+1].

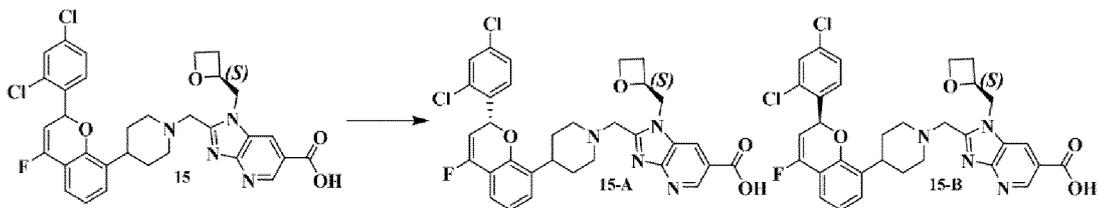
Пример 15

2-((4-(2-(2,4-Дихлорфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-имидазол-6-карбоновая кислота

25 Применяя 4-(2,4-дихлорфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил)пиперидин и промежуточное соединение Im-3 в качестве исходных материалов и обращаясь к примеру 1, получали 2-((4-(2-(2,4-дихлорфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-имидазол-6-карбоновую кислоту.

МС m/z (ESI):623,2 [M+1].

30 2-((4-(2-(2,4-Дихлорфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-имидазол-6-карбоновую кислоту подвергали хиральному разделению с получением следующих продуктов:



2-((4-((*R*)-2-(2,4-Дихлорфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-карбоновая кислота (пример 15-A):

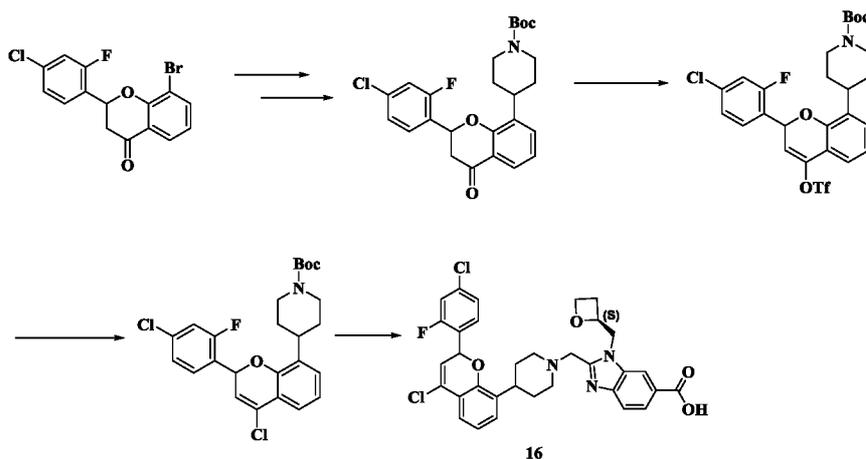
МС m/z (ESI): 623,2 [M+1].

5 2-((4-((*S*)-2-(2,4-Дихлорфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-карбоновая кислота (пример 15-B):

МС m/z (ESI): 623,2 [M+1].

Пример 16

10 2-((4-(4-Хлор-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота



Стадия 1

15 трет-Бутил-4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-4-оксохромен-8-ил)пиперидин-1-карбоксилат

Применяя 8-бром-2-(4-хлор-2-фторфенил)хромен-4-он в качестве исходного материала и обращаясь к стадиям 4 и 5 примера 1, получали продукт, представляющий собой трет-бутил-4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-4-оксохромен-8-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

МС m/z (ESI): 460,1 [M+1].

20 Стадия 2

трет-Бутил-4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-карбоксилат

трет-Бутил-4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-4-оксохромен-8-ил)пиперидин-1-карбоксилат (1 г, 2,17 ммоль) растворяли в 20 мл ТГФ, добавляли бис(триметилсилил)амид лития (2,4 мл, 2,40 ммоль) при температуре -78°C и обеспечивали протекание реакции в течение

1 часа. Добавляли при температуре -78°C раствор 2-[N,N-бис(трифторметилсульфонил)амино]-5-хлорпиридина (0,94 г, 2,4 ммоль) в ТГФ (20 мл). Температуру реакционного раствора медленно повышали до комнатной температуры и реакционный раствор перемешивали в течение 5 часов. Добавляли бикарбонат натрия (10 мл) для гашения реакции. Реакционный раствор экстрагировали этилацетатом (20 мл \times 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл \times 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением петролейного эфира и этилацетата в качестве системы элюентов с получением трет-бутил-4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-карбоксилата (456 мг, выход: 35,5%).

МС m/z (ESI): 592,1[M+1].

Стадия 3

трет-Бутил-4-(4-хлор-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-карбоксилат трет-Бутил-4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-карбоксилат (0,5 г, 0,84 ммоль) растворяли в 10 мл смеси DMA/ТГФ (об.:об. = 1:3), добавляли тетрагидрат ацетата никеля (24,8 мг, 0,1 ммоль), порошкообразный Zn (10 мг, 0,16 ммоль), 1,5-циклооктадиен (11 мг, 0,1 ммоль) и хлорид лития (53 мг, 1,3 ммоль) и обеспечивали протекание реакции при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 часов. Добавляли 10 мл воды для гашения реакции и реакционный раствор экстрагировали этилацетатом (20 мл \times 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл \times 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением петролейного эфира и этилацетата в качестве системы элюентов с получением трет-бутил-4-(4-хлор-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-карбоксилата (241 мг, выход: 60,0%).

МС m/z (ESI): 478,1[M+1].

Стадия 4

2-(((4-(4-Хлор-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

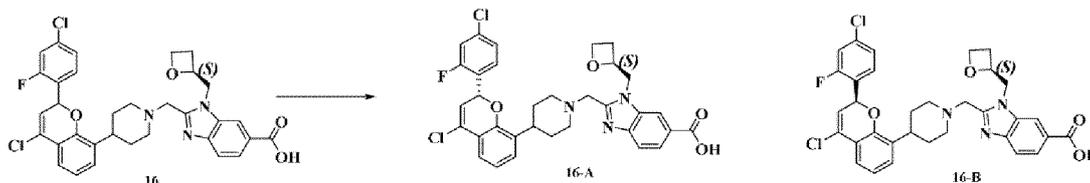
Применяя

трет-бутил-4-(4-хлор-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-карбоксилат и промежуточное соединение Im-1 в качестве исходных материалов и обращаясь к стадиям

6 - 8 примера 1, получали продукт, представляющий собой 2-(4-(4-хлор-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновую кислоту.

МС m/z (ESI): 622,1[M+1].

5 2-((4-(4-Хлор-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновую кислоту подвергали хиральному разделению с получением продуктов:



10 2-((4-((*R*)-4-Хлор-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 16-А):

МС m/z (ESI): 622,1[M+1].

2-((4-((*S*)-4-Хлор-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 16-В):

МС m/z (ESI): 622,1[M+1].

15

Пример 17

2-((4-(4-Хлор-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазола[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота

20 Применяя

трет-бутил-4-(4-хлор-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-карбоксилат и промежуточное соединение Im-2 в качестве исходных материалов и обращаясь к стадиям 6 - 8 примера 1, получали продукт, представляющий собой 2-((4-(4-хлор-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазола[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновую кислоту.

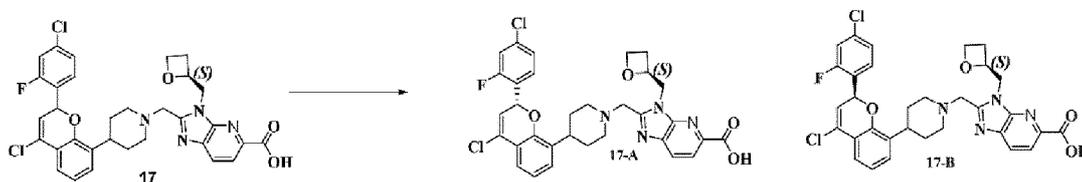
25

МС m/z (ESI): 623,1[M+1].

Получали

2-((4-(4-хлор-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазола[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновую кислоту для получения

30



2-((4-((*R*)-4-Хлор-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота (пример 17-А):

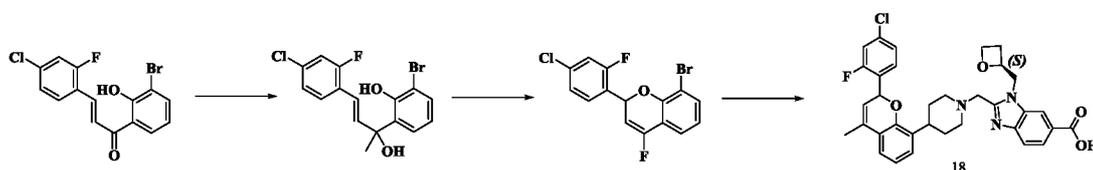
МС m/z (ESI): 623,1[M+1].

2-((4-(((*S*)-4-Хлор-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота (пример 17-В):

МС m/z (ESI): 623,1[M+1].

Пример 18

2-((4-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-метил-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота



Стадия 1

(*E*)-2-Бром-6-(4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-гидроксипропан-2-ил)фенол

(*E*)-1-(3-Бром-2-гидроксифенил)-3-(4-хлор-2-фторфенил)пропан-2-ол (1 г, 2,81 ммоль) растворяли в 30 мл ТГФ и добавляли бромид метилмагния (7 мл, 7 ммоль) при температуре 0°C. Температуру реакционного раствора медленно повышали до комнатной температуры и реакционный раствор перемешивали в течение 3 часов. Добавляли хлорид аммония (10 мл) для гашения реакции, реакционный раствор экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением петролейного эфира и этилацетата в качестве системы элюентов с получением (*E*)-2-бром-6-(4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-гидроксипропан-2-ил)фенола (831 мг, выход: 79,6%).

МС m/z (ESI): 370,9 [M+1].

Стадия 2

8-Бром-2-(4-хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2*H*-хромен

(*E*)-2-Бром-6-(4-(4-хлор-2-фторфенил)-2-гидроксипропан-2-ил)фенол (0,5 г, 1,34 ммоль) растворяли в 15 мл нитрометана, добавляли (2,3,4,5-тетрафторфенил)борную кислоту (52 мг, 0,26 ммоль) и перемешивали при температуре 60°C в течение 16 часов. Добавляли 10 мл воды для гашения реакции и реакционный раствор экстрагировали

этилацетатом (20 мл × 3), промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением петролейного эфира и этилацетата в качестве системы элюентов с получением 8-бром-2-(4-хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2*H*-хромена (326 мг, выход: 68,0%).

МС m/z (ESI): 356,9 [M+1].

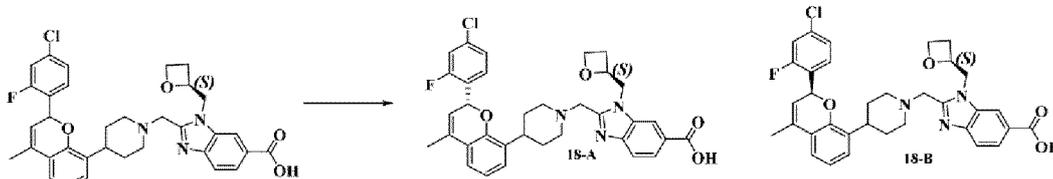
Стадия 3

2-((4-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-метил-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота

Применяя 8-бром-2-(4-хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2*H*-хромен в качестве исходного материала и обращаясь к стадиям 4, 5, 7 и 8 примера 1, получали продукт, представляющий собой 2-((4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-4-метил-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновую кислоту.

МС m/z (ESI): 602,2 [M+1].

2-((4-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-метил-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновую кислоту подвергали хиральному разделению с получением продуктов:



2-((4-((*R*)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-метил-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 18-А):

МС m/z (ESI): 602,2 [M+1].

2-((4-((*S*)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-метил-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 18-В):

МС m/z (ESI): 602,2 [M+1].

Пример 19

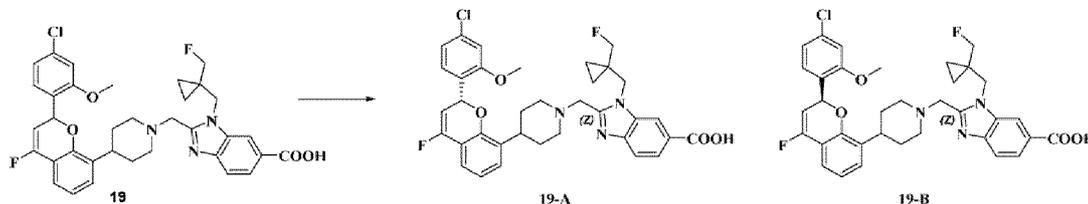
2-((4-(2-(4-Хлор-2-метоксифенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(1-(фторметил)циклопропил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота

Применяя 4-хлор-2-метоксибензальдегид в качестве исходного материала и обращаясь к примеру 3, получали продукт, представляющий собой 2-((4-(2-(4-хлор-2-метоксифенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(1-(фто

рметил)циклопропил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновую кислоту.

МС m/z (ESI): 634,2 [M+1].

2-((4-(2-(4-Хлор-2-метоксифенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(1-(фторметил)циклопропил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновую кислоту подвергали хиральному разделению с получением продуктов:



(*R*)-2-((4-(2-(4-Хлор-2-метоксифенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(1-(фторметил)циклопропил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 19-A):

МС m/z (ESI): 634,2 [M+1].

(*S*)-2-((4-(2-(4-Хлор-2-метоксифенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(1-(фторметил)циклопропил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 19-B):

МС m/z (ESI): 634,2 [M+1].

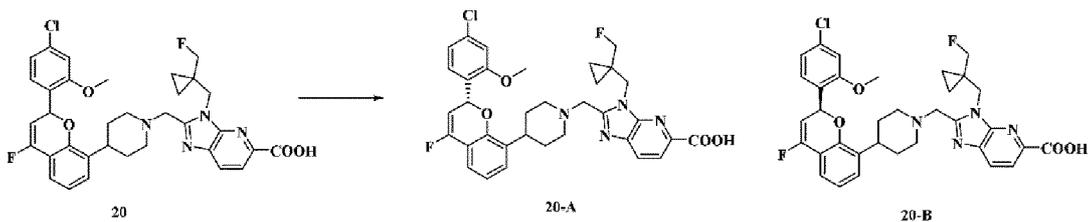
Пример 20

2-((4-(2-(4-Хлор-2-метоксифенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота

Применяя 4-хлор-2-метоксибензальдегид в качестве исходного материала и обращаясь к примеру 4, получали продукт, представляющий собой 2-((4-(2-(4-хлор-2-метоксифенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(1-(фторметил)циклопропил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновую кислоту.

МС m/z (ESI): 635,2 [M+1].

2-((4-(2-(4-Хлор-2-метоксифенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(1-(фторметил)циклопропил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновую кислоту подвергали хиральному разделению с получением продуктов:



(*R*)-2-((4-(2-(4-Хлор-2-метоксифенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-

3-(1-(фторметил)циклопропил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота (пример 20-A):

МС *m/z* (ESI): 635,2 [M+1].

(*S*)-2-((4-(2-(4-Хлор-2-метоксифенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-

3-(1-(фторметил)циклопропил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота (пример 20-B):

МС *m/z* (ESI): 635,2 [M+1].

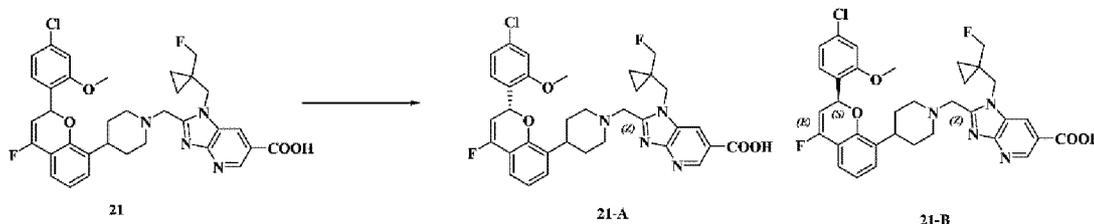
Пример 21

2-((4-(2-(4-Хлор-2-метоксифенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-6-карбоновая кислота

Применяя 4-хлор-2-метоксибензальдегид в качестве исходного материала и обращаясь к примеру 6, получали продукт, представляющий собой 2-((4-(2-(4-хлор-2-метоксифенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-6-карбоновую кислоту.

МС *m/z* (ESI): 635,2 [M+1].

2-((4-(2-(4-Хлор-2-метоксифенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-6-карбоновую кислоту подвергали хиральному разделению с получением следующих продуктов:



(*R*)-2-((4-(2-(4-Хлор-2-метоксифенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-6-карбоновая кислота (пример 21-A):

МС *m/z* (ESI): 635,2 [M+1].

(*S*)-2-((4-(2-(4-Хлор-2-метоксифенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-6-карбоновая кислота (пример 21-B):

МС *m/z* (ESI): 635,2 [M+1].

Пример 22

2-((4-(2-(4-Циано-2-фторфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазол

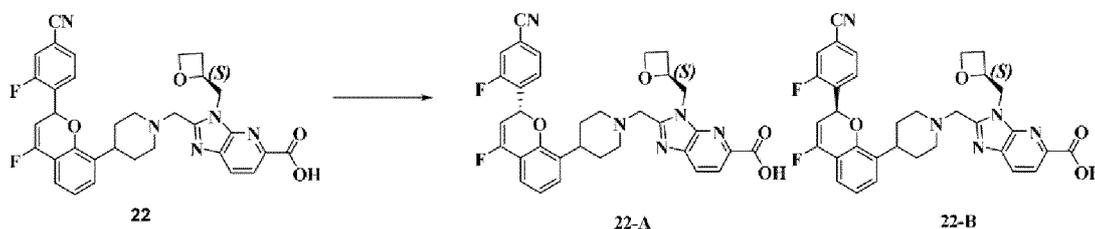
о [4,5-*b*] пиридин-5-карбоновая кислота

Применяя 3-фтор-4-(4-фтор-8-(пиперидин-4-ил)-2*H*-хромен-2-ил)бензонитрил и промежуточное соединение Im-2 в качестве исходных материалов и обращаясь к стадиям 7 и 8 примера 1, получали продукт, представляющий собой

2-((4-(2-(4-циано-2-фторфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновую кислоту.

МС m/z (ESI): 598,2 [M+1].

2-((4-(2-(4-Циано-2-фторфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновую кислоту подвергли хиральному разделению с получением следующих продуктов:



2-((4-((*R*)-2-(4-Циано-2-фторфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота (пример 22-A):

МС m/z (ESI): 598,2 [M+1].

2-((4-((*S*)-2-(4-Циано-2-фторфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота (пример 22-B):

МС m/z (ESI): 598,2 [M+1].

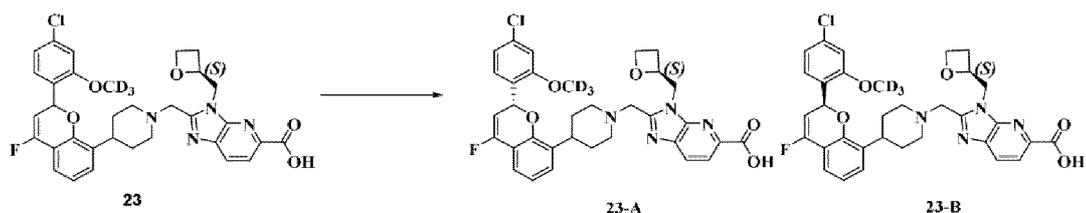
Пример 23

2-((4-(2-(4-Хлор-2-(метокси-*d*3)фенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота

Применяя 4-хлор-2-(метокси-*d*3)бензальдегид в качестве исходного материала и обращаясь к примеру 2, получали продукт, представляющий собой 2-((4-(2-(4-хлор-2-(метокси-*d*3)фенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновую кислоту.

МС m/z (ESI): 622,2 [M+1].

2-((4-(2-(4-Хлор-2-(метокси-*d*3)фенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновую кислоту подвергли хиральному разделению с получением следующих продуктов:



2-((4-((*R*)-2-(4-Хлор-2-(метокси-d3)фенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота (пример 23-A):

5 MC *m/z* (ESI): 622,2 [M+1].

2-((4-((*S*)-2-(4-Хлор-2-(метокси-d3)фенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота (пример 23-B):

MC *m/z* (ESI): 622,2 [M+1].

10

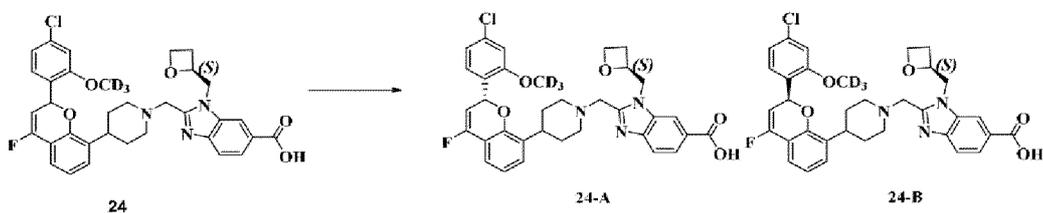
Пример 24

2-((4-(2-(4-Хлор-2-(метокси-d3)фенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

15 Применяя 4-хлор-2-(метокси-d3)бензальдегид в качестве исходного материала и обращаясь к примеру 1, получали продукт, представляющий собой 2-((4-(2-(4-хлор-2-(метокси-d3)фенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту.

MC *m/z* (ESI): 621,2[M+1].

20 2-((4-(2-(4-Хлор-2-(метокси-d3)фенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту подвергали хиральному разделению с получением следующих продуктов:



25 2-((4-((*R*)-2-(4-Хлор-2-(метокси-d3)фенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 24-A):

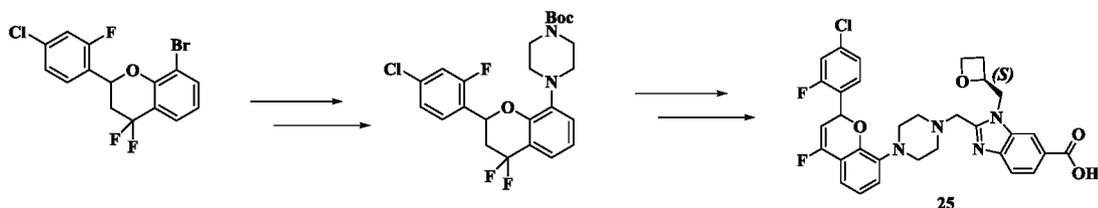
MC *m/z* (ESI): 621,2 [M+1].

2-((4-((*S*)-2-(4-Хлор-2-(метокси-d3)фенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 24-B):

MC *m/z* (ESI): 621,2 [M+1].

Пример 25

2-((4-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота



Стадия 1

трет-Бутил-4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-4,4-дифторхроман-8-ил)пиперазин-1-карбоксилат

В смешанный раствор 8-бром-2-(4-хлор-2-фторфенил)-4,4-дифторхромана (1 г, 2,65 ммоль), трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (740 мг, 3,97 ммоль), карбоната цезия (2,59 г, 7,95 ммоль) и толуола (30 мл) добавляли трис(дипенилиденацетон)дипалладий (238 мг, 0,26 ммоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (300 мг, 0,52 ммоль). Реакционную систему продували газообразным азотом, а затем перемешивали при температуре 80°C в течение 12 часов. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением петролейного эфира и этилацетата в качестве системы элюентов с получением

трет-бутил-4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-4,4-дифторхроман-8-ил)пиперазин-1-карбоксилата (750 мг) с выходом 58,6%.

МС m/z (ESI): 483,1 [M+1].

Стадия 2

2-((4-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

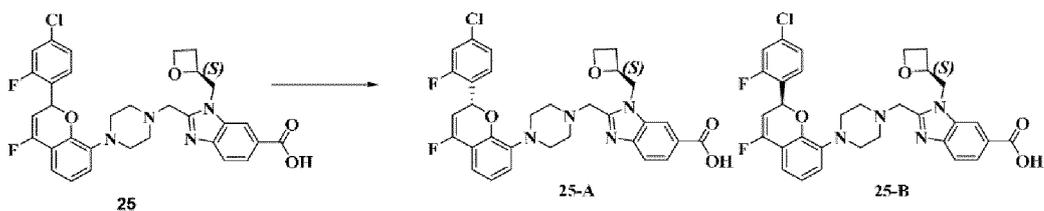
Применяя

трет-бутил-4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-4,4-дифторхроман-8-ил)пиперазин-1-карбоксилат в качестве исходного материала и обращаясь к стадиям 6 - 8 примера, получали продукт, представляющий собой 2-((4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту.

МС m/z (ESI): 607,1[M+1].

2-((4-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту подвергали хиральному

разделению с получением следующих продуктов:



2-((4-((*R*)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 25-А):

5 МС m/z (ESI): 607,1 [M+1].

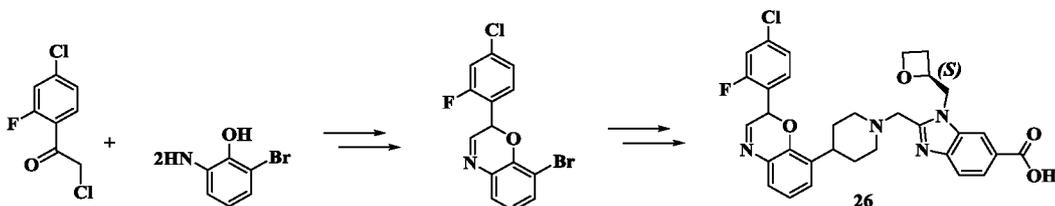
2-((4-((*S*)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 25-В):

МС m/z (ESI): 607,1 [M+1].

10

Пример 26

2-((4-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота



15

Стадия 1

8-Бром-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин

2-Хлор-1-(4-хлор-2-фторфенил)этан-1-он (1 г, 4,83 ммоль) и 2-амино-6-бромфенол (908 мг, 4,83 ммоль) растворяли в ТГФ (30 мл). Реакционную систему продували газообразным азотом, а затем перемешивали в условиях микроволнового облучения при температуре 60°C в течение 2 часов. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением петролейного эфира и этилацетата в качестве системы элюентов с получением 8-бром-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазина (810 мг) с выходом 49,2%.

МС m/z (ESI): 340,1 [M+1].

Стадия 2

2-((4-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота

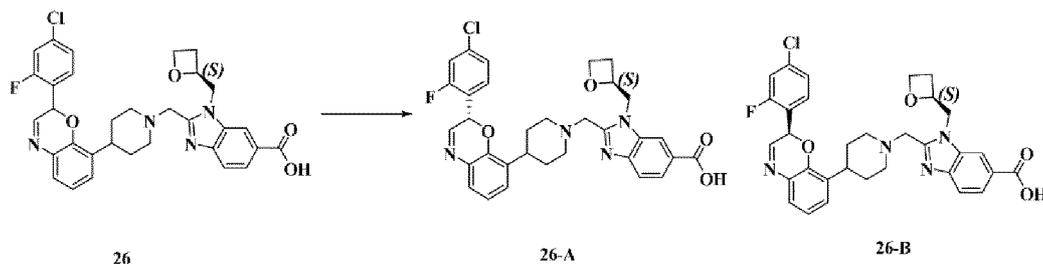
30 Применяя 8-бром-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин в качестве

исходного материала и обращаясь к стадиям 4 - 8 примера 1, получали продукт, представляющий собой

2-((4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновую кислоту.

5 MC *m/z* (ESI): 589,2 [M+1].

2-((4-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновую кислоту подвергали хиральному разделению с получением следующих продуктов:



10 2-((4-(((*S*)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 26-А):

MC *m/z* (ESI): 589,2 [M+1].

2-((4-(((*R*)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 26-В):

15 MC *m/z* (ESI): 589,2 [M+1].

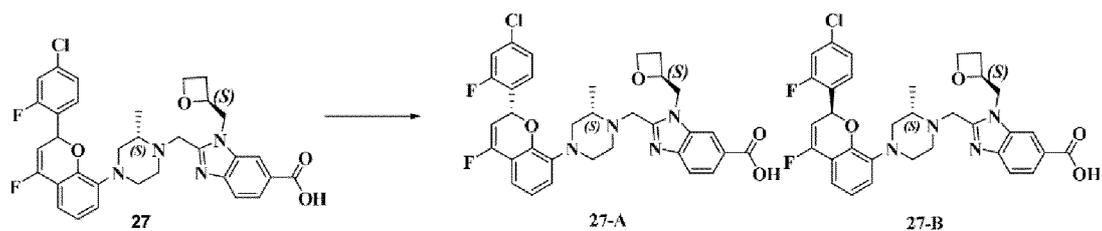
Пример 27

2-(((2*S*)-4-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота

20 Применяя 8-бром-2-(4-хлор-2-фторфенил)-4,4-дифторхроман и трет-бутил-(*S*)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат в качестве исходных материалов и обращаясь к примеру 25, получали продукт, представляющий собой 2-(((2*S*)-4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-)-2-метилпиперазин-1-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновую кислоту.

MC *m/z* (ESI): 621,2 [M+1]

2-(((2*S*)-4-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновую кислоту подвергали хиральному разделению с получением следующих продуктов:



2-(((S)-4-((R)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 27-A):

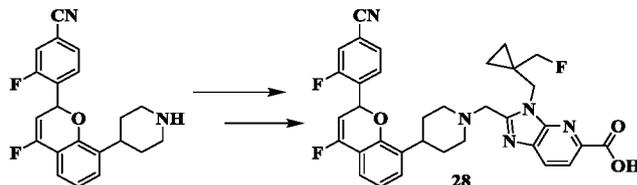
5 MC m/z (ESI): 621,2 [M+1].

2-(((S)-4-((S)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 27-B):

10 MC m/z (ESI): 621,2 [M+1].

Пример 28

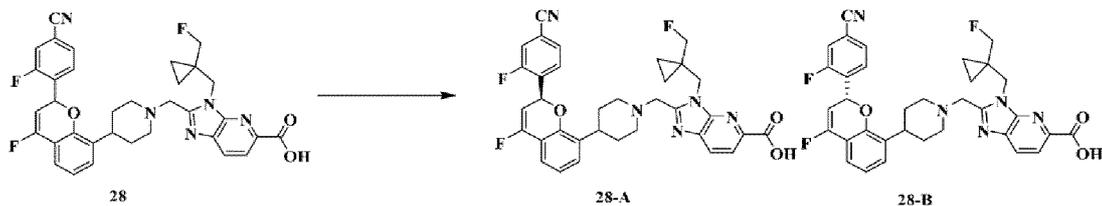
2-((4-(2-(4-Циано-2-фторфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-3H-имидазоло[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота



15 Применяя 3-фтор-4-(4-фтор-8-(пиперидин-4-ил)-2H-хромен-2-ил)бензонитрил и промежуточное соединение Im-5 в качестве исходных материалов и обращаясь к стадиям 7 и 8 примера 1, получали 2-((4-(2-(4-циано-2-фторфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-3H-имидазоло[4,5-b]пиридин-5-карбоновую кислоту.

20 MC m/z (ESI): 614,2 [M+1].

2-((4-(2-(4-Циано-2-фторфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-3H-имидазоло[4,5-b]пиридин-5-карбоновую кислоту подвергали хиральному разделению с получением следующих продуктов:



25 (S)-2-((4-(2-(4-Циано-2-фторфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-

((1-(фторметил)циклопропил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота (пример 28-А):

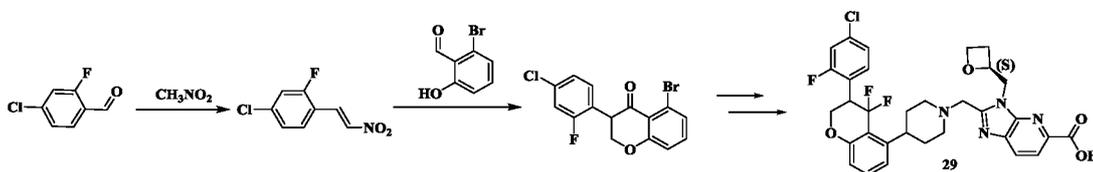
МС *m/z* (ESI):614,2 [M+1].

(*R*)-2-((4-(2-(4-Циано-2-фторфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота (пример 28-В):

МС *m/z* (ESI):614,2 [M+1].

Пример 29

2-((4-(3-(4-Хлор-2-фторфенил)-4,4-дифторхроман-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота



Стадия 1

(*E*)-4-Хлор-2-фтор-1-(2-нитровинил)бензол

4-Хлор-2-фторбензальдегид (4 г, 25,23 ммоль) и нитрометан (14 мл) растворяли в ледяной уксусной кислоте (50 мл), добавляли ацетат аммония (5,83 г, 75,68 ммоль), перемешивали при температуре 110°C в течение 3 часов и охлаждали. Реакционный раствор выливали в ледяную воду для осаждения твердого вещества и фильтровали. Осадок на фильтре очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением петролейного эфира и этилацетата в качестве системы элюентов с получением (*E*)-4-хлор-2-фтор-1-(2-нитровинил)бензола (2,50 г, выход: 49,2%).

МС *m/z* (ESI):202,0 [M+1].

Стадия 2

5-Бром-3-(4-хлор-2-фторфенил)хроман-4-он

Бромид 3-этил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолия (37,63 мг, 149,24 ммоль) добавляли в раствор (*E*)-4-хлор-2-фтор-1-(2-нитровинил)бензола (451,26 мг, 2,24 ммоль), 2-бром-6-гидроксибензальдегида (300 мг, 1,49 ммоль) и молекулярного сита с размером пор 4А (400 мг, мкмоль) в дихлорметане (10 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа, а затем добавляли по каплям 1,4-дiazобисцикло[2.2.2]октан (33,48 мг, 298,48 мкмоль). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов в атмосфере азота, смешивали с силикагелем и концентрировали досуха при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с

применением петролейного эфира и этилацетата в качестве системы элюентов с получением 5-бром-3-(4-хлор-2-фторфенил)хромен-4-она (90 мг, выход: 16,9%).

МС m/z (ESI): 355,0 [M+1].

Стадия 3

5 2-((4-(3-(4-Хлор-2-фторфенил)-4,4-дифторхроман-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

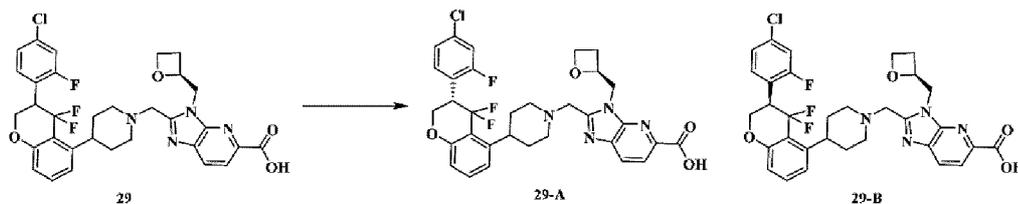
Применяя 5-бром-3-(4-хлор-2-фторфенил)хроман-4-он в качестве исходного материала и обращаясь к стадиям 3 - 8 примера 1, получали продукт, представляющий собой

10 2-((4-(3-(4-хлор-2-фторфенил)-4,4-дифторхроман-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновую кислоту.

МС m/z (ESI): 627,2[M+1].

2-((4-(3-(4-Хлор-2-фторфенил)-4,4-дифторхроман-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновую кислоту подвергли хиральному разделению с получением следующих продуктов:

15



2-((4-((S)-3-(4-Хлор-2-фторфенил)-4,4-дифторхроман-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-((S)-оксетан-2-ил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота (пример 29-A):

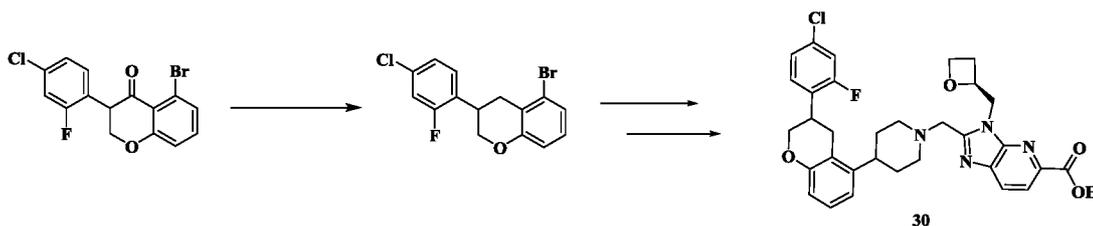
МС m/z (ESI): 627,2[M+1].

20 2-(4-(((R)-3-(4-Хлор-2-фторфенил)-4,4-дифторхроман-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-((S)-оксетан-2-ил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота (пример 29-B):

МС m/z (ESI): 627,2[M+1].

Пример 30

25 2-((4-(3-(4-Хлор-2-фторфенил)хроман-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота



Стадия 1

30

5-Бром-3-(4-хлор-2-фторфенил)хроман

Триэтилсилан (655 мг, 0,9 мл, 5,65 ммоль) добавляли по каплям в раствор 5-бром-3-(4-хлор-2-фторфенил)хроман-4-она (500 мг, 1,41 ммоль) в трифторуксусной кислоте (5 мл), затем перемешивали при температуре 60°C в течение 8 часов и охлаждали. Добавляли воду для гашения реакции и реакционный раствор экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 3). Органическую фазу промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл × 2) и насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением петролейного эфира и этилацетата в качестве системы элюентов с получением 5-бром-3-(4-хлор-2-фторфенил)хромана в виде твердого вещества светло-желтого цвета (230 мг, выход: 47,8%).

МС m/z (ESI): 340,9[M+1].

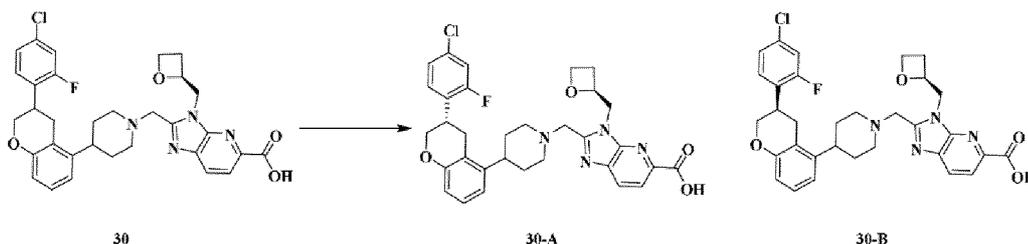
Стадия 2

2-((4-(3-(4-Хлор-2-фторфенил)хроман-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазола[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота

Применяя 5-бром-3-(4-хлор-2-фторфенил)хроман в качестве исходного материала и обращаясь к стадиям 4 - 8 примера 1, получали 2-((4-(3-(4-хлор-2-фторфенил)хроман-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазола[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновую кислоту.

МС m/z (ESI): 591,2[M+1].

2-((4-(3-(4-Хлор-2-фторфенил)хроман-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазола[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновую кислоту подвергали хиральному разделению с получением следующих продуктов:



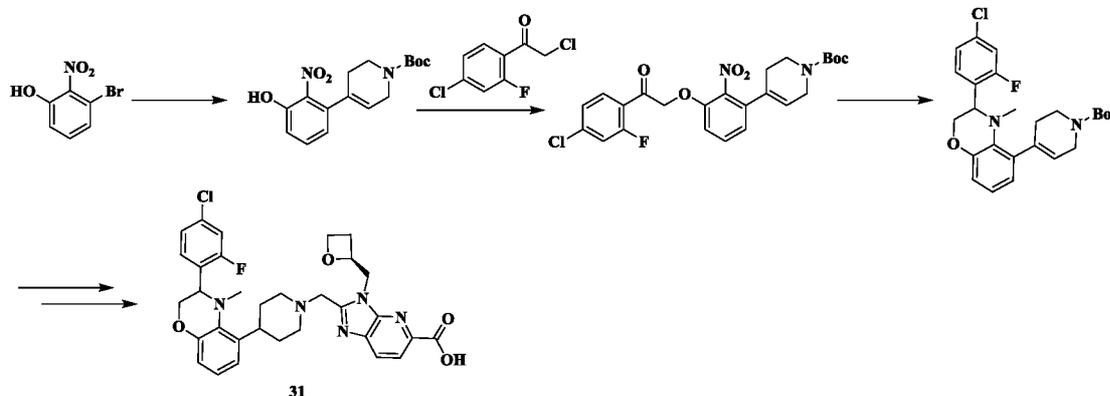
2-((4-((S)-3-(4-Хлор-2-фторфенил)хроман-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазола[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота (пример 30-A):

МС m/z (ESI): 591,2[M+1].

2-((4-((R)-3-(4-Хлор-2-фторфенил)хроман-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазола[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота (примеры 30-B):

МС m/z (ESI): 591,2[M+1].

2-((4-(3-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо
[b][1,4]оксазин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((S)-оксетан
-2-ил)метил)-3H-имидазол[4,5-b]пиридин-5-карбоновая к
ислота



5

Стадия 1

трет-Бутил-4-(3-гидрокси-2-нитрофенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат

3-Бром-2-нитрофенол

(2 г,

9,17 ммоль),

трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-кар
боксилат (2,84 г, 9,17 ммоль), карбонат натрия (1,94 г, 18,34 ммоль) и хлорид
[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (335,48 мг, 458,5 мкмоль) растворяли в
1,4-диоксане (20 мл) и воде (3 мл) и реакционную смесь перемешивали при температуре
80°C в течение 6 часов. Добавляли 20 мл воды и реакционный раствор экстрагировали
этилацетатом (15 мл × 3). Объединенные органические фазы последовательно промывали
насыщенным раствором бикарбоната натрия (5 мл × 2), насыщенным раствором хлорида
аммония (5 мл × 2) и насыщенным солевым раствором (5 мл × 2), высушивали над
безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном
давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на
силикагеле с применением петролейного эфира и этилацетата в качестве системы
элюентов с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой
трет-бутил-4-(3-гидрокси-2-нитрофенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (2,3 г,
твердое вещество желтого цвета), с выходом 78,3%.

МС m/z (ESI):321,1 [M+1]

Стадия 2

трет-Бутил-4-(3-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-оксоэтокси)-2-нитрофенил)-3,6-дигидропириди
н-1(2H)-карбоксилат

трет-Бутил-4-(3-гидрокси-2-нитрофенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат

(2,30 г, 7,18 ммоль), 2-хлор-1-(4-хлор-2-фторфенил)этан-1-он (1,49 г, 7,18 ммоль) и
карбонат калия (1,98 г, 14,36 ммоль) растворяли в толуоле (20 мл) и перемешивали при
температуре 80°C в течение 2 часов. Добавляли 20 мл воды и реакционный раствор

30

экстрагировали этилацетатом (15 мл × 3). Объединенные органические фазы последовательно промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (5 мл × 2), насыщенным раствором хлорида аммония (5 мл × 2) и насыщенным соевым раствором (5 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением петролейного эфира и этилацетата в качестве системы элюентов с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой трет-бутил-4-(3-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-оксоэтокси)-2-нитрофенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (3,1 г, твердое вещество желтого цвета), с выходом 87,9%.

МС m/z (ESI):491,1 [M+1]

Стадия 3

трет-Бутил-4-(3-(4-хлор-2-фторфенил)-4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат

трет-Бутил-4-(3-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-оксоэтокси)-2-нитрофенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (3,10 г, 6,31 ммоль) и параформальдегид (1,13 г, 12,62 ммоль) растворяли в 30 мл метанола и 10 мл воды и добавляли палладий на угле (310 мг, 10%). Реакционную систему три раза продували газообразным водородом, перемешивали в течение 12 часов и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением петролейного эфира и этилацетата в качестве системы элюентов с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой трет-бутил-4-(3-(4-хлор-2-фторфенил)-4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (1,30 г, масло желтого цвета), с выходом 44,9%.

МС m/z (ESI):459,1 [M+1]

Стадия 4

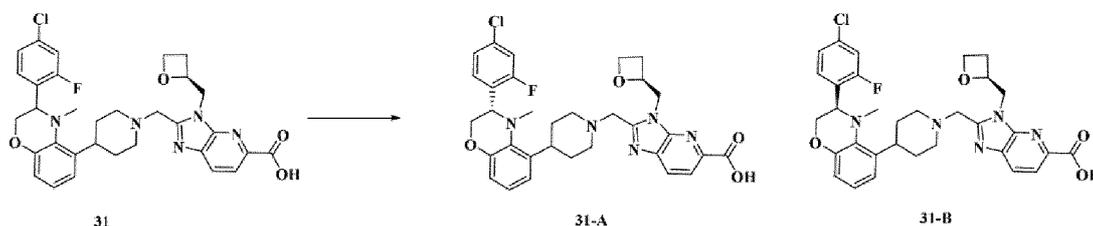
2-((4-(3-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-3H-имидазоло[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Применяя

трет-бутил-4-(3-(4-хлор-2-фторфенил)-4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)карбоксилат в качестве исходного материала и обращаясь к стадиям 5 - 8 примера 1, получали продукт, представляющий собой 2-((4-(3-(4-хлор-2-фторфенил)-4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-3H-имидазоло[4,5-b]пиридин-5-карбоновую кислоту.

МС m/z (ESI):606,2 [M+1]

2-((4-(3-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-3H-имидазоло[4,5-b]пиридин-5-карбоновую кислоту подвергали хиральному разделению с получением следующих продуктов:



5 2-((4-((S)-3-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-3H-имидазоло[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота (пример 31-A):

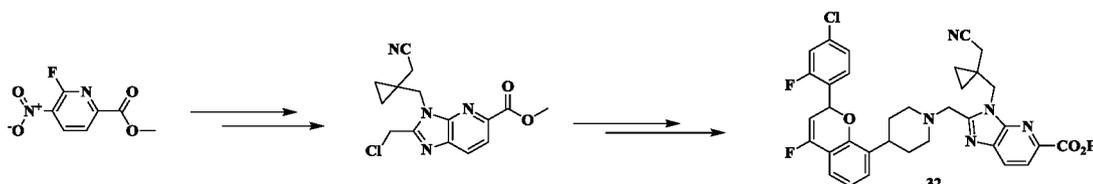
МС m/z (ESI):606,2 [M+1]

10 2-((4-((R)-3-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-3H-имидазоло[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота (пример 31-B):

МС m/z (ESI):606,2 [M+1]

Пример 32

15 2-((4-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(1-(цианометил)циклопропил)метил)-3H-имидазоло[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота



Стадия 1

20 Метил-2-(хлорметил)-3-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-3H-имидазоло[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Применяя метил-6-фтор-5-нитропиколинат и 2-(1-(аминометил)циклопропил)ацетонитрил в качестве исходных материалов и обращаясь к синтезу промежуточного соединения Im-2, получали конечный продукт, представляющий собой метил-2-(хлорметил)-3-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-3H-имидазоло[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат.

МС m/z (ESI): 319,0 [M+1]

Стадия 2

30 2-((4-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-((1-(циан

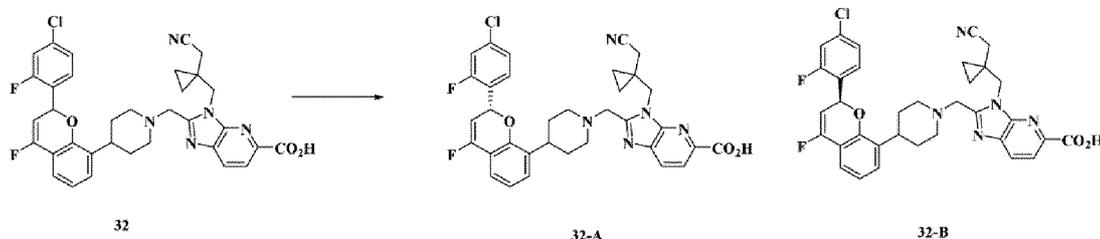
ометил)циклопропил)метил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота

Применяя

метил-2-(хлорметил)-3-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилат и 4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил]пиперидин в качестве исходных материалов и обращаясь к стадиям 7 и 8 синтеза примера 1, получали продукт, представляющий собой 2-((4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновую кислоту.

МС m/z (ESI): 630,2 [M+1]

2-((4-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновую кислоту подвергали хиральному разделению с получением следующих продуктов:



(*R*)-2-((4-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота (пример 32-A):

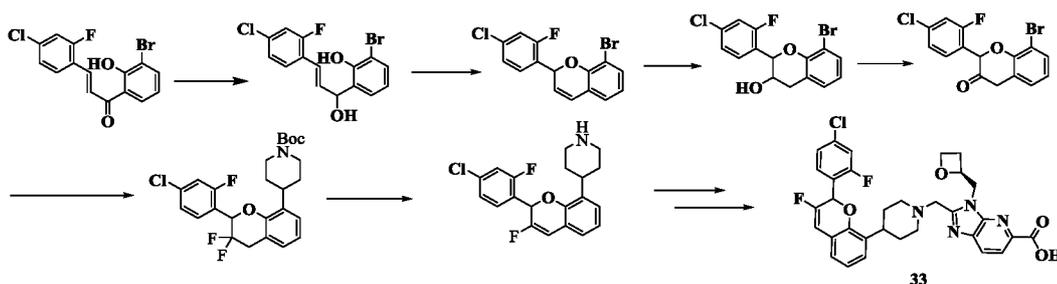
МС m/z (ESI): 630,2 [M+1].

(*S*)-2-((4-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота (пример 32-B):

МС m/z (ESI): 630,2 [M+1]

Пример 33

2-((4-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-3-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота



Стадия 1

(E)-2-Бром-6-(3-(4-хлор-2-фторфенил)-1-гидроксиаллил)фенол

(E)-1-(3-Бром-2-гидроксифенил)-3-(4-хлор-2-фторфенил)проп-2-ен-1-он (500 мг, 1,41 ммоль) растворяли в метаноле (15 мл), добавляли боргидрид натрия (64 мг, 1,69 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли воду для гашения реакции и реакционный раствор экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 3), промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением петролейного эфира и этилацетата в качестве системы элюентов с получением *(E)*-2-бром-6-(3-(4-хлор-2-фторфенил)-1-гидроксиаллил)фенола (454 мг, выход: 90,0%).

МС m/z (ESI): 356,9 [M+1].

Стадия 2

8-Бром-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен

(E)-2-Бром-6-(3-(4-хлор-2-фторфенил)-1-гидроксиаллил)фенол (300 мг, 0,84 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл), добавляли *p*-толуолсульфоновую кислоту (29 мг, 0,17 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли воду для гашения реакции и реакционный раствор экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 3), промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением петролейного эфира и этилацетата в качестве системы элюентов с получением (8-бром-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромена (200 мг, выход: 70,1%).

МС m/z (ESI): 338,9[M+1].

Стадия 3

8-Бром-2-(4-хлор-2-фторфенил)хроман-3-ол

(8-Бром-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен (200 мг, 0,59 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл), добавляли раствор борана (0,71 мл, 0,71 ммоль) в ТГФ и перемешивали при температуре 0°C в течение 1 часа. Добавляли 2 мл воды с последующим добавлением NaOH (71 мг, 1,77 ммоль) и 0,1 мл раствора перекиси водорода и перемешивали при температуре 40°C в течение 2 часов. Добавляли 10 мл воды для гашения реакции и реакционный раствор экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 3), промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением петролейного эфира и этилацетата в качестве системы элюентов с

получением 8-бром-2-(4-хлор-2-фторфенил)хроман-3-ола (63 мг, выход: 29,8%).

МС m/z (ESI): 356,9 [M+1].

Стадия 4

8-Бром-2-(4-хлор-2-фторфенил)хроман-3-он

5 8-Бром-2-(4-хлор-2-фторфенил)хроман-3-ол (500 мг, 1,40 ммоль) растворяли в ДХМ (20 мл), добавляли окислитель Десса-Мартина (0,71 мл, 1,67 ммоль) и перемешивали при температуре 0°C в течение 1 часа. Добавляли 10 мл воды для гашения реакции и реакционный раствор экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 3), промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением петролейного эфира и этилацетата в качестве системы элюентов с получением 8-бром-2-(4-хлор-2-фторфенил)хроман-3-она (448 мг, выход: 89,9%).

МС m/z (ESI): 354,9[M+1].

15 трет-Бутил-4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-3,3-дифторхроман-8-ил)пиперидин-1-карбоксилат
Применяя 8-бром-2-(4-хлор-2-фторфенил)хроман-3-он в качестве исходного материала и обращаясь к стадиям 3 - 5 примера 1, получали продукт, представляющий собой

20 трет-бутил-4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-3,3-дифторхроман-8-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

МС m/z (ESI): 482,2 [M+1]

Стадия 6

4-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-3-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин

Применяя
25 трет-бутил-4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-3,3-дифторхроман-8-ил)пиперидин-1-карбоксилат в качестве исходного материала и обращаясь к стадии 6 примера 1, получали продукт, представляющий собой 4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-3-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин.

МС m/z (ESI): 362,1 [M+1]

Стадия 7

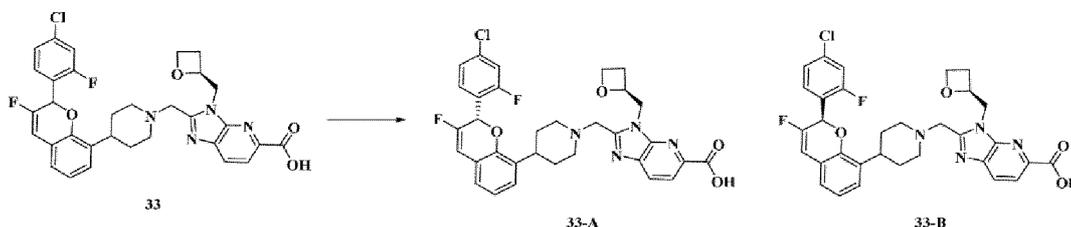
30 2-((4-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-3-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазол[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота

Применяя 4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-3-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин в качестве исходного материала и обращаясь к стадиям 7 и 8 примера 1, получали продукт, представляющий собой

35 2-((4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-3-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-*l*)метил)-3-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазол[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновую кислоту.

МС m/z (ESI): 607,1 [M+1]

2-((4-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-3-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазола[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновую кислоту подвергали хиральному разделению с получением следующих продуктов:



5 2-((4-(((*S*)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-3-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазола[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота (пример 33-A):
МС m/z (ESI): 607,1 [M+1].

2-((4-(((*R*)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-3-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазола[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота (пример 33-B):
10 МС m/z (ESI): 607,1 [M+1].

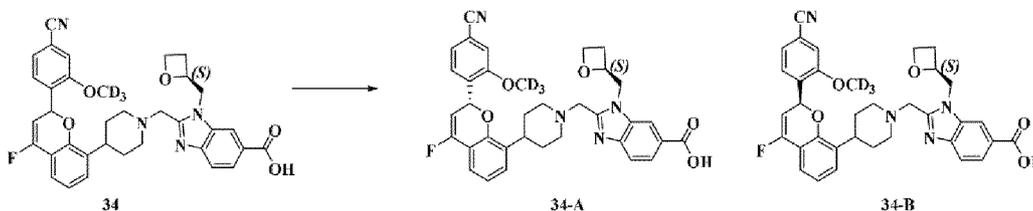
Пример 34

2-((4-(2-(4-Циано-2-(метокси- d_3)фенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

15 Применяя 4-формил-3-гидроксibenзонитрил в качестве исходного материала и обращаясь к примеру 24, получали продукт, представляющий собой 2-((4-(2-(4-циано-2-(метокси- d_3)фенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту.

20 МС m/z (ESI): 612,2[M+1].

2-((4-(2-(4-Циано-2-(метокси- d_3)фенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту подвергали хиральному разделению с получением следующих продуктов:



25 2-((4-(((*R*)-2-(4-Циано-2-(метокси- d_3)фенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 34-A):

МС m/z (ESI): 612,2 [M+1].

2-((4-(((*S*)-2-(4-Циано-2-(метокси- d_3)фенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)м

етил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 34-B):

МС *m/z* (ESI): 612,2 [M+1].

5

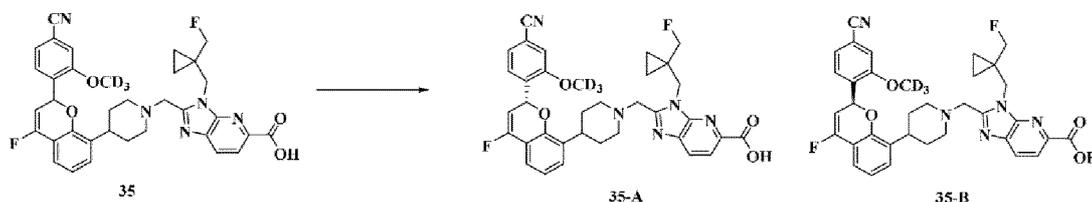
Пример 35

2-((4-(2-(4-Циано-2-(метокси-d3)фенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота

10 Применяя 4-формил-3-гидроксibenзонитрил в качестве исходного материала и обращаясь к примеру 20, получали продукт, представляющий собой 2-((4-(2-(4-циано-2-(метокси-d3)фенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновую кислоту.

МС *m/z* (ESI): 629,2 [M+1]

15 2-((4-(2-(4-Циано-2-(метокси-d3)фенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновую кислоту подвергали хиральному разделению с получением следующих продуктов:



20 (*R*)-2-((4-(2-(4-Циано-2-(метокси-d3)фенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота (пример 35-A):

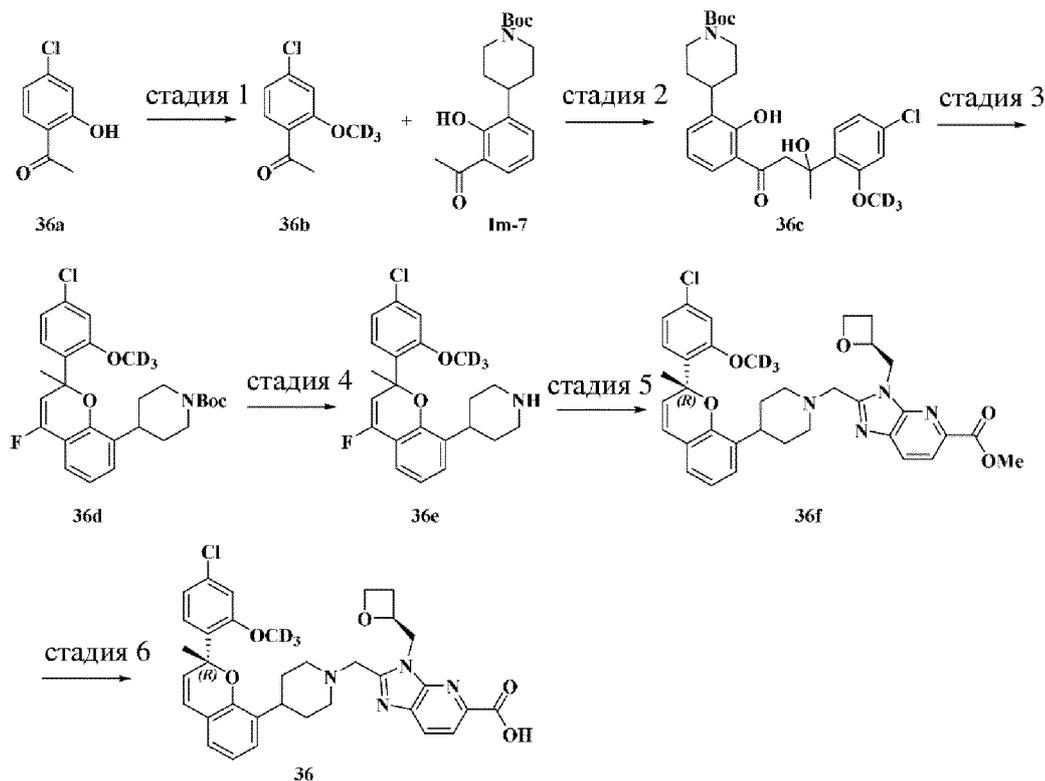
МС *m/z* (ESI): 629,2 [M+1].

25 (*S*)-2-((4-(2-(4-Циано-2-(метокси-d3)фенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота (пример 35-B):

МС *m/z* (ESI): 629,2 [M+1].

Пример 36

30 2-((4-(((*R*)-2-(4-Хлор-2-(метокси-d3)фенил)-4-фтор-2-метил-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота



Стадия 1

1-(4-Хлор-2-(метокси-d3)фенил)этан-1-он

1-(4-Хлор-2-гидроксифенил)этан-1-он, **36a** (15 г, 87,93 ммоль), дейтерированный йодметан (16,57 г, 114,31 ммоль) и безводный карбонат калия (36,46 г, 0,26 моль) диспергировали в ДМФА (150 мл). Реакционный раствор нагревали до температуры 50°C и энергично перемешивали в течение 12 часов. Реакцию останавливали, реакционный раствор фильтровали через диатомовую землю и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением петролейного эфира и этилацетата в качестве системы элюентов с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой 1-(4-хлор-2-(метокси-d3)фенил)этан-1-он **36b** (15 г), с выходом 90,9%.

МС m/z (ESI): 188,1 [M+1].

Стадия 2

трет-Бутил-4-(3-(3-(4-хлор-2-(метокси-d3)фенил)-3-гидроксибутаноил)-2-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилат

трет-Бутил-4-(3-ацетил-2-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилат, Im-7 (25 г, 79,94 ммоль), растворяли в тетрагидрофуране (300 мл). Раствор охлаждали на бане с сухим льдом/этанолом и медленно добавляли в него LiHMDS (18,4 мл, 0,184 моль, 1 М в ТГФ). После завершения добавления смесь перемешивали в течение 30 минут. 1-(4-Хлор-2-(метокси-d3)фенил)этан-1-он, **36b** (15 г, 79,94 ммоль), растворяли в ТГФ

(30 мл), данный раствор медленно добавляли в вышеуказанную реакционную смесь и перемешивали в течение 40 минут при охлаждении на бане с сухим льдом/этанолом. Реакцию останавливали, баню с сухим льдом/этанолом убирали, добавляли насыщенный раствор хлорида аммония для гашения реакции и реакционный раствор экстрагировали этилацетатом (300 мл × 2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (500 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением петролейного эфира и этилацетата в качестве системы элюентов с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой трет-бутил-4-(3-(3-(4-хлор-2-(метокси-d3)фенил)-3-гидроксибутаноил)-2-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилат, **36c** (31 г), с выходом 76,5%.

МС m/z (ESI): 507,2 [M+1].

Стадия 3

трет-Бутил-4-(2-(4-хлор-2-(метокси-d3)фенил)-4-фтор-2-метил-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-карбоксилат

трет-Бутил-4-(3-(3-(4-хлор-2-(метокси-d3)фенил)-3-гидроксибутаноил)-2-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилат, **36c** (2,00 г, 4,07 ммоль), и BAST (10 мл) растворяли в ДМФА (10 мл), затем добавляли этанол (20 мкл) и реакционный раствор перемешивали в течение 4 часов. Реакцию останавливали, реакционный раствор медленно добавляли в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Объединенные органические фазы промывали водой (100 мл), насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением петролейного эфира и этилацетата в качестве системы элюентов с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой трет-бутил-4-(2-(4-хлор-2-(метокси-d3)фенил)-4-фтор-2-метил-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-карбоксилат, **36d** (750 мг), с выходом 38,7%.

МС m/z (ESI): 491,2 [M+1].

Стадия 4

4-(2-(4-Хлор-2-(метокси-d3)фенил)-4-фтор-2-метил-2H-хромен-8-ил)пиперидин

трет-Бутил-4-(2-(4-хлор-2-(метокси-d3)фенил)-4-фтор-2-метил-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-карбоксилат, **36d** (750 мг, 1,53 ммоль), эфират трехфтористого бора (543 мг, 3,83 ммоль) и порошкообразное молекулярное сито с размером пор 4 Å (750 мг) диспергировали в дихлорметане (10 мл) и перемешивали при температуре 0°C в течение 3 часов. Реакцию останавливали и в реакционный раствор добавляли насыщенный

раствор бикарбоната натрия для гашения реакции. Смесь фильтровали через диатомовую землю, обеспечивали отстаивание фильтрата, органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 2). Объединенные органические фазы высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением дихлорметана и метанола в качестве системы элюентов с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой

4-(2-(4-хлор-2-(метокси-d3)фенил)-4-фтор-2-метил-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин, **36e**

(490 мг), с выходом 82,1%.

МС *m/z* (ESI): 391,2 [M+1].

Стадия 5

Метил-2-((4-((*R*)-2-(4-хлор-2-(метокси-d3)фенил)-2-метил-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилат

4-(2-(4-Хлор-2-(метокси-d3)фенил)-4-фтор-2-метил-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин, **36e**
(490 мг, 1,25 ммоль),

метил-(*S*)-2-(хлорметил)-3-(оксетан-2-илметил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилат, **Im-2** (371 мг, 1,25 ммоль), и безводный карбонат калия (518 мг, 3,75 ммоль) диспергировали в ацетонитриле (8 мл). Реакционный раствор нагревали до температуры

50°C и энергично перемешивали в течение 3 часов. Реакцию останавливали, реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через диатомовую землю и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением этилацетата в качестве системы элюентов, а затем полученный очищенный образец подвергали разделению посредством хиральной ВЭЖХ (англ. HPLC, high performance liquid chromatography – высокоэффективная жидкостная хроматография) с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой

метил-2-((4-((*R*)-2-(4-хлор-2-(метокси-d3)фенил)-2-метил-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилат, **36f**

(210 мг), с выходом 26,5%.

МС *m/z* (ESI): 632,2 [M+1].

Стадия 6

2-((4-((*R*)-2-(4-Хлор-2-(метокси-d3)фенил)-2-метил-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота

Метил-2-((4-((*R*)-2-(4-хлор-2-(метокси-d3)фенил)-2-метил-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилат, **36f**
(210 мг, 332,19 мкмоль), и гидроксид лития (133 мг, 3,32 ммоль) растворяли в 9 мл

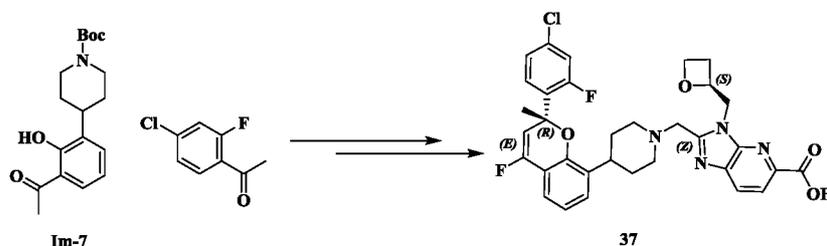
смешанного растворителя из ТГФ, воды и метанола (4:4:1) и перемешивали в течение 3 часов. Реакцию останавливали, значение pH доводили до 6 с помощью муравьиной кислоты, реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой 2-(((4-*R*)-2-(4-хлор-2-(метокси-d3)фенил)-2-метил-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазола[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновую кислоту, **36** (170 мг), с выходом 82,8%.

МС m/z (ESI): 618,2 [M+1].

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,16 – 7,97 (m, 2H), 7,29 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,08 – 6,98 (m, 2H), 6,94 – 6,85 (m, 2H), 6,81 (t, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,57 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 5,78 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 5,25 (dd, $J = 7,5, 3,0$ Гц, 1H), 4,96 (dd, $J = 14,9, 6,7$ Гц, 1H), 4,83 (dd, $J = 14,9, 3,1$ Гц, 1H), 4,66 – 4,53 (m, 1H), 4,48 – 4,35 (m, 1H), 4,25 (d, $J = 14,2$ Гц, 1H), 4,16 (d, $J = 14,2$ Гц, 1H), 3,25 (d, $J = 11,5$ Гц, 1H), 3,12 (d, $J = 11,5$ Гц, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,83 – 2,70 (m, 1H), 2,61 – 2,41 (m, 3H), 1,85 (q, $J = 3,9$ Гц, 2H), 1,78 (s, 3H), 1,68 (d, $J = 3,7$ Гц, 1H), 1,59 (d, $J = 14,9$ Гц, 1H).

Пример 37

2-(((4-*R*)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2-метил-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазола[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота

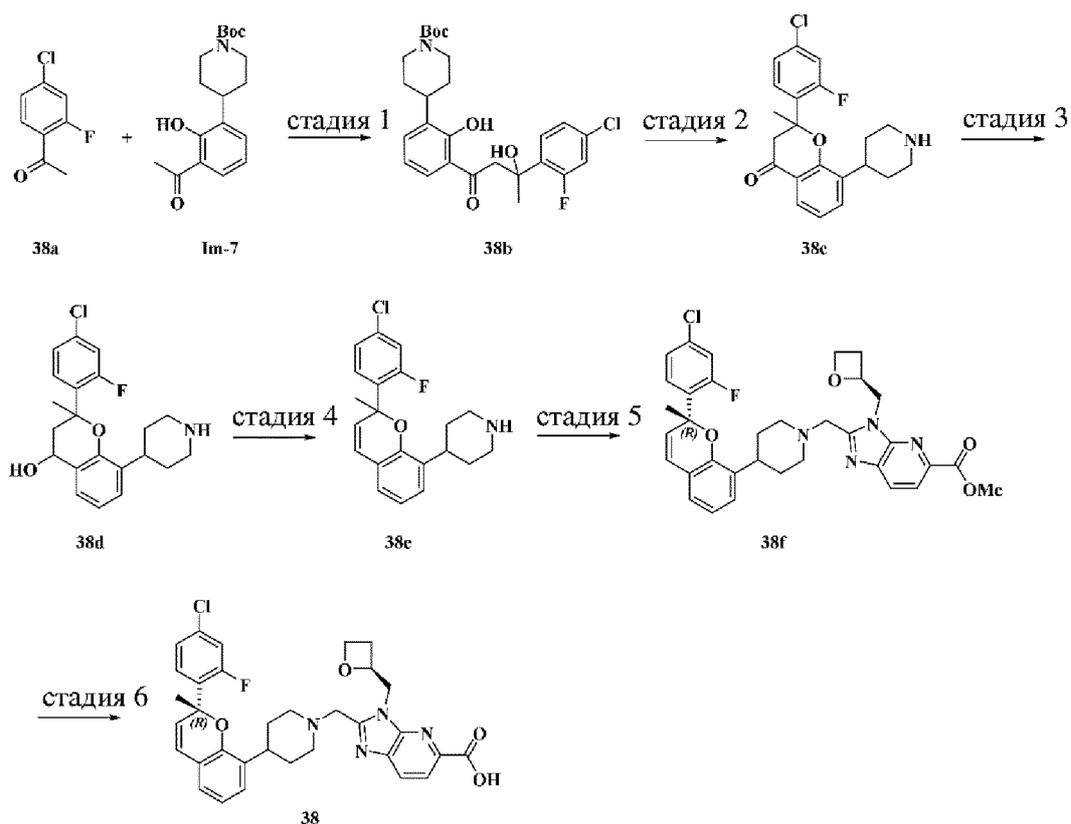


Применяя трет-бутил-4-(3-ацетил-2-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилат, **Im-7**, и 1-(4-хлор-2-фторфенил)этан-1-он в качестве исходных материалов и обращаясь к стадиям 2 - 6 примера **36**, получали 2-(((4-*R*)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2-метил-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазола[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновую кислоту, **37**.

МС m/z (ESI):621,2 [M+1].

Пример 38

2-(((4-*R*)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-метил-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазола[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота



Стадия 1

трет-Бутил-4-(3-(3-(4-хлор-2-фторфенил)-3-гидроксибутаноил)-2-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилат

5 Обращаясь к способу синтеза примера 37, применяя 1-(4-хлор-2-фторфенил)этан-1-он, 38a (5 г, 28,97 ммоль), промежуточное соединение Im-7 (9,25 г, 28,97 ммоль), LiHMDS (66,6 мл, 66,63 ммоль) и ТГФ (100 мл) в качестве исходных материалов, получали указанный в заголовке продукт, представляющий собой

10 трет-бутил-4-(3-(3-(4-хлор-2-фторфенил)-3-гидроксибутаноил)-2-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилат, 41b (7,60 г), с выходом 53,3%.

МС m/z (ESI): 492,2 [M+1].

Стадия 2

2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-метил-8-(пиперидин-4-ил)хроман-4-он

15 трет-Бутил-4-(3-(3-(4-хлор-2-фторфенил)-3-гидроксибутаноил)-2-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилат, 38b (5 г, 10,16 ммоль), и *p*-толуолсульфоновую кислоту (5,25 г, 30,48 ммоль) растворяли в толуоле (50 мл). Реакционный раствор нагревали до температуры 100°C и перемешивали в течение 5 часов. Реакцию останавливали, реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли в него 2 М раствор гидроксида натрия для гашения реакции. Органический слой отделяли и водный

20 слой экстрагировали дихлорметаном (50 мл \times 3). Объединенные органические фазы высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат

концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением дихлорметана и метанола в качестве системы элюентов с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой 2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-8-(пиперидин-4-ил)хроман-4-он, **38с** (2,36 г), с выходом 62,1%.

MS m/z (ESI): 374,1 [M+1].

Стадия 3

2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-метил-8-(пиперидин-4-ил)хроман-4-ол

2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-метил-8-(пиперидин-4-ил)хроман-4-он, **38с** (2 г, 5,35 ммоль), растворяли в метаноле (30 мл). При охлаждении на ледяной бане в раствор порциями медленно добавляли боргидрид натрия (396 мг, 10,70 ммоль). После завершения добавления ледяную баню убрали и температуру реакционного раствора естественным образом повышали до температуры окружающей среды в течение 2 часов. Реакцию останавливали, в реакционный раствор добавляли насыщенный раствор хлорида аммония для гашения реакции, значение pH доводили до 10 с помощью 1 М раствора гидроксида натрия. Реакционный раствор экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 3). Объединенные органические фазы высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой 2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-8-(пиперидин-4-ил)хроман-4-ол, **38d** (1,88 г), с выходом 93,5%. Соединение не очищали и применяли непосредственно для следующей реакции.

MS m/z (ESI): 376,1 [M+1]

Стадия 4

4-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-метил-2H-хромен-8-ил)пиперидин

2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-метил-8-(пиперидин-4-ил)хроман-4-ол, **38d** (1,50 г, 3,99 ммоль), и п-толуолсульфоновую кислоту (2,06 г, 11,97 ммоль) растворяли в толуоле (20 мл). Реакционный раствор нагревали до температуры 100°C и перемешивали в течение 30 минут. Реакцию останавливали, реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, к полученному раствору добавляли 2 М раствор гидроксида натрия для гашения реакции. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 3). Объединенные органические фазы высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой 4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-2H-хромен-8-ил)пиперидин, **38e** (1,02 г), с выходом 71,4%. Соединение не очищали, его можно было применять непосредственно для следующей реакции.

MS m/z (ESI): 358,1 [M+1].

Стадия 5

Метил-2-((4-((R)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-3H-имидазоло[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

Обращаясь к способу синтеза стадии 5 примера 37, применяя 4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-2H-хромен-8-ил)пиперидин, **38e** (500 мг, 1,40 ммоль), метил-(S)-2-(хлорметил)-3-(оксетан-2-илметил)-3H-имидазоло[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат, **Im-2** (413 мг, 1,40 ммоль), безводный карбонат калия (580 мг, 4,20 ммоль) и ацетонитрил (10 мл) в качестве исходных материалов, получали указанный в заголовке продукт, представляющий собой

метил-2-((4-((R)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-3H-имидазоло[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат, **41f** (263 мг), с выходом 30,5%.

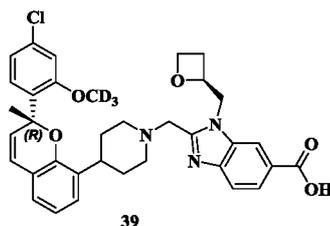
МС m/z (ESI): 617,2 [M+1]

Стадия 6

2-((4-((R)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-метил-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-3H-имидазоло[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Обращаясь к способу синтеза стадии 6 примера 37, применяя метил-2-((4-((R)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-3H-имидазоло[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат, **38f** (100 мг, 162 мкмоль), и гидроксид лития (39 мг, 1,62 ммоль) в качестве исходных материалов, получали указанный в заголовке продукт, представляющий собой 2-((4-((R)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-3H-имидазоло[4,5-b]пиридин-5-карбоновую кислоту, **38** (76 мг), с выходом 77,8%.

МС m/z (ESI): 603,2 [M+1].

Пример 392-((4-((R)-2-(4-Хлор-2-(метокси-d3)фенил)-2-метил-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Обращаясь к способу синтеза примера 36, применяя промежуточное соединение **Im-1** в качестве исходного материала, получали указанный в заголовке продукт,

представляющий

собой

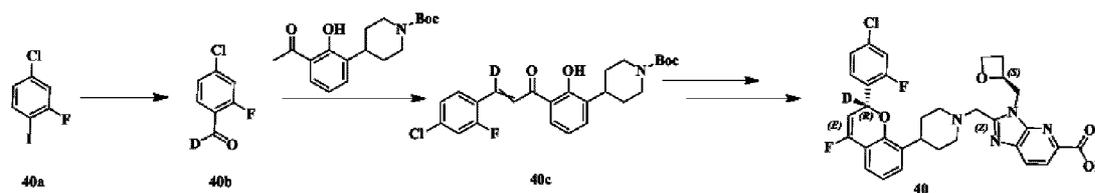
2-(((4-*(R)*-2-(4-хлор-2-(метокси-d3)фенил)-2-метил-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*(S)*-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту.

МС m/z (ESI): 617,3 [M+1].

5

Пример 40

2-(((4-((*R*)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил-2-d)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота



10

Стадия 1

4-Хлор-2-фтор<α-2H>бензальдегид

В колбу объемом 100 мл помещали 4-хлор-2-фтор-1-йодбензол (5 г, 19,50 ммоль) и толуол (50 мл). Добавляли хлорид изопропанолмагния (12,9 мл, 3 М, 38,99 ммоль) при температуре -30°C и обеспечивали протекание реакции в реакционном растворе при температуре -20°C в течение 2 часов. Затем в реакционный раствор добавляли N,N-диметилформамид-D7 (3,12 г, 38,99 ммоль) и обеспечивали протекание реакции при температуре 0°C в течение 1 часа. Реакцию останавливали, реакционный раствор гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония с последующим добавлением воды (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха путем ротационного выпаривания. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением петролейного эфира и этилацетата в качестве системы элюентов с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой 4-хлор-2-фтор<α-2H>бензальдегид, **40b** (2,7 г), выход: 86,79%.

20

25

МС m/z (ESI): 160,0 [M+1].

Стадия 2

трет-Бутил-4-(3-(3-(4-хлор-2-фторфенил)акрилоил-3-d-3-d)-2-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилат

30

В колбу объемом 100 мл помещали 4-хлор-2-фтор<α-2H>бензальдегид, **40b** (1,5 г, 9,40 ммоль), трет-бутил-4-(3-ацетил-2-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилат, **Im-7** (3,00 г, 9,40 ммоль), и тетрагидрофуран (40 мл). Добавляли гидрид натрия (1,13 г, 28,20 ммоль, чистота 60%) при температуре 0°C и обеспечивали протекание реакции в

реакционном растворе в течение 3 часов при температуре 25°C. Реакцию останавливали, реакционный раствор гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония с последующим добавлением воды (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл),
 5 высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха путем ротационного выпаривания. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением петролейного эфира и этилацетата в качестве системы элюентов с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой
 10 трет-бутил-4-(3-(3-(4-хлор-2-фторфенил)акрилоил-3-d-3-d)-2-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилат, **40с** (3 г), с выходом 69,23%.

МС m/z (ESI): 461,1 [M+1].

Стадия 3

2-(((4-((R)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил-2-d)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((
 15 S)-оксетан-2-ил)метил)-3H-имидазоло[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Применяя

трет-бутил-4-(3-(3-(4-хлор-2-фторфенил)акрилоил-3-d-3-d)-2-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилат, **40с**, в качестве исходного материала и обращаясь к способу синтеза стадий 3
 - 6 примера 36, получали

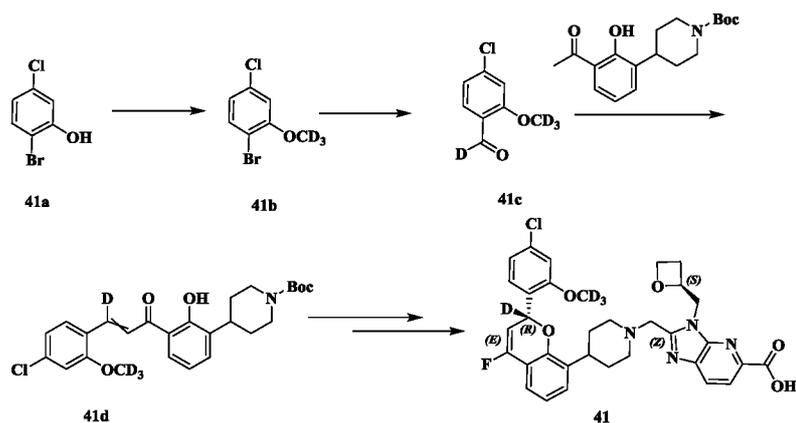
20 2-(((4-(R)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил-2-d)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-3H-имидазоло[4,5-b]пиридин-5-карбоновую кислоту, **40**.

МС m/z (ESI): 608,1 [M+1].

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,10 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,24 – 7,15 (m, 2H), 6,96(t, 1H), 5,67 (d, 1H), 5,20 – 5,11 (m, 1H), 4,88 – 4,79 (m, 1H),
 25 4,74 – 4,65 (m, 1H), 4,53 – 4,43 (m, 1H), 4,41 – 4,31 (m, 1H), 3,97 (d, 1H), 3,88 (d, 1H), 2,98 – 2,91 (m, 1H), 2,87 – 2,79 (m, 1H), 2,75 – 2,62 (m, 2H), 2,49 – 2,41 (m, 1H), 2,25 – 2,07 (m, 2H), 1,73 – 1,59 (m, 2H), 1,54 – 1,41 (m, 1H), 1,37 – 1,29 (m, 1H).

Пример 41

30 2-(((4-((R)-2-(4-Хлор-2-(метокси-d₃)фенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил-2-d)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-3H-имидазоло[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота



Стадия 1

1-Бром-4-хлор-2-(метокси-d3)бензол

Применяя 2-бром-5-хлорфенол, **41a**, в качестве исходного материала и обращаясь к способу синтеза стадии 1 примера 36, получали 1-бром-4-хлор-2-(метокси-d3)бензол, **41b**.
 MS m/z (ESI): 223,9 [M+1].

Стадия 2

4-Хлор-2-(метокси-d3)<α-2H>бензальдегид

Применяя 1-бром-4-хлор-2-(метокси-d3)бензол, **41b**, в качестве исходного материала и обращаясь к способу синтеза стадии 1 примера 40, получали 4-хлор-2-(метокси-d3)<α-2H>бензальдегид, **41c**.
 MS m/z (ESI): 175,0 [M+1].

Стадия 3

трет-Бутил-4-(3-(3-(4-хлор-2-(метокси-d3)фенил)акрилоил-3-d-3-d)-2-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилат

Применяя 4-хлор-2-(метокси-d3)<α-2H>бензальдегид, **41c**, в качестве исходного материала и обращаясь к способу синтеза стадии 2 примера 40, получали трет-бутил-4-(3-(3-(4-хлор-2-(метокси-d3)фенил)акрилоил-3-d-3-d)-2-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилат, **41d**.
 MS m/z (ESI): 476,2 [M+1].

Стадия 4

2-(((4-(*R*)-2-(4-Хлор-2-(метокси-d3)фенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил-2-d)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота

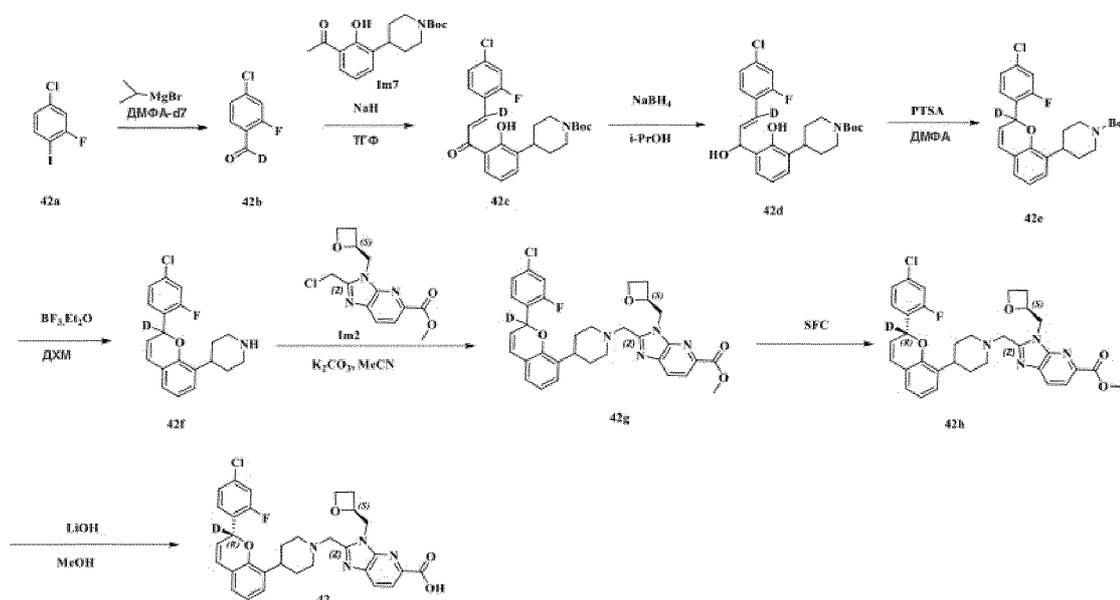
Применяя трет-бутил-4-(3-(3-(4-хлор-2-(метокси-d3)фенил)акрилоил-3-d-3-d)-2-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилат, **41d**, в качестве исходного материала и обращаясь к способу синтеза стадий 3 - 6 примера 36, получали 2-(((4-(*R*)-2-(4-хлор-2-(метокси-d3)фенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил-2-d)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновую кислоту, **41**.

MS m/z (ESI): 623,2 [M+1].

^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,14 – 8,04 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,20 – 7,13 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 6,96 – 6,87 (m, 2H), 5,36 (d, 1H), 5,29 – 5,24 (m, 1H), 5,03 – 4,93 (m, 1H), 4,82 – 4,75 (m, 1H), 4,65 – 4,55 (m, 1H), 4,45 – 4,36 (m, 1H), 4,20 (d, 1H), 4,10 (d, 1H), 3,23 – 3,15 (m, 1H), 3,09 – 3,02 (m, 1H), 2,91 – 2,86 (m, 1H), 2,81 – 2,72 (m, 1H), 2,57 – 2,37 (m, 3H), 1,88 – 1,78 (m, 2H), 1,71 – 1,63 (m, 1H), 1,59 – 1,52 (m, 1H).

Пример 42

2-(((4-((R)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2H-хромен-8-ил-2-d)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-3H-имидазол-4,5-b)пиридин-5-карбоновая кислота



Стадия 1

4-Хлор-2-фтор- α -2H-бензальдегид

В колбу объемом 100 мл помещали 4-хлор-2-фтор-1-йодбензол, **42a** (5 г, 19,50 ммоль), и толуол (50 мл). Добавляли хлорид изопропанолмагния (12,9 мл, 3 М, 38,99 ммоль) при температуре -30°C и обеспечивали протекание реакции в реакционном растворе при температуре -20°C в течение 2 часов. Затем в реакционный раствор добавляли N,N-диметилформаид-D7 (3,12 г, 38,99 ммоль) и обеспечивали протекание реакции при температуре 0°C в течение 1 часа. Реакцию останавливали, реакционный раствор гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония с последующим добавлением воды (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл \times 3). Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха путем ротационного выпаривания. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением петролейного эфира и этилацетата в качестве системы элюентов с

получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой 4-хлор-2-фторα-2H>бензальдегид, **42b** (2,7 г), выход: 86,79%.

МС m/z (ESI): 160,0 [M+1].

Стадия 2

5 трет-Бутил-4-(3-(3-(4-хлор-2-фторфенил)акрилоил-3-d-3-d)-2-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилат

В колбу объемом 100 мл помещали 4-хлор-2-фторα-2H>бензальдегид, **42b** (1,5 г, 9,40 ммоль), трет-бутил-4-(3-ацетил-2-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилат, **Im-7** (3,00 г, 9,40 ммоль), и тетрагидрофуран (40 мл). Добавляли гидрид натрия (1,13 г, 10 28,20 ммоль, чистота 60%) при температуре 0°C и обеспечивали протекание реакции в реакционном растворе в течение 3 часов при температуре 25°C. Реакцию останавливали, реакционный раствор гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония с последующим добавлением воды (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл \times 3). Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), 15 высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха путем ротационного выпаривания. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением петролейного эфира и этилацетата в качестве системы элюентов с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой

20 трет-бутил-4-(3-(3-(4-хлор-2-фторфенил)акрилоил-3-d-3-d)-2-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилат, **42c** (3 г), с выходом 69,23%.

МС m/z (ESI): 461,1 [M+1].

Стадия 3

25 трет-Бутил-4-(3-(3-(4-хлор-2-фторфенил)-1-гидроксиаллил-3-d)-2-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилат

В колбу объемом 250 мл помещали трет-бутил-4-(3-(3-(4-хлор-2-фторфенил)акрилоил-3-d-3-d)-2-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилат, **42c** (3 г, 6,51 ммоль), и изопропанол (50 мл) и добавляли боргидрид натрия (369,33 мг, 9,76 ммоль) при температуре 0°C. Затем обеспечивали протекание реакции в 30 реакционном растворе при температуре 20°C в течение 3 часов. Реакцию останавливали, реакционный раствор гасили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл \times 3). Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха путем ротационного выпаривания с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой

35 трет-бутил-4-(3-(3-(4-хлор-2-фторфенил)-1-гидроксиаллил-3-d)-2-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилат, **42d** (3 г), с выходом 99,56%.

МС m/z (ESI): 463,1 [M+1].

Стадия 4

трет-Бутил-4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил-2-d)пиперидин-1-карбоксилат

В колбу объемом 100 мл помещали

5 трет-бутил-4-(3-(3-(4-хлор-2-фторфенил)-1-гидроксиаллил-3-d)-2-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилат, **42d** (3 г, 6,48 ммоль), и N,N-диметилформаид (30 мл) и добавляли п-толуолсульфоновую кислоту (1,67 г, 9,72 ммоль) при температуре 25°C. Затем обеспечивали протекание реакции в реакционном растворе при температуре 50°C в течение 4 часов. Реакцию останавливали, реакционный раствор гасили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха путем ротационного выпаривания. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением петролейного эфира и этилацетата в качестве системы элюентов с получением указанного

15 в заголовке продукта, представляющего собой трет-бутил-4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил-2-d)пиперидин-1-карбоксилат, **42e** (1,7 г), с выходом 58,96%.

МС m/z (ESI): 445,1 [M+1].

Стадия 5

4-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил-2-d)пиперидин

В колбу объемом 100 мл помещали

20 трет-бутил-4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил-2-d)пиперидин-1-карбоксилат, **42e** (1,7 г, 3,82 ммоль), и дихлорметан (25 мл). Добавляли молекулярное сито с размером пор 4А (1,7 г) и эфират трехфтористого бора (1,36 г, 9,55 ммоль) при температуре 0°C. Затем обеспечивали протекание реакции в реакционном растворе при температуре 0°C в течение 2 часов. Реакцию останавливали, реакционный раствор гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл) с последующим добавлением воды (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 3). Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), высушивали над безводным сульфатом

25 натрия, фильтровали и концентрировали досуха путем ротационного выпаривания с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой 4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил-2-d)пиперидин, **42f** (1,3 г), с выходом 98,67%.

МС m/z (ESI): 345,1 [M+1]

Стадия 6

35 Метил-2-(((4-((-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил-2-d)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазол[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат

В колбу объемом 100 мл помещали

4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил-2-*d*)пиперидин, **42f** (1,3 г, 3,77 ммоль), и ацетонитрил (15 мл). Добавляли карбонат калия (1,04 г, 7,54 ммоль) и метил-(*S*)-2-(хлорметил)-3-(оксетан-2-илметил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилат, **Im2** (1,11 г, 3,77 ммоль), при температуре 25°C. Затем обеспечивали протекание реакции в реакционном растворе при температуре 25°C в течение 10 часов. Реакцию останавливали, реакционный раствор гасили водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (10 мл × 3). Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха путем ротационного выпаривания. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением петролейного эфира и этилацетата в качестве системы элюентов с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой метил-2-((4-((-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил-2-*d*)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилат, **42g** (1,7 г), с выходом 74,65%.

МС *m/z* (ESI): 604,2 [M+1]

Стадия 7

Метил-2-((4-(((*R*)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил-2-*d*)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилат

Метил-2-((4-((-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-2-ил-2-*d*)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилат, **42g**, подвергали хиральному разделению с получением метил-2-((4-(((*R*)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил-2-*d*)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилата, **42h**.

Условия хирального разделения: D-H 4,6 * 250;

гексан: EtOH: MeOH: ДЭА (англ. DEA, diethanoloamine – диэтанолламин), 70: 15: 15: 0,1%;

F = 1 мл, T = 35°C.

Стадия 8

2-((4-(((*R*)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил-2-*d*)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота

Метил-2-((4-(((*R*)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил-2-*d*)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилат, **42h** (100 мг, 165,54 мкмоль), и метанол (2 мл) помещали в колбу объемом 25 мл, гидроксид лития (39,64 мг, 1,66 ммоль) растворяли в воде (1 мл) и добавляли по каплям в реакционный раствор при температуре 25°C. Затем обеспечивали протекание реакции в реакционном растворе при температуре 25°C в течение 1 часа. Реакцию останавливали, реакционный

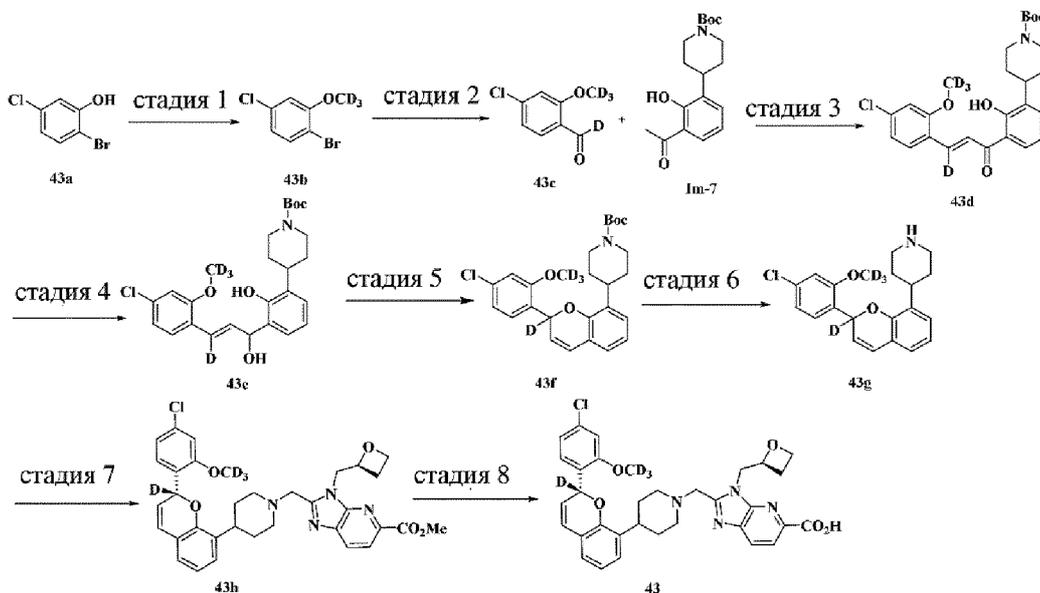
раствор гасили муравьиной кислотой (0,1 мл) с последующим добавлением воды (2 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 мл × 3). Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (2 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха путем ротационного выпаривания. Полученный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой 2-(((4-*R*)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-2-ил-2-*d*)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновую кислоту, **42** (70 мг), с выходом 71,66%.

МС *m/z* (ESI): 590,2 [M+1]

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,08 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,85 (t, 1H), 6,75 (d, 1H), 5,91 (d, 1H), 5,18 – 5,11 (m, 1H), 4,87 – 4,80 (m, 1H), 4,72 – 4,65 (m, 1H), 4,53 – 4,43 (m, 1H), 4,39 – 4,31 (m, 1H), 3,96 (d, 1H), 3,87 (d, 1H), 3,01 – 2,90 (m, 1H), 2,89 – 2,79 (m, 1H), 2,77 – 2,61 (m, 2H), 2,48 – 2,45 (m, 1H), 2,27 – 2,08 (m, 2H), 1,73 – 1,61 (m, 2H), 1,54 – 1,42 (m, 1H), 1,42 – 1,34 (m, 1H).

Пример 43

2-(((4-((*R*)-2-(4-Хлор-2-(метокси-*d*3)фенил)-2*H*-хромен-8-ил-2-*d*)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота



Стадия 1

1-Бром-4-хлор-2-(метокси-*d*3)бензол

2-Бром-5-хлорфенол, **43a** (10 г, 48,20 ммоль), дейтерированный йодметан (10,48 г, 72,30 ммоль) и безводный карбонат калия (13,33 г, 96,41 ммоль) диспергировали в ДМФА (100 мл). Реакционный раствор нагревали до температуры 50°C и энергично

перемешивали в течение 12 часов. Реакцию останавливали, реакционный раствор фильтровали через диатомовую землю и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением петролейного эфира и этилацетата в качестве системы элюентов с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой 1-бром-4-хлор-2-(метокси-d3)бензол, **43b** (10 г), с выходом 92,5%.

МС m/z (ESI): 223,9 [M+1].

Стадия 2

4-Хлор-2-(метокси-d3)бензальдегид-d

1-Бром-4-хлор-2-(метокси-d3)бензол, **43b** (1,6 г, 7,13 ммоль), растворяли в тетрагидрофуране (30 мл), реакционную систему продували газообразным азотом и к полученному раствору медленно добавляли n-BuLi (2,5 М, 3,42 мл) при температуре -78°C. После завершения добавления реакционный раствор перемешивали при температуре -78°C в течение 1 часа, а затем в него добавляли по каплям N,N-диметилформамид-D7 (856,71 мг, 10,69 ммоль). Реакционную систему перемешивали в течение 3 часов и температуру естественным образом повышали до комнатной температуры. К реакционной массе медленно добавляли 20 мл насыщенного раствора хлорида аммония для гашения реакции, реакционный раствор экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3), промывали насыщенным соевым раствором (30 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 4-хлор-2-(метокси-d3)-бензальдегида-d, **43c** (1,2 г, 6,87 ммоль), в виде твердого вещества белого цвета с выходом 96,42%.

МС m/z (ESI): 175,0 [M+1].

Стадия 3

трет-Бутил-(E)-4-(3-(3-(4-хлор-2-(метокси-d3)фенил)акрилоил-3-d-3-d)-2-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилат

4-Хлор-2-(метокси-d3)-бензальдегид-d, **43c** (700 мг, 4,01 ммоль), и трет-бутил-4-(3-ацетил-2-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилат, **Im-7** (1,28 г, 4,01 ммоль), растворяли в тетрагидрофуране (40 мл) и при охлаждении на бане с ледяной водой порциями добавляли гидрид натрия (481,05 мг, 12,03 ммоль, чистота 60%). Сначала реакционную систему перемешивали при охлаждении на бане с ледяной водой в течение 0,5 часа, затем помещали в условия комнатной температуры, составляющей 20°C, и перемешивали в течение 2,5 часа. После завершения реакции добавляли по каплям 20 мл воды для гашения реакции, реакционный раствор экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3), промывали насыщенным соевым раствором (30 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной

хроматографии на силикагеле с применением петролейного эфира и этилацетата в качестве системы элюентов с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой

трет-бутил-(*E*)-4-(3-(3-(4-хлор-2-(метокси-d3)фенил)акрилоил-3-d-3-d)-2-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилат, **43d** (1,5 г), выход: 78,6%.

МС m/z (ESI): 476,2 [M+1].

Стадия 4

трет-Бутил-(*E*)-4-(3-(3-(4-хлор-2-(метокси-d3)фенил)-1-гидроксиаллил-3-d)-2-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилат

трет-Бутил-(*E*)-4-(3-(3-(4-хлор-2-(метокси-d3)фенил)акрилоил-3-d-3-d)-2-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилат, **43d** (1,4 г, 2,94 ммоль), растворяли в тетрагидрофуране (30 мл) и к полученному раствору порциями добавляли боргидрид натрия (333,82 мг, 8,82 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции добавляли по каплям 20 мл воды для гашения реакции и реакционный раствор экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3), промывали насыщенным солевым раствором (30 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой трет-бутил-(*E*)-4-(3-(3-(4-хлор-2-(метокси-d3)фенил)-1-гидроксиаллил-3-d)-2-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилат, **43e** (1,4 г).

МС m/z (ESI): 478,2 [M+1].

Стадия 5

трет-Бутил-4-(2-(4-хлор-2-(метокси-d3)фенил)-2*H*-хромен-8-ил-2-d)пиперидин-1-карбоксилат

трет-Бутил-(*E*)-4-(3-(3-(4-хлор-2-(метокси-d3)фенил)-1-гидроксиаллил-3-d)-2-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилат, **43e** (1,40 г, 2,93 ммоль), растворяли в дихлорметане (20 мл) и к полученному раствору добавляли *p*-толуолсульфоновую кислоту (151,62 мг, 880,49 мкмоль). Реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После завершения реакции реакционный раствор сразу же концентрировали для удаления растворителя с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением петролейного эфира и этилацетата в качестве системы элюентов с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой трет-бутил-4-(2-(4-хлор-2-(метокси-d3)фенил)-2*H*-хромен-8-ил-2-d)пиперидин-1-карбоксилат, **43f** (600 мг, 1,30 ммоль), с выходом 44,4%.

МС m/z (ESI): 460,2 [M+1].

Стадия 6

4-(2-(4-Хлор-2-(метокси-d3)фенил)-2*H*-хромен-8-ил-2-d)пиперидин

трет-Бутил-4-(2-(4-хлор-2-(метокси-d3)фенил)-2*H*-хромен-8-ил-2-d)пиперидин-1-карбоксилат, **43f** (260 мг, 565,22 мкмоль), растворяли в дихлорметане (10 мл) и при охлаждении на бане с ледяной водой к полученному раствору добавляли молекулярное сито с размером пор 4Å (260 мг) и эфират трехфтористого бора (240,66 мг, 1,70 ммоль). Реакционную систему перемешивали при охлаждении на бане с ледяной водой в течение 1 часа. После завершения реакции добавляли по каплям насыщенный раствор бикарбоната натрия (10 мл) для гашения реакции. Реакционный раствор экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 3), промывали насыщенным соевым раствором (20 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного 4-(2-(4-хлор-2-(метокси-d3)фенил)-2*H*-хромен-8-ил-2-d)пиперидина, **43g** (200 мг).

МС m/z (ESI): 360,2 [M+1].

Стадия 7

Метил-2-(((4-((*R*)-2-(4-хлор-2-(метокси-d3)фенил)-2*H*-хромен-8-ил-2-d)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилат 4-(2-(4-Хлор-2-(метокси-d3)фенил)-2*H*-хромен-8-ил-2-d)пиперидин, **43g** (200 мг, 555,74 мкмоль, неочищенное вещество), метил-(*S*)-2-(хлорметил)-3-(оксетан-2-илметил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилат, **Im-2** (180,17 мг, 611,31 мкмоль), и карбонат калия (230,42 мг, 1,67 ммоль) растворяли в ацетонитриле (10 мл). Реакционную систему перемешивали при температуре 60°C на масляной бане, в течение 4 часов. После завершения реакции реакционный раствор разбавляли водой (10 мл), экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3), промывали насыщенным соевым раствором (20 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением петролейного эфира и этилацетата в качестве системы элюентов. Полученный очищенный образец затем подвергали разделению с помощью хиральной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой метил-2-(((4-((*R*)-2-(4-хлор-2-(метокси-d3)фенил)-2*H*-хромен-8-ил-2-d)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилат, **43h** (100 мг, 161,5 мкмоль), выход: 29,1%.

МС m/z (ESI): 619,2 [M+1].

Стадия 8

2-(((4-((*R*)-2-(4-Хлор-2-(метокси-d3)фенил)-2*H*-хромен-8-ил-2-d)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота Метил-2-(((4-((*R*)-2-(4-хлор-2-(метокси-d3)фенил)-2*H*-хромен-8-ил-2-d)пиперидин-1-ил)м

етил)-3-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат, **43h** (100 мг, 161,5 мкмоль), и гидроксид лития (38,8 мг, 1,62 ммоль) растворяли в 9 мл смешанного растворителя из ТГФ, воды и метанола (4:4:1) и перемешивали в течение 3 часов. Реакцию останавливали, значение pH доводили до 6 с помощью муравьиной кислоты, реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой

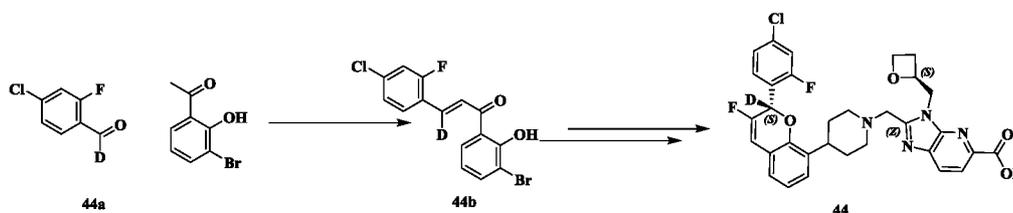
2-(((4-((R)-2-(4-хлор-2-(метокси-d3)фенил)-2H-хромен-8-ил-2-d)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновую кислоту, **43** (60 мг), с выходом 61,5%.

МС m/z (ESI): 605,2 [M+1].

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,08 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,99 – 6,91 (m, 2H), 6,82 (t, 1H), 6,66 (d, 1H), 5,86 (d, 1H), 5,17 – 5,11 (m, 1H), 4,86 – 4,77 (m, 1H), 4,73 – 4,65 (m, 1H), 4,51 – 4,45 (m, 1H), 4,38 – 4,30 (m, 1H), 3,97 – 3,84 (m, 2H), 2,98 – 2,91 (m, 1H), 2,87 – 2,81 (m, 1H), 2,76 – 2,64 (m, 2H), 2,47 – 2,45 (m, 1H), 2,24 – 2,09 (m, 2H), 1,70 – 1,64 (m, 2H), 1,50 – 1,38 (m, 2H).

Пример 44

2-(((4-((S)-2-(4-Х л о р-2-ф т о р ф е н и л)-3-ф т о р-2H-хромен-8-ил-2-d)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота



Стадия 1

1-(3-Бром-2-гидроксифенил)-3-(4-хлор-2-фторфенил)проп-2-ен-1-он-3-d

Применяя 4-хлор-2-фтор<α-2H>бензальдегид, **44a**, и 1-(3-бром-2-гидроксифенил)этан-1-он в качестве исходных материалов и обращаясь к способу синтеза стадии 1 примера 1, получали 1-(3-бром-2-гидроксифенил)-3-(4-хлор-2-фторфенил)проп-2-ен-1-он-3-d, **44b**.

МС m/z (ESI): 355,9 [M+1].

Стадия 2

2-(((4-((S)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-3-фтор-2H-хромен-8-ил-2-d)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Применяя 1-(3-бром-2-гидроксифенил)-3-(4-хлор-2-фторфенил)проп-2-ен-1-он-3-d,

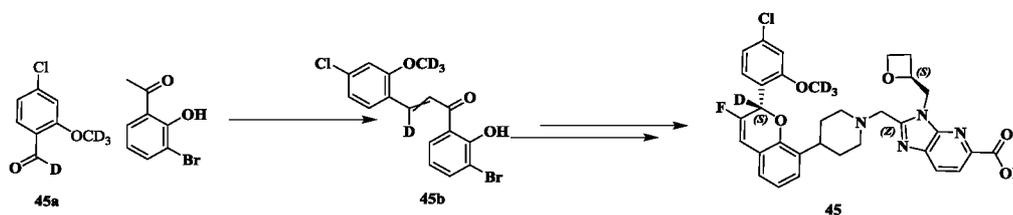
44b, в качестве исходного материала и обращаясь к способу синтеза примера 33, получали

2-((4-(S)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-3-фтор-2H-хромен-8-ил-2-d)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-3H-имидазоло[4,5-b]пиридин-5-карбоновую кислоту, **44**.

5 MS m/z (ESI): 608,1 [M+1].

Пример 45

2-((4-((S)-2-(4-Хлор-2-(метокси-d3)фенил)-3-фтор-2H-хромен-8-ил-2-d)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-3H-имидазоло[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота



Стадия 1

1-(3-Бром-2-гидроксифенил)-3-(4-хлор-2-(метокси-d3)фенил)проп-2-ен-1-он-3-d

Применяя 4-хлор-2-(метокси-d3)<α-2H>бензальдегид, **45a**, и

15 1-(3-бром-2-гидроксифенил)этан-1-он в качестве исходных материалов и обращаясь к способу синтеза стадии 1 примера 1, получали 1-(3-бром-2-гидроксифенил)-3-(4-хлор-2-(метокси-d3)фенил)проп-2-ен-1-он-3-d, **45b**.

MS m/z (ESI): 371,0 [M+1].

Стадия 2

20 2-((4-((S)-2-(4-Хлор-2-(метокси-d3)фенил)-3-фтор-2H-хромен-8-ил-2-d)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-3H-имидазоло[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

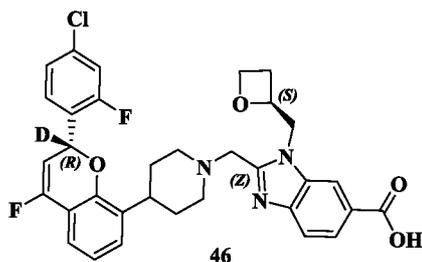
Применяя

1-(3-бром-2-гидроксифенил)-3-(4-хлор-2-(метокси-d3)фенил)проп-2-ен-1-он-3-d, **45b**, в качестве исходного материала и обращаясь к способу синтеза примера 33, получали 25 2-(4-(S)-2-(4-хлор-2-(метокси-d3)фенил)-3-фтор-2H-хромен-8-ил-2-d)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-3H-имидазоло[4,5-b]пиридин-5-карбоновую кислоту, **45**.

MS m/z (ESI): 623,2 [M+1].

Пример 46

30 2-((4-((R)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил-2-d)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

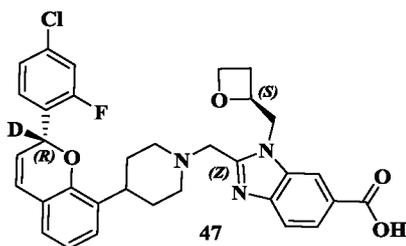


Применяя промежуточное соединение Im1 в качестве исходного материала и обращаясь к примеру 40, получали продукт, представляющий собой 2-((4-((R)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил-2-d)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту.

МС m/z (ESI): 607,2 [M+1]

Пример 47

2-((4-((R)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2H-хромен-8-ил-2-d)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота



Применяя промежуточное соединение Im1 в качестве исходного материала и обращаясь к способу синтеза примера 42, получали продукт, представляющий собой 2-((4-((R)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2H-хромен-8-ил-2-d)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту.

МС m/z (ESI): 589,2 [M+1]

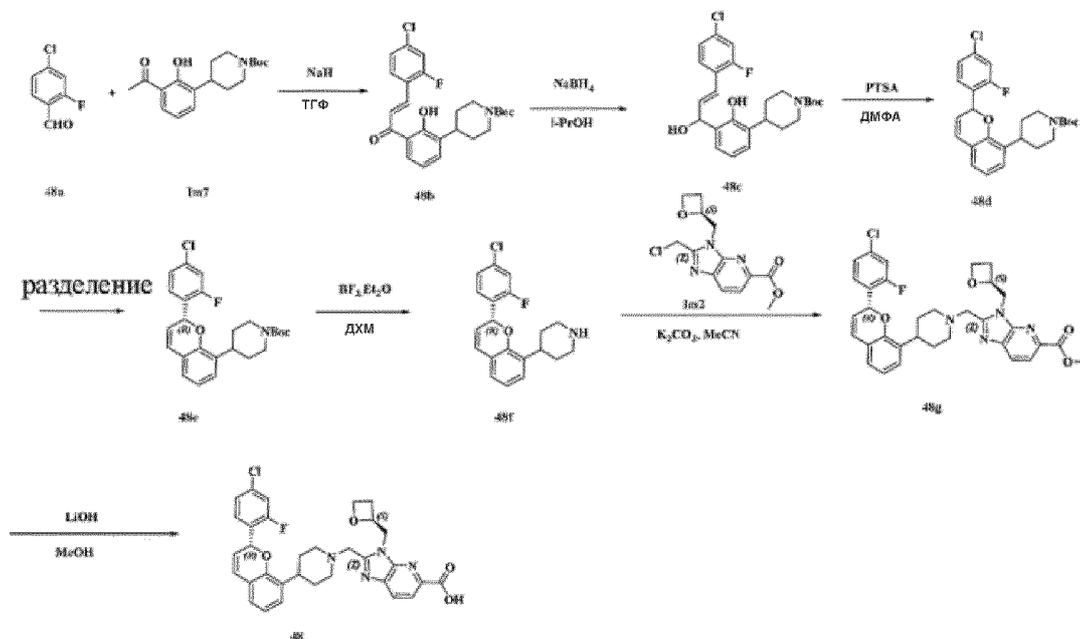
Пример 48

2-((4-((R)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-3H-имидазоло[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

Способ 1

Обращаясь к способу синтеза примера 42, получали продукт, представляющий собой 2-((4-((R)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-3H-имидазоло[4,5-b]пиридин-5-карбоновую кислоту.

Способ 2



Стадия 1

трет-Бутил-4-(3-(3-(4-хлор-2-фторфенил)акрилоил)-2-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилат

5 В колбу объемом 1000 мл помещали трет-бутил-4-(3-ацетил-2-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилат, **Im7** (20,3 г, 63,56 ммоль), и тетрагидрофуран (300 мл), охлаждали при температуре 0°C в течение 10 минут и добавляли гидрид натрия (7,63 г, 190,67 ммоль, чистота 60%). Затем

10 медленно добавляли по каплям в реакционный раствор посредством капельной воронки с постоянным давлением в течение 20 минут. После завершения добавления температуру реакционного раствора повышали до 25°C и обеспечивали протекание реакции в течение 2 часов. Реакцию останавливали, реакционный раствор гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (200 мл) с последующим добавлением воды (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл × 3). Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (200 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали досуха путем ротационного выпаривания с последующим добавлением этилацетата (60 мл), растирали (перемешивали в течение 15 минут) и фильтровали. Осадок на фильтре промывали петролейным эфиром (30 мл) и высушивали

20 с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой трет-бутил-4-(3-(3-(4-хлор-2-фторфенил)акрилоил)-2-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилат, **48b** (15,2 г), с выходом 52,00%.

МС m/z (ESI): 460,1 [M+1]

Стадия 2

25 трет-Бутил-4-(3-(3-(4-хлор-2-фторфенил)-1-гидроксиаллил)-2-гидроксифенил)пиперидин-1-

-карбоксилат

В колбу объемом 1000 мл помещали трет-бутил-4-(3-(3-(4-хлор-2-фторфенил)акрилоил)-2-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилат, **48b** (25 г, 54,36 ммоль), и изопропанол (500 мл) и добавляли боргидрид натрия (3,08 г, 81,53 ммоль) при температуре 0°C. Затем обеспечивали протекание реакции в реакционном растворе при температуре 20°C в течение 3 часов. Реакцию останавливали, реакционный раствор гасили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл × 3). Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (200 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха путем ротационного выпаривания с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой трет-бутил-4-(3-(3-(4-хлор-2-фторфенил)-1-гидроксиаллил)-2-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилат, **48c** (25 г), с выходом 99,56%.

МС m/z (ESI): 462,1 [M+1].

Стадия 3

В колбу объемом 500 мл помещали трет-Бутил-4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-карбоксилат трет-бутил-4-(3-(3-(4-хлор-2-фторфенил)-1-гидроксиаллил)-2-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилат, **48c** (25 г, 54,12 ммоль), и N,N-диметилформаид (300 мл) и добавляли п-толуолсульфоновую кислоту (13,98 г, 81,18 ммоль) при температуре 25°C. Затем обеспечивали протекание реакции в реакционном растворе при температуре 50°C в течение 4 часов. Реакцию останавливали, реакционный раствор гасили водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл × 3). Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (200 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха путем ротационного выпаривания. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением петролейного эфира и этилацетата в качестве системы элюентов с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой трет-бутил-4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-карбоксилат, **48d** (13 г), с выходом 54,11%.

МС m/z (ESI): 444,1 [M+1].

Стадия 4

трет-Бутил-(*R*)-4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-карбоксилат трет-Бутил-4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-карбоксилат, **48d**, подвергали хиральному разделению с получением трет-бутил-(*R*)-4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-карбоксилата, **48e**.

Условия хирального разделения:

OD-H 4,6 * 150;

гексан: IPA: ДЭА, 90: 10: 0,1%;

F = 1 мл, T = 35°C.

5 MC m/z (ESI): 444,1 [M+1]

Стадия 5

(*R*)-4-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин

В колбу объемом 100 мл помещали трет-бутил-(*R*)-4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-карбоксилат, **48e** (2,55 г, 5,74 ммоль), и дихлорметан (50 мл). Добавляли молекулярное сито с размером пор 4А (2,55 г) и эфират трехфтористого бора (2,04 г, 14,36 ммоль) при температуре 0°C. Затем обеспечивали протекание реакции в реакционном растворе при температуре 0°C в течение 2 часов. Реакцию останавливали, реакционный раствор гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл) с последующим добавлением воды (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 3). Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха путем ротационного выпаривания с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой (*R*)-4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин, **48f** (1,97 г), с выходом 100%.

20 MC m/z (ESI): 344,1 [M+1]

Стадия 6

Метил-2-((4-((*R*)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилат

В колбу объемом 100 мл помещали (*R*)-4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин, **48f** (1,97 г, 5,73 ммоль), и ацетонитрил (50 мл). Добавляли карбонат калия (1,58 г, 11,46 ммоль) и метил-(*S*)-2-(хлорметил)-3-(оксетан-2-илметил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилат, **Im2** (1,69 г, 5,73 ммоль), при температуре 25°C. Затем обеспечивали протекание реакции в реакционном растворе при температуре 25°C в течение 10 часов. Реакцию останавливали, реакционный раствор гасили водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 3). Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха путем ротационного выпаривания. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением петролейного эфира и этилацетата в качестве системы элюентов с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой метил-2-((4-((*R*)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-ок

сетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилат, **48g** (3,1 г), с выходом 89,71%.

МС *m/z* (ESI): 603,2 [M+1]

Стадия 7

5 2-((4-((*R*)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота

В колбу объемом 100 мл помещали

метил-2-((4-((*R*)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилат, **48g** (3,1 г, 5,14 ммоль), и

10 метанол (25 мл). Гидроксид лития (1,23 г, 51,40 ммоль) растворяли в воде (10 мл) и добавляли по каплям в реакционный раствор при температуре 25°C. Затем обеспечивали протекание реакции в реакционном растворе при температуре 25°C в течение 1 часа.

Реакцию останавливали, реакционный раствор гасили муравьиной кислотой (1 мл) с последующим добавлением воды (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 3).

15 Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха путем ротационного выпаривания. Полученный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой

20 2-((4-((*R*)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновую кислоту, **48** (2,1 г), с выходом 69,35%.

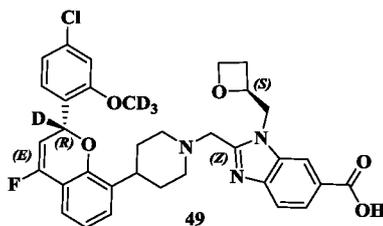
МС *m/z* (ESI): 589,1 [M+1]

25 ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,14 – 8,03 (m, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,92 (dd, 1H), 6,84 (t, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,21 (dd, 1H), 5,82 (dd, 1H), 5,30 – 5,24 (m, 1H), 5,03 – 4,93 (m, 1H), 4,85 – 4,81 (m, 1H), 4,64 – 4,54 (m, 1H), 4,45 – 4,35 (m, 1H), 4,23 (d, 1H), 4,13 (d, 1H), 3,25 – 3,18 (m, 1H), 3,12 – 3,05 (m, 1H), 2,95 - 2,85 (m, 1H), 2,83 – 2,70 (m, 1H), 2,57 – 2,38 (m, 3H), 1,88 – 1,78 (m, 2H), 1,78 – 1,63 (m, 1H), 1,59 – 1,51 (m, 1H).

30

Пример 49

2-((4-((*R*)-2-(4-Хлор-2-(метокси-*d*3)фенил)-4-фтор-2*H*-хромен-8-ил)-2-*d*)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота

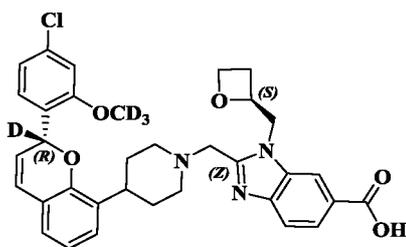


Обращаясь к примеру 41, получали продукт, представляющий собой 2-((4-((R)-2-(4-хлор-2-(метокси-d3)фенил)-4-фтор-2H-хромен-8-ил-2-d)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту.

5 MC m/z (ESI): 622,2 [M+1].

Пример 50

2-((4-((R)-2-(4-Хлор-2-(метокси-d3)фенил)-2H-хромен-8-ил-2-d)пи-
перидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо
10 [d]имидазол-6-карбоновая кислота

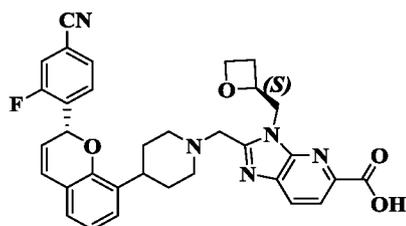


Обращаясь к способу синтеза примера 43, получали продукт, представляющий собой 2-((4-((R)-2-(4-хлор-2-(метокси-d3)фенил)-2H-хромен-8-ил-2-d)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту.

15 MC m/z (ESI): 604,2 [M+1].

Пример 51

2-((4-((R)-2-(4-Циано-2-фторфенил)-2H-хромен-8-ил)пи-
пери-
дн-1-ил)метил)-3-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-3H-имидазо-
20 [4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота



Применяя 4-циано-2-фторбензальдегид и промежуточное соединение Im-2 в качестве исходных материалов и обращаясь к примеру 42, получали продукт, представляющий собой

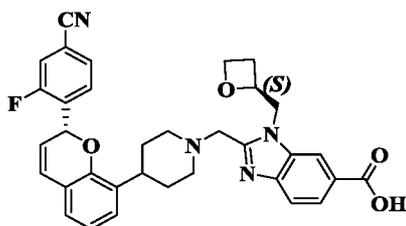
2-((4-(*R*)-2-(4-циано-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновую кислоту.

МС m/z (ESI): 580,2 [M+1].

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,13 – 8,02 (m, 2H), 7,71 – 7,57 (m, 2H), 7,55 – 7,49 (m, 1H), 7,15 – 7,02 (m, 1H), 6,97 – 6,91 (m, 1H), 6,92 – 6,83 (m, 1H), 6,73 – 6,64 (m, 1H), 6,33 – 6,25 (m, 1H), 5,89 – 5,80 (m, 1H), 5,37 – 5,18 (m, 1H), 5,05 – 4,92 (m, 1H), 4,84 – 4,79 (m, 1H), 4,72 – 4,58 (m, 1H), 4,52 – 4,39 (m, 1H), 4,35 – 4,19 (m, 2H), 3,29 – 3,25 (m, 1H), 3,21 – 3,12 (m, 1H), 3,02 – 2,86 (m, 1H), 2,82 – 2,69 (m, 1H), 2,65 – 2,42 (m, 3H), 1,98 – 1,72 (m, 3H), 1,68 – 1,59 (m, 1H).

Пример 52

2-((4-((*R*)-2-(4-Циано-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота



Применяя 4-циано-2-фторбензальдегид и промежуточное соединение Im-1 в качестве исходных материалов и обращаясь к примеру 42, получали продукт, представляющий собой

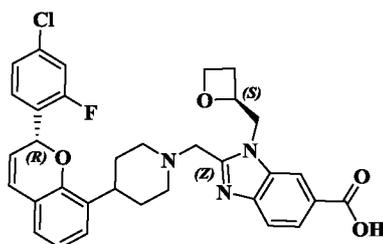
2-((4-(*R*)-2-(4-циано-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновую кислоту.

МС m/z (ESI): 579,2 [M+1].

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,25 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,99 (dd, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,33 (dd, 1H), 5,93 (dd, 1H), 5,11 – 5,00 (m, 1H), 4,85 – 4,71 (m, 1H), 4,67 – 4,58 (m, 1H), 4,52 – 4,44 (m, 1H), 4,42 – 4,31 (m, 1H), 3,92 (d, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,04 – 2,92 (m, 1H), 2,83 – 2,62 (m, 3H), 2,46 – 2,38 (m, 1H), 2,23 – 2,02 (m, 2H), 1,73 – 1,56 (m, 2H), 1,48 – 1,34 (m, 2H).

Пример 53

2-((4-((*R*)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота



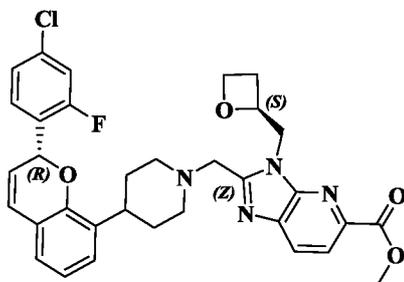
Применяя промежуточное соединение Im-1 в качестве исходного материала и обращаясь к примеру 48, получали продукт, представляющий собой 2-((4-(*R*)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновую кислоту.

МС m/z (ESI): 588,2 [M+1].

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,30 (s, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 6,92 (dd, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,23 – 6,19 (m, 1H), 5,83 (dd, 1H), 5,27 – 5,20 (m, 1H), 4,85 – 4,80 (m, 1H), 4,74 – 4,62 (m, 2H), 4,48 – 4,41 (m, 1H), 4,05 (d, 1H), 3,95 (d, 1H), 3,12 – 3,05 (m, 1H), 2,94 – 2,77 (m, 3H), 2,55 – 2,46 (m, 1H), 2,39 – 2,25 (m, 2H), 1,82 – 1,73 (m, 2H), 1,66 – 1,50 (m, 2H).

Пример 54

Метил-2-((4-((*R*)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазо
ло [4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилат

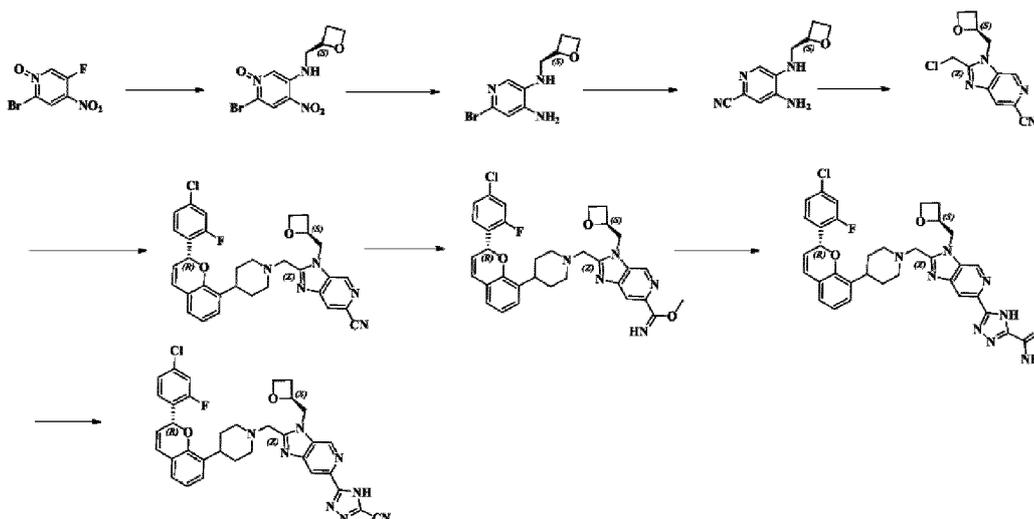


Обращаясь к способу синтеза примера 48, получали продукт, представляющий собой метил-2-((4-((*R*)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилат.

МС m/z (ESI): 603,2 [M+1].

Пример 55

2-((4-((*R*)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин
-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазол
о [4,5-*c*]пиридин-6-ил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



Стадия 1

(S)-2-Бром-4-нитро-5-((оксетан-2-илметил)амино)пиридин-1-оксид

Применяя N-оксид 2-бром-5-фтор-4-нитропиридина в качестве исходного материала и
 5 обращаясь к стадии 1 синтеза промежуточного соединения Im-1, получали продукт, представляющий собой (S)-2-бром-4-нитро-5-((оксетан-2-илметил)амино)пиридин-1-оксид.

МС m/z (ESI): 303,9 [M+1]

Стадия 2

(S)-6-Бром-N3-(оксетан-2-илметил)пиридин-3,4-диамин

10 При комнатной температуре (S)-2-бром-4-нитро-5-((оксетан-2-илметил)амино)пиридин-1-оксид (1 г, 3,28 ммоль) и порошкообразный Zn (2,1 г, 32,8 ммоль) растворяли в метаноле (25 мл), затем добавляли по каплям уксусную кислоту (985 мг, 16,4 ммоль). Реакционный раствор нагревали до температуры 60°C, перемешивали в течение 2 часов, охлаждали до комнатной
 15 температуры и фильтровали. Значение pH фильтрата довели до 7 насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха путем ротационного выпаривания с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой (S)-6-бром-N3-(оксетан-2-илметил)пиридин-3,4-диамин, (804 мг),
 20 с выходом 95%.

МС m/z (ESI): 258,0 [M+1].

Стадия 3

(S)-4-Амино-5-((оксетан-2-илметил)амино)пиколинитрил

25 При комнатной температуре (S)-6-бром-N3-(оксетан-2-илметил)пиридин-3,4-диамин (500 мг, 1,94 ммоль), RuPhos Pd-G3 (324,5 мг, 0,39 ммоль), X-Phos (186 мг, 0,39 ммоль) и Zn(CN)₂ (458 мг, 3,9 ммоль) растворяли в NMP (15 мл) и реакцию три раза продували газообразным азотом. Реакционный раствор нагревали до температуры 130°C, перемешивали в течение 0,5 часа, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали.

Фильтрат экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали досуха путем ротационного выпаривания. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением петролейного эфира и этилацетата в качестве системы элюентов с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой (S)-4-амино-5-((оксетан-2-илметил)амино)пиколинотриил (345 мг), с выходом 87,1%.

МС m/z (ESI): 205,1 [M+1]

Стадия 4

(S)-2-(Хлорметил)-3-(оксетан-2-илметил)-3*H*-имидазоло[4,5-с]пиридин-6-карбонитрил

Применяя (S)-4-амино-5-(оксетан-2-илметил)амино)пиколинотриил в качестве исходного материала и обращаясь к стадии 3 синтеза промежуточного соединения Im-2, получали продукт, представляющий собой (S)-2-(хлорметил)-3-(оксетан-2-илметил)-3*H*-имидазоло[4,5-с]пиридин-6-карбонитрил.

МС m/z (ESI): 263,0 [M+1]

Стадия 5

2-((4-((*R*)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-с]пиридин-6-карбонитрил

Применяя

(S)-2-(хлорметил)-3-(оксетан-2-илметил)-3*H*-имидазоло[4,5-с]пиридин-6-карбонитрил и (*R*)-4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин в качестве исходных материалов и обращаясь к стадии 6 примера 48, получали продукт, представляющий собой

2-((4-((*R*)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-с]пиридин-6-карбонитрил.

МС m/z (ESI): 570,2 [M+1].

Стадия 6

Метил-2-((4-((*R*)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-с]пиридин-6-карбимидат

При комнатной температуре

2-((4-((*R*)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-с]пиридин-6-карбонитрил (500 мг, 0,88 ммоль) растворяли в метаноле (15 мл), добавляли метилат натрия (95 мг, 1,76 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Добавляли 20 мл воды и реакционный раствор экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха путем ротационного выпаривания с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой

метил-2-((4-((*R*)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-с]пиридин-6-карбимидат (450 мг), с выходом 85%.

МС m/z (ESI): 602,2 [M+1].

Стадия 7

5 5-(2-((4-((*R*)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид
 Метил-2-((4-((*R*)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-с]пиридин-6-карбимидат (100 мг, 0,17 ммоль) и
 10 2-гидразинил-2-оксоацетамид (35 мг, 0,34 ммоль) растворяли в *n*-бутаноле (5 мл) и добавляли DIEA (66 мг, 0,51 ммоль). Реакционную систему три раза продували газообразным азотом и обеспечивали протекание реакции при температуре 120°C в атмосфере азота в течение 16 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры с последующим добавлением 20 мл воды и экстрагировали этилацетатом
 15 (30 мл × 3). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали досуха путем ротационного выпаривания. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением дихлорметана и метанола в качестве системы элюентов с получением указанного в заголовке
 продукта, представляющего собой
 5-(2-((4-((*R*)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксета
 20 н-2-ил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (67 мг), с выходом 60%.

МС m/z (ESI): 655,2 [M+1].

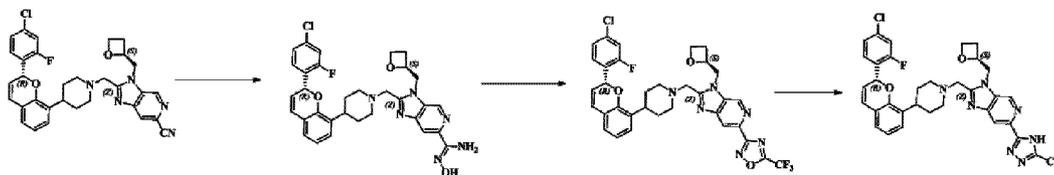
Стадия 8

2-((4-((*R*)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-
 25 2-ил)метил)-3*H*-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-карбонитрил
 5-(2-((4-((*R*)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид
 (50 мг, 0,076 ммоль) и DIEA (30 мг, 0,23 ммоль) растворяли в ДХМ и добавляли TFAA (24 мг,
 0,11 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 10 минут с последующим
 30 добавлением 50 мл воды и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха путем ротационного выпаривания. Полученный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой
 35 2-((4-((*R*)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-карбонитрил (12 мг), с выходом 25%.

МС m/z (ESI): 637,2 [M+1].

Пример 56

2-((4-((R)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-6-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазоло-3-ил)-3H-имидазоло[4,5-с]пиридин



Стадия 1

(Z)-2-((4-((R)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-N'-гидрокси-3-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-3H-имидазоло[4,5-с]пиридин-6-карбоксимидамид
 2-((4-((R)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-3H-имидазоло[4,5-с]пиридин-6-карбонитрил (50 мг, 0,088 ммоль), DIEA (57 мг, 0,44 ммоль) и гидрохлорид гидроксиламина (12 мг, 0,18 ммоль) растворяли в этаноле (5 мл) и перемешивали при температуре 90°C в течение 2 часов. Реакционный раствор фильтровали и твердое вещество высушивали с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой (Z)-2-((4-((R)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-N'-гидрокси-3-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-3H-имидазоло[4,5-с]пиридин-6-карбоксимидамид (21,2 мг), с выходом 40%.

МС m/z (ESI): 603,2 [M+1].

Стадия 2

3-(2-((4-((R)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-3H-имидазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол
 (Z)-2-((4-((R)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-N'-гидрокси-3-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-3H-имидазоло[4,5-с]пиридин-6-карбоксимидамид (50 мг, 0,083 ммоль) и трифторуксусный ангидрид TFAA (87 мг, 0,42 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл) и перемешивали при температуре 60°C в течение 2 часов. Добавляли 10 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и реакционный раствор экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали досуха путем ротационного выпаривания. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением дихлорметана и метанола в качестве системы элюентов с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой (3-(2-((4-((R)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((S)-оксет

ан-2-ил)метил-3*H*-имидазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол (41,3 мг), с выходом 73%.

МС m/z (ESI): 681,2 [M+1].

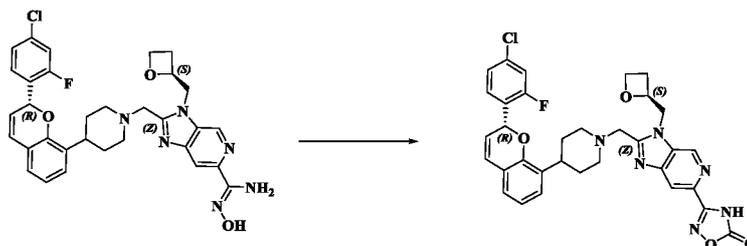
Стадия 3

5 2-((4-((*R*)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-6-(5-(трифторметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)-3*H*-имидазоло[4,5-с]пиридин
 (3-(2-((4-(((*R*)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-
 оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол
 (50 мг, 0,073 ммоль) и 2 капли гидрата гидразина растворяли в ДМФА (2 мл) и
 10 перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор
 фильтровали и концентрировали досуха путем ротационного выпаривания. Полученный
 остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке
 продукта, представляющего собой
 2-((4-((*R*)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-
 15 2-ил)метил)-6-(5-(трифторметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)-3*H*-имидазоло[4,5-с]пиридин
 (21 мг), с выходом 42%.

МС m/z (ESI): 680,2 [M+1].

Пример 57

20 3-(2-((4-((*R*)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-(4*H*)-он

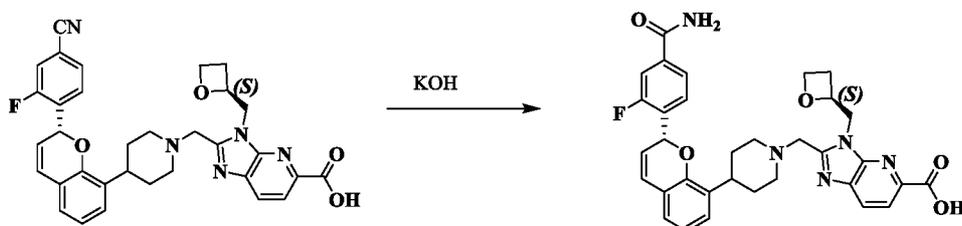


(*Z*)-2-((4-((*R*)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-*N*'-гидр
 25 окси-3-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-с]пиридин-6-карбоксимидамид (50 мг,
 0,083 ммоль) и CDI (27 мг, 0,166 ммоль) растворяли в ДМФА (2 мл) и перемешивали при
 температуре 80°C в течение 2 часов. Реакционный раствор фильтровали и
 концентрировали досуха путем ротационного выпаривания. Полученный остаток очищали
 с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке продукта,
 30 представляющего собой собой
 3-(2-((4-((*R*)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((*S*)-оксетан-
 2-ил)метил)-3*H*-имидазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4*H*)-он (20,9 мг), с
 выходом 40%.

МС m/z (ESI): 629,2 [M+1].

Пример 58

2-((4-((R)-2-(4-Карбамоил-2-фторфенил)-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-3H-имидазол-5-карбоновая кислота



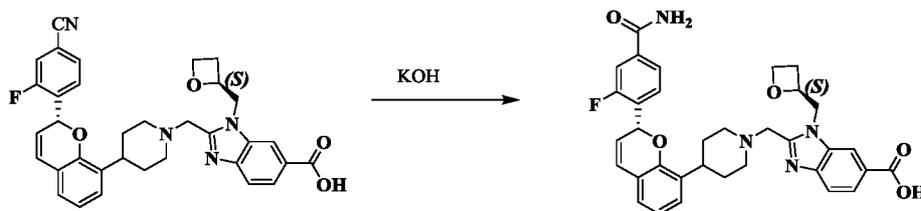
2-((4-((R)-2-(4-Циано-2-фторфенил)-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-3H-имидазол-5-карбоновую кислоту (100 мг, 172,52 мкмоль) и этанол (5 мл) помещали в колбу объемом 25 мл, гидроксид калия (96,79 мг, 1,73 ммоль) растворяли в воде (1 мл) и по каплям добавляли в реакционный раствор при температуре 25°C. Затем обеспечивали протекание реакции в реакционном растворе при температуре 80°C в течение 2 часов. Реакцию останавливали, охлаждали до температуры 25°C, реакционный раствор гасили муравьиной кислотой (0,1 мл) с последующим добавлением воды (2 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 мл × 3). Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (2 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха путем ротационного выпаривания. Полученный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой

2-((4-((R)-2-(4-карбамоил-2-фторфенил)-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-3H-имидазол-5-карбоновую кислоту (40 мг), с выходом 38,79%.

МС m/z (ESI): 598,2 [M+1].

Пример 59

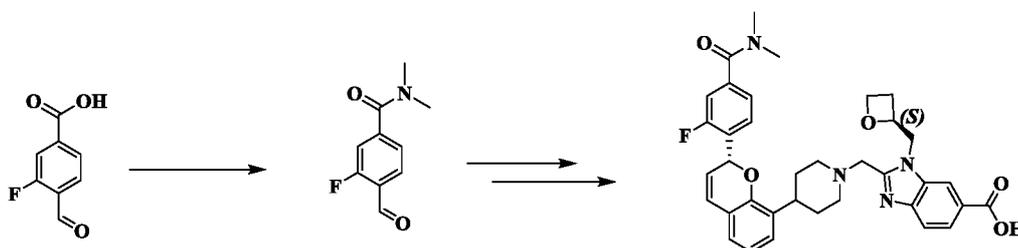
2-((4-((R)-2-(4-Карбамоил-2-фторфенил)-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота



2-((4-((*R*)-2-(4-Циано-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновую кислоту (100 мг, 172,82 мкмоль) и этанол (5 мл) помещали в колбу объемом 25 мл, гидроксид калия (96,96 мг, 1,73 ммоль) растворяли в воде (1 мл) и по каплям добавляли в реакционный раствор при температуре 25°C. Затем обеспечивали протекание реакции в реакционном растворе при температуре 80°C в течение 2 часов. Реакцию останавливали, охлаждали до температуры 25°C, реакционный раствор гасили муравьиной кислотой (0,1 мл) с последующим добавлением воды (2 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 мл × 3). Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (2 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха путем ротационного выпаривания. Полученный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой 2-((4-((*R*)-2-(4-карбамоил-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновую кислоту (35 мг), с выходом 33,94%.
 MS *m/z* (ESI): 597,2 [*M*+1].

Пример 60

2-((4-((*R*)-2-(4-(Диметилкарбамоил)-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота



Стадия 1

3-Фтор-4-формил-N,N-диметилбензамид

3-Фтор-4-формилбензойную кислоту (5 г, 29,74 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (50 мл), затем в реакционную смесь добавляли диметанамин (1,34 г, 29,74 ммоль), *NATU* (11,30 г, 29,74 ммоль) и *DIEA* (3,84 г, 29,74 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 25°C в течение 8 часов. Реакцию останавливали, добавляли воду (50 мл) и реакционный раствор экстрагировали

дихлорметаном (30 мл × 3). Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха путем ротационного выпаривания. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением петролейного эфира и этилацетата в качестве системы элюентов с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой 3-фтор-4-формил-N,N-диметилбензамид (4,5 г), с выходом 77,52%.

МС m/z (ESI): 196,0 [M+1]

Стадия 2

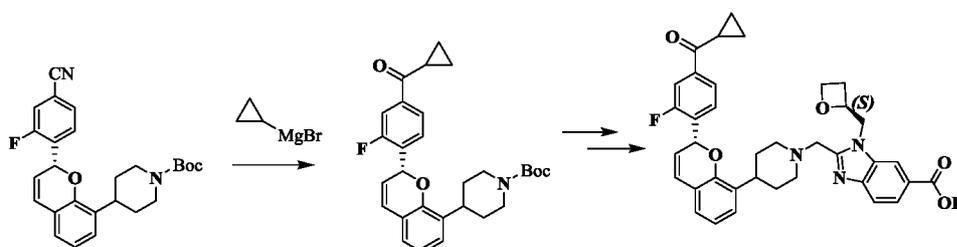
2-(((4-((R)-2-(4-(диметилкарбамоил)-2-фторфенил)-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

Применяя 3-фтор-4-формил-N,N-диметилбензамид в качестве исходного материала и обращаясь к примеру 48, получали целевой продукт, представляющий собой 2-(((4-((R)-2-(4-(диметилкарбамоил)-2-фторфенил)-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту.

МС m/z (ESI): 625,2 [M+1].

Пример 61

2-(((4-((R)-2-(4-(циклопропилкарбонил)-2-фторфенил)-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота



Стадия 1

трет-Бутил-(R)-4-(2-(4-(циклопропилкарбонил)-2-фторфенил)-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-карбоксилат

В колбу объемом 100 мл помещали трет-бутил-(R)-4-(2-(4-циано-2-фторфенил)-2H-хромен-8-ил)пиперидин-1-карбоксилат (1 г, 2,30 ммоль) и тетрагидрофуран (20 мл). Добавляли бромид циклопропилмагния (2,3 мл, 1 М, 2,30 ммоль) при температуре 0°C и обеспечивали протекание реакции в реакционном растворе при температуре 80°C в течение 12 часов, охлаждали до температуры 0°C, затем добавляли 2 н. соляную кислоту (2 мл), обеспечивали протекание реакции в реакционном растворе при температуре 0°C в течение 2 часов. Затем реакционный раствор нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали

этилацетатом (20 мл × 3). Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха путем ротационного выпаривания. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением петролейного эфира и этилацетата в качестве системы элюентов с получением указанного в заголовке продукта, представляющего собой трет-бутил-(*R*)-4-(2-(4-(циклопропилкарбонил)-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-карбоксилат (0,6 г), с выходом 54,59%.

МС m/z (ESI): 478,2 [M+1]

Стадия 2

2-((4-((*R*)-2-(4-(Циклопропилкарбонил)-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота

Применяя

трет-бутил-(*R*)-4-(2-(4-(циклопропилкарбонил)-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-карбоксилат в качестве исходного материала и обращаясь к стадиям 5 - 7 примера 48, получали целевой продукт, представляющий собой 2-((4-((*R*)-2-(4-(циклопропилкарбонил)-2-фторфенил)-2*H*-хромен-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновую кислоту.

МС m/z (ESI): 622,2 [M+1].

Анализ и оценка биологической активности

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано ниже в комбинации со следующими тестовыми примерами, которые не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

I. Определение способности соединения по настоящему изобретению стимулировать выработку cAMP в стабильных трансгенных линиях клеток, экспрессирующих рецептор GLP1 человека

1. Цель эксперимента

Целью данного тестового примера является определение способности соединения активировать рецептор GLP-1 человека на поверхности клетки. Величина EC50, которая обеспечивает стимуляцию выработки АМФ после агонистического воздействия, характеризует способность соединения активировать рецептор GLP-1 человека.

2. Приборы и реагенты для проведения эксперимента

2.1. Приборы для проведения эксперимента:

считывающее устройство для микропланшетов (BioTek Synergy H1);
пипетка (Eppendorf и Rainin).

2.2. Реагенты для проведения эксперимента:

среду DMEM/F12 приобретали у компании Gibco, номер товара 11330032;

казеин приобретали у компании Sigma, номер товара C3400;

384-луночный планшет приобретали у компании Sigma, номер товара CLS4514;

5 IBMX приобретали у компании Sigma, номер товара I7018;

набор cAMP - Gs Dynamic Cisbio приобретали у компании Cisbio, номер товара 62AM4PEC.

3. Способы проведения эксперимента

Замороженную стабильную трансгенную линию клеток CHO-K1/GLP-1R/CRE-luc, экспрессирующих рецептор GLP1 человека, извлекали из емкости с жидким азотом, быстро размораживали, нагревая на водяной бане при температуре 37°C, ресуспендировали в среде DMEM/F12, центрифугировали и один раз промывали. Клетки ресуспендировали в экспериментальном буфере, а именно в среде DMEM/F12, содержащей 0,1% казеина, и экспериментальный буфер применяли для регулирования плотности клеток. Клетки распределяли по 384-луночному планшету при плотности 15 2500 клеток/5 мкл/лунку, а затем в каждую лунку добавляли 2,5 мкл рабочего раствора IBMX, приготовленного на основе буфера, с конечной концентрацией IBMX 0,5 мМ и 2,5 мкл образца соединения при градиентном разбавлении (начиная с 1000 нМ, 3-кратное разбавление, 11 концентраций). Планшет центрифугировали при 1000 об/мин в течение 20 1 минуты, встряхивали в течение 30 секунд с надлежащим смешиванием и инкубировали при комнатной температуре в течение 30 минут. Обнаружение проводили с применением набора cAMP - Gs Dynamic компании Cisbio. cAMP-d2 и анти-cAMP-криптит Eu³⁺ разбавляли в 20 раз буфером для лизиса и обнаружения cAMP Lysis & Detection Buffer, соответственно, и надлежащим образом смешивали. В каждую лунку добавляли 5 мкл 25 разбавленного раствора cAMP-d2, а затем 5 мкл разбавленного раствора анти-cAMP-криптита Eu³⁺. Планшет встряхивали в течение 30 секунд и инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа в темноте. Считывание сигнала HTRF проводили с применением считывающего устройства для микропланшетов Biotek Synergy H1 при длине волны возбуждения 320 нм и значениях длины волны испускания 620 нм и 665 нм.

30 4. Способы обработки экспериментальных данных

Рассчитывали соотношение сигналов (665 нм/620 нм * 10000) и соотношение сигналов и концентрацию образца нелинейно аппроксимировали с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 6 с применением четырехпараметрического уравнения с получением значения EC50.

35 5. Результаты эксперимента

Таблица 1

Пример	EC ₅₀ (нМ)
--------	-----------------------

1	0,13
2-A	0,07
3	0,06
23-A	0,07
24-A	0,05
40	0,1
41	0,04
42	0,07
43	0,05
47	0,08
48	0,03
49	0,08
52	0,05
53	0,06

6. Заключение по итогам эксперимента

По результатам использования вышеуказанного протокола был сделан вывод, что иллюстративное соединение по настоящему изобретению демонстрирует хорошую биологическую активность в эксперименте по стимулированию выработки cAMP в стабильных трансгенных линиях клеток, экспрессирующих рецептор GLP1 человека.

II. Эффект однократного введения соединения по настоящему изобретению в интраперитонеальном тесте толерантности к глюкозе у гуманизированных мышей, экспрессирующих GLP-1R

1. Цель эксперимента

Оценка эффекта однократного введения соединения по настоящему изобретению в отношении изменения уровня глюкозы в крови в эксперименте с использованием интраперитонеального теста толерантности к глюкозе (*ipGTT*) у гуманизированных мышей C57BL/6, экспрессирующих GLP-1R.

2. Материалы для проведения эксперимента

Мыши C57BL/6_*hGLP-1R*, самцы, 5 - 8 недель; сверхчистое рабочее место; электронные весы; глюкометр типа Vitality; глюкоза.

3. Проведение эксперимента и обработка данных

3.1. В день перед экспериментом животных произвольным образом разделяли на группы в соответствии с их весом по 5 животных в группе. Всех животных лишали пищи на ночь и воздерживали от приема пищи в течение более 16 часов после момента введения.

3.2. Готовили раствор глюкозы в чистой воде с концентрацией 0,2 г/мл и для применения фильтровали через фильтровальную мембрану с размером пор 0,22 мкм.

3.3. В день тестирования перед введением последовательно измеряли значение уровня глюкозы в крови каждого животного с помощью способа с обрезанием кончика хвоста и записывали его в качестве исходного значения.

Способ тестирования уровня глюкозы в крови: мышей помещали в устройство для фиксации, кончик хвоста дезинфицировали ватным тампоном со спиртом, затем ножницами отрезали небольшой кончик хвоста, первую каплю крови отбрасывали, а вторую каплю крови капали на подготовленную тест-полоску для определения глюкозы в крови с выявлением уровня глюкозы в крови.

3.4. Животным осуществляли введение в соответствии с весом животного и для каждого животного записывали время введения. Через 1 час после введения последовательно измеряли уровень глюкозы в крови каждого животного и записывали в качестве значения уровня глюкозы в крови в момент времени 0 минут.

3.5. Затем в соответствии с весом в данный день животным сразу же вводили с помощью инъекции в брюшную полость чистую воду или раствор глюкозы в объеме 10 мл/кг при дозе глюкозы 2 г/кг.

3.6. Измеряли значения уровня глюкозы в крови каждой мыши и записывали время и данные через 15, 30, 60, 90 и 120 минут после инъекции чистой воды или раствора глюкозы.

3.7. После тестирования питание всем животным возобновляли.

3.8. Обработка данных

Строили кривую зависимости уровня глюкозы в крови (BG) от времени и рассчитывали площадь под кривой зависимости уровня глюкозы в крови от времени. Формула для расчета выглядит следующим образом:

$$AUC \text{ (ммоль/л.ч.)} = (BG_0 + BG_{15}) \times 0,25/2 + (BG_{15} + BG_{30}) \times 0,25/2 + (BG_{30} + BG_{60}) \times 0,5/2 + (BG_{60} + BG_{90}) \times 0,5/2 + (BG_{90} + BG_{120}) \times 0,5/2.$$

Примечание: BG₀, BG₁₅, BG₃₀, BG₆₀, BG₉₀ и BG₁₂₀ представляют собой значения уровня глюкозы в крови перед введением глюкозы (0 мин) и через 15, 30, 60, 90 и 120 мин после введения глюкозы, соответственно.

Скорость снижения уровня глюкозы в крови по AUC в каждый момент времени рассчитывали в соответствии со средним значением уровня глюкозы в крови и AUC уровня глюкозы в крови в каждый момент времени. Формула для расчета: скорость снижения уровня глюкозы в крови = (уровень глюкозы в крови в группе введения/AUC - уровень глюкозы в крови в модельной контрольной группе/AUC)/уровень глюкозы в крови в модельной контрольной группе/AUC × 100%.

4. Результаты эксперимента

Соединение	Дозировка (мг/кг)	Количество животных	Скорость снижения уровня глюкозы в крови
------------	----------------------	------------------------	---

			по AUC, %
Среда-носитель	-	5	-
Пример 41	0,3	5	53,09
Пример 42	0,3	5	56,79
Пример 43	0,3	5	46,57
Пример 48	0,3	5	62,89

5. Заключение по итогам эксперимента

В соответствии с результатами эксперимента выше можно видеть, что иллюстративные соединения по настоящему изобретению могут обеспечивать эффективное снижение уровня сахара в крови у мышей.

5

III. Влияние длительного введения соединения по настоящему изобретению на массу тела и прием пищи у гуманизированных мышей, экспрессирующих GLP-1R, которых кормили рационом с высоким содержанием жиров

1. Цель эксперимента

10 Целью данного теста является оценка влияния длительного введения соединения на массу тела и прием пищи у гуманизированных мышей C57BL/6, экспрессирующих GLP-1R, которых кормили рационом с высоким содержанием жиров.

2. Приборы и реагенты для проведения эксперимента

15 Мыши C57BL/6_hGLP-1R, самцы, 5 - 8 недель; рацион с высоким (60%) содержанием жиров (HFD); сверхчистое рабочее место; электронные весы.

3. Способ проведения эксперимента

20 3.1. В день кормления рационом с высоким содержанием жиров мышей C57BL/6 произвольным образом разделяли на две группы в соответствии с их весом. Первая группа представляла собой группу холостого контроля, где 7 мышей кормили нормальным контрольным рационом, тогда как остальные животные представляли собой модельную группу, получавшую рацион с высоким содержанием жиров, и это продолжалось до конца эксперимента.

25 3.2. На 8-ой неделе кормления с помощью HFD животных из модельной группы произвольным образом разделяли на группы в соответствии с их весом по 7 животных в группе. Первая группа представляла собой группу со средой-носителем (среда-носитель: 0,5% СМС Na + 1% Tween 80), получавшую носитель; оставшаяся группа представляла собой группу введения; схема введения: пероральное введение соответствующего соединения, при этом цикл введения составлял 14 дней, один раз в сутки в течение 14 дней при вводимой дозе 10 мг/кг и вводимом объеме 10 мл/кг. Холостую контрольную

30 группу продолжали кормить нормальным рационом без каких-либо процедур введения.

3.3. День введения определяли как день 0.

3.4. Во время каждого введения животных взвешивали и данные записывали. Пероральное введение проводили в соответствии с массой тела при вводимом объеме 10 мл/кг.

3.5. Начиная с дня 0 эксперимента, потребление пищи в каждой группе мышей измеряли один раз каждые три дня. Более конкретно, корм меняли после каждого взвешивания и введения, а добавленное и оставшееся количество записывали.

3.6. В конце 14-го дня всех мышей последовательно подвергали эвтаназии в соответствии с порядком при группировании, печень препарировали и взвешивали.

4. Обработка экспериментальных данных и статистический анализ

Массу и скорость изменения массы тела мышей после введения обобщали и статистически анализировали. Расчет скорости изменения массы: $(BW_t - BW_0)/BW_0 \times 100\%$. BW_t представляет собой массу тела мышей в день t эксперимента, а BW_0 представляет собой массу тела мышей в день 0 эксперимента.

Расчет потребления пищи: (добавленное количество (г) - оставшееся количество (г))/количество животных на клетку, совокупное потребление пищи представляет собой сумму ежесуточного потребления пищи каждым животным в течение периода введения.

Экспериментальные данные анализировали с применением программного обеспечения GraphPad Prism. Для сравнения двух групп применяли метод t -критерия. Для сравнения трех или более групп применяли однофакторный метод ANOVA.

5. Результаты эксперимента

Соединение	Дозировка (мг/кг)	Масса (г), D0			Масса (г), D10			Изменение массы тела (%), D10
		Среднее значение	±	SEM	Среднее значение	±	SEM	
Среда-носитель	-	28,52	±	0,54	28,28	±	0,58	-0,84%
Пример 41	10	28,54	±	0,37	26,20	±	0,36	-8,19%
Пример 40	10	28,40	±	0,67	26,01	±	0,85	-8,49%
Пример 42	10	28,54	±	0,46	26,04	±	0,42	-8,75%

Соединение	Дозировка	Масса (г), D0	Масса (г), D10	Изменение массы тела (%), D10
------------	-----------	---------------	----------------	-------------------------------

	(мг/кг)	С р е д н е е з н а ч е н и е	±	SEM	Средн е е з н а ч е н и е	±	SEM	Среднее значение
Среда-носит ель	-	28,09	±	0,81	28,23	±	0,75	0,55%
Пример 43	10	28,37	±	1,06	26,57	±	1,14	-6,37%
Пример 48	10	28,23	±	0,37	25,85	±	0,44	-8,44%
Пример 53	10	28,34	±	0,46	25,65	±	0,77	-9,53%

6. Заключение по итогам эксперимента

В соответствии с результатами эксперимента выше можно видеть, что длительное введение иллюстративных соединений по настоящему изобретению благотворно влияет на снижение массы тела гуманизированных мышей C57BL/6, экспрессирующих GLP-1R, которых кормили рационом с высоким содержанием жиров.

IV. Фармакокинетический анализ на крысах SD

1. Цель исследования

Крыс SD применяли в качестве подопытных животных. Изучали фармакокинетическое поведение в плазме крови крыс следующих иллюстративных соединений, вводимых перорально в дозе 50 мг/кг.

2. Протокол испытаний

2.1. Тестируемые лекарственные средства:

формула среды-носителя: 0,5% СМС-На (1% Tween 80);

соединения примеров по настоящему изобретению были получены собственными силами.

2.2. Подопытные животные:

по три крысы SD в группе, самцы.

2.3. Введение:

по три крысы SD в группе, самцы; р.о. (лат. per os – перорально) после голодания в течение ночи, соответственно, при дозе 5 мг/кг и вводимом объеме 10 мл/кг.

2.4. Сбор образцов

До и после введения отбирали из яремной вены по 0,2 мл крови через 0, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 и 24 часа, помещали в пробирки, содержащие EDTA-K₂, центрифугировали при

6000 об/мин при температуре 4°C в течение 6 мин для отделения плазмы крови. Образцы плазмы крови хранили при температуре -80°C. Мышей кормили через 4 часа после введения.

2.5 Обработка образцов:

- 5 1) 160 мкл ацетонитрила добавляли к 40 мкл образца плазмы крови для осаждения, затем смесь центрифугировали при 3500 × g в течение 5 - 20 мин.;
- 2) после вышеуказанной обработки отбирали 100 мкл надосадочной жидкости для анализа концентрации тестируемого соединения с помощью ЖХ/МС/МС.

2.6. Анализ с помощью жидкостной хроматографии

- 10 Условие жидкостной хроматографии: насос Shimadzu LC-20AD.
- Условие масс-спектрометрии: масс-спектрометр AB Sciex API 4000.
- Хроматографическая колонка: Phenomenex Gemini 5 мкм, C18, 50 × 4,6 мм.
- Подвижная фаза: элюент А: 0,1% муравьиная кислота в воде; и элюент В: метанол.
- 15 Скорость потока: 1,0 мл/мин.
- Время элюирования: 0 - 4,0 минуты, элюент является следующим.

Время/мин	Жидкость А	Жидкость В
0,01	90%	10%
0,5	90%	10%
0,8	5%	95%
2,4	5%	95%
2,5	90%	10%
4,0	Завершение	

3. Результаты эксперимента и их анализ

20 Основные фармакокинетические параметры рассчитывали с применением программы WinNonlin 8.2.

4. Результаты эксперимента

Соединение	T _{max} (ч)	C _{max} (нг/мл)	AUC _{0-t} (нг/мл*ч)	AUC _{0-∞} (нг/мл*ч)	t _{1/2} (ч)
Пример 2-А	2,0	7157	35755	35838	3,1
Пример 40	1,0	2303	10311	10831	2,0
Пример 48	2,0	6403	19084	19114	3,8
Пример 52	1,0	9397	12550	12555	1,6
Пример 53	0,5	7980	21532	21556	2,0

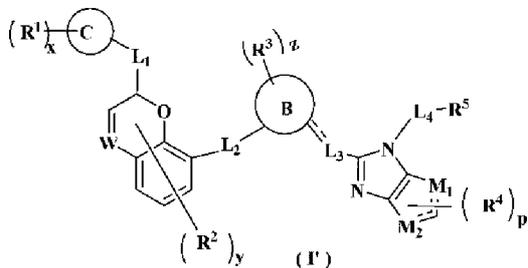
5. Заключение по итогам эксперимента

Из приведенных в таблице результатов фармакокинетических экспериментов на

крысах можно видеть, что соединения из примеров по настоящему изобретению демонстрируют хорошие метаболические свойства при дозе 50 мг/кг, при этом как воздействие, выраженное посредством AUC, так и максимальная концентрация в плазме крови, C_{\max} , демонстрируют хорошие показатели.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I'), его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль:



где представляет собой одинарную связь или двойную связь;

кольцо В выбрано из группы, состоящей из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила может быть необязательно дополнительно замещен; или кольцо В отсутствует;

кольцо С выбрано из арила или гетероарила, предпочтительно фенила или пиридинила;

L_1 выбран из группы, состоящей из связи, алкенилена, алкинилена, $-(CH_2)_{n1}$ -, $-(CH_2)_{n1}(CR_{aa}R_{bb})_{n2}$ -, $-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}O(CH_2)_{n2}$ -, $-(CH_2)_{n1}O(CR_{aa}R_{bb})_{n2}$ -, $-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}S(CH_2)_{n2}$ -, $-(CH_2)_{n1}S(CR_{aa}R_{bb})_{n2}$ -, $-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}(CH_2)_{n2}NR_{cc}$ -, $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}(CR_{bb}R_{cc})_{n2}$ -, $-(CH_2)_{n1}C(O)(CR_{aa}R_{bb})_{n2}$ -, $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)(CR_{aa}R_{bb})_{n2}$ -, $-(CH_2)_{n1}P(O)R_{aa}$ -, $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}$ -, $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}NR_{aa}$ -, $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}S(O)_{m1}$ - и $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}$ -;

каждый из R_{aa} , R_{bb} и R_{cc} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, амино, нитро, гидроксид, циано, карбокси, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксидалкила, алкокси, галогеналкокси, дейтерированного алкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из амино, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксидалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила может быть необязательно дополнительно замещен;

или любые два из R_{aa} , R_{bb} и R_{cc} соединены с образованием циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила может быть необязательно дополнительно замещен;

L_2 выбран из группы, состоящей из связи, алкенилена, алкинилена, $-(CH_2)_{n3}$ -, $-(CH_2)_{n3}(CR_{a1}R_{b1})_{n4}$ -, $-(CR_{a1}R_{b1})_{n3}O(CH_2)_{n4}$ -, $-(CH_2)_{n3}O(CR_{a1}R_{b1})_{n4}$ -, $-(CR_{a1}R_{b1})_{n3}S(CH_2)_{n4}$ -, $-(CH_2)_{n3}S(CR_{a1}R_{b1})_{n4}$ -, $-(CR_{a1}R_{b1})_{n3}(CH_2)_{n4}NR_{c1}$ -, $-(CH_2)_{n3}NR_{a1}(CR_{b1}R_{c1})_{n4}$ -, $-(CH_2)_{n3}C(O)(CR_{a1}R_{b1})_{n4}$ -, $-(CH_2)_{n3}NR_{a1}C(O)(CR_{a1}R_{b1})_{n4}$ -, $-(CH_2)_{n3}P(O)R_{a1}$ -, $-(CH_2)_{n3}S(O)_{m2}$ -, $-(CH_2)_{n3}S(O)_{m2}NR_{a1}$ -, $-(CH_2)_{n3}NR_{a1}S(O)_{m2}$ - и $-(CH_2)_{n3}C(O)NR_{a1}$ -;

каждый из R_{a1} , R_{b1} и R_{c1} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, нитро, гидроксид, циано, карбокси, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксидалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклического алкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из amino, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксидалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклического алкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила может быть необязательно дополнительно замещен;

или R_{a1} отсутствует;

или любые два из R_{a1} , R_{b1} и R_{c1} соединены с образованием циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила может быть необязательно дополнительно замещен;

L_3 выбран из группы, состоящей из связи, алкенилена, алкинилена, $-(CH_2)_{n5}$, $-(CH_2)_{n5}(CR_{a2}R_{b2})_{n6}$, $-(CR_{a2}R_{b2})_{n5}O(CH_2)_{n6}$, $-(CH_2)_{n5}O(CR_{a2}R_{b2})_{n6}$, $-(CR_{a2}R_{b2})_{n5}S(CH_2)_{n6}$, $-(CH_2)_{n5}S(CR_{a2}R_{b2})_{n6}$, $-(CR_{a2}R_{b2})_{n5}(CH_2)_{n6}NR_{c2}$, $-(CH_2)_{n5}NR_{a2}(CR_{b2}R_{c2})_{n6}$, $-(CH_2)_{n5}C(O)(CR_{a2}R_{b2})_{n6}$, $-(CH_2)_{n5}NR_{a2}C(O)(CR_{a2}R_{b2})_{n6}$, $-(CH_2)_{n5}P(O)R_{a2}$, $-(CH_2)_{n5}S(O)_{m3}$, $-(CH_2)_{n5}S(O)_{m3}NR_{a2}$, $-(CH_2)_{n5}NR_{a2}S(O)_{m3}$ и $-(CH_2)_{n5}C(O)NR_{a2}$;

каждый из R_{a2} , R_{b2} и R_{c2} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, нитро, гидроксид, циано, оксо, тиоксо, карбокси, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксидалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклического алкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из amino, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксидалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклического алкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила может быть необязательно дополнительно замещен;

или R_{a2} отсутствует;

W выбран из CR_m или N ;

R_m выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, нитро, гидроксид, циано, оксо, тиоксо, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксидалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклического алкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, и необязательно может быть дополнительно замещен;

L_4 выбран из группы, состоящей из связи, $-(CH_2)_{n7}$, $-(CH_2)_{n7}(CR_{a3}R_{b3})_{n8}$, $-(CR_{a3}R_{b3})_{n7}O(CH_2)_{n8}$, $-(CH_2)_{n7}O(CR_{a3}R_{b3})_{n8}$, $-(CR_{a3}R_{b3})_{n7}S(CH_2)_{n8}$, $-(CH_2)_{n7}S(CR_{a3}R_{b3})_{n8}$, $-(CR_{a3}R_{b3})_{n7}(CH_2)_{n8}NR_{c3}$, $-(CH_2)_{n7}NR_{a3}(CR_{b3}R_{c3})_{n8}$, $-(CH_2)_{n7}C(O)(CR_{a3}R_{b3})_{n8}$, $-(CH_2)_{n7}NR_{a3}C(O)(CR_{a3}R_{b3})_{n8}$, $-(CH_2)_{n7}P(O)R_{a3}$, $-(CH_2)_{n7}S(O)_{m4}$, $-(CH_2)_{n7}S(O)_{m4}NR_{a3}$, $-(CH_2)_{n7}NR_{a3}S(O)_{m4}$ и $-(CH_2)_{n7}C(O)NR_{a3}$;

каждый из R_{a3} , R_{b3} и R_{c3} независимо выбран из группы, состоящей из водорода,

дейтерия, галогена, амино, нитро, гидроксид, циано, оксо, тиоксо, карбокси, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксидалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, и необязательно может быть дополнительно замещен;

или любые два из R_{a3} , R_{b3} и R_{c3} соединены с образованием циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила и необязательно могут быть дополнительно замещены;

каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, амино, нитро, гидроксид, циано, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксидалкила, алкокси, галогеналкокси, дейтерированного алкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{aa}$ и $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}$, где каждый из амино, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксидалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила может быть необязательно дополнительно замещен;

или любые два R^1 соединены с образованием циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила может быть необязательно дополнительно замещен;

или R^1 и L_1 соединены с образованием циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила может быть необязательно дополнительно замещен;

каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, амино, нитро, гидроксид, циано, оксо, тиоксо, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксидалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из амино, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксидалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила может быть необязательно дополнительно замещен;

или любые два R^2 соединены с образованием циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила может быть необязательно дополнительно замещен;

или R^2 и L_1 соединены с образованием циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила может быть необязательно дополнительно замещен;

или R^2 и L_2 соединены с образованием циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила может быть необязательно дополнительно замещен;

или R^2 и R^3 соединены с образованием циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила может быть необязательно дополнительно замещен;

каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, амино, нитро, гидроксид, циано, тиола, оксо, тиоксо, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксидалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из амино, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксидалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила может быть необязательно дополнительно замещен;

или любые два R^3 соединены с образованием циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила может быть необязательно дополнительно замещен;

или R^3 и L_2 соединены с образованием циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила может быть необязательно дополнительно замещен;

или R^3 и L_3 соединены с образованием циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила может быть необязательно дополнительно замещен;

каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, оксо, амино, нитро, гидроксид, C_{1-6} карбоксид, циано, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксидалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, и необязательно может быть дополнительно замещен;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, амино, нитро, гидроксид, циано, оксо, тиоксо, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксидалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, и необязательно может быть дополнительно замещен;

M_1 выбран из группы, состоящей из O, S, N, C, $(CH)_{n9}$, $(CH_2)_{n9}O$, $(CH_2)_{n9}S$, $(CH_2)_{n9}NH$ и $(CH_2)_{n9}$;

M_2 выбран из группы, состоящей из O, S, N, C, $(CH)_{n10}$, $(CH_2)_{n10}O$, $(CH_2)_{n10}S$, $(CH_2)_{n10}NH$ и $(CH_2)_{n10}$;

x представляет собой целое число от 0 до 12;

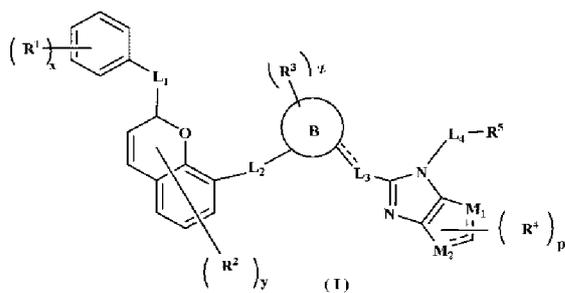
y представляет собой целое число от 0 до 12;

z представляет собой целое число от 0 до 12;

r представляет собой целое число от 0 до 4;

каждый из $n_1 - n_6$ независимо представляет собой целое число от 0 до 3;
 каждый из $n_7 - n_{10}$ независимо представляет собой целое число от 0 до 3;
 каждый из $m_1 - m_3$ независимо представляет собой целое число от 0 до 2; и
 m_4 представляет собой целое число от 0 до 2.

2. Соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где указанное соединение дополнительно представлено формулой (I):



при этом L_4 выбран из группы, состоящей из связи, $-(CH_2)_{n_7}$, $-(CH_2)_{n_7}(CR_{a3}R_{b3})_{n_8}$, $-(CR_{a3}R_{b3})_{n_7}O(CH_2)_{n_8}$, $-(CH_2)_{n_7}O(CR_{a3}R_{b3})_{n_8}$, $-(CR_{a3}R_{b3})_{n_7}S(CH_2)_{n_8}$, $-(CH_2)_{n_7}S(CR_{a3}R_{b3})_{n_8}$, $-(CR_{a3}R_{b3})_{n_7}(CH_2)_{n_8}NR_{c3}$, $-(CH_2)_{n_7}NR_{a3}(CR_{b3}R_{c3})_{n_8}$, $-(CH_2)_{n_7}C(O)(CR_{a3}R_{b3})_{n_8}$, $-(CH_2)_{n_7}NR_{a3}C(O)(CR_{a3}R_{b3})_{n_8}$, $-(CH_2)_{n_7}P(O)R_{a3}$, $-(CH_2)_{n_7}S(O)_{m_4}$, $-(CH_2)_{n_7}S(O)_{m_4}NR_{a3}$, $-(CH_2)_{n_7}NR_{a3}S(O)_{m_4}$ и $-(CH_2)_{n_7}C(O)NR_{a3}$;

каждый из R_{a3} , R_{b3} и R_{c3} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, амино, нитро, гидроксид, циано, оксо, тиоксо, карбокси, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксидалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, и необязательно может быть дополнительно замещен;

или любые два из R_{a3} , R_{b3} и R_{c3} соединены с образованием циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила и необязательно могут быть дополнительно замещены;

каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, оксо, амино, нитро, гидроксид, карбокси, циано, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксидалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, и необязательно может быть дополнительно замещен;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, амино, нитро, гидроксид, циано, оксо, тиоксо, алкила, дейтерированного алкила, галогеналкила, гидроксидалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гетероциклилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, и необязательно может быть дополнительно замещен;

M_1 выбран из группы, состоящей из O, S, N, C, $(CH)_{n_9}$, $(CH_2)_{n_9}O$, $(CH_2)_{n_9}S$, $(CH_2)_{n_9}NH$ и

$(\text{CH}_2)_{n_9}$;

M_2 выбран из группы, состоящей из O, S, N, C, $(\text{CH})_{n_{10}}$, $(\text{CH}_2)_{n_{10}}\text{O}$, $(\text{CH}_2)_{n_{10}}\text{S}$, $(\text{CH}_2)_{n_{10}}\text{NH}$ и $(\text{CH}_2)_{n_{10}}$;

r представляет собой целое число от 0 до 4;

каждый из $n_7 - n_{10}$ независимо представляет собой целое число от 0 до 3;

m_4 представляет собой целое число от 0 до 2.

3. Соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или п. 2, где

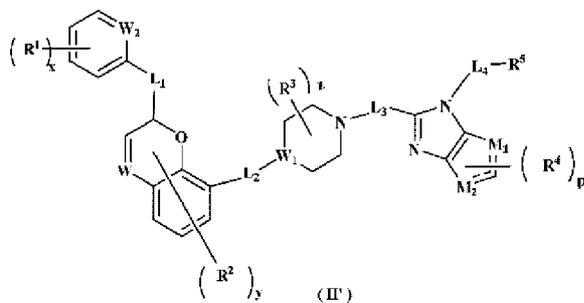
кольцо В выбрано из группы, состоящей из C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-14} арила и 5-14-членного гетероарила;

предпочтительно C_{3-8} циклоалкила, 4-12-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила;

более предпочтительно C_{5-8} циклоалкила, 5-10-членного гетероциклила, содержащего 1 - 3 атома азота, атома кислорода или атома серы, C_{6-8} арила и 5-10-членного гетероарила, содержащего 1 - 3 атома азота, атома кислорода или атома серы;

более предпочтительно пиперидинила и пиперазинила и еще более предпочтительно пиперидинила.

4. Соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где указанное соединение дополнительно представлено формулой (II'):



при этом W_1 выбран из CH или N;

W_2 выбран из CR_{m_5} или N;

каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, фтора, хлора, циано, C_{1-6} алкила, дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, дейтерированного C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{aa}$ и $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{aa}\text{R}_{bb}$;

каждый из R_{aa} и R_{bb} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, C_{1-6} алкила, дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила;

каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, фтора,

хлора, циано, C_{1-6} алкила, дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, фтора, метила, дейтерированного метила и галогенметила;

R_{m5} выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, фтора, хлора, циано, C_{1-6} алкила, дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, дейтерированного C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси, предпочтительно водорода, дейтерия, фтора, хлора, циано, C_{1-3} алкила, дейтерированного C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, дейтерированного C_{1-3} алкокси и C_{1-3} галогеналкокси, более предпочтительно водорода и дейтерия;

каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, фтора, хлора, циано, оксо, C_{1-6} карбоксии, C_{1-6} алкила, дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и замещенного или незамещенного 5-6-членного гетероарила, где C_{1-6} карбоксии необязательно дополнительно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена или C_{1-6} алкила, предпочтительно карбоксии и $-C(O)OCH_3$;

R^5 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, необязательно дополнительно замещенных одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-6} цианоалкила, C_{3-8} циклоалкила и 3-8-членного гетероциклила, предпочтительно C_{1-6} алкила, дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила и 3-8-членного гетероциклила, необязательно дополнительно замещенных одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} цианоалкила, C_{3-8} циклоалкила и 3-8-членного гетероциклила;

каждый из L_1 и L_2 независимо выбран из связи или $-(CH_2)_{n1-}$, предпочтительно связи;

L_3 выбран из связи или $-(CH_2)_{n1-}$, предпочтительно $-CH_2-$;

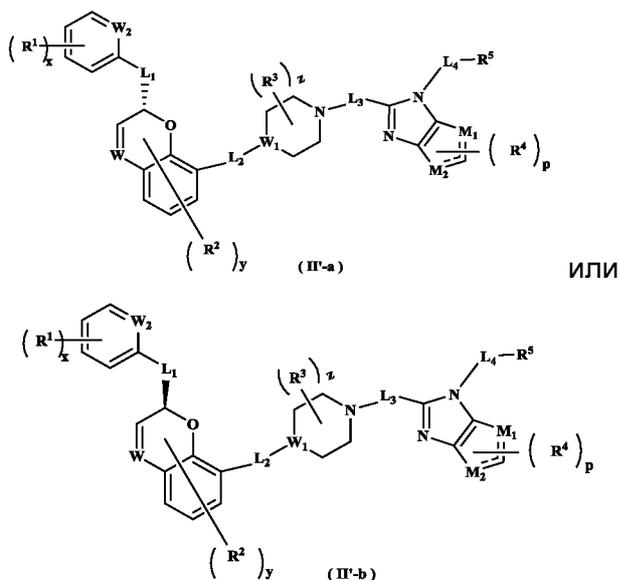
L_4 выбран из связи или $-(CH_2)_{n7-}$, предпочтительно связи или $-CH_2-$;

M_1 выбран из группы, состоящей из N, NH, O, S, C и $(CH)_{n9}$;

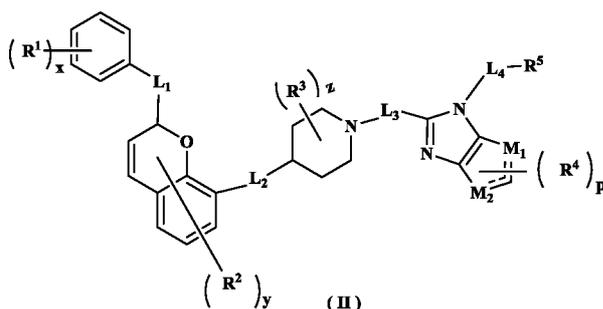
M_2 выбран из группы, состоящей из N, NH, O, S, C и $(CH)_{n10}$;

каждый из n_9 или n_{10} независимо представляет собой целое число от 0 до 2.

5. Соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где указанное соединение дополнительно представлено формулой (II'-a) или (II'-b):



6. Соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по п. 3, где указанное соединение дополнительно представлено формулой (II):



при этом каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, amino, нитро, гидрокси, циано, оксо, C_{1-6} алкила, дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, дейтерированного C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, необязательно дополнительно замещенных одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, amino, нитро, гидрокси, циано, оксо, C_{1-6} алкила, дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила;

или любые два R^1 соединены с образованием C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-10} арила или 5-10-членного гетероарила, где каждый из C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила необязательно дополнительно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, amino, нитро, гидрокси, циано, оксо, C_{1-6} алкила, дейтерированного

или любые два R^4 соединены с образованием C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, где каждый из C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила необязательно дополнительно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, амина, нитро, гидроксид, циано, оксо, C_{1-6} алкила, дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, амина, нитро, гидроксид, циано, карбокси, оксо, C_{1-6} алкила, дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, необязательно дополнительно замещенных одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, амина, нитро, гидроксид, циано, оксо, карбокси, C_{1-6} алкила, дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-6} цианоалкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила;

M_1 выбран из группы, состоящей из O, S, N, NH, C, CH и $(CH)_2$;

M_2 выбран из группы, состоящей из O, S, N, NH, C, CH и $(CH)_2$;

x равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

y равно 0, 1, 2, 3 или 4;

z равно 0, 1, 2, 3 или 4;

p равно 0, 1, 2 или 3.

7. Соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1 - 6, где

каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, фтора, хлора, циано, C_{1-6} алкила, дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси, предпочтительно водорода, дейтерия, фтора, хлора, циано, C_{1-3} алкила, дейтерированного C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} галогеналкокси, более предпочтительно водорода, дейтерия, фтора, хлора, циано и метокси;

каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, фтора, хлора, циано, C_{1-6} алкила, дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси, предпочтительно водорода, дейтерия, фтора, хлора, циано, C_{1-3} алкила, дейтерированного C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} галогеналкокси, более предпочтительно водорода, дейтерия, фтора, хлора и метила;

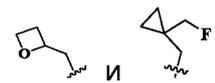
каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия и фтора,

предпочтительно водорода;

каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, фтора, хлора, циано, карбокси, C_{1-6} алкила, дейтерированного C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила, предпочтительно карбокси;

R^5 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, необязательно дополнительно замещенных одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-8} циклоалкила и 3-8-членного гетероциклила, предпочтительно C_{1-6} алкила, дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила и 3-8-членного гетероциклила, необязательно дополнительно замещенных одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила,

C_{3-8} циклоалкила и 3-8-членного гетероциклила, более предпочтительно



каждый из L_1 и L_2 независимо выбран из связи или $-(CH_2)_{n1}-$, предпочтительно связи;

L_3 выбран из связи или $-(CH_2)_{n1}-$, предпочтительно $-CH_2-$;

L_4 выбран из связи или $-(CH_2)_{n7}-$, предпочтительно связи или $-CH_2-$.

8. Соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1 - 6, где

каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, фтора, хлора, циано, C_{1-6} алкила, дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, дейтерированного C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси, предпочтительно водорода, дейтерия, фтора, хлора, циано, C_{1-3} алкила, дейтерированного C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, дейтерированного C_{1-3} алкокси и C_{1-3} галогеналкокси, более предпочтительно водорода, дейтерия, фтора, хлора, циано, $-OCD_3$ и метокси;

каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, фтора, хлора, циано, C_{1-6} алкила, дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, дейтерированного C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси, предпочтительно водорода, дейтерия, фтора, хлора, циано, C_{1-3} алкила, дейтерированного C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, дейтерированного C_{1-3} алкокси и C_{1-3} галогеналкокси, более предпочтительно водорода, дейтерия, фтора, хлора и метила;

каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия и фтора, предпочтительно водорода;

каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, фтора,

дополнительно замещенных одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила, дейтерированного C₁₋₆алкила, C₁₋₆цианоалкила и C₁₋₆галогеналкила;

M₁ выбран из группы, состоящей из O, S, N, C, CH и (CH)₂;

M₂ выбран из группы, состоящей из O, S, N, C, CH и (CH)₂;

n₇ равно 0, 1, 2 или 3;

x равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

y равно 0, 1, 2, 3 или 4;

z равно 0, 1, 2, 3 или 4;

p равно 0, 1, 2 или 3.

10. Соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по п. 4, где

каждый R¹ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, фтора, хлора, циано, C₁₋₃алкила, дейтерированного C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃алкокси, дейтерированного C₁₋₃алкокси и C₁₋₃галогеналкокси;

каждый R² независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, фтора, хлора, циано, C₁₋₃алкила, дейтерированного C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃алкокси, дейтерированного C₁₋₃алкокси и C₁₋₃галогеналкокси;

каждый R³ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия и фтора;

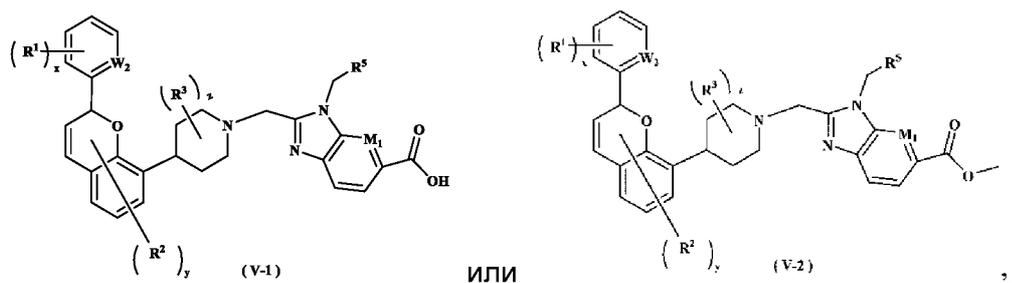
каждый R⁴ независимо выбран из 5-6-членного гетероарила, содержащего 1 - 4 атома азота, атома кислорода или атома серы, необязательно дополнительно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, галогена, циано, C₁₋₃алкила и C₁₋₃галогеналкила, -(CH₂)_nCOOH и -(CH₂)_nC(O)OCH₃;

R⁵ выбран из C₃₋₆циклоалкила или 3-6-членного гетероциклила, содержащего 1 - 2 атома азота, атома кислорода или атома серы, необязательно дополнительно замещенных одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₃алкила, дейтерированного C₁₋₃алкила, C₁₋₃цианоалкила и C₁₋₃галогеналкила;

каждый из M₁ и M₂ независимо выбран из группы, состоящей из N, CH и (CH)₂;

n равно 0, 1, 2 или 3.

11. Соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по п. 4, где соединение дополнительно представлено формулой (V-1) и (V-2):



где

каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, фтора, хлора, циано, C_{1-3} -алкила, дейтерированного C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -галогеналкила, C_{1-3} -алкокси, дейтерированного C_{1-3} -алкокси и C_{1-3} -галогеналкокси, предпочтительно водорода, дейтерия, фтора, хлора, метокси и $-OCD_3$;

каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, фтора, хлора, циано, C_{1-3} -алкила, дейтерированного C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -галогеналкила, C_{1-3} -алкокси, дейтерированного C_{1-3} -алкокси и C_{1-3} -галогеналкокси, предпочтительно водорода, дейтерия, фтора, хлора и метила;

каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия и фтора, предпочтительно водорода;

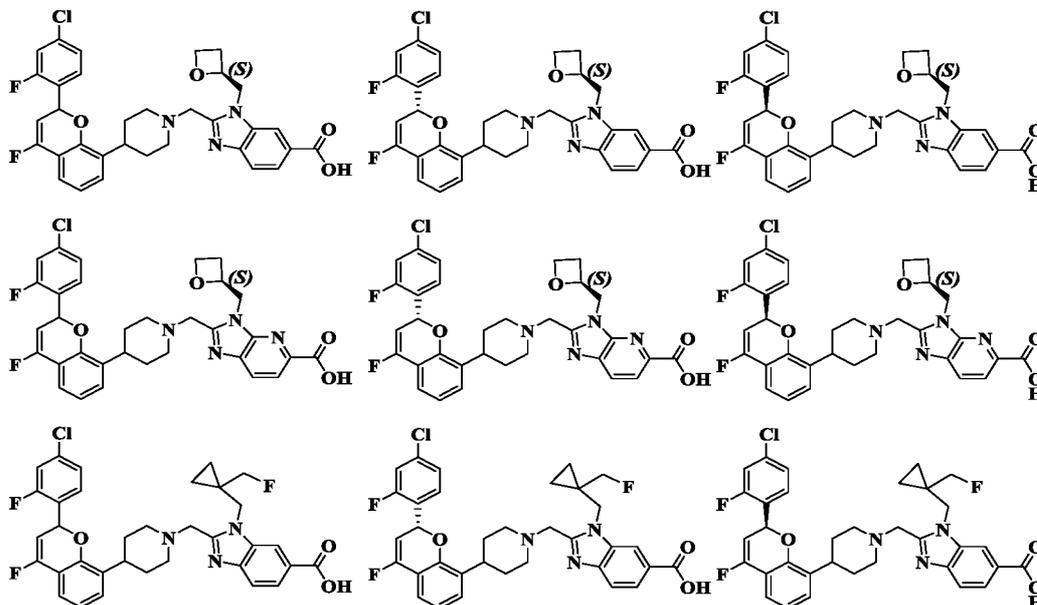
M_1 выбран из N или CH, предпочтительно N;

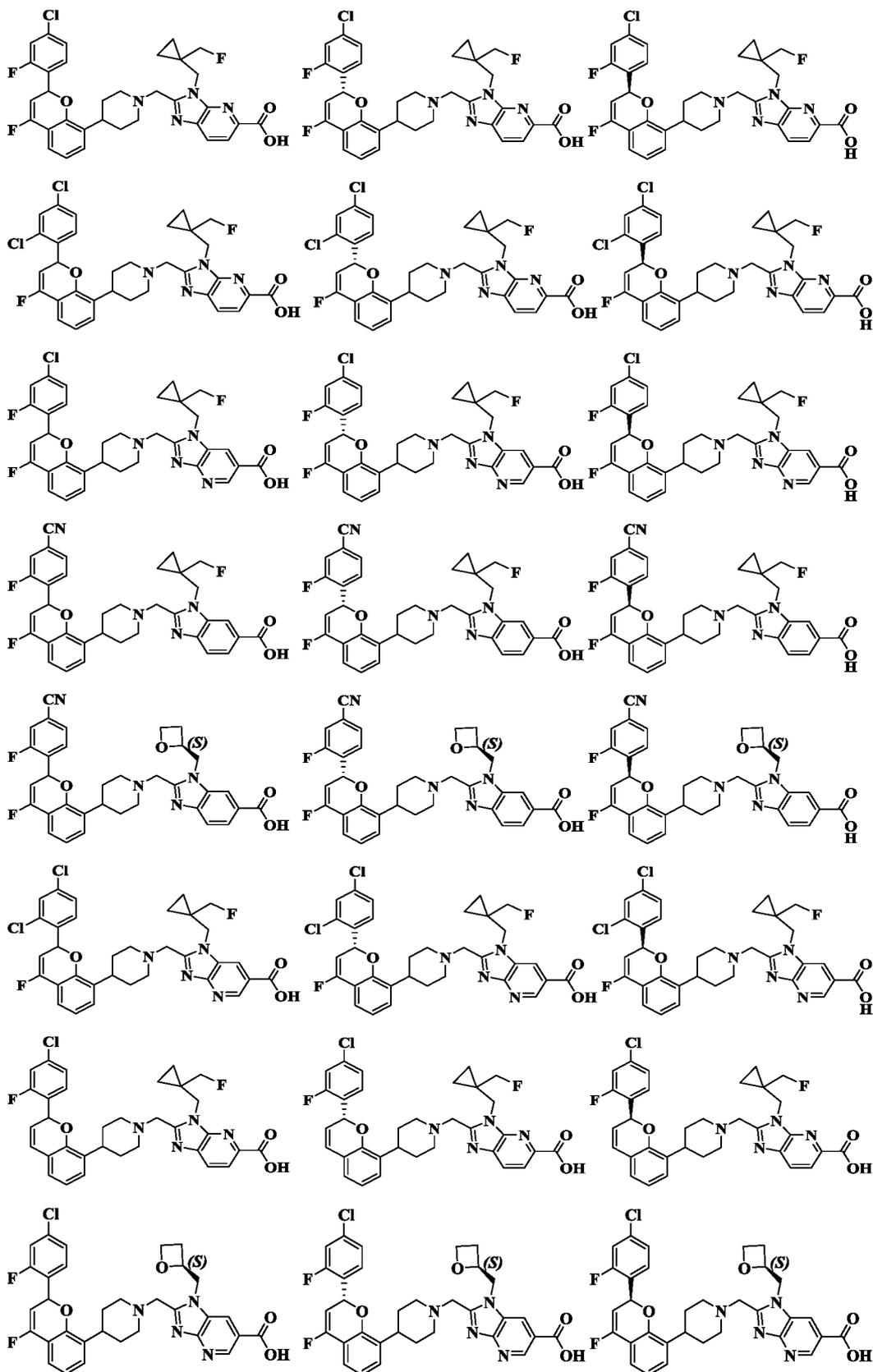
W_2 выбран из N или CH, предпочтительно CH;

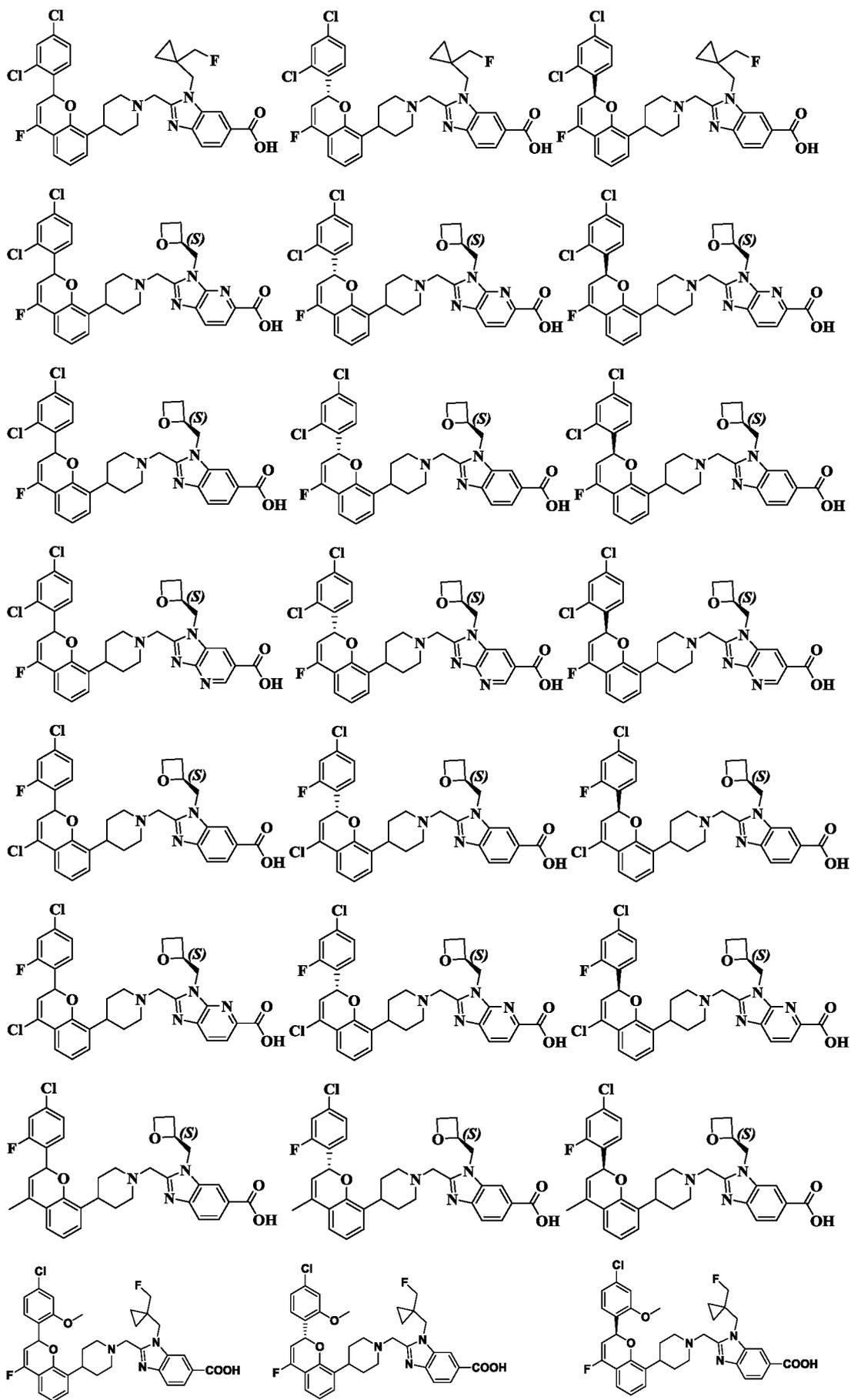
каждый из x, y и z независимо равен 0, 1 или 2;

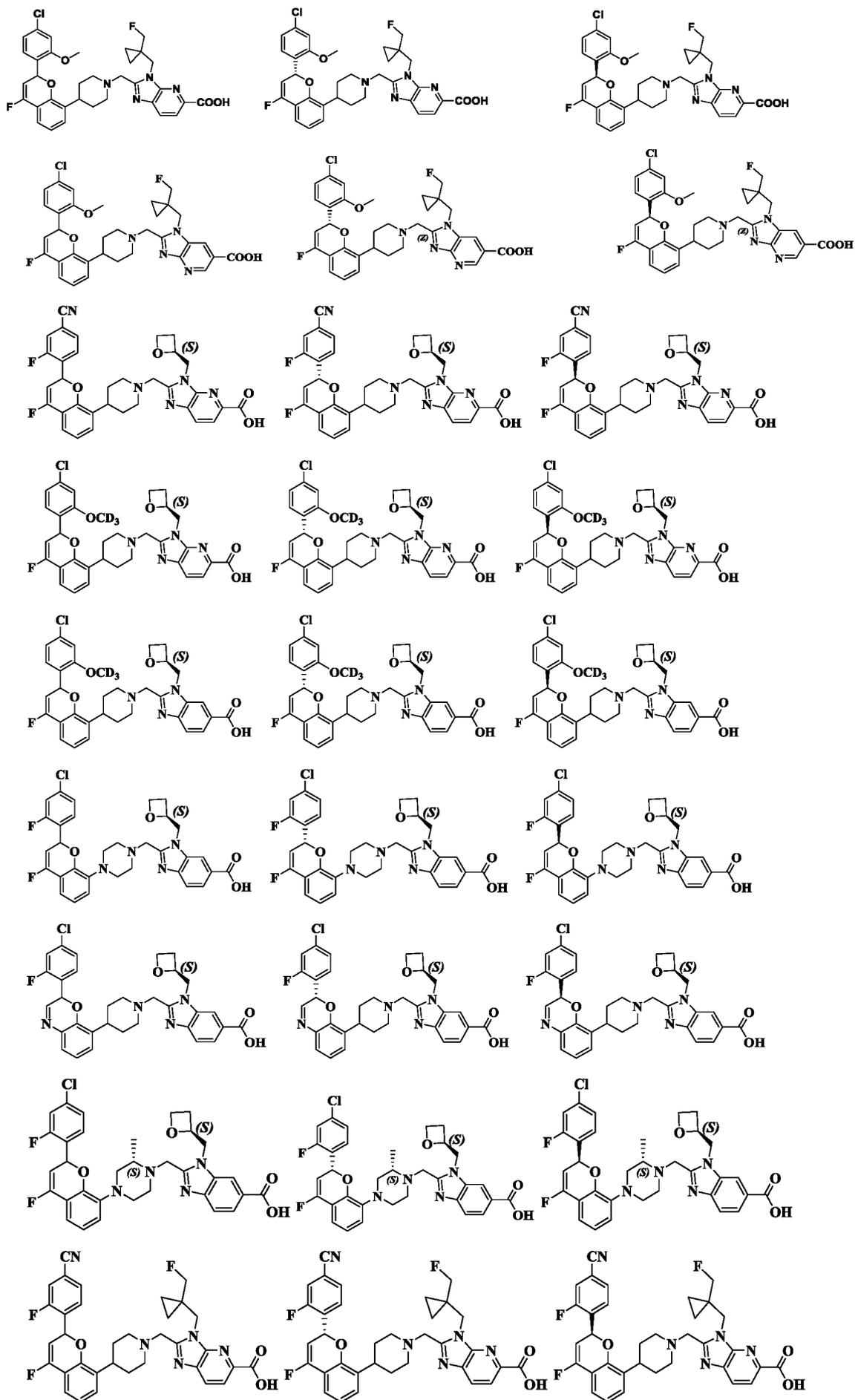
R^5 выбран из группы, состоящей из и , предпочтительно .

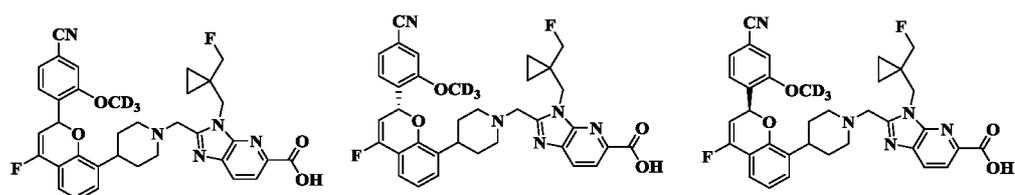
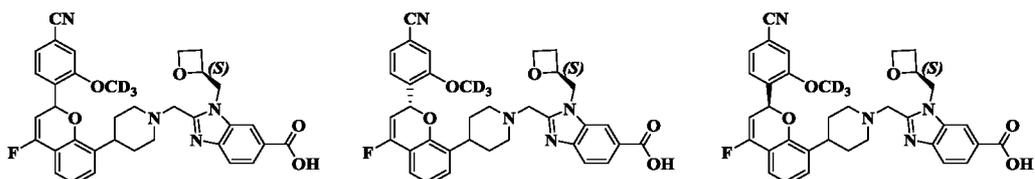
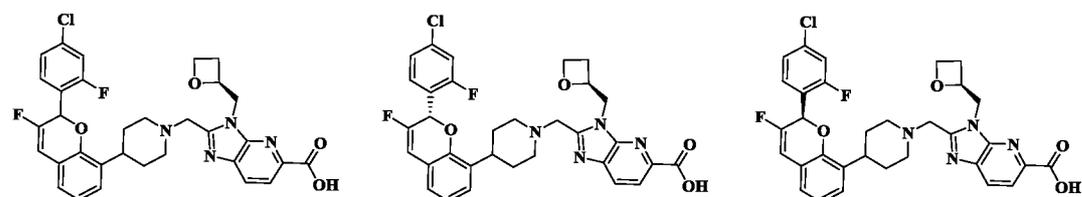
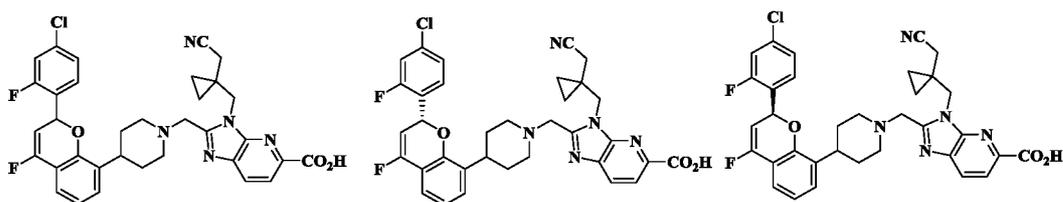
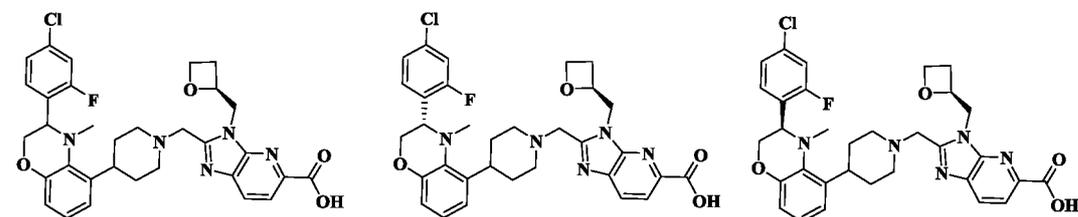
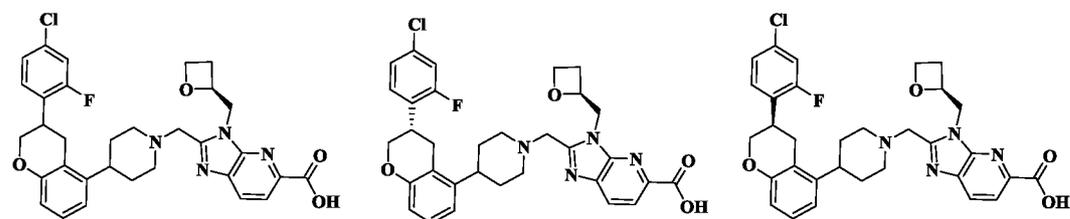
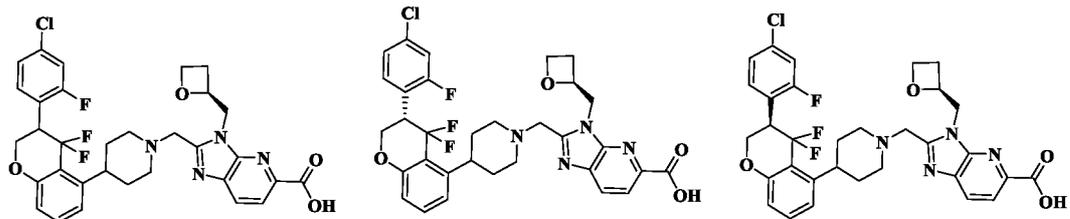
12. Соединение, представленное ниже, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где структура указанного соединения является следующей:

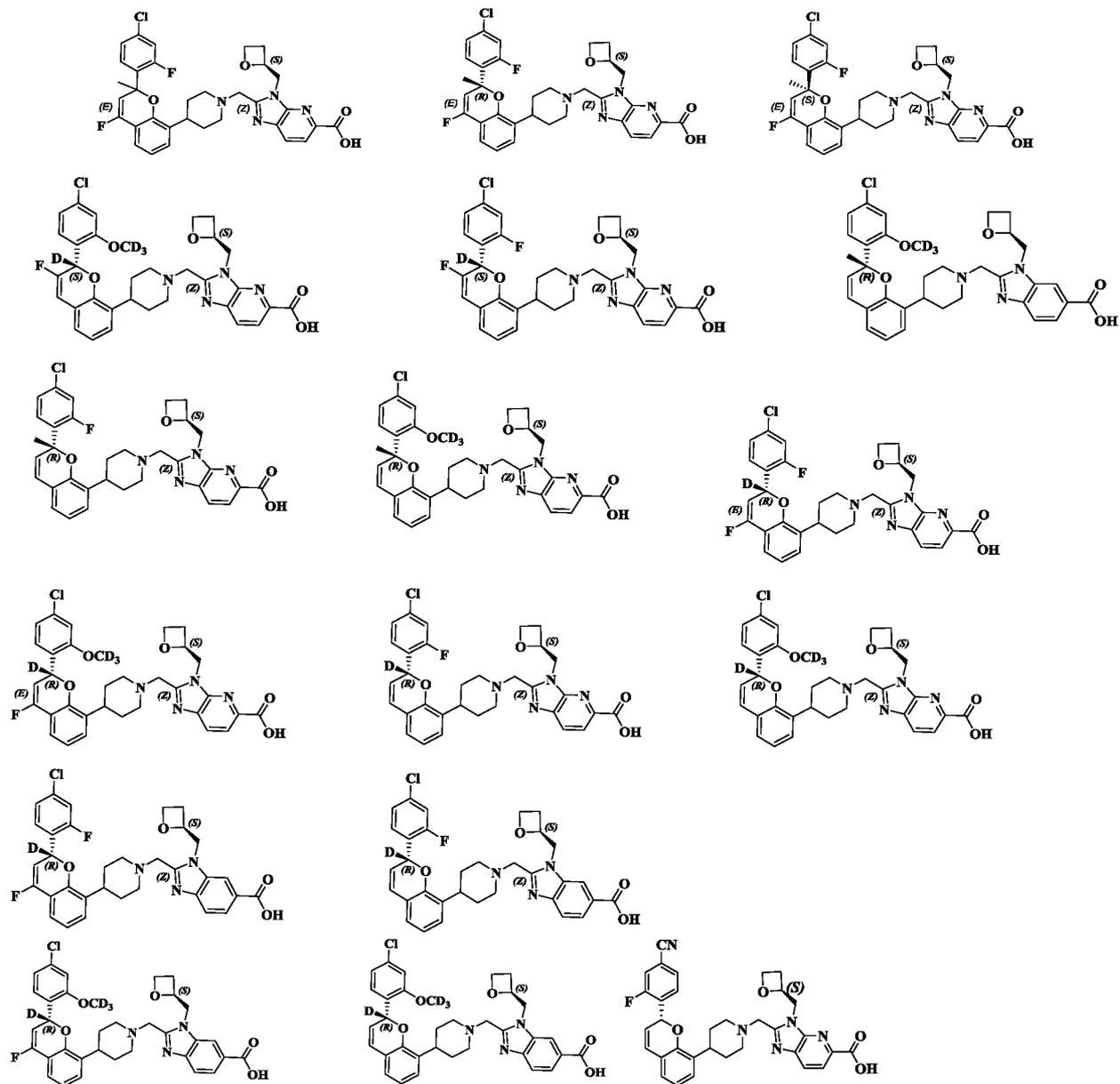


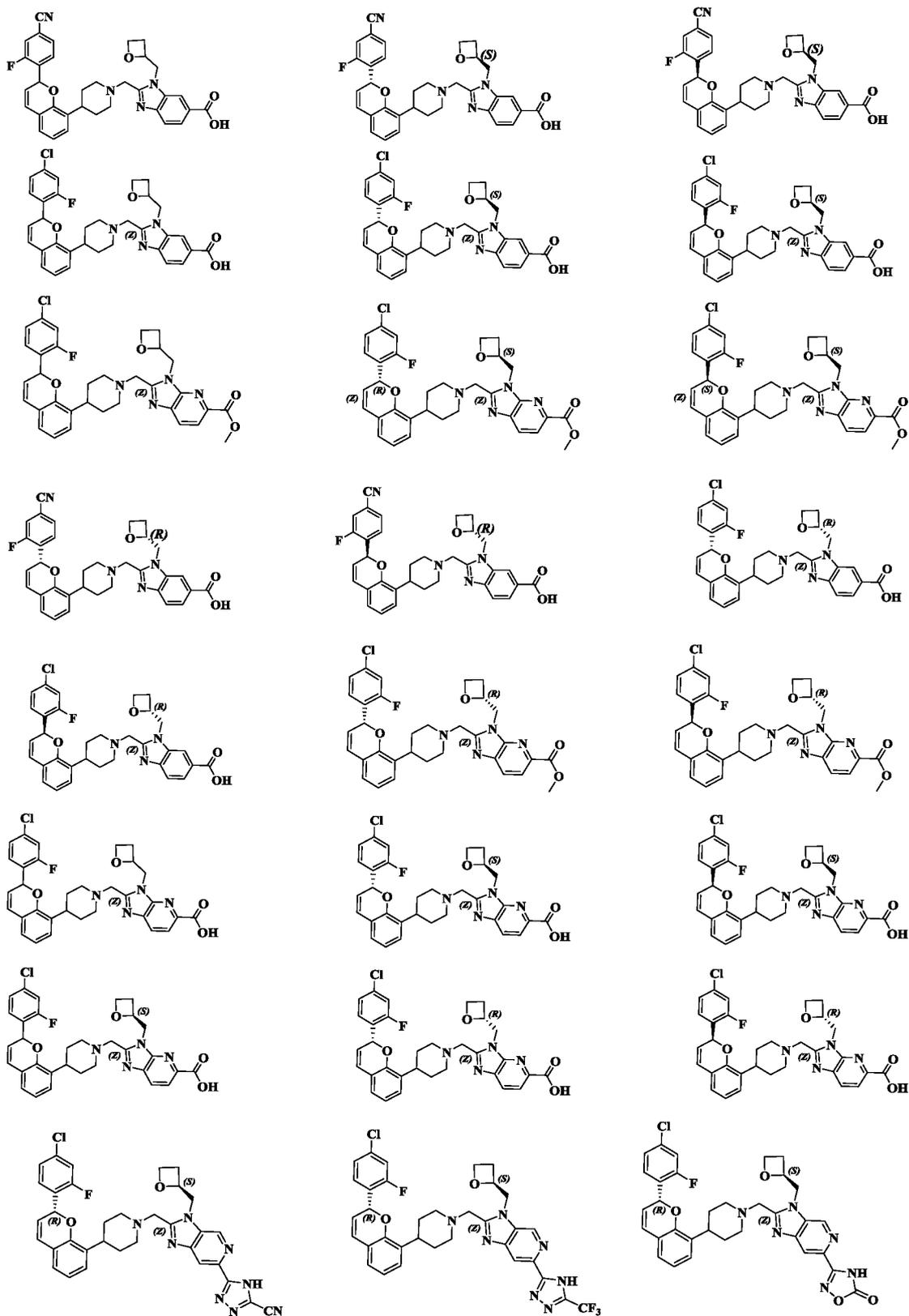


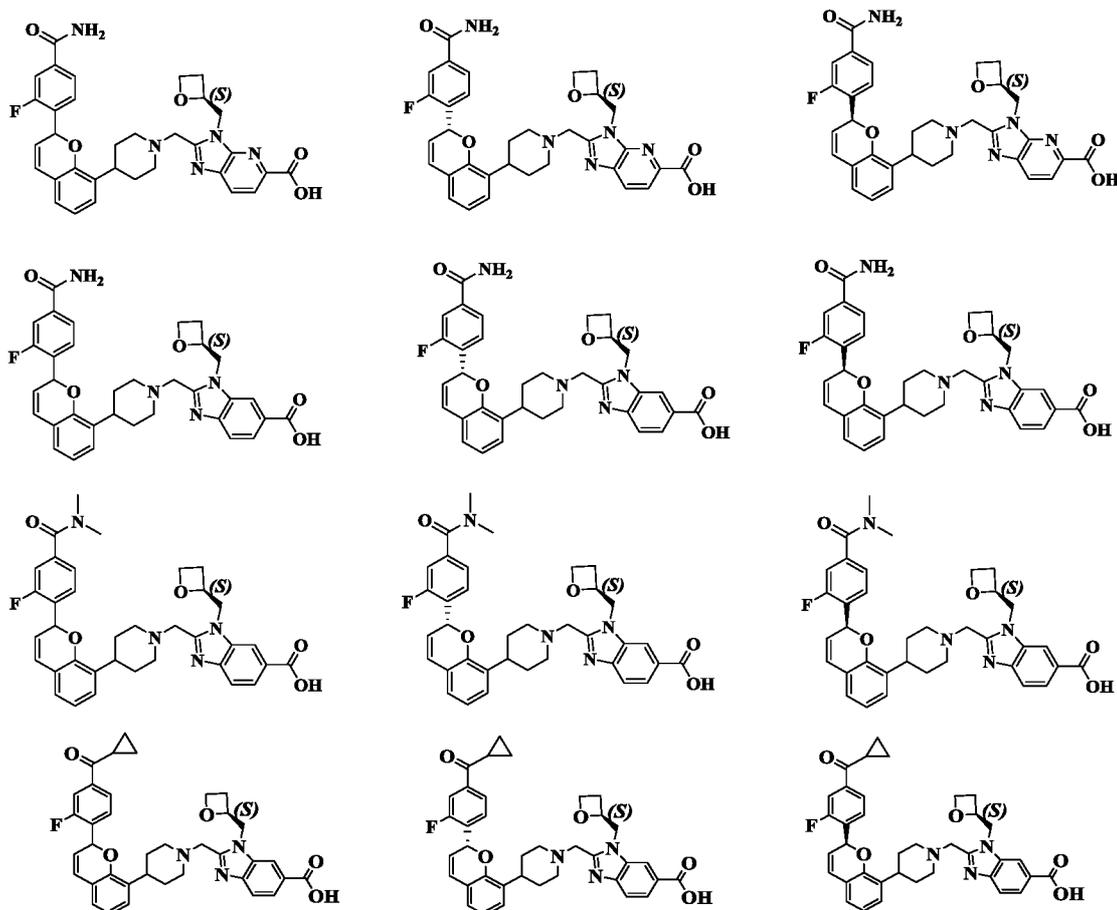












13. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективную дозу соединения, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1 - 12 и один или более фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ.

14. Применение соединения, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1 - 12 или фармацевтической композиции по п. 13 для получения лекарственного средства-агониста рецепторов GLP-1.

15. Применение соединения, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1 - 12 или фармацевтической композиции по п. 13 для получения лекарственного средства для лечения заболеваний, связанных с метаболизмом; предпочтительно, где заболевания, связанные с метаболизмом, выбраны из заболеваний, связанных с диабетом, ожирением или неалкогольным стеатогепатитом, или других родственных заболеваний, вызываемых диабетом, ожирением или неалкогольным стеатогепатитом.