

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **036137**(13) **B1**

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2020.10.02**

(21) Номер заявки  
**201892264**

(22) Дата подачи заявки  
**2017.04.07**

(51) Int. Cl. **C07D 217/06** (2006.01)  
**C07D 401/06** (2006.01)  
**C07D 403/06** (2006.01)  
**A61K 31/472** (2006.01)

### (54) ПРОИЗВОДНЫЕ ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНА

(31) **16165012.2**

(32) **2016.04.13**

(33) **EP**

(43) **2019.04.30**

(86) **PCT/EP2017/058422**

(87) **WO 2017/178377 2017.10.19**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ЮСБ БАЙОФАРМА СПРЛ (BE)**

(56) P. JEFFREY CONN ET AL.: "Allosteric modulators of GPCRs: a novel approach for the treatment of CNS disorders", NATURE REVIEWS DRUG DISCOVERY, vol. 8, no. 1, 1 January 2009 (2009-01-01), pages 41-54, XP055057164, ISSN: 1474-1776, DOI: 10.1038/nrd2760 the whole document

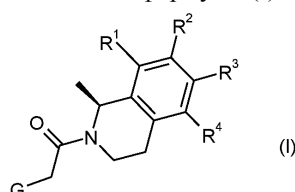
WO-A2-2006020049

WO-A1-2016055479

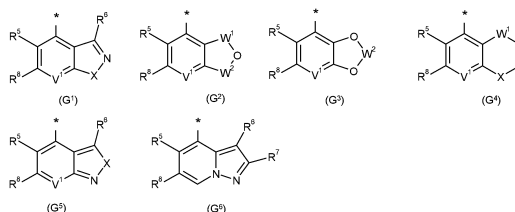
(72) Изобретатель:  
**Атеш Али, Жнов Эрик, Провен Лоран,  
Валад Анна, Халл Адриан (BE)**

(74) Представитель:  
**Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,  
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов  
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,  
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) Описаны производные тетрагидроизохинолина формулы (I)



в которой G обозначает конденсированную гетероциклическую систему, выбранную из числа групп, описывающихся формулами (G<sup>1</sup>), (G<sup>2</sup>), (G<sup>3</sup>), (G<sup>4</sup>), (G<sup>5</sup>) и (G<sup>6</sup>)



которые являются позитивными аллостерическими модуляторами D1 и поэтому полезны для применения в качестве фармацевтических средств, предназначенных для лечения заболеваний, в которых играют роль рецепторы D1.

**B1****036137****036137****B1**

Настоящее изобретение относится к производным тетрагидроизохинолина и к их применению в терапии. В частности, настоящее изобретение относится к фармакологически активным конденсированным гетероциклическим производным тетрагидроизохинолина и его аналогам. Точнее, настоящее изобретение относится к замещенным производным 3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ила и его аналогам.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, являются позитивными аллостерическими модуляторами D1 и поэтому полезны для применения в качестве фармацевтических средств, предназначенных для лечения заболеваний, в которых играют роль рецепторы D1.

Относящийся к моноаминам допамин воздействует на GPCR (рецепторы, связанные с G-белком) двух семейств и модулирует двигательную функцию, механизмы, связанные с поощрением, познавательные процессы и другие физиологические функции. В частности, допамин воздействует на нейроны посредством D1-подобных рецепторов, включающих допаминовые рецепторы D1 и D5, которые в основном сопряжены с G-белком  $G_s$ , поэтому стимулируют продуцирование цАМФ (циклический аденозинмонофосфат) посредством D2-подобных рецепторов, которые включают рецепторы D2, D3 и D4, которые сопряжены с G-белками  $G_{i/q}$  и которые подавляют продуцирование цАМФ. Эти рецепторы широко экспрессируются в разных областях головного мозга. В частности, рецепторы D1 участвуют во многих физиологических функциях и поведенческих процессах. Например, рецепторы D1 участвуют в синаптической пластичности, когнитивной функции и направленных на достижение цели двигательных функциях, а также в процессах, связанных с поощрением. Вследствие их роли в нескольких физиологических/неврологических процессах рецепторы D1 участвуют в различных нарушениях, включая связанные с познавательной способностью и негативные симптомы шизофрении, нарушения познавательной способности, связанные с классическим лечением нейролептическим средством, импульсивность, синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), болезнь Паркинсона и связанные с ней нарушения движения, дистонию, болезнь Гентингтона, слабоумие, связанное с тельцами Леви, болезнь Альцгеймера, возрастное ухудшение познавательной способности, слабое нарушение познавательной способности (СНП), привыкание к чрезмерному употреблению лекарственного средства или наркотика, нарушения сна и апатию.

Показано, что затруднительно разработать биологически доступные при пероральном введении малые молекулы, действие которых направлено на рецепторы D1. Разработанные к настоящему времени агонисты D1 характеризуются наличием пирокатахинового фрагмента, поэтому их применение в клинической практике ограничено инвазивным лечением. Также затруднительным оказалось обеспечение достаточной селективности вследствие высокой степени гомологии центров связывания лиганда у подтипов допаминовых рецепторов (например, допаминовых рецепторов D1 и D5). Кроме того, использование агонистов D1 ограничено в связи с возможными побочными эффектами, включая дискинезию и гипотензию.

Поэтому необходимо разработать новые средства, которые могут моделировать рецепторы D1.

Проявлялся больший интерес к идентификации аллостерических модуляторов GPCR, как средств, обеспечивающих понимание механизма действия рецептора и как возможных терапевтических средств. GPCR представляют собой большое семейство рецепторов клеточной поверхности и большое количество имеющихся в продаже лекарственных средств непосредственно активируют или блокируют пути передачи сигналов, опосредуемые этими рецепторами. Однако показано, что для некоторых GPCR (например, пептидных рецепторов) затруднительно разработать малые молекулы или обеспечить достаточную селективность вследствие высокой степени гомологии центров связывания лиганда у подтипов рецептора (например, допаминовых рецепторов D1 и D5 или D2 и D3). Соответственно, направление многих исследований в области лекарственных средств изменилось в сторону идентификации малых молекул, действие которых направлено на центры, отличающиеся от центров воздействия природного ортостерического агониста. Лиганды, которые связываются с этими центрами, индуцируют изменение конформации GPCR и тем самым аллостерически модулируют функцию рецептора. Аллостерические лиганды обладают самыми различными функциями, включая способность усиливать (позитивный аллостерический модулятор, ПАМ) или ослаблять (негативный аллостерический модулятор, НАМ) воздействие эндогенного лиганда путем воздействия на его сродство и/или эффективность. Кроме селективности к подтипу аллостерические модуляторы могут обладать другими возможными преимуществами с точки зрения разработки лекарственных средств, такими как отсутствие прямого воздействия или собственной эффективности; только усиление воздействия нативного медиатора в том месте и в тот момент времени, в котором он высвобождается; ослабление склонности к индуцированию десенсибилизации, возникающей в связи с постоянным воздействием агониста, а также ослабление склонности вызывать связанные с мишенями побочные эффекты.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, усиливают воздействие агонистов D1 или эндогенного лиганда на рецепторы D1 по аллостерическому механизму, поэтому они являются позитивными аллостерическими модуляторами D1 (ПАМ D1).

Поэтому соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, являющиеся ПАМ D1, полезны для лечения и/или предупреждения заболеваний и нарушений, в которых играют роль рецепторы D1. Такие заболевания включают связанные с познавательной способностью и негативные симптомы шизофрении,

нарушения познавательной способности, связанные с классическим лечением нейролептическим средством, импульсивность, синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), болезнь Паркинсона и связанные с ней нарушения движения, дистонию, болезнь Гентингтона, слабоумие, связанное с тельцами Леви, болезнь Альцгеймера, возрастное ухудшение познавательной способности, слабое нарушение познавательной способности (СНП), привыкание к чрезмерному употреблению лекарственного средства или наркотика, нарушения сна и апатию.

В заявке на международный патент WO 2013/051869 A1 раскрыты некоторые производные 3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ила, которые являются антагонистами NK2.

В заявке на международный патент WO 2008/109336 A1 раскрыты некоторые соединения тетрагидроизохинолина, которые являются модуляторами гистаминовых рецепторов H3.

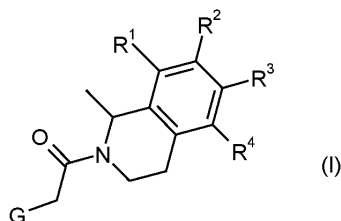
В заявке на международный патент WO 2014/193781 A1, опубликованной 4 декабря 2014 г., раскрыты некоторые производные 3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ила, применимые для лечения нарушения познавательной способности, связанной с болезнью Паркинсона или шизофренией.

В находящейся одновременно на рассмотрении заявке на международный патент WO 2016/055482 описаны производные 1,3-дигидроизоиндолин-2(1H)-ила и его аналоги, которые могут быть применимы для лечения заболеваний, в которых играют роль рецепторы D1.

В находящейся одновременно на рассмотрении заявке на международный патент WO 2016/055479 описаны замещенные производные 3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ила и его аналоги, которые могут быть применимы для лечения заболеваний, в которых играют роль рецепторы D1.

Однако ни в одном документе предшествующего уровня техники, имеющемся в настоящее время, не раскрыт и не предложен класс обладающих определенной структурой таких конденсированных гетероциклических производных тетрагидрохинолина, как предлагаемый в настоящем изобретении.

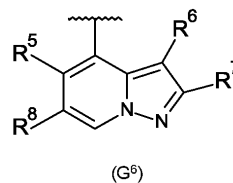
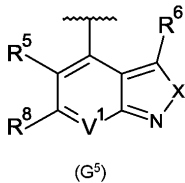
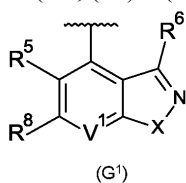
Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли



в которой R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> независимо обозначают водород;

R<sup>4</sup> обозначает (гидрокси)этил, (фтор)(гидрокси)этил, (дифтор)(гидрокси)этил, (метил)(гидрокси)(дифтор)этил, (метил)(гидрокси)(фтор)этил, (гидрокси)(фторметил)(фтор)этил или (метил)(гидрокси)этил;

G обозначает конденсированную гетероциклическую систему, выбранную из числа групп, описываемых формулами (G<sup>1</sup>), (G<sup>5</sup>) и (G<sup>6</sup>)



в которых знак звездочки (\*) обозначает положение присоединения G к остальной части молекулы;

V<sup>1</sup> обозначает CH или N;

X обозначает O или NR<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> обозначает водород или незамещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил;

R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> независимо обозначают галоген;

R<sup>7</sup> обозначает водород и

R<sup>8</sup> обозначает водород, цианогруппу или незамещенный C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил.

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I), определенной выше, или его фармацевтически приемлемой соли, предназначенной для применения в терапии.

Другим объектом настоящего изобретения является соединение формулы (I), определенной выше, или его фармацевтически приемлемая соль, предназначенная для применения для лечения и/или предупреждения заболеваний и/или нарушений, в которых играют роль рецепторы D1.

Другим объектом настоящего изобретения является соединение формулы (I), определенной выше, или его фармацевтически приемлемая соль, предназначенная для применения для лечения и/или предупреждения связанных с познавательной способностью и негативных симптомов шизофрении, нарушений познавательной способности, связанных с классическим лечением нейролептическим средством, импульсивности, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), болезни Паркинсона и связанных с ней нарушений движения, дистонии, болезни Гентингтона, слабоумия, связанного с тельцами Ле-

ви, болезни Альцгеймера, возрастного ухудшения познавательной способности, слабого нарушения познавательной способности (СНП), привыкания к чрезмерному употреблению лекарственного средства или наркотика, нарушений сна или апатии.

Предпочтительным объектом настоящего изобретения является соединение формулы (I), определенной выше, или его фармацевтически приемлемая соль, предназначенная для применения для лечения и/или предупреждения болезни Паркинсона.

Другим объектом настоящего изобретения является применение соединения формулы (I), определенной выше, или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства, применимого для лечения и/или предупреждения заболеваний и/или нарушений, в которых играют роль рецепторы D1.

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение соединения формулы (I), определенной выше, или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства, применимого для лечения и/или предупреждения связанных с познавательной способностью и негативных симптомов шизофрении, нарушений познавательной способности, связанных с классическим лечением нейролептическим средством, импульсивности, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), болезни Паркинсона и связанных с ней нарушений движения, дистонии, болезни Гентингтона, слабоумия, связанного с тельцами Леви, болезни Альцгеймера, возрастного ухудшения познавательной способности, слабого нарушения познавательной способности (СНП), привыкания к чрезмерному употреблению лекарственного средства или наркотика, нарушений сна или апатии.

Предпочтительным объектом настоящего изобретения является применение соединения формулы (I), определенной выше, или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства, применимого для лечения и/или предупреждения болезни Паркинсона.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения и/или предупреждения нарушений, для которых показано введение позитивного аллостерического модулятора D1, который включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения формулы (I), определенной выше, или его фармацевтически приемлемой соли в эффективном количестве.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения и/или предупреждения связанных с познавательной способностью и негативных симптомов шизофрении, нарушений познавательной способности, связанных с классическим лечением нейролептическим средством, импульсивности, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), болезни Паркинсона и связанных с ней нарушений движения, дистонии, болезни Гентингтона, слабоумия, связанного с тельцами Леви, болезни Альцгеймера, возрастного ухудшения познавательной способности, слабого нарушения познавательной способности (СНП), привыкания к чрезмерному употреблению лекарственного средства или наркотика, нарушений сна или апатии, который включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения формулы (I), определенной выше, или его фармацевтически приемлемой соли в эффективном количестве.

Предпочтительным объектом настоящего изобретения является способ лечения и/или предупреждения болезни Паркинсона, который включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения формулы (I), определенной выше, или его фармацевтически приемлемой соли в эффективном количестве.

Если для любой группы, содержащейся в соединениях формулы (I), приведенной выше, указано, что она является необязательно замещенной, то эта группа может являться незамещенной или содержать один или большее количество заместителей. Обычно такие группы являются незамещенными или содержат 1 или 2 заместителя. Заместители, подходящие для каждой конкретной группы соединений формулы (I), дополнительно описаны ниже в настоящем описании.

В объем настоящего изобретения входят соли соединений формулы (I), приведенной выше. Для применения в медицине соли соединений формулы (I) должны являться фармацевтически приемлемыми солями. Однако для получения соединений, применимых в настоящем изобретении, или их фармацевтически приемлемых солей можно использовать другие соли. Стандартные принципы, лежащие в основе выбора и получения фармацевтически приемлемых солей, описаны, например, в публикации *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, ed. P.H. Stahl & C.G. Wermuth, Wiley-VCH, 2002.

В объем настоящего изобретения входят сольваты соединений формулы (I), приведенной выше. Такие сольваты можно получить с обычными органическими растворителями или с водой.

В объем настоящего изобретения также входят совместные кристаллы соединений формулы (I), приведенной выше. Технический термин "совместный кристалл" используют для описания случая, когда нейтральные молекулярные компоненты содержатся в кристаллическом соединении при определенном стехиометрическом соотношении. Получение фармацевтических совместных кристаллов позволяет модифицировать кристаллическую форму активного фармацевтического ингредиента, что, в свою очередь, может изменить его физико-химические характеристики без ухудшения его необходимой биологической активности (см. публикацию *Pharmaceutical Salts and Co-crystals*, ed. J. Wouters & L. Quere, RSC Publishing, 2012).

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, могут находиться в различных полиморфных

формах. Хотя это явно не указано в приведенной выше формуле, такие формы входят в объем настоящего изобретения.

В объем настоящего изобретения также входят пролекарственные формы соединений формулы (I) и различные их подклассы и подгруппы.

Термин "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил" при использовании в настоящем изобретении означает алифатические углеводородные группы, которые могут являться линейными или разветвленными и могут содержать в цепи от 1 до 6 атомов углерода. Подходящие алкильные группы, которые могут содержаться в соединениях, применимых в настоящем изобретении, включают обладающие линейной и разветвленной цепью C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкильные группы. Иллюстративные C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильные группы включают метильную и этильную группы и обладающие линейной или разветвленной цепью пропильную, бутильную и пентильную группы. Подходящие алкильные группы включают метил, этил, н-пропил и изопропил.

Термин "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигруппа" означает группу формулы -O-R, в которой R обозначает необязательно замещенный "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил". В контексте настоящего изобретения подходящие алкоксигруппы включают метоксигруппу и этоксигруппу.

Термин "(галоген)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил" при использовании в настоящем изобретении означает C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, определенный выше в настоящем изобретении, который замещен одним или большим количеством галогенов. В контексте настоящего изобретения примеры (галоген)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильных групп включают фторметил и дифторметил.

Термин "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил" при использовании в настоящем изобретении означает одновалентные группы, содержащие от 3 до 8 атомов углерода, образованные из насыщенного моноциклического углеводорода. Иллюстративные C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкильные группы включают циклопропил, циклобутил, цикlopентил и циклогексил.

Термин "C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-гетероциклоалкил" при использовании в настоящем изобретении означает насыщенные моноциклические кольца, содержащие от 3 до 7 атомов углерода и по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, включающей кислород, серу и азот. Примеры C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-гетероциклоалкильных групп включают оксетанил, азетидинил, пирролидинил и пиперидинил.

Термин "арил" при использовании в настоящем изобретении означает ненасыщенную ароматическую карбоциклическую группу, содержащую от 6 до 14 атомов углерода, образованную из одного кольца (например, фенил) или нескольких конденсированных колец (например, нафтил).

Термин "гетероарил" при использовании в настоящем изобретении означает ароматические карбоциклические группы, содержащие от 5 до 14 атомов углерода, образованные из одного кольца или множества конденсированных колец, в которых один или большее количество указанных атомов углерода заменены одним или большим количеством гетероатомов, выбранных из группы, включающей кислород, серу и азот.

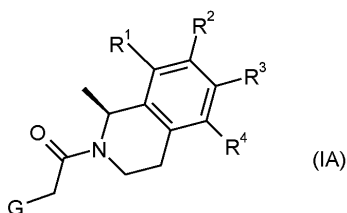
Термин "аминогруппа" при использовании в настоящем изобретении означает группу формулы -NH<sub>2</sub>.

Если соединения формулы (I) содержат один или большее количество асимметрических центров, то они могут существовать в виде соответствующих энантиомеров. Если соединения, предназначенные для применения в настоящем изобретении, содержат два или большее количество асимметрических центров, то они также могут существовать в виде диастереоизомеров. Следует понимать, что настоящее изобретение включает все такие энантиомеры и диастереоизомеры и их смеси в любом соотношении, включая рацематы. Формула (I) и формулы, приведенные ниже в настоящем изобретении, включают все отдельные стереоизомеры и все их возможные смеси, если не указано или не представлено иное.

Некоторые из соединений формулы (I) также могут находиться в таутомерных формах. Хотя это явно не указано в приведенной выше формуле, такие формы входят в объем настоящего изобретения. Примеры таутомеров включают таутомеры кетон (CH<sub>2</sub>C=O) ↔ енол (CH=CHOH) или таутомеры амид (NHC=O) ↔ гидроксимиин (N=COH). Формула (I) и формулы, приведенные ниже в настоящем изобретении, включают все отдельные таутомеры и все их возможные смеси, если не указано или не представлено иное.

Следует понимать, что каждый отдельный атом, содержащийся в формуле (I) или в формулах, представленных ниже в настоящем изобретении, в действительности может содержаться в форме любого из его изотопов, встречающихся в природе, причем наиболее часто встречающийся изотоп (изотопы) является предпочтительным. Так, например, каждый отдельный атом водорода, содержащийся в формуле (I) или в формулах, представленных ниже в настоящем изобретении, может содержаться в виде атома <sup>1</sup>H, <sup>2</sup>H (дейтерий) или <sup>3</sup>H (тритий), предпочтительно в виде <sup>1</sup>H или <sup>2</sup>H. Аналогичным образом, например, каждый отдельный атом углерода, содержащийся в формуле (I) или в формулах, представленных ниже в настоящем изобретении, может содержаться в виде атома <sup>12</sup>L, <sup>13</sup>L или <sup>14</sup>L, предпочтительно в виде <sup>12</sup>C.

Предпочтительным подклассом соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, является подкласс соединений, представленных формулой (IA)



в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $G$  являются такими, как определено выше в настоящем изобретении для соединений формулы (I).

В первом варианте осуществления  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  независимо обозначают водород.

Выбранные значения  $R^4$  включают (гидрокси)этил, (фтор)(гидрокси)этил, (дифтор)(гидрокси)этил, (метил)(гидрокси)(дифтор)этил, (метил)(гидрокси)(фтор)этил, (гидрокси)(фторметил)(фтор)этил и (метил)(гидрокси)этил.

Предпочтительные значения  $R^4$  включают 1-гидрокси-2,2-дифторэтил, 1-метил-1-гидрокси-2,2-дифторэтил, 1-метил-1-гидрокси-2-фторэтил и 1-гидрокси-1-фторметил-2-фторэтил.

Иллюстративные значения  $R^4$  включают 1-гидрокси-2,2-дифторэтил, 1-метил-1-гидрокси-2,2-дифторэтил и 1-метил-1-гидрокси-2-фторэтил.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения  $R^4$  обозначает 1-метил-1-гидрокси-2-фторэтил.

В первом варианте осуществления  $G$  обозначает ( $G^1$ ). Во втором варианте осуществления  $G$  обозначает ( $G^5$ ). В третьем варианте осуществления  $G$  обозначает ( $G^6$ ). Предпочтительно, если ( $G$ ) обозначает конденсированный гетероцикл, представленный формулой ( $G^1$ ), ( $G^5$ ) или ( $G^6$ ).

В предпочтительном варианте осуществления  $G$  обозначает ( $G^1$ ) или ( $G^5$ ).

В одном варианте осуществления  $V^1$  обозначает N. В другом варианте осуществления  $V^1$  обозначает CH.

В одном варианте осуществления  $X$  обозначает O. В одном варианте осуществления  $X$  обозначает  $NR^{11}$ .

В первом варианте осуществления  $R^5$  обозначает галоген. В первом воплощении этого варианта осуществления  $R^5$  обозначает хлор. Во втором воплощении этого варианта осуществления  $R^5$  обозначает бром. В третьем воплощении этого варианта осуществления  $R^5$  обозначает фтор.

В первом варианте осуществления  $R^6$  обозначает водород. Во втором варианте осуществления  $R^6$  обозначает галоген. В первом воплощении этого варианта осуществления  $R^6$  обозначает хлор. Во втором воплощении этого варианта осуществления  $R^6$  обозначает бром. В третьем воплощении этого варианта осуществления  $R^6$  обозначает фтор.

В первом варианте осуществления  $R^7$  обозначает водород.

В первом варианте осуществления  $R^8$  обозначает водород. Во втором варианте осуществления  $R^8$  обозначает незамещенный  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкил. В первом воплощении этого варианта осуществления  $R^8$  обозначает необязательно незамещенный циклопропил.

В третьем варианте осуществления  $R^8$  обозначает цианогруппу.

В первом варианте осуществления  $R^{11}$  обозначает водород. Во втором варианте осуществления  $R^{11}$  обозначает незамещенный  $C_1$ - $C_6$ -алкил. В одном воплощении этого варианта осуществления  $R^{11}$  обозначает незамещенный метил.

В предпочтительном варианте осуществления  $R^5$  обозначает галоген.

Например,  $R^5$  обозначает хлор.

В предпочтительном варианте осуществления  $R^6$  обозначает галоген.

Например,  $R^6$  обозначает хлор.

В предпочтительном варианте осуществления  $R^6$  обозначает водород.

Предпочтительно, если  $R^8$  обозначает водород, цианогруппу или незамещенный  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкил.

Например,  $R^8$  обозначает водород, цианогруппу или циклопропил.

Предпочтительно, если,  $R^8$  обозначает водород.

Обычно  $R^{11}$  обозначает водород или незамещенный  $C_1$ - $C_6$ -алкил.

Подходящие примеры  $R^{11}$  включают водород и метил.

Предпочтительно, если ( $G$ ) обозначает конденсированный гетероцикл, представленный формулой ( $G^1$ ), ( $G^5$ ) или ( $G^6$ ), в которой

$X$  обозначает O или  $NR^{11}$ ;

$V^1$  обозначает CH или N;

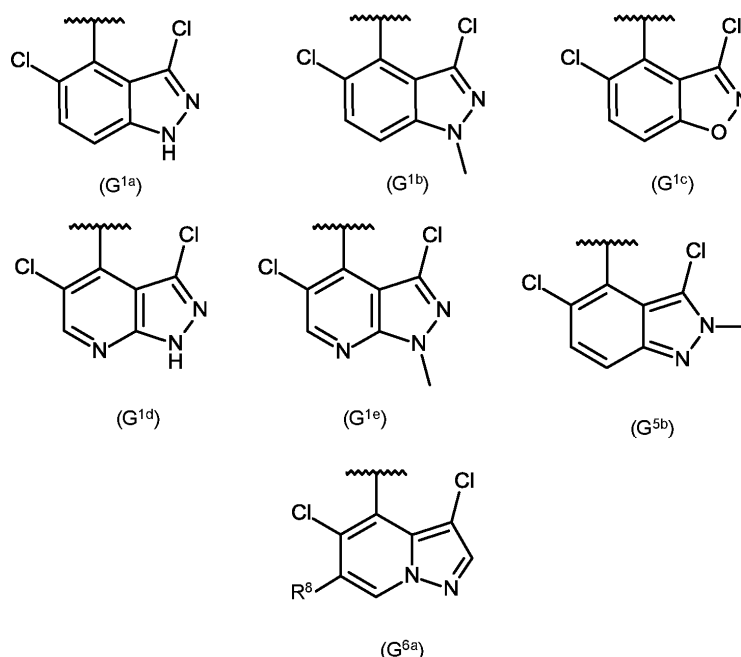
$R^{11}$  обозначает водород или незамещенный  $C_1$ - $C_6$ -алкил;

$R^5$  и  $R^6$  независимо обозначают галоген;

$R^7$  обозначает водород; и

$R^8$  обозначает водород, цианогруппу или незамещенный  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкил.

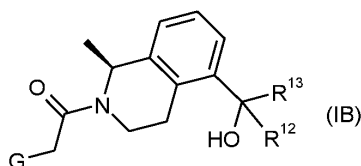
Например, ( $G$ ) обозначает конденсированный гетероцикл, представленный формулой ( $G^{1a}$ ), ( $G^{1b}$ ), ( $G^{1c}$ ), ( $G^{1d}$ ), ( $G^{1e}$ ), ( $G^{5b}$ ) или ( $G^{6a}$ ).



в которой знак звездочки (\*) обозначает положение присоединения G к остальной части молекулы и R<sup>8</sup> обозначает водород, цианогруппу или циклопропил.

В предпочтительном варианте осуществления (G) обозначает конденсированный гетероцикл, представленный формулой (G<sup>6a</sup>), в которой R<sup>8</sup> обозначает водород.

Другим предпочтительным подклассом соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, является подкласс соединений, представленных формулой (IB), или их фармацевтически приемлемые соли



в которой R<sup>12</sup> и R<sup>13</sup> независимо обозначают водород, дейтерий, метил, фторметил или дифторметил; и G является таким, как определено выше в настоящем изобретении.

В одном варианте осуществления R<sup>12</sup> обозначает водород. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R<sup>12</sup> обозначает дейтерий. В одном воплощении этого варианта осуществления R<sup>12</sup> обозначает метил.

В одном варианте осуществления R<sup>13</sup> обозначает водород. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R<sup>13</sup> обозначает дейтерий. В одном воплощении этого варианта осуществления R<sup>13</sup> обозначает метил.

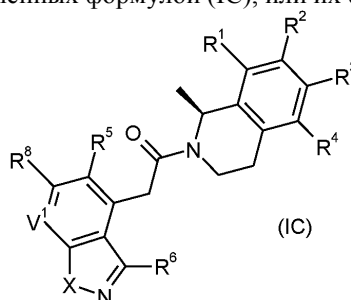
В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения R<sup>12</sup> обозначает водород и R<sup>13</sup> обозначает дифторметил.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения R<sup>12</sup> обозначает метил и R<sup>13</sup> обозначает фторметил.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения R<sup>12</sup> обозначает метил и R<sup>13</sup> обозначает дифторметил.

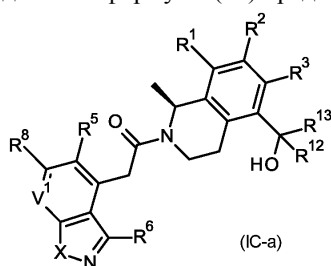
В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения R<sup>12</sup> обозначает фторметил и R<sup>13</sup> обозначает фторметил.

Другим предпочтительным подклассом соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, является подкласс соединений, представленных формулой (IC), или их фармацевтически приемлемые соли



в которой X, V<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> и R<sup>8</sup> являются такими, как определено выше.

Предпочтительная подгруппа соединений формулы (IC) представлена соединениями формулы (IC-a)



в которой X, V<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>12</sup> и R<sup>13</sup> являются такими, как определено выше.

Предпочтительным объектом настоящего изобретения являются соединения, представленные формулой (IC-a), в которой

X обозначает O или NR<sup>11</sup>;

V<sup>1</sup> обозначает CH или N;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>8</sup> независимо обозначают водород;

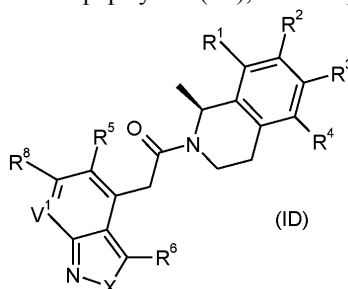
R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> независимо обозначают хлор;

R<sup>11</sup> обозначает водород или метил; и

R<sup>12</sup> и R<sup>13</sup> независимо обозначают водород, дейтерий, метил, фторметил или дифторметил.

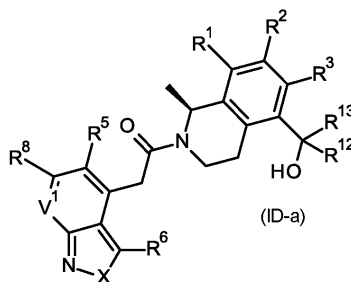
В предпочтительном варианте осуществления этого объекта X обозначает NR<sup>11</sup>.

Другим предпочтительным подклассом соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, является подкласс соединений, представленных формулой (ID), или их фармацевтически приемлемые соли,



в которой X, V<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> и R<sup>8</sup> являются такими, как определено выше.

Предпочтительная подгруппа соединений формулы (ID) представлена соединениями формулы (ID-a)



в которой X, V<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>12</sup> и R<sup>13</sup> являются такими, как определено выше.

Предпочтительным объектом настоящего изобретения являются соединения, представленные формулой (ID-a), в которой

X обозначает O или NR<sup>11</sup>;

V<sup>1</sup> обозначает CH или N;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>8</sup> независимо обозначают водород;

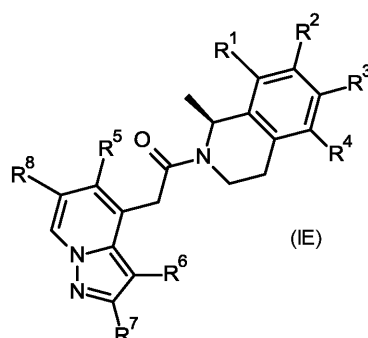
R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> независимо обозначают хлор;

R<sup>11</sup> обозначает водород или метил; и

R<sup>12</sup> и R<sup>13</sup> независимо обозначают водород, дейтерий, метил, фторметил или дифторметил.

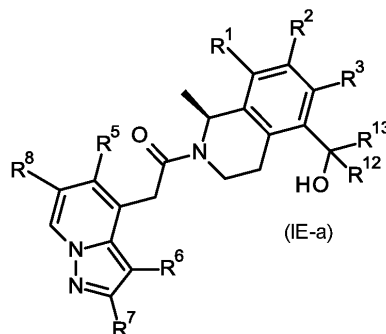
В предпочтительном варианте осуществления этого объекта X обозначает NR<sup>11</sup>. В одном воплощении этого предпочтительного варианта осуществления R<sup>11</sup> обозначает метил.

Еще одним предпочтительным подклассом соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, является подкласс соединений, представленных формулой (IE), или их фармацевтически приемлемые соли



в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  являются такими, как определено выше.

Предпочтительная подгруппа соединений формулы (IE) представлена соединениями формулы (IE-a)



в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^8$ ,  $R^{12}$  и  $R^{13}$  являются такими, как определено выше.

Предпочтительным объектом настоящего изобретения являются соединения, представленные формулой (IE-a), в которой

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^7$  независимо обозначают водород;

$R^5$  и  $R^6$  независимо обозначают хлор;

$R^8$  обозначает водород, цианогруппу или циклопропил; и

$R^{12}$  и  $R^{13}$  независимо обозначают водород, дейтерий, метил, фторметил или дифторметил.

В предпочтительном варианте осуществления этого объекта настоящего изобретения  $R^8$  обозначает водород.

Специалисту в данной области техники должно быть очевидно, что соединения, представленные формулами (IB), (IC-a), (ID-a) и (IE-a), в которых

$R^{12}$  и  $R^{13}$  являются разными, могут существовать в виде двух разных стереоизомеров, в которых атом углерода, содержащий гидроксигруппу и группы  $R^{12}$  и  $R^{13}$ , обладает абсолютной стереохимической конфигурацией (R) или (S).

Поэтому в приведенном ниже разделе и, как это станет понятно из экспериментального раздела, даже если в названии соединения специально не указана конкретная стереохимическая конфигурация указанного атома углерода, то подразумевается, что в объем настоящего изобретения входят оба отдельных (R)- и (S)-стереоизомера.

Предпочтительные новые соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включают все соединения, получение которых описано в прилагающихся примерах, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, и их совместные кристаллы.

Поэтому предпочтительным объектом настоящего изобретения являются соединения формулы (I), которые выбраны из группы, включающей

2-(3,5-дихлор-1,2-бензоксазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1S)-2,2-дифтор-1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанон;

2-(3,5-дихлор-1H-индазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1R)-2-фтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанон;

2-(3,5-дихлор-1H-индазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1S)-2-фтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанон;

2-(3,5-дихлор-1H-индазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1R)-2,2-дифтор-1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанон;

2-(3,5-дихлор-1H-индазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1S)-2,2-дифтор-1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанон;

2-(3,5-дихлор-1H-индазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[2,2-дифтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанон;

2-(3,5-дихлор-2-метилиндазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1R)-2,2-дифтор-1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанон;

2-(3,5-дихлор-2-метилиндазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1S)-2,2-дифтор-1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанон;

2-(3,5-дихлор-1-метил-1Н-индазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1R)-2,2-дифтор-1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;

2-(3,5-дихлор-1-метил-1Н-индазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1S)-2,2-дифтор-1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;

2-(3,5-дихлор-2-метилиндазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[2,2-дифтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон;

2-(3,5-дихлор-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1S)-2-фтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон;

2-(3,5-дихлор-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1R)-2-фтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон;

2-(3,5-дихлор-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-[2,2-дифтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон;

2-(3,5-дихлор-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-[2-фтор-1-(фторметил)-1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон;

2-(3,5-дихлор-1-метилпиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-((1R)-2-фтор-1-гидрокси-1-метилэтил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон;

2-(3,5-дихлор-1-метилпиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-((1S)-2-фтор-1-гидрокси-1-метилэтил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон;

2-(3,5-дихлор-1-метилпиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-[2,2-дифтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон;

2-(3,5-дихлор-1-метилпиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-[2-фтор-1-(фторметил)-1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон;

2-(3,5-дихлор-1-метилиндазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1R)-2-фтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон;

2-(3,5-дихлор-1-метилиндазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1S)-2-фтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон;

2-(3,5-дихлор-1-метилиндазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[2,2-дифтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон;

2-(3,5-дихлор-1-метилиндазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[2-фтор-1-(фторметил)-1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон;

2-(3,5-дихлорпиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1S)-2-фтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон;

2-(3,5-дихлорпиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1S)-2,2-дифтор-1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон;

2-(3,5-дихлор-6-циклопропилпиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-(2,2-дифтор-1-гидрокси-1-метилэтил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон; и

3,5-дихлор-4-[2-[(1S)-5-(2,2-дифтор-1-гидрокси-1-метилэтил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]-2-оксоэтил]пиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонитрил.

Соединения, предлагаемые настоящим изобретении, полезны для лечения и/или предупреждения различных заболеваний человека. Они включают связанные с познавательной способностью и негативные симптомы шизофрении, нарушения познавательной способности, связанные с классическим лечением нейролептическим средством, импульсивность, синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), болезнь Паркинсона и связанные с ней нарушения движения, дистонию, болезнь Гентингтона,

слабоумие, связанное с тельцами Леви, болезнь Альцгеймера, возрастное ухудшение познавательной способности, слабое нарушение познавательной способности (СНП), привыкание к чрезмерному употреблению лекарственного средства или наркотика, нарушения сна и апатию.

В частности, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, полезны для лечения и/или предупреждения болезни Паркинсона и связанных с ней нарушений движения.

Активность при любом из указанных выше терапевтических показаний или нарушений, разумеется, можно оценить путем проведения соответствующих клинических исследований по методикам, известным специалисту в соответствующей области техники применительно к конкретному показанию и/или при проведении общих клинических исследований.

Для лечения заболеваний соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли можно использовать в эффективной суточной дозе и вводить в форме фармацевтической композиции.

Поэтому другим вариантом осуществления настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в эффективном количестве в комбинации с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

Для приготовления фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, одно или большее количество соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей тщательно смешивают с фармацевтическим разбавителем или носителем по обычным фармацевтическим методикам приготовления смесей, известным опытным специалистам-практикам.

Подходящие разбавители и носители могут находиться в самых различных формах в зависимости от необходимого пути введения, например перорального, ректального, парентерального или назального.

Фармацевтические композиции, содержащие соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно, например, вводить, например, перорально, парентерально, т.е. внутривенно, внутримышечно или подкожно, внутриболоочно, путем ингаляции или назально.

Фармацевтические композиции, подходящие для перорального введения, могут быть твердыми или жидкими и могут, например, находиться в форме таблеток, пилюль, драже, желатиновых капсул, растворов, сиропов, жевательных резинок и т.п.

Для этого активный ингредиент можно смешать с инертным разбавителем или нетоксичным фармацевтически приемлемым носителем, таким как крахмал или лактоза. Эти фармацевтические композиции также необязательно могут содержать связующее, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин, разрыхлитель, такой как альгиновая кислота, смазывающее вещество, такое как стеарат магния, агент, придающий скользкость, такое как коллоидный диоксид кремния, подсластитель, такой как сахароза или сахарин, или окрашивающие агенты, или вкусовую добавку, такую как экстракт мяты перечной или метилсалицилат.

В объеме настоящего изобретения также входят композиции, которые могут высвобождать активное вещество регулируемым образом. Фармацевтические композиции, которые можно использовать для парентерального введения, находятся в обычной форме, такой как водные или масляные растворы или суспензии, обычно содержащиеся в ампулах, одноразовых шприцах, стеклянных или пластмассовых флаконах или контейнерах для вливания.

В дополнение к активному ингредиенту эти растворы или суспензии также необязательно могут содержать стерильный разбавитель, такой как вода для инъекций, физиологический раствор, масла, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие синтетические растворители, бактерицидные средства, такие как бензиловый спирт, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия, хелатные реагенты, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота, буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты, и агенты для регулирования осмоляльности, такие как хлорид натрия или декстроза.

Эти фармацевтические формы готовят по методикам, которые стандартным образом используются фармацевтами.

Количество активного ингредиента в фармацевтических композициях может находиться в широком диапазоне концентраций и зависит от множества факторов, таких как пол, возраст и состояние здоровья пациента, а также от методики введения. Это количество соединения формулы (I) в композициях, предназначенных для перорального введения, составляет не менее 0,5 мас.% и может достигать 80 мас.% в пересчете на полную массу композиции.

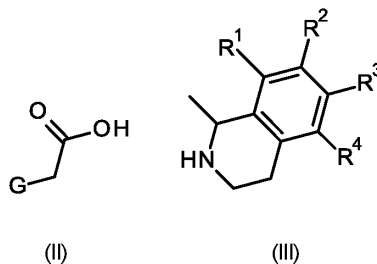
Согласно настоящему изобретению также было установлено, что соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли можно вводить по отдельности или в комбинации с другими фармацевтически активными ингредиентами.

В композициях, предназначенных для парентерального введения, количество содержащегося соединения формулы (I) составляет не менее 0,5 мас.% и может достигать 33 мас.% в пересчете на полную массу композиции. Для предпочтительных композиций, предназначенных для парентерального введения, разовая доза соединений формулы (I) находится в диапазоне, составляющем от 0,5 до 3000 мг.

Суточная доза соединения формулы (I) может находиться в широких пределах и обычно находится в диапазоне, составляющем от 0,5 до 3000 мг. Однако следует понимать, что по решению врача конкретные дозы можно менять в соответствии с конкретными случаями в зависимости от индивидуальных требований.

Для специалиста в данной области техники должно быть очевидно, что существуют разные пути синтеза, которые могут привести к получению соединений, предлагаемых в настоящем изобретении. Приведенные ниже методики предназначены для иллюстрации некоторых из этих путей синтеза, но их никоим образом не следует рассматривать, как налагающие ограничение на то, как следует получать соединения, предлагаемые в настоящем изобретении.

Соединения формулы (I) можно получить по методике, включающей реакцию промежуточного продукта формулы (II) с промежуточным продуктом формулы (III)



в которой G, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> являются такими, как определено выше в настоящем изобретении.

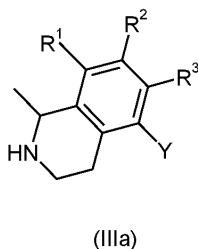
Реакцию обычно проводят в присутствии 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид-гидрохлорида и 1-гидроксibenзотриазолгидрата в подходящем растворителе, например диметилформамиде, с добавлением каталитического количества 4-метилморфолина.

Альтернативно, реакцию можно провести в присутствии классических реагентов реакции сочетания, таких как производные бензотриазолила (BOP и т.п.) или производные урония (HBTU, COMU® и т.п.), или других реагентов, известных специалисту в данной области техники, в присутствии основания, такого как триэтиламин или диизопропилэтиламин, в растворителе, таком как N,N-диметилформамид или дихлорметан.

Соединения формулы (I), в которой (G) обозначает (G<sup>1</sup>), X обозначает NR<sup>11</sup> и R<sup>6</sup> обозначает хлор, можно получить путем хлорирования соединений формулы (I), в которой R<sup>6</sup> обозначает водород. Эту реакцию можно провести с помощью хлорирующего реагента, такого как N-хлорсукцинимид или трихлоризоциануровая кислота в цеолите Y, в полярном растворителе, таком как ацетонитрил или ТГФ (тетрагидрофуран), при температуре, находящейся в диапазоне от комнатной температуры до 70°C.

Соединения формулы (I), в которой (G) обозначает (G<sup>1</sup>), X обозначает NR<sup>11</sup> и R<sup>11</sup> обозначает водород, можно получить путем удаления защитной группы у соединения формулы (I), в которой R<sup>11</sup> обозначает защитную группу, такую как тетрагидропиранильная группа. Эту реакцию можно провести по любой методике, известной специалисту в данной области техники.

Промежуточные продукты формулы (III) можно получить по методике, включающей реакцию промежуточного продукта формулы (IIIa)



в которой R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> являются такими, как определено выше в настоящем изобретении; и Y обозначает галоген, например бром.

Некоторые промежуточные продукты формулы (III) можно получить по методике, включающей реакцию сочетания промежуточного продукта формулы (IIIa) с соединением формулы R<sup>4</sup>-Y<sup>1</sup>, в которой Y<sup>1</sup> обозначает водород, галоген, или с производным бороновой кислоты в присутствии комплекса переходного металла, обычно комплекса палладия, и основания по методикам, известным специалисту в данной области техники. Реакцию обычно проводят при повышенной температуре в подходящем растворителе.

Некоторые из этих условий, использующихся в случае наличия конкретных групп, описаны ниже в настоящем изобретении:

(i) если R<sup>4</sup> обозначает -N=S(O)R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, то промежуточный продукт (IIIa) вводят в реакцию с HN=S(O)R<sup>a</sup>R<sup>b</sup> в присутствии комплекса переходного металла, образованного, например, из ацетата Pd(II) и 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила, в подходящем растворителе, например в 1,4-диоксане. Реакцию обычно проводят в присутствии подходящего основания, например неорганического основания, такого как карбонат цезия, при повышенной температуре;

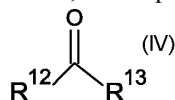
(ii) если R<sup>4</sup> обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, то превращение проводят путем проводимой сначала реакции промежуточного продукта (IIIa) с (имеющимися в продаже) винилбороновой кислотой/боронатным сложным эфиром в присутствии катализатора на основе переходного металла, например тетра-

кис(трифенилфосфин)палладия(0), с последующим восстановлением при повышенном давлении водорода в присутствии катализатора на основе переходного металла, например Pd/C, в подходящем растворителе, например в этаноле;

(iii) если  $R^4$  обозначает  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкил, то промежуточный продукт (IIIa) сначала вводят в реакцию с боронатным сложным эфиром, например с пинаколборонатом, в присутствии катализатора на основе переходного металла, например тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0), с получением соответствующего бороната. Затем последний вводят в реакцию с соединением  $R^4-Y^1$ , в котором  $Y^1$  обозначает галоген, например хлор или бром, в присутствии катализатора на основе переходного металла, например тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0), и неорганического основания, например карбоната натрия.

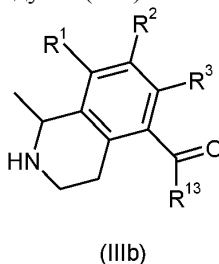
Промежуточные продукты формулы (III), в которой  $R^4$  обозначает  $C_3$ - $C_7$ -гетероциклоалкил, присоединенный к остальной части молекулы через атом азота, можно получить по методике, включающей реакцию перекрестного сочетания промежуточного продукта формулы (IIIa) с соединением формулы  $(C_3-C_7\text{-гетероциклоалкил})-NH$  в присутствии катализатора - комплекса переходного металла, например трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0), и основания, например трет-бутоксид натрия, в подходящем растворителе, например в толуоле. Реакцию обычно проводят при повышенной температуре при нагревании микроволновым излучением.

Промежуточные продукты формулы (III), в которой  $R^4$  обозначает  $C_1$ - $C_6$ -алкил, замещенный гидроксигруппой, т.е. в которой  $R^4$  обозначает  $-C(OH)R^{12}R^{13}$ , можно получить по методике, включающей реакцию промежуточного продукта формулы (IIIa), определенной выше, с промежуточным продуктом формулы (IV), в которой  $R^{12}$  и  $R^{13}$  являются такими, как определено для соединений формулы (IA)



Реакцию обычно проводят путем обмена металл-галоген в присутствии  $n-BuLi$  в подходящем растворителе, например в тетрагидрофуране, при низкой температуре по методикам, известным специалистам в данной области техники.

Альтернативно, промежуточные продукты формулы (III), в которой  $R^4$  обозначает  $C_1$ - $C_6$ -алкил, замещенный гидроксигруппой, т.е. в которой  $R^4$  обозначает  $-C(OH)R^{12}R^{13}$ , можно получить по методике, включающей реакцию промежуточного продукта (IIIb)



в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^{13}$  являются такими, как определено выше в настоящем изобретении.

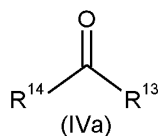
Если  $R^{12}$  обозначает водород, то реакцию обычно проводят в присутствии подходящего восстановительного реагента, например борогидрида лития, в подходящем растворителе, например в дихлорметане, при низкой температуре.

Если  $R^{12}$  обозначает метил, то реакцию можно провести с использованием метилмагнийгалогенида, например метилмагнийхлорида, в подходящем растворителе, например в ТГФ, по методикам, известным специалистам в данной области техники.

Промежуточные продукты формулы (III), в которой  $R^4$  обозначает  $C_1$ - $C_6$ -алкил, замещенный гидроксигруппой, т.е. в которой  $R^4$  обозначает  $-C(OH)R^{12}R^{13}$ , и  $R^{12}$  обозначает дейтерий, можно получить по методике, включающей реакцию промежуточного продукта формулы (IIIb), определенной выше в настоящем изобретении, с подходящим восстановительным реагентом, например бородейтеридом натрия, в подходящем растворителе, например в этаноле, при низкой температуре по методикам, известным специалистам в данной области техники.

Альтернативно, соединения формулы (I), в которой  $R^4$  обозначает  $-C(OH)R^{12}R^{13}$  и  $R^{12}$  обозначает метил, можно получить по методике, включающей реакцию сочетания промежуточного продукта формулы (II) с промежуточным продуктом формулы (IIIb), проводимую при условиях, аналогичных описанным выше в настоящем изобретении для реакции сочетания промежуточных продуктов формулы (II) с промежуточным продуктом формулы (III), с последующей реакцией с метилмагнийгалогенидом, например метилмагнийхлоридом, в подходящем растворителе, например в ТГФ, по методикам, известным специалистам в данной области техники.

Промежуточные продукты формулы (IIIb) можно получить по методике, включающей реакцию промежуточного продукта формулы (IIIa) с промежуточным продуктом формулы (IVa)

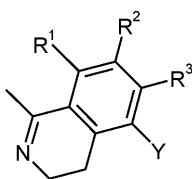


в которой  $R^{14}$  обозначает  $C_1$ - $C_6$ -алкоксигруппу, например метоксигруппу или этоксигруппу, или ди- ( $C_1$ - $C_6$ -алкил)аминогруппу, например диметиламиногруппу; и  $R^{13}$  является таким, как определено выше в настоящем изобретении.

Реакцию обычно проводят путем обмена металл-галоген в присутствии  $n\text{-BuLi}$  в подходящем растворителе, например в тетрагидрофуране, при низкой температуре по методикам, известным специалисту в данной области техники.

При проведении указанных выше реакций до замещения группы  $Y$  промежуточного продукта формулы (IIIa) или восстановления карбонильного фрагмента промежуточного продукта формулы (IIIb) аминогруппу промежуточного продукта формулы (IIIa) обычно сначала защищают с помощью соответствующей защитной группы, например трет-бутоксикарбонильной группы, по методикам, известным специалисту в данной области техники.

Промежуточные продукты формулы (IIIa) можно получить по методике, включающей реакцию промежуточного продукта формулы (V)

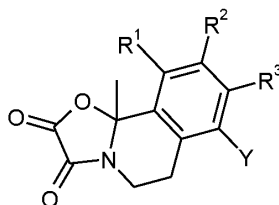


(V)

в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $Y$  являются такими, как определено выше в настоящем изобретении.

Реакцию обычно проводят в присутствии подходящего восстановительного реагента, например борогидрида натрия, в подходящем растворителе, например в этаноле, при низкой температуре по методикам, известным специалисту в данной области техники.

Промежуточные продукты формулы (V) можно получить по методике, включающей реакцию промежуточного продукта формулы (VI)

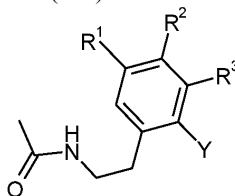


(VI)

в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $Y$  являются такими, как определено выше в настоящем изобретении.

Реакцию обычно проводят в присутствии оксалилхлорида в подходящем растворителе, например в дихлорметане, в присутствии соли переходного металла, например хлорида железа, при низкой температуре.

Промежуточный продукт формулы (VI) можно получить по методике, включающей реакцию имеющегося в продаже промежуточного продукта (VII)



(VII)

в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $Y$  являются такими, как определено выше в настоящем изобретении.

Промежуточный продукт формулы (II) можно получить по методике, включающей реакцию промежуточного продукта формулы  $G\text{-CH}_2\text{-R}^{15}$ , ниже в настоящем изобретении называемого промежуточным продуктом формулы (IIa), в которой

$R^{15}$  обозначает цианогруппу или  $-\text{COOR}^c$ ;

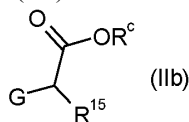
$R^c$  обозначает  $C_1$ - $C_6$ -алкил и

$G$  является таким, как определено выше в настоящем изобретении.

Если  $R^{15}$  обозначает  $-\text{COOR}^c$ , то реакцию обычно проводят в присутствии подходящего основания, например гидроксида лития, в подходящем растворителе, например в воде, по методикам, известным специалисту в данной области техники.

Если  $R^{15}$  обозначает цианогруппу, то реакцию обычно проводят в присутствии сильной кислоты, например серной кислоты, или сильного основания, например гидроксида натрия, в подходящем растворителе, например в полярном растворителе, таком как вода или этанол, при повышенной температуре.

Промежуточный продукт формулы (IIa) можно получить по методике, включающей декарбоксилирование промежуточного продукта формулы (IIb)



в которой G,  $R^c$  и  $R^{15}$  являются такими, как определено выше в настоящем изобретении.

Если  $R^{15}$  обозначает  $-\text{COOR}^c$  и  $R^c$  является таким, как определено выше в настоящем изобретении, то декарбоксилирование обычно проводят в присутствии хлорида лития, в подходящем растворителе, например в смеси воды и диметилсульфоксида, при повышенной температуре.

Если  $R^{15}$  обозначает цианогруппу, то декарбоксилирование обычно проводят в присутствии подходящей кислоты, например трифторуксусной кислоты, в подходящем растворителе, например в дихлорметане, при повышенной температуре.

Альтернативно, промежуточные продукты формулы (IIa) и (IIb) можно получить по методике, включающей реакцию промежуточного продукта формулы G-Y,

в которой Y обозначает галоген, например фтор, бром или йод, и G является таким, как определено выше в настоящем изобретении;

с соединением формулы  $\text{CHR}^d\text{R}^{15}$ ;

в которой  $R^d$  обозначает водород или M-Y соответственно; или  $-\text{COOR}^c$ ;

M обозначает металл, например цинк; и

$R^c$ ,  $R^{15}$  и Y являются такими, как определено выше в настоящем изобретении.

Если  $R^d$  обозначает водород, то реакцию обычно проводят в присутствии подходящего основания, например гидроксида лития, в подходящем растворителе, например в воде, по методикам, известным специалисту в данной области техники.

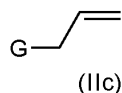
Если  $R^d$  обозначает  $-\text{COOR}^c$ , то реакцию обычно проводят в присутствии неорганического основания, например карбоната цезия, в подходящем растворителе, например в диметилформамиде, при повышенной температуре.

Если  $R^d$  обозначает M-Y, то реакцию обычно проводят в присутствии катализатора - комплекса переходного металла, например три[(трет-бутил)фосфин]Pd(II), в подходящем растворителе, например в ТГФ, при повышенной температуре.

Альтернативно, промежуточные продукты формулы (II) можно получить по методике, включающей карбоксилирование промежуточного продукта формулы G- $R^c$ , в котором  $R^c$  обозначает метил.

Реакцию обычно проводят при повышенном давлении диоксида углерода в присутствии диизопропиламида лития и гексаметилфосфорамид в подходящем растворителе, например в ТГФ, при низкой температуре.

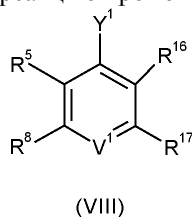
Альтернативно, промежуточные продукты формулы (II) можно получить путем окисления промежуточных продуктов формулы (IIc)



Реакцию можно провести с использованием окислительного реагента, например перйодата натрия, в присутствии катализатора на основе переходного металла, например хлорида рутения(III), в подходящем растворителе, например в смеси ацетонитрила, воды и тетрахлорида углерода.

Методики получения промежуточных продуктов (IIa), G-Y<sup>1</sup>, G- $R^c$  и (IIc) являются разными в зависимости от природы группы (G).

Промежуточные продукты формулы G-Y<sup>1</sup>, в которой (G) обозначает (G<sup>1</sup>) и X обозначает NR<sup>11</sup>, можно получить по методике, включающей реакцию промежуточного продукта формулы (VIII)



в которой  $R^{16}$  обозначает  $C_1$ - $C_6$ -алкил или формил;

$R^{17}$  обозначает аминогруппу или галоген;

$Y^1$  обозначает галоген;

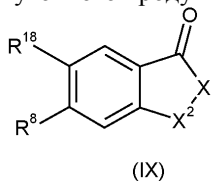
$R^5$ ,  $R^8$  и  $V^1$  являются такими, как определено выше.

Если  $V^1$  обозначает  $CH$ ,  $R^{16}$  обозначает  $C_1$ - $C_6$ -алкил и  $R^{17}$  обозначает аминогруппу, то реакцию обычно проводят в присутствии нитрита натрия в подходящем растворителе, например в воде, в присутствии кислоты, например уксусной кислоты.

Если  $V^1$  обозначает  $N$ ,  $R^{16}$  обозначает формил и  $R^{17}$  обозначает галоген, например хлор, то реакцию обычно проводят в присутствии гидразина в подходящем растворителе, например в воде, в присутствии кислоты, например *p*-толуолсульфоновой кислоты.

Альтернативно, промежуточные продукты формулы  $G-Y^1$ , в которой ( $G$ ) обозначает ( $G^1$ ),  $X$  обозначает  $NR^{11}$ ,  $V^1$  обозначает  $N$ ,  $R^6$  обозначает хлор, и  $R^5$  и  $R^8$  являются такими, как определено выше, можно получить из имеющегося в продаже 4-хлоразаиндола по реакциям, известным специалисту в данной области техники.

Промежуточные продукты формулы (IIa), в которой ( $G$ ) обозначает ( $G^1$ ) или ( $G^2$ ), можно получить по методике, включающей реакцию промежуточного продукта формулы (IX)



в которой  $R^{18}$  обозначает  $NO^2$ , аминогруппу или галоген;

$X^1$  обозначает  $NH$  или  $O$ ;

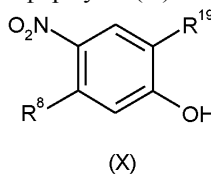
$X^2$  обозначает  $CH_2$  или  $O$ ; и

$X^1$  и  $X^2$  не могут одновременно обозначать кислород.

Промежуточные продукты формулы (IIa), в которой ( $G$ ) обозначает ( $G^1$ ),  $X$  обозначает  $O$  и  $R^6$  обозначает хлор, можно получить из промежуточного продукта формулы (IX), в которой  $X^1$  обозначает  $NH$  и  $X^2$  обозначает  $O$ , ниже в настоящем изобретении называемого промежуточным продуктом формулы (IXa). Реакцию обычно проводят в присутствии тионилхлорида в подходящем растворителе, например в диметилформамиде, при повышенной температуре.

Промежуточные продукты формулы (IIa), в которой ( $G$ ) обозначает ( $G^2$ ),  $W^1$  обозначает  $CF_2$  и  $W^2$  обозначает  $CH_2$ , можно получить из промежуточного продукта формулы (IX), в которой  $X^1$  обозначает  $O$  и  $X^2$  обозначает  $CH_2$ , ниже в настоящем изобретении называемого промежуточным продуктом формулы (IXb). Реакцию обычно проводят в две стадии: (i) по реакции промежуточного продукта формулы (IIa) с реагентом Лавессона в подходящем растворителе, например в толуоле, при повышенной температуре, проводимой по методикам, известным специалисту в данной области техники, и (ii) последующего добавления фторирующего реагента, например тетрабутиламмонийдигидротрифторида.

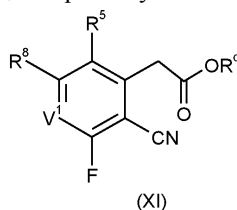
Промежуточные продукты формулы (IXa) можно получить по многостадийной методике, включающей реакцию промежуточного продукта формулы (X)



в которой  $R^{19}$  обозначает  $-(CO)R^f$  и  $R^f$  обозначает  $-OH$  или  $-NHOH$ ; и  $R^8$  является таким, как определено выше в настоящем изобретении.

На первой стадии промежуточный продукт формулы (X), в которой  $R^f$  обозначает  $-OH$ , превращают в соответствующий промежуточный продукт, в котором  $R^f$  обозначает  $-NHOH$ , ниже в настоящем изобретении называемый промежуточным продуктом формулы (Xa). На второй стадии промежуточный продукт формулы (Xa) вводят в реакцию с 1,1'-карбодиимидазолом в подходящем растворителе, например в тетрагидрофуране, при повышенной температуре.

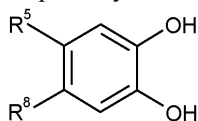
Промежуточные продукты формулы (IIa), в которой ( $G$ ) обозначает ( $G^5$ ) и  $X$  обозначает  $O$ , можно получить по методике, включающей реакцию промежуточного продукта формулы (XI)



в которой  $R^5$ ,  $R^8$ ,  $V^1$  и  $R^e$  являются такими, как определено выше в настоящем изобретении.

Реакцию обычно проводят в присутствии  $NH^2OH$  в подходящем растворителе, например в тетрагидрофуране.

Промежуточные продукты формулы  $G-R^e$ , в которой (G) обозначает группу ( $G^3$ ), определенную выше,  $R^e$  является таким, как определено выше в настоящем изобретении, и  $W^2$  обозначает  $CH_2$ , можно получить по методике, включающей реакцию промежуточного продукта формулы (XII)

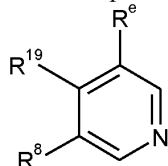


(XII)

в которой  $R^5$  и  $R^8$  являются такими, как определено выше в настоящем изобретении.

Промежуточный продукт формулы (XII) сначала вводят в реакцию с  $CH_2I_2$  в присутствии основания, например карбоната цезия, в подходящем растворителе, например в диметилформамиде, при повышенной температуре. Затем полученное таким образом соединение ( $G^3$ )-H, в котором  $W^2$  обозначает  $CH_2$ , можно превратить в соответствующее соединение формулы ( $G^3$ )- $R^e$  по стандартным методикам алкилирования, известным специалисту в данной области техники, например по реакции с алкилиодидом, в присутствии подходящего основания, например  $n-BuLi$ , в подходящем растворителе, например в тетрагидрофуране.

Промежуточные продукты формулы  $G-R^e$ , в которой  $R^e$  является таким, как определено выше в настоящем изобретении, и (G) обозначает группу ( $G^6$ ), определенную выше в настоящем изобретении, можно получить по методике, включающей реакцию промежуточного продукта формулы (XIII)



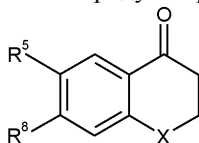
(XIII)

в которой  $R^e$ ,  $R^8$  и  $R^{19}$  являются такими, как определено выше в настоящем изобретении.

Если  $R^{19}$  обозначает аминогруппу, то промежуточный продукт формулы (XIII) (i) вводят в реакцию с  $HO-S(O)_2-NH_2$  в подходящем растворителе, например в воде, при повышенной температуре, затем (ii) вводят в реакцию с метилкарбоксиацетиленом в присутствии основания, например карбоната калия, в подходящем растворителе, например в диметилформамиде, и (iii) проводят декарбалкокислирование при повышенной температуре, в присутствии подходящей кислоты, например серной кислоты.

При проведении указанных выше реакций аминогруппу промежуточного продукта формулы (XIII) обычно сначала защищают с помощью соответствующей защитной группы, например трет-бутоксикарбонильной группы, по методикам, известным специалисту в данной области техники.

Промежуточные продукты формулы (IIa), в которой (G) обозначает ( $G^4$ ), можно получить по методике, которая включает реакцию промежуточного продукта формулы (XIV)

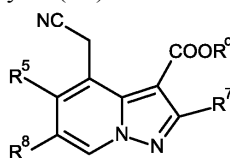


(XIV)

в которой  $R^5$ ,  $R^8$  и X являются такими, как определено выше в настоящем изобретении.

Реакцию можно провести в соответствии с условиями, аналогичными описанным выше в настоящем изобретении для синтеза промежуточного продукта формулы (IIa), в которой (G) обозначает ( $G^1$ ) или ( $G^2$ ), из промежуточных продуктов формулы (IX).

Альтернативно, промежуточные продукты формулы (II), в которой (G) обозначает ( $G^6$ ), можно получить из промежуточных продуктов формулы (IIc)



(IIc)

в которой  $R^5$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  и  $R^e$  являются такими, как определено выше.

Промежуточный продукт (IIc) можно получить из промежуточного продукта (XIII), определенного выше, в котором  $R^{19}$  обозначает аминогруппу и  $R^e$  обозначает метил, с использованием следующей последовательности стадий:

- (i) реакция с О-(2,4-динитрофенил)гидроксиламином в подходящем растворителе, например в 2-метилтетрагидрофуране,
- (ii) последующая реакция с метилкарбоксиацетиленом в присутствии основания, например карбоната калия, в подходящем растворителе, например в диметилформамиде,
- (iii) галогенирование аминогруппы  $R^{19}$  с помощью галогенирующего реагента, такого как хлорид меди и нитрит натрия, в присутствии кислоты, такой как хлористоводородная кислота, при повышенной температуре (реакция типа реакции Зандмайера), и
- (iv) галогенирование группы  $R^e$  и последующее цианирование, проводимые по методикам, известным специалисту в данной области техники.

Соединения формулы (I) или промежуточные продукты формулы (II), в которой (G) обозначает ( $G^1$ ), X обозначает  $NR^{11}$  и  $R^{11}$  обозначает водород, можно превратить в соответствующие соединения формулы (I) или промежуточные продукты формулы (II), в которой  $R^{11}$  обозначает  $C_1$ - $C_6$ -алкил, по реакции с  $C_1$ - $C_6$ -алкилйодидом, например метилйодидом, в подходящем растворителе, например в ацетоне, по методикам, известным специалисту в данной области техники.

По аналогичной методике соединения формулы (I) или промежуточные продукты формулы (II), в которой (G) обозначает ( $G^5$ ), X обозначает  $NR^{11}$  и  $R^{11}$  обозначает водород, можно превратить в соответствующие соединения формулы (I) или промежуточные продукты формулы (II), в которой (G) обозначает ( $G^5$ ), X обозначает  $NR^{11}$  и  $R^{11}$  обозначает  $C_1$ - $C_6$ -алкил.

Соединения формулы (I) или промежуточные продукты формулы (II), или промежуточные продукты формулы (III), содержащие группу (гетеро)арил-водород, можно превратить в соответствующее соединение формулы (I), (II) или (III), содержащее (гетеро)арилхлоридную или (гетеро)арилбромидную группу, по реакции с N-хлор- или N-бромсукцинимидом соответственно по методикам, известным специалисту в данной области техники.

Соединения формулы (I), или промежуточные продукты формулы (II), или промежуточные продукты формулы (III), содержащие (гетеро)арилцианогруппу, можно получить из соответствующих соединений формулы (I), (II) или (III), содержащих (гетеро)арилформильную группу, по двустадийной методике. Первую стадию обычно проводят в присутствии гидроксиламина в подходящем растворителе, например в этаноле, по методикам, известным специалисту в данной области техники. Вторую стадию обычно проводят путем нагревания полученного на первой стадии гидроксиимина в подходящем растворителе, например в ангидриде уксусной кислоты.

Альтернативно, соединения формулы (I) или промежуточные продукты формулы (II), или промежуточные продукты формулы (III), содержащие (гетеро)арилцианогруппу, можно получить из соответствующих соединений формулы (I), (II) или (III), содержащих (гетеро)арилформильную группу, по одностадийной методике в присутствии гидроксида аммония и йода в подходящем растворителе, например в ТГФ, по методикам, известным специалисту в данной области техники.

Альтернативно, соединения формулы (I) или промежуточные продукты формулы (II), или промежуточные продукты формулы (III), содержащие (гетеро)арилцианогруппу, можно получить из соответствующих соединений формулы (I), (II) или (III), содержащих (гетеро)арилгалогенидную группу, по реакции с цианидом меди в присутствии L-пролина в подходящем растворителе, например в диметилформамиде. Реакцию обычно проводят при повышенной температуре.

Обычно соединения формулы (I), или промежуточные продукты формулы (II), или промежуточные продукты формулы (III), содержащие (гетеро)арилгалогенидную группу, можно получить из соответствующих соединений формулы (I), (II) или (III), содержащих (гетеро)ариламиногруппу, по методикам, известным специалисту в данной области техники.

Соединения формулы (I), или промежуточные продукты формулы (II), или промежуточные продукты формулы (III), содержащие (гетеро)арилхлоридную, (гетеро)арилбромидную или (гетеро)арилйодидную группу, можно получить из соответствующих соединений формулы (I), (II) или (III), содержащих (гетеро)ариламиногруппу, по реакции с хлоридом меди, бромидом меди или йодидом калия соответственно. Реакцию обычно проводят в присутствии нитрита натрия в подходящем растворителе, например в ацетоне, по методикам, известным специалисту в данной области техники.

Соединения формулы (I), или промежуточные продукты формулы (II), или промежуточные продукты формулы (III), содержащие (гетеро)арилфторидную группу, можно получить из соответствующих соединений формулы (I), (II) или (III), содержащих (гетеро)ариламиногруппу, по реакции с комплексом диэтилового эфира с трифторидом бора в присутствии трет-бутилнитроксида в подходящем растворителе, например в тетрагидрофуране, по методикам, известным специалисту в данной области техники.

Соединения формулы (I), или промежуточные продукты формулы (II), или промежуточные продукты формулы (III), содержащие (гетеро)арилдиформетоксигруппу, можно получить из соответствующих соединений формулы (I), (II) или (III), содержащих (гетеро)арилгидроксигруппу, по реакции с диэтил(бромдиформетил)фосфонатом в присутствии основания, например водного раствора гидроксида

калия, в подходящем растворителе, например в ацетонитриле.

Соединения формулы (I), или промежуточные продукты формулы (II), или промежуточные продукты формулы (III), содержащие (гетеро)арилдиформетоксигруппу, можно получить из соответствующих соединений формулы (I), (II) или (III), содержащих (гетеро)арилгидроксигруппу, по реакции с этилхлордифторацетатом в присутствии подходящего основания, например карбоната натрия, в подходящем растворителе, например в ацетонитриле.

Соединения формулы (I), или промежуточные продукты формулы (II), или промежуточные продукты формулы (III), содержащие (гетеро)арил- $C_1-C_6$ -алкоксигруппу, можно получить из соответствующих соединений формулы (I), (II) или (III), содержащих (гетеро)арилгидроксигруппу, по реакции с соответствующим  $C_1-C_6$ -алкилгалогенидом в присутствии основания, например карбоната калия, в подходящем растворителе, например в ацетонитриле, при повышенной температуре.

Соединения формулы (I), или промежуточные продукты формулы (II), или промежуточные продукты формулы (III), содержащие (гетеро)арилгидроксигруппу, можно получить из соответствующих соединений формулы (I), (II) или (III), содержащих (гетеро)ариламиногруппу. Реакцию обычно проводят с использованием нитрита натрия в присутствии воды по методикам, известным специалисту в данной области техники.

Соединения формулы (I), или промежуточные продукты формулы (II), или промежуточные продукты формулы (III), содержащие (гетеро)ариламиногруппу, можно получить из соответствующих соединений формулы (I), (II) или (III), содержащих (гетеро)арилнитрогруппу, по реакции с железом в присутствии хлорида аммония при повышенной температуре по методикам, известным специалисту в данной области техники.

Соединения формулы (I), или промежуточные продукты формулы (II), или промежуточные продукты формулы (III), содержащие (гетеро)арилнитрогруппу, можно получить из соответствующих соединений формулы (I), (II) или (III), содержащих группу (гетеро)арил-водород, по реакции азотной кислотой в присутствии серной кислоты по методикам, известным специалисту в данной области техники.

Если при использовании любой из описанных выше методик получения соединений или промежуточных продуктов, предлагаемых в настоящем изобретении, образуется смесь продуктов, то искомым продукт можно из нее выделить на подходящей стадии с помощью обычных методик, таких как препаративная ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография) или колоночная хроматография с использованием, например, диоксида кремния и/или оксида алюминия вместе с подходящей системой растворителей.

Если при использовании описанных выше методик получения соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, образуется смесь стереоизомеров, то эти изомеры можно разделить по обычным методикам. В частности, когда необходимо получить конкретный энантиомер соединения формулы (I) или промежуточных продуктов (II) или (III), то его можно получить из соответствующей смеси энантиомеров по любой обычной методике разделения энантиомеров. Так, например, диастереоизомерные производные, например соли, можно получить по реакции смеси энантиомеров формулы (I), например, рацемата с соответствующим хиральным соединением, например хиральным основанием. Затем диастереоизомеры можно разделить по любым обычным методикам, например, путем кристаллизации и выделить необходимый энантиомер, например путем обработки кислотой, в случае, если диастереоизомер является солью. В другой методике разделения рацемат формулы (I) можно разделить с помощью хиральной ВЭЖХ или хиральной НЖХ (надкритическая жидкостная хроматография). Кроме того, при необходимости конкретный энантиомер можно получить путем использования подходящего хирального промежуточного продукта в одной из методик, описанных выше. Альтернативно, конкретный энантиомер можно получить путем проведения энантиомерно специфического ферментативного биологического превращения, например гидролиза сложного эфира с использованием эстеразы с последующей очисткой только энантиомерно чистой образовавшейся вследствие гидролиза кислоты от непрореагировавшего антипода - сложного эфира. Если необходимо получить конкретный геометрический изомер, предлагаемый в настоящем изобретении, то для промежуточных продуктов или конечных продуктов также можно использовать хроматографию, перекристаллизацию и другие обычные методики разделения. Альтернативно, нежелательный энантиомер можно рацемизировать в присутствии кислоты или основания по методикам, известным специалисту в данной области техники, или по методикам, описанным в прилагаемых примерах, и получить желательный энантиомер.

В ходе проведения любой из указанных выше последовательностей синтеза может оказаться необходимой и/или желательной защита чувствительных или реакционноспособных групп в любой из участвующих в реакциях молекул. Это можно выполнить с помощью обычных защитных групп, таких как описанные в публикациях *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; и *T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 3<sup>rd</sup> edition, 1999. Защитные группы можно удалить на любой подходящей последующей стадии по методикам, известным в данной области техники.

### Экспериментальный раздел

#### Аббревиатуры/многократно использовавшиеся реагенты

|                       |                                                                                   |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Ac:                   | ацетил                                                                            |
| АЦН:                  | ацетонитрил                                                                       |
| АИБН:                 | азобисизобутиронитрил                                                             |
| рассол:               | насыщенный водный раствор хлорида натрия                                          |
| n-Bu:                 | n-бутил                                                                           |
| t-Bu:                 | трет-бутил                                                                        |
| Bz:                   | бензоил                                                                           |
| dba:                  | дибензилиденацетонат                                                              |
| ДХМ:                  | дихлорметан                                                                       |
| ДГП:                  | дигидропиран                                                                      |
| ДМФ:                  | N,N-диметилформамид                                                               |
| ДМСО:                 | диметилсульфоксид                                                                 |
| dppf:                 | 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен                                                  |
| ЕС <sub>20/50</sub> : | концентрация, при которой обеспечивается 20%/50% от максимального значения ответа |
| E <sub>отн</sub> :    | относительная эффективность                                                       |
| ЭР+:                  | ионизация электрораспылением в режиме положительных ионов                         |
| Et:                   | этил                                                                              |
| EtOH:                 | этанол                                                                            |
| Et <sub>2</sub> O:    | диэтиловый эфир                                                                   |
| EtOAc:                | этилацетат                                                                        |
| ч:                    | час(ы)                                                                            |
| HEPES:                | 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота                             |
| ГМФА:                 | гексаметилфосфорамид                                                              |
| ВЭЖХ:                 | высокоэффективная жидкостная хроматография                                        |
| ОФРВ:                 | однородная флуоресценция с разрешением по времени                                 |
| ЖХ:                   | жидкостная хроматография                                                          |
| ЖХМС:                 | жидкостная хроматография - масс-спектрометрия                                     |
| ДАЛ:                  | диизопропиламид лития                                                             |
| MeOH:                 | метанол                                                                           |
| мин:                  | минута (минуты)                                                                   |
| NCS:                  | N-хлорсукцинимид                                                                  |
| NBS:                  | N-бромсукцинимид                                                                  |
| ЯМР:                  | ядерный магнитный резонанс                                                        |
| iPrOH:                | изопропанол                                                                       |
| ПТСК:                 | p-толуолсульфоновая кислота                                                       |
| КТ:                   | комнатная температура                                                             |
| НЖХ:                  | надкритическая жидкостная хроматография                                           |
| ТЭА:                  | триэтиламин                                                                       |
| ТГФ:                  | тетрагидрофуран                                                                   |
| ТСХ:                  | тонкослойная хроматография                                                        |
| цАМФ:                 | циклический аденозинмонофосфат                                                    |

### Методики анализа.

Все реакции, в которых использовали реагенты, чувствительные к воздействию воздуха или влаги, проводили в атмосфере азота или аргона с использованием высушенных растворителей и стеклянной посуды. Эксперименты, для которых необходимо микроволновое излучение, проводили в микроволновой печи Biotage Initiator Sixty с обновленным рабочим программным обеспечением Version 2.0. Эксперименты проводили так, чтобы установить необходимую температуру как можно быстрее (максимальная мощность излучения: 400 Вт, без наружного охлаждения). Имеющиеся в продаже растворители и реагенты обычно использовали без дополнительной очистки, включая безводные растворители, когда это являлось целесообразным (обычно продукты Sure-Seal™, выпускающиеся фирмой Aldrich Chemical Company, или AcroSeal™, выпускающиеся фирмой ACROS Organics). Обычно за протеканием реакций следили с помощью тонкослойной хроматографии, ВЭЖХ или масс-спектрометрии.

Анализы с помощью ВЭЖХ проводили с использованием системы для ВЭЖХ Agilent 1100 series с колонкой Waters XBridge MS C18, 5 мкм, 150×4,6 мм. Градиентный режим начинался от 100% растворителя А (раствор вода/АЦН/формиат аммония состава 85/5/10 (об./об./об.)) до 100% растворителя В (раствор вода/АЦН/формиат аммония 5/85/10 (об./об./об.)) за 6 мин с выдерживанием при 100% В в течение 5 мин. Скорость потока устанавливали равной 8 мл/мин в течение 6 мин, затем увеличивали до 3 мл/мин за 2 мин с выдерживанием при 3 мл/мин в течение 3 мин. Деление пробы 1/25 использовали непосредственно перед источником ИАД (ионизация при атмосферном давлении). Хроматографию проводили при 45°C. Раствор формиата аммония (рН ~8,5) готовили путем растворения формиата аммония (630 мг) в воде (1 л) с добавлением 30% гидроксида аммония (500 мкл).

Для специалиста в данной области техники должно быть очевидно, что при использовании разных условий анализа с ЖХ можно получить разные значения времен удерживания (ВУ).

Масс-спектрометрические исследования в режиме ЖХМС проводили следующим образом.

Для проведения элюирования в щелочной среде при анализе использовали следующие условия.

Для анализа с помощью ЖХМС использовали масс-спектрометр с одной квадрупольной линзой QDA Waters. Этот спектрометр снабжен источником ИЭР (ионизация электрораспылением) и UPLC Acquity Hclass с детектором с диодной матрицей (от 200 до 400 нм). Сбор данных проводили в режиме полного сканирования в МС от 70 до 800 m/z, в режиме положительных ионов и при элюировании в щелочной среде. Разделение с использованием обращенной фазы проводили при 45°C с использованием колонки Waters Acquity UPLC BEH C18, 1,7 мкм (2,1×50 мм) для элюирования в щелочной среде. Элюирование в градиентном режиме проводили с использованием смеси вода/АЦН/формиат аммония (95/5/63 мг/л) (растворитель А) и смеси АЦН/вода/формиат аммония (95/5/63 мг/л) (растворитель В). Инъектируемый объем: 1 мкл. Полнопоточный режим в МС.

Программа в щелочной среде "4 мин"

| Время (мин) | А (%) | В (%) | Скорость потока (мл/мин) |
|-------------|-------|-------|--------------------------|
| 0           | 99    | 1     | 0,4                      |
| 0,3         | 99    | 1     | 0,4                      |
| 3,2         | 0     | 100   | 0,4                      |
| 3,25        | 0     | 100   | 0,5                      |
| 4           | 0     | 100   | 0,5                      |

Программа в щелочной среде "10 мин"

| Время (мин) | А (%) | В (%) | Скорость потока (мл/мин) |
|-------------|-------|-------|--------------------------|
| 0           | 99    | 1     | 0,4                      |
| 0,8         | 99    | 1     | 0,4                      |
| 5,3         | 0     | 100   | 0,4                      |
| 5,35        | 0     | 100   | 0,5                      |
| 7,30        | 0     | 100   | 0,5                      |

Для проведения элюирования в кислой среде при анализе использовали следующие условия.

Для анализа с помощью ЖХМС использовали масс-спектрометр с одной квадрупольной линзой QDA Waters. Этот спектрометр снабжен источником ИЭР и UPLC Acquity Hclass с детектором с диодной матрицей (от 200 до 400 нм).

Сбор данных проводили в режиме полного сканирования в МС от 70 до 800 m/z, в режиме положительных ионов и при элюировании в кислой среде. Разделение с использованием обращенной фазы проводили при 45°C с использованием колонки Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 мкм (2,1×50 мм) для элюирования в кислой среде. Элюирование в градиентном режиме проводили с использованием смеси вода/АЦН/ТФК (95/5/0,5 мл/л) (растворитель А) и АЦН (растворитель В). Инъектируемый объем: 1 мкл. Полнопоточный режим в МС.

Программа в кислой среде "4 мин"

| Время (мин) | A (%) | B (%) | Скорость потока (мл/мин) |
|-------------|-------|-------|--------------------------|
| 0           | 99    | 1     | 0,4                      |
| 0,3         | 99    | 1     | 0,4                      |
| 3,2         | 5     | 95    | 0,4                      |
| 3,25        | 5     | 95    | 0,5                      |
| 4           | 5     | 95    | 0,5                      |

Программа в кислой среде "10 мин"

| Время (мин) | A (%) | B (%) | Скорость потока (мл/мин) |
|-------------|-------|-------|--------------------------|
| 0           | 99    | 1     | 0,4                      |
| 0,8         | 99    | 1     | 0,4                      |
| 5,3         | 5     | 95    | 0,4                      |
| 5,35        | 5     | 95    | 0,5                      |
| 7,30        | 5     | 95    | 0,5                      |

Некоторые реакционные смеси можно обработать с использованием картриджей для разделения фаз Isololute® (выпускающихся фирмой Biotage), кислых колонок или картриджей для ТФЭ (твердофазная экстракция) с поглощением и высвобождением. Неочищенные вещества можно очистить с помощью хроматографии с нормальной фазой, хроматографии с обращенной фазой (в кислой или щелочной среде), хирального разделения или перекристаллизации.

Обычную хроматографию с обращенной фазой проводили с использованием колонок с силикагелем (силикагель 100:200 меш или колонки Puriflash®-50SiHC-JP, выпускающиеся фирмой Interchim).

Препаративную хроматографию с обращенной фазой проводили следующим образом.

Очистка с помощью ЖХМС (щелочная среда, препаративная ЖХМС).

Очистку с помощью ЖХМС проводили с использованием масс-спектрометра с тремя квадрупольными линзами SQD или QM Waters. Этот спектрометр снабжен источником ИЭР и насосом для подачи четырех компонентов для препаративной ЖХ Waters с детектором с диодной матрицей (от 210 до 400 нм).

Параметры МС. Напряжение на капилляре ИЭР равно 3 кВ. Напряжение на конусе и экстракторе равно 10 В. Температура блока источника равна 120°C. Температура десольватации равна 300°C. Скорость потока газа на конусе равна 30 л/ч (азот). Скорость потока десольватирующего газа равна 650 л/ч. Напряжение на умножителе равно 600 В. Сбор данных проводили в режиме полного сканирования в МС от 100 до 700 m/z, в режиме положительных ионов при элюировании в кислой среде или в щелочной среде.

Параметры ЖХ. Разделение с использованием обращенной фазы проводили при КТ с использованием колонки XBridge prep OBD C18 (5 мкм, 30×50 мм) (для элюирования в щелочной среде). Элюирование в градиентном режиме проводили с использованием воды (растворитель А), АЦН (растворитель В), 8 г/л бикарбоната аммония в воде + 500 мкл/л 30% NH<sub>4</sub>OH (растворитель С) (рН ~8,5). Скорость потока в ВЭЖХ от 35 до 60 мл/мин, инжектируемый объем 1 мл. Отношение деления потока для МС устанавливали равным ± 1/6000.

| Время (мин) | A (%) | B (%) | C (%) | Скорость потока (мл/мин) |
|-------------|-------|-------|-------|--------------------------|
| 0           | 85    | 5     | 10    | 35                       |
| 1           | 85    | 5     | 10    | 35                       |
| 7           | 5     | 85    | 10    | 35                       |
| 9           | 5     | 95    | 0     | 60                       |
| 12          | 5     | 95    | 0     | 60                       |
| 12,5        | 85    | 5     | 10    | 35                       |
| 16          | 85    | 5     | 10    | 35                       |

Разделения с помощью препаративной хиральной хроматографии проводили на приборе для проведения хроматографии, использующем жидкую фазу, или на приборе для проведения надкритической жидкостной хроматографии (НЖХ) с использованием различных смесей низших спиртов и линейных, разветвленных или циклических C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>-алканов при 360 мл/мин. Смеси растворителей, а также колонки описаны в отдельных методиках.

Перед проведением окончательных анализов и биологических исследований продуктов их обычно сушили в вакууме.

Спектры ЯМР снимали на спектрометре ЯМР BRUKER AVANCEIII Ultrashield, 400 МГц, снабженном рабочей станцией Windows 7 Professional, использующей программное обеспечение Topspin 3.2, и широкополосным датчиком с двойным резонансом 5 мм (PABBI <sup>1</sup>H/<sup>19</sup>F-BB Z-GRD Z82021/0075) или датчиком с тройным резонансом 1 мм (PATXI <sup>1</sup>H/D-<sup>13</sup>C/<sup>15</sup>N Z-GRD Z868301/004). Соединения исследовали в растворе в DMSO-d<sub>6</sub>, CDCl<sub>3</sub> или MeOH-d<sub>4</sub> при температуре датчика, равной 300 К, и при концентрации, равной 10 мг/мл. Прибор фиксировали на сигнал дейтерия, содержащегося в DMSO-d<sub>6</sub>, CDCl<sub>3</sub> или MeOH-d<sub>4</sub>. Химические сдвиги приведены в ч./млн в слабopольную сторону от ТМС (тетраметилсилан), использующегося в качестве внутреннего стандарта.

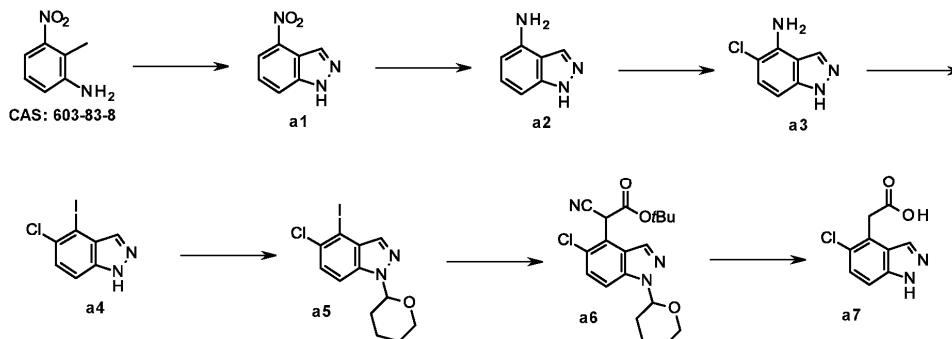
Номенклатура.

Названия приведенных в представленном ниже разделе соединений соответствуют правилам образования названий ИУПАК (Международный союз теоретической и прикладной химии) и их образовывали с помощью программного обеспечения Biovia Draw 2016.

### Промежуточные продукты

А. Синтез промежуточных продуктов формулы (II).

А.1. Синтез 2-(5-хлор-1Н-индазол-4-ил)уксусной кислоты а7



А.1.1. Синтез 4-нитро-1Н-индазола а1.

К раствору 2-метил-3-нитроанилина (50 г, 328 ммоль) в АсОН (700 мл) при 0°C добавляли раствор  $\text{NaNO}_2$  (45,4 г, 657 ммоль) в воде (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 48 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выливали в воду со льдом и фильтровали. Фильтрат промывали водой и сушили в вакууме и получали 45 г 4-нитро-1Н-индазола а1.

Выход: 84%.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,53 (s, 1H), 8,15 (d,  $J = 8,03$  Гц, 1H), 8,09 (d,  $J = 8,03$  Гц, 1H), 7,60 (t,  $J = 8,03$  Гц, 2H).

А.1.2. Синтез 1Н-индазол-4-амин а2.

К раствору 4-нитро-1Н-индазола а1 (20 г, 122 ммоль) в EtOH (1 л) добавляли Pd/C (8 г) и реакционную смесь перемешивали в автоклаве при повышенном давлении водорода и при КТ в течение 6 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит® и фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт промывали с помощью  $\text{Et}_2\text{O}$  и получали 14 г 1Н-индазол-4-амин а2.

Выход: 86%.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,60 (brs, 1H), 8,07 (s, 1H), 6,97 (dd,  $J = 7,94, 7,50$  Гц, 1H), 6,60 (d,  $J = 7,94$  Гц, 1H), 6,11 (d,  $J = 7,50$  Гц, 1H), 5,69 (brs, 2H).

А.1.3. Синтез 5-хлор-1Н-индазол-4-амин а3.

К раствору 1Н-индазол-4-амин а2 (10 г, 75,10 ммоль) в ТГФ (600 мл) при -78°C добавляли  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1,34 мл, 7,51 ммоль) и перемешивали при такой же температуре в течение 5 мин, затем при такой же температуре добавляли раствор NCS (10 г, 75,18 ммоль) в ТГФ (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции при -78°C добавляли  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и смеси давали нагреться до КТ. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием в качестве элюента 30% EtOAc в н-гексанах и получали 10 г 5-хлор-1Н-индазол-4-амин а3.

Выход: 79%.

ЖХМС (ЭР+): 168 (M+H) $^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,82 (brs, 1H), 8,13-8,23 (m, 1H), 7,08 (d,  $J = 8,32$  Гц, 1H), 6,66 (d,  $J = 8,79$  Гц, 1H), 5,95 (s, 2H).

А.1.4. Синтез 5-хлор-4-йод-1Н-индазола а4.

К раствору 5-хлор-1Н-индазол-4-амин а3 (50 г, 299 ммоль) в бн. водном растворе HCl (3,3 л) при 0°C добавляли раствор  $\text{NaNO}_2$  (31 г, 448 ммоль) в воде (1 л). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем при 0°C по каплям добавляли раствор KI (99,26 г, 598 ммоль) в воде (1 л). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции добавляли EtOAc. Органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием в качестве элюента 10% EtOAc в н-гексанах и получали 30 г 5-хлор-4-йод-1Н-индазола а4.

Выход: 36%.

ЖХМС (ЭР+): 279 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,44-13,66 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,56-7,64 (m, 1H), 7,44 - 7,50 (m, 1H).

А.1.5. Синтез 5-хлор-4-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазола а5.

К раствору 5-хлор-4-йод-1Н-индазола а4 (30 г, 107 ммоль) в хлороформе (600 мл) добавляли ПТСК (4,1 г, 21,5 ммоль), затем при 0°C добавляли ДГП (27 г, 321 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc и последовательно промывали водой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и водой. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием в качестве элюента 6% EtOAc в н-гексанах и получали 28 г 5-хлор-4-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазола а5.

Выход: 72%.

ЖХМС (ЭР+): 362 (M+H)<sup>+</sup>.

А.1.6. Синтез трет-бутил-2-(5-хлор-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-4-ил)-2-цианоацетата а6.

К раствору 5-хлор-4-йод-1-тетрагидропиран-2-илиндазола а5 (11 г, 30,38 ммоль) в ДМФ (150 мл) добавляли CuI (1,27 г, 6,68 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (24,76 г, 75,95 ммоль) и трет-бутил-2-цианоацетат (8,57 г, 60,77 ммоль), реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции добавляли холодную воду и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием в качестве элюента 5% EtOAc в н-гексанах и получали 8 г трет-бутил-2-(5-хлор-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-4-ил)-2-цианоацетата а6.

Выход: 70%.

ЖХМС (ЭР+): 376 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,35 (d, J = 1,75 Гц, 1H), 7,88 (d, J = 8,77 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 8,77 Гц, 1H), 6,33 (d, J = 2,63 Гц, 1H), 5,92 (d, J = 9,65 Гц, 1H), 3,83-3,94 (m, 1H), 3,71-3,82 (m, 1H), 2,29-2,46 (m, 1H), 1,63-1,84 (m, 2H), 1,44 (m, 3H), 1,40 (s, 9H).

А.1.7. Синтез 2-(5-хлор-1Н-индазол-4-ил)уксусной кислоты а7.

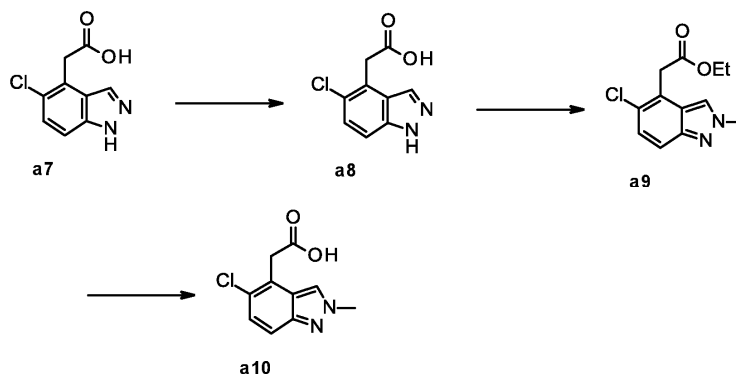
При перемешивании раствор трет-бутил-2-(5-хлор-1-тетрагидропиран-2-илиндазол-4-ил)-2-цианоацетата а6 (7 г, 18,67 ммоль) в бн. водном растворе HCl (70 мл) нагревали при 95°C в течение 16 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь подщелачивали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и промывали с помощью EtOAc. Водный слой подкисляли бн. водным раствором HCl до pH 5 и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с Et<sub>2</sub>O и получали 2 г 2-(5-хлор-1Н-индазол-4-ил)уксусной кислоты а7.

Выход: 51%.

ЖХМС (ЭР+): 211 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,21 (brs, 1H), 12,54 (brs, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,79 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 8,79 Гц, 1H), 4,02 (s, 2H).

А.2. Синтез 2-(5-хлор-2-метилиндозол-4-ил)уксусной кислоты а10



А.2.1. Синтез этил-5-хлор-1Н-индазол-4-карбоксилата а8.

Тионилхлорид (1,1 мл, 10 ммоль) при 0°C по каплям добавляли к раствору 5-хлор-1Н-индазол-4-карбоновой кислоты а7 (1 г, 4,76 ммоль) в EtOH (5 мл) и перемешивали при 40°C в течение 4 ч. За протеканием реакции следили с помощью ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали 1,39 г этил-5-хлор-1Н-индазол-4-карбоксилата а8, который использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Выход (неочищенного соединения): количественный.

ЖХМС (ЭР+): 239/241 (M+H)<sup>+</sup>.

А.2.2. Синтез этил-2-(5-хлор-2-метилиндазол-4-ил)ацетата а9.

Триметилоксонийтетрафторборат (203 мкл, 3,15 ммоль) при КТ добавляли к раствору этил-5-хлор-1Н-индазол-4-карбоксилата а8 (409 мг, 1,49 ммоль) в ДХМ (1 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи. За протеканием реакции следили с помощью ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием в качестве элюента 5% EtOH в ДХМ (+0,5% NH<sub>4</sub>OH) и получали 379 мг этил-2-(5-хлор-2-метилиндазол-4-ил)ацетата а9.

Выход (неочищенного соединения): количественный.

ЖХМС (ЭР+): 253/255 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,44 (s, 1H), 7,56 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,19 4,05 (m, 5H), 4,01 (s, 2H), 1,18 (t, J = 7,1 Гц, 3H).

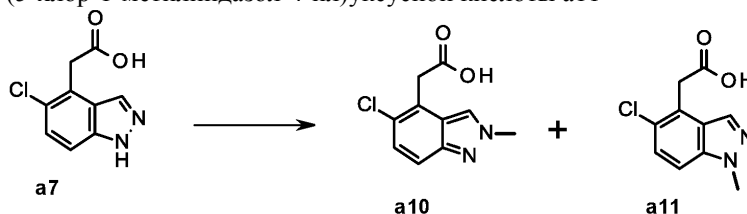
А.2.3. Синтез 2-(5-хлор-2-метилиндазол-4-ил)уксусной кислоты а10.

Моногидрат гидроксида лития (96 мг, 2,24 ммоль) при КТ добавляли к раствору этил-2-(5-хлор-2-метилиндазол-4-ил)ацетата а9 (379 мг, 1,50 ммоль) в смеси ТГФ/вода (1:1, 10 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем реакцию останавливали водой (20 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл). Органический слой подкисляли 1н. водным раствором HCl, экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме и получали 262 мг 2-(5-хлор-2-метилиндазол-4-ил)уксусной кислоты а10 в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Выход (неочищенного соединения): 78%.

ЖХМС (ЭР+): 225/227 (M+H)<sup>+</sup>.

А.3. Синтез 2-(5-хлор-1-метилиндазол-4-ил)уксусной кислоты а11

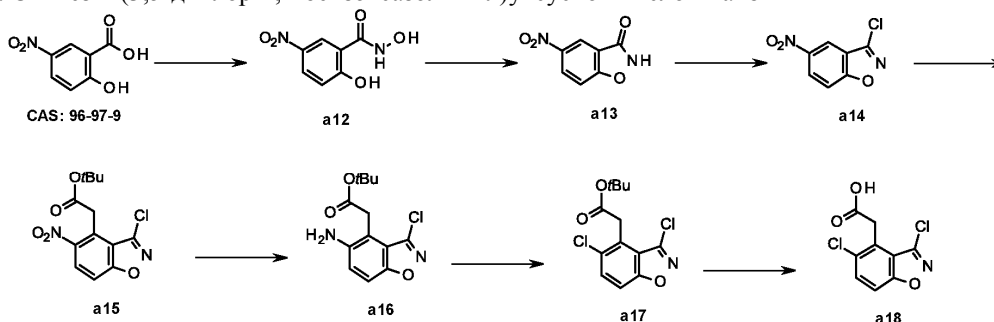


Гидроксид калия (1,61 г, 28,5 ммоль) добавляли к раствору 5-хлор-1Н-индазол-4-карбоновой кислоты а7 (1,00 г, 4,75 ммоль) в ацетоне (15 мл) и перемешивали при КТ. Через 30 мин при КТ добавляли йодметан (0,9 мл, 14,25 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при такой же температуре в течение нескольких дней. За протеканием реакции следили с помощью ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь нейтрализовывали водой (2×20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл). Органический слой подкисляли 1н. водным раствором HCl, экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме и получали 856 мг смеси 2-(5-хлор-2-метилиндазол-4-ил)уксусной кислоты а10 и 2-(5-хлор-1-метилиндазол-4-ил)уксусной кислоты а11 состава ~1:1 в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Выход (неочищенного соединения): 80%.

ЖХМС (ЭР+): 225/227 (M+H)<sup>+</sup>.

А.4. Синтез 2-(3,5-дихлор-1,2-бензоксазол-4-ил)уксусной кислоты а18



А.4.1. Синтез 2-гидрокси-5-нитробензолкарбогидроксамовой кислоты а12.

Каталическое количество ДМФ (4 капли) при КТ добавляли к раствору 5-нитросалициловой кислоты (имеющаяся в продаже, 5,00 г, 27,3 ммоль) в тионилхлориде (50 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток переносили в диоксан (20 мл) и при 0°C добавляли 50% раствор гидроксиламина в воде (10 мл, 164 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при КТ и разбавляли с помощью Et<sub>2</sub>O. Полученный осадок отфильтровывали и промывали с помощью Et<sub>2</sub>O и получали 7,13 г 2-гидрокси-5-нитробензолкарбогидроксамовой кислоты

a12, которую использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Выход (неочищенного соединения): количественный.

#### А.4.2. Синтез 5-нитро-1,2-бензоксазол-3-она a13.

Раствор 2-гидрокси-5-нитробензолкарбогидроксамовой кислоты a12 (3,00 г, 15,1 ммоль) в ТГФ (60 мл) кипятили с обратным холодильником, затем при кипячении с обратным холодильником добавляли раствор 1,1'-карбодиимидазола (4,91 г, 30,3 ммоль) в ТГФ (40 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи, затем концентрировали в вакууме. Остаток переносили в воду, затем смесь подкисляли до pH 1 концентрированной HCl и фильтровали. Фильтрат разбавляли с помощью EtOAc и водой. Органический слой экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Затем водный слой подкисляли до pH 2 концентрированной HCl. Полученный осадок отфильтровывали и получали 788 мг 5-нитро-1,2-бензоксазол-3-она a13.

Выход: 29%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,04 (s, 1H), 8,73 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,46 (dd, J = 9,2, 2,4 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 9,2 Гц, 1H).

#### А.4.3. Синтез 3-хлор-5-нитро-1,2-бензоксазола a14.

Раствор 5-нитро-1,2-бензоксазол-3-она a13 (1,45 г, 8,05 ммоль) в фосфорилхлориде (12 мл, 0,13 ммоль) нагревали при 150°C в течение 2 дней. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, затем твердым K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и экстрагировали с помощью ДХМ. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме и получали 1,3 г 3-хлор-5-нитро-1,2-бензоксазола a14.

Выход (неочищенного соединения): 82%.

ГХ-МС (газовая хроматография - масс-спектрометрия): 199 (M<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,82 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,66 (dd, J = 9,2, 2,3 Гц, 1H), 8,18 (d, J = 9,3 Гц, 1H).

#### А.4.4. Синтез трет-бутил-2-(3-хлор-5-нитро-1,2-бензоксазол-4-ил)ацетата a15.

трет-Бутилхлорацетат (1,07 мл, 0,28 ммоль) и раствор 3-хлор-5-нитро-1,2-бензоксазола a14 (1,31 г, 6,61 ммоль) в DMSO (20 мл) добавляли к раствору трет-BuOK (4,37 г, 38,98 ммоль) в DMSO (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч, затем добавляли рассол. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой трижды промывали рассолом, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме, получали 1,31 г трет-бутил-2-(3-хлор-5-нитро-1,2-бензоксазол-4-ил)ацетата a15.

Выход (неочищенного соединения): 63,5%.

ГХ-МС: 257 (M-tBu)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,41 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 8,05 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,34 (s, 2H), 1,40 (s, 9H).

#### А.4.5. Синтез трет-бутил-2-(5-амино-3-хлор-1,2-бензоксазол-4-ил)ацетата a16.

трет-Бутил-2-(3-хлор-5-нитро-1,2-бензоксазол-4-ил)ацетат a15 (1,31 г, 4,20 ммоль) и железо (1,17 г, 20,98 ммоль) добавляли к смеси EtOH/1n. водный раствор HCl (4:1, 50 мл) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием в качестве элюента от 0 до 1% MeOH в ДХМ и получали 677 мг трет-бутил-2-(5-амино-3-хлор-1,2-бензоксазол-4-ил)ацетата a16.

Выход: 57%.

ЖХМС (ЭР<sup>+</sup>): 227/229 (M-tBu+H)<sup>+</sup>.

#### А.4.6. Синтез трет-бутил-2-(3,5-дихлор-1,2-бензоксазол-4-ил)ацетата a17.

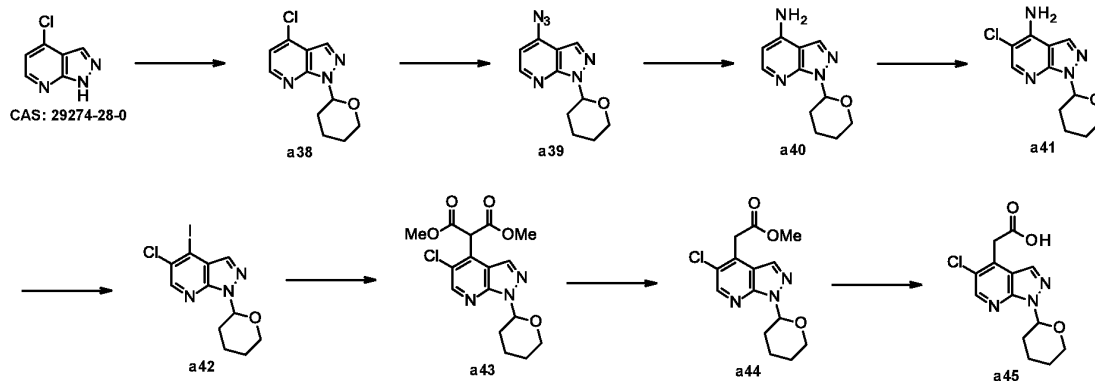
Раствор концентрированной HCl (330 мкл, 3,84 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-2-(5-амино-3-хлор-1,2-бензоксазол-4-ил)ацетата a16 (434 мг, 1,53 ммоль) в ацетоне (10 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C, затем добавляли раствор нитрита натрия (127 мг, 1,84 ммоль) в воде (800 мкл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем добавляли раствор хлорида меди(I) (304 мг, 3,07 ммоль) в воде (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем концентрировали в вакууме и получали 270 мг трет-бутил-2-(3,5-дихлор-1,2-бензоксазол-4-ил)ацетата a17, который использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

#### А.4.7. Синтез 2-(3,5-дихлор-1,2-бензоксазол-4-ил)уксусной кислоты a18.

трет-Бутил-2-(5-амино-3-хлор-1,2-бензоксазол-4-ил)ацетат a17 (270 мг, 0,89 ммоль) растворяли в 1n. растворе HCl в диоксане (8 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч, затем концентрировали в вакууме и получали 270 мг 2-(3,5-дихлор-1,2-бензоксазол-4-ил)уксусной кислоты a18, которую использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Выход (неочищенного соединения): 72% за 2 стадии.

### А.5. Синтез 2-(5-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил)пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)уксусной кислоты а45



#### А.5.1. Синтез 4-хлор-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-б]пиридина а38.

К раствору 4-хлор-1H-пиразоло[3,4-б]пиридина (5 г, 32,5 ммоль) в ДХМ (50 мл) при 0°C добавляли ПТСК·Н<sub>2</sub>O (6,19 г, 32,5 ммоль) и ДГП (8,77 мл, 97,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (150 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (3×100 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием в качестве элюента 20% EtOAc в н-гексанах и получали 4,45 г 4-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридина **a38** в виде белого твердого вещества.

Выход: 58%.

ЖХМС (ЭР+): 238,0 (M+H)<sup>+</sup>, чистота 99%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,55 (d, J = 8 Гц, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,46 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 6,04 (dd, J = 10,3 Гц, 2,45 Гц, 1H), 3,89 - 4,02 (m, 1H), 3,64 - 3,77 (m, 1H), 1,98 - 2,11 (m, 1 H), 1,89 - 1,97 (m, 1 H), 1,73 - 1,84 (m, 1 H), 1,54 - 1,62 (m, 3H).

#### А.5.2. Синтез 4-азидо-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-б]пиридина а39.

К раствору 4-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридина **a38** (4,40 г, 18,5 ммоль) в ДМФ (60 мл) добавляли NaN<sub>3</sub> (3,39 г, 52,2 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой (250 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×70 мл). Органический слой промывали рассолом (3×120 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме и получали 3,44 г 4-азидо-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридина **a39** в виде коричневого полужидкого вещества.

Выход: 76%.

ЖХМС (ЭР+): 245,0 (M+H)<sup>+</sup>, чистота 79%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,50 (d, J = 5,37 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,12 (d, J = 5,38 Гц, 1H), 6,01 (dd, J = 10,27, 2,45 Гц, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,63 - 3,76 (m, 2H), 1,97 - 2,09 (m, 2H), 1,84 - 1,96 (m, 1H), 1,66 - 1,83 (m, 2H).

#### А.5.3. Синтез 1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-б]пиридин-4-амин а40.

К раствору 4-азидо-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридина **a39** (3,4 г, 13,9 ммоль) в MeOH (44 мл) добавляли Pd/C (0,18 г) и реакционную смесь перемешивали при повышенном давлении водорода и при КТ в течение 5 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием в качестве элюента 2% MeOH в ДХМ и получали 2,49 г 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-амин **a40** в виде коричневого твердого вещества.

Выход: 82%.

ЖХМС (ЭР+): 219,0 (M+H)<sup>+</sup>, чистота 96%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,11 (s, 1H), 7,92 (d, J = 5,38 Гц, 1H), 6,87 (s, 2H), 6,19 (d, J = 5,38 Гц, 1H), 5,84 (dd, J = 10,27, 1,96 Гц, 1H), 3,88 - 3,96 (m, 1H), 3,59 - 3,68 (m, 1H), 1,98-2,04 (m, 1H), 1,69 - 1,84 (m, 3H), 1,50 - 1,58 (m, 2H).

#### А.5.4. Синтез 5-хлор-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-б]пиридин-4-амин а41.

К раствору 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-амин **a40** (2,49 г, 11,4 ммоль) в ДХМ (30 мл) при 0°C добавляли NCS (1,51 г, 11,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (150 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (3×60 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматогра-

фии с использованием в качестве элюента 2% MeOH в ДХМ и получали 2,7 г 5-хлор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-амин а41 в виде желтого твердого вещества.

Выход: 93%.

ЖХМС (ЭР+): 253,0 (M+H)<sup>+</sup>, чистота 99%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,21 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,20 (brs, 2H), 5,83 (dd, J = 10,5, 2,2 Гц, 1H), 3,88 - 3,94 (m, 1H), 3,59 - 3,66 (m, 1H), 2,36 - 2,46 (m, 1H), 1,96 - 2,04 (m, 1H), 1,66 - 1,87 (m, 2H), 1,52 - 1,58 (m, 2H).

А.5.5. Синтез 5-хлор-4-йод-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-б]пиридина а42.

При перемешивании раствор CuI (4,70 г, 21,4 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (56 мл) нагревали до 50°C, затем при 50°C добавляли t-BuONO (6,19 мл, 53,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 30 мин. При 50°C добавляли 5-хлор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-амин а41 (2,70 г, 10,7 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (500 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×500 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием в качестве элюента 1% MeOH в ДХМ и получали 2,6 г 5-хлор-4-йод-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридина а42 в виде желтого твердого вещества.

Выход: 67%.

ЖХМС (ЭР+): 364,0 (M+H)<sup>+</sup>, чистота 98,9%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,56 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 5,96 (dd, J = 10,03, 2,20 Гц, 1H), 3,90 - 3,96 (m, 1H), 3,64 - 3,70 (m, 1H), 2,39-2,44 (m, 1H), 2,00 - 2,14 (m, 1H), 1,86 - 1,92 (m, 1H), 1,72 - 1,84 (m, 1H), 1,52 - 1,60 (m, 2H).

А.5.6. Синтез диметил-2-(5-хлор-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)пропандиоата а43.

К раствору 5-хлор-4-йод-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-б]пиридина а42 (120 г, 330,6 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (215,07 г, 660,10 ммоль) в ДМСО (1,2 л) добавляли диметилмалонат (52,33 г, 396,06 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч. За протеканием реакции следили с помощью ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали, затем к фильтрату добавляли воду (2,4 л). Органический слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×2,4 л), сушили и концентрировали в вакууме и получали 360 г неочищенного диметил-2-(5-хлор-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)пропандиоата а43 в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

А.5.7. Синтез метил-2-(5-хлор-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)ацетата а44.

К раствору диметил-2-(5-хлор-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)пропандиоата а43 (330,6 ммоль) в ДМСО (1200 мл) добавляли LiCl (27,66 г, 652,56 ммоль) и воду (120 мл), затем реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. За протеканием реакции следили с помощью ВЭЖХ. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали, затем к фильтрату добавляли воду (2,4 л). Органический слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×2,4 л), сушили и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием от 5 до 50% EtOAc в петролейном эфире, затем продукт промывали раствором петролейного эфира и EtOAc (6:1, 1,4 л) и получали 140 г метил-2-(5-хлор-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)ацетата а44 в виде белого твердого вещества.

Выход: количественный.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,53 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 6,08-6,05 (dd, J = 10,4 Гц, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,06-4,02 (m, 1H), 3,83-3,80 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,97-1,93 (m, 1H), 1,85-1,65 (m, 3H).

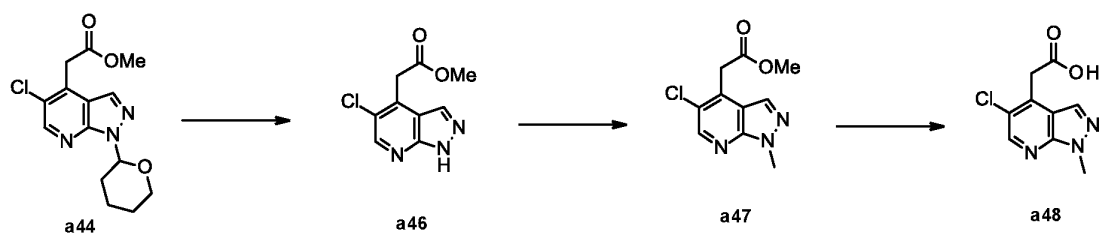
А.5.8. Синтез 2-(5-хлор-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)уксусной кислоты а45.

К раствору а44 (1,2 г, 3,9 ммоль) в смеси ТГФ/вода (14:2 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (250 мг, 5,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем концентрировали в вакууме и получали 1,26 г 2-(5-хлор-1-метилпиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)уксусной кислоты а45, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Выход (неочищенного соединения): количественный.

ЖХМС (ЭР+): 296,0/298,0 (M+H)<sup>+</sup>.

# A.6. Синтез 2-(5-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)уксусной кислоты a48.



## A.6.1. Синтез метил-2-(5-хлор-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)ацетата a46.

При перемешивании к раствору метил-2-(5-хлор-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)ацетата a44 (3,0 г, 9,7 ммоль) в ДХМ (60 мл) при КТ добавляли 4н. раствор HCl в диоксане (12 мл, 48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 22 ч, затем концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием в качестве элюента от 50% MeOH в ДХМ до 100% MeOH и получали 1,63 г метил-2-(5-хлор-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)ацетата a46 в виде почти белого твердого вещества.

Выход: 75%.

ЖХМС (ЭР+): 226,2/228,2 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,89 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,65 (s, 3H).

## A.6.2. Синтез метил-2-(5-хлор-1-метилпиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)ацетата a47.

К раствору метил-2-(5-хлор-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)ацетата a46 (1,52 г, 6,74 ммоль) в ДМФ (10 мл) при перемешивании в атмосфере азота добавляли йодметан (0,5 мл, 8 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,4 г, 10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 23 ч, затем реакцию останавливали насыщенный водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (70 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×70 мл). Органический слой последовательно промывали водой (3×70 мл), рассолом (70 мл), затем сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием от 0 до 100% EtOAc в изогексане, затем от 1 до 20% MeOH в EtOAc и получали 692 мг метил-2-(5-хлор-1-метилпиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)ацетата a47 в виде бесцветного масла, которое кристаллизовалось с образованием белого твердого вещества.

Выход: 43%.

ЖХМС (ЭР+): 240,2/242,2 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,50 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 4,08 (s, 2H), 3,73 (s, 3H).

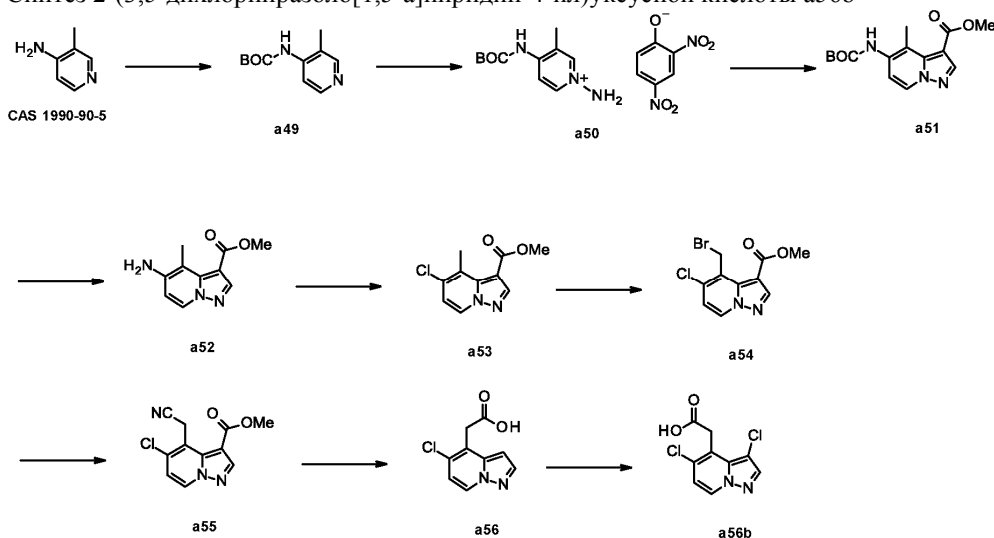
## A.6.3. Синтез 2-(5-хлор-1-метилпиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)уксусной кислоты a48.

К раствору метил-2-(5-хлор-1-метилпиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)ацетата a47 (300 мг, 1,25 ммоль) в смеси ТГФ/вода (6:2 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (59 мг, 1,38 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем концентрировали в вакууме и получали 282 мг 2-(5-хлор-1-метилпиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)уксусной кислоты a48, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Выход (неочищенного соединения): количественный.

ЖХМС (ЭР+): 225,9/227,9 (M+H)<sup>+</sup>.

## A.7. Синтез 2-(3,5-дихлорпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)уксусной кислоты a56b



## A.7.1. Синтез трет-бутил-N-(3-метил-4-пиридила) a49.

К раствору 3-метилпиридин-4-амина (10 г, 92,6 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли ТЭА (14 г, 138

ммоль) и ДМАП (4-диметиламинопиридин) (1,12 г, 9,25 ммоль), затем при 0°C добавляли (Вос)<sub>2</sub>O (22,2 г, 101 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (3×70 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме, получали 16,2 г трет-бутил-N-(3-метилпиридин-4-ил)карбамата а49, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС (ЭР+): 209 (M+H)<sup>+</sup>, чистота 96%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,76 (s, 1H), 8,22-8,26 (m, 2H), 7,62-7,66 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,48 (s, 9H).

А.7.2. Синтез 2,4-динитрофенолята трет-бутил-N-(1-амино-3-метил-4-пиридил)карбамата а50.

К раствору трет-бутил-N-(3-метилпиридин-4-ил)карбамата а49 (10 г, 48 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуран (60 мл) добавляли О-(2,4-динитрофенил)гидроксиламин (9,51 г, 48 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 40°C в течение 5 ч, затем перемешивали при КТ в течение 16 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали путем растирания с Et<sub>2</sub>O (20 мл) и сушили в вакууме и получали 18,6 г 2,4-динитрофенолята трет-бутил-N-(1-амино-3-метил-4-пиридил)карбамата а50 в виде коричневого твердого вещества.

Выход: 95% (за 2 стадии).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,71 (s, 1H), 8,59 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 8,47-8,54 (m, 2H), 8,34 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,75-7,81 (m, 3H), 6,32 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).

А.7.3. Синтез метил-5-(трет-бутоксикарбониламино)-4-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата а51.

К раствору 2,4-динитрофенолята трет-бутил-N-(1-амино-3-метил-4-пиридил)карбамата а50 (9 г, 22,1 ммоль) и метилпроп-2-иноата (3,72 г, 44,3 ммоль) в ДМФ (50 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,64 г, 55,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выливали в воду со льдом (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме.

Полученное неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием в качестве элюента от 0 до 15% EtOAc в гексанах и получали 2,08 г метил-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата а51 в виде светло-желтого твердого вещества.

Выход: 31%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,11 (s, 1H), 8,61 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,20-7,28 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

А.7.4. Синтез метил-5-амино-4-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата а52.

К раствору метил-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата а51 (4 г, 13,1 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0°C добавляли ТФК (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем при КТ в течение 16 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (30 мл), подщелачивали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (3×50 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием в качестве элюента от 0 до 30% EtOAc в гексанах и получали 2,08 г метил-5-амино-4-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата а52 в виде светло-желтого твердого вещества.

Выход: 77%.

ЖХМС (ЭР+): 206 (M+H)<sup>+</sup>, чистота 86%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,31 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 6,55-6,64 (m, 1H), 5,94 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

А.7.5. Синтез метил-5-хлор-4-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата а53.

К раствору метил-5-амино-4-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата а52 (1,8 г, 8,78 ммоль) в концентрированной HCl (15 мл) при 0°C добавляли раствор CuCl (2,17 г, 21,9 ммоль) в концентрированной HCl (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем добавляли раствор NaNO<sub>2</sub> (0,78 г, 11,4 ммоль) в воде (25 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь нейтрализовывали 2н. водным раствором NaOH (до pH 5) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием от 0 до 8% EtOAc в гексанах и получали 1,36 г метил-5-хлор-4-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата а53 в виде светло-желтого твердого вещества.

Выход: 69%.

ЖХМС (ЭР+): 225 (M+H)<sup>+</sup>, чистота 71%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,74 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,20-7,29 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,81 (s, 3H).

А.7.6. Синтез метил-4-(бромметил)-5-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата а54.

К раствору метил-5-хлор-4-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата а53 (0,50 г, 2,23 ммоль) в CCl<sub>4</sub> (15 мл) добавляли NBS (0,43 г, 2,45 ммоль), затем добавляли Bz<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0,05 г, 0,22 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 8 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием в качестве элюента от 0 до 7% EtOAc в гексанах и получали 0,62 г метил-4-(бромметил)-5-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата а54 в виде почти белого твердого вещества.

Выход: 92%.

ЖХМС (ЭР+): 303 (M+H)<sup>+</sup>, чистота 89%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,91-8,97 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,34 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 5,55 (brs, 2H), 3,84 (s, 3H).

А.7.7. Синтез метил-5-хлор-4-(цианометил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата а55.

К раствору метил-4-(бромметил)-5-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата а54 (0,62 г, 2,04 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (10 мл) добавляли TMSCN (0,30 г, 3,06 ммоль) и ТБАФ (3,00 мл, 3,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием в качестве элюента от 0 до 6% EtOAc в гексанах и получали 0,49 г метил-5-хлор-4-(цианометил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата а55 в виде белого твердого вещества.

Выход: 96%.

ЖХМС (ЭР+): 250 (M+H)<sup>+</sup>, чистота 98%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,95 (brs, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,37 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,84 (s, 3H).

А.7.8. Синтез 2-(5-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)уксусной кислоты а56.

К раствору метил-5-хлор-4-(цианометил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата а55 (0,49 г, 1,96 ммоль) в воде (8 мл) добавляли концентрированную H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (8 мл) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь выливали в воду со льдом (15 мл), подщелачивали 2н. водным раствором NaOH (15 мл) и экстрагировали 10% раствором MeOH в ДХМ (3×50 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали путем растирания с 10% раствором Et<sub>2</sub>O в гексанах (3×20 мл) и получали 0,37 г 2-(5-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)уксусной кислоты а56 в виде почти белого твердого вещества.

Выход: 90%.

ЖХМС (ЭР+): 211 (M+H)<sup>+</sup>, чистота 96,5%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,55-12,84 (m, 1H), 8,62-8,71 (m, 1H), 8,03 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,96 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 6,76 (d, J = 1,47 Гц, 1H), 3,93 (s, 2H).

А.7.9. Синтез 2-(3,5-дихлорпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)уксусной кислоты а56b.

Смесь 2-(5-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)уксусной кислоты а56 (230 мг, 1,09 ммоль), трихлоризоциануровой кислоты (84 мг, 0,36 ммоль) и цеолита Y (водородная форма, 40 мг) в АЦН (5 мл) перемешивали при 80°C в течение 18 ч.

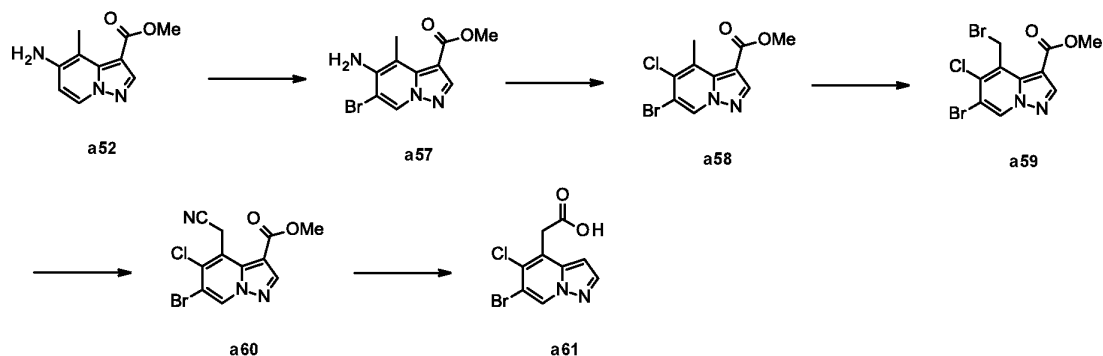
Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме.

Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (кислая среда, препаративная ЖХМС) и получали 45 мг 2-(3,5-дихлорпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)уксусной кислоты а56b.

Выход: 17%.

ЖХМС (ЭР+): 245,0/247,0/249,0 (M+H)<sup>+</sup>.

## А.8. Синтез 2-(6-бром-5-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)уксусной кислоты а61



## А.8.1. Синтез метил-5-амино-6-бром-4-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата а57.

К раствору метил-5-амино-4-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата а52 (2,7 г, 13,2 ммоль) в ДХМ (30 мл) при 0°C добавляли NBS (2,34 г, 13,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, затем при КТ в течение 16 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием в качестве элюента 15% EtOAc в гексанах и получали 3 г метил-5-амино-6-бром-4-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата а57 в виде почти белого твердого вещества.

Выход: 80%.

ЖХМС (ЭР+): 284,0 (M+H)<sup>+</sup>, чистота 97%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,92 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 5,95 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,59 (s, 3H).

## А.8.2. Синтез метил-6-бром-5-хлор-4-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата а58.

К раствору метил-5-амино-6-бром-4-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата а57 (2,80 г, 9,86 ммоль) в концентрированной HCl (15 мл) при 0°C добавляли NaNO<sub>2</sub> (0,74 г, 10,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем по каплям добавляли раствор CuCl (1,17 г, 11,8 ммоль) в воде (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь нейтрализовывали водой со льдом (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием в качестве элюента 15% EtOAc в гексанах и получали 2,4 г метил-6-бром-5-хлор-4-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата а58 в виде почти белого твердого вещества.

Выход: 80%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,35 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,91 (s, 3H).

## А.8.3. Синтез метил-6-бром-4-(бромметил)-5-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата а59.

К раствору метил-6-бром-5-хлор-4-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата а58 (2,35 г, 7,74 ммоль) в CCl<sub>4</sub> (30 мл) добавляли NBS (1,52 г, 8,52 ммоль), затем добавляли АИБН (0,13 г, 0,77 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 10 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме и получали 2,2 г метил-6-бром-4-(бромметил)-5-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата а59 в виде почти белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Выход (неочищенного соединения): 74%.

ЖХМС (ЭР+): 382 (M+H)<sup>+</sup>, чистота 80%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,54 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,56 (s, 2H).

## А.8.4. Синтез метил-6-бром-5-хлор-4-(цианометил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата а60.

К раствору метил-6-бром-4-(бромметил)-5-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата а59 (2,10 г, 5,49 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (20 мл) добавляли 1н. раствор ТБАФ в ТГФ (1,73 г, 5,49 ммоль), затем добавляли TMSCN (0,55 г, 5,49 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме и получали 1,45 г метил-6-бром-5-хлор-4-(цианометил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата а60 в виде почти белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Выход (неочищенного соединения): 80%.

ЖХМС (ЭР+): 328 (M+H)<sup>+</sup>, чистота 44%.

#### А.8.5. Синтез 2-(6-бром-5-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)уксусной кислоты а61.

При перемешивании раствор метил-6-бром-5-хлор-4-(цианометил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата а60 (1,10 г, 3,35 ммоль) в концентрированной  $H_2SO_4$  (12 мл) и воде (4 мл) нагревали при  $110^\circ C$  в течение 16 ч. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь нейтрализовывали 2н. раствором NaOH до pH 5 и экстрагировали 10% раствором MeOH в ДХМ (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием в качестве элюента от 0 до 6% MeOH в ДХМ и получали 0,41 г 2-(6-бром-5-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)уксусной кислоты а61 в виде почти белого твердого вещества.

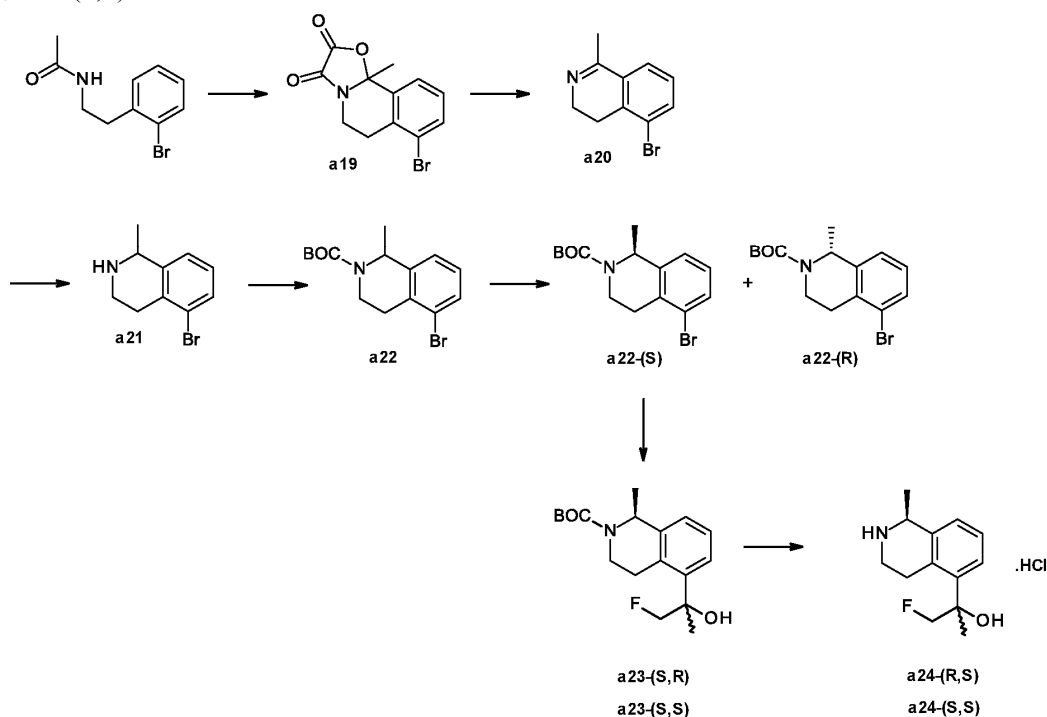
Выход: 42%.

ЖХМС (ЭР+): 289 (M+N)<sup>+</sup>, чистота 96%.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  12,84 (brs, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,05 (d, J = 2,45 Гц, 1H), 6,83 (d, J = 1,96 Гц, 1H), 3,98 (s, 2H).

#### В. Синтез промежуточных продуктов формулы (III).

В.1. Синтез (1R)-1-фтор-2-[(1S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]пропан-2-олгидрохлорида а24-(R,S) и (1S)-1-фтор-2-[(1S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]пропан-2-олгидрохлорида а24-(S,S)



#### 2.1.1. Синтез 7-бром-10b-метил-6,10b-дигидро-5H-[1,3]оксазоло[2,3-а]изохинолин-2,3-диона а19.

К раствору N-[2-(2-бромфенил)этил]ацетамида (имеющийся в продаже, 106,5 г, 439,8 ммоль) в ДХМ (1,5 л) при  $0^\circ C$  по каплям добавляли оксалилхлорид (72 мл, 792,3 ммоль). Смесь перемешивали при  $0^\circ C$  в течение 2 ч, затем ей давали нагреться до КТ и ее перемешивали в течение 3 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до  $0^\circ C$  и 2 порциями добавляли хлорид железа(III) (86 г, 530,2 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до КТ, ее перемешивали при КТ в течение ночи, разбавляли с помощью ДХМ (2,5 л) и затем при  $0^\circ C$  реакцию останавливали 12М концентрированным раствором аммиака (200 мл). Органический слой сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме, получали 108 г 7-бром-10b-метил-6,10b-дигидро-5H-[1,3]оксазоло[2,3-а]изохинолин-2,3-диона а19 в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Выход (неочищенного соединения): 83%.

ЖХМС (ЭР+): 296/298 (M+N)<sup>+</sup>.

#### 2.1.2. Синтез 5-бром-1-метил-3,4-дигидроизохинолин а20.

К суспензии 7-бром-10b-метил-6,10b-дигидро-5H-[1,3]оксазоло[2,3-а]изохинолин-2,3-диона а19 (108 г, 364,72 ммоль) в MeOH (1,5 л) при КТ по каплям добавляли серную кислоту (75 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при  $65^\circ C$ , затем при  $0^\circ C$  реакцию останавливали 15М концентрированным раствором аммиака (300 мл). Смесь концентрировали в вакууме и добавляли воду (300 мл). Водный слой 6 раз экстрагировали с помощью ДХМ (1 л). Органический слой сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме, получали 86,44 г 5-бром-1-метил-3,4-дигидроизохинолина а20 в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополни-

тельной очистки.

Выход (неочищенного соединения): 95%.

ВЭЖХ (щелочная среда): ВУ 4,75 мин, чистота 87%.

2.1.3. Синтез 5-бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина а21.

К раствору 5-бром-1-метил-3,4-дигидроизохинолина а20 (86,44 г, 347,1 ммоль) в EtOH (2 л) при 0°C порциями добавляли борогидрид натрия (13,2 г, 349 ммоль) (13×1 г). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, затем при 0°C добавляли 5н. водный раствор HCl (250 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем EtOH концентрировали в вакууме. Добавляли ДХМ (1 л) и при 0°C реакцию останавливали 6М концентрированным раствором аммиака (400 мл). Органический слой дважды экстрагировали с помощью ДХМ (500 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали 83 г 5-бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина а21 в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Выход (неочищенного соединения): 85%.

ВЭЖХ (щелочная среда): ВУ 4,53 мин, чистота 80%.

2.1.4. Синтез трет-бутил-5-бром-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата а22, а22-S и а22-R.

К раствору 5-бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина а21 (78 г, 276 ммоль) в ДХМ (1 л) при 0°C добавляли ТЭА (160 мл, 1136 ммоль). Затем при 0°C по каплям добавляли раствор ди-трет-бутилдикарбоната (65 г, 294,8 ммоль) в ДХМ (250 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи и реакцию останавливали водой (100 мл). Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток дважды растирали со смесью MeOH/н-гексаны (1:2, 450 мл) и получали 63 г трет-бутил-5-бром-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата а22 (выход: 70%, ВЭЖХ (щелочная среда): ВУ 6,59 мин, чистота 98%) в виде белого твердого вещества. Хиральное разделение (ЖХ, Whelko 01(R,R), 50×227 мм, 360 мл/мин, 220 нм, 25°C, элюент: от 20% iPrOH) рацемата трет-бутил-5-бром-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата а22 давало

25,1 г трет-бутил-(1S)-5-бром-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата а22-(S) в виде твердого вещества.

Выход: 40%.

ВЭЖХ (щелочная среда): ВУ 6,59 мин, чистота 91%.

Хиральный анализ (ЖХ, Whelko-01 (R,R), 250×4,6 мм, 1 мл/мин, 220 нм, 30°C, элюент: iPrOH/н-гептан/ДЭА, 50/50/0,1) ВУ 4,86 мин, ЭИ (энантиомерный избыток) 97,7%;

29,3 г трет-бутил-(1R)-5-бром-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата а22-(R) в виде твердого вещества.

Выход: 46%.

ВЭЖХ (щелочная среда): ВУ 6,59 мин, чистота 98%.

Хиральный анализ (ЖХ, Whelko-01 (R,R), 250×4,6 мм, 1 мл/мин, 220 нм, 30°C, элюент: iPrOH/н-гептан/ДЭА, 50/50/0,1) ВУ 5,62 мин, ЭИ 92,4%.

2.1.5. Синтез трет-бутил-(1S)-5-[(1R)-2-фтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата а23-(S,R) и трет-бутил-(1S)-5-[(1S)-2-фтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата а23-(S,S).

трет-Бутил-(1S)-5-бром-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилат а22-(S) (7 г, 21,45 ммоль) при -78°C растворяли в сухом тетрагидрофуране (107 мл). По каплям добавляли n-BuLi (26,8 мл, 32,93 ммоль) и смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин. Добавляли фторацетон (4,78 мл, 64,2 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакцию останавливали 1н. водным раствором HCl (350 мл), затем смесь трижды экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, стандартная ЖХ).

Хиральное разделение (ЖХ, Chiralpak IC, 80×380 мм, 300 мл/мин, 220 нм, 30°C, элюент: 10% iPrOH в гептане) давало

1,137 г трет-бутил-(1S)-5-[(1R)-2-фтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата а23-(S,R) в виде бежевого твердого вещества.

Выход: 20%

ЖХМС (ЭР+): 268,0 (M-tBu+H)<sup>+</sup>.

Хиральный анализ (ЖХ, Whelko-01 (R,R), 150×4,6 мм, 1,5 мл/мин, 220 нм, 30°C, элюент: iPrOH/н-гептан/ДЭА, 10/90/0,1): ВУ 2,37 мин, ЭИ 100%;

1,074 г трет-бутил-(1S)-5-[(1S)-2-фтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата а23-(S,S) в виде бежевого твердого вещества.

Выход: 19%.

ЖХМС (ЭР+): 268,0 (M-tBu+H)<sup>+</sup>.

Хиральный анализ (ЖХ, Whelko-01 (R,R), 150×4,6 мм, 1,5 мл/мин, 220 нм, 30°C, элюент: iPrOH/н-гептан/ДЭА, 10/90/0,1): ВУ 2,72 мин, ЭИ 100%.

2.1.6. Синтез (1R)-1-фтор-2-[(1S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]пропан-2-олгидрохлорида a24-(R,S) и (1S)-1-фтор-2-[(1S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]пропан-2-олгидрохлорида a24-(S,S).

трет-Бутил-(1S)-5-[(1R)-2-фтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилат a23-(S,R) (1,137 г, 3,516 ммоль) при КТ растворяли в диоксане (18 мл). Добавляли 4н. раствор HCl в диоксане (8,8 мл, 35 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали 950 мг (1R)-1-фтор-2-[(1S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]пропан-2-олгидрохлорида a24-(R,S) в виде бежевого твердого вещества.

Выход (неочищенного соединения): количественный.

ЖХМС (ЭР+): 224,0 (M+H)<sup>+</sup>.

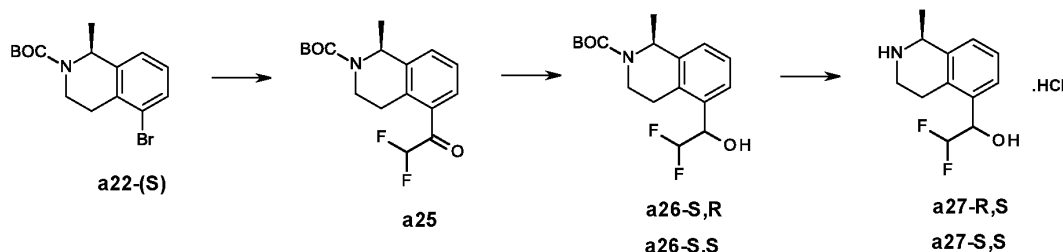
(1S)-1-Фтор-2-[(1S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]пропан-2-олгидрохлорид a24-(S,S).

Соединение a24-(S,S) можно синтезировать по такой же методике с использованием в качестве исходного вещества трет-бутил-(1S)-5-[(1S)-2-фтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата a23-(S,S).

Выход (неочищенного соединения): количественный.

ЖХМС (ЭР+): 224 (M+H)<sup>+</sup>.

В.2. Синтез (1R)-2,2-дифтор-1-[(1S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]этанолгидрохлорида a27-R,S и (1S)-2,2-дифтор-1-[(1S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]этанолгидрохлорида a27-S,S



2.2.1. Синтез трет-бутил-(1S)-5-(2,2-дифторацетил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата a25.

Раствор трет-бутил-(1S)-5-бром-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата a22-(S) (38 г, 116,5 ммоль) в сухом ТГФ (0,2М раствор) и имеющийся в продаже раствор n-BuLi в н-гексанах (1,6М, 130 ммоль, 1,1 экв.) подавали с помощью насосов при скоростях, равных 2,25 мл/мин и 0,375 мл/мин соответственно, и смешивали в стеклянном микрореакторе, охлажденном до -40°C. Затем смешанный поток, пропускаемый через зону реакции 1 микрореактора, объединяли с раствором этилдифторацетата (54 мл, 498 ммоль, 4,3 экв.) в сухом ТГФ (2,4М, подаваемым с помощью насоса при скорости, равной 0,75 мл/мин. Затем полученный поток при -40°C пропускали через зону реакции 2 микрореактора. В заключение, объединенный поток, выходящий из реактора, собирали и нейтрализовывали при КТ насыщенным водным раствором хлорида аммония (350 мл). После израсходования всех загруженных растворов получали двухслойную реакционную смесь. Водный слой отделяли от органического слоя и затем его дважды экстрагировали с помощью EtOAc (400 мл). Органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очистка с помощью колоночной хроматографии с нормальной фазой с использованием в качестве элюента 10% EtOAc в гептане давала 22,7 г трет-бутил-(1S)-5-(2,2-дифторацетил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата a25 в виде бесцветного масла.

Выход: 57%.

ЖХМС (ЭР+): 270,0 (M-tBu+H)<sup>+</sup>, чистота 94,6%.

2.2.2. Синтез трет-бутил-(1S)-5-[(1R)-2,2-дифтор-1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата a26-S,R и трет-бутил-(1S)-5-[(1S)-2,2-дифтор-1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата a26-S,S.

К раствору трет-бутил-(1S)-5-(2,2-дифторацетил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата a25 (90,6 г, 278 ммоль) в ДХМ (1 л) при 0°C добавляли борогидрид лития (13 г, 596 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C и затем ей в течение 2 ч давали медленно нагреться до КТ. Реакцию медленно останавливали водой (100 мл) и 0,5н. водным раствором HCl (1,8 л). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем органический слой отделяли, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали 91,3 г рацемического трет-бутил-(1S)-5-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата a26 в виде белого твердого вещества. Хиральное разделение (НЖХ, Lux-Cell-2, 50×257 мм, 360 мл/мин, 220 нм, 30°C, элюент: 7% iPrOH) 103 г рацемического вещества a26 давало

50 г трет-бутил-(1S)-5-[(1R)-2,2-дифтор-1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата a26-S,R.

Выход: 48%

ЖХМС (ЭР+): 272,0 (M-tBu+H)<sup>+</sup>.

Хиральный анализ (ЖХ, OD, 150×4,6 мм, 1,5 мл/мин, 220 нм, 30°C, элюент: EtOH/н-гептан/ДЭА, 10/90/0,1): ВУ 2,11 мин, ЭИ 99,6%;

52,7 г трет-бутил-(1S)-5-[(1S)-2,2-дифтор-1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата a26-S,S.

Выход: 51%.

ЖХМС (ЭР+): 272,0 (M-tBu+H)<sup>+</sup>.

Хиральный анализ (ЖХ, OD, 150×4,6 мм, 1,5 мл/мин, 220 нм, 30°C, элюент: EtOH/н-гептан/ДЭА, 10/90/0,1): ВУ 4,27 мин, ЭИ 99,7%.

2.2.3. Синтез (1R)-2,2-дифтор-1-[(1S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]этанолгидрохлорида a27-R,S и (1S)-2,2-дифтор-1-[(1S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]этанолгидрохлорида a27-S,S.

К раствору трет-бутил-(1S)-5-[(1R)-2,2-дифтор-1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата a26-S,R (50 г, 152,7 ммоль) в 1,4-диоксане (500 мл) при 0°C по каплям добавляли 4н. раствор HCl в диоксане (100 мл, 400 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем концентрировали в вакууме. Полученный осадок отфильтровывали и сушили в вакууме и получали 34 г (111)-2,2-дифтор-1-[(1S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]этанолгидрохлорида a27-R,S, который непосредственно использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

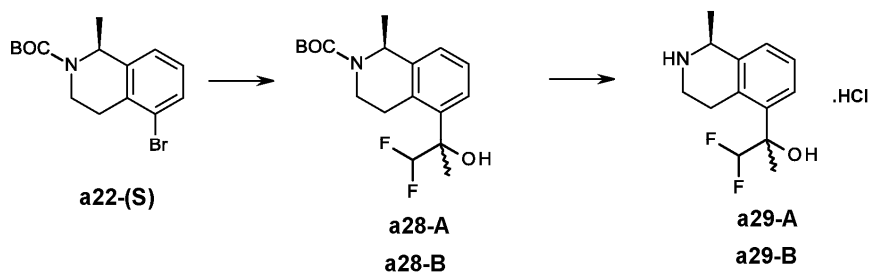
Выход (неочищенного соединения): количественный. ЖХМС (ЭР+): 228,0 (M+H)<sup>+</sup>.

(1S)-2,2-Дифтор-1-[(1S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]этанолгидрохлорид a27-S,S.

Соединение a27-S,S можно синтезировать по такой же методике с использованием в качестве исходного вещества трет-бутил-(1S)-5-[(1S)-2,2-дифтор-1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата a26-S,S.

Выход (неочищенного соединения): количественный. ЖХМС (ЭР+): 228,0 (M+H)<sup>+</sup>.

В.3. Синтез 1,1-дифтор-2-[(1S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]пропан-2-олгидрохлорида, изомеры a29-A и a29-B



2.3.1. Синтез трет-бутил-(1S)-5-(2,2-дифтор-1-гидрокси-1-метилэтил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата, изомеры a28-A и a28-B.

трет-Бутил-(1S)-5-бром-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилат a22-(S) (1 г, 3,066 ммоль) при -78°C растворяли в ТГФ (20 мл). По каплям добавляли nBuLi (2,7M, 2,3 мл, 6,1 ммоль), затем 1,1-дифторацетон (766 мкл, 9,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем реакцию останавливали водой и смесь дважды экстрагировали с помощью ДХМ. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, стандартная ЖХ) и получали 286 мг рацемата трет-бутил-(1S)-5-(2,2-дифтор-1-гидрокси-1-метилэтил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата a28 (выход: 27%, ЖХМС (ЭР+): 242 (M-tBu+H)<sup>+</sup>/286 (M+H)<sup>+</sup>).

Хиральное разделение (ЖХ, Chiralpak IC, 76×380 мм, 200 мл/мин, 220 нм, 30°C, элюент: 10% iPrOH в гептане) 2,5 г неочищенного рацемата a28 давало

1,6 г трет-бутил-(1S)-5-(2,2-дифтор-1-гидрокси-1-метилэтил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата, изомер А, a28-A.

Хиральный анализ (ЖХ, IC, 150×4,6 мм, 1,5 мл/мин, 220 нм, 30°C, элюент: iPrOH/н-гептан/ДЭА, 10/90/0,1): ВУ 2,83 мин, ЭИ 100%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,21 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,12 (td, J = 7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,05 (dd, J = 7,5, 2,4 Гц, 1H), 5,91 (t, J = 55,3 Гц, 1H), 5,03 (d, J = 38,5 Гц, 1H), 3,81-3,29 (m, 2H), 3,19 (s, 2H), 2,20 (s, 1H), 1,67 (d, J = 1,7 Гц, 3H), 1,42 (d, J = 2,0 Гц, 9H), 1,36 (d, J = 6,8 Гц, 3H);

900 мг трет-бутил-(1S)-5-(2,2-дифтор-1-гидрокси-1-метилэтил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата, изомер В, a28-B.

Хиральный анализ (ЖХ, IC, 150×4,6 мм, 1,5 мл/мин, 220 нм, 30°C, элюент: iPrOH/н-гептан/ДЭА, 10/90/0,1): ВУ 4,97 мин, ЭИ 100%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,19 (s, 2H), 7,12 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,05 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 5,94 (d, J = 55,5 Гц, 1H), 5,05 (d, J = 49,1 Гц, 1H), 3,68 (d, J = 67,1 Гц, 1H), 3,47-3,17 (m, 2H), 3,07 (s, 1H), 2,22 (s, 1H), 1,65 (d, J = 1,7 Гц, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,37 (d, J = 6,8 Гц, 3H).

2.3.2. Синтез 1,1-дифтор-2-[(1S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]пропан-2-олгидрохлорида, изомеры а29-А и а29-В.

К раствору трет-бутил-(1S)-5-[(2,2-дифтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-карбоксилата, изомер А, а28-А (948 мг, 2,78 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) при 0°C по каплям добавляли 4н. раствор HCl в диоксане (7 мл, 28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 36 ч, затем концентрировали в вакууме и получали 760 мг 1,1-дифтор-2-[(1S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]пропан-2-олгидрохлорида, изомер А, а29-А в виде белого твердого вещества.

Выход (неочищенного соединения): количественный.

ЖХМС (ЭР+): 242,0 (M+H)<sup>+</sup>.

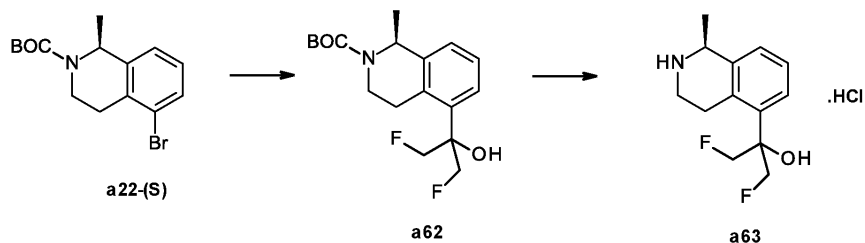
1,1-Дифтор-2-[(1S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]пропан-2-олгидрохлорид, изомер В, а29-В.

Соединение а29-В можно синтезировать по такой же методике с использованием в качестве исходного вещества трет-бутил-(1S)-5-[(2,2-дифтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-карбоксилата, изомер В, а28-В.

Выход (неочищенного соединения): количественный.

ЖХМС (ЭР+): 242,0 (M+H)<sup>+</sup>.

В.4. Синтез 1,3-дифтор-2-[(1S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]пропан-2-олгидрохлорида а63



2.4.1. Синтез трет-бутил-(1S)-5-[2-фтор-1-(фторметил)-1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-карбоксилата а62.

трет-Бутил-(1S)-5-бром-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-карбоксилат а22-(S) (2 г, 6,131 ммоль) при -78°C растворяли в сухом тетрагидрофуране (30 мл). По каплям добавляли н-бутиллитий (7,66 мл, 12,3 ммоль) и смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин. Добавляли дифторацетон (1,35 мл, 18,4 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакцию останавливали 1н. водным раствором HCl (50 мл), затем смесь трижды экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, стандартная ЖХ) и получали 983 мг трет-бутил-(1S)-5-[2-фтор-1-(фторметил)-1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-карбоксилата а62 в виде желтого масла.

Выход: 47%.

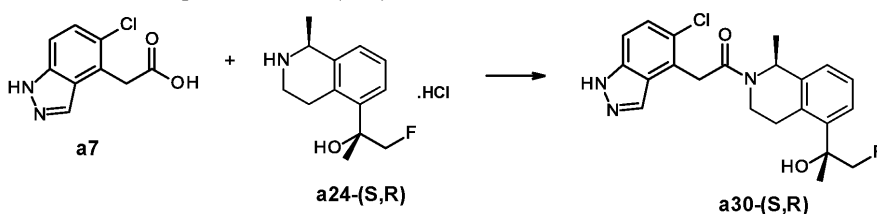
ЖХМС (ЭР+): 286,0 (M-tBu+H)<sup>+</sup>

#### Примеры

С. Синтез соединений формулы (I).

С.1. Методика.

А. Синтез 2-(хлор-1Н-индазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[2-фтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанона а30-(S,R)



(1R)-1-Фтор-2-[(1S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]пропан-2-олгидрохлорид а24-(R,S) (100 мг, 0,38 ммоль) и 2-(5-хлор-1Н-индазол-4-ил)уксусную кислоту а7 (81 мг, 0,38 ммоль) при КТ растворяли в АЦН (4 мл), затем добавляли 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлорид (98 мг, 0,50 ммоль) и 1-гидроксибензотриазол гидрат (18 мг, 0,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 15 мин, затем охлаждали до 0°C, затем добавляли 4-метилморфолин (0,13 мл, 0,12 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем концентрировали в вакууме. Остаток нейтрализовывали водой и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой последовательно промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, 1н. водным раствором HCl и водой, затем сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме и получали 75 мг 2-(хлор-1Н-индазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1R)-2-

фтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанона а30-(S,R) в виде бесцветного масла.

Выход (неочищенного соединения): 47%.

ЖХМС (ЭР+): 416,0/418,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Приведенные ниже соединения можно синтезировать по методике, аналогичной методике А. Если исходные вещества имеются в продаже, то они идентифицированы с помощью их регистрационных номеров CAS.

| №         | Кислоты<br>II | Амины<br>III | Условия,<br>продолжительность | Условия проведения<br>очистки                                                        | Выход (%)            |
|-----------|---------------|--------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| а30-(S,S) | а7            | а24-(S,S)    | КТ, в течение ночи            | -                                                                                    | 48 (неочищенное)     |
| а31       | а7            | а27-R,S      | КТ, в течение ночи            | -                                                                                    | 38 (неочищенное)     |
| а32       | а7            | а27-S,S      | КТ, в течение ночи            | -                                                                                    | 45 (неочищенное)     |
| а33-A     | а7            | а29-A        | КТ, в течение ночи            | -                                                                                    | 100<br>(неочищенное) |
| а33-B     | а7            | а29-B        | КТ, в течение ночи            | -                                                                                    | 100<br>(неочищенное) |
| а34       | а10           | а27-R,S      | КТ, в течение ночи            | -                                                                                    | 44                   |
| а35       | а10           | а27-S,S      | КТ, в течение ночи            | -                                                                                    | 47                   |
| а36       | а10/а11       | а27-R,S      | КТ, в течение ночи            | ОФ-ЖХМС, щелочная среда                                                              | 20                   |
| а37       | а10/а11       | а27-S,S      | КТ, в течение ночи            | ОФ-ЖХМС, щелочная среда                                                              | 24                   |
| 1         | а18           | а27-S,S      | в течение 2 ч                 | ОФ-ЖХМС, щелочная среда,<br>затем НФ** с<br>использованием от 0 до 20%<br>MeOH в ДХМ | 3                    |
| 29        | а56b          | а24-S,S      | КТ, в течение ночи            | ОФ-ЖХМС, щелочная среда                                                              | 58                   |
| а76       | а56           | а27-S,S      | в течение 3 ч                 | ОФ-ЖХМС, щелочная среда                                                              | 55                   |

\* ОФ - обращенная фаза,

\* НФ - нормальная фаза.

2-(3,5-Дихлор-1Н-индазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1S)-2-фтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон а30-(S,S).

ЖХМС (ЭР+): 416,0/418,0 (M+H)<sup>+</sup>, чистота 89,5%.

2-(5-Хлор-1Н-индазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1R)-2,2-дифтор-1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон а31.

ЖХМС (ЭР+): 420,0/422,0 (M+H)<sup>+</sup>.

2-(5-Хлор-1Н-индазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1S)-2,2-дифтор-1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон а32.

ЖХМС (ЭР+): 420,0/422,0 (M+H)<sup>+</sup>.

2-(5-Хлор-1Н-индазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[2,2-дифтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон, изомер А, а33-A.

ЖХМС (ЭР+): 434,0/436,0 (M+H)<sup>+</sup>, чистота 94%.

2-(5-Хлор-1Н-индазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[2,2-дифтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон, изомер В, а33-B.

ЖХМС (ЭР+): 434,0/436,0 (M+H)<sup>+</sup>, чистота 94%.

2-(5-Хлор-2-метилиндазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1R)-2,2-дифтор-1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон а34.

ЖХМС (ЭР+): 434,0/436,0 (M+H)<sup>+</sup>.

2-(5-Хлор-2-метилиндазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1S)-2,2-дифтор-1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон а35.

ЖХМС (ЭР+): 434,0/436,0 (M+H)<sup>+</sup>.

2-(5-Хлор-1-метилиндазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1R)-2,2-дифтор-1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон а36.

ЖХМС (ЭР+): 434,0/436,0 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,11 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 7,57 (dd, J = 8,9, 2,5 Гц, 1H), 7,44-7,32 (m, 2H), 7,32-7,18 (m, 2H), 6,10 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,42 (dq, J = 13,8, 6,7 Гц, 1H), 4,41-4,23 (m, 1H), 4,20 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 4,20-4,06 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,61 (ddd, J = 14,0, 9,7, 4,9 Гц, 1H), 3,16-2,84 (m, 2H), 1,57 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 1,38 (d, J = 6,8 Гц, 2H).

2-(5-Хлор-1-метилиндазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1S)-2,2-дифтор-1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон а37.

ЖХМС (ЭР+): 434,0/436,0 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,10 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 8,8, 2,3 Гц, 1H), 7,45 -7,35 (m, 2H), 7,34 -7,18 (m, 2H), 6,21 - 6,11 (m, 0H), 6,12 (s, 1H), 6,04 (d, J = 4,3 Гц, 0H), 5,75 (s, 1H), 5,51 - 5,35 (m, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,36 - 4,09 (m, 3H), 4,03 (s, 3H), 3,55 (ddd, J = 14,1, 10,9, 4,0 Гц, 1H), 3,10 - 2,78 (m, 2H), 1,57 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 1,38 (d, J = 6,7 Гц, 2H).

2-(3,5-Дихлор-1,2-бензоксазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1S)-2,2-дифтор-1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанон 1.

ЖХМС (ЭР+): 455,0/457,0/459,0 (M+H)<sup>+</sup>, чистота 98,9%.

2-(3,5-Дихлорпиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1S)-2-фтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанон 29.

ЖХМС (ЭР+): 450,0/452,0/454,0 (M+H)<sup>+</sup>, чистота 95,5%.

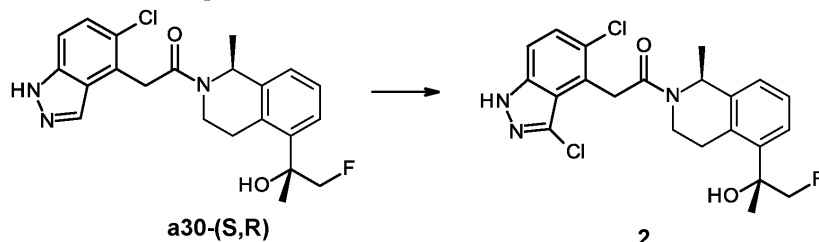
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,65 (dd, J = 7,4, 1,6 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,36-7,10 (m, 3H), 7,04 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 5,53-5,29 (m, 2H), 4,69-4,16 (m, 4H), 4,10-3,65 (m, 2H), 3,58-3,40 (m, 1H), 1,72-1,30 (m, 6H).

2-(5-Хлорпиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1S)-2,2-дифтор-1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанон а76.

ЖХМС (ЭР+): 420/422 (M+H)<sup>+</sup>.

С.2. Методика В.

Синтез 2-(3,5-дихлор-1H-индазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1R)-2-фтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанона 2



2-(5-Хлор-1H-индазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1R)-2-фтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанон а30-(S,R) (75 мг, 0,1803 ммоль) при КТ растворяли в ТГФ (2 мл) и добавляли NCS (30 мг, 0,2157 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (препаративная ЖХМС, щелочная среда) и получали 26 мг 2-(3,5-дихлор-1H-индазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1R)-2-фтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанона 2 в виде белого твердого вещества.

Выход: 32%.

ЖХМС (ЭР+): 450,0/452,0/454,0 (M+H)<sup>+</sup>, чистота 100%.

Приведенные ниже соединения можно синтезировать по методике, аналогичной методике В. Если исходные вещества имеются в продаже, то они идентифицированы с помощью их регистрационных номеров CAS.

| №   | Исходное вещество | Условия, продолжительность                                                | Условия проведения очистки         | Выход (%)        |
|-----|-------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------|
| 3   | а30-(S,S)         | КТ, в течение 4 ч, затем кипячение с обратным холодильником в течение 4 ч | препаративная ЖХМС, щелочная среда | 36               |
| 4   | а31               | КТ, в течение 4 ч                                                         | препаративная ЖХМС, щелочная среда | 19               |
| 5   | а32               | КТ, в течение 4 ч                                                         | препаративная ЖХМС, щелочная среда | 26               |
| 6   | а33-А             | КТ, в течение ночи                                                        | растирание с Et <sub>2</sub> O     | 99               |
| 7   | а33-В             | КТ, в течение ночи                                                        | растирание с Et <sub>2</sub> O     | 99               |
| 8   | а34               | КТ, в течение ночи                                                        | препаративная ЖХМС, щелочная среда | 34               |
| 9   | а35               | 70°C в течение 4 ч                                                        | препаративная ЖХМС, щелочная среда | 34               |
| 10  | а36               | 70°C в течение 4 ч                                                        | препаративная ЖХМС, щелочная среда | 29               |
| 11  | а37               | 70°C в течение 4 ч                                                        | препаративная ЖХМС, щелочная среда | 30               |
| а78 | а77               | КТ, в течение ночи                                                        | -                                  | 81 (неочищенное) |

2-(3,5-Дихлор-1H-индазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1S)-2-фтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанон 3.

ЖХМС (ЭР+): 450,0/452,0/454,0 (M+H)<sup>+</sup>, чистота 100%.

2-(3,5-Дихлор-1H-индазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1R)-2,2-дифтор-1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанон 4.

ЖХМС (ЭР+): 454,0/456,0/458,0 (M+H)<sup>+</sup>, чистота 100%.

2-(3,5-Дихлор-1Н-индазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1S)-2,2-дифтор-1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон 5.

ЖХМС (ЭР+): 454,0/456,0/458,0 (M+H)<sup>+</sup>, чистота 100%.

2-(3,5-Дихлор-1Н-индазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[2,2-дифтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон, изомер А, 6.

ЖХМС (ЭР+): 468,0/470,0/472,0 (M+H)<sup>+</sup>, чистота 96,4%.

2-(3,5-Дихлор-1Н-индазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[2,2-дифтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон, изомер В, 7.

ЖХМС (ЭР+): 468,0/470,0/472,0 (M+H)<sup>+</sup>, чистота 96,5%.

2-(3,5-Дихлор-2-метилиндазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1R)-2,2-дифтор-1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон 8.

ЖХМС (ЭР+): 468,0/470,0/472,0 (M+H)<sup>+</sup>, чистота 99,2%.

2-(3,5-Дихлор-2-метилиндазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1S)-2,2-дифтор-1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон 9.

ЖХМС (ЭР+): 468,0/470,0/472,0 (M+H)<sup>+</sup>, чистота 99,1%.

2-(3,5-Дихлор-1-метилиндазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1R)-2,2-дифтор-1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон 10.

ЖХМС (ЭР+): 468,0/470,0/472,0 (M+H)<sup>+</sup>, чистота 92,1%.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,55 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,53 - 7,34 (m, 1H), 7,34 - 7,19 (m, 3H), 6,11 (dd, J = 7,2, 5,1 Гц, 1H), 5,45 (dq, J = 13,6, 6,7 Гц, 1H), 4,98 (dd, J = 10,8, 5,6 Гц, 1H), 4,38 (dd, J = 18,6, 16,8 Гц, 1H), 4,28 - 4,15 (m, 1H), 4,08 (d, J = 2,6 Гц, 3H), 3,67 (ddd, J = 13,9, 9,7, 4,8 Гц, 1H), 3,20 - 2,94 (m, 2H), 1,63 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 1,39 (d, J = 6,8 Гц, 2H).

2-(3,5-Дихлор-1-метилиндазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1S)-2,2-дифтор-1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон 11.

ЖХМС (ЭР+): 468,0/470,0/472,0 (M+H)<sup>+</sup>, чистота 99,2%.

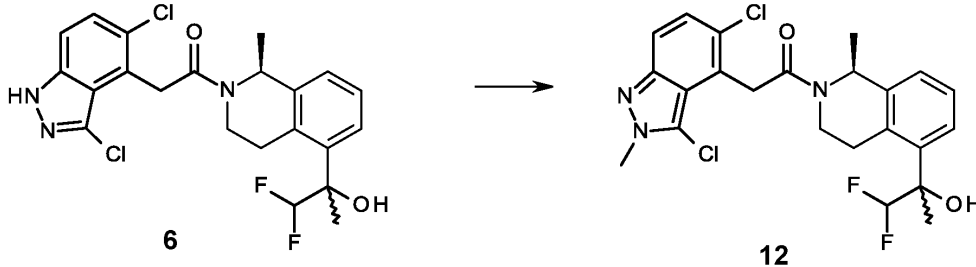
<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,55 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,42 (ddd, J = 9,3, 6,3, 2,7 Гц, 1H), 7,35 - 7,19 (m, 3H), 6,14 (s, 1H), 6,05 (t, J = 4,9 Гц, 0H), 5,45 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 5,01 (d, J = 11,5 Гц, 1H), 4,48-4,30 (m, 1H), 4,30 - 4,17 (m, 2H), 4,07 (d, J = 3,1 Гц, 3H), 3,61 (ddd, J = 14,1, 10,8, 4,2 Гц, 1H), 3,14 - 2,88 (m, 2H), 1,63 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 1,40 (d, J = 6,8 Гц, 2H).

2-(6-Бром-3,5-дихлорпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-(2,2-дифтор-1-гидрокси-1-метилэтил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон, изомер А, а78.

ЖХМС (ЭР+): 547,0/549,0/551,0 (M+H)<sup>+</sup>, чистота 92,7%.

С.3. Методика С.

Синтез 2-(3,5-дихлор-2-метилиндазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[2,2-дифтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1 Н-изохинолин-2-ил]этанола, изомер А, 12 и изомер В, 13



Триметиллоксонийтетрафторборат (33 мг, 0,21 ммоль) при КТ добавляли к раствору 2-(3,5-дихлор-1Н-индазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[2,2-дифтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанола, изомер А, 6 (100 мг, 0,21 ммоль) в ДХМ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем разбавляли с помощью ДХМ (5 мл) и промывали водой (2 мл). Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (препаративная ЖХМС, щелочная среда) и получали 30 мг 2-(3,5-дихлор-2-метилиндазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[2,2-дифтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанола, изомер А, 12 в виде белого твердого вещества.

Выход: 29%.

ЖХМС (ЭР+): 482,0/484,0/486,0 (M+H)<sup>+</sup>, чистота 89,4%.

2-(3,5-Дихлор-2-метилиндазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[2,2-дифтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон, изомер В, 13.

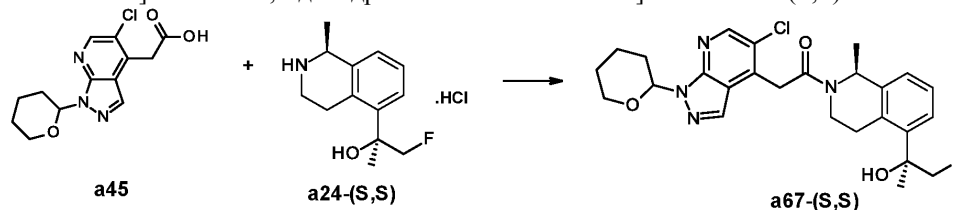
Соединение 13 можно синтезировать по такой же методике с использованием в качестве исходного вещества 2-(3,5-дихлор-1Н-индазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[2,2-дифтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанола, изомер В, 7.

Выход: 34%.

ЖХМС (ЭР+): 482,0/484,0/486,0 (M+H)<sup>+</sup>, чистота 96,1%.

## С.4. Методика А2.

Синтез 2-(5-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил)пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1S)-2-фтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанона а67-(S,S)



(1S)-1-Фтор-2-[(1S)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил]пропан-2-олгидрохлорид а24-(S,S) (645 мг, 2,45 ммоль), 2-(5-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил)пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)уксусную кислоту а45 (734 мг, 2,45 ммоль) и HBTU (1130 мг, 2,95 ммоль) при КТ растворяли в ДМФ (6 мл), затем добавляли ДИПЭА (982 мг, 7,366 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакцию останавливали водой и смесь дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой трижды промывали рассолом, затем сушили над  $MgSO_4$  и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием в качестве элюента от 40 до 100% EtOAc в гептане и получали 946 мг 2-(5-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил)пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1S)-2-фтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанона а67-(S,S).

Выход (неочищенного соединения): 77%.

ЖХМС (ЭР+): 501,2/503,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Приведенные ниже соединения можно синтезировать по методике, аналогичной методике А2. Если исходные вещества имеются в продаже, то они идентифицированы с помощью их регистрационных номеров CAS.

| №         | Кислоты<br>II | Амины<br>III | Условия,<br>продолжительность | Условия проведения очистки                                                              | Выход (%)      |
|-----------|---------------|--------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| a67-(S,R) | a45           | a24-(S,R)    | КТ, в течение 2 ч             | НФ с использованием от 0 до 15% MeOH в ДХМ                                              | 95             |
| a68-A     | a45           | a29-A        | КТ, в течение 2 ч             | НФ с использованием от 40 до 100% EtOAc в гептане                                       | 96             |
| a68-B     | a45           | a29-B        | КТ, в течение 2 ч             | НФ с использованием от 40 до 100% EtOAc в гептане                                       | 88             |
| a69       | a45           | a63          | КТ, в течение 2 ч             | НФ с использованием от 40 до 100% EtOAc в гептане                                       | 85             |
| a70-(S,R) | a48           | a24-(S,R)    | КТ, в течение 2 ч             | НФ с использованием от 40 до 100% EtOAc в гептане, затем стандартная ЖХ, щелочная среда | количественный |
| a70-(S,S) | a48           | a24-(S,S)    | КТ, в течение 2 ч             | НФ с использованием от 40 до 100% EtOAc в гептане                                       | количественный |
| a71-A     | a48           | a29-A        | КТ, в течение 2 ч             | НФ с использованием от 40 до 100% EtOAc в гептане                                       | 74             |
| a71-B     | a48           | a29-B        | КТ, в течение 2 ч             | НФ с использованием от 40 до 100% EtOAc в гептане                                       | 73             |
| a72       | a48           | a63          | КТ, в течение 2 ч             | НФ с использованием от 40 до 100% EtOAc в гептане                                       | 77             |
| a73-(S,R) | a11           | a24-(S,R)    | КТ, в течение 2 ч             | НФ с использованием от 40 до 100% EtOAc в гептане                                       | 80             |
| a73-(S,S) | a11           | a24-(S,S)    | КТ, в течение 2 ч             | НФ с использованием от 40 до 100% EtOAc в гептане                                       | 83             |
| a74-A     | a11           | a29-A        | КТ, в течение 2 ч             | препаративная ЖХМС, щелочная среда                                                      | 71             |
| a74-B     | a11           | a29-B        | КТ, в течение 2 ч             | препаративная ЖХМС, щелочная среда                                                      | 56             |
| a75       | a11           | a63          | КТ, в течение 2 ч             | препаративная ЖХМС, щелочная среда                                                      | 71             |
| a77       | a61           | a29-A        | КТ, в течение ночи            | -                                                                                       | 97             |

2-(5-Хлор-1-тетрагидропиран-2-ил)пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1R)-2-фтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанон а67-(S,R).

ЖХМС (ЭР+): 501,1/503,1 (M+H)<sup>+</sup>.

2-(5-Хлор-1-тетрагидропиран-2-ил)пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-(2,2-дифтор-1-гидрокси-1-метилэтил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанон, изомер А, а68-A.

ЖХМС (ЭР+): 519,1/521,1 (M+H)<sup>+</sup>.

2-(5-Хлор-1-тетрагидропиран-2-ил)пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-(2,2-дифтор-1-гидрокси-1-метилэтил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанон, изомер В, а68-B.

ЖХМС (ЭР+): 519,1/521,1 (M+H)<sup>+</sup>.

2-(5-Хлор-1-тетрагидропиран-2-ил)пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-[2-фтор-1-(фторметил)-1-

гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанон а69.

ЖХМС (ЭР+): 519,1/521,1 (M+H)<sup>+</sup>.

2-(5-Хлор-1-метилпиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-((1R)-2-фтор-1-гидрокси-1-метилэтил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанон а70-(S,R).

ЖХМС (ЭР+): 431,1/433,1 (M+H)<sup>+</sup>.

2-(5-Хлор-1-метилпиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-((1S)-2-фтор-1-гидрокси-1-метилэтил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанон а70-(S,S).

ЖХМС (ЭР+): 431,1/433,1 (M+H)<sup>+</sup>.

2-(5-Хлор-1-метилпиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-(2,2-дифтор-1-гидрокси-1-метилэтил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанон, изомер А, а71-А.

ЖХМС (ЭР+): 449,1/451,1 (M+H)<sup>+</sup>.

2-(5-Хлор-1-метилпиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-(2,2-дифтор-1-гидрокси-1-метилэтил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанон, изомер В, а71-В.

ЖХМС (ЭР+): 449,1/451,1 (M+H)<sup>+</sup>.

2-(5-Хлор-1-метилпиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-[2-фтор-1-(фторметил)-1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанон а72.

ЖХМС (ЭР+): 449,1/451,1 (M+H)<sup>+</sup>.

2-(5-Хлор-1-метилиндазол-4-ил)-1-[(1S)-5-((1R)-2-фтор-1-гидрокси-1-метилэтил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанон а73-(S,R).

ЖХМС (ЭР+): 430,1/432,1 (M+H)<sup>+</sup>.

2-(5-Хлор-1-метилиндазол-4-ил)-1-[(1S)-5-((1S)-2-фтор-1-гидрокси-1-метилэтил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанон а73-(S,S).

ЖХМС (ЭР+): 430,1/432,1 (M+H)<sup>+</sup>.

2-(5-Хлор-1-метилиндазол-4-ил)-1-[(1S)-5-((2,2-дифтор-1-гидрокси-1-метилэтил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанон, изомер А, а74-А.

ЖХМС (ЭР+): 448,0/450,0 (M+H)<sup>+</sup>.

2-(5-Хлор-1-метилиндазол-4-ил)-1-[(1S)-5-((2,2-дифтор-1-гидрокси-1-метилэтил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанон, изомер В, а74-В.

ЖХМС (ЭР+): 448,0/450,0 (M+H)<sup>+</sup>.

2-(5-Хлор-1-метилиндазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[2-фтор-1-(фторметил)-1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанон а75.

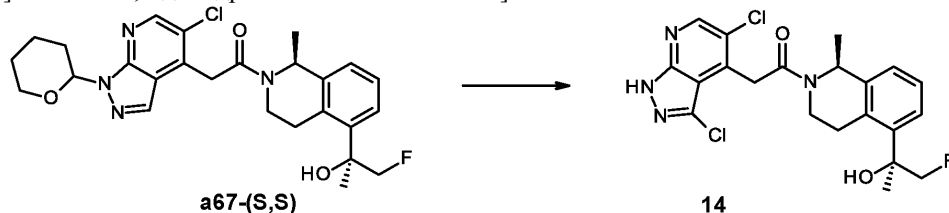
ЖХМС (ЭР+): 448,0/450,0 (M+H)<sup>+</sup>.

2-(6-Бром-5-хлорпиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-(2,2-дифтор-1-гидрокси-1-метилэтил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанон, изомер А, а77.

ЖХМС (ЭР+): 512,0/514,0/516,0 (M+H)<sup>+</sup>.

#### С.5. Методика В2.

Синтез 2-(3,5-дихлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1S)-2-фтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанона 14



Стадия 1. Смесь 2-(5-хлор-1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1S)-2-фтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанона а67-(S,S) (916 мг, 1,83 ммоль), трихлоризотиоциануровой кислоты (140 мг, 0,6 ммоль) и цеолита Y (водородная форма, 5 мг) в АЦН (12 мл) перемешивали при 65°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. Смесь растворяли в 4н. растворе HCl в диоксане. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч, затем нейтрализовывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и дважды экстрагировали с помощью ДХМ. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме.

Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием в качестве элюента от 40 до 100% EtOAc в гептане, затем с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, стандартная ЖХ) и получали 380 мг 2-(3,5-дихлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1S)-2-фтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанона 14.

Выход: 44,7% (за 2 стадии).

ЖХМС (ЭР+): 451,2/453,2/455,2 (M+H)<sup>+</sup>, чистота 98,5%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14,13 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,36 - 7,11 (m, 4H), 5,48 (m, 1H), 5,43 - 5,28 (m, 1H), 4,69 - 4,27 (m, 4H), 4,04 - 3,70 (m, 2H), 3,56 - 3,36 (m, 1H), 3,30 - 3,08 (m, 1H), 1,62 (d, J = 6,6 Гц,

1H), 1,53 (dd, J = 9,4, 2,3 Гц, 3H), 1,37 (d, J = 6,7 Гц, 2H).

Приведенные ниже соединения можно синтезировать по методике, аналогичной методике В2. Если исходные вещества имеются в продаже, то они идентифицированы с помощью их регистрационных номеров CAS.

| №  | Исходное вещество | Условия проведения очистки                         | Выход (%)      |
|----|-------------------|----------------------------------------------------|----------------|
| 15 | a67-(S,R)         | ОФ-ЖХМС, щелочная среда                            | количественный |
| 16 | a68-A             | НФ с использованием от 40 до 100% EtOAc в гексанах | 28             |
| 17 | a68-B             | НФ с использованием от 40 до 100% EtOAc в гексанах | 33             |
| 18 | a69               | НФ с использованием от 40 до 100% EtOAc в гексанах | 32             |

2-(3,5-Дихлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1R)-2-фтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанон 15.

ЖХМС (ЭР+): 451,2/453,2/455,2 (M+H)<sup>+</sup>, чистота 97,7%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 14,11 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,37 - 7,12 (m, 3H), 5,55 - 5,21 (m, 2H), 4,81 - 4,23 (m, 4H), 4,01 - 3,74 (m, 2H), 3,61 - 3,33 (m, 1H), 1,69 - 1,48 (m, 3H), 1,46 - 1,11 (m, 3H).

2-(3,5-Дихлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-[2,2-дифтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанон, изомер А, 16.

ЖХМС (ЭР+): 469,0/471,0/473,0 (M+H)<sup>+</sup>, чистота 95,6%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 14,11 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,37 - 7,13 (m, 3H), 6,20 (td, J = 55,7, 8,5 Гц, 1H), 5,89 (d, J = 24,1 Гц, 1H), 5,40 (dq, J = 29,1, 6,6 Гц, 1H), 4,63 - 4,26 (m, 2H), 4,08 - 3,85 (m, 1H), 3,76 (ddd, J = 12,6, 8,4, 4,1 Гц, 1H), 3,62 - 3,39 (m, 1H), 3,25 - 3,15 (m, 1H), 1,69 - 1,56 (m, 4H), 1,39 (d, J = 6,7 Гц, 2H).

2-(3,5-Дихлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-[2,2-дифтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанон, изомер А, 17.

ЖХМС (ЭР+): 469,0/471,0/473,0 (M+H)<sup>+</sup>, чистота 95,4%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 14,11 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,38-7,16 (m, 3H), 6,21 (t, J = 55,7 Гц, 1H), 5,93 (d, J = 19,7 Гц, 1H), 5,39 (dq, J = 35,9, 6,7 Гц, 1H), 4,64 - 4,24 (m, 2H), 3,95 - 3,76 (m, 2H), 3,54 (dt, J = 16,7, 5,8 Гц, 1H), 3,41 (ddt, J = 26,8, 14,7, 5,7 Гц, 1H), 1,61 (q, J = 3,7 Гц, 4H), 1,36 (d, J = 6,7 Гц, 2H).

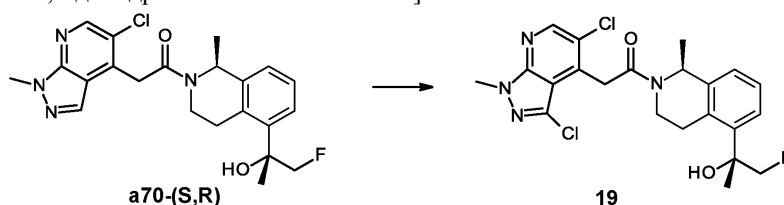
2-(3,5-Дихлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-[2-фтор-1-(фторметил)-1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанон 18.

ЖХМС (ЭР+): 469,0/471,0/473,0 (M+H)<sup>+</sup>, чистота 95,2%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 14,11 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,41 - 7,13 (m, 3H), 6,01 (d, J = 21,0 Гц, 1H), 5,40 (dq, J = 31,3, 6,7 Гц, 1H), 4,88 - 4,26 (m, 6H), 4,07 - 3,73 (m, 2H), 3,56 - 3,33 (m, 1H), 1,50 (dd, J = 100,4, 6,6 Гц, 3H), 6,6 Гц, 3H).

С.6. Методика В3.

Синтез 2-(3,5-дихлор-1-метилпиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-((1R)-2-фтор-1-гидрокси-1-метилэтил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанона 19



Смесь 2-(5-хлор-1-метилпиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-((1R)-2-фтор-1-гидрокси-1-метилэтил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанона a70-(S,R) (229 мг, 0,53 ммоль), трихлороциануровой кислоты (41 мг, 0,17 ммоль) и цеолита Y (водородная форма 5 мг) в АЦН (6 мл) перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием в качестве элюента от 0 до 5% MeOH в ДХМ, затем с помощью хроматографии с обращенной фазой (щелочная среда, стандартная ЖХ) и получали 75 мг 2-(3,5-дихлор-1-метилпиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-((1R)-2-фтор-1-гидрокси-1-метилэтил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанона 19.

Выход: 30%.

ЖХМС (ЭР+): 465,0/467,0/469,0 (M+H)<sup>+</sup>, чистота 98%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,66 (s, 1H), 7,37 - 7,13 (m, 3H), 5,54 - 5,27 (m, 2H), 4,87 - 4,25 (m, 5H), 4,03 (s, 3H), 3,99 - 3,76 (m, 1H), 3,51 (tt, J = 17,0, 6,0 Гц, 1H), 3,27 - 3,12 (m, 1H), 1,68 - 1,47 (m, 3H), 1,37 (dd, J = 6,8, 2,1 Гц, 2H).

Приведенные ниже соединения можно синтезировать по методике, аналогичной методике В3. Если исходные вещества имеются в продаже, то они идентифицированы с помощью их регистрационных номеров CAS.

| №  | Исходное вещество | Условия, продолжительность | Условия проведения очистки         | Выход (%) |
|----|-------------------|----------------------------|------------------------------------|-----------|
| 20 | a70-(S,S)         | 60°C, в течение 2 ч        | препаративная ЖХМС, щелочная среда | 45        |
| 21 | a71-A             | 60°C, в течение 2 ч        | препаративная ЖХМС, щелочная среда | 61        |
| 22 | a71-B             | 60°C, в течение 2 ч        | препаративная ЖХМС, щелочная среда | 20        |
| 23 | a72               | 60°C, в течение 2 ч        | препаративная ЖХМС, щелочная среда | 48        |
| 24 | a73-(S,R)         | 60°C, в течение 3 ч        | препаративная ЖХМС, щелочная среда | 69        |
| 25 | a73-(S,S)         | 60°C, в течение 3 ч        | препаративная ЖХМС, щелочная среда | 55        |
| 26 | a74-A             | 60°C, в течение 2 ч        | препаративная ЖХМС, щелочная среда | 72        |
| 27 | a74-B             | 60°C, в течение 1 ч        | препаративная ЖХМС, щелочная среда | 63        |
| 28 | a75               | 60°C, в течение 3 ч        | препаративная ЖХМС, щелочная среда | 83        |
| 30 | a76               | КТ, в течение ночи         | препаративная ЖХМС, щелочная среда | 52        |

2-(3,5-Дихлор-1-метилпиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-((1S)-2-фтор-1-гидрокси-1-метилэтил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон 20.

ЖХМС (ЭР+): 465,0/467,0/469,0 (M+H)<sup>+</sup>, чистота 92,7%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,66 (s, 1H), 7,39-7,11 (m, 3H), 5,51 - 5,28 (m, 2H), 4,66 - 4,28 (m, 4H), 4,03 (s, 3H), 3,79 (ddd, J = 12,5, 7,8, 4,3 Гц, 1H), 3,56 - 3,33 (m, 2H), 3,28 - 3,05 (m, 1H), 1,70 - 1,48 (m, 4H), 1,37 (d, J = 6,7 Гц, 2H).

2-(3,5-Дихлор-1-метилпиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-[2,2-дифтор-1-гидрокси-1-метил-этил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон, изомер А, 21.

ЖХМС (ЭР+): 483,0/485,0/487,0 (M+H)<sup>+</sup>, чистота 98,2%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,66 (s, 1H), 7,43 - 7,08 (m, 3H), 6,21 (t, J = 55,7 Гц, 1H), 5,93 (d, J = 19,6 Гц, 1H), 5,38 (dq, J = 37,2, 6,7 Гц, 1H), 4,67 - 4,25 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,97 - 3,75 (m, 2H), 3,54 (dt, J = 16,8, 5,8 Гц, 1H), 3,38 (dt, J = 15,8, 5,6 Гц, 1H), 1,61 (q, J = 3,4 Гц, 4H), 1,36 (d, J = 6,7 Гц, 2H).

2-(3,5-Дихлор-1-метилпиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-[2,2-дифтор-1-гидрокси-1-метил-этил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон, изомер В, 22.

ЖХМС (ЭР+): 483,0/485,0/487,0 (M+H)<sup>+</sup>, чистота 100%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,66 (s, 1H), 7,35 - 7,15 (m, 3H), 6,20 (td, J = 55,8, 8,5 Гц, 1H), 5,89 (d, J = 22,9 Гц, 1H), 5,40 (dq, J = 30,5, 6,7 Гц, 1H), 4,63 - 4,26 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,92 (dt, J = 12,1, 5,8 Гц, 1H), 3,76 (ddd, J = 12,7, 8,4, 4,1 Гц, 1H), 3,58 - 3,44 (m, 1H), 3,28 - 3,16 (m, 1H), 1,68 - 1,55 (m, 4H), 1,38 (d, J = 6,7 Гц, 2H).

2-(3,5-Дихлор-1-метилпиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-[2-фтор-1-(фторметил)-1-гидрокси-этил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон 23.

ЖХМС (ЭР+): 483,0/485,0/487,0 (M+H)<sup>+</sup>, чистота 90,5%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,66 (s, 1H), 7,36 - 7,17 (m, 3H), 6,01 (d, J = 20,9 Гц, 1H), 5,49 - 5,27 (m, 1H), 4,87 - 4,27 (m, 7H), 4,03 (s, 3H), 3,99 - 3,34 (m, 2H), 3,26 - 3,08 (m, 1H), 1,50 (dd, J = 100,7, 6,7 Гц, 3H).

2-(3,5-Дихлор-1-метилиндазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1R)-2-фтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон 24.

ЖХМС (ЭР+): 464,2/466,2/468,2 (M+H)<sup>+</sup>, чистота 97,6%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,65 (dd, J = 9,0, 1,6 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,40 - 7,10 (m, 3H), 5,62 - 5,27 (m, 2H), 4,87 - 4,19 (m, 4H), 4,01 (s, 3H), 3,98 - 3,72 (m, 1H), 3,49 (tdd, J = 17,7, 8,4, 5,8 Гц, 1H), 3,27 - 3,09 (m, 1H), 1,61 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 1,59 - 1,48 (m, 3H), 1,36 (dd, J = 6,8, 2,0 Гц, 2H).

2-(3,5-Дихлор-1-метилиндазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1S)-2-фтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон 25.

ЖХМС (ЭР+): 464,2/466,2/468,2 (M+H)<sup>+</sup>, чистота 93,1%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,65 (dd, J = 9,1, 1,3 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,36 - 7,11 (m, 3H), 5,46 (d, J = 20,9 Гц, 1H), 5,35 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 4,69 - 4,23 (m, 4H), 4,01 (s, 3H), 3,97 - 3,70 (m, 1H), 3,54 - 3,33 (m, 1H), 3,30 - 3,08 (m, 1H), 1,61 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 1,53 (dd, J = 11,8, 2,3 Гц, 3H), 1,36 (d, J = 6,8 Гц, 2H).

2-(3,5-Дихлор-1-метилиндазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[2,2-дифтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон, изомер А, 26.

ЖХМС (ЭР+): 482,0/484,0/486,0 (M+H)<sup>+</sup>, чистота 100%.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  7,65 (dd,  $J = 9,1, 1,6$  Гц, 1H), 7,50 (d,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 7,40 - 7,12 (m, 3H), 6,21 (t,  $J = 55,7$  Гц, 1H), 5,92 (d,  $J = 19,4$  Гц, 1H), 5,39 (dq,  $J = 38,7, 6,6$  Гц, 1H), 4,59 - 4,19 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,95 - 3,33 (m, 3H), 1,61 (d,  $J = 6,3$  Гц, 4H), 1,35 (d,  $J = 6,7$  Гц, 2H).

2-(3,5-Дихлор-1-метилиндазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[2,2-дифтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанон, изомер В, 27.

ЖХМС (ЭР+): 482,0/484,0/486,0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , чистота 100%.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  7,65 (dd,  $J = 9,1, 1,4$  Гц, 1H), 7,50 (d,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 7,34 - 7,15 (m, 3H), 6,20 (td,  $J = 55,8, 7,7$  Гц, 1H), 5,89 (d,  $J = 23,6$  Гц, 1H), 5,41 (dq,  $J = 31,6, 6,6$  Гц, 1H), 4,55 - 4,22 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,93 (dt,  $J = 11,9, 5,6$  Гц, 1H), 3,74 (ddd,  $J = 12,7, 8,4, 4,0$  Гц, 1H), 3,57 - 3,39 (m, 1H), 3,29 - 3,15 (m, 1H), 1,60 (d,  $J = 9,2$  Гц, 3H), 1,38 (d,  $J = 6,7$  Гц, 2H).

2-(3,5-Дихлор-1-метилиндазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[2-фтор-1-(фторметил)-1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанон 28.

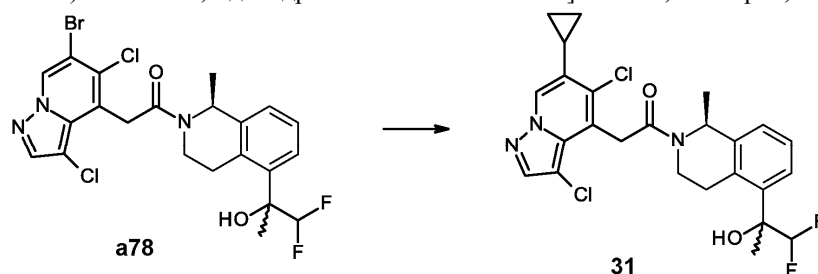
ЖХМС (ЭР+): 482,0/484,0/486,0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , чистота 100%.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  7,65 (dd,  $J = 9,0, 1,6$  Гц, 1H), 7,50 (d,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 7,39 - 7,14 (m, 3H), 5,40 (dq,  $J = 34,8, 6,7$  Гц, 1H), 4,90 - 4,21 (m, 6H), 4,01 (s, 3H), 3,98 - 3,40 (m, 2H), 3,28 - 3,07 (m, 1H), 1,62 (d,  $J = 6,6$  Гц, 1H), 1,54 (s, 1H), 1,37 (d,  $J = 6,8$  Гц, 2H).

2-(3,5-Дихлорпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1S)-2,2-дифтор-1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанон 30.

ЖХМС (ЭР+): 454,0/456,0/458,0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , чистота 100%.

С.7. Синтез 2-(3,5-дихлор-6-циклопропилпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-(2,2-дифтор-1-гидрокси-1-метилэтил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанона, изомер А, 31

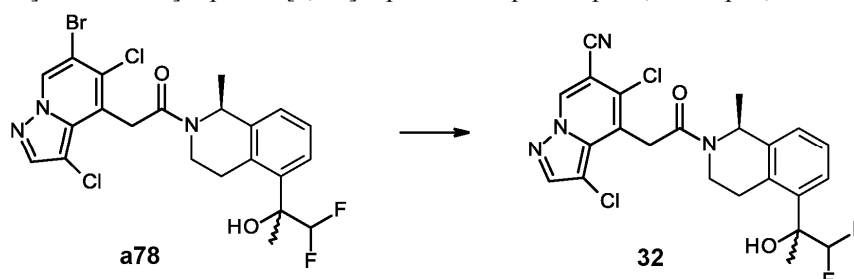


К раствору 2-(6-бром-3,5-дихлорпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-(2,2-дифтор-1-гидрокси-1-метилэтил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанона, изомер А, а78 (80 мг, 0,15 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли  $\text{CS}_2\text{CO}_3$  (95 мг, 0,29 ммоль), воду (0,2 мл, 10 ммоль) и тетра-кис(трифенилфосфин)палладий(0) (17 мг, 0,0146 ммоль). К этой реакционной смеси добавляли циклопропилбороновую кислоту (264 мг, 2,92 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (препаративная ЖХМС, щелочная среда) и получали 35 мг 2-(3,5-дихлор-6-циклопропилпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-(2,2-дифтор-1-гидрокси-1-метилэтил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанона, изомер А, 31 в виде твердого вещества.

Выход: 47%.

ЖХМС (ЭР+): 508,0/510,0/512,0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , чистота 100%.

С.8. Синтез 3,5-дихлор-4-[2-[(1S)-5-(2,2-дифтор-1-гидрокси-1-метилэтил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]-2-оксоэтил]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонитрила, изомер А, 32



Смесь 2-(6-бром-3,5-дихлорпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-(2,2-дифтор-1-гидрокси-1-метилэтил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанона, изомер А, а78 (100 мг, 0,18 ммоль) и цианида меди(II) (33 мг, 0,37 ммоль) в 1-метил-2-пирролидиноне (1,8 мл) нагревали микроволновым излучением при 195°C в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли рассол. Органический слой дважды экстрагировали с помощью EtOAc, сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием от 2 до 5% смеси  $\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  (9:1) в ДХМ, затем с помощью хроматографии с обращенной фазой (препаративная ЖХМС, щелочная среда) и получали 8 мг 3,5-дихлор-4-[2-[(1S)-5-(2,2-дифтор-1-гидрокси-1-метилэтил)-1-метил-3,4-дигидро-1H-

изохинолин-2-ил]-2-оксоэтил]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонитрила, изомер А, 32 в виде бесцветного лакообразного вещества.

Выход: 9%.

ЖХМС (ЭР+): 493,0/495,0/497,0 (M+H)<sup>+</sup>, чистота 89,5%.

D. Исследование цАМФ с помощью ОФРВ.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, не активируют допаминовый рецептор D1 непосредственно, а усиливают воздействие агонистов D1 или эндогенного лиганда на допаминовые рецепторы D1 по аллостерическому механизму, поэтому они являются позитивными аллостерическими модуляторами D1 (ПАМ D1).

Дофамин и другие агонисты D1 сами непосредственно активируют допаминовый рецептор D1.

С помощью настоящего исследования можно изучить воздействие соединений примеров при отсутствии допамина ("исследование активации") и воздействие соединений примеров в присутствии допамина ("исследование увеличения активности") соответственно.

В исследовании активации определяли стимулирование продуцирования циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) при исследовании с помощью ОФРВ, максимальное увеличение количества цАМФ обеспечивали путем увеличения концентраций эндогенного агониста, допамина, и его определяли как активацию, составляющую 100%. По данным исследования соединения примеров не оказывают существенного прямого подобного агонистическому воздействию, поскольку они обеспечивали активацию, составляющую менее 20% (от максимального ответа на дофамин) при концентрации, равной 10 мкМ.

В исследовании увеличения активности определяли способность соединений увеличивать количество цАМФ, продуцируемого при низкой пороговой концентрации допамина. Такую концентрацию допамина ( $[EC_{20}]$ ) использовали, чтобы обеспечить стимулирование, составляющее 20% от максимального ответа (100%), полученного при увеличивающейся концентрации допамина. Для определения этого увеличения соединения при увеличивающихся концентрациях инкубировали с дофамином  $[EC_{20}]$  и увеличение определяли, как увеличение продуцирования цАМФ. Значение  $pEC_{50}$  соединения равно  $-\log_{10}$  концентрации соединения, которая обеспечивает увеличение концентрации цАМФ на 50%, и  $E_{отн}$  обозначает относительную эффективность, определенную, как выраженное в % максимальное значение увеличения активности, обеспечиваемое соединением, по сравнению с максимальным ответом, полученным при увеличивающихся концентрациях допамина ( $E_{отн}$ , равное 1, максимальный ответ на дофамин).

Конкретные условия, при которых исследовали соединения, приведены ниже в настоящем изобретении.

Методики с использованием культуры клеток, экспрессирующих D1.

Клетки выращивали при 37°C в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO<sub>2</sub>. Клетки выращивали в среде DMEM-F12+GlutaMAX™-I (GIBCO®, Invitrogen, Merelbeke, Belgium), содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки (BioWhittaker, Lonza, Verviers, Belgium), 400 мкг/мл генетина (GIBCO®), 100 МЕ/мл пенициллина (МЕ - международные единицы) и 100 МЕ/мл стрептомицина (раствор Pen-Strep, BioWhittaker®). Использовали фибробласты мышей LMTk (Ltk-), экспрессирующие допаминовый рецептор D1 (BioSignal Inc, Montreal, Canada, в настоящее время Perkin Elmer), установлено, что они эффективно связываются и дают устойчивые функциональные реакции (Watts et al., 1995).

Исследование цАМФ.

Исследование изменения концентрации внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) определяли с использованием набора для динамического исследования цАМФ с помощью ОФРВ, выпускающегося фирмой CisBio (Codolet, France). В исследовании использовали методику однородной флуоресценции с разрешением по времени и оно основано на определении конкурентности между нативным цАМФ, продуцируемым клетками, и цАМФ, меченным с помощью красителя d2. Связывание метки определяли с использованием антител к цАМФ, меченных криптатом. Воздействие только соединения (агонизм) определяли путем проведения исследования при отсутствии допамина, тогда как воздействие соединения, как позитивного аллостерического модулятора (ПАМ), определяли в присутствии допамина, при концентрации, равной  $EC_{20}$ . Клетки (20000 клеток/лунка) инкубировали в 384-луночных планшетах при комнатной температуре в течение 1 ч при конечном объеме в HBSS (сбалансированный солевой раствор Хенкса) (Lonza, содержащий кальций, магний и 20 мМ буфера HEPES, pH 7,4), равном 20 мкл, содержащих изобутилметилксантин (Sigma, конечная концентрация: 0,1 мМ), исследуемое соединение при разных концентрациях (обычно от  $10^{-9,5}$  до  $10^{-4,5}$  М) в присутствии и при отсутствии допамина (конечная концентрация: 1,1 нМ). Затем реакцию останавливали и клетки лизировали путем добавления реагента для детектирования d2 в буфере для лизиса (10 мкл) и содержащего криптат реагента в буфере для лизиса (10 мкл) в соответствии с инструкциями изготовителя. Затем смеси инкубировали при комнатной температуре в течение еще 60 мин и определяли изменение сигналов испускания флуоресценции в ОФРВ в соответствии с инструкциями изготовителя с использованием устройства для считывания планшетов Envision (Perkin Elmer, Zaventem, Belgium) при возбуждении лазером. Все инкубирования проводили дважды и результаты сравнивали с полученной для допамина зависимостью концентрация-эффект (от  $10^{-11}$  до  $10^{-6}$  М).

## Анализ результатов.

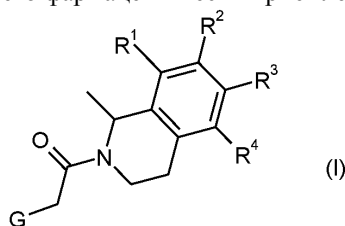
Результаты анализировали с помощью Excel и PRISM (GraphPad Software) и получали значения  $pEC_{50}$  и  $E_{отн}$  с использованием 4-параметрического логистического уравнения (DeLean et al., 1978), где  $E_{отн}$  обозначает аппроксимированный максимальный ответ на исследуемое соединение за вычетом фона, выраженный в процентах от значения, полученного при использовании допамина, который определен как 100%.

По данным исследования цАМФ с помощью ОФРВ соединения примеров обладают значениями  $pEC_{50}$ , равными 5,5 или более; в идеальном случае равными 6,5 или более; предпочтительно равными 7,0 или более; более предпочтительно равными 7,5 или более.

Так, например, соединения примеров 1-8, 14, 15, 16, 17, 20, 21, 22, 28, 29, 30 и 32 обладают значениями  $pEC_{50}$ , равными 7,5 или более; и соединения примеров 9, 10, 11, 12, 18, 19, 23, 24, 25, 26, 27 и 31 обладают значениями  $pEC_{50}$ , большими или равными 7,0 и меньшими чем 7,5.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

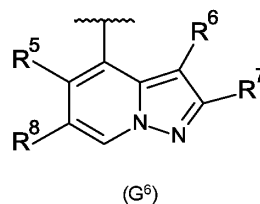
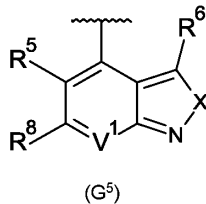
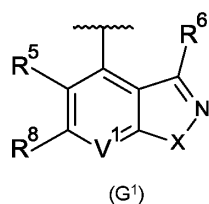
1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль



в которой  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  независимо обозначают водород;

$R^4$  обозначает (гидрокси)этил, (фтор)(гидрокси)этил, (дифтор)(гидрокси)этил, (метил)(гидрокси)(дифтор)этил, (метил)(гидрокси)(фтор)этил, (гидрокси)(фторметил)(фтор)этил или (метил)(гидрокси)этил;

G обозначает конденсированную гетероциклическую систему, выбранную из числа групп, описываемых формулами ( $G^1$ ), ( $G^5$ ) и ( $G^6$ )



в которых знак звездочки (\*) обозначает положение присоединения G к остальной части молекулы;

$V^1$  обозначает CH или N;

X обозначает O или  $NR^{11}$ ;

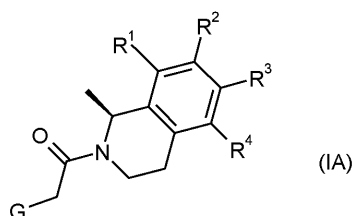
$R^{11}$  обозначает водород или незамещенный  $C_1$ - $C_6$ -алкил;

$R^5$  и  $R^6$  независимо обозначают галоген;

$R^7$  обозначает водород и

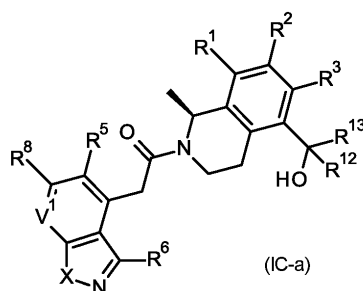
$R^8$  обозначает водород, цианогруппу или незамещенный  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкил.

2. Соединение по п.1, представленное формулой (IA), или его фармацевтически приемлемая соль



в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и G являются такими, как определено в п.1.

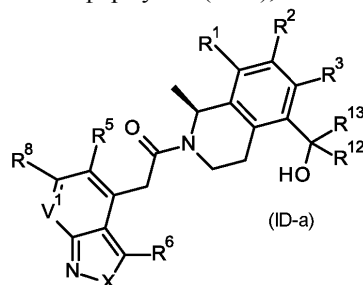
3. Соединение по п.1, представленное формулой (IC-a), или его фармацевтически приемлемая соль



в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $X$ ,  $V^1$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  и  $R^8$  являются такими, как определено в п.1;

$R^{12}$  и  $R^{13}$  независимо обозначают водород, дейтерий, метил, фторметил или дифторметил.

4. Соединение по п.1, представленное формулой (ID-a), или его фармацевтически приемлемая соль



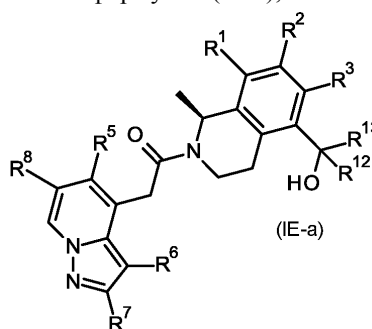
в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $X$ ,  $V^1$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  и  $R^8$  являются такими, как определено в п.1; и

$R^{12}$  и  $R^{13}$  независимо обозначают водород, дейтерий, метил, фторметил или дифторметил.

5. Соединение по п.3, в котором  $X$  обозначает  $-NR^{11}$  и  $R^{11}$  обозначает водород или метил.

6. Соединение по п.4, в котором  $X$  обозначает  $-NR^{11}$  и  $R^{11}$  обозначает водород.

7. Соединение по п.1, представленное формулой (IE-a), или его фармацевтически приемлемая соль



в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  являются такими, как определено в п.1; и

$R^{12}$  и  $R^{13}$  независимо обозначают водород, дейтерий, метил, фторметил или дифторметил.

8. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором  $R^5$  и  $R^6$  независимо обозначают хлор.

9. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором  $R^8$  и  $R^7$  обозначают водород.

10. Соединение по п.1, которое выбрано из группы, включающей

2-(3,5-дихлор-1,2-бензоксазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1S)-2,2-дифтор-1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанон;

2-(3,5-дихлор-1H-индазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1R)-2-фтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанон;

2-(3,5-дихлор-1H-индазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1S)-2-фтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанон;

2-(3,5-дихлор-1H-индазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1R)-2,2-дифтор-1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанон;

2-(3,5-дихлор-1H-индазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1S)-2,2-дифтор-1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанон;

2-(3,5-дихлор-1H-индазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[2,2-дифтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанон;

2-(3,5-дихлор-2-метилиндазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1R)-2,2-дифтор-1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанон;

2-(3,5-дихлор-2-метилиндазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1S)-2,2-дифтор-1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]этанон;

2-(3,5-дихлор-1-метил-1H-индазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1R)-2,2-дифтор-1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;

2-(3,5-дихлор-1-метил-1Н-индазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1S)-2,2-дифтор-1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон;  
 2-(3,5-дихлор-2-метилиндазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[2,2-дифтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон;  
 2-(3,5-дихлор-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1S)-2-фтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон;  
 2-(3,5-дихлор-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1R)-2-фтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон;  
 2-(3,5-дихлор-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-[2,2-дифтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон;  
 2-(3,5-дихлор-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-[2-фтор-1-(фторметил)-1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон;  
 2-(3,5-дихлор-1-метилпиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1R)-2-фтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон;  
 2-(3,5-дихлор-1-метилпиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1S)-2-фтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон;  
 2-(3,5-дихлор-1-метилпиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-[2,2-дифтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон;  
 2-(3,5-дихлор-1-метилпиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-[2-фтор-1-(фторметил)-1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон;  
 2-(3,5-дихлор-1-метилиндазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1R)-2-фтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон;  
 2-(3,5-дихлор-1-метилиндазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1S)-2-фтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон;  
 2-(3,5-дихлор-1-метилиндазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[2,2-дифтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон;  
 2-(3,5-дихлор-1-метилиндазол-4-ил)-1-[(1S)-5-[2-фтор-1-(фторметил)-1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон;  
 2-(3,5-дихлорпиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1S)-2-фтор-1-гидрокси-1-метилэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон;  
 2-(3,5-дихлорпиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-[(1S)-2,2-дифтор-1-гидроксиэтил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон;  
 2-(3,5-дихлор-6-циклопропилпиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)-1-[(1S)-5-(2,2-дифтор-1-гидрокси-1-метилэтил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]этанон и  
 3,5-дихлор-4-[2-[(1S)-5-(2,2-дифтор-1-гидрокси-1-метилэтил)-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]-2-оксоэтил]пиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонитрил.

11. Применение соединения формулы (I) по п.1 в терапии.

12. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) по п.1 или его фармацевтически приемлемую соль совместно с фармацевтически приемлемым носителем.

13. Применение соединения формулы (I) по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства, применимого для лечения и/или предупреждения заболеваний и/или нарушений, в которых играют роль рецепторы D1.

14. Применение соединения формулы (I) по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства, применимого для лечения и/или предупреждения связанных с познавательной способностью и негативных симптомов шизофрении, нарушений познавательной способности, связанных с классическим лечением нейролептическим средством, импульсивности, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), болезни Паркинсона и связанных с ней нарушений движения, дистонии, болезни Гентингтона, слабоумия, связанного с тельцами Леви, болезни Альцгеймера, возрастного ухудшения познавательной способности, слабого нарушения познавательной способности (СНП), привыкания к чрезмерному употреблению лекарственного средства или наркотика, нарушений сна или апатии.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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