

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202090019 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.05.20(22) Дата подачи заявки
2018.06.12

(51) Int.Cl. A61K 31/4155 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01) A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01) A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/421 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01) A61K 31/541 (2006.01)
A61K 31/423 (2006.01) C07D 471/10 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01) C07D 487/10 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01) C07D 491/107 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) C07D 491/20 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

(54) СПИРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ИНДОЛИНЫ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ IL-17

(31) 1709456.6

(32) 2017.06.14

(33) GB

(86) PCT/EP2018/065558

(87) WO 2018/229079 2018.12.20

(71) Заявитель:
ЮСБ БАЙОФАРМА СРЛ (BE)

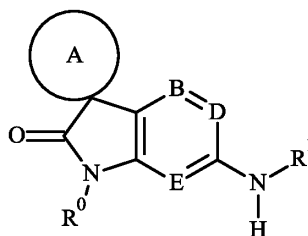
(72) Изобретатель:

Брейс Гарет Нил, Чеппелл Роуз
Элизабет, Дебов Эрве Жан Клод,
Фоули Анна Мари, Фоулкс Грегори,
Джонс Элизабет Перл, Леконт Фабьен
Клод, Куинси Джоанна Рейчел,
Шульце Моника-Зара Элизабет
Доротея, Селби Мэттью Данкан,
Смолли Адам Питер, Тейлор Ричард
Дэвид, Таунсенд Роберт Джеймс, Чжу
Чжаонин (GB)

(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) В заявке описана серия замещенных спироциклических производных 2-оксоиндолина и их аналогов, которые являются активными модуляторами активности IL-17 человека и поэтому полезны для лечения и/или предупреждения различных заболеваний человека, включая воспалительные и аутоиммунные нарушения.



(I)

A1

202090019

202090019

A1

СПИРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ИНДОЛИНЫ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ IL-17

Настоящее изобретение относится к гетероциклическим соединениям и к их применению в терапии. Точнее, настоящее изобретение относится к фармакологически активным спироциклическим производным оксоиндолина и их аналогам. Эти соединения действуют, как модуляторы активности IL-17 и поэтому являются полезными для применения в качестве фармацевтических средств, предназначенных для лечения и/или предупреждения патологических состояний, включая неблагоприятные воспалительные и аутоиммунные нарушения.

IL-17A (первоначально называющийся CTLA-8 и также известный, как IL-17) является провоспалительным цитокином и первым представителем семейства IL-17 (Rouvier *et al.*, *J. Immunol.*, 1993, 150, 5445-5456). Впоследствии были идентифицированы 5 дополнительных представителей семейства (IL-17B - IL-17F), включая наиболее родственный, IL-17F (МЛ-1), который обладает примерно 55% гомологией аминокислотных последовательностей с IL-17A (Moseley *et al.*, *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2003, 14, 155-174). IL-17A и IL-17F экспрессируются недавно идентифицированными аутоиммунно связанными клетками подкласса хелперных Т-клеток, Th17, которые также экспрессируют характерные цитокины IL-21 и IL-22 (Korn *et al.*, *Ann. Rev. Immunol.*, 2009, 27, 485-517). IL-17A и IL-17F экспрессируются в виде гомодимеров, однако также могут экспрессироваться в виде гетеродимера IL-17A/F (Wright *et al.*, *J. Immunol.*, 2008, 181, 2799-2805). Передача сигнала IL-17A и F происходит с помощью рецепторов IL-17R, IL-17RC или комплекса рецепторов IL-17RA/RC (Gaffen, *Cytokine*, 2008, 43, 402-407). Установлено, что IL-17A и IL-17F оба связаны с рядом аутоиммунных заболеваний.

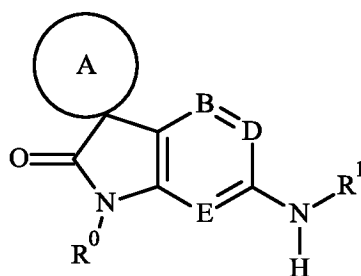
Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, являются активными модуляторами активности IL-17 человека и поэтому полезны для лечения и/или предупреждения различных заболеваний человека, включая воспалительные и аутоиммунные нарушения.

Кроме того, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, могут быть полезны для использования в качестве фармакологических стандартов при разработке новых биологических тестов и при поиске новых фармакологических средств. Таким образом, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать в качестве радиолигандов при анализах, предназначенных для обнаружения фармакологически активных соединений.

В WO 2013/116682 и WO 2014/066726 описаны отдельные классы химических соединений, для которых утверждается, что они модулируют активность IL-17 и являются полезными для лечения патологических состояний, включая воспалительные заболевания.

Однако до настоящего времени в предшествующем уровне техники не раскрыт и не предложен класс обладающих определенной структурой таких спироциклических производных оксоиндолина и их аналогов, как предлагаемые в настоящем изобретении.

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



(I)

в которой

кольцо A представляет собой C₃-C₉-циклоалкил, C₃-C₇-гетероциклоалкил или

C₄-C₉-гетеробикалкоалкил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей;

B обозначает C-R² или N;

D обозначает C-R³ или N;

E обозначает C-R⁴ или N;

R⁰ обозначает водород или C₁-C₆-алкил;

- R^1 обозначает $-\text{COR}^a$ или $-\text{SO}_2\text{R}^b$; или R^1 обозначает C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_9 -циклоалкил, C_3 - C_9 -циклоалкил(C_1 - C_6)алкил, C_5 - C_9 -спироциклоалкил(C_1 - C_6)алкил, арил, арил(C_1 - C_6)алкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил(C_1 - C_6)алкил, гетероарил или гетероарил(C_1 - C_6)алкил, любая
- 5 из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей;
- R^2 обозначает водород, галоген, цианогруппу, C_1 - C_6 -алкил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксигруппу, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, C_1 - C_6 -алкилсульфинил или C_1 -
- 10 C_6 -алкилсульфонил;
- R^3 обозначает водород, галоген, цианогруппу, C_1 - C_6 -алкил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксигруппу, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, C_1 - C_6 -алкилсульфинил или C_1 - C_6 -алкилсульфонил;
- 15 R^4 обозначает водород, галоген, цианогруппу, C_1 - C_6 -алкил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксигруппу, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, C_1 - C_6 -алкилсульфинил или C_1 - C_6 -алкилсульфонил;
- R^a обозначает водород; или R^a обозначает C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_7 -алкенил, C_3 - C_9 -циклоалкил, C_3 - C_9 -циклоалкил(C_1 - C_6)алкил, C_3 - C_9 -циклоалкилиденил(C_1 - C_6)алкил, C_4 - C_9 -бициклоалкил(C_1 - C_6)алкил, C_4 - C_9 -бициклоалкилиденил(C_1 - C_6)алкил, C_5 - C_9 -спироциклоалкил(C_1 - C_6)алкил, C_9 - C_{11} -трициклоалкил(C_1 - C_6)алкил, арил, арил(C_1 - C_6)алкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил(C_1 - C_6)алкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкилиденил(C_1 - C_6)алкил,
- 20 гетероарил или гетероарил(C_1 - C_6)алкил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей; и
- R^b обозначает C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_7 -алкенил, C_3 - C_9 -циклоалкил, C_3 - C_9 -циклоалкил(C_1 - C_6)алкил, C_3 - C_9 -циклоалкилиденил(C_1 - C_6)алкил, C_4 - C_9 -бициклоалкил(C_1 - C_6)алкил, C_4 - C_9 -бициклоалкилиденил(C_1 - C_6)алкил, C_5 - C_9 -
- 25

спироциклоалкил(C₁-C₆)алкил, C₉-C₁₁-трициклоалкил(C₁-C₆)алкил, арил, арил(C₁-C₆)алкил, C₃-C₇-гетероциклоалкил, C₃-C₇-гетероциклоалкил(C₁-C₆)алкил, C₃-C₇-гетероциклоалкилиденил-(C₁-C₆)алкил, гетероарил или гетероарил(C₁-C₆)алкил, любая из этих групп необязательно может содержать
5 один или большее количество заместителей.

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

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I),
10 приведенной выше, или его фармацевтически приемлемой соли, предназначенной для применения для лечения и/или предупреждения нарушений, для которых показано введение модулятора функции IL-17.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (I), приведенной выше, или его фармацевтически приемлемой соли для
15 приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения и/или предупреждения нарушений, для которых показано введение модулятора функции IL-17.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения и/или предупреждения нарушений, для которых показано введение модулятора
20 функции IL-17, который включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения формулы (I) 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
25 группа может являться незамещенной или содержать один или большее количество заместителей. Обычно такие группы являются незамещенными или содержат 1, 2 или 3 заместителя. Предпочтительно, если такие группы являются незамещенными или содержат 1 или 2 заместителя.

Для применения в медицине соли соединений формулы (I) должны являться
30 фармацевтически приемлемыми солями. Однако для получения соединений формулы (I) 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. Подходящие фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) включают соли присоединения с кислотами, которые, например, можно приготовить путем смешивания раствора соединения формулы (I) с раствором фармацевтически приемлемой кислоты.

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).

Подходящие алкильные группы, которые могут содержаться в соединениях, применимых в настоящем изобретении, включают обладающие линейной и разветвленной цепью C_1 - C_6 -алкильные группы, например, C_1 - C_4 -алкильные группы. Типичные примеры включают метильную и этильную группы и обладающие линейной или разветвленной цепью пропильную, бутильную и пентильную группы. Предпочтительные алкильные группы включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, 2,2-диметилпропил и 3-метилбутил. Являющиеся производными выражения, такие как " C_1 - C_6 -алкоксигруппа", " C_1 - C_6 -алкилтиогруппа", " C_1 - C_6 -алкилсульфонил" и " C_1 - C_6 -алкиламиногруппа", образуются соответствующим образом.

Подходящие алкенильные группы, которые могут содержаться в соединениях, применимых в настоящем изобретении, включают обладающие линейной и разветвленной цепью C_2 - C_7 -алкенильные группы, например, C_2 - C_4 -алкенильные группы. Типичные примеры включают винил, аллил и бутен-1-ил.

Термин " C_3 - C_9 -циклоалкил" при использовании в настоящем изобретении означает одновалентные группы, содержащие от 3 до 9 атомов углерода, образованные из насыщенного моноциклического углеводорода, и могут

включать их сконденсированные с бензольным кольцом аналоги. Подходящие C_3 - C_9 -циклоалкильные группы включают циклопропил, циклобутил, бензоциклобутенил, циклопентил, инданил, циклогексил тетрагидронафталинил, циклогептил, бензоциклогептенил, циклооктил и циклононанил.

5 Термин " C_3 - C_9 -циклоалкилиденил" при использовании в настоящем изобретении означает одновалентные группы, содержащие от 3 до 9 атомов углерода, образованные из насыщенного моноциклического углеводорода, необязательно включающие их сконденсированные с бензольным кольцом
10 аналоги, присоединенные к остальной части молекулы с помощью двойной связи $C=C$. Обычно такие группы включают циклобутилиденил, циклопентилиденил, циклогексилиденил, циклогептилиденил, циклооктилиденил и циклононанилиденил.

Термин " C_4 - C_9 -бициклоалкил" при использовании в настоящем изобретении означает одновалентные группы, содержащие от 4 до 9 атомов
15 углерода, образованные из насыщенного бициклического углеводорода. Типичные бициклоалкильные группы включают бицикло[1.1.1]пентанил, бицикло[3.1.0]гексанил, бицикло[4.1.0]гептанил, бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[2.2.2]октанил, бицикло[3.3.0]октанил и бицикло[3.2.1]октанил.

Термин " C_4 - C_9 -бициклоалкилиденил" при использовании в настоящем изобретении означает одновалентные группы, содержащие от 4 до 9 атомов
20 углерода, образованные из насыщенного бициклического углеводорода, присоединенные к остальной части молекулы с помощью двойной связи $C=C$. Обычно такие группы включают бицикло[3.1.0]гексанилиденил, бицикло[2.2.1]гептанилиденил и бицикло[3.2.1]октанилиденил.

25 Термин " C_5 - C_9 -спироциклоалкил" при использовании в настоящем изобретении означает насыщенные бициклические кольцевые системы, содержащие от 5 до 9 атомов углерода, в которых два кольца соединены общим атомом. Подходящие спироциклоалкильные группы включают
спиро[2.3]гексанил, спиро[2.4]гептанил, спиро[3.3]гептанил, спиро[3.4]октанил,
30 спиро[3.5]нонанил и спиро[4.4]нонанил.

Термин " C_9 - C_{11} -трициклоалкил" при использовании в настоящем изобретении означает одновалентные группы, содержащие от 9 до 11 атомов

углерода, образованные из насыщенного трициклического углеводорода.

Типичные трициклоалкильные группы включают адамантан.

Термин "арил" при использовании в настоящем изобретении означает
одновалентные карбоциклические ароматические группы, образованные из
5 одного ароматического кольца или нескольких конденсированных
ароматических колец. Подходящие арильные группы включают фенил и нафтил,
предпочтительным является фенил.

Подходящие арил(C_1 - C_6)алкильные группы включают бензил, фенилэтил,
фенилпропил и нафтилметил.

10 Термин " C_3 - C_7 -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 числа
следующих: кислород, сера и азот, и могут включать их сконденсированные с
бензольным кольцом аналоги. Подходящие гетероциклоалкильные группы
15 включают оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, дигидробензофуранил,
дигидробензотиенил, пирролидинил, индолинил, изоиндолинил, оксазолидинил,
тиазолидинил, изотиазолидинил, имидазолидинил, тетрагидропиранил,
хроманил, тетрагидротииопиранил, пиперидинил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил,
1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, пиперазинил, 1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинил,
20 гексагидро-[1,2,5]тиадиазоло[2,3-а]пиразинил, гомопиперазинил, морфолинил,
бензоксазинил, тиоморфолинил, азепазил, оксазепанил, диазепанил,
тиадиазепанил и азоканил.

Термин " C_3 - C_7 -гетероциклоалкилиденил" при использовании в настоящем
изобретении означает насыщенные моноциклические кольца, содержащие от 3
25 до 7 атомов углерода, и по меньшей мере один гетероатом, выбранный из числа
следующих: кислород, сера и азот, присоединенные к остальной части молекулы
с помощью двойной связи $C=C$. Обычно такие группы включают
тетрагидропиранилиденил и пиперидинилиденил.

Термин " C_4 - C_9 -гетеробикарбоалкил" при использовании в настоящем
30 изобретении соответствует C_4 - C_9 -бикарбоалкилу, в котором один или большее
количество атомов углерода заменены одним или большим количеством
гетероатомов, выбранных из числа следующих: кислород, сера и азот. Типичные

гетеробиициклоалкильные группы включают 6-оксабиицикло[3.1.0]гексанил, 3-азабиицикло[3.1.0]гексанил, 2-окса-5-азабиицикло[2.2.1]гептанил, 6-азабиицикло[3,2,0]гептанил, 6-оксабиицикло[3.1.1]гептанил, 3-азабиицикло[3.1.1]гептанил, 3-азабиицикло[4.1.0]гептанил, 2-оксабиицикло[2.2.2]октанил, хинуклидинил, 2-окса-5-азабиицикло[2.2.2]октанил, 8-оксабиицикло[3.2.1]октанил, 3-азабиицикло[3.2.1]октанил, 8-азабиицикло[3.2.1]октанил, 3-окса-8-азабиицикло[3.2.1]октанил, 3,8-диазабиицикло[3.2.1]октанил, 3,6-диазабиицикло[3.2.2]нонанил, 3-окса-7-азабиицикло[3.3.1]нонанил, 3,7-диокса-9-азабиицикло[3.3.1]нонанил и 3,9-диазабиицикло[4.2.1]нонанил.

Термин "гетероарил" при использовании в настоящем изобретении означает одновалентные ароматические группы, содержащие по меньшей мере 5 атомов, образованные из одного кольца или множества конденсированных колец, в которых один или большее количество атомов углерода заменены одним или большим количеством гетероатомов, выбранных из числа следующих: кислород, сера и азот. Подходящие гетероарильные группы включают фурильную, бензофурильную, дибензофурильную, тиенильную, бензотиенильную, тиено[2,3-с]пирозолильную, тиено[3,4-б][1,4]диоксинильную, дибензотиенильную, пирролильную, индолильную, пирроло[2,3-б]пиридинильную, пирроло[3,2-с]пиридинильную, пирроло[3,4-б]пиридинильную, пирозолильную, пиразоло[1,5-а]пиридинильную, пиразоло[3,4-д]пиримидинильную, индазолильную, 4,5,6,7-тетрагидроиндазолильную, оксазолильную, бензоксазолильную, изоксазолильную, тиазолильную, бензотиазолильную, изотиазолильную, имидазолильную, бензимидазолильную, имидазо[2,1-б]тиазолильную, имидазо[1,2-а]пиридинильную, имидазо[4,5-б]пиридинильную, пуринильную, имидазо[1,2-а]пиримидинильную, имидазо[1,2-а]пиразинильную, оксадиазолильную, тиадиазолильную, триазолильную, [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинильную, бензотриазолильную, тетразолильную, пиридинильную, хинолинильную, изохинолинильную, нафтиридинильную, пиридазинильную, циннолинильную, фталазинильную, пиримидинильную, хиназолинильную, пиразинильную, хиноксалинильную, птеридинильную, триазинильную и хроменильную группы.

Термин "галоген" при использовании в настоящем изобретении включает атомы фтора, хлора, брома и йода, обычно фтора, хлора или брома.

Если соединения формулы (I) содержат один или большее количество асимметрических центров, то они могут существовать в виде соответствующих энантиомеров. Если соединения, предлагаемые 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. Кроме того, соединения формулы (I) могут существовать в виде таутомеров, например, таутомеров кетон ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$) ↔ енол ($\text{CH}=\text{CHOH}$) или таутомеров амид ($\text{NHC}=\text{O}$) ↔ гидроксимин ($\text{N}=\text{COH}$). 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, приведенных 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 ^1H , ^2H (дейтерий) или ^3H (тритий), предпочтительно в виде ^1H . Аналогичным образом, например, каждый отдельный атом углерода, содержащийся в формуле (I), или в формулах, представленных ниже в настоящем изобретении, может содержаться в виде атома ^{12}C , ^{13}C или ^{14}C , предпочтительно в виде ^{12}C .

В первом варианте осуществления кольцо А представляет собой необязательно замещенный C_3 - C_9 -циклоалкил. В одном воплощении этого варианта осуществления кольцо А представляет собой необязательно замещенный C_4 - C_7 -циклоалкил.

Во втором варианте осуществления кольцо А представляет собой необязательно замещенный C₃-C₇-гетероциклоалкил. В одном воплощении этого варианта осуществления кольцо А представляет собой необязательно замещенный C₄-C₆-гетероциклоалкил.

5 В третьем варианте осуществления кольцо А представляет собой необязательно замещенный C₄-C₉-гетеробикарбоциклоалкил. В одном воплощении этого варианта осуществления кольцо А представляет собой необязательно замещенный C₅-C₇-гетеробикарбоциклоалкил.

Обычно кольцо А представляет собой циклопропил, циклобутил, 10 циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононанил, оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, оксазолидинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, имидазолидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротииопиранил, пиперидинил, пиперазинил, гомопиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, азепанил, оксазепанил, диазепанил, тиадiazепанил, азоканил, 6- 15 оксабикарбо[3.1.0]гексанил, 6-оксабикарбо[3.1.1]гептанил или 8-оксабикарбо[3.2.1]октанил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Предпочтительно, если кольцо А представляет собой пирролидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротииопиранил или пиперидинил, любая из этих 20 групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Более предпочтительно, если кольцо А представляет собой тетрагидропиранил, тетрагидротииопиранил или пиперидинил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество 25 заместителей.

В предпочтительном варианте осуществления кольцо А представляет собой тетрагидропиранил, эта группа необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Типичные примеры необязательных заместителей для кольца А включают 30 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из числа следующих: C₁-C₆-алкил, галоген, цианогруппа, трифторметил, гидроксигруппу, оксогруппа, C₁-C₆-алкоксигруппа, C₁-C₆-алкилтиогруппа, C₁-C₆-алкилсульфинил, C₁-C₆-

алкилсульфонил, C_2 - C_6 -алкилкарбонил, аминогруппа, иминогруппа, C_1 - C_6 -алкиламиногруппа и ди(C_1 - C_6)алкиламиногруппа.

Подходящие примеры необязательных заместителей для кольца А включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из числа следующих:

5 C_1 - C_6 -алкил, оксогруппа и иминогруппа.

Типичные примеры предпочтительных заместителей для кольца А включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из числа следующих: метил, фтор, хлор, бром, цианогруппа, трифторметил, гидроксигруппа, оксогруппа, метоксигруппа, метилтиогруппа, метилсульфинил, метилсульфонил, 10 ацетил, аминогруппа, иминогруппа, метиламиногруппа и диметиламиногруппа.

Подходящие примеры предпочтительных заместителей для кольца А включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из числа следующих: метил, оксогруппа и иминогруппа.

Подходящие значения кольца А включают пирролидинил, 15 тетрагидропиранил, (метил)тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, (оксо)тетрагидротиопиранил, (диоксо)тетрагидротиопиранил, (имино)(оксо)тетрагидротиопиранил и пиперидинил.

Типичные значения кольца А включают тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил и пиперидинил.

20 Предпочтительным значением кольца А является тетрагидропиранил.

В одном варианте осуществления В обозначает $C-R^2$. В другом варианте осуществления В обозначает N.

В одном варианте осуществления D обозначает $C-R^3$. В другом варианте осуществления D обозначает N.

25 В одном варианте осуществления E обозначает $C-R^4$. В другом варианте осуществления E обозначает N.

В первом варианте осуществления В обозначает $C-R^2$, D обозначает $C-R^3$ и E обозначает $C-R^4$.

30 Во втором варианте осуществления В обозначает $C-R^2$, D обозначает $C-R^3$ и E обозначает N.

В третьем варианте осуществления В обозначает $C-R^2$, D обозначает N и E обозначает $C-R^4$.

В четвертом варианте осуществления В обозначает $C-R^2$, D обозначает N и E обозначает N.

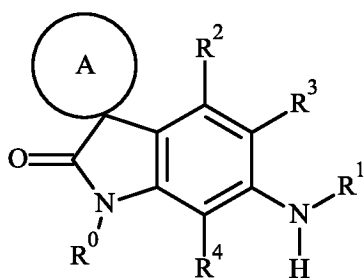
В пятом варианте осуществления В обозначает N, D обозначает $C-R^3$ и E обозначает $C-R^4$.

5 В шестом варианте осуществления В обозначает N, D обозначает $C-R^3$ и E обозначает N.

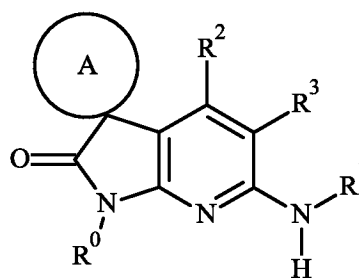
В седьмом варианте осуществления В обозначает N, D обозначает N и E обозначает $C-R^4$.

10 В восьмом варианте осуществления В обозначает N, D обозначает N и E обозначает N.

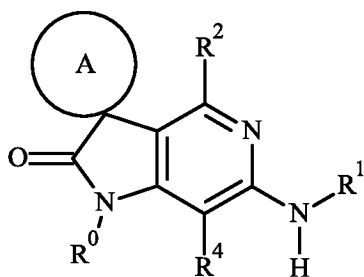
Настоящее изобретение предпочтительно относится к соединению формулы (I-1), (I-2), (I-3), (I-4) или (I-5), или его фармацевтически приемлемой соли:



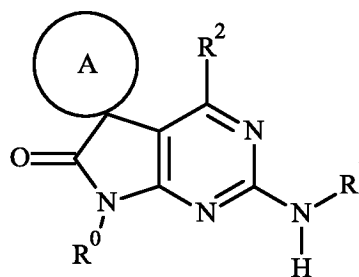
(I-1)



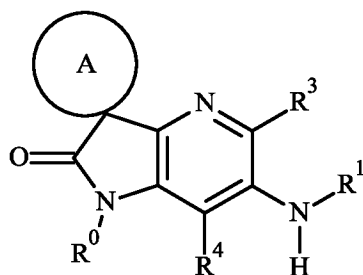
(I-2)



(I-3)



(I-4)



в которой А, R⁰, R¹, R², R³ и R⁴ являются такими, как определено выше.

В первом варианте осуществления R⁰ обозначает водород. Во втором варианте осуществления R⁰ обозначает C₁-C₆-алкил, предпочтительно метил.

5 Предпочтительно, если R⁰ обозначает водород или метил.

Типичные примеры необязательных заместителей для R¹ включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из числа следующих: C₁-C₆-алкил, галоген, цианогруппа, трифторметил, гидроксигруппа, C₁-C₆-алкоксигруппа, C₁-C₆-алкилтиогруппа, C₁-C₆-алкилсульфинил, C₁-C₆-алкилсульфонил, C₂-C₆-алкилкарбонил, аминогруппа, C₁-C₆-алкиламиногруппа и ди(C₁-C₆)алкиламиногруппа.

Типичные примеры предпочтительных заместителей R¹ включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из числа следующих: метил, фтор, хлор, бром, цианогруппа, трифторметил, гидроксигруппа, оксогруппа, метоксигруппа, метилтиогруппа, метилсульфинил, метилсульфонил, ацетил, аминогруппа, метиламиногруппа и диметиламиногруппа.

Предпочтительно, если R¹ обозначает -COR^a.

Обычно R² обозначает водород или галоген.

В первом варианте осуществления R² обозначает водород. Во втором варианте осуществления R² обозначает галоген. В первом воплощении этого варианта осуществления R² обозначает фтор. Во втором воплощении этого варианта осуществления R² обозначает хлор. В третьем варианте осуществления R² обозначает цианогруппу. В четвертом варианте осуществления R² обозначает C₁-C₆-алкил, предпочтительно метил. В пятом варианте осуществления R²

обозначает фторметил. В шестом варианте осуществления R^2 обозначает дифторметил. В седьмом варианте осуществления R^2 обозначает трифторметил. В восьмом варианте осуществления R^2 обозначает гидроксигруппу. В девятом варианте осуществления R^2 обозначает C_1 - C_6 -алкоксигруппу, предпочтительно метоксигруппу. В десятом варианте осуществления R^2 обозначает дифторметоксигруппу. В одиннадцатом варианте осуществления R^2 обозначает трифторметоксигруппу. В двенадцатом варианте осуществления R^2 обозначает C_1 - C_6 -алкилсульфинил, предпочтительно метилсульфинил. В тринадцатом варианте осуществления R^2 обозначает C_1 - C_6 -алкилсульфонил, предпочтительно метилсульфонил.

Предпочтительно, если R^2 обозначает водород или фтор.

Обычно R^3 обозначает водород или галоген.

В первом варианте осуществления R^3 обозначает водород. Во втором варианте осуществления R^3 обозначает галоген. В первом воплощении этого варианта осуществления R^3 обозначает фтор. Во втором воплощении этого варианта осуществления R^3 обозначает хлор. В третьем варианте осуществления R^3 обозначает цианогруппу. В четвертом варианте осуществления R^3 обозначает C_1 - C_6 -алкил, предпочтительно метил. В пятом варианте осуществления R^3 обозначает фторметил. В шестом варианте осуществления R^3 обозначает дифторметил. В седьмом варианте осуществления R^3 обозначает трифторметил. В восьмом варианте осуществления R^3 обозначает гидроксигруппу. В девятом варианте осуществления R^3 обозначает C_1 - C_6 -алкоксигруппу, предпочтительно метоксигруппу. В десятом варианте осуществления R^3 обозначает дифторметоксигруппу. В одиннадцатом варианте осуществления R^3 обозначает трифторметоксигруппу. В двенадцатом варианте осуществления R^3 обозначает C_1 - C_6 -алкилсульфинил, предпочтительно метилсульфинил. В тринадцатом варианте осуществления R^3 обозначает C_1 - C_6 -алкилсульфонил, предпочтительно метилсульфонил.

Предпочтительно, если R^3 обозначает водород, фтор или хлор.

Более предпочтительно, если R^3 обозначает водород или фтор.

В первом варианте осуществления R^4 обозначает водород. Во втором варианте осуществления R^4 обозначает галоген. В первом воплощении этого варианта осуществления R^4 обозначает фтор. Во втором воплощении этого варианта осуществления R^4 обозначает хлор. В третьем варианте осуществления R^4 обозначает цианогруппу. В четвертом варианте осуществления R^4 обозначает C_1 - C_6 -алкил, предпочтительно метил. В пятом варианте осуществления R^4 обозначает фторметил. В шестом варианте осуществления R^4 обозначает дифторметил. В седьмом варианте осуществления R^4 обозначает трифторметил. В восьмом варианте осуществления R^4 обозначает гидроксигруппу. В девятом варианте осуществления R^4 обозначает C_1 - C_6 -алкоксигруппу, предпочтительно метоксигруппу. В десятом варианте осуществления R^4 обозначает дифторметоксигруппу. В одиннадцатом варианте осуществления R^4 обозначает трифторметоксигруппу. В двенадцатом варианте осуществления R^4 обозначает C_1 - C_6 -алкилсульфинил, предпочтительно метилсульфинил. В тринадцатом варианте осуществления R^4 обозначает C_1 - C_6 -алкилсульфонил, предпочтительно метилсульфонил.

Обычно R^a обозначает водород; или R^a обозначает C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_9 -циклоалкил, C_3 - C_9 -циклоалкил(C_1 - C_6)алкил, C_3 - C_9 -циклоалкилиденил(C_1 - C_6)алкил, C_4 - C_9 -бициклоалкил(C_1 - C_6)алкил, C_5 - C_9 -спироциклоалкил(C_1 - C_6)алкил, C_9 - C_{11} -трициклоалкил(C_1 - C_6)алкил, арил, арил(C_1 - C_6)алкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил(C_1 - C_6)алкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкилиденил(C_1 - C_6)алкил, гетероарил или гетероарил(C_1 - C_6)алкил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Обычно R^a обозначает C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_9 -циклоалкил, C_3 - C_9 -циклоалкил(C_1 - C_6)алкил, C_3 - C_9 -циклоалкилиденил(C_1 - C_6)алкил, C_4 - C_9 -бициклоалкил(C_1 - C_6)алкил, C_5 - C_9 -спироциклоалкил(C_1 - C_6)алкил, C_9 - C_{11} -трициклоалкил(C_1 - C_6)алкил, арил, арил(C_1 - C_6)алкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил,

С₃-С₇-гетероциклоалкил(С₁-С₆)алкил, С₃-С₇-гетероциклоалкилиденил(С₁-С₆)алкил, гетероарил или гетероарил(С₁-С₆)алкил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Предпочтительно, если R^a обозначает С₁-С₆-алкил, С₃-С₉-циклоалкил(С₁-С₆)алкил, С₅-С₉-спироциклоалкил-(С₁-С₆)алкил или арил(С₁-С₆)алкил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

В предпочтительном варианте осуществления R^a отличается от водорода водород.

Типичные значения R^a включают метил, этил, 2-метилпропил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, циклопропилметил, циклопентилметил, инданилметил, циклогексилметил, циклогексилэтил, циклооктилметил, циклопентилиденилметил, циклогексилиденилметил, циклогептилиденилметил, циклооктилиденилметил, спиро[3.3]гептанилметил, адамантанилметил, адамантанилэтил, фенил, бензил, фенилэтил, фенилпропил, нафтилметил, нафтилэтил, тетрагидропиранилиденилметил, тиенилметил, тиенилэтил, индолилметил, индолилэтил, пиридинилметил и пиридинилэтил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Подходящие значения R^a включают метил, циклогексилметил, циклооктилметил, спиро[3.3]гептанилметил и фенилэтил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Типичные примеры необязательных заместителей для R^a включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из числа следующих: галоген, цианогруппа, нитрогруппа, С₁-С₆-алкил, трифторметил, фенил, гидроксигруппа, оксогруппа, С₁-С₆-алкоксигруппа, дифторметоксигруппа, трифторметоксигруппа, С₁-С₆-алкилтиогруппа, С₁-С₆-алкилсульфинил, С₁-С₆-алкилсульфонил, аминогруппа, С₁-С₆-алкиламиногруппа, ди(С₁-С₆)алкиламиногруппа, С₂-С₆-алкилкарбониламиногруппа, (С₁-С₆)алкилгетероарилкарбониламиногруппа, гетероарил(С₁-С₆)алкилкарбониламиногруппа, аминогетероарил(С₁-

С₆)алкилкарбониламиногруппа, С₂-С₆-алкоксикарбониламиногруппа, С₁-С₆-алкилсульфониламиногруппа, формил, С₂-С₆-алкилкарбонил, карбоксигруппа, С₂-С₆-алкоксикарбонил, аминокарбонил, С₁-С₆-алкиламинокарбонил, ди(С₁-С₆)алкиламинокарбонил, аминокарбониламиногруппа, С₁-С₆-

5 алкиламинокарбониламиногруппа, ди(С₁-С₆)алкиламинокарбониламиногруппа, аминосульфонил, С₁-С₆-алкиламиносульфонил и ди(С₁-С₆)алкиламиносульфонил.

Подходящие примеры необязательных заместителей для R^a включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из числа следующих: галоген, 10 цианогруппа, С₁-С₆-алкил, трифторметил, фенил, гидроксигруппа, С₁-С₆-алкоксигруппа, аминогруппа, С₂-С₆-алкилкарбониламиногруппа, (С₁-С₆)алкилгетероарилкарбониламиногруппа, гетероарил(С₁-С₆)алкилкарбониламиногруппа, аминогетероарил(С₁-С₆)алкилкарбониламиногруппа и аминокарбонил.

15 Соответствующие примеры необязательных заместителей для R^a включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из числа следующих: галоген, аминогруппа, С₂-С₆-алкилкарбониламиногруппа, (С₁-С₆)алкилгетероарилкарбониламиногруппа, гетероарил(С₁-С₆)алкилкарбониламиногруппа и аминогетероарил(С₁-С₆)алкилкарбониламиногруппа. 20

Предпочтительные примеры необязательных заместителей для R^a включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из числа следующих: галоген, цианогруппа, нитрогруппа, С₁-С₆-алкил, трифторметил, трифторэтил, фенил, гидроксигруппа, оксогруппа, С₁-С₆-алкоксигруппа, дифторметоксигруппа, 25 трифторметоксигруппа, С₁-С₆-алкилтиогруппа, С₁-С₆-алкилсульфинил, С₁-С₆-алкилсульфонил, аминогруппа, С₁-С₆-алкиламиногруппа, ди(С₁-С₆)алкиламиногруппа, С₂-С₆-алкилкарбониламиногруппа, С₂-С₆-алкоксикарбониламиногруппа, С₁-С₆-алкилсульфониламиногруппа, формил, С₂-С₆-алкилкарбонил, карбоксигруппа, С₂-С₆-алкоксикарбонил, аминокарбонил, С₁-

С₆-алкиламинокарбонил, ди(С₁-С₆)алкиламинокарбонил, аминосульфони́л, С₁-С₆-алкиламиносульфони́л, ди(С₁-С₆)алкиламиносульфони́л, -R^{5a}, -NHCOR⁶, NHS(O)₂R⁶, -R⁷, -NHR⁷ и -CONHR⁷, где R^{5a}, R⁶ и R⁷ являются такими, как определено ниже.

5 Выбранные примеры необязательных заместителей для R^a включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из числа следующих: галоген, С₁-С₆-алкил, трифторметил, трифторэтил, фенил, С₁-С₆-алкоксигруппа, -R^{5a}, -NHCOR⁶, NHS(O)₂R⁶, -R⁷, -NHR⁷ и -CONHR⁷, где R^{5a}, R⁶ и R⁷ являются такими, как определено ниже.

10 Типичные примеры конкретных заместителей для R^a включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из числа следующих: фтор, хлор, бром, цианогруппа, нитрогруппа, метил, этил, изопропил, трет-бутил, трифторметил, фенил, гидроксигруппа, оксогруппа, метоксигруппа, трет-бутоксигруппа, диформетоксигруппа, трифторметоксигруппа, метилтиогруппа,
15 метилсульфинил, метилсульфонил, аминогруппа, метиламиногруппа, трет-бутиламиногруппа, диметиламиногруппа, ацетиламиногруппа, метилпиразолилкарбониламиногруппа, пиридинилметилкарбониламиногруппа, аминопиридинилметилкарбониламиногруппа, метоксикарбониламиногруппа, метилсульфониламиногруппа, формил, ацетил, карбоксигруппа,
20 метоксикарбонил, этоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, аминакарбонил, метиламинакарбонил, диметиламинакарбонил, аминакарбониламиногруппа, метиламинакарбониламиногруппа, диметиламинакарбониламиногруппа, аминосульфони́л, метиламиносульфони́л и диметиламиносульфони́л.

 Подходящие примеры конкретных заместителей для R^a включают 1, 2 или 3
25 заместителя, независимо выбранных из числа следующих: фтор, хлор, бром, цианогруппа, метил, трифторметил, фенил, гидроксигруппа, метоксигруппа, трет-бутоксигруппа, аминогруппа, ацетиламиногруппа, метилпиразолилкарбониламиногруппа, пиридинилметилкарбониламиногруппа, аминопиридинилметилкарбониламиногруппа и аминакарбонил.

30 Соответствующие примеры конкретных заместителей для R^a включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из числа следующих: хлор, аминогруппа, ацетиламиногруппа, метилпиразолилкарбониламиногруппа,

пиридинилметилкарбониламиногруппа и
аминопиридинилметилкарбониламиногруппа.

Предпочтительные примеры конкретных заместителей для R^a включают 1,
2 или 3 заместителя, независимо выбранных из числа следующих: фтор, хлор,
5 бром, цианогруппа, нитрогруппа, метил, этил, изопропил, трет-бутил,
трифторметил, трифторэтил, фенил, гидроксигруппа, оксогруппа,
метоксигруппа, изопропоксигруппа, трет-бутоксигруппа, дифторметоксигруппа,
трифторметоксигруппа, метилтиогруппа, метилсульфинил, метилсульфонил,
аминогруппа, метиламиногруппа, трет-бутиламиногруппа, диметиламиногруппа,
10 ацетиламиногруппа, метоксикарбониламиногруппа,
метилсульфониламиногруппа, формил, ацетил, карбоксигруппа,
метоксикарбонил, этоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, аминокарбонил,
метиламинокарбонил, диметиламинокарбонил, аминосульфонил,
метиламиноссульфонил, диметиламиноссульфонил, $-R^{5a}$, $-NHCOR^6$, $NHS(O)_2R^6$,
15 $-R^7$, $-NHR^7$ и $-CONHR^7$, где R^{5a} , R^6 и R^7 являются такими, как определено ниже.

Выбранные примеры конкретных заместителей для R^a включают 1, 2 или 3
заместителя, независимо выбранных из числа следующих: фтор, хлор, бром,
метил, трифторметил, трифторэтил, фенил, изопропоксигруппа, трет-
бутоксигруппа, $-R^{5a}$, $-NHCOR^6$, $NHS(O)_2R^6$, $-R^7$, $-NHR^7$ и $-CONHR^7$, где R^{5a} , R^6 и
20 R^7 являются такими, как определено ниже.

Иллюстративные значения R^a включают метил,
метилпиразолилкарбониламинометил, этил, 2-метилпропил, 2-метилбутил, 3-
метилбутил, циклопропилметил, циклопентилметил, инданилметил,
циклогексилметил, (циклогексил)(пиридинилметилкарбониламино)метил,
25 циклогексилэтил, циклооктилметил, (амино)(циклооктил)метил,
(ацетиламино)(циклооктил)метил,
(циклооктил)(метилпиразолилкарбониламино)метил,
(циклооктил)(пиридинилметилкарбониламино)метил,
(аминопиридинилметилкарбониламино)(циклооктил)метил,
30 (метилпиразолилкарбониламино)(спиро[3.3]гептанил)метил, фенил, хлорфенил,
бензил, фторбензил, хлорбензил, фенилэтил, фторфенилэтил, хлорфенилэтил,
(хлор)(фтор)фенилэтил, дихлорфенилэтил, бромфенилэтил, цианофенилэтил,

метилфенилэтил, трифторметилфенилэтил, бифенилэтил, гидроксифенилэтил, метоксифенилэтил, трет-бутоксифенилэтил, (хлор)(пиридинилметилкарбониламино)фенилэтил, аминокарбонилфенилэтил, фенилпропил, хлорфенилпропил, нафтилметил, нафтилэтил,
5 (метилпиразолилкарбониламино)(тетрагидропиранилиденил)метил, тиенилметил, тиенилэтил, индолилметил, индолилэтил, пиридинилметил и пиридинилэтил.

Типичные значения R^a включают метилпиразолилкарбониламинометил, (циклогексил)(пиридинилметилкарбониламино)метил,
10 (амино)(циклооктил)метил, (ацетиламино)(циклооктил)метил, (циклооктил)(метилпиразолилкарбониламино)метил, (циклооктил)(пиридинилметилкарбониламино)метил, (аминопиридинилметилкарбониламино)(циклооктил)метил, (метилпиразолилкарбониламино)(спиро[3.3]гептанил)метил и
15 (хлор)(пиридинилметилкарбониламино)фенилэтил.

Обычно R^b обозначает C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_9 -циклоалкил, C_3 - C_9 -циклоалкил(C_1 - C_6)алкил, C_3 - C_9 -циклоалкилиденил(C_1 - C_6)алкил, C_4 - C_9 -бициклоалкил(C_1 - C_6)алкил, C_5 - C_9 -спироциклоалкил(C_1 - C_6)алкил, C_9 - C_{11} -трициклоалкил(C_1 - C_6)алкил, арил, арил(C_1 - C_6)алкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил,
20 C_3 - C_7 -гетероциклоалкил(C_1 - C_6)алкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкилиденил(C_1 - C_6)алкил, гетероарил или гетероарил(C_1 - C_6)алкил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Предпочтительно, если R^b обозначает C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_9 -циклоалкил(C_1 - C_6)алкил, C_5 - C_9 -спироциклоалкил-(C_1 - C_6)алкил или арил(C_1 - C_6)алкил, любая из
25 этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Типичные значения R^b включают метил, этил, 2-метилпропил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, циклопропилметил, циклопентилметил, инданилметил, циклогексилметил, циклогексилэтил, циклооктилметил,
30 циклопентилиденилметил, циклогексилиденилметил, циклогептилиденилметил, циклооктилиденилметил, спиро[3.3]гептанилметил, адамантанилметил, адамантанилэтил, фенил, бензил, фенилэтил, фенилпропил, нафтилметил,

нафтилэтил, тетрагидропиранилиденилметил, тиенилметил, тиенилэтил, индолилметил, индолилэтил, пиридинилметил и пиридинилэтил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

- 5 Подходящие значения R^b включают метил, циклогексилметил, циклооктилметил, спиро[3.3]гептанилметил и фенилэтил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

- Типичные примеры необязательных заместителей для R^b включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из числа следующих: галоген,
10 цианогруппа, нитрогруппа, C_1 - C_6 -алкил, трифторметил, фенил, гидроксигруппа, оксогруппа, C_1 - C_6 -алкоксигруппа, дифторметоксигруппа, трифторметоксигруппа, C_1 - C_6 -алкилтиогруппа, C_1 - C_6 -алкилсульфинил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, аминогруппа, C_1 - C_6 -алкиламиногруппа, ди(C_1 - C_6)алкиламиногруппа, C_2 - C_6 -алкилкарбониламиногруппа, (C_1 - C_6)алкилгетероарилкарбониламиногруппа, гетероарил(C_1 - C_6)алкилкарбониламиногруппа, аминогетероарил(C_1 - C_6)алкилкарбониламиногруппа, C_2 - C_6 -алкоксикарбониламиногруппа, C_1 - C_6 -алкилсульфониламиногруппа, формил, C_2 - C_6 -алкилкарбонил, карбоксигруппа, C_2 - C_6 -алкоксикарбонил, аминокарбонил, C_1 - C_6 -алкиламинокарбонил, ди(C_1 - C_6)алкиламинокарбонил, аминокарбониламиногруппа, C_1 - C_6 -алкиламинокарбониламиногруппа, ди(C_1 - C_6)алкиламинокарбониламиногруппа, аминосульфонил, C_1 - C_6 -алкиламиносульфонил и ди(C_1 - C_6)алкиламиносульфонил.

- Подходящие примеры необязательных заместителей для R^b включают 1, 2
25 или 3 заместителя, независимо выбранных из числа следующих: галоген, цианогруппа, C_1 - C_6 -алкил, трифторметил, фенил, гидроксигруппа, C_1 - C_6 -алкоксигруппа, аминогруппа, C_2 - C_6 -алкилкарбониламиногруппа, (C_1 - C_6)алкилгетероарилкарбониламиногруппа, гетероарил(C_1 - C_6)алкилкарбониламиногруппа, аминогетероарил(C_1 - C_6)алкилкарбониламиногруппа и аминокарбонил.

Соответствующие примеры необязательных заместителей для R^b включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из числа следующих: галоген, аминогруппа, C_2 - C_6 -алкилкарбониламиногруппа, (C_1 - C_6)алкилгетероарилкарбониламиногруппа, гетероарил(C_1 - C_6)алкилкарбониламиногруппа и аминогетероарил(C_1 - C_6)алкилкарбониламиногруппа.

Предпочтительные примеры необязательных заместителей для R^b включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из числа следующих: галоген, цианогруппа, нитрогруппа, C_1 - C_6 -алкил, трифторметил, трифторэтил, фенил, гидроксигруппа, оксогруппа, C_1 - C_6 -алкоксигруппа, дифторметоксигруппа, трифторметоксигруппа, C_1 - C_6 -алкилтиогруппа, C_1 - C_6 -алкилсульфинил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, аминогруппа, C_1 - C_6 -алкиламиногруппа, ди(C_1 - C_6)алкиламиногруппа, C_2 - C_6 -алкилкарбониламиногруппа, C_2 - C_6 -алкоксикарбониламиногруппа, C_1 - C_6 -алкилсульфониламиногруппа, формил, C_2 - C_6 -алкилкарбонил, карбоксигруппа, C_2 - C_6 -алкоксикарбонил, аминокарбонил, C_1 - C_6 -алкиламинокарбонил, ди(C_1 - C_6)алкиламинокарбонил, аминосульфонил, C_1 - C_6 -алкиламиносульфонил, ди(C_1 - C_6)алкиламиносульфонил, $-R^{5a}$, $-NHCOR^6$, $NHS(O)_2R^6$, $-R^7$, $-NHR^7$ и $-CONHR^7$, где R^{5a} , R^6 и R^7 являются такими, как определено ниже.

Выбранные примеры необязательных заместителей для R^b включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из числа следующих: галоген, C_1 - C_6 -алкил, трифторметил, трифторэтил, фенил, C_1 - C_6 -алкоксигруппа, $-R^{5a}$, $-NHCOR^6$, $NHS(O)_2R^6$, $-R^7$, $-NHR^7$ и $-CONHR^7$, где R^{5a} , R^6 и R^7 являются такими, как определено ниже.

Типичные примеры конкретных заместителей для R^b включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из числа следующих: фтор, хлор, бром, цианогруппа, нитрогруппа, метил, этил, изопропил, трет-бутил, трифторметил, фенил, гидроксигруппа, оксогруппа, метоксигруппа, трет-бутоксигруппа, дифторметоксигруппа, трифторметоксигруппа, метилтиогруппа, метилсульфинил, метилсульфонил, аминогруппа, метиламиногруппа, трет-

бутиламиногруппа, диметиламиногруппа, ацетиламиногруппа, метилпиразолилкарбониламиногруппа, пиридинилметилкарбониламиногруппа, аминопиридинилметилкарбониламиногруппа, метоксикарбониламиногруппа, метилсульфониламиногруппа, формил, ацетил, карбоксигруппа, метоксикарбонил, этоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, аминокарбонил, метиламинокарбонил, диметиламинокарбонил, аминокарбониламиногруппа, метиламинокарбониламиногруппа, диметиламинокарбониламиногруппа, аминосульфонил, метиламиносульфонил и диметиламиносульфонил.

Подходящие примеры конкретных заместителей для R^b включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из числа следующих: фтор, хлор, бром, цианогруппу, метил, трифторметил, фенил, гидроксигруппа, метоксигруппа, трет-бутоксигруппа, аминогруппа, ацетиламиногруппа, метилпиразолилкарбониламиногруппа, пиридинилметилкарбониламиногруппа, аминопиридинилметилкарбониламиногруппа и аминокарбонил.

Соответствующие примеры конкретных заместителей для R^b включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из числа следующих: хлор, аминогруппа, ацетиламиногруппа, метилпиразолилкарбониламиногруппа, пиридинилметилкарбониламиногруппа и аминопиридинилметилкарбониламиногруппа.

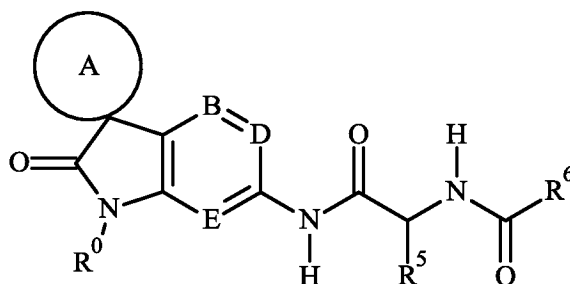
Предпочтительные примеры конкретных заместителей для R^b включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из числа следующих: фтор, хлор, бром, цианогруппа, нитрогруппа, метил, этил, изопропил, трет-бутил, трифторметил, трифторэтил, фенил, гидроксигруппа, оксогруппа, метоксигруппа, изопропоксигруппа, трет-бутоксигруппа, диформетоксигруппа, трифторметоксигруппа, метилтиогруппа, метилсульфинил, метилсульфонил, аминогруппа, метиламиногруппа, трет-бутиламиногруппа, диметиламиногруппа, ацетиламиногруппа, метоксикарбониламиногруппа, метилсульфониламиногруппа, формил, ацетил, карбоксигруппа, метоксикарбонил, этоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, аминокарбонил, метиламинокарбонил, диметиламинокарбонил, аминосульфонил, метиламиносульфонил, диметиламиносульфонил, $-R^{5a}$, $-NHCOR^6$, $NHS(O)_2R^6$, $-R^7$, $-NHR^7$ и $-CONHR^7$, где R^{5a} , R^6 и R^7 являются такими, как определено ниже.

Выбранные примеры конкретных заместителей для R^b включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из числа следующих: фтор, хлор, бром, метил, трифторметил, трифторэтил, фенил, изопропоксигруппа, трет-бутоксигруппа, $-R^{5a}$, $-NHCOR^6$, $NHS(O)_2R^6$, $-R^7$, $-NHR^7$ и $-CONHR^7$, где R^{5a} , R^6 и R^7 являются такими, как определено ниже.

Иллюстративные значения R^b включают метил, метилпиразолилкарбониламинометил, этил, 2-метилпропил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, циклопропилметил, циклопентилметил, инданилметил, циклогексилметил, (циклогексил)(пиридинилметилкарбониламино)метил, циклогексилэтил, циклооктилметил, (амино)(циклооктил)метил, (ацетиламино)(циклооктил)метил, (циклооктил)(метилпиразолилкарбониламино)метил, (циклооктил)(пиридинилметилкарбониламино)метил, (аминопиридинилметилкарбониламино)(циклооктил)метил, (метилпиразолилкарбониламино)(спиро[3.3]гептанил)метил, фенил, хлорфенил, бензил, фторбензил, хлорбензил, фенилэтил, фторфенилэтил, хлорфенилэтил, (хлор)(фтор)фенилэтил, дихлорфенилэтил, бромфенилэтил, цианофенилэтил, метилфенилэтил, трифторметилфенилэтил, бифенилэтил, гидроксифенилэтил, метоксифенилэтил, трет-бутоксифенилэтил, (хлор)(пиридинилметилкарбониламино)фенилэтил, аминокарбонилфенилэтил, фенилпропил, хлорфенилпропил, нафтилметил, нафтилэтил, (метилпиразолилкарбониламино)(тетрагидропиранилиденил)метил, тиенилметил, тиенилэтил, индолилметил, индолилэтил, пиридинилметил и пиридинилэтил.

Типичные значения R^b включают метилпиразолилкарбониламинометил, (циклогексил)(пиридинилметилкарбониламино)метил, (амино)(циклооктил)метил, (ацетиламино)(циклооктил)метил, (циклооктил)(метилпиразолилкарбониламино)метил, (циклооктил)(пиридинилметилкарбониламино)метил, (аминопиридинилметилкарбониламино)(циклооктил)метил, (метилпиразолилкарбониламино)(спиро[3.3]гептанил)метил и (хлор)(пиридинилметилкарбониламино)фенилэтил.

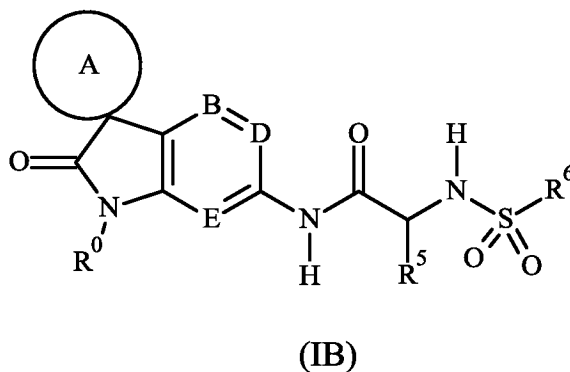
Предпочтительный подкласс соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, представлен соединениями формулы (IA) и их фармацевтически приемлемыми солями:



- 5 в которой
- A, B, D, E и R^0 являются такими, как определено выше;
- R^5 обозначает водород; или R^5 обозначает C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_9 -циклоалкил, C_3 - C_9 -циклоалкил(C_1 - C_5)алкил, C_4 - C_9 -бициклоалкил, C_4 - C_9 -бициклоалкил(C_1 - C_5)алкил, C_5 - C_9 -спироциклоалкил, C_5 - C_9 -спироциклоалкил(C_1 - C_5)алкил, C_9 - C_{11} -трициклоалкил, C_9 - C_{11} -трициклоалкил(C_1 - C_5)алкил, арил, арил(C_1 - C_5)алкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил(C_1 - C_5)алкил, гетероарил или гетероарил(C_1 - C_5)алкил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей;
- 10 R^6 обозначает $-NR^{6a}R^{6b}$ или $-OR^{6c}$; или R^6 обозначает C_1 - C_9 -алкил, C_3 - C_9 -циклоалкил, C_3 - C_9 -циклоалкил(C_1 - C_6)алкил, арил, арил(C_1 - C_6)алкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил-(C_1 - C_6)алкил, гетероарил, гетероарил(C_1 - C_6)алкил или спиро[(C_3 - C_7)гетероциклоалкил][гетероарил], любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей;
- 15 R^{6a} обозначает водород; или R^{6a} обозначает C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, C_3 - C_7 -циклоалкил(C_1 - C_6)алкил, арил, арил(C_1 - C_6)алкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил(C_1 - C_6)алкил, гетероарил, гетероарил(C_1 - C_6)алкил или спиро[(C_3 - C_7)гетероциклоалкил][гетероарил], любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей;
- 20 R^{6b} обозначает водород или C_1 - C_6 -алкил; и
- 25

R^{6c} обозначает C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, C_3 - C_7 -циклоалкил(C_1 - C_6)алкил, арил, арил(C_1 - C_6)алкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил(C_1 - C_6)алкил, гетероарил или гетероарил(C_1 - C_6)алкил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

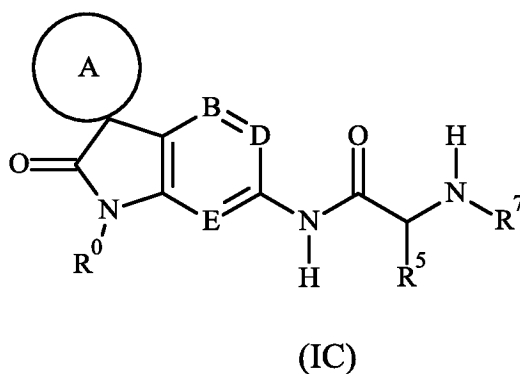
- 5 Второй подкласс соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, представлен соединениями формулы (IB) и их фармацевтически приемлемыми солями:



в которой

- 10 A, B, D, E, R^0 , R^5 и R^6 являются такими, как определено выше.

Третий подкласс соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, представлен соединениями формулы (IC) и их фармацевтически приемлемыми солями:

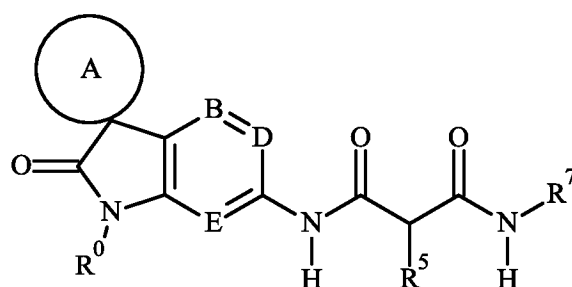


- 15 в которой

A, B, D, E, R^0 и R^5 являются такими, как определено выше; и

R^7 обозначает арил, гетероарил или спиро[(C_3 - C_7)гетероциклоалкил][гетероарил], любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Четвертый подкласс соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, представлен соединениями формулы (ID) и их фармацевтически приемлемыми солями:

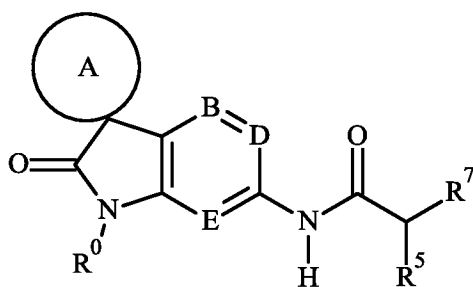


(ID)

5 в которой

A, B, D, E, R⁰, R⁵ и R⁷ являются такими, как определено выше.

Пятый подкласс соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, представлен соединениями формулы (IE) и их фармацевтически приемлемыми солями:



(IE)

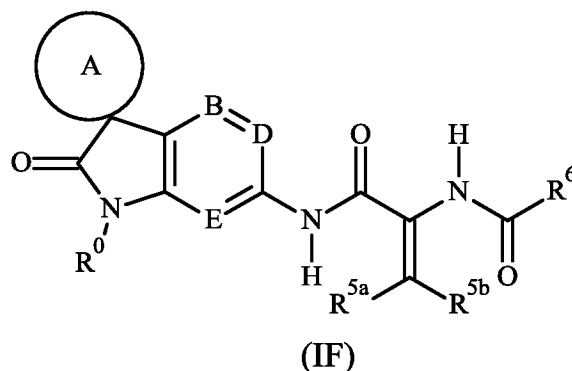
10

в которой

A, B, D, E, R⁰, R⁵ и R⁷ являются такими, как определено выше.

Шестой подкласс соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, представлен соединениями формулы (IF) и их фармацевтически приемлемыми солями A:

15



в которой

A, B, D, E, R⁰ и R⁶ являются такими, как определено выше;

R^{5a} обозначает C₃-C₇-циклоалкил, C₄-C₉-бициклоалкил, арил, C₃-C₇-

5 гетероциклоалкил или гетероарил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей; и

R^{5b} обозначает водород или C₁-C₆-алкил; или

R^{5a} и R^{5b}, если они взяты вместе с атомом углерода, к которому они оба

присоединены, обозначают C₃-C₇-циклоалкил, C₄-C₉-бициклоалкил или C₃-C₇-

10 гетероциклоалкил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Обычно R⁵ обозначает водород; или R⁵ обозначает C₁-C₅-алкил, C₃-C₉-циклоалкил, C₃-C₉-циклоалкил(C₁-C₅)алкил, C₄-C₉-бициклоалкил, C₅-C₉-спироциклоалкил, C₅-C₉-спироциклоалкил-(C₁-C₅)алкил, C₉-C₁₁-трициклоалкил, C₉-C₁₁-трициклоалкил(C₁-C₅)алкил, арил, арил(C₁-C₅)алкил, C₃-C₇-гетероциклоалкил, C₃-C₇-гетероциклоалкил(C₁-C₅)алкил, гетероарил или гетероарил(C₁-C₅)алкил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Предпочтительно, если R⁵ обозначает водород; или R⁵ обозначает C₁-C₅-алкил, C₃-C₉-циклоалкил, C₃-C₉-циклоалкил(C₁-C₅)алкил, C₄-C₉-бициклоалкил, C₄-C₉-бициклоалкил(C₁-C₅)алкил, C₅-C₉-спироциклоалкил, C₉-C₁₁-трициклоалкил, C₉-C₁₁-трициклоалкил(C₁-C₅)алкил, арил, арил(C₁-C₅)алкил, C₃-C₇-гетероциклоалкил, C₃-C₇-гетероциклоалкил(C₁-C₅)алкил или гетероарил(C₁-C₅)алкил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Обычно R^5 обозначает C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_9 -циклоалкил, C_3 - C_9 -циклоалкил(C_1 - C_5)алкил, C_4 - C_9 -бициклоалкил, C_5 - C_9 -спироциклоалкил, C_5 - C_9 -спироциклоалкил(C_1 - C_5)алкил, C_9 - C_{11} -трициклоалкил, C_9 - C_{11} -трициклоалкил(C_1 - C_5)алкил, арил, арил(C_1 - C_5)алкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил(C_1 - C_5)алкил, гетероарил или гетероарил(C_1 - C_5)алкил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей. Кроме того, R^5 может обозначать C_4 - C_9 -бициклоалкил(C_1 - C_5)алкил, эта группа необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Предпочтительно, если R^5 обозначает водород; или R^5 обозначает C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_9 -циклоалкил, C_3 - C_9 -циклоалкил(C_1 - C_5)алкил, C_4 - C_9 -бициклоалкил, C_5 - C_9 -спироциклоалкил, C_5 - C_9 -спироциклоалкил(C_1 - C_5)алкил, C_9 - C_{11} -трициклоалкил, C_9 - C_{11} -трициклоалкил(C_1 - C_5)алкил, арил, арил(C_1 - C_5)алкил или гетероарил(C_1 - C_5)алкил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Более предпочтительно, если R^5 обозначает водород; или R^5 обозначает C_3 - C_9 -циклоалкил, C_5 - C_9 -спироциклоалкил или арил(C_1 - C_5)алкил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

В первом варианте осуществления R^5 обозначает водород. Во втором варианте осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный C_1 - C_5 -алкил. В третьем варианте осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный C_3 - C_9 -циклоалкил. В четвертом варианте осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный C_3 - C_9 -циклоалкил(C_1 - C_5)алкил. В пятом варианте осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный C_4 - C_9 -бициклоалкил. В шестом варианте осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный C_4 - C_9 -бициклоалкил(C_1 - C_5)алкил. В седьмом варианте осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный C_5 - C_9 -спироциклоалкил. В восьмом варианте осуществления R^5 обозначает необязательно замещенный C_5 - C_9 -спироциклоалкил(C_1 - C_5)алкил. В девятом варианте осуществления R^5

обозначает необязательно замещенный C₉-C₁₁-трициклоалкил. В десятом варианте осуществления R⁵ обозначает необязательно замещенный C₉-C₁₁-трициклоалкил(C₁-C₅)алкил. В одиннадцатом варианте осуществления R⁵ обозначает необязательно замещенный арил. В двенадцатом варианте осуществления R⁵ обозначает необязательно замещенный арил(C₁-C₅)алкил. В тринадцатом варианте осуществления R⁵ обозначает необязательно замещенный C₃-C₇-гетероциклоалкил. В четырнадцатом варианте осуществления R⁵ обозначает необязательно замещенный C₃-C₇-гетероциклоалкил(C₁-C₅)алкил. В пятнадцатом варианте осуществления R⁵ обозначает необязательно замещенный гетероарил. В шестнадцатом варианте осуществления R⁵ обозначает необязательно замещенный гетероарил(C₁-C₅)алкил.

В предпочтительном варианте осуществления R⁵ отличается от водорода.

Типичные значения R⁵ включают метил, изопропил, 1-метилпропил, 2-метилпропил, циклопропил, цикlopентил, инданил, циклогексил, циклооктил, циклогексилметил, спиро[3.3]-гептанил, спиро[3.3]гептанилметил, адамантанил, адамантанилметил, фенил, бензил, фенилэтил, нафтилметил, тиенил, индолил, пиридинил, тиенилметил, индолилметил и пиридинилметил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей. Дополнительные значения включают циклобутил, бензоциклобутенил, тетрагидронафталинил, циклогептил, бензоциклогептенил, циклононанил, циклобутилметил, циклобутилэтил, бицикло[3.1.0]гексанил, бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[3.3.0]октанил, бицикло[3.2.1]октанил, бицикло[1.1.1]пентанилметил, фенилпропил, тетрагидропиранил, азоканил, дигидробензофуранилметил и пирролилэтил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Подходящие значения R⁵ включают метил, циклобутил, бензоциклобутенил, цикlopентил, инданил, циклогексил, тетрагидронафталинил, циклогептил, бензоциклогептенил, циклооктил, циклононанил, циклобутилметил, циклобутилэтил, бицикло[3.1.0]гексанил, бицикло[2.2.1]-гептанил, бицикло[3.3.0]октанил, бицикло[3.2.1]октанил, бицикло[1.1.1]пентанилметил, спиро[3.3]гептанил, адамантанил,

адамантанилметил, фенил, бензил, фенилэтил, фенилпропил, тетрагидропиранил, азоканил, дигидробензофуранилметил и пирролилэтил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

- 5 Подходящие значения R^5 включают циклогексил, циклооктил, спиро[3.3]гептанил и бензил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

- 10 Типичные примеры необязательных заместителей для R^5 включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из числа следующих: галоген, цианогруппа, нитрогруппа, C_1 - C_6 -алкил, трифторметил, фенил, гидроксигруппа, оксогруппа, C_1 - C_6 -алкоксигруппа, дифторметоксигруппа, трифторметоксигруппа, C_1 - C_6 -алкилтиогруппа, C_1 - C_6 -алкилсульфинил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, аминогруппа, C_1 - C_6 -алкиламиногруппа, ди(C_1 - C_6)алкиламиногруппа, C_2 - C_6 -алкилкарбониламиногруппа, C_2 - C_6 -алкоксикарбониламиногруппа, C_1 - C_6 -алкилсульфониламиногруппа, формил, C_2 - C_6 -алкилкарбонил, карбоксигруппа, C_2 - C_6 -алкоксикарбонил, аминокарбонил, C_1 - C_6 -алкиламинокарбонил, ди(C_1 - C_6)алкиламинокарбонил, аминосульфонил, C_1 - C_6 -алкиламиносульфонил и ди(C_1 - C_6)алкиламиносульфонил. Дополнительные примеры включают трифторэтил.

- 20 Подходящие примеры необязательных заместителей для R^5 включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из числа следующих: галоген, цианогруппа, C_1 - C_6 -алкил, трифторметил, фенил, гидроксигруппа, C_1 - C_6 -алкоксигруппа и аминокарбонил, предпочтительным является галоген.

- 25 Предпочтительные примеры необязательных заместителей для R^5 включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из числа следующих: галоген, C_1 - C_6 -алкил, трифторметил, фенил и C_1 - C_6 -алкоксигруппа, предпочтительным является галоген.

- 30 Типичные примеры конкретных заместителей для R^5 включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из числа следующих: фтор, хлор, бром, цианогруппа, нитрогруппа, метил, этил, изопропил, трет-бутил, трифторметил, фенил, гидроксигруппа, оксогруппа, метоксигруппа, трет-бутоксигруппа,

дифторметоксигруппа, трифторметоксигруппа, метилтиогруппа, метилсульфинил, метилсульфонил, аминокгруппа, метиламинокгруппа, трет-бутиламинокгруппа, диметиламинокгруппа, ацетиламинокгруппа, метоксикарбониламинокгруппа, метилсульфониламинокгруппа, формил, ацетил, карбоксигруппа, метоксикарбонил, этоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, аминокарбонил, метиламинокарбонил, диметиламинокарбонил, аминосulfонил, метиламиносulfонил и диметиламиносulfонил. Дополнительные примеры включают трифторэтил и изопропоксигруппу.

Подходящие примеры конкретных заместителей для R^5 включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из числа следующих: фтор, хлор, бром, цианогруппа, метил, трифторметил, фенил, гидроксигруппа, метоксигруппа, трет-бутоксигруппа и аминокарбонил, предпочтительным является хлор. Дополнительные примеры включают изопропоксигруппу.

Предпочтительные примеры конкретных заместителей для R^5 включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из числа следующих: фтор, хлор, бром, метил, трифторметил, фенил, изопропоксигруппа и трет-бутоксигруппа, предпочтительным является хлор.

Иллюстративные значения R^5 включают водород, метил, изопропил, 1-метилпропил, 2-метилпропил, циклопропил, циклопентил, инданил, циклогексил, циклооктил, циклогексилметил, спиро[3.3]гептанил, фенил, хлорфенил, бензил, фторбензил, хлорбензил, (хлор)(фтор)бензил, дихлорбензил, бромбензил, цианобензил, метилбензил, трифторметилбензил, фенилбензил, гидроксibenзил, метоксибензил, трет-бутоксibenзил, аминокарбонилбензил, фенилэтил, хлорфенилэтил, нафтилметил, тиенилметил, индолилметил и пиридинилметил. Дополнительные значения включают трет-бутоксиметил, циклобутил, метилциклобутил, диметилциклобутил, фенилциклобутил, бензоциклобутенил, метилциклопентил, дифторциклогексил, метилциклогексил, диметилциклогексил, трифторметилциклогексил, тетрагидронафталинил, циклогептил, бензоциклогептенил, циклононанил, циклобутилметил, дифторциклобутилметил, диметилциклобутилметил, циклобутилэтил, бицикло[3.1.0]гексанил, бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[3.3.0]октанил, бицикло[3.2.1]октанил, бицикло[1.1.1]пентанилметил, адамантанил, адамантанилметил, (хлор)(фтор)фенил, (фтор)(метил)фенил, (бром)(хлор)бензил,

(хлор)(изопропокси)бензил, фенилпропил, тетрагидропиранил, тетраметилтетрагидропиранил, азоканил, дигидробензофуранилметил и метилпирролилэтил.

Подходящие значения R^5 включают водород, трет-

- 5 бутоксиметилциклобутил, метилциклобутил, диметилциклобутил, фенилциклобутил, бензоциклобутенил, циклопентил, метилциклопентил, инданил, циклогексил, дифторциклогексил, метилциклогексил, диметилциклогексил, трифторметилциклогексил, тетрагидронафталинил, циклогептил, бензоциклогептенил, циклооктил, циклононанил,
- 10 циклобутилметил, дифторциклобутилметил, диметилциклобутилметил, циклобутилэтил, бицикло[3.1.0]гексанил, бицикло[2.2.1]-гептанил, бицикло[3.3.0]октанил, бицикло[3.2.1]октанил, бицикло[1.1.1]пентанилметил, спиро[3.3]гептанил, адамантанил, адамантанилметил, (хлор)(фтор)фенил, (фтор)(метил)фенил, фторбензил, хлорбензил, (хлор)(фтор)бензил, (бром)(хлор)-
- 15 бензил, (хлор)(изопропокси)бензил, фенилэтил, хлорфенилэтил, фенилпропил, тетрагидропиранил, тетраметилтетрагидропиранил, азоканил, дигидробензофуранилметил и метилпирролилэтил.

Типичные значения R^5 включают водород, циклогексил, циклооктил, спиро[3.3]-гептанил и хлорбензил.

- 20 Предпочтительные значения R^5 включают циклогексил, 4-метилциклогексил и циклооктил. В первом варианте осуществления R^5 обозначает циклогексил. Во втором варианте осуществления R^5 обозначает 4-метилциклогексил. В третьем варианте осуществления R^5 обозначает циклооктил.

- 25 В первом варианте осуществления R^{5a} обозначает необязательно замещенный C_3 - C_7 -циклоалкил. Во втором варианте осуществления R^{5a} обозначает необязательно замещенный C_4 - C_9 -бициклоалкил. В третьем варианте осуществления R^{5a} обозначает необязательно замещенный арил. В четвертом варианте осуществления R^{5a} обозначает необязательно замещенный C_3 - C_7 -
- 30 гетероциклоалкил. В пятом варианте осуществления R^{5a} обозначает необязательно замещенный гетероарил.

Типичные значения R^{5a} включают циклобутил, цикlopентил, бицикло[1.1.1]пентанил, фенил, дигидробензофуранил и пирролил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

5 Типичные примеры необязательных заместителей для R^{5a} включают C_1 - C_6 -алкил, галоген, цианогруппу, трифторметил, трифторэтил, фенил, гидроксигруппу, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, C_1 - C_6 -алкилтиогруппу, C_1 - C_6 -алкилсульфинил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, C_2 - C_6 -алкилкарбонил, аминогруппу, C_1 - C_6 -алкиламиногруппу и ди(C_1 - C_6)алкиламиногруппу.

10 Выбранные примеры необязательных заместителей для R^{5a} включают C_1 - C_6 -алкил и галоген.

Типичные примеры предпочтительных заместителей R^{5a} включают метил, фтор, хлор, бром, цианогруппу, трифторметил, трифторэтил, фенил, гидроксигруппу, метоксигруппу, метилтиогруппу, метилсульфинил, метилсульфонил, ацетил, аминогруппу, метиламиногруппу и диметиламиногруппу.

15

Выбранные примеры предпочтительных заместителей для R^{5a} включают метил и хлор.

Подходящие значения R^{5a} включают циклобутил, цикlopентил, бицикло[1.1.1]пентанил, фенил, хлорфенил, дигидробензофуранил и метилпирролил.

20

Предпочтительно, если R^{5b} обозначает водород, метил или этил.

В первом варианте осуществления R^{5b} обозначает водород. Во втором варианте осуществления R^{5b} обозначает C_1 - C_6 -алкил, предпочтительно метил или этил.

25

Альтернативно, R^{5a} и R^{5b} , если они взяты вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, могут обозначать C_3 - C_7 -циклоалкил, C_4 - C_9 -бициклоалкил или C_3 - C_7 -гетероциклоалкил, любая из этих групп может являться незамещенной или содержать один или большее количество заместителей, обычно 1 или 2 заместителя.

30

В первом варианте осуществления R^{5a} и R^{5b} , если они взяты вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, предпочтительно могут обозначать необязательно замещенный C_3 - C_7 -циклоалкил. Примеры включают циклобутил, бензоциклобутенил, циклопентил, инданил, циклогексил, 5 тетрагидронафталинил, циклогептанил, бензоциклогептенил, циклооктанил и циклононанил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Во втором варианте осуществления R^{5a} и R^{5b} , если они взяты вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, предпочтительно могут 10 обозначать необязательно замещенный C_4 - C_9 -бициклоалкил. Примеры включают бицикло[3.1.0]гексанил, бицикло[2.2.1]гептанил и бицикло[3.2.1]октанил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

В третьем варианте осуществления R^{5a} и R^{5b} , если они взяты вместе с 15 атомом углерода, к которому они оба присоединены, предпочтительно могут обозначать необязательно замещенный C_3 - C_7 -гетероциклоалкил. Примеры включают тетрагидропиранил и пиперидинил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Типичные примеры необязательных заместителей для таких групп 20 включают C_1 - C_6 -алкил, галоген, цианогруппу, трифторметил, трифторэтил, фенил, гидроксигруппу, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, C_1 - C_6 -алкилтиогруппу, C_1 - C_6 -алкилсульфинил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, C_2 - C_6 -алкилкарбонил, аминогруппу, C_1 - C_6 -алкиламиногруппу и ди(C_1 - C_6)алкиламиногруппу.

Выбранные примеры необязательных заместителей для таких групп 25 включают C_1 - C_6 -алкил, галоген, трифторметил, трифторэтил, фенил и C_1 - C_6 -алкоксигруппу.

Типичные примеры предпочтительных заместителей для таких групп включают метил, фтор, хлор, бром, цианогруппу, трифторметил, трифторэтил, фенил, гидроксигруппу, метоксигруппу, метилтиогруппу, метилсульфинил, 30 метилсульфонил, ацетил, аминогруппу, метиламиногруппу и диметиламиногруппу.

Выбранные примеры предпочтительных заместителей для таких групп включают метил, хлор, трифторметил, трифторэтил, фенил и метоксигруппу.

Подходящие значения R^{5a} и R^{5b} , если они взяты вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, включают метилциклобутил,

- 5 диметилциклобутил, фенилциклобутил, бензоциклобутенил, метилбензоциклобутенил, хлорбензоциклобутенил, метоксибензоциклобутенил, циклопентил, метилциклопентил, инданил, хлоринданил, циклогексил, метилциклогексил, диметилциклогексил, трифторметилциклогексил, тетрагидронафталинил, циклогептанил, бензоциклогептенил, циклооктанил, циклононанил, бицикло[3.1.0]гексанил, бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[3.2.1]октанил, тетраметилтетрагидропиранил и
- 10 трифторэтилпиперидинил.

- Обычно R^6 обозначает $-NR^{6a}R^{6b}$; или R^6 обозначает C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_9 -циклоалкил, C_3 - C_9 -циклоалкил(C_1 - C_6)алкил, арил, арил(C_1 - C_6)алкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил(C_1 - C_6)алкил, гетероарил или
- 15 гетероарил(C_1 - C_6)алкил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

- Предпочтительно, если R^6 обозначает $-NR^{6a}R^{6b}$ или $-OR^{6c}$; или R^6 обозначает C_1 - C_9 -алкил, арил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил, гетероарил,
- 20 гетероарил(C_1 - C_6)алкил или спиро[(C_3 - C_7)гетероциклоалкил][гетероарил], любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

- Обычно R^6 обозначает $-NR^{6a}R^{6b}$; или R^6 обозначает C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_9 -циклоалкил, C_3 - C_9 -циклоалкил(C_1 - C_6)алкил, арил, арил(C_1 - C_6)алкил, гетероарил
- 25 или гетероарил(C_1 - C_6)алкил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей. Кроме того, R^6 может обозначать $-OR^{6c}$; или R^6 может обозначать арил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил или спиро[(C_3 - C_7)гетероциклоалкил][гетероарил], любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Предпочтительно, если R^6 обозначает C_1 - C_6 -алкил, гетероарил или гетероарил(C_1 - C_6)алкил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

В первом варианте осуществления R^6 обозначает необязательно
5 замещенный C_1 - C_6 -алкил. Во втором варианте осуществления R^6 обозначает необязательно замещенный C_3 - C_9 -циклоалкил. В третьем варианте осуществления R^6 обозначает необязательно замещенный C_3 - C_9 -циклоалкил(C_1 - C_6)алкил. В четвертом варианте осуществления R^6 обозначает необязательно замещенный арил. В пятом варианте осуществления R^6 обозначает
10 необязательно замещенный арил(C_1 - C_6)алкил. В шестом варианте осуществления R^6 обозначает необязательно замещенный C_3 - C_7 -гетероциклоалкил. В седьмом варианте осуществления R^6 обозначает необязательно замещенный C_3 - C_7 -гетероциклоалкил(C_1 - C_6)алкил. В восьмом варианте осуществления R^6 обозначает необязательно замещенный гетероарил.
15 В девятом варианте осуществления R^6 обозначает необязательно замещенный гетероарил(C_1 - C_6)алкил. В десятом варианте осуществления R^6 обозначает необязательно замещенный спиро[(C_3 - C_7)гетероциклоалкил][гетероарил]. В одиннадцатом варианте осуществления R^6 обозначает $-NR^{6a}R^{6b}$. В двенадцатом варианте осуществления R^6 обозначает $-OR^{6c}$.

20 Типичные значения R^6 включают $-NR^{6a}R^{6b}$; и метил, этил, пропил, 2-метилпропил, бутил, циклопропил, циклобутил, циклогексил, циклогексилметил, фенил, бензил, фенилэтил, пиразолил, пиридилил, триазилилметил, бензотриазилилметил или пиридилилметил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей. Дополнительные
25 значения включают $-OR^{6c}$; и трет-бутил, гептанил, пирролидинил, индолинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, пирролил, пиразоло[1,5-а]пиридилил, 4,5,6,7-тетрагидропиразолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, имидазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, пиридазинил, пиримидинил или спиро[тетрагидрофуран][индол],

любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Подходящие значения R^6 включают $-NR^{6a}R^{6b}$ и $-OR^{6c}$; и метил, трет-бутил, гептанил, фенил, пирролидинил, индолинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, пирролил, пиразолил, пиразоло[1,5-а]пиридинил, 4,5,6,7-тетрагидропиразолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, имидазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиридинилметил или спиро[тетрагидрофуран][индол], любая из этих групп необязательно может
10 содержать один или большее количество заместителей.

Подходящие значения R^6 включают метил, пиразолил и пиридинилметил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Типичные примеры необязательных заместителей для R^6 включают 1, 2 или
15 3 заместителя, независимо выбранных из числа следующих: галоген, цианогруппа, нитрогруппа, C_1 - C_6 -алкил, трифторметил, фенил, фторфенил, гидроксигруппа, гидрокси(C_1 - C_6)алкил, оксогруппа, C_1 - C_6 -алкоксигруппа, дифторметоксигруппа, трифторметоксигруппа, C_1 - C_6 -алкилтиогруппа, C_1 - C_6 -алкилсульфинил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, аминогруппа, амино(C_1 - C_6)алкил, C_1 -
20 C_6 -алкиламиногруппа, ди(C_1 - C_6)алкиламиногруппа, пирролидинил, морфолинил, пиперазинил, C_2 - C_6 -алкилкарбониламиногруппа, C_2 - C_6 -алкилкарбониламино(C_1 - C_6)алкил, C_2 - C_6 -алкоксикарбониламиногруппа, C_1 - C_6 -алкилсульфониламиногруппа, формил, C_2 - C_6 -алкилкарбонил, карбоксигруппа, C_2 - C_6 -алкоксикарбонил, аминокарбонил, C_1 - C_6 -алкиламинокарбонил, ди(C_1 -
25 C_6)алкиламинокарбонил, аминосульфонил, C_1 - C_6 -алкиламиносульфонил и ди(C_1 - C_6)алкиламиносульфонил. Дополнительные примеры включают дифторметил, дифторэтил, трифторэтил, трифторпропил, циклопропил, циклобутил, циклопропилметил, C_1 - C_6 -алкокси(C_1 - C_6)алкил, ди(C_1 - C_6)алкиламино(C_1 - C_6)алкил и тетрагидропиранил.

30 Выбранные примеры необязательных заместителей для R^6 включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из числа следующих: галоген, C_1 - C_6 -

алкил, дифторметил, трифторметил, дифторэтил, трифторэтил, трифторпропил, циклопропил, циклобутил, циклопропилметил, гидроксигруппа, гидрокси(C₁-C₆)алкил, оксогруппа, C₁-C₆-алкокси(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкилсульфонил, аминогруппа, амино(C₁-C₆)алкил, ди(C₁-C₆)алкиламино(C₁-C₆)алкил и

5 тетрагидропиранил.

Подходящие примеры необязательных заместителей для R⁶ включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из числа следующих: галоген, цианогруппа, C₁-C₆-алкил, трифторметил, фенил, фторфенил, гидроксигруппа, гидрокси(C₁-C₆)алкил, оксогруппа, C₁-C₆-алкоксигруппа,

10 трифторметоксигруппа, C₁-C₆-алкилсульфонил, аминогруппа, амино(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкиламиногруппа, ди(C₁-C₆)алкиламиногруппа, пирролидинил, морфолинил, пиперазинил, C₂-C₆-алкилкарбониламино(C₁-C₆)алкил и карбоксигруппа.

Иллюстративные примеры необязательных заместителей для R⁶ включают 15 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из числа следующих: C₁-C₆-алкил и аминогруппа.

Типичные примеры конкретных заместителей для R⁶ включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из числа следующих: фтор, хлор, бром, цианогруппа, нитрогруппа, метил, этил, изопропил, трет-бутил, трифторметил, фенил, фторфенил, гидроксигруппа, гидроксиметил, оксогруппа, метоксигруппа, трет-бутоксигруппа, дифторметоксигруппа, трифторметоксигруппа, метилтиогруппа, метилсульфинил, метилсульфонил, аминогруппа, аминометил, аминоэтил, метиламиногруппа, трет-бутиламиногруппа, диметиламиногруппа, пирролидинил, морфолинил, пиперазинил, ацетиламиногруппа, 25 ацетиламиноэтил, метоксикарбониламиногруппа, метилсульфониламиногруппа, формил, ацетил, карбоксигруппа, метоксикарбонил, этоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, аминокарбонил, метиламинокарбонил, диметиламинокарбонил, аминосульфонил, метиламиносульфонил и диметиламиносульфонил. Дополнительные примеры включают н-пропил, 2- 30 метилпропил, бутан-2-ил, дифторметил, дифторэтил, трифторэтил, трифторпропил, циклопропил, циклобутил, циклопропилметил, гидроксиэтил,

метоксиметил, метоксиэтил, аминоизопропил, диметиламиноэтил, тетрагидропиранил.

Выбранные примеры конкретных заместителей для R^6 включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из числа следующих: фтор, метил, этил, н-пропил, изопропил, 2-метилпропил, бутан-2-ил, трет-бутил, диформетил, трифторметил, дифторэтил, трифторэтил, трифторпропил, циклопропил, циклобутил, циклопропилметил, гидроксигруппа, гидроксизтил, оксигруппа, метоксиметил, метоксиэтил, метилсульфонил, аминогруппа, аминометил, аминоизопропил, диметиламиноэтил и тетрагидропиранил.

Подходящие примеры конкретных заместителей для R^6 включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из числа следующих: фтор, хлор, цианогруппа, метил, этил, трифторметил, фенил, фторфенил, гидроксигруппа, гидроксиметил, оксигруппа, метоксигруппа, трифторметоксигруппа, метилсульфонил, аминогруппа, аминометил, аминозтил, метиламиногруппа, диметиламиногруппу, пирролидинил, морфолинил, пиперазинил, ацетиламиноэтил и карбоксигруппа.

Иллюстративные примеры конкретных заместителей для R^6 включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из числа следующих: метил и аминогруппа.

Иллюстративные значения R^6 включают метил, диформетил, метилсульфонилметил, аминометил, метиламинометил, дифторэтил, карбоксизтил, дифторпропил, 2-метилпропил, бутил, цианоциклопропил, метилциклопропил, этилциклопропил, диметилциклопропил, трифторметилциклопропил, фенилциклопропил, фторфенилциклопропил, гидроксциклопропил, аминциклопропил, циклобутил, трифторметилциклобутил, циклогексил, циклогексилметил, фенил, фторфенил, хлорфенил, цианофенил, метилфенил, гидроксифенил, метилсульфонилфенил, бензил, фторбензил, дифторбензил, хлорбензил, (хлор)(фтор)бензил, дихлорбензил, (хлор)(дифтор)бензил, бромбензил, цианобензил, метилбензил, диметилбензил, трифторметилбензил, фенилбензил, гидроксбензил, гидроксиметилбензил, бензоил, метоксибензил, диметоксибензил, трифторметоксибензил, метилсульфонилбензил, аминометилбензил, аминозтилбензил, диметиламинобензил, пирролидинилбензил,

(диметил)(пирролидинил)бензил, морфолинилбензил,
(диметил)(морфолинил)бензил, пиперазинилбензил, ацетиламиноэтилбензил,
фенилэтил, хлорфенилэтил, метилпиразолил, пиридинил, триазолилметил,
бензотриазолилметил, пиридинилметил и аминопиридинилметил.

- 5 Дополнительные значения включают $-NR^{6a}R^{6b}$, $-OR^{6c}$, трет-бутил,
гидроксигептанил, пирролидинил, метилпирролидинил, индолинил,
пиперидинил, морфолинил, диоксотиморфолинил, метилпиперазинил,
метилпирролил, диметилпиразолил, этилпиразолил, (этил)(фтор)пиразолил,
(этил)(метил)пиразолил, н-пропилпиразолил, изопропилпиразолил, 2-
10 метилпропилпиразолил, бутан-2-илпиразолил, дифторметилпиразолил,
(дифторметил)(метил)пиразолил, дифторэтилпиразолил, трифторэтилпиразолил,
трифторпропилпиразолил, циклопропилпиразолил, циклобутилпиразолил,
циклопропилметилпиразолил, гидроксиэтилпиразолил, метоксиэтилпиразолил,
диметиламиноэтилпиразолил, тетрагидропиранилпиразолил,
15 (метил)(тетрагидропиранил)пиразолил, пиразоло[1,5-a]пиридинил, метил-
4,5,6,7-тетрагидропиразолил, оксазолил, метилоксазолил, этилоксазолил,
изоксазолил, метилизоксазолил, диметилизоксазолил, этилизоксазолил,
изопропилизоксазолил, трет-бутилизоксазолил, трифторметилизоксазолил,
циклопропилизоксазолил, циклобутилизоксазолил, метоксиметилизоксазолил,
20 аминометилизоксазолил, аминоизопропилизоксазолил, тиазолил, метилтиазолил,
диметилтиазолил, изотиазолил, метилизотиазолил, метилимидазолил,
метилоксадиазолил, метилтиадиазолил, метилтриазолил, диметилтриазолил,
этилтриазолил, метилтетразолил, метилпиримидинил, пиридазинил,
пиримидинил, метилпиримидинил и спиро[тетрагидрофуран][оксоиндол].
25 Подходящие значения R^6 включают $-NR^{6a}R^{6b}$, $-OR^{6c}$, метил, трет-бутил,
гидроксигептанил, фенил, фторфенил, метилсульфонилфенил, пирролидинил,
метилпирролидинил, индолинил, пиперидинил, морфолинил,
диоксотиморфолинил, метилпиперазинил, метилпирролил, метилпиразолил,
диметилпиразолил, этилпиразолил, (этил)(фтор)пиразолил,
30 (этил)(метил)пиразолил, н-пропилпиразолил, изопропилпиразолил, 2-
метилпропилпиразолил, бутан-2-илпиразолил, дифторметилпиразолил,
(дифторметил)(метил)пиразолил, дифторэтилпиразолил, трифторэтилпиразолил,
трифторпропилпиразолил, циклопропилпиразолил, циклобутилпиразолил,

циклопропилметилпиразолил, гидроксиэтилпиразолил, метоксиэтилпиразолил, диметиламиноэтилпиразолил, тетрагидропиранилпиразолил, (метил)(тетрагидропиранил)пиразолил, пиразоло[1,5-а]пиридинил, метил-4,5,6,7-тетрагидропиразолил, оксазолил, метилоксазолил, этилоксазолил, изоксазолил, метилизоксазолил, диметилизоксазолил, этилизоксазолил, изопропилизоксазолил, трет-бутилизоксазолил, трифторметилизоксазолил, циклопропилизоксазолил, циклобутилизоксазолил, метоксиметилизоксазолил, аминометилизоксазолил, аминоизопропилизоксазолил, тиазолил, метилтиазолил, диметилтиазолил, изотиазолил, метилизотиазолил, метилимидазолил, метилоксадиазолил, метилтиадиазолил, метилтриазолил, диметилтриазолил, этилтриазолил, метилтетразолил, пиридинил, метилпиримидинил, пиридазинил, пиримидинил, метилпиримидинил, пиридинилметил, аминопиридинилметил и спиро[тетрагидрофуран][оксоиндол].

Типичные значения R^6 включают метил, метилпиразолил, пиридинилметил и аминопиридинилметил.

Обычно R^{6a} обозначает водород или C_1 - C_6 -алкил.

Предпочтительно, если R^{6a} обозначает C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, арил(C_1 - C_6)алкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил или спиро[(C_3 - C_7)гетероциклоалкил][гетероарил], любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Обычно R^{6a} обозначает водород или метил.

В первом варианте осуществления R^{6a} обозначает водород. Во втором варианте осуществления R^{6a} обозначает необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил. В первом воплощении этого варианта осуществления R^{6a} обозначает незамещенный C_1 - C_6 -алкил, предпочтительно метил. Во втором воплощении этого варианта осуществления R^{6a} обозначает монозамещенный, дизамещенный или тризамещенный C_1 - C_6 -алкил. В третьем варианте осуществления R^{6a} обозначает необязательно замещенный C_3 - C_7 -циклоалкил. В четвертом варианте осуществления R^{6a} обозначает необязательно замещенный C_3 - C_7 -циклоалкил(C_1 - C_6)алкил. В пятом варианте осуществления R^{6a} обозначает необязательно замещенный арил. В шестом варианте осуществления R^{6a} обозначает

необязательно замещенный арил(C₁-C₆)алкил. В седьмом варианте осуществления R^{6a} обозначает необязательно замещенный C₃-C₇-гетероциклоалкил. В восьмом варианте осуществления R^{6a} обозначает необязательно замещенный C₃-C₇-гетероциклоалкил(C₁-C₆)алкил. В девятом варианте осуществления R^{6a} обозначает необязательно замещенный гетероарил. В десятом варианте осуществления R^{6a} обозначает необязательно замещенный гетероарил(C₁-C₆)алкил. В одиннадцатом варианте осуществления R^{6a} обозначает необязательно замещенный спиро[(C₃-C₇)гетероциклоалкил][гетероарил].

10 Типичные значения R^{6a} включают метил, этил, н-пропил, изопропил, 2,2-диметилпропил, циклогексил, бензил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил и спиро[тетрагидрофуран][индол], любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Типичные примеры необязательных заместителей для R^{6a} включают 1, 2
15 или 3 заместителя, независимо выбранных из числа следующих: галоген, цианогруппа, нитрогруппа, C₁-C₆-алкил, трифторметил, фенил, фторфенил, гидроксигруппа, гидрокси(C₁-C₆)алкил, оксогруппа, C₁-C₆-алкоксигруппа, дифторметоксигруппа, трифторметоксигруппа, C₁-C₆-алкилтиогруппа, C₁-C₆-алкилсульфинил, C₁-C₆-алкилсульфонил, аминогруппа, амино(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкиламиногруппа, ди(C₁-C₆)алкиламиногруппа, пирролидинил, морфолинил, пиперазинил, C₂-C₆-алкилкарбониламиногруппа, C₂-C₆-алкилкарбониламино(C₁-C₆)алкил, C₂-C₆-алкоксикарбониламиногруппа, C₁-C₆-алкилсульфониламиногруппа, формил, C₂-C₆-алкилкарбонил, карбоксигруппа, C₂-C₆-алкоксикарбонил, аминокарбонил, C₁-C₆-алкиламинокарбонил, ди(C₁-C₆)алкиламинокарбонил, аминосульфонил, C₁-C₆-алкиламиносульфонил и ди(C₁-C₆)алкиламиносульфонил.
25

Выбранные примеры необязательных заместителей для R^{6a} включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из числа следующих: трифторметил, оксогруппа и C₁-C₆-алкоксигруппа.

Типичные примеры конкретных заместителей для R^{6a} включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из числа следующих: фтор, хлор, бром, цианогруппа, нитрогруппа, метил, этил, изопропил, трет-бутил, трифторметил, фенил, фторфенил, гидроксигруппа, гидроксиметил, оксогруппа, метоксигруппа, трет-бутоксигруппа, дифторметоксигруппа, трифторметоксигруппа, метилтиогруппа, метилсульфинил, метилсульфонил, аминогруппу, аминометил, aminoэтил, метиламиногруппа, трет-бутиламиногруппа, диметиламиногруппа, пирролидинил, морфолинил, пиперазинил, ацетиламиногруппа, ацетиламиноэтил, метоксикарбониламиногруппа, метилсульфониламиногруппа, формил, ацетил, карбоксигруппа, метоксикарбонил, этоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, аминокарбонил, метиламинокарбонил, диметиламинокарбонил, аминосульфонил, метиламиносульфонил и диметиламиносульфонил.

Выбранные примеры конкретных заместителей для R^{6a} включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из числа следующих: трифторметил, оксогруппа и метоксигруппа.

Подходящие значения R^{6a} включают метил, этил, трифторэтил, метоксиэтил, н-пропил, изопропил, 2,2-диметилпропил, циклогексил, бензил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, оксотетрагидротиопиранил и спиро[тетрагидрофуран][оксоиндол].

Предпочтительно, если R^{6b} обозначает водород, метил, этил, н-пропил или изопропил.

Обычно R^{6b} обозначает водород или метил.

В первом варианте осуществления R^{6b} обозначает водород. Во втором варианте осуществления R^{6b} обозначает C_1 - C_6 -алкил. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^{6b} обозначает метил, этил, н-пропил или изопропил, предпочтительно метил.

Предпочтительно, если R^{6c} обозначает C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, C_3 - C_7 -циклоалкил(C_1 - C_6)алкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил(C_1 - C_6)алкил или гетероарил(C_1 - C_6)алкил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

В первом варианте осуществления R^{6c} обозначает необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил. Во втором варианте осуществления R^{6c} обозначает необязательно замещенный C_3 - C_7 -циклоалкил. В третьем варианте осуществления R^{6c} обозначает необязательно замещенный C_3 - C_7 -циклоалкил(C_1 - C_6)алкил. В четвертом варианте осуществления R^{6c} обозначает необязательно замещенный арил. В пятом варианте осуществления R^{6c} обозначает необязательно замещенный арил(C_1 - C_6)алкил. В шестом варианте осуществления R^{6c} обозначает необязательно замещенный C_3 - C_7 -гетероциклоалкил. В седьмом варианте осуществления R^{6c} обозначает необязательно замещенный C_3 - C_7 -гетероциклоалкил(C_1 - C_6)алкил. В восьмом варианте осуществления R^{6c} обозначает необязательно замещенный гетероарил. В девятом варианте осуществления R^{6c} обозначает необязательно замещенный гетероарил(C_1 - C_6)алкил.

Типичные значения R^{6c} включают метил, этил, изопропил, 2-метилпропил, трет-бутил, 2,2-диметилпропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклопропилметил, циклогексилметил, оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тетрагидропиранилметил, пиразолилметил, оксазолилметил, изоксазолилметил, имидазолилметил и пиразинилметил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Типичные примеры необязательных заместителей для R^{6c} включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из числа следующих: галоген, цианогруппа, нитрогруппа, C_1 - C_6 -алкил, трифторметил, фенил, фторфенил, гидроксигруппа, гидрокси(C_1 - C_6)алкил, оксогруппа, C_1 - C_6 -алкоксигруппа, дифторметоксигруппа, трифторметоксигруппа, C_1 - C_6 -алкилтиогруппа, C_1 - C_6 -алкилсульфинил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, аминогруппа, амино(C_1 - C_6)алкил, C_1 - C_6 -алкиламиногруппа, ди(C_1 - C_6)алкиламиногруппа, пирролидинил, морфолинил, пиперазинил, C_2 - C_6 -алкилкарбониламиногруппа, C_2 - C_6 -алкилкарбониламино(C_1 - C_6)алкил, C_2 - C_6 -алкоксикарбониламиногруппа, C_1 - C_6 -алкилсульфониламиногруппа, формил, C_2 - C_6 -алкилкарбонил, карбоксигруппа,

С₂-С₆-алкоксикарбонил, аминокарбонил, С₁-С₆-алкиламинокарбонил, ди(С₁-С₆)алкиламинокарбонил, аминосульфонил, С₁-С₆-алкиламиносульфонил и ди(С₁-С₆)алкиламиносульфонил.

5 Выбранные примеры необязательных заместителей для R^{6c} включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из числа следующих: С₁-С₆-алкил, трифторметил, С₁-С₆-алкоксигруппа и С₂-С₆-алкоксикарбонил.

10 Типичные примеры конкретных заместителей для R^{6c} включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из числа следующих: фтор, хлор, бром, цианогруппа, нитрогруппа, метил, этил, изопропил, трет-бутил, трифторметил, фенил, фторфенил, гидроксигруппа, гидроксиметил, оксогруппа, метоксигруппа, трет-бутоксигруппа, дифторметоксигруппа, трифторметоксигруппа, метилтиогруппа, метилсульфинил, метилсульфонил, аминогруппа, аминометил, аминоэтил, метиламиногруппа, трет-бутиламиногруппа, диметиламиногруппа, пирролидинил, морфолинил, пиперазинил, ацетиламиногруппа, ацетиламиноэтил, метоксикарбониламиногруппа, метилсульфониламиногруппа, формил, ацетил, карбоксигруппа, метоксикарбонил, этоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, аминокарбонил, метиламинокарбонил, диметиламинокарбонил, аминосульфонил, метиламиносульфонил и диметиламиносульфонил.

20 Выбранные примеры конкретных заместителей для R^{6c} включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из числа следующих: метил, трифторметил, метоксигруппа и трет-бутоксикарбонил.

25 Подходящие значения R^{6c} включают метил, трифторэтил, метоксиэтил, изопропил, 2-метилпропил, трет-бутил, 2,2-диметилпропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклопропилметил, циклогексилметил, оксетанил, метилоксетанил, азетидинил, трет-бутоксикарбонилазетидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тетрагидропиранилметил, метилпиразолилметил, оксазолилметил, изоксазолилметил, метилимидазолилметил и пиразинилметил.

30 В первом варианте осуществления R⁷ обозначает арил, эта группа необязательно может содержать один или большее количество заместителей. Во втором варианте осуществления R⁷ обозначает гетероарил, эта группа

необязательно может содержать один или большее количество заместителей. В третьем варианте осуществления R^7 обозначает спиро[(C₃-C₇)гетероциклоалкил][гетероарил], эта группа необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

5 Типичные значения R^7 включают фенил, пиразоло[1,5-а]пиразинил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензимидазолил, имидазо[1,2-б]пиридазинил, пуринил, пиридинил, пиридазинил, циннолинил, пиримидинил, пиразинил и спиро[тетрагидропиранил][индол], любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

10 Типичные примеры необязательных заместителей для R^7 включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из числа следующих: галоген, цианогруппа, нитрогруппа, C₁-C₆-алкил, дифторметил, трифторметил, фенил, фторфенил, гидроксигруппа, гидрокси(C₁-C₆)алкил, оксогруппа, C₁-C₆-алкоксигруппа, дифторметоксигруппа, трифторметоксигруппа, C₁-C₆-
15 алкилтиогруппа, C₁-C₆-алкилсульфинил, C₁-C₆-алкилсульфонил, аминогруппа, амино(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкиламиногруппа, ди(C₁-C₆)алкиламиногруппа, пирролидинил, морфолинил, пиперазинил, C₂-C₆-алкилкарбониламиногруппа, C₂-C₆-алкилкарбониламино(C₁-C₆)алкил, C₂-C₆-алкоксикарбониламиногруппа, C₁-C₆-алкилсульфониламиногруппа, формил, C₂-C₆-алкилкарбонил,
20 карбоксигруппа, C₂-C₆-алкоксикарбонил, аминокарбонил, C₁-C₆-алкиламинокарбонил, ди(C₁-C₆)алкиламинокарбонил, аминосульфонил, C₁-C₆-алкиламиносульфонил и ди(C₁-C₆)алкиламиносульфонил.

 Выбранные примеры необязательных заместителей для R^7 включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из числа следующих: галоген,
25 цианогруппа, C₁-C₆-алкил, дифторметил, трифторметил, оксогруппа, C₁-C₆-алкоксигруппа, дифторметоксигруппа и ди(C₁-C₆)алкиламиногруппа.

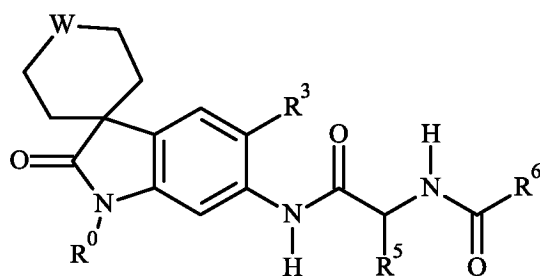
 Типичные примеры конкретных заместителей для R^7 включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из числа следующих: фтор, хлор, бром, цианогруппа, нитрогруппа, метил, этил, изопропил, трет-бутил, дифторметил,
30 трифторметил, фенил, фторфенил, гидроксигруппа, гидроксиметил, оксогруппа,

метоксигруппа, изопропоксигруппа, трет-бутоксигруппа, дифторметоксигруппа, трифторметоксигруппа, метилтиогруппа, метилсульфинил, метилсульфонил, аминогруппа, аминометил, аминоэтил, метиламиногруппа, трет-бутиламиногруппа, диметиламиногруппа, пирролидинил, морфолинил, пиперазинил, ацетиламиногруппа, ацетиламиноэтил, метоксикарбониламиногруппа, метилсульфониламиногруппа, формил, ацетил, карбоксигруппа, метоксикарбонил, этоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, аминокарбонил, метиламинокарбонил, диметиламинокарбонил, аминосульфонил, метиламиносульфонил и диметиламиносульфонил.

Выбранные примеры конкретных заместителей для R^7 включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из числа следующих: фтор, хлор, цианогруппа, метил, этил, изопропил, дифторметил, трифторметил, оксогруппа, метоксигруппа, изопропоксигруппа, дифторметоксигруппа и диметиламиногруппа.

Подходящие значения R^7 включают фенил, пиазоло[1,5-а]пиразинил, бензоксазолил, фторбензоксазолил, метилбензоксазолил, бензотиазолил, бензимидазолил, фторбензимидазолил, имидазо[1,2-б]пиридазинил, пуринил, пиридинил, цианопиридинил, метилпиридинил, метоксипиридинил, пиридазинил, хлорпиридазинил, цианопиридазинил, метилпиридазинил, этилпиридазинил, изопропилпиридазинил, дифторметилпиридазинил, трифторметилпиридазинил, метоксипиридазинил, изопропоксипиридазинил, дифторметоксипиридазинил, диметиламинопиридазинил, циннолинил, пиримидинил, пиразинил, метилпиразинил и спиро[тетрагидропиранил][оксоиндол].

Один подкласс соединений формулы (IA), приведенной выше, представлен соединениями формулы (IIA) и их фармацевтически приемлемыми солями:



(IIA)

в которой

W обозначает O, S, S(O), S(O)₂, S(O)(NH) или N-R¹⁷;

R¹⁷ обозначает водород или C₁-C₆-алкил; и

R⁰, R³, R⁵ и R⁶ являются такими, как определено выше.

5 Обычно W обозначает O, S, S(O), S(O)₂ или N-R¹⁷.

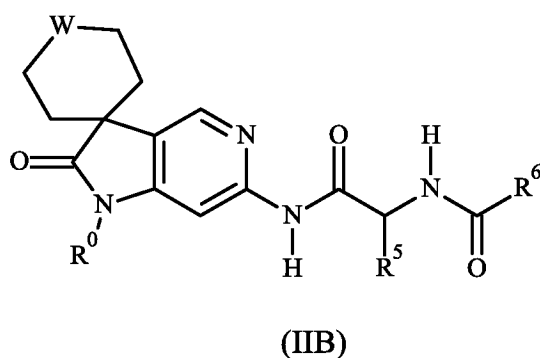
Предпочтительно, если W обозначает O, S или N-R¹⁷.

В первом варианте осуществления W обозначает O. Во втором варианте осуществления W обозначает S. В третьем варианте осуществления W обозначает S(O). В четвертом варианте осуществления W обозначает S(O)₂. В
10 пятом варианте осуществления W обозначает S(O)(NH). В шестом варианте осуществления W обозначает N-R¹⁷.

Предпочтительно, если R¹⁷ обозначает водород или метил.

В первом варианте осуществления R¹⁷ обозначает водород. Во втором варианте осуществления R¹⁷ обозначает C₁-C₆-алкил. В первом воплощении
15 этого варианта осуществления R¹⁷ обозначает метил.

Другой подкласс соединений формулы (IA), приведенной выше, представлен соединениями формулы (IIB) и их фармацевтически приемлемыми солями:



20 в которой

W, R⁰, R⁵ и R⁶ являются такими, как определено выше.

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

Соединения, предлагаемые настоящим изобретении, полезны для лечения и/или предупреждения различных заболеваний человека, включая воспалительные и аутоиммунные нарушения.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, применимы для

5 лечения и/или профилактики патологического нарушения, которое опосредовано провоспалительным цитокином IL-17 или связано с повышенным содержанием провоспалительного цитокина IL-17. Обычно патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из следующих: инфекции (вирусные, бактериальные, грибковые и паразитарные), эндотоксический шок, связанный с инфекцией,

10 артрит, ревматоидный артрит, псориатический артрит, ювенильный идиопатический артрит с системным началом (ЮИА), системная красная волчанка (СКВ), астма, хроническое обструктивное заболевание дыхательных путей (ХОЗЖ), хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), острое поражение легких, воспалительное заболевание тазовых органов, болезнь

15 Альцгеймера, болезнь Крона, воспалительная болезнь кишечника, синдром раздраженной толстой кишки, язвенный колит, болезнь Кастлемана, анкилозирующий спондилит и другие спондилоартропатии, дерматомиозит, миокардит, увеит, экзофтальм, аутоиммунный тиреоидит, болезнь Пейрони, целиакия, заболевание желчного пузыря, пилонидальная болезнь, перитонит,

20 псориаз, атопический дерматит, васкулит, хирургические рубцы, удар, аутоиммунный диабет, диабет типа I, артрит Лайма, менингоэнцефалит, иммунно обусловленные воспалительные нарушения центральной и периферической нервной системы, такие как рассеянный склероз и синдром Гийена-Барре, другие аутоиммунные нарушения, панкреатит, травма

25 (хирургическое вмешательство), реакция "трансплантат против хозяина, отторжение трансплантата, фиброзные нарушения, включая фиброз легких, фиброз печени, фиброз почек, склеродермия или системный склероз, рак (сóлидные опухоли, такие как меланомы, гептобластомы, саркомы, плоскоклеточные карциномы, раковые заболевания переходных клеток, раковые

30 заболевания яичников и злокачественные заболевания крови и, в частности, острый миелогенный лейкоз, хронический миелолейкоз, хронический лимфолейкоз, рак желудка и рак толстой кишки), заболевание сердца, включая ишемические заболевания, такие как инфаркт миокарда, а также атеросклероз,

внутрисосудистая коагуляция, резорбция кости, остеопороз, периодонтит, гипохлоридрия и боль (в особенности, боль, связанная с воспалением).

В WO 2009/089036 обнаружено, что модуляторы активности IL-17 можно вводить для подавления или уменьшения тяжести воспалительных нарушений
5 глаз, в частности, воспалительных нарушений поверхности глаз, включая сухой кератит (СКТ). Соответственно, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, применимы для лечения и/или предупреждения опосредуемого с помощью IL-17 воспалительного нарушения глаз, в частности, опосредуемого с помощью IL-17 воспалительного нарушения поверхности глаз, включая сухой
10 кератит. Воспалительные нарушения поверхности глаз включают сухой кератит, сквозную кератопластику, трансплантацию роговицы, ламеллярную или частичную трансплантацию роговицы, селективную трансплантацию эндотелиальных клеток, реваскуляризацию роговицы, кератопротезирование, воспалительные нарушения поверхности роговицы глаз, нарушения, связанные с рубцами на конъюнктиве, аутоиммунные патологические состояния глаз,
15 пемфигоид, синдром Стивенса-Джонсона, аллергическое заболевание глаз, тяжелое аллергическое (атопическое) заболевание глаз, конъюнктивит и микробный кератит. Особые категории сухого кератита включают сухой кератоконъюнктивит (СКК), синдром Шегрена, связанный с синдромом Шегрена
20 сухой кератоконъюнктивит, не связанный с синдромом Шегрена сухой кератоконъюнктивит, сухой кератит, кератит нитчатый, ксерофтальмию, нарушение состояния слезной пленки, уменьшение выработки слез, недостаточность слезной жидкости (СНВ), дисфункцию мейбомовой железы и потери от испарения.

25 Так, например, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, могут быть применимы для лечения и/или профилактики патологического нарушения, выбранного из группы, состоящей из следующих: артрит, ревматоидный артрит, псориаз, псориатический артрит, ювенильный идиопатический артрит с системным началом (ЮИА), системная красная волчанка (СКВ), астма,
30 хроническое обструктивное заболевание дыхательных путей, хроническое обструктивное заболевание легких, atopический дерматит, склеродермия, системный склероз, фиброз легких, воспалительные болезни кишечника (включая болезнь Крона и язвенный колит), анкилозирующий спондилит и

другие спондилоартропатии, рак и боль (в особенности, боль, связанная с воспалением).

Предпочтительно, если соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, применимы для лечения и/или профилактики псориаза, псориатического артрита или анкилозирующего спондилита.

Настоящее изобретение также относится фармацевтической композиции, которая содержит соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, описанное выше, или его фармацевтически приемлемую соль совместно с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых носителей.

Фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, могут находиться в форме, пригодной для перорального, трансбуккального, парентерального, назального, местного, глазного или ректального введения, или в форме, пригодной для введения путем ингаляции или вдывания.

Фармацевтические композиции, предназначенные для перорального введения, могут находиться, например, в форме таблеток, лепешек или капсул, приготовленных по обычным методикам с использованием фармацевтически приемлемых инертных наполнителей, таких как связующие (например, предварительно желатинизированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлоза); наполнители (например, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза или гидрофосфат кальция); смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк или диоксид кремния); разрыхлители (например, картофельный крахмал или натриевая соль гликолята крахмала); или смачивающие агенты (например, лаурилсульфат натрия). На таблетки можно нанести покрытия по методикам, хорошо известным в данной области техники. Жидкие препараты, предназначенные для перорального введения, могут находиться, например, в форме растворов, сиропов или суспензий или они могут представлять собой сухой препарат, предназначенный для проводимого перед использованием восстановления водой или другим подходящим разбавителем. Такие жидкие препараты можно приготовить по обычным методикам с использованием фармацевтически приемлемых добавок, таких как суспендирующие агенты, эмульгирующие агенты, неводные растворители или консерванты. Эти препараты также могут

содержать соли, оказывающее буферное воздействие, вкусовые добавки, красители или подсластители, если это является целесообразным.

Препараты, предназначенные для перорального введения, можно готовить в таком виде, чтобы обеспечить регулируемое высвобождение активного соединения.

Композиции, предназначенные для трансбуккального введения, могут находиться, например, в форме таблеток или лепешек, приготовленных обычным образом.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно приготовить для парентерального введения путем инъекции, например инъекции ударной дозы вещества или путем вливания. Препараты для инъекции могут поставляться в разовой дозированной форме, например, в стеклянных ампулах или содержащих множество доз контейнерах, например, в стеклянных флаконах. Композиции для инъекции могут находиться в таких формах, как суспензии, растворы или эмульсии в масле или водных разбавителях и могут содержать применяющиеся для приготовления препаратов средства, такие как суспендирующие, стабилизирующие, консервирующие и/или диспергирующие средства. Альтернативно, активный ингредиент может находиться в порошкообразной форме для проводимого перед применением восстановления с помощью подходящего разбавителя, например, стерильной апиrogenной воды.

В дополнение к препаратам, описанным выше, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также можно приготовить в виде препаратов-депо. Такие препараты пролонгированного действия можно вводить путем имплантации или внутримышечной инъекции.

В случае назального введения или введения путем ингаляции соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обычным образом можно приготовить в виде материалов для распыления с использованием в упаковках под давлением или устройствах типа небулайзер с применением подходящего пропеллента, например, дихлордифторметана, фтортрихлорметана, дихлортетрафторэтана, диоксида углерода или другого подходящего газа или смеси газов.

При необходимости композиции можно использовать в упаковке или дозирующем устройстве, которое может включать одну или большее количество

разовых дозированных форм, содержащих активный ингредиент. К упаковке или дозирующему устройству могут прилагаться инструкции по введению.

В случае местного введения соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обычным образом можно приготовить в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или большем количестве фармацевтически приемлемых носителей.

Предпочтительные носители включают, например, минеральное масло, жидкие нефтепродукты, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропилен, эмульгирующийся воск и воду. Альтернативно, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно приготовить в виде подходящего лосьона, содержащего активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или большем количестве фармацевтически приемлемых носителей.

Предпочтительные носители включают, например, минеральное масло, сорбитанмоностеарат, полисорбат 60, воск на основе цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, бензиловый спирт, 2-октилдодеканол и воду.

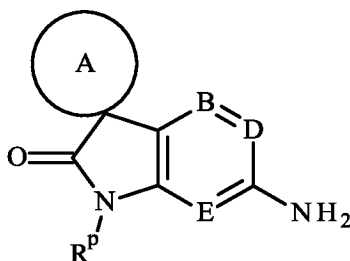
В случае введения в глаза соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обычным образом можно приготовить в виде тонкоизмельченных суспензий в изотоническом, обладающем необходимым значением pH стерильном физиологическом растворе, без добавления или с добавлением консерванта, такого как бактерицидное или фунгицидное средство, например, фенолмеркурнитрат, бензилалконийхлорид или хлоргексидинацетат. Альтернативно, в случае введения в глаза соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно приготовить в виде мази, такой как на основе вазелинового масла.

В случае ректального введения соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обычным образом можно приготовить в виде суппозиториев. Их можно приготовить путем смешивания активного компонента с подходящим, не оказывающим раздражающего воздействия инертным наполнителем, который является твердым при комнатной температуре, но жидким при ректальной температуре и поэтому плавится в прямой кишке с высвобождением активного компонента. Такие вещества включают, например, масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

Количество соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, необходимое для профилактики или лечения конкретного патологического состояния, будет меняться в зависимости от выбранного соединения и состояния подвергающегося лечению пациента. Однако обычно суточные дозы могут составлять примерно от 10 нг/кг до 1000 мг/кг, обычно от 100 нг/кг до 100 мг/кг, например, примерно от 0,01 до 40 мг/(кг массы тела) при пероральном или трансбуккальном введении, от примерно 10 нг/кг до 50 мг/(кг массы тела) при парентеральном введении, и от примерно 0,05 до примерно 1000 мг, например, от примерно 0,5 до примерно 1000 мг, при назальном введении или введении путем ингаляции или вдувания.

При необходимости соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, можно вводить совместно с другим фармацевтически активным средством, например, противовоспалительным средством.

Соединения формулы (I), приведенной выше, в которой R^1 обозначает $-\text{COR}^a$, можно получить по методике, которая включает реакцию карбоновой кислоты формулы $\text{R}^a\text{CO}_2\text{H}$ или ее соли, например, ее литиевой соли, с соединением формулы (III):



(III)

в которой A, B, D, E и R^a являются такими, как определено выше, и R^P соответствует группе R^0 , определенной выше, или R^P обозначает защитную группу атома N; с последующим, проводимым при необходимости, удалением защитной группы R^P атома N.

Защитной группой R^P атома N обычно является трет-бутоксикарбонил (BOC), бензил или 2-(триметилсилил)этоксиметил (СЭМ).

Реакцию обычно проводят в присутствии реагента сочетания. Подходящие реагенты сочетания включают 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуронийгексафторфосфат (ГАТУ).

5 Если соединение (III) вводят в реакцию с карбоновой кислотой формулы R^aCO_2H , то реакцию обычно проводят в присутствии основания. Подходящие основания включают органические амины, например, триалкиламин, такой как N,N-диизопропилэтиламин. Реакцию обычно проводят при температуре окружающей среды в подходящем растворителе, например, простом циклическом эфире, таком как тетрагидрофуран, или дипольном апротонном
10 растворителе, таком как N,N-диметилформамид, или хлорированном растворителе, таком как дихлорметан.

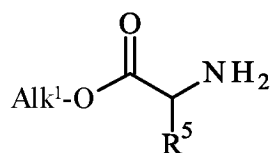
Если соединение (III) вводят в реакцию с литиевой солью карбоновой кислоты формулы R^aCO_2H , то реакцию обычно проводят при температуре окружающей среды в подходящем растворителе, например, дипольном
15 апротонном растворителе, таком как N,N-диметилформамид.

Если защитной группой R^P атома N является ВОС, то последующее ее удаление обычно можно провести путем обработки кислотой, например, неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота, или органической кислотой, такой как трифторуксусная кислота.

20 Если защитной группой R^P атома N является бензил, то последующее ее удаление обычно можно провести путем каталитического гидрирования, обычно путем обработки газообразным водородом в присутствии катализатора гидрирования, например, палладия на древесном угле.

Если защитной группой R^P атома N является СЭМ, то последующее ее
25 удаление обычно можно провести путем обработки с помощью фторидом, например, тетра-н-бутиламмонийфторидом; или путем обработки кислотой, например, неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота, или органической кислотой, такой как трифторуксусная кислота.

Если R^a обозначает $-CH(R^5)N(H)C(O)R^6$, то промежуточные продукты
30 формулы R^aCO_2H можно получить по двустадийной методике, которая включает: (i) реакцию карбоновой кислоты формулы R^6-CO_2H с соединением формулы (IV):



(IV)

в котором Alk^1 обозначает C_1 - C_4 -алкил, например, метил, и R^5 и R^6 являются такими, как определено выше; при условиях, аналогичных описанным выше для реакции соединения (III) с карбоновой кислотой формулы $\text{R}^a\text{CO}_2\text{H}$; и (ii)

5 омыление полученного соединения путем обработки основанием.

В случае реакции соединения (III) с карбоновой кислотой формулы $\text{R}^a\text{CO}_2\text{H}$ предпочтительно, если реагентом сочетания, используемым на стадии (i), может являться ГАТУ.

Альтернативно, реагентом сочетания может являться 2,4,6-трипропил-
10 1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид, в этом случае реакцию обычно можно провести в присутствии основания, которое предпочтительно включает органические амины, например, триалкиламин, такой как N,N-диизопропилэтиламин, или ароматическое основание, такое как пиридин. Реакцию обычно проводят при температуре окружающей среды в подходящем
15 растворителе, например, органическом сложном эфире, таком как этилацетат, и/или простом циклическом эфире, таком как тетрагидрофуран.

Альтернативно, реагентом сочетания может являться смесь N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимидгидрохлорида и 1-гидроксibenзотриазола, в этом случае реакцию обычно можно провести в
20 присутствии основания, например, органического амина, такого как N,N-диизопропилэтиламин. Реакцию обычно проводят при температуре окружающей среды в подходящем растворителе, например, дипольном апротонном растворителе, таком как N,N-диметилформамид.

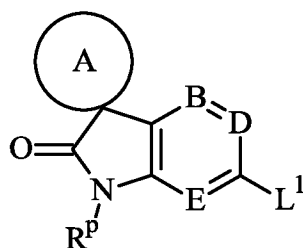
Реакцию омыления на стадии (ii) обычно проводят путем обработки
25 основанием. Подходящие основания включают неорганические гидроксиды, например, гидроксид щелочного металла, такой как гидроксид лития. Если на стадии (ii) описанной выше методики используют гидроксид лития, то продуктом может являться литиевая соль карбоновой кислоты формулы $\text{R}^a\text{CO}_2\text{H}$.

Стадию (ii) обычно проводят при температуре окружающей среды в воде и подходящем органическом растворителе, например, простом циклическом эфире, таком как тетрагидрофуран, необязательно в смеси с C₁-C₄-алканолом, таким как метанол.

В другой методике соединения формулы (I), приведенной выше, в которой R¹ обозначает -SO₂R^b, можно получить по методике, которая включает реакцию соединения формулы R^bSO₂Cl с соединением формулы (III), определенной выше.

Реакцию обычно проводят при температуре окружающей среды в присутствии основания, например, органического основания, такого как триэтиламин, в подходящем растворителе, например, хлорированном углеводородном растворителе, таком как дихлорметан.

В другой методике соединения формулы (I), приведенной выше, в которой R¹ обозначает -COR^a, можно получить по методике, которая включает реакцию амида формулы R^aCONH₂ с соединением формулы (V):



(V)

в которой A, B, D, E, R^a и R^P являются такими, как определено выше, и L¹ обозначает подходящую отщепляющуюся группу; в присутствии катализатора на основе переходного металла с последующим, проводимым при необходимости, удалением защитной группы R^P атома N.

Отщепляющейся группой L¹ предпочтительно является атом галогена, например, хлора или брома.

Катализатором на основе переходного металла предпочтительно является [(2-ди-трет-бутилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)метансульфонат (tBuBrettPhos Pd G3), в этом случае реакцию обычно проводят в присутствии 2-(ди-трет-бутилфосфино)-2',4',6'-триизопропил-3,6-диметокси-1,1'-бифенила (tBuBrettPhos). Реакцию

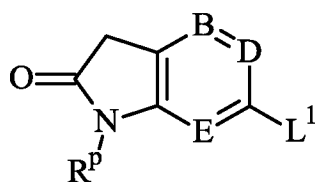
обычно проводят при повышенной температуре в присутствии основания, например, неорганического основания, такого как карбонат калия, в подходящем растворителе, например, низшем алканоле, таком как трет-бутанол.

Альтернативно, катализатором на основе переходного металла
5 предпочтительно может являться трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0), в этом случае реакцию обычно проводят в присутствии 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (XPhos) или 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (Xantphos). Реакцию обычно проводят при повышенной температуре в присутствии основания, например, карбоната, такого как карбонат
10 калия или карбонат цезия, в подходящем растворителе, например, простом циклическом эфире, таком как 1,4-диоксан, или C₁-C₆-алканоле, таком как трет-бутанол.

В другой методике соединения формулы (I), приведенной выше, в которой R¹ обозначает арильный или гетероарильный фрагмент, можно получить по
15 методике, которая включает реакцию соединения формулы R¹-NH₂ с соединением формулы (V), определенной выше, в присутствии катализатора на основе переходного металла с последующим, проводимым при необходимости, удалением защитной группы R^p атома N.

Катализатором на основе переходного металла предпочтительно является
20 трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0), в этом случае реакцию обычно проводят в присутствии 2-(ди-трет-бутил)-фосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (tBuXPhos). Реакцию обычно проводят при повышенной температуре в присутствии основания, например, трет-бутоксид, такого как трет-бутоксид натрия, в подходящем растворителе, например, простом
25 циклическом эфире, таком как 1,4-диоксан.

Промежуточные продукты формулы (V), приведенной выше, можно получить по реакции соответствующего α,ω-дигалогеналкана с соединением формулы (VI):

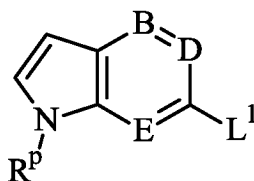


(VI)

в которой B, D, E, L¹ и R^p являются такими, как определено выше.

Реакцию обычно проводят в присутствии основания, например, неорганического основания, такого как карбонат цезия. Реакцию обычно проводят при температуре окружающей среды или, если это является подходящим, при повышенной температуре в подходящем растворителе, например, дипольном апротонном растворителе, таком как N,N-диметилформамид, или карбонильном растворителе, таком как ацетон, или сульфоксидном растворителе, таком как диметилсульфоксид.

Промежуточные продукты формулы (VI), приведенной выше, можно получить по двустадийной методике из соединения формулы (VII):



(VII)

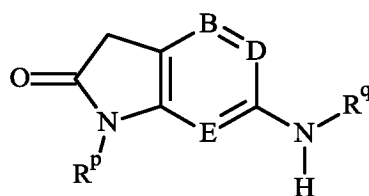
в которой B, D, E, L¹ и R^p являются такими, как определено выше; эта методика включает следующие стадии:

- (i) обработку соединения (VII) пиридинийтрибромидом или N-бромсукцинимидом; и
- (ii) обработку полученного таким образом производного 3,3-дибром-2-оксоиндолина металлическим цинком.

Стадию (i) обычно проводят при температуре окружающей среды в подходящем растворителе, например, простом циклическом эфире, таком как 1,4-диоксан, или C₁-C₄-алканоле, таком как трет-бутанол, обычно в смеси с водой.

Стадию (ii) обычно проводят в присутствии хлорида аммония при повышенной температуре в подходящем растворителе, например, дипольном апротонном растворителе, таком как N,N-диметилформамид, или простом циклическом эфире, таком как тетрагидрофуран. Альтернативно, стадию (ii) можно провести в уксусной кислоте при температуре окружающей среды в подходящем растворителе, например, простом циклическом эфире, таком как тетрагидрофуран.

Аналогичным образом, промежуточные продукты формулы (III), приведенной выше, можно получить по реакции соответствующего α,ω -дигалогеналкана с соединением формулы (VI-A):



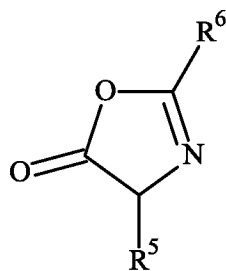
(VI-A)

в которой B, D, E и R^p являются такими, как определено выше, и R^q обозначает водород или защитную группу атома N; при условиях, аналогичных описанным выше для реакции α,ω -дигалогеналкана с соединением формулы (VI); с последующим, проводимым при необходимости, удалением защитной группы (групп) R^p и/или R^q атома N.

Защитной группой R^q атома N предпочтительно является трет-бутоксикарбонил (BOC).

Если защитной группой R^q является BOC, то последующее ее удаление обычно можно провести путем обработки кислотой, например, неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота, или органической кислотой, такой как трифторуксусная кислота.

В другой методике соединения формулы (IA), приведенной выше, можно получить по методике, которая включает реакцию соединения формулы (III), определенной выше, с соединением формулы (VIII):

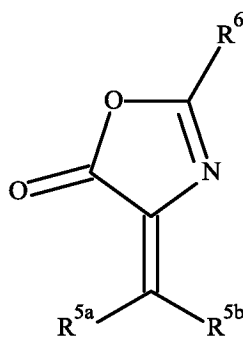


(VIII)

в которой R^5 и R^6 являются такими, как определено выше; с последующим, проводимым при необходимости, удалением защитной группы R^P атома N.

5 Реакцию соединений (III) и (VIII) обычно проводят в присутствии уксусной кислоты. Реакцию обычно проводят при повышенной температуре в подходящем растворителе, например, простом циклическом эфире, таком как тетрагидрофуран.

10 Аналогичным образом, соединения формулы (IF), приведенной выше, можно получить по методике, которая включает реакцию соединения формулы (III), определенной выше, с соединением формулы (IX):



(IX)

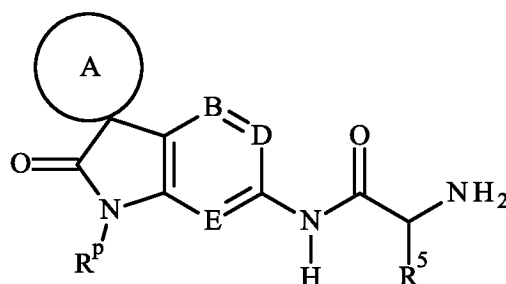
15 в которой R^{5a} , R^{5b} и R^6 являются такими, как определено выше; при условиях, аналогичных описанным выше для реакции соединений (III) и (VIII); с последующим, проводимым при необходимости, удалением защитной группы R^P атома N.

Если это допускают соответствующие значения R^5 , R^{5a} и R^{5b} , то промежуточный продукт формулы (VIII) можно получить из соответствующего промежуточного продукта формулы (IX) путем обычного каталитического гидрирования.

Промежуточные продукты формулы (IX), приведенной выше, можно получить по реакции соединения формулы $R^{5a}C(O)R^{5b}$ с соединением формулы (VIII), определенной выше, в которой R^5 обозначает водород.

5 Реакцию обычно проводят путем обработки реагентов тетрахлоридом титана с последующей обработкой полученного соединения пиридином.

В другой методике соединения формулы (IA), приведенной выше, можно получить по методике, которая включает реакцию карбоновой кислоты формулы R^6-CO_2H с соединением формулы (X):



(X)

10 в которой A, B, D, E, R^P , R^5 и R^6 являются такими, как определено выше; при условиях, аналогичных описанным выше для реакции соединения (III) с карбоновой кислотой формулы R^aCO_2H ; с последующим, проводимым при необходимости, удалением защитной группы R^P атома N.

15 Аналогичным образом, соединения формулы (IA), приведенной выше, в которой R^6 обозначает $-NR^{6a}R^{6b}$, можно получить по методике, которая включает реакцию производного карбамата формулы $L^2-C(O)NR^{6a}R^{6b}$, в которой L^2 обозначает подходящую отщепляющуюся группу, с соединением формулы (X), определенной выше; с последующим, проводимым при необходимости, удалением защитной группы R^P атома N.

20 Отщепляющейся группой L^2 предпочтительно является атом галогена, например, хлора; или L^2 предпочтительно обозначает феноксигруппу.

Если L^2 обозначает атом галогена, то реакцию обычно проводят при температуре окружающей среды в присутствии основания, например, органического амина, такого как триэтиламин, в подходящем растворителе, 25 например, хлорированном растворителе, таком как дихлорметан.

Если L^2 обозначает феноксигруппу, то реакцию обычно проводят при повышенной температуре в присутствии 4-(диметиламино)пиридина, в подходящем растворителе, например, нитрильном растворителе, таком как ацетонитрил.

5 Аналогичным образом, соединения формулы (IA), приведенной выше, в которой R^6 обозначает $-OR^{6c}$, можно получить по методике, которая включает реакцию соединения формулы $L^3-C(O)OR^{6c}$, в которой L^3 обозначает подходящую отщепляющуюся группу, с соединением формулы (X), определенной выше; с последующим, проводимым при необходимости,
10 удалением защитной группы R^p атома N.

Отщепляющейся группой L^3 предпочтительно является атом галогена, например, хлора.

Реакцию обычно проводят при температуре окружающей среды в присутствии основания, например, органического амина, такого как
15 триэтиламин, обычно в смеси с пиридином, в подходящем растворителе, например, простом циклическом эфире, таком как тетрагидрофуран.

В другой методике соединения формулы (IB), приведенной выше, можно получить по методике, которая включает реакцию соединения формулы (X), определенной выше, с соединением формулы $L^4-S(O)_2R^6$, в которой R^6 является
20 таким, как определено выше, и L^4 обозначает подходящую отщепляющуюся группу; с последующим, проводимым при необходимости, удалением защитной группы R^p атома N.

Отщепляющейся группой L^4 предпочтительно является атом галогена, например, хлора.

25 Реакцию обычно проводят при температуре окружающей среды в присутствии основания, например, органического амина, такого как N,N-диизопропилэтиламин, в подходящем растворителе, например, хлорированном растворителе, таком как дихлорметан.

В другой методике соединения формулы (IC), приведенной выше, можно
30 получить по методике, которая включает реакцию соединения формулы (X), определенной выше, с соединением формулы L^5-R^7 , в которой R^7 является таким, как определено выше, и L^5 обозначает подходящую отщепляющуюся

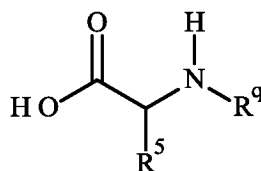
группу; с последующим, проводимым при необходимости, удалением защитной группы R^p атома N.

Отщепляющейся группой L^5 предпочтительно является атом галогена, например, хлора или брома.

5 Реакцию обычно проводят в присутствии основания. Подходящие основания включают органические амины, например, триалкиламин, такой как N,N-диизопропилэтиламин. Реакцию обычно проводят при повышенной температуре в подходящем растворителе, например, простом циклическом эфире, таком как 1,4-диоксан.

10 Альтернативно, реакцию можно провести в присутствии катализатора на основе переходного металла. Подходящие катализаторы на основе переходного металла, применимые в этой методике, включают [(2-ди-трет-бутилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)метансульфонат (tBuBrettPhos Pd G3). Реакцию обычно
15 проводят при повышенной температуре в присутствии основания, например, неорганического основания, такого как трет-бутоксид калия, в подходящем растворителе или смеси растворителей. Растворитель или растворители предпочтительно могут быть выбраны из числа следующих: простой циклический эфир, такой как 1,4-диоксан, и сульфоксидный растворитель, такой
20 как диметилсульфоксид.

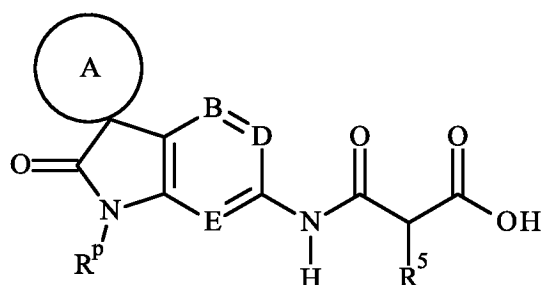
Промежуточные продукты формулы (X), приведенной выше, можно получить по реакции соединения формулы (III), определенной выше, с соединением формулы (XI) или его солью, например, его литиевой солью:



(XI)

25 в которой R^5 и R^q являются такими, как определено выше; при условиях, аналогичных описанным выше для реакции соединения (III) с карбоновой кислотой формулы $R^a\text{CO}_2\text{H}$; с последующим, проводимым при необходимости, удалением защитной группы R^q атома N.

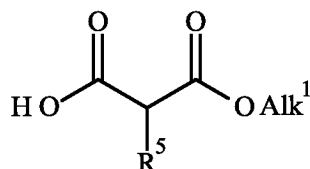
В другой методике соединения формулы (ID), приведенной выше, можно получить по методике, которая включает реакцию соединения формулы R^7-NH_2 с соединением формулы (XII):



(XII)

- 5 в которой A, B, D, E, R^p , R^5 и R^7 являются такими, как определено выше; при условиях, аналогичных описанным выше для реакции соединения (III) с карбоновой кислотой формулы R^aCO_2H ; с последующим, проводимым при необходимости, удалением защитной группы R^p атома N.

- 10 Промежуточные продукты формулы (XII), приведенной выше, можно получить по двустадийной методике, которая включает: (i) реакцию соединения формулы (III), определенной выше, с соединением формулы (XIII) или его солью, например, его литиевой солью:



(XIII)

- 15 в которой R^5 и Alk^1 являются такими, как определено выше; при условиях, аналогичных описанным выше для реакции соединения (III) с карбоновой кислотой формулы R^aCO_2H ; и (ii) омыление полученного соединения путем обработки основанием.

- 20 Реакцию омыления на стадии (ii) обычно проводят путем обработки основанием. Подходящие основания включают неорганические гидроксиды, например, гидроксид щелочного металла, такой как гидроксид лития. Если на стадии (ii) описанной выше методики используют гидроксид лития, то продуктом может являться литиевая соль карбоновой кислоты формулы (XII).

Стадию (ii) обычно проводят при температуре окружающей среды в воде и подходящем органическом растворителе, например, C₁-C₄-алканоле, таком как этанол.

5 Если они не имеются в продаже, то исходные вещества формулы (IV), (VI-A), (VII), (XI) и (XIII) можно получить по методикам, аналогичным описанным в прилагающихся примерах, или по стандартным методикам, хорошо известным в данной области техники.

10 Следует понимать, что любое соединение формулы (I), первоначально полученное по любой из приведенных выше методик, затем можно, если это является целесообразным, превратить в другое соединение формулы (I) по методикам, известным в данной области техники. Так, например, соединение формулы (I), содержащее фрагмент N-BOC (где BOC обозначает трет-бутоксикарбонил), можно превратить в соответствующее соединение, содержащее фрагмент N-H, путем обработки кислотой, например, 15 неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота, или органической кислотой, такой как трифторуксусная кислота.

Соединение формулы (I), содержащее аминный фрагмент (-NH₂), можно ацилировать, например, ацетилировать, путем обработки подходящим ацилгалогенидом, например, ацетилхлоридом, обычно в присутствии основания, 20 например, органического основания, такого как N,N-диизопропилэтиламин.

Соединение, которое содержит фрагмент N-H, можно алкилировать, например, метилировать путем обработки соответствующим алкилгалогенидом, например, йодметаном, обычно при температуре окружающей среды в присутствии основания, например, гидрида натрия, в подходящем растворителе, 25 например, дипольном апротонном растворителе, таком как N,N-диметилформамид.

Соединение формулы (I), в котором R³ обозначает водород, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R³ обозначает фтор, путем обработки с помощью Selectfluor™.

30 Соединение формулы (I), в котором R³ обозначает водород, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R³ обозначает хлор, путем обработки N-хлорсукцинимидом, обычно в присутствии уксусной кислоты.

Если это допускают соответствующие значения R^5 , R^{5a} и R^{5b} , то соединения формулы (IA) можно получить из соответствующего соединения формулы (IF) путем обычного каталитического гидрирования, например, путем обработки газообразным водородом в присутствии катализатора гидрирования, такого как палладий на древесном угле.

Соединение, содержащее фрагмент -S-, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее фрагмент -S(O)-, путем обработки 3-хлорпероксибензойной кислотой. Аналогичным образом, соединение, содержащее фрагмент -S- или -S(O)-, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее фрагмент -S(O)₂-, путем обработки 3-хлорпероксибензойной кислотой.

Соединение, содержащее фрагмент -S-, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее фрагмент -S(O)(NH)-, путем обработки карбаматом аммония и (диацетоксийодо)бензолом.

Если при использовании любой из описанных выше методик получения соединений, 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), 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, если диастереоизомер является солью. В другой методике разделения рацемат

формулы (I) можно разделить с помощью хиральной ВЭЖХ. 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

5 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

10 геометрический изомер, предлагаемый в настоящем изобретении, то для промежуточных продуктов или конечных продуктов можно использовать хроматографию, перекристаллизацию и другие обычные методики разделения.

В ходе проведения любой из указанных выше последовательностей синтеза может оказаться необходимой и/или желательной защита чувствительных или

15 реакционноспособных групп в любой из участвующих в реакциях молекул. Это можно выполнить с помощью обычных защитных групп, таких как описанные в публикациях *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, ed. P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, 5th edition, 2014. Защитные группы можно удалить на любой подходящей последующей стадии по методикам, известным в данной области

20 техники.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, активно ингибируют способность IL-17A связываться с IL-17RA. По данным исследования IL-17, основанном на РПЭФ (резонансном переносе энергии флуоресценции), описанного ниже, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении,

25 обладают значением IC₅₀, равным 10 мкМ или менее, в общем случае 5 мкМ или менее, обычно 1 мкМ или менее, в типичном случае 500 нМ или менее, предпочтительно 100 нМ или менее, в идеальном случае 50 нМ или менее, и более предпочтительно 25 нМ или менее (для специалиста в данной области техники должно быть очевидно, что меньшее значение IC₅₀ означает более

30 активное соединение).

Кроме того, некоторые соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, активно ингибируют вызванное посредством IL-17 высвобождение IL-6 из дермальных фибробластов человека. В действительности, по данным

исследования с использованием линии клеток ДФЧ (дермальные фибробласты человека) описанного ниже, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают значением IC_{50} , равным 10 мкМ или менее, в общем случае 5 мкМ или менее, обычно 1 мкМ или менее, в типичном случае 500 нМ или менее, предпочтительно 100 нМ или менее, в идеальном случае 50 нМ или менее, и более предпочтительно 25 нМ или менее (для специалиста в данной области техники должно быть очевидно, что меньшее значение IC_{50} означает более активное соединение).

Исследование IL-17, основанное на РПЭФ

Задачей этого исследования являлось изучение способности соединений препятствовать взаимодействию IL-17A и растворимого рецептора IL-17A (IL-17RA). В исследовании определяли способность соединения ингибировать связывание IL-17A с IL-17RA.

Образец IL-17AA-TEV-Fc человека экспрессировали в системе клеток CHO SXE и очищали с помощью хроматографии на основе связывания с белком А и эксклюзионной хроматографии. Белок метили реакционноспособным по отношению к амину красителем AlexaFluor 647 (Thermo Fisher #A20006) в соответствии с инструкциями изготовителя.

Растворимый IL-17RA (33-317)-НКН-TEV-Fc экспрессировали в системе клеток Expi HEK293 и очищали с помощью хроматографии на основе связывания с белком А и эксклюзионной хроматографии. Метку Fc отщепляли с помощью TEV и получали IL-17RA (33-317)-НКН, и белок метили реакционноспособным по отношению к амину тербием (Thermo Fisher #PV3581).

В буфере для анализа [3ФФ Дульбекко (забуференным фосфатом физиологическим раствор Дульбекко) (Sigma #14190-094), 0,05% P20 (Thermo Scientific #28320), 1 мг/мл БСА (бычий сывороточный альбумин) (Sigma #A2153-500G)] готовили следующие растворы:

Для исследования IL-17A

- IL-17A-Fc-AF647 при концентрации 5 нМ
- IL-17RA-НКН-Tb при концентрации 5 нМ.

Соединения серийно разводили в ДМСО, затем проводили серийные разведения водой в 384-луночной планшете для разведений (Greiner #781281), и получали 25% раствор ДМСО.

IL-17A (10 мкл) помещали в черный малообъемный планшет для исследования (Costar #4511) и разведенное соединение (5 мкл) переносили из планшета для разведения водой. Цитокин и соединение инкубировали в течение 1 ч, затем добавляли IL-17RA (10 мкл). Планшеты оборачивали пленкой и инкубировали при комнатной температуре в течение 18-20 ч при осторожном встряхивании (<400 об/мин), затем их считывали с помощью устройства для считывания планшетов Perkin Elmer Envision (длина волны возбуждения: 330 нм; длина волны испускания: 615/645 нм).

Конечные концентрации при исследовании составляли 2 нМ IL-17A-AF647 и 2 нМ IL-17RA-Tb, 5% ДМСО.

При исследовании IL-17, основанном на РПЭФ, установлено, что все соединения, приведенные в прилагающихся примерах, обладают значениями IC₅₀, равными 10 мкМ или менее.

По данным исследования IL-17, основанном на РПЭФ, соединения, приведенные в прилагающихся примерах, обладают значениями IC₅₀, в общем случае находящимися в диапазоне от примерно 0,01 нМ до примерно 10 мкМ, обычно в диапазоне от примерно 0,01 нМ до примерно 5 мкМ, в типичном случае в диапазоне от примерно 0,01 нМ до примерно 1 мкМ, предпочтительно в диапазоне от примерно 0,01 до примерно 500 нМ, более предпочтительно в диапазоне от примерно 0,01 до примерно 100 нМ, в идеальном случае в диапазоне от примерно 0,01 до примерно 50 нМ, и более предпочтительно в диапазоне от примерно 0,01 до примерно 25 нМ.

Ингибирование вызванного посредством IL-17 высвобождение IL-6 из клеток дермальных фибробластов

Задачей этого исследования являлось изучение нейтрализующей способности по отношению к белку IL-17 в системе первичных клеток человека. Стимуляция нормальных дермальных фибробластов человека (ДФЧ) посредством только IL-17 обеспечивает выработку лишь слабого сигнала, однако в комбинации с некоторыми другими цитокинами, такими как TNF α , можно обнаружить их синергетическое воздействие на продуцирование воспалительных цитокинов, т. е. IL-6.

ДФЧ стимулировали с помощью IL-17A (50 пМ) в комбинации с TNF- α (25 пМ). Затем определяли полученный ответ IL-6 с использованием набора для

однородного РПЭФ с разрешением по времени, выпускающегося фирмой Cisbio. В наборе использовали два типа моноклональных антител, антитела одного типа являлись мечеными криптатом Eu (донор), антитела второго типа являлись мечеными с помощью d2 или XL665 (акцептор). Интенсивность сигнала пропорциональна концентрации IL-6, содержащегося в образце (соотношение рассчитывали, как $665/620 \times 104$).

В этом исследовании изучали способность соединения ингибировать вызванное посредством IL-17 высвобождение IL-6 из дермальных фибробластов человека.

КлеткиДФЧ (Sigma #106-05n) культивировали в полной среде (МДСИ (модифицированная по методике Дульбекко среда Игла) + 10% ФТС (фетальная телячья сыворотка) + 2 мМ L-глутамин) и выдерживали в колбе для выращивания культур тканей в соответствии со стандартными методиками. Утром в день проведения исследования клетки извлекали из колбы для выращивания культур тканей с использованием TrypLE (Invitrogen #12605036). TrypLE нейтрализовывали полной средой (45 мл) и клетки центрифугировали при $300 \times g$ в течение 3 мин. Клетки повторно суспендировали в полной среде (5 мл), подсчитывали их количество и концентрацию доводили до составляющей $3,125 \times 10^4$ клеток/мл, затем их помещали в 384-луночный планшет для исследования (Corning #3701), 40 мкл в каждую лунку. Клетки выдерживали при $37^\circ\text{C}/5\% \text{CO}_2$ в течение не менее 3 ч для обеспечения прилипания к планшету.

Соединения серийно разводили в ДМСО, затем проводили серийные разведения водой в 384-луночном планшете для разведений (Greiner #781281), где 5 мкл из планшета для титрования переносили в 45 мкл полной среды и перемешивали и получали раствор, содержащий 10% ДМСО.

Смеси TNF α и IL-17 цитокина готовили в полной среде при конечных концентрациях 25 пМ TNF α /50 пМ IL-17A, затем 30 мкл раствора добавляли в 384-луночный планшет для реагентов (Greiner #781281).

Из планшета для разведения водой 10 мкл переносили в планшет для реагентов, содержащий 30 мкл разведенных цитокинов, и получали 2,5% раствор ДМСО. Соединения инкубировали со смесями цитокинов при 37°C в течение 1 ч. После инкубирования 10 мкл переносили в планшет для исследования и

получали 0,5% раствор ДМСО, затем инкубировали при 37°C/5% CO₂ в течение 18-20 ч.

Содержащиеся в наборе Cisbio для исследования IL-6 с помощью РПЭФ (Cisbio #62IL6PEB) криптит европия и Alexa 665 разводили в

5 восстанавливающем буфере и смешивали при соотношении 1:1 в соответствии с содержащимися в наборе инструкциями. В белый малообъемный 384-луночный планшет (Greiner #784075) добавляли реагенты для РПЭФ (10 мкл), затем надосадочную жидкость (10 мкл) переносили из планшета для исследования в
10 планшет для реагентов Greiner. Смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 3 ч при осторожном встряхивании (<400 об/мин), затем считывали с помощью устройства для считывания планшетов Synergy Neo 2 ((длина волны возбуждения: 330 нм; длина волны испускания: 615/645 нм).

При проведении описанного выше исследования установлено, что соединения, приведенные в прилагающихся примерах, обладают значениями

15 IC₅₀, равными 10 мкМ или менее.

При исследовании IL-17, основанном на РПЭФ, установлено, что все соединения, приведенные в прилагающихся примерах, обладают значениями IC₅₀, равными 10 мкМ или менее.

По данным приведенного выше исследования соединения, приведенные в
20 прилагающихся примерах, обладают значениями IC₅₀, в общем случае находящимися в диапазоне от примерно 0,01 нМ до примерно 10 мкМ, обычно в диапазоне от примерно 0,01 нМ до примерно 5 мкМ, в типичном случае в диапазоне от примерно 0,01 нМ до примерно 1 мкМ, предпочтительно в диапазоне от примерно 0,01 до примерно 500 нМ, более предпочтительно в
25 диапазоне от примерно 0,01 до примерно 100 нМ, в идеальном случае в диапазоне от примерно 0,01 до примерно 50 нМ, и более предпочтительно в диапазоне от примерно 0,01 до примерно 25 нМ.

Приведенные ниже примеры иллюстрируют получение соединений, предлагаемых в настоящем изобретении.

30 ПРИМЕРЫ

Аббревиатуры

ДХМ: дихлорметан

ДМФ: N,N-диметилформамид

	MeOH:	метанол
	ТГФ:	тетрагидрофуран
	ДМСО:	диметилсульфоксид
	ДИПЭА:	N,N-диизопропилэтиламин
5	EtOH:	этанол
	EtOAc:	этилацетат
	NBS:	N-бромсукцинимид
	NCS:	N-хлорсукцинимид
	ТФК:	трифторуксусная кислота
10	HOBT:	1-гидроксibenзотриазол
	СЭМ-Cl:	2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид
	EDCI·HCl:	N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимидгидрохлорид
15	ГАТУ:	2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуронийгексафторфосфат
	Selectfluor™:	1-хлорметил-4-фтор-1,4-дiazониабицикло[2.2.2]октан-бис(тетрафторборат)
	Pd ₂ (dba) ₃ :	трис(добензилиденацетон)дипалладий(0)
	XPhos:	2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил
20	Xantphos:	4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен
	tBuBrettPhos Pd G3:	[(2-ди-трет-бутилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)метансульфонат
	ч:	час(ы)
25	КТ:	комнатная температура
	М:	масса
	ВУ:	время удерживания
	ВЭЖХ:	высокоэффективная жидкостная хроматография
	ЖХМС:	жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
30	ЭР+:	ионизация электрораспылением в режиме положительных ионов

Условия проведения анализ

Названия соединений получены с помощью программного обеспечения ACD/Name Batch (Network) version 11.01, и/или Accelrys Draw 4.2, и/или Elemental, Dotmatics и/или Chemaxon.

- 5 Все реакции, в которых использовали реагенты, чувствительные к воздействию воздуха или влаги, проводили в атмосфере азота с использованием высушенных растворителей и стеклянной посуды.

Спектры ЯМР (ядерный магнитный резонанс) снимали на спектрометре Bruker Avance III HD, 500 МГц, 400 МГц, 300 МГц или 250 МГц.

- 10 Постоянные оптического вращения определяли с использованием поляриметра Rudolph Research Analytical Autopol 1, S2 Serial 32026.

- СЭЖХ-МС (сверхэффективная жидкостная хроматография-масс-спектрометрия) проводили с использованием системы для СЭЖХ Waters Acquity, соединенной с детектором ФДМ (детектор на фотодиодной матрице) Waters Acquity, детектором ИДС (испарительный детектор светорассеяния) и МСД (масс-селективный детектор) (сканирование в режиме положительных ионов: 150-850).

Методика 1

Колонка: Phenomenex Kinetex-XB, C18 2,1×100 мм, 1,7 мкм

- 20 Подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты в воде
Подвижная фаза В: 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле
Программа градиентного режима:

Скорость потока: 0,6 мл/мин; температура колонки: 40°C

- | Время | А, % | В, % |
|---------|-------|-------|
| 25 0,00 | 95,00 | 5,00 |
| 5,30 | 0,00 | 100,0 |
| 5,80 | 0,00 | 100,0 |
| 5,82 | 95,00 | 5,00 |

Методика 2

- 30 Колонка: Waters UPLC® CSH™ C18, 2,1 мм×100 мм, 1,7 мкм

Подвижная фаза А: 2 mM бикарбонат аммония, значение pH устанавливали равным 10 гидроксидом аммония

Подвижная фаза В: ацетонитрил

Программа градиентного режима:

Скорость потока: 0,6 мл/мин; температура колонки: 40°C

Время	A, %	B, %
-------	------	------

0,00	95,00	5,00
------	-------	------

5	5,30	0,00	100,0
---	------	------	-------

5,80	0,00	100,0
------	------	-------

5,82	95,00	5,00
------	-------	------

ВЭЖХ-МС

1. Проводили с использованием системы для ЖХМС Shimadzu 2010EV,
10 соединенной с детекторами ФДМ SPD-M20A и PL 2100.

Методика 3

Колонка: Phenomenex Kinetex Core-Shell C8, 50×2,1 мм, 5 мкм, защищенная
форколонкой Phenomenex "Security Guard"

Подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты в воде

15 Подвижная фаза В: 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле

Программа градиентного режима:

Скорость потока: 1,2 мл/мин; температура колонки: 40°C

Время	A, %	B, %
-------	------	------

0,00	95,00	5,00
------	-------	------

20	1,20	0,00	100,0
----	------	------	-------

1,30	0,00	100,0
------	------	-------

1,31	95,00	5,00
------	-------	------

Методика 4

Колонка: Waters Atlantis dC18 (2,1×100 мм, 3 мкм)

25 Подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты в воде

Подвижная фаза В: 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле

Программа градиентного режима:

Скорость потока: 0,6 мл/мин; температура колонки: 40°C

Время	A, %	B, %
-------	------	------

30	0,00	95,00	5,00
----	------	-------	------

5,00	0,00	100,0
------	------	-------

5,40	0,00	100,0
------	------	-------

5,42	95,00	5,00
------	-------	------

2. Проводили с использованием системы для ЖХ-МС Agilent 1200-6120, соединенной с детектором (от 230 до 400 нм и 215 нм) и масс-спектрометрическим детектором масс-спектрометра Agilent 6120 (ЭР), m/z от 120 до 800.

5 Методика 5

Колонка: X-Bridge C18 Waters, 2,1×20 мм, 2,5 мкм

Подвижная фаза А: 10 мМ формиат аммония в воде + 0,1% муравьиной кислоты

Подвижная фаза В: ацетонитрил + 5% воды + 0,1% муравьиной кислоты

Программа градиентного режима:

10 Скорость потока: 1 мл/мин

Время	А, %	В, %
-------	------	------

0,00	94,00	6,00
------	-------	------

1,50	5,00	95,00
------	------	-------

2,25	5,00	95,00
------	------	-------

15 2,50	94,00	6,00
---------	-------	------

Методика 6

Колонка: X-Bridge C18 Waters, 2,1×20 мм, 2,5 мкм

Подвижная фаза А: 10 нМ формиат аммония в воде + 0,1% раствора аммиака

Подвижная фаза В: ацетонитрил + 5% воды + 0,1% раствора аммиака

20 Программа градиентного режима:

Скорость потока: 1 мл/мин

Время	А, %	В, %
-------	------	------

0,00	96,00	4,00
------	-------	------

4,00	5,00	95,00
------	------	-------

25 5,00	5,00	95,00
---------	------	-------

5,10	96,00	4,00
------	-------	------

Методика 7

Колонка: X-Bridge C18 Waters, 2,1×20 мм, 2,5 мкм

Подвижная фаза А: 10 мМ формиат аммония в воде + 0,1% раствора аммиака

30 Подвижная фаза В: ацетонитрил + 5% воды + 0,1% раствора аммиака

Программа градиентного режима:

Скорость потока: 1 мл/мин

Время	A, %	B, %
0,00	96,00	4,00
1,50	5,00	95,00
2,25	5,00	95,00
5 2,50	96,00	4,00

Очистка с помощью автоматической препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой

1. Проводили с использованием системы Gilson, включающей насос Gilson 306, автоматический инжектор Gilson 215, устройство отбора фракций Gilson 215 и УФ детектор Gilson 156.

Методика 8

Колонка: X-Bridge C18 Waters, 30×100 мм, 5 мкм

Подвижная фаза А: вода + 0,2% раствора аммиака

Подвижная фаза В: ацетонитрил + 0,2% раствора аммиака

15 Программа градиентного режима:

Скорость потока: 40 мл/мин

Время	A, %	B, %
0,00	95	5
2,00	95	5
20 2,50	75	25
16,50	35	65
17,00	0	100
19,00	0	100
19,50	95	5

25 2. Проводили с использованием системы Gilson, включающей насосы Gilson 331 и 332, автоматический инжектор Gilson GX281, устройство отбора фракций Gilson GX281 и УФ детектор Gilson 159.

Методика 9

Колонка: X-Bridge C18 Waters, 30×100 мм, 10 мкм

30 Подвижная фаза А: вода + 0,2% раствора аммиака

Подвижная фаза В: ацетонитрил + 0,2% раствора аммиака

Программа градиентного режима:

Скорость потока: 40 мл/мин

	Время	A, %	B, %
	0,00	70	30
	0,55	70	30
	11,00	5	95
5	13,10	5	95
	13,31	70	30

Методика 10

Колонка: X-Bridge C18 Waters, 30×100 мм, 10 мкм

Подвижная фаза А: вода + 0,2% раствора аммиака

10 Подвижная фаза В: ацетонитрил + 0,2% раствора аммиака

Программа градиентного режима:

Скорость потока: 40 мл/мин

	Время	A, %	B, %
	0,00	90	10
15	0,55	90	10
	14,44	5	95
	16,55	5	95
	16,75	90	10

Методика 11

20 Колонка: Sunfire C18 Waters, 30×100 мм, 10 мкм

Подвижная фаза А: вода + 0,1% муравьиной кислоты

Подвижная фаза В: ацетонитрил + 0,1% муравьиной кислоты

Программа градиентного режима:

Скорость потока: 40 мл/мин

	Время	A, %	B, %
	0,00	70	30
	0,55	70	30
	11,00	5	95
	13,10	5	95
30	13,31	70	30

Разделения с помощью колоночной хроматографии проводили с использованием системы Biotage® Isolera 4, включающей предварительно заполненные силикагелем колонки Biotage® SNAP KP-Sil.

Анализ с помощью хиральной НЖХ (надкритическая жидкостная хроматография)

Методика 12

Система для НЖХ Waters Thar 3100, соединенная с детектором ФДМ Waters

5 2998

Методика 13

Система Waters UPC2-SQD2

Разделение с помощью хиральной НЖХ

Методика 14

10 Система для Waters Thar НЖХ, включающая насос Waters Thar FDM, автоматический инжектор Waters Thar Alias, устройство отбора фракций Waters Thar и детектор ФДМ Waters 2998

Методика 15

Waters Prep 100-SQD2

15 ВЭЖХ-МС проводили с использованием системы Waters ZQ, соединенной с детекторами ФДМ Waters 2996 и Waters 2420.

Методика 16

Колонка: Phenomenex Gemini-NX C18, 2,0 мм×50 мм, 3 мкм

Подвижная фаза А: 2 мМ NH₄HCO₃, значение pH довели до равного 10 с

20 помощью NH₄OH

Подвижная фаза В: ацетонитрил

Программа градиентного режима:

Скорость потока: 1 мл/мин; температура колонки: 40°C

Время	А, %	В, %
-------	------	------

25 0,00	99,00	1,00
1,80	0,00	100,00
2,10	0,00	100,00
2,30	99,00	1,00
3,50	99,00	1,00

30 Методика 17

Колонка: Waters Atlantis dC18, 4,6×50 мм, 3 мкм

Подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты в воде

Подвижная фаза В: 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле

Программа градиентного режима:

Скорость потока: 0,8 мл/мин; температура колонки: 40°C

Время	A, %	B, %
-------	------	------

0,00	30,00	70,00
------	-------	-------

5	3,00	90,00	10,0
---	------	-------	------

6,00	90,00	10,0
------	-------	------

Методика 18

Колонка: Waters Atlantis dC18, 4,6×50 мм, 3 мкм

Подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты в воде

10 Подвижная фаза В: 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле

Программа градиентного режима:

Скорость потока: 0,6 мл/мин; температура колонки: 40°C

Время	A, %	B, %
-------	------	------

0,00	50,00	50,00
------	-------	-------

15	3,00	95,00	5,00
----	------	-------	------

6,00	95,00	5,00
------	-------	------

ВЭЖХ-МС проводили с использованием системы для ЖХ-МС Agilent 1200-6120, соединенной с детектором (от 230 до 400 нм и 215 нм) и масс-спектрометрическим детектором масс-спектрометра Agilent 6120 (ЭР) m/z от 120 до 800.

20

Методика 19

Колонка: X-Bridge C18 Waters, 2,1×20 мм, 2,5 мкм

Подвижная фаза А: 10 мМ формиат аммония в воде + 0,1% муравьиной кислоты

Подвижная фаза В: ацетонитрил + 5% воды + 0,1% муравьиной кислоты

25 Программа градиентного режима:

Скорость потока: 1 мл/мин

Время	A, %	B, %
-------	------	------

0,00	95,00	5,00
------	-------	------

4,00	5,00	95,00
------	------	-------

30	5,00	5,00	95,00
----	------	------	-------

5,10	95,00	5,00
------	-------	------

Очистку с помощью автоматической препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой проводили с использованием системы Gilson, включающей насосы Gilson

331 и 332, автоматический инжектор Gilson GX281, устройство отбора фракций Gilson GX281 и УФ детектор Gilson 159.

Методика 20

Колонка: Sunfire C18 Waters, 30×100 мм, 10 мкм

5 Подвижная фаза А: вода + 0,1% муравьиной кислоты

Подвижная фаза В: ацетонитрил + 0,1% муравьиной кислоты

Программа градиентного режима:

Скорость потока: 40 мл/мин

	Время	А, %	В, %
10	0,00	90,00	10,00
	0,55	90,00	10,00
	14,44	5,00	95,00
	16,55	5,00	95,00
	16,75	90,00	10,00

15 ВЭЖХ-МС проводили с использованием системы для ЖХ-МС Agilent 1200RR-6140, соединенной с детектором ДДМ (детектор с диодной матрицей) SL.

Методика 21

Колонка: XBridge C18, 2,1×20 мм, 2,5 мкм

20 Подвижная фаза А: 10 мМ формиат аммония в воде + 0,1% муравьиной кислоты

Подвижная фаза В: ацетонитрил + 5% воды + 0,1% муравьиной кислоты

Программа градиентного режима:

Скорость потока: 1 мл/мин; температура колонки: 40°C

	Время	А, %	В, %
25	0,00	95,00	5,00
	4,00	5,00	95,00
	5,00	5,00	95,00
	5,10	95,00	5,00

30 Очистку с помощью автоматической препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой проводили с использованием системы Waters FractionLynx Prep, соединенной с масс-спектрометром SQD2 и детектором ФДМ Waters 2998.

Методика 22

Колонка: Waters XBridge Prep C18, 19×100 мм, 5 мкм

Подвижная фаза А: 10 мМ бикарбонат аммония в воде + 0,1% раствора аммиака

Подвижная фаза В: ацетонитрил + 5% растворителя А + 0,1% раствора аммиака

Программа градиентного режима:

Скорость потока: 20 мл/мин

5	Время	А, %	В, %
	0,00	65,00	35,00
	2,50	65,00	35,00
	11,00	50,00	50,00
	11,50	5,00	95,00
10	12,50	5,00	95,00
	13,00	65,00	35,00

СЭЖХ-МС проводили с использованием системы для ЖХ-МС Waters Classic Acquity-Qda, соединенной с детектором ФДМ Waters Acquity.

Методика 23

15 Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, 1,7 мкм

Подвижная фаза А: 10 мМ формиат аммония в воде + 0,1% раствора аммиака

Подвижная фаза В: ацетонитрил + 5% воды + 0,1% раствора аммиака

Программа градиентного режима:

Скорость потока: 0,7 мл/мин; температура колонки: 40°C

20	Время	А, %	В, %
	0,00	98,00	2,00
	4,00	5,00	95,00
	5,00	5,00	95,00
	5,10	98,00	2,00

25 Очистку с помощью автоматической препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой проводили с использованием системы Waters FractionLynx Prep, соединенной с масс-спектрометром SQD2 и детектором ФДМ Waters 2998.

Методика 24

Колонка: Waters XBridge Prep Phenyl, 19×150 мм, 5 мкм

30 Подвижная фаза А: 10 мМ бикарбонат аммония в воде + 0,1% раствора аммиака

Подвижная фаза В: ацетонитрил + 5% растворителя А + 0,1% раствора аммиака

Программа градиентного режима:

Скорость потока: 20 мл/мин

	Время	A, %	B, %
	0,00	70,00	30,00
	2,50	70,00	30,00
	11,00	55,00	45,00
5	11,50	5,00	95,00
	12,50	5,00	95,00
	13,00	70,00	30,00

Методика 25

Колонка: Waters XBridge Prep Phenyl, 19×150 мм, 5 мкм

- 10 Подвижная фаза А: 10 мМ бикарбонат аммония в воде + 0,1% раствора аммиака
Подвижная фаза В: ацетонитрил + 5% растворителя А + 0,1% раствора аммиака
Программа градиентного режима:

Скорость потока: 20 мл/мин

	Время	A, %	B, %
15	0,00	65,00	35,00
	2,50	65,00	35,00
	11,00	50,00	50,00
	11,50	5,00	95,00
	12,50	5,00	95,00
20	13,00	65,00	35,00

Методика 26

Колонка: Waters XBridge Prep C18, 19×100 мм, 5 мкм

Подвижная фаза А: 10 мМ бикарбонат аммония в воде + 0,1% раствора аммиака
Подвижная фаза В: ацетонитрил + 5% растворителя А + 0,1% раствора аммиака

- 25 Программа градиентного режима:

Скорость потока: 20 мл/мин

	Время	A, %	B, %
	0,00	65,00	35,00
	2,00	65,00	35,00
30	12,00	50,00	50,00
	16,00	5,00	95,00
	18,00	65,00	35,00

СЭЖХ-МС проводили с использованием системы для ЖХ-МС Waters Classic Acquity-Qda, соединенной с детектором ФДМ Waters Acquity.

Методика 27

Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, 2,5 мкм

5 Подвижная фаза А: 10 мМ формиат аммония в воде + 0,1% раствора аммиака

Подвижная фаза В: ацетонитрил + 5% воды + 0,1% раствора аммиака

Программа градиентного режима:

Скорость потока: 1,0 мл/мин; температура колонки: 45°C

	Время	А, %	В, %
10	0,00	95,00	5,00
	2,10	5,00	95,00
	2,3	5,00	95,00
	5,35	95,00	5,00

Методика 28

15 Колонка: Waters Acquity UPLC BEH, C18 2,1×30 мм, 1,7 мкм

Подвижная фаза А: вода/ацетонитрил/муравьиная кислота (95/5/750 мкл)

Подвижная фаза В: вода/ацетонитрил/муравьиная кислота (5/95/500 мкл)

Программа градиентного режима:

Скорость потока: 0,8 мл/мин; температура колонки: 45°C

20	Время	А, %	В, %
	0,00	95,00	5,00
	1,80	5,00	95,00
	2,4	5,00	95,00
	2,5	95,00	5,00

25 ВЭЖХ-МС проводили с использованием системы для ЖХМС Shimadzu 2010EV, соединенной с детекторами ФДМ SPD-M20A и PL 2100.

Методика 29

Колонка: Phenomenex Kinetex Core-Shell C8, 50×2,1 мм, 2,6 мкм, защищенная форколонкой Phenomenex "Security Guard"

30 Подвижная фаза А: вода + 0,1% муравьиной кислоты

Подвижная фаза В: ацетонитрил + 0,1% муравьиной кислоты

Программа градиентного режима:

Скорость потока: 0,6 мл/мин; температура колонки: 40°C

	Время	A, %	B, %
	0,00	95	5
	4,40	0	100
	5,40	0	100
5	5,42	5	95
	6,00	5	95

Очистку с помощью автоматической препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой проводили с использованием системы Gilson, включающей насос Gilson 306, автоматический инжектор Gilson 215, устройство отбора фракций Gilson 215 и УФ детектор Gilson 156.

Методика 30

Колонка: Sunfire C18 Waters, 19×100 мм, 5 мкм

Подвижная фаза А: вода + 0,1% муравьиной кислоты

Подвижная фаза В: ацетонитрил + 0,1% муравьиной кислоты

15 Программа градиентного режима:

Скорость потока: 20 мл/мин

	Время	A, %	B, %
	0,00	95	5
	1,90	95	5
20	2,00	68	32
	16,00	58	42
	16,10	5	95
	18,00	5	95
	18,10	95	5

25 Методика 31

Колонка: Sunfire C18 Waters, 19×100 мм, 5 мкм

Подвижная фаза А: вода + 0,1% муравьиной кислоты

Подвижная фаза В: ацетонитрил + 0,1% муравьиной кислоты

Программа градиентного режима:

30 Скорость потока: 20 мл/мин

	Время	A, %	B, %
	0,00	95	5
	2,00	95	5

2,50 55 45

22,50 55 45

23,00 100 0

25,00 100 0

5 25,50 95 5

Разделение с помощью хиральной ВЭЖХ

Методика 32

Система Gilson, включающая насос Gilson 321/322, атоматический инжектор Gilson GX241, устройство отбора фракций Gilson PREP FC и УФ детектор Gilson 171/172.

ВЭЖХ-МС

1. Проводили с использованием Shimadzu ЖХ 20AB и МС 2010.

Методика 33

Колонка: Luna-C18(2), 2,0×30 мм, 3 мкм

15 Подвижная фаза А: вода + 0,037% (об./об.) ТФК

Подвижная фаза В: ацетонитрил + 0,018% (об./об.) ТФК

Программа градиентного режима:

Скорость потока: 0,8 мл/мин; температура колонки: 40°C

Время	А, %	В, %
0,00	100,0	0,0
1,60	40,0	60,0
1,66	0,0	100,0
2,20	0,0	100,0

2. Проводили с использованием Shimadzu 20D и МС 2020.

25 Методика 34

Колонка: Zorbax Eclipse XDB-C18, 2,1×30 мм, 3,5 мкм

Подвижная фаза А: вода + 0,037% (об./об.) ТФК

Подвижная фаза В: ацетонитрил + 0,018% (об./об.) ТФК

Программа градиентного режима:

Скорость потока: 0,8 мл/мин; температура колонки: 40°C

Время	А, %	В, %
0,00	95,0	5,0
1,00	5,0	95,0

1,80 0,0 100,0

2,20 0,0 100,0

Хиральную НЖХ проводили с использованием системы Agilent 1100, ДДМ.

Методика 35

5 Колонка: Lux Cellulose-1, 4,6×150 мм, 3 мкм

Подвижная фаза А: CO₂

Подвижная фаза В: метанол (+ 0,1% NH₄OH)

Программа градиентного режима:

Скорость потока: 3 мл/мин; температура колонки: 35°C

10 Время А, % В, %

0,00 97,00 3,00

5,00 60,00 40,00

5,10 97,00 3,00

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 1

15 Метил-4-(2,4-динитрофенил)тетрагидропиран-4-карбоксилат

Гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 33 мг, 0,84 ммоль) при 0°C добавляли к раствору метил-(2,4-динитрофенил)ацетата (77 мг, 0,32 ммоль) и 1-бром-2-(2-бромэтокси)этана (0,046 мл, 0,321 ммоль) в MeOH (3 мл).

Охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 10 мин, затем нагревали при 90°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (5 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Органическую фазу промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима этилацетата в гептане (0-100%) и получали искомое соединение (49 мг, 49%) в виде бледно-оранжевого смолообразного вещества. δ_H (250 МГц, CDCl₃) 8,62 (d, J 2,5 Гц, 1H), 8,48 (dd, J 8,8, 2,5 Гц, 1H), 7,89 (d, J 8,9 Гц, 1H), 3,97 (ddd, J 12,0, 9,5, 2,7 Гц, 2H), 3,80 (td, J 7,8, 4,1 Гц, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,40 (d, J 13,8 Гц, 2H), 2,10 (ddd, J 13,8, 9,5, 4,3 Гц, 2H). ВЭЖХ-МС (методика 3): MH⁺ m/z исходный ион не обнаружен, ВУ 1,08 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 2

6-Аминоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-2-он

Порошкообразное железо (3,79 г, 67,8 ммоль) при перемешивании добавляли к раствору промежуточного продукта 1 (2,5 г, 4,24 ммоль) в смеси
5 этанол/вода/насыщенный водный раствор хлорида аммония (8:1:1; 81 мл) и суспензию перемешивали в атмосфере азота при 60°C в течение 6,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли водой (100 мл) и этанолом (100 мл). Суспензию фильтровали через слой кизельгура, последовательно промывая этанолом (3×50 мл), метанолом (3×100 мл), водой
10 (100 мл) и этилацетатом (3×100 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл), затем смесью изопропанол/хлороформ состава 1:1 (3×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (100 мл) и сушили над сульфатом натрия, затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с
15 помощью колоночной флэш-хроматографии (колонка КР-НН) с использованием градиентного режима этилацетата в гептане (50-100%) затем с использованием градиентного режима метанола в этилацетате (0-10%) и получали искомое соединение (571 мг, 61%) в виде желтовато-коричневого порошкообразного вещества. δ_H (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,09 (s, 1H), 7,11 (d, J 8,6 Гц, 1H), 6,19-6,07 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 3,97 (ddd, J 11,0, 6,9, 3,8 Гц, 2H), 3,76 (ddd, J 11,3, 7,5, 3,6 Гц, 2H), 1,70 (ddd, J 11,4, 7,5, 3,7 Гц, 2H), 1,52 (ddd, J 13,3, 6,8, 3,5 Гц, 2H). ВЭЖХ-МС (методика 7): МН⁺ m/z 219, ВУ 1,00 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 3

Метил-(2S)-2-амино-3-(2-хлорфенил)пропаноатгидрохлорид

25 Тионилхлорид (2 мл, 27,42 ммоль) по каплям добавляли к безводному метанолу (7,5 мл), охлажденному до 0°C в атмосфере азота. После перемешивания в течение 5 мин порциями добавляли 2-хлор-L-фенилаланин (5,0 г, 25,05 ммоль), затем безводный метанол (7,5 мл). Суспензию нагревали в атмосфере азота при 50°C в течение 5 ч, затем летучие вещества удаляли в
30 вакууме. Остаток суспендировали в диэтиловом эфире (20 мл) и повторно концентрировали и получали искомое соединение (5,89 г, 94%) в виде желтовато-коричневого порошкообразного вещества. δ_H (500 МГц, ДМСО- d_6) 8,91 (br s, 3H), 7,49-7,39 (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 2H), 4,12 (dd, J 9,0, 6,2 Гц, 1H),

3,59 (s, 3H), 3,39-3,32 (наблюдающийся m, 1H), 3,23 (dd, J 13,8, 9,0 Гц, 1H).

ВЭЖХ-МС (методика 7): МН⁺ m/z 214, ВУ 1,58 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 4

Метил-(2S)-3-(2-хлорфенил)-2-{[2-(пиридин-4-ил)ацетил]амино}пропаноат

5 ДИПЭА (12,4 мл, 75,03 ммоль) при перемешивании медленно добавляли к суспензии промежуточного продукта 3 (5,89 г, 23,53 ммоль), гидрохлорида 2-(пиридин-4-ил)уксусной кислоты (4,29 г, 24,71 ммоль) и ГАТУ (9,84 г, 25,88 ммоль) в безводном MeOH (47 мл). Смесь перемешивали в атмосфере азота при 20°C в течение 16 ч. Летучие вещества удаляли в вакууме и остаток подвергали
10 распределению между этилацетатом (100 мл) и насыщенным водным раствором карбоната натрия (100 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (50 мл) и рассолом (2×50 мл), затем сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное темно-
15 красное смолообразное вещество разделяли с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима метанола в ДХМ (0-6,5%) и получали искомое соединение (5,95 г, 76%) в виде оранжевого вязкого масла. δ_H (500 МГц, DMSO-d₆) 8,74 (d, J 8,2 Гц, 1H), 8,47-8,37 (m, 2H), 7,41 (dd, J 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,31-7,19 (m, 3H), 7,16-7,04 (m, 2H), 4,61 (ddd, J 9,9, 8,2, 5,4 Гц, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 3,25 (dd, J 13,8, 5,4 Гц, 1H), 2,97 (dd, J 13,8, 9,9 Гц, 1H). ВЭЖХ-МС (методика 5): МН⁺ m/z 333, ВУ 1,44 мин. Хиральная НЖХ
20 (методика 12, Chiralpak AD-H, 25 см, 35% этанола-65% диоксида углерода, 4 мл/мин): ВУ 2,42 мин (100%).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 5

25 (2S)-3-(2-Хлорфенил)-2-{[2-(пиридин-4-ил)ацетил]амино}пропановая кислота

Раствор моногидрата гидроксида лития (1,20 г, 28,53 ммоль) в воде (18 мл) при перемешивании при 0°C добавляли к раствору промежуточного продукта 4 (5,93 г, 17,83 ммоль) в смеси ТГФ/ MeOH (1:1; 36 мл). Смеси давали медленно
30 нагреться до 20°C и ее перемешивали в течение всего 16 ч и получали густую суспензию. Летучие вещества удаляли в вакууме. Водную суспензию разбавляли водой (150 мл) и 1М водным раствором гидроксида натрия (50 мл). Водный слой промывали трет-бутилметиловым эфиром (50 мл). Органическую фазу отделяли

и экстрагировали 1М водным раствором гидроксида натрия (50 мл).
Объединенные водные слои промывали трет-бутилметилловым эфиром (50 мл).
Значение pH водной фазы доводили до равного 5-6 с помощью
концентрированной хлористоводородной кислоты. Вещество последовательно

5 экстрагировали смесью ДХМ/изопропанол состава 1:1 (8×100 мл) и 2-
метилтетрагидрофураном (12×100 мл). Органические экстракты промывали
рассолом (50 мл), сушили над сульфатом магния и фильтровали, затем
объединяли и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное желтое
10 порошкообразное вещество растирали с ДХМ (100 мл), затем твердые вещества
собирали фильтрованием, промывали с помощью ДХМ (2×50 мл) и сушили в
вакууме при 50°C в течение 4 ч и получали искомое соединение (5,70 г,
количественный выход) в виде почти белого порошкообразного вещества. δ_H
(500 МГц, ДМСО- d_6) 12,87 (br s, 1H), 8,64 (d, J 8,5 Гц, 1H), 8,41 (d, J 5,4 Гц, 2H),
7,39 (dd, J 7,9, 1,2 Гц, 1H), 7,29 (dd, J 7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,24 (td, J 7,6, 1,8 Гц, 1H),
15 7,19 (td, J 7,4, 1,3 Гц, 1H), 7,10 (d, J 5,9 Гц, 2H), 4,56 (ddd, J 10,4, 8,6, 4,7 Гц, 1H),
3,43 (s, 2H), 3,28 (dd, J 13,8, 4,7 Гц, 1H), 2,91 (dd, J 13,9, 10,5 Гц, 1H). ВЭЖХ-МС
(методика 7): МН⁺ m/z 319, ВУ 1,26 мин. Хиральная НЖХ (методика 12,
Chiralpak AD-H, 25 см, 25% метанола-75% диоксида углерода, 4 мл/мин): ВУ
2,22 мин (100%).

20 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 6

[(1S)-1-Циклогексил-2-метокси-2-оксоэтил]аммонийхлорид

Тионилхлорид (8 мл, 110,15 ммоль) по каплям добавляли к безводному
метанолу (60 мл), охлажденному до 0°C в атмосфере азота. После
перемешивания в течение 5 мин порциями добавляли (2S)-амино-
25 (циклогексил)этановую кислоту (15,72 г, 100,00 ммоль), затем реакционную
смесь нагревали в атмосфере азота при 50°C в течение 5 ч. Растворитель удаляли
в вакууме и остаток растирали с диэтиловым эфиром (250 мл). Твердые вещества
собирали фильтрованием и получали искомое соединение (16,9 г, 81%) в виде
белого твердого вещества. δ_H (500 МГц, ДМСО- d_6) 8,52 (s, 3H), 3,81 (d, J 5,1 Гц,
30 1H), 3,75 (s, 3H), 1,86-1,77 (m, 1H), 1,74-1,67 (m, 3H), 1,65-1,58 (m, 2H), 1,22-1,12
(m, 3H), 1,12-1,03 (m, 1H), 0,97 (qd, J 12,9, 12,2, 3,8 Гц, 1H). ВЭЖХ-МС
(методика 6): МН⁺ m/z 172, ВУ 2,32 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 7

Метил-(2S)-2-циклогексил-2-{[2-(пиридин-4-ил)ацетил]амино}ацетат

2,4,6-Трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид (50 мас.% раствор в этилацетате, 39,2 мл, 66,44 ммоль) при перемешивании в течение 30 мин добавляли к раствору промежуточного продукта 6 (6,90 г, 33,22 ммоль), гидрохлориду 2-(пиридин-4-ил)уксусной кислоты (6,92 г, 39,87 ммоль) и ДИПЭА (19,2 мл, 116,27 ммоль) в безводном ТГФ (210 мл). Смесь перемешивали в атмосфере азота при 20°C в течение 3,5 ч, затем разбавляли водой (250 мл) и промывали этилацетатом (2×200 мл). Значение pH водной фазы доводили до 10 путем медленного добавления 4М водного раствора гидроксида натрия (21 мл), затем водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×300 мл). Органические экстракты объединяли, промывали водой (250 мл) и рассолом (250 мл), затем сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток разделяли с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима метанола в ДХМ (1-8%) и получали искомое соединение (4,53 г, 47%) в виде желтого твердого вещества. δ_H (500 МГц, ДМСО- d_6) 8,53-8,44 (m, 3H), 7,30-7,24 (m, 2H), 4,16 (dd, J 8,7, 6,5 Гц, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,57 (d, J 14,2 Гц, 1H), 3,54 (d, J 14,4 Гц, 1H), 1,73-1,50 (m, 6H), 1,25-1,03 (m, 4H), 0,98 (qd, J 12,5, 3,5 Гц, 1H). ВЭЖХ-МС (методика 5): МН⁺ m/z 291, ВУ 1,44 мин. Хиральная НЖХ (методика 12, Chiralpak AD-H, 25 см, 35% этанола-65% диоксида углерода, 4 мл/мин): ВУ 3,07 мин (100%).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 8

(2S)-2-Циклогексил-2-{[2-(пиридин-4-ил)ацетил]амино}ацетат лития

Раствор моногидрата гидроксида лития (0,99 г, 23,70 ммоль) в воде (16 мл) при перемешивании при 0°C добавляли к раствору промежуточного продукта 7 (4,53 г, 15,80 ммоль) в смеси ТГФ/MeOH (1:1; 32 мл). Смеси давали медленно нагреться до 20°C и ее перемешивали в течение всего 16 ч и получали густую суспензию. Летучие вещества удаляли в вакууме, затем остаток разбавляли водой (20 мл). Твердые вещества собирали фильтрованием, затем промывали водой (20 мл) и трет-бутилметилловым эфиром (20 мл), затем сушили в вакууме при 50°C в течение 16 ч и получали искомое соединение (3,53 г, 79%) в виде почти белого порошкообразного вещества. δ_H (500 МГц, D₂O) 8,56-8,45 (m, 2H), 7,42 (d, J 6,1 Гц, 2H), 4,13 (d, J 5,8 Гц, 1H), 3,81 (d, J 14,9 Гц, 1H), 3,72 (d, J 14,9

Гц, 1H), 1,85-1,69 (m, 3H), 1,68-1,54 (m, 3H), 1,24 (dtt, J 16,0, 12,7, 3,3 Гц, 2H), 1,16-0,91 (m, 3H). ВЭЖХ-МС (методика 5): МН⁺ m/z 277, ВУ 1,15 мин.

Хиральная НЖХ (методика 12, Chiralpak IC, 25 см, 40% изопропанол + 0,2% диэтиламина-60% диоксида углерода, 4 мл/мин): ВУ 4,40 мин (100%).

5 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 9

Метил-2-циклооктилиден-2-формамидоацетат

В атмосфере азота примерно при -65°C раствор трет-бутоксид калия в ТГФ (1М, 48 мл, 48 ммоль) по каплям добавляли к красному раствору метилизоцианоацетата (4,0 мл, 41,8 ммоль) в безводном ТГФ (40 мл). После
10 перемешивания в течение 5 мин при -70°C медленно добавляли раствор циклооктанона (5 г, 39,62 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при -70°C в течение 30 мин, затем охлаждающую баню удаляли и при перемешивании в атмосфере азота смеси в течение 60 ч давали нагреться до 20°C. Реакцию в полученном темно-красном растворе останавливали водой (100
15 мл) и смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Остаток экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (50 мл) и сушили над сульфатом магния, затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вязкое оранжевое масло разделяли с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием
20 градиентного режима этилацетата в гептане (0-90%) и получали искомое соединение (5,37 г, 58%) в виде оранжевого вязкого масла, которое затвердевало при выдерживании. Главный поворотный изомер: δ_H (500 МГц, ДМСО-d₆) 9,31 (s, 1H), 8,01 (d, J 1,5 Гц, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,52-2,47 (m, 2H), 2,31-2,23 (m, 2H), 1,74-1,60 (m, 4H), 1,50-1,31 (m, 6H). ВЭЖХ-МС (методика 5): мNa⁺ m/z 248, ВУ
25 1,63 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 10

Метил-2-циклооктил-2-формамидоацетат

При перемешивании в атмосфере азота при 0°C магниевую стружку (3,15 г, 129,60 ммоль) осторожно добавляли к раствору промежуточного продукта 9
30 (2,91 г, 12,95 ммоль) в безводном метаноле (65 мл). Суспензию перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем ей в течение 2 ч давали нагреться до 20°C. Перемешивание мутной суспензии продолжали при 20°C в течение 16 ч. Добавляли дополнительную порцию магниевой стружки (1 г, 41,14 ммоль) и

суспензию перемешивали в атмосфере азота при 20°C в течение 3,5 ч. Смесь осторожно концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали в этилацетате (100 мл) и воде (200 мл), затем охлаждали до 0°C. Осторожно добавляли водный раствор хлористоводородной кислоты (1М, 100 мл), затем для растворения
5 твердых веществ осторожно добавляли концентрированную хлористоводородную кислоту (рН 5). Органическую фазу отделяли, затем водную суспензию обрабатывали концентрированной хлористоводородной кислотой (рН 4) и вещество экстрагировали этилацетатом (100 мл). Водную суспензию обрабатывали концентрированной хлористоводородной кислотой (рН
10 2) и вещество экстрагировали этилацетатом (100 мл). Водную суспензию дополнительно обрабатывали концентрированной хлористоводородной кислотой (рН 1) и вещество экстрагировали этилацетатом (100 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (50 мл) и сушили над сульфатом магния, затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное
15 неочищенное оранжевое вязкое масло разделяли с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима этилацетата в гептане (0-80%) и получали искомое соединение (1,53 г, 52%) в виде оранжевого вязкого масла. Главный поворотный изомер: δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 8,46 (d, J 8,5 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 4,29 (dd, J 8,6, 6,1 Гц, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,04-1,93 (m, 1H), 1,73-
20 1,19 (m, 14H). ВЭЖХ-МС (методика 4): МН⁺ m/z 228, ВУ 3,94 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 11

Метил-2-амино-2-циклооксиацетатгидрохлорид

В атмосфере азота при перемешивании при 0°C ацетилхлорид (1,9 мл, 26,72 ммоль) осторожно добавляли к раствору промежуточного продукта 10 (1,54 г, 6,77 ммоль) в метаноле (68 мл). После перемешивания в течение 5 мин раствор нагревали при 50°C в течение 2 ч, затем летучие вещества концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное оранжевое порошкообразное вещество растирали с диэтиловым эфиром (40 мл) и твердые вещества собирали
25 фильтрованием, промывая диэтиловым эфиром (2×20 мл). Твердые вещества сушили в вакууме при 50°C в течение 6 ч и получали искомое соединение (1,43
30 г, 90%) в виде желтовато-коричневого порошкообразного вещества. δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 8,61 (br s, 3H), 3,86 (d, J 4,4 Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,19-2,09 (m,

1H), 1,68-1,37 (m, 13H), 1,32-1,20 (m, 1H). ВЭЖХ-МС (методика 3): МН+ m/z 200, ВУ 0,75 и 0,86 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 12

Метил-2-циклооктил-2-[(2-метилпиразол-3-карбонил)амино]ацетат

- 5 В атмосфере азота ДИПЭА (1,05 мл, 6,35 ммоль) при перемешивании добавляли к раствору промежуточного продукта 11 (500 мг, 2,12 ммоль), 1-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (269 мг, 2,12 ммоль) и ГАТУ (969 мг, 2,55 ммоль) в безводном MeOH (10 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 18 ч, затем реакцию останавливали насыщенным водным раствором
- 10 гидрокарбоната натрия (50 мл) и водой (50 мл). Вещество экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (2×50 мл) и сушили над сульфатом натрия, затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима этилацетата в гептане
- 15 (0-100%) и получали искомое соединение (618 мг, 99%) в виде желто-оранжевого масла. δ_H (500 МГц, ДМСО-d₆) 8,60 (d, J 8,3 Гц, 1H), 7,46 (d, J 2,1 Гц, 1H), 7,01 (d, J 2,1 Гц, 1H), 4,37 (t, J 8,1 Гц, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,22-2,08 (m, 1H), 1,80-1,38 (m, 13H), 1,37-1,29 (m, 1H). ВЭЖХ-МС (методика 5): МН+ m/z 308, ВУ 1,87 мин.

20 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 13

2-Циклооктил-2-[(2-метилпиразол-3-карбонил)амино]ацетат лития

- При перемешивании к раствору промежуточного продукта 12 (519 мг, 1,69 ммоль) в ТГФ (9 мл) и воде (4,5 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (0,106 г, 2,53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 22
- 25 ч, затем концентрировали и сушили в вакууме в течение 4 ч и получали искомое соединение (505 мг, количественный выход) в виде желтого твердого вещества. δ_H (500 МГц, ДМСО-d₆) 7,60 (d, J 7,6 Гц, 1H), 7,42 (d, J 2,0 Гц, 1H), 6,74 (d, J 2,0 Гц, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,88 (dd, J 7,6, 4,3 Гц, 1H), 2,11-2,01 (m, 1H), 1,74-1,22 (m, 14H). ВЭЖХ-МС (методика 5): МН+ m/z 294, ВУ 1,71 мин.

30 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 14

Метил-2-(2-аминопиридин-4-ил)ацетат

Тионилхлорид (0,3 мл, 4,14 ммоль) при 0°C по каплям добавляли к (2-аминопиридин-4-ил)уксусной кислоте (594 мг, 3,90 ммоль) в метаноле (12 мл).

Реакционной смеси давали нагреться до 20°C и ее перемешивали в течение 18 ч, затем выпаривали досуха. Остаток подвергали распределению между смесью изопропанол/хлороформ (1:1; 60 мл) и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (60 мл). Слои разделяли, затем водную фазу

- 5 экстрагировали смесью изопропанол/хлороформ (1:1; 2×60 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (605 мг, 93%) в виде розово-красного твердого вещества. δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 7,81 (d, J 5,2 Гц, 1H), 6,37 (dd, J 5,2, 1,4 Гц, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,86 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,51 (s, 2H).
10 ВЭЖХ-МС (методика 6): МН⁺ m/z 167, ВУ 0,70 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 15

Метил-2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)пиридин-4-ил]ацетат

- Раствор ди-трет-бутилдикарбоната (433 мг, 1,98 ммоль) в трет-бутаноле (6 мл) при перемешивании медленно добавляли к раствору промежуточного
15 продукта 14 (300 мг, 1,81 ммоль) в трет-бутаноле (12 мл). Смесью перемешивали в атмосфере азота при 20°C в течение 16 ч, затем летучие вещества удаляли в вакууме. Остаток разделяли с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима этилацетата в гептане (0-100%) и получали искомое соединение (325 мг, 67%) в виде почти белого
20 порошкообразного вещества. δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 9,74 (br s, 1H), 8,16 (d, J 5,1 Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,93 (dd, J 5,1, 1,4 Гц, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 1,47 (s, 9H). ВЭЖХ-МС (методика 5): МН⁺ m/z 211, ВУ 1,67 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 16

2-[2-(трет-Бутоксикарбониламино)пиридин-4-ил]уксусная кислота

- 25 Раствор моногидрата гидроксида лития (74 мг, 1,76 ммоль) в воде (1,2 мл) при перемешивании добавляли к раствору промежуточного продукта 15 (311 мг, 1,17 ммоль) в смеси MeOH/ТГФ (1:1; 2,4 мл). Раствор перемешивали на воздухе при 20°C в течение 16 ч, затем летучие вещества удаляли в вакууме. Остаток разбавляли водой (10 мл) и промывали трет-бутилметилэфиром (2×5 мл).
30 Объединенные органические промывочные растворы экстрагировали водным раствором гидроксида натрия (0,1M, 5 мл). Значение pH водной фазы доводили до равного 5 с помощью 3M водного раствора хлористоводородной кислоты и вещество экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические

экстракты промывали рассолом (20 мл) и сушили над сульфатом магния, затем фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (285 мг, 97%) в виде белого порошкообразного вещества. δ_H (500 МГц, ДМСО- d_6) 12,49 (br s, 1H), 9,70 (br s, 1H), 8,15 (d, J 5,1 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,92 (dd, J 5,1, 1,4 Гц, 1H), 3,59 (s, 2H), 1,47 (s, 9H). ВЭЖХ-МС (методика 5): $[M+2H-tBu]^+$ m/z 197, ВУ 1,36 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 17

Метил-2-({2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)пиридин-4-ил]ацетил}амино)-2-циклооктилацетат

В атмосфере азота ДИПЭА (380 мкл, 2,30 ммоль) при перемешивании добавляли к раствору промежуточного продукта 11 (180 мг, 0,76 ммоль), промежуточного продукта 16 (197 мг, 0,77 ммоль) и ГАТУ (350 мг, 0,92 ммоль) в безводном MeOH (3 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 18 ч, затем реакцию останавливали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (20 мл) и водой (20 мл). Вещество экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (2×20 мл) и сушили над сульфатом натрия, затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима этилацетата в гептане (0-100%) и получали искомое соединение (282 мг, 85%) в виде желто-оранжевого масла. δ_H (500 МГц, ДМСО- d_6) 9,65 (s, 1H), 8,48 (d, J 8,5 Гц, 1H), 8,12 (d, J 5,1 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,91 (dd, J 5,1, 1,3 Гц, 1H), 4,22 (dd, J 8,4, 6,5 Гц, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,57 (d, J 13,9 Гц, 1H), 3,46 (d, J 13,9 Гц, 1H), 2,03-1,93 (m, 1H), 1,69-1,22 (m, 14H), 1,45 (s, 9H). ВЭЖХ-МС (методика 5): MH^+ m/z 434, ВУ 1,97 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 18

2-({2-[2-(трет-Бутоксикарбониламино)пиридин-4-ил]ацетил}амино)-2-циклооктилацетат лития

Моногидрат гидроксида лития (38 мг, 0,90 ммоль) при перемешивании добавляли к раствору промежуточного продукта 17 (260 мг, 0,60 ммоль) в ТГФ (6 мл) и воде (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 22 ч, затем концентрировали и сушили в вакууме в течение 4 ч и получали искомое соединение (255 мг, количественный выход) в виде почти белого

порошкообразного вещества. ВЭЖХ-МС (методика 5): МН⁺ m/z 420, ВУ 1,82 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 19

2-({2-[2-(трет-Бутоксикарбониламино)пиридин-4-ил]ацетил}амино)-2-циклооктил-N-(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)ацетамид

В атмосфере азота ГАТУ (210 мг, 0,55 ммоль) при перемешивании добавляли к раствору промежуточного продукта 2 (100 мг, 0,46 ммоль) и промежуточного продукта 18 (213 мг, 0,5 ммоль) в безводном MeOH (4 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 15 ч, затем реакцию останавливали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (20 мл). Добавляли воду (20 мл) и этилацетат (20 мл), затем полученный белый осадок отфильтровывали и промывали с помощью ДХМ (2×10 мл) и смесью изопропанол/хлороформ (1:1; 2×10 мл). Водный и органический слои разделяли, затем водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические промывочные растворы и экстракты сушили над сульфатом натрия, затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с дихлорметаном. Полученный бледно-желтый осадок отфильтровывали, затем промывали дихлорметаном и сушили в вакууме и получали искомое соединение (160 мг, 56%) в виде бледно-желтого порошкообразного вещества. ВЭЖХ-МС (методика 5): МН⁺ m/z 620, ВУ 1,89 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 20

Метил-2-циклооктил-2-{[2-(пиридин-4-ил)ацетил]амино}ацетат

В атмосфере азота ГАТУ (497 мг, 1,31 ммоль) при перемешивании добавляли к раствору промежуточного продукта 11 (257 мг, 1,09 ммоль), гидрохлорида 2-(пиридин-4-ил)уксусной кислоты (190 мг, 1,09 ммоль) и ДИПЭА (0,90 мл, 5,45 ммоль) в MeOH (5 мл). Смесь перемешивали в атмосфере азота при 20°C в течение 16 ч, затем реакцию останавливали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (10 мл). Вещество экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (2×10 мл) и сушили над сульфатом натрия, затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток разделяли с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима этилацетата в гептане (20-100%), затем с использованием градиентного режима метанола в этилацетате

(0-20%) и получали искомое соединение (201 мг, 58%) в виде бледно-оранжевого масла. δ_H (250 МГц, $CDCl_3$) 8,63-8,58 (m, 2H), 7,26 (d, J 6,0 Гц, 2H), 5,97 (d, J 8,5 Гц, 1H), 4,56 (dt, J 9,1, 4,6 Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 2,07 (s, 1H), 1,66-1,39 (m, 14H). ВЭЖХ-МС (методика 7): МН+ m/z 319, ВУ 1,77 мин.

5 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 21

2-Циклооктил-2-{[2-(пиридин-4-ил)ацетил]амино}ацетат лития

На воздухе при 20°C раствор моногидрата гидроксида лития (56 мг, 1,33 ммоль) в воде (1 мл) при перемешивании медленно добавляли к раствору промежуточного продукта 20 (281 мг, 0,88 ммоль) в смеси MeOH/ТГФ (1:1; 2 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч, затем разбавляли дополнительной порцией смеси MeOH/вода (1:1; 2 мл), перемешивая при 20°C в течение еще 24 ч. Твердые вещества собирали фильтрованием и промывали водой (2 мл) и смесью диэтиловый эфир/MeOH/ТГФ (10:1:1; 12 мл), затем сушили в вакууме при 50°C в течение 5 ч и получали искомое соединение (172 мг, 63%) в виде белого порошкообразного вещества. δ_H (500 МГц, $DMCO-d_6$) 8,48-8,40 (m, 2H), 7,57 (d, J 8,4 Гц, 1H), 7,31-7,26 (m, 2H), 3,77 (dd, J 8,4, 4,5 Гц, 1H), 3,56 (d, J 13,9 Гц, 1H), 3,46 (d, J 13,9 Гц, 1H), 1,99-1,89 (m, 1H), 1,62-1,24 (m, 13H), 1,20-1,09 (m, 1H). ВЭЖХ-МС (методика 5): МН+ m/z 305, ВУ 1,49 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 22

20 Метил-2-[(2-метилпиразол-3-карбонил)амино]ацетат

В атмосфере азота ДИПЭА (370 мкл, 2,24 ммоль) при перемешивании добавляли к раствору гидрохлорида метилового эфира глицина (70 мг, 0,56 ммоль), 1-метил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты (71 мг, 0,57 ммоль) и ГАТУ (255 мг, 0,67 ммоль) в безводном MeOH (1 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 15 ч, затем реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия (7 мл) и воды (7 мл). Вещество последовательно экстрагировали этилацетатом (3×7 мл) и смесью изопропанол/хлороформ состава 1:1 (2×7 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (2×7 мл) и сушили над сульфатом натрия, затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима этилацетата в гептане (0-100%) и получали искомое соединение (110 мг, количественный выход) в виде оранжево-коричневого масла. δ_H (250 МГц,

ДМСО-d₆) 8,92 (t, J 5,6 Гц, 1H), 7,48 (d, J 2,1 Гц, 1H), 6,89 (d, J 2,1 Гц, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,98 (d, J 5,9 Гц, 2H), 3,66 (s, 3H). ВЭЖХ-МС (методика 6): МН⁺ m/z 198, ВУ 0,52 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 23

5 2-[(2-Метилпиразол-3-карбонил)амино]ацетат лития

Моногидрат гидроксида лития (36 мг, 0,86 ммоль) при перемешивании добавляли к раствору промежуточного продукта 22 (140 мг, 0,71 ммоль) в ТГФ (3 мл) и воде (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 64 ч, затем концентрировали и сушили в вакууме в течение 4 ч и получали искомое
10 соединение (134 мг, количественный выход) в виде желтовато-коричневого вспененного вещества. ВЭЖХ-МС (методика 5): МН⁺ m/z 184, ВУ 0,12-0,16 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 24

N-(2-Бром-5-хлорфенил)тетрагидротиопиран-4-карбоксамид

2,4,6-Трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид (50
15 мас.% раствор в этилацетате, 8,1 мл, 13,6 ммоль) в атмосфере азота при перемешивании при 0°C медленно добавляли к раствору 2-бром-5-хлоранилина (1,5 г, 7,27 ммоль), тиан-4-карбоновой кислоты (1,0 г, 6,84 ммоль) и пиридина (2,7 мл, 33,4 ммоль) в этилацетате (14 мл). Реакционной смеси давали медленно нагреться до 20°C и ее перемешивали в течение 64 ч. Полученную суспензию
20 разбавляли этилацетатом (20 мл) и реакцию останавливали водой (30 мл). Твердые вещества собирали фильтрованием, последовательно промывая этилацетатом (2×20 мл), водой (20 мл) и диэтиловым эфиром (2×20 мл). Твердые вещества сушили в вакууме при 50°C в течение 16 ч и получали искомое соединение (2,08 г, 86%) в виде розового порошкообразного вещества. δ_H (500
25 МГц, ДМСО-d₆) 9,51 (br s, 1H), 7,71-7,65 (m, 2H), 7,21 (dd, J 8,6, 2,6 Гц, 1H), 2,71-2,62 (m, 4H), 2,57 (tt, J 11,5, 3,1 Гц, 1H), 2,19-2,08 (m, 2H), 1,78-1,63 (m, 2H). ВЭЖХ-МС (методика 5): МН⁺ m/z 334, ВУ 1,90 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 25

N-(2-Бром-5-хлорфенил)-N-[2-
30 (триметилсилил)этоксиметил]тетрагидротиопиран-4-карбоксамид

В атмосфере азота гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 39 мг, 0,98 ммоль) при перемешивании при 0°C добавляли к суспензии промежуточного продукта 24 (250 мг, 0,75 ммоль) в безводном ТГФ (4 мл).

Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем при 0°C добавляли [2-(хлорметокси)этил](триметил)силан (0,2 мл, 1,13 ммоль). Смеси давали постепенно нагреться до 20°C и ее перемешивали в течение всего 16 ч, затем реакцию останавливали водой (20 мл). Вещество экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (20 мл) и сушили над сульфатом магния, затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное красное вязкое масло разделяли с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима трет-бутилметилового эфира в гептане (0-30%) и получали искомое соединение (299 мг, 84%) в виде бесцветного вязкого масла. Главный поворотный изомер: δ_H (500 МГц, ДМСО- d_6) 7,85 (d, J 8,6 Гц, 1H), 7,58 (d, J 2,5 Гц, 1H), 7,49 (dd, J 8,6, 2,5 Гц, 1H), 5,30 (d, J 10,4 Гц, 1H), 4,51 (d, J 10,4 Гц, 1H), 3,64-3,51 (m, 2H), 2,59-2,47 (m, 2H), 2,46-2,38 (m, 1H), 2,34-2,26 (m, 1H), 2,09-1,88 (m, 3H), 1,84-1,65 (m, 1H), 1,62-1,49 (m, 1H), 0,93-0,79 (m, 2H), -0,02 (s, 9H). ВЭЖХ-МС (методика 5): МН+ m/z 464, ВУ 2,26 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 26

6-Хлор-1-[2-(триметилсилил)этоксиметил]спиро[индолин-3,4'-тетрагидротиопиран]-2-он

Промежуточный продукт 25 (290 мг, 0,62 ммоль) и трет-бутоксид натрия (180 мг, 1,87 ммоль) растворяли в безводном толуоле (3,1 мл). Смесь продували азотом и обрабатывали ультразвуком в течение 5 мин, затем к ней добавляли [1,3-бис(2,6-диизопропилфенил)имидазол-2-илиден](3-хлорпиридил)палладий(II)дихлорид (42,6 мг, 0,06 ммоль). Смесь продували азотом и обрабатывали ультразвуком в течение 5 мин, затем герметизировали в атмосфере азота и нагревали при 110°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь подвергали распределению между водой (30 мл) и этилацетатом (30 мл). Двухфазную смесь фильтровали через слой кизельгура, промывая водой (10 мл) и этилацетатом (2×10 мл). Органическую фазу отделяли, затем водный слой экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (20 мл) и сушили над сульфатом магния, затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное красное вязкое масло разделяли с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима трет-

бутилметилового эфира в гептане (0-20%), и получали искомое соединение (73 мг, 31%) в виде светлого желтовато-коричневого вязкого масла. δ_H (500 МГц, ДМСО- d_6) 7,52 (d, J 8,0 Гц, 1H), 7,18 (d, J 1,9 Гц, 1H), 7,13 (dd, J 8,0, 1,9 Гц, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,52-3,45 (m, 2H), 3,13 (ddd, J 13,1, 8,6, 4,1 Гц, 2H), 2,72-2,62 (m, 2H), 1,98-1,86 (m, 4H), 0,87-0,81 (m, 2H), -0,08 (s, 9H). ВЭЖХ-МС (методика 5): MNa^+ m/z 406, ВУ 2,28 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 27

трет-Бутил-N-{2-оксо-1-[2-(триметилсилил)этоксиметил]спиро[индолин-3,4'-тетрагидротиопиран]-6-ил}карбамат

В герметизированную пробирку помещали промежуточный продукт 26 (73 мг, 0,19 ммоль), трет-бутилкарбамат (45 мг, 0,38 ммоль) и трикалийфосфат (57 мг, 0,27 ммоль). Реагенты суспендировали в трет-бутаноле (1 мл), затем смесь продували азотом и обрабатывали ультразвуком в течение 5 мин. К реакционной смеси добавляли [(2-ди-трет-бутилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)метансульфонат (4,1 мг, 0,005 ммоль) и 2-(ди-трет-бутилфосфино)-2',4',6'-триизопропил-3,6-диметокси-1,1'-бифенил (2,4 мг, 0,005 ммоль), затем ее продували азотом и обрабатывали ультразвуком в течение 5 мин. Смесь герметизировали в атмосфере азота и нагревали при 110°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и фильтровали через слой кизельгура, промывая этилацетатом (2×10 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное красное полужидкое вещество разделяли с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима трет-бутилметилового эфира в гептане (0-50%) и получали искомое соединение (14 мг, 16%) в виде почти белого порошкообразного вещества. δ_H (500 МГц, ДМСО- d_6) 9,41 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (d, J 8,1 Гц, 1H), 7,02 (dd, J 8,1, 1,5 Гц, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,52-3,44 (m, 2H), 3,17-3,01 (m, 2H), 2,74-2,65 (m, 2H), 1,97-1,81 (m, 4H), 1,47 (s, 9H), 0,88-0,79 (m, 2H), -0,07 (s, 9H). ВЭЖХ-МС (методика 5): MNa^+ m/z 487, ВУ 2,23 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 28

6-Аминоспиро[индолин-3,4'-тетрагидротиопиран]-2-он

Трифторуксусную кислоту (46 мкл, 0,6 ммоль) при перемешивании добавляли к раствору промежуточного продукта 27 (14 мг, 0,03 ммоль) в ДХМ

(0,5 мл). Смесь перемешивали в атмосфере азота при 20°C в течение 16 ч, затем разбавляли с помощью ДХМ (2 мл). Добавляли дополнительную порцию трифторуксусной кислоты (46 мкл, 0,6 ммоль) и перемешивание продолжали в атмосфере азота при 20°C в течение 5 дней. Смесь разбавляли с помощью ДХМ (2 мл) и добавляли дополнительную порцию трифторуксусной кислоты. Перемешивание продолжали в атмосфере азота при 20°C в течение 24 ч, затем летучие вещества удаляли в вакууме. Остаток трижды подвергали азеотропной перегонке с дихлорметаном, затем растворяли в метаноле (3 мл). Добавляли ДИПЭА (50 мкл, 0,3 ммоль), затем смесь нагревали в атмосфере азота при 100°C в течение 1,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли с помощью ДХМ (20 мл) и подвергали распределению с использованием 0,5М водного раствора хлористоводородной кислоты (20 мл). Двухфазную систему встряхивали и фазы разделяли с использованием гидрофобной фритты. Водную фазу промывали смесью ДХМ/изопропанол (4:1; 20 мл), затем значение pH доводили до равного 5-6 с помощью твердого гидрокарбоната натрия. Вещество экстрагировали смесью ДХМ-изопропанол состава 4:1 (6×20 мл). Объединенные органические фильтраты встряхивали с насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (10 мл) и органическую фазу отделяли с использованием гидрофобной фритты. Органический фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (3,2 мг, 45%) в виде желтовато-коричневого порошкообразного вещества. ВЭЖХ-МС (методика 5): МН+ m/z 235, ВУ 1,29 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 29

1'-Бензил-6-бромоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-он

Суспензию 6-бром-1,3-дигидро-2Н-индол-2-она (424 мг, 2,00 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл) продували азотом и обрабатывали ультразвуком в течение 10 мин. Смесь охлаждали до -78°C в атмосфере азота и медленно добавляли 1М раствор бис(триметилсилил)амида натрия (10 мл, 10,0 ммоль). После перемешивания в течение 60 мин одной порцией добавляли N-бензил-бис(2-хлорэтил)амингидрохлорид (590 мг, 2,20 ммоль) и смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Охлаждающую баню удаляли и смеси давали нагреться до 20°C, затем ее нагревали при 70°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакцию останавливали насыщенным водным раствором

хлорида аммония (20 мл) и смесь разбавляли водой (20 мл). Вещество экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (50 мл) и сушили над сульфатом магния, затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное темно-красное полужидкое вещество растворяли в горячем ДХМ (~20 мл) и ему давали охладиться до комнатной температуры, затем его растирали с гептаном (~60 мл). Твердые вещества собирали фильтрованием, промывая гептаном (2×20 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме и процедуру повторяли и после сушки в вакууме при 50°C в течение 16 ч получали искомое соединение (236 мг, 32%) в виде светло-оранжевого порошкообразного вещества. δ_H (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,50 (br s, 1H), 7,42 (d, J 7,8 Гц, 1H), 7,39-7,30 (m, 4H), 7,29-7,22 (m, 1H), 7,12 (dd, J 8,0, 1,8 Гц, 1H), 6,98 (d, J 1,8 Гц, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,91-2,70 (m, 2H), 2,62-2,48 (m, 2H), 1,87-1,74 (m, 2H), 1,72-1,56 (m, 2H). ВЭЖХ-МС (методика 5): МН+ m/z 371, ВУ 1,56 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 30

6-Амино-1'-бензилспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-он

В герметизированную пробирку помещали промежуточный продукт 29 (326 мг, 0,88 ммоль), трет-бутилкарбамат (206 мг, 1,76 ммоль) трикалийфосфат (262 мг, 1,23 ммоль). Реагенты суспендировали в трет-бутаноле (4,5 мл), затем смесь продували азотом и обрабатывали ультразвуком в течение 5 мин. К реакционной смеси добавляли [(2-ди-трет-бутилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)метансульфонат (18,7 мг, 0,02 ммоль) и 2-(ди-трет-бутилфосфино)-2',4',6'-триизопропил-3,6-диметокси-1,1'-бифенил (10,8 мг, 0,02 ммоль), затем ее продували азотом и обрабатывали ультразвуком в течение 5 мин. Смесь герметизировали в атмосфере азота и нагревали при 110°C в течение 16 ч. После охлаждения, смесь подвергали распределению между этилацетатом (30 мл) и водой (30 мл), затем обрабатывали ультразвуком. Твердые вещества удаляли фильтрованием через слой кизельгура, промывая водой (20 мл) и этилацетатом (20 мл). Органическую фазу отделяли, затем после доведения карбонатом натрия значения pH до равного 11 водный слой экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (20 мл) и сушили над сульфатом магния, затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане

(8,3 мл), затем добавляли трифторуксусную кислоту (0,65 мл, 8,44 ммоль).

Раствор перемешивали на воздухе при 20°C в течение 18 ч. Летучие вещества удаляли в вакууме и остаток адсорбировали в картридже SCX-2. Колонку промывали с помощью ДХМ (50 мл) и MeOH (50 мл). Вещество элюировали 1М

5 раствором аммиака в MeOH (50 мл), затем концентрировали в вакууме. Полученное пурпурное твердое вещество разделяли с помощью колоночной флэш-хроматографии (колонка КР-NH) с использованием градиентного режима этилацетата в гептане (0-100%), затем с использованием градиентного режима MeOH в этилацетате (0-10%) и получали искомое соединение (24 мг, 9%) в виде

10 желтовато-коричневого вязкого масла. ВЭЖХ-МС (методика 5): МН⁺ m/z 308, ВУ 1,07 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 31

N-{1-Циклооктил-2-[(1'-бензил-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-6-ил)амино]-2-оксоэтил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид

15 ГАТУ (68 мг, 0,18 ммоль) при перемешивании добавляли к суспензии промежуточного продукта 30 (46 мг, 0,15 ммоль) и промежуточного продукта 13 (50 мг, 0,17 ммоль) в безводном MeOH (1 мл). Смесь перемешивали в атмосфере азота при 20°C в течение 64 ч, затем реакцию останавливали насыщенным водным раствором карбоната натрия (10 мл) и смесь перемешивали при 20°C в

20 течение 30 мин. Смесь разбавляли водой (10 мл) и подвергали распределению с использованием смеси ДХМ/изопропанол (4:1; 20 мл). Органическую фазу отделяли с использованием гидрофобной фритты, затем водный слой экстрагировали смесью ДХМ/изопропанол состава 4:1 (2×20 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное оранжевое смолообразное

25 вещество разделяли с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима этилацетата в гептане (0-100%), затем с использованием градиентного режима MeOH в этилацетате (0-20%) и получали искомое соединение (24 мг, 28%) в виде почти белого порошкообразного

30 вещества. δ_H (500 МГц, CD₃OD) 7,46 (d, J 2,1 Гц, 1H), 7,44-7,38 (m, 3H), 7,37-7,31 (m, 3H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,08 (dd, J 8,1, 1,9 Гц, 1H), 6,87 (d, J 2,1 Гц, 1H), 4,50 (d, J 8,7 Гц, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,03-2,93 (m, 2H), 2,79-2,70 (m, 2H), 2,28-2,18 (m, 1H), 2,00-1,89 (m, 2H), 1,87-1,43 (m, 16H). ВЭЖХ-МС (методика 5): МН⁺ m/z 583, ВУ 1,75 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 32

Метил-2-(трет-бутоксикарбониламино)-2-(циклооктил)ацетат

Триэтиламин (0,71 мл, 5,09 ммоль) добавляли к смеси промежуточного продукта 11 (410 мг, 1,88 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбоната (444 мг, 1,89 ммоль) в ДХМ (16 мл) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 64 ч. Реакционную смесь промывали водой (30 мл), насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (30 мл) и рассолом (30 мл), затем сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток разделяли с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима этилацетата в гептане (0-100%) и получали искомое соединение (539 мг, 96%) в виде бесцветного свободнотекучего масла. δ_H (250 МГц, ДМСО- d_6) 7,14 (d, J 8,6 Гц, 1H), 4,03-3,78 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,02-1,84 (m, 1H), 1,75-1,19 (m, 23H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 33

2-(трет-Бутоксикарбониламино)-2-(циклооктил)ацетат лития

Моногидрат гидроксида лития (75 мг, 1,78 ммоль) при перемешивании добавляли к раствору промежуточного продукта 32 (485 мг, 1,62 ммоль) в смеси ТГФ-вода состава 2:1 (12 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 15 ч, затем концентрировали и сушили в вакууме в течение 2 ч и получали искомое соединение (471 мг, количественный выход) в виде белого твердого вещества. δ_H (500 МГц, ДМСО- d_6) 5,78 (d, J 7,1 Гц, 1H), 3,42-3,38 (m, 1H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,65-1,16 (m, 23H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 34

трет-Бутил-N-{1-циклооктил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}карбамат

В атмосфере азота ГАТУ (596 мг, 1,57 ммоль) при перемешивании добавляли к раствору промежуточного продукта 2 (285 мг, 1,31 ммоль) и промежуточного продукта 33 (403 мг, 1,39 ммоль) в безводном MeOH (6 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 18 ч, затем реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия (50 мл) и воды (50 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×50 мл) и смесью изопропанол-хлороформ состава 1:1 (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (2×50 мл) и сушили над сульфатом магния, затем

фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток разделяли с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима этилацетата в гептане (0-100%), затем с использованием градиентного режима метанола в дихлорметане (0-100%) и получали искомое соединение (502 мг, 79%) в виде бледно-желтого твердого вещества. δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,38 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 7,43 (d, J 8,1 Гц, 1H), 7,37 (d, J 1,8 Гц, 1H), 7,07 (d, J 8,0 Гц, 1H), 6,87 (d, J 8,7 Гц, 1H), 4,00 (ddd, J 11,1, 7,1, 3,5 Гц, 2H), 3,93 (t, J 8,2 Гц, 1H), 3,80 (ddd, J 11,0, 7,0, 3,6 Гц, 2H), 1,93 (s, 1H), 1,79-1,69 (m, 2H), 1,68-1,25 (m, 25H). ВЭЖХ-МС (методика 6): $[M+2H-tBu]^+$ m/z 430, ВУ 3,12 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 35

2-Амино-2-циклооктил-N-(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)ацетамид

В атмосфере азота трифторуксусную кислоту (0,8 мл, 10,38 ммоль) при перемешивании при 20°C добавляли к раствору промежуточного продукта 34 (489 мг, 1,01 ммоль) в ДХМ (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение ночи. К реакционной смеси добавляли дополнительное количество трифторуксусной кислоты (0,4 мл, 5,19 ммоль) и перемешивание продолжали при 20°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью ДХМ (30 мл) и реакцию останавливали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (30 мл), затем смесь экстрагировали смесью изопропанол-хлороформ состава 1:1 (3×30 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, затем фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (284 мг, 73%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,38 (s, 1H), 9,83 (br s, 1H), 7,47-7,37 (m, 2H), 7,06 (dd, J 8,1, 1,9 Гц, 1H), 4,01 (ddd, J 11,0, 7,1, 3,6 Гц, 2H), 3,80 (ddd, J 11,1, 7,1, 3,6 Гц, 2H), 3,09 (d, J 5,8 Гц, 1H), 2,26-1,26 (m, 21H). СЭЖХ-МС (методика 2): MH^+ m/z 386, ВУ 3,04 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 36

2-[(2-Метилпиразол-3-карбонил)амино]уксусная кислота

Раствор моногидрата гидроксида лития (2,02 г, 48,10 ммоль) в воде (33 мл) при перемешивании добавляли к раствору промежуточного продукта 22 (7,3 г, 37,00 ммоль) в ТГФ (67 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч, затем оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды.

Летучие вещества удаляли в вакууме. Водный остаток промывали этилацетатом (2×100 мл), затем подкисляли до pH 1-2 с помощью 3М раствора хлористоводородной кислоты. Водный слой экстрагировали смесью дихлорметан:изопропанол (2:1; 3×120 мл). Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме и получали искомое соединение (6,6 г, 97%) в виде белого твердого вещества. δ_H (250 МГц, ДМСО- d_6) 12,66 (s, 1H), 8,81 (t, J 5,9 Гц, 1H), 7,48 (d, J 2,1 Гц, 1H), 6,89 (d, J 2,1 Гц, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,90 (d, J 6,0 Гц, 2H). ВЭЖХ-МС: МН⁺ m/z 184, ВУ 0,174 мин.

10 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 37

2-(2-Метилпиразол-3-ил)-4Н-оксазол-5-он

При перемешивании к раствору промежуточного продукта 36 (7,77 г, 36,06 ммоль) в безводном ДХМ (72 мл) порциями добавляли EDCI·HCl (8,99 г, 46,87 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1,5 ч, затем разбавляли с помощью ДХМ (70 мл) и реакцию останавливали водой (70 мл). Органический слой отделяли, промывали водой (3×70 мл) и рассолом (50 мл), затем сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме и получали искомое соединение (7,65 г, 77%) в виде розового твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. δ_H (250 МГц, CDCl₃) 7,53 (d, J 2,0 Гц, 1H), 6,82 (d, J 2,0 Гц, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,22 (s, 3H). ВЭЖХ-МС (методика 5): [2MNa]⁺ m/z 353 (слабый), ВУ 0,72 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 38

2-(2-Метилпиразол-3-ил)-4-(спиро[3.3]гептан-2-илиден)оксазол-5-он

25 Тетрахлорид титана в ДХМ (1М раствор, 4,8 мл, 4,80 ммоль) при -10°C добавляли к безводному ТГФ (9 мл). Порциями последовательно добавляли раствор промежуточного продукта 37 (200 мг, 1,21 ммоль) в безводном ТГФ (1,5 мл) и раствор спиро[3.3]гептан-2-она (267 мг, 2,42 ммоль) в безводном ТГФ (1,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение еще 20 мин. При 0°C в течение 30 мин добавляли безводный пиридин (0,784 мл, 9,69 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение еще 2 ч, затем при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония (20 мл) и

перемешивание продолжали в течение еще 10 мин. Раствор экстрагировали этилацетатом (2×40 мл). Органические экстракты объединяли и промывали рассолом (20 мл), затем сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью автоматической хроматографии с использованием градиентного режима этилацетата в гептане (5-40%) и получали искомое соединение (224 мг, 72%) в виде белого твердого вещества. δ_{H} (250 МГц, CDCl_3) 7,53 (d, J 2,1 Гц, 1H), 6,86 (d, J 2,1 Гц, 1H), 4,25 (s, 3H), 3,29-3,24 (m, 2H), 3,19-3,15 (m, 2H), 2,19-2,11 (m, 4H), 1,98-1,84 (m, 2H). ВЭЖХ-МС (методика 5): MH^+ m/z 258, ВУ 1,93 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 39

2-(2-Метилпиразол-3-ил)-4-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-4Н-оксазол-5-он

При перемешивании к раствору промежуточного продукта 38 (224 мг, 0,87 ммоль) в безводном ацетонитриле (10 мл) одной порцией добавляли 10% палладий на древесном угле (влажность 50%, 44 мг, 20 мас.%). Реакционную смесь помещали в атмосферу водорода и перемешивание продолжали при температуре окружающей среды в течение 20 ч. Добавляли вторую аликвоту 10% палладия на древесном угле (влажность 50%, 22 мг, 10 мас.%) и реакцию перемешивали в атмосфере водорода в течение еще 43 ч. Катализатор удаляли фильтрованием через кизельгур, затем осадок на фильтре промывали ацетонитрилом (2×5 мл). Растворитель удаляли в вакууме и получали искомое соединение (182 мг, 81%) в виде серого масла. δ_{H} (250 МГц, CDCl_3) 7,53 (d, J 2,0 Гц, 1H), 6,81 (d, J 2,0 Гц, 1H), 4,33 (d, J 6,1 Гц, 1H), 4,24 (s, 3H), 2,74 (pd, J 8,4, 6,4 Гц, 1H), 2,23-1,99 (m, 6H), 1,91-1,76 (m, 4H). ВЭЖХ-МС (методика 6): $(\text{M-H})^-$ m/z 258, ВУ 3,08 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 40

Метил-2-циклооктил-2-(3-метилизоксазол-4-карбоксамидо)ацетат

К раствору 3-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты (12,9 г, 66,1 ммоль) в сухом MeOH (100 мл) при 0°C добавляли ДИПЭА (54,9 г, 424,6 ммоль), EDCI·HCl (19,5 г, 101,9 ммоль) и HOBT (13,8 г, 101,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин, затем добавляли промежуточный продукт 11 (20,0 г, 84,9 ммоль) и реакцию перемешивали при КТ в течение 48 ч. Реакционную смесь выливали в охлажденную льдом воду (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×400 мл). Органический слой отделяли, затем

промывали охлажденной льдом водой (2×100 мл) и 1 н. раствором HCl (2×50 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, затем фильтровали и выпаривали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюирующего растворителя 15% EtOAc в гексане и получали искомое соединение (7,9 г, 41,3%) в виде бледно-желтого вязкого масла. ЖХ-МС (методика 17): МН⁺ m/z 309, ВУ 5,5 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 41

2-Циклооктил-2-(3-метилизоксазол-4-карбоксамидо)ацетат лития

К раствору промежуточного продукта 40 (11,01 г, 35,7 ммоль) в ТГФ (90 мл) при КТ добавляли воду (30 мл) и моногидрат гидроксида лития (2,248 г, 53,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч, затем выпаривали в вакууме. К остатку добавляли диэтиловый эфир (50 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин, затем фильтровали. Полученное твердое вещество промывали диэтиловым эфиром (50 мл) и пентаном (50 мл), затем сушили в вакууме и получали искомое соединение (9,51 г, 91%) в виде почти белого твердого вещества. δ_H (400 МГц, ДМСО-d₆) 9,69 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 4,11 (dd, J 8,0, 4,0 Гц, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,05 (br s, 1H), 1,65-1,35 (m, 14H). ЖХ-МС (методика 18): МН⁺ m/z 295, ВУ 5,4 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 42

транс-(4-Метилциклогексил)метанол

К холодному (от -5 до -20°C) раствору транс-4-метоксициклогексанкарбоновой кислоты (68,5 г, 0,481 моль) в ТГФ (550 мл) в течение примерно 1 ч медленно добавляли раствор алюмогидрида лития (2,4М в ТГФ, 200 мл, 0,48 моль). Смесь перемешивали при -20°C в течение 1,5 ч, затем ей давали нагреться до температуры окружающей среды. Смесь повторно охлаждали в бане из соли со льдом, затем медленно и осторожно добавляли воду (16 мл), водный раствор гидроксида натрия (15 мас.%, 16 мл) и воду (40 мл). Полученную вязкую смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли диэтиловый эфир (500 мл). Полученную суспензию фильтровали через слой кизельгура. Растворители выпаривали при пониженном давлении и получали искомое соединение (63,5 г, 100%) в виде прозрачного бесцветного текучего

масла. δ_H (500 МГц, $CDCl_3$) 3,44 (d, J 6,3 Гц, 2H), 1,79-1,69 (m, 4H), 1,47-1,23 (m, 3H), 1,04-0,89 (m, 4H), 0,88 (d, J 6,6 Гц, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 43

транс-4-Метоксициклогексанкарбальдегид

- 5 К холодному (от -10 до -5°C) раствору промежуточного продукта 42 (30,31 г, 0,229 моля) в ДХМ (250 мл), ДИПЭА (122 мл, 1,15 моля) и ДМСО (81,4 мл, 0,688 моля) порциями добавляли твердый комплекс пиридин-триоксид серы (73 г, 0,458 моля), поддерживая внутреннюю температуру ниже 20°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч, затем
- 10 последовательно промывали водным раствором лимонной кислоты (1M, 200 мл) и рассолом (200 мл). Органический слой фильтровали через предназначенную для разделения фаз фильтровальную бумагу. Растворитель удаляли при пониженном давлении и получали искомое соединение (34,9 г, 100%) в виде бледно-желтого масла. δ_H (250 МГц, $CDCl_3$) 9,61 (d, J 1,6 Гц, 1H), 2,28-2,03 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,56-1,14 (m, 3H), 1,07-0,80 (m, 5H, включая
- 15 сигнал Me при δ 0,90 (d, J 6,5 Гц)).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 44

(S)-4-Метил-N-[(1E)-(транс-4-метилциклогексил)метилен]бензолсульфинамид

- 20 К раствору промежуточного продукта 43 (34,9 г, 229 ммоль) и (S)-4-метилбензолсульфинамида (35,6 г, 229 ммоль) в ДХМ (1,2 л) добавляли этоксид титана(IV) (чистота 85-90%, 174,5 г, 160 мл). Полученный раствор кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, затем медленно добавляли воду (300 мл).
- 25 Полученную густую пасту фильтровали через слой кизельгура, затем промывали с помощью ДХМ (300 мл) и водой (300 мл). Две фазы разделяли. Содержащую ДХМ фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, затем растворитель выпаривали и получали искомое соединение (55,7 г, 78%) в виде желтого масла, которое частично затвердевало при выдерживании. δ_H (250 МГц,
- 30 $CDCl_3$) 8,11 (d, J 4,9 Гц, 1H), 7,70-7,49 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 2,40 (s, 2H), 2,38-2,24 (m, 1H), 2,06-1,66 (m, 4H), 1,53-1,16 (m, 4H), 1,07-0,91 (m, 2H), 0,89 (d, J 6,5 Гц, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 45

N-[(S)-Циано(транс-4-метилциклогексил)метил]-(S)-4-метилбензолсульфинамид

К раствору диэтилцианида алюминия (1М в толуоле, 103 мл, 103 ммоль) в ТГФ (400 мл) при -78°C добавляли безводный изопропиловый спирт (5,3 мл, 69 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 30-60 мин, затем ее с помощью канюли при -78°C в течение примерно 45 мин добавляли к раствору промежуточного продукта 44 (чистота 90%, 20,2 г, 69 ммоль) в ТГФ (800 мл). Смеси давали нагреться до комнатной температуры, затем ее перемешивали в течение ночи. Смесь охлаждали в бане из воды со льдом, затем добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (300 мл); происходило выделение некоторого количества газа и внутренняя температура повышалась до равной примерно 30°C. Через 1 ч смесь фильтровали через слой кизельгура, затем слой промывали водой (300 мл) и этилацетатом (300 мл). Органические слои отделяли и водные слои дополнительным количеством этилацетата. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, затем растворитель выпаривали. Полученное бледно-желтое масло, которое затвердевало при выдерживании, переносили в горячую смесь гептан-этилацетат, затем ей давали закристаллизоваться и получали искомое соединение (7,78 г, 38%) в виде белого твердого вещества. Остатки выпаривали и очищали с помощью автоматической колоночной хроматографии и получали чистую смесь двух диастереоизомеров. Перекристаллизация этой смеси из смеси этилацетат-гептан, проводимая с внесением затравочных кристаллов первой порции, давала дополнительную порцию искомого соединения (4,05 г, 20%). δ_{H} (250 МГц, CDCl_3) 7,61 (d, J 8,3 Гц, 2H), 7,36 (d, J 8,2 Гц, 3H), 4,50 (d, J 7,8 Гц, 1H), 3,95 (dd, J 7,9, 5,8 Гц, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,25-1,78 (m, 3H), 1,44-0,91 (m, 5H), 0,89 (d, J 6,5 Гц, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 46

[(S)-Циано(транс-4-метилциклогексил)метил]аммонийхлорид

При перемешивании к раствору промежуточного продукта 45 (6,6 г, 22,73 ммоль) в сухом метаноле (130 мл) в течение 2 мин по каплям добавляли примерно половину объема 4М раствора хлорида водорода в 1,4-диоксане (120 мл), при этом температура повышалась до 26°C. Реакционную смесь охлаждали

снаружи и в течение 3 мин добавляли оставшуюся половину объема 4М раствора хлорида водорода в 1,4-диоксане. Через 5 мин колбу закрывали пробкой и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли в вакууме. Добавляли диэтиловый эфир (100 мл), затем смесь обрабатывали ультразвуком и перемешивали в течение 15 мин. Твердые вещества отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром (3×100 мл), затем сушили в потоке азота и получали искомое соединение (4,10 г, 96%) в виде белого твердого вещества. δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 9,20 (s, 3H), 4,50 (d, J 5,5 Гц, 1H), 1,92-1,77 (m, 3H), 1,77-1,67 (m, 2H), 1,29 (ddp, J 11,4, 6,8, 3,4 Гц, 1H), 1,18-1,01 (m, 2H), 0,95-0,83 (m, 5H). ВЭЖХ-МС (методика 1): MH^+ m/z 153, ВУ 0,46 мин (100%). Хиральная ЖХ (методика 12, Amylose-2, 25 см, 80% гептана-20% 2-пропанола, 1 мл/мин): ВУ 8,84 мин (S-изомер, 93%).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 47

[(S)-Карбокси(транс-4-метилциклогексил)метил]аммонийхлорид

При перемешивании раствор промежуточного продукта 46 (4,05 г, 21,46 ммоль) в смеси уксусной кислоты (17 мл) и концентрированной хлористоводородной кислоты (85 мл) нагревали при внешней температуре, равной 130°C (внутренняя температура 105°C). Через 3 ч добавляли еще одну порцию концентрированной хлористоводородной кислоты (25 мл), затем еще через 2 ч добавляли еще одну порцию (25 мл). Реакционную смесь нагревали в течение 1 ч, затем охлаждали. Осадившееся твердое вещество отфильтровывали и промывали трет-бутилметиловым эфиром, затем сушили в вакууме и получали искомое соединение (3,04 г, 68%) в виде белого твердого вещества. δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 8,35 (s, 3H), 3,69 (d, J 4,2 Гц, 1H), 1,82-1,65 (m, 4H), 1,64-1,54 (m, 1H), 1,32-1,18 (m, 2H), 1,15-1,02 (m, 1H), 0,93-0,80 (m, 5H). ВЭЖХ-МС (методика 3): MH^+ m/z 172, ВУ 0,63 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 48

(2S)-2-(трет-Бутоксикарбониламино)-2-(транс-4-метилциклогексил)уксусная кислота

При перемешивании к суспензии промежуточного продукта 47 (25,1 г, 120,8 ммоль) в воде (350 мл) добавляли карбонат натрия (55 г, 0,52 моля), затем ди-трет-бутилдикарбонат (39,6 г, 181 ммоль) в 1,4-диоксане (500 мл).

Реакционную смесь механически перемешивали в течение 4 ч. Летучие вещества удаляли в вакууме, затем суспензию охлаждали и осторожно добавляли 1 н. раствор хлористоводородной кислоты для обеспечения значения pH, равного 1. Смесь экстрагировали этилацетатом (3×250 мл). Органические слои объединяли, последовательно промывали водой (200 мл) и рассолом (200 мл), затем фильтровали через предназначенную для разделения фаз бумагу. Летучие вещества выпаривали. Полученное твердое вещество растирали с гептаном (500 мл) и фильтровали, затем промывали гептаном (2×100 мл) и сушили в сушильном шкафу и получали искомое соединение (28,8 г, 87%) в виде белого твердого вещества. δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 12,40 (s, 1H), 6,89 (d, J 8,5 Гц, 1H), 3,81-3,74 (m, 1H), 1,69-1,53 (m, 5H), 1,37 (s, 9H), 1,28-1,19 (m, 1H), 1,09 (dp, J 22,9, 12,6, 11,6 Гц, 2H), 0,91-0,76 (m, 5H). ВЭЖХ-МС (методика 1): MH^+ m/z 271, ВУ 3,34 мин. Хиральная НЖХ (методика 12, Chiralpak AS-H, 25 см, 10% метанола-90% CO_2 , 4 мл/мин): ВУ 2,61 мин (100%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 28,3^\circ$ (с 3,202, хлороформ).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 49

трет-Бутил-N-[(1S)-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил]карбамат (транс-изомер)

При перемешивании к раствору промежуточного продукта 48 (503 мг, 1,85 ммоль) в сухом MeOH (10 мл) при КТ добавляли промежуточный продукт 2 (405 мг, 1,86 ммоль), ГАТУ (850 мг, 2,24 ммоль) и ДИПЭА (0,92 мл, 5,57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 дней. При внешнем охлаждении (15°C) добавляли воду (40 мл). Осадившееся твердое вещество отфильтровывали и промывали водой (2×10 мл). Осадок на фильтре растворяли в этилацетате (10 мл) и пропускали через воронку с пористым фильтром, затем промывали этилацетатом (2×5 мл). Избыток воды отделяли от фильтрата. Органический слой промывали смесью воды и рассола состава 1:1 (20 мл) и рассолом (10 мл), затем сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток адсорбировали на силикагеле (4,4 г) с использованием дихлорметана и очищали с помощью автоматической хроматографии с использованием градиентного режима этилацетата в гептане (0-100%) и получали искомое соединение (648 мг, 70%) в виде белого твердого вещества. δ_{H}

(500 МГц, ДМСО-d₆) 10,39 (s, 1H), 9,99-9,81 (m, 1H), 7,42 (d, J 8,1 Гц, 1H), 7,38 (d, J 1,8 Гц, 1H), 7,09-7,02 (m, 1H), 6,89-6,48 (m, 1H), 4,06-3,95 (m, 2H), 3,89 (t, J 8,2 Гц, 1H), 3,84-3,66 (m, 2H), 1,79-1,69 (m, 3H), 1,69-1,44 (m, 6H), 1,40-1,28 (m, 9H), 1,28-1,20 (m, 1H), 1,21-1,06 (m, 1H), 1,06-0,93 (m, 1H), 0,90-0,75 (m, 5H).

5 СЭЖХ-МС (методика 1): МН⁺ m/z 472, ВУ 3,52 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 50

(2S)-2-Амино-2-(4-метилциклогексил)-N-(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)ацетамид (транс-изомер)

При перемешивании к раствору промежуточного продукта 49 (606 мг, 1,29
10 ммоль) в ДХМ (19 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,9 мл, 11,68 ммоль). Смесь перемешивали в течение 18 ч, затем кипятили с обратным холодильником в течение примерно 1,5 ч, затем добавляли дополнительное количество трифторуксусной кислоты (0,5 мл). Через 1 ч реакционную смесь охлаждали. При внешнем охлаждении добавляли насыщенный раствор NaHCO₃
15 (30 мл), затем этилацетат (50 мл). Двухфазную смесь нагревали при КТ, при этом твердое вещество растворялось. Органический слой отделяли, затем водный слой повторно экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органические слои объединяли и промывали смесью воды и рассола состава 1:1 (10 мл) и рассолом (10 мл), затем сушили над сульфатом магния, фильтровали и
20 концентрировали в вакууме. Добавляли дополнительное количество этилацетата (~3 мл), затем гептан (20 мл). Твердое вещество отфильтровывали, затем промывали дополнительным количеством гептана (4×10 мл) и сушили и получали искомое соединение (387 мг, 81%) в виде белого твердого вещества. δ_H
(500 МГц, ДМСО-d₆) 10,37 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,06 (dd, J 8,1,
25 1,9 Гц, 1H), 4,04-3,97 (m, 2H), 3,86-3,73 (m, 2H), 3,08 (d, J 5,8 Гц, 1H), 1,99 (s, 2H), 1,92-1,56 (m, 7H), 1,56-1,41 (m, 2H), 1,31-1,13 (m, 2H), 1,07-0,94 (m, 1H), 0,92-0,77 (m, 5H). СЭЖХ-МС (методика 3): МН⁺ m/z 372, ВУ 0,86 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 51

30 трет-Бутил-N-{(1S)-2-[(4-фтор-2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]-1-(4-метилциклогексил)-2-оксоэтил}карбамат (транс-изомер)

ДИПЭА (0,13 мл, 0,8 ммоль) при перемешивании добавляли к суспензии промежуточного продукта 74 (100 мг, 0,38 ммоль), промежуточного продукта 48 (125 мг, 0,46 ммоль) и ГАТУ (188 мг, 0,5 ммоль) в безводном ДХМ (3,8 мл).

Смесь перемешивали в атмосфере азота при 20°C в течение 60 ч, затем реакцию останавливали насыщенным водным раствором карбоната натрия (10 мл) и смесь разбавляли водой (10 мл). Вещество экстрагировали с помощью ДХМ (3×25 мл) с использованием гидрофобной фритты. Органический фильтрат

5 концентрировали в вакууме. Полученное вязкое оранжевое масло разделяли с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима этилацетата в гептане (0-100%) и получали искомое соединение (102 мг, 52%) в виде почти белого порошкообразного вещества. δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,58 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 7,09 (d, J 1,5 Гц, 1H), 7,05 (d, $^2J_{\text{HF}}$ 12,4 Гц, 1H), 6,91
10 (d, J 8,2 Гц, 1H), 4,11-3,98 (m, 2H), 3,86 (t, J 8,2 Гц, 1H), 3,81-3,68 (m, 2H), 2,06-1,95 (m, 2H), 1,80-1,60 (m, 5H), 1,60-1,43 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,28-1,20 (m, 1H), 1,19-0,93 (m, 2H), 0,90-0,75 (m, 5H). ВЭЖХ-МС (методика 5): МН⁺ m/z 490, ВУ 2,00 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 52

15 (2S)-2-Амино-N-(4-фтор-2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)-2-(4-метилциклогексил)ацетамид (транс-изомер)

Трифторуксусную кислоту (161 мкл, 2,09 ммоль) при перемешивании добавляли к раствору промежуточного продукта 51 (102 мг, 0,21 ммоль) в ДХМ (1 мл). Смесь перемешивали в атмосфере азота при 20°C в течение 16 ч, затем
20 разбавляли смесью ДХМ-изопропанол состава 4:1 (20 мл) и реакцию останавливали насыщенным водным раствором карбоната натрия (10 мл) и водой (10 мл). Двухфазную смесь перемешивали при 20°C в течение 30 мин, затем органическую фазу отделяли с использованием гидрофобной фритты. Водный слой экстрагировали смесью ДХМ-изопропанол состава 4:1 (3×10 мл).
25 Органический фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (105 мг, количественный выход) в виде желтовато-коричневого порошкообразного вещества. δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,58 (s, 1H), 7,14 (d, J 1,7 Гц, 1H), 7,08 (dd, $^2J_{\text{HF}}$ 12,5, J 1,6 Гц, 1H), 4,06 (t, J 10,1 Гц, 2H), 3,75 (dt, J 11,2, 3,9 Гц, 2H), 3,06 (d, J 5,8 Гц, 1H), 2,00 (ddd, J 14,3, 10,4, 4,5 Гц, 2H), 1,75-1,61 (m,
30 5H), 1,54-1,40 (m, 2H), 1,31-1,12 (m, 2H), 1,07-0,94 (m, 1H), 0,93-0,76 (m, 5H). ВЭЖХ-МС (методика 5): МН⁺ m/z 390, ВУ 1,60 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 53

Метил-2-[(3-метилизоксазол-4-карбонил)амино]ацетат

При перемешивании к раствору 3-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты (20 г, 157 ммоль) в безводном MeOH (140 мл) в атмосфере азота последовательно добавляли ДИПЭА (63,1 г, 488 ммоль), EDCI·HCl (36,2 г, 189 ммоль), HOBT (25,5 г, 189 ммоль) и гидрохлорид метилового эфира глицина (25,5 г, 157 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч, затем реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия (500 мл). Вещество экстрагировали последовательно этилацетатом (4×1,5 л). Объединенные органические слои промывали рассолом (2 л) и сушили над сульфатом натрия, затем фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (20 г, 64%) в виде неочищенного оранжево-коричневого масла. δ_H (400 МГц, CDCl₃) 8,77 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,18 (d, J 4,0 Гц, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,51 (s, 3H). ВЭЖХ-МС (методика 33): МН⁺ m/z 199, ВУ 0,86 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 54

2-[(3-Метилизоксазол-4-карбонил)амино]уксусная кислота

Раствор моногидрата гидроксида лития (43,4 г, 1,03 моля) в метаноле (930 мл) при перемешивании добавляли к раствору промежуточного продукта 53 (186 г, 0,94 моля) в ТГФ (1,7 л). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч, затем концентрировали в вакууме. Водный остаток подкисляли до pH 1 с помощью 6М водного раствора хлористоводородной кислоты (279 мл), затем выдерживали при КТ. Через 1 ч полученное кристаллическое твердое вещество отфильтровывали, затем сушили в вакууме и получали искомое соединение (19 г, 78%) в виде почти белого твердого вещества. δ_H (400 МГц, DMSO-d₆) 9,32 (s, 1H), 8,77 (t, J 6,0 Гц, 1H), 3,88 (s, J 8,0 Гц, 2H), 2,37 (s, 3H). ЖХ-МС (методика 34): МН⁺ m/z 185, ВУ 0,29 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 55

2-(3-Метилизоксазол-4-ил)-4Н-оксазол-5-он

При перемешивании к раствору промежуточного продукта 54 (44,2 г, 240 ммоль) в безводном ДХМ (440 мл) порциями добавляли EDCI·HCl (59,8 г, 312 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1,5 ч, затем разбавляли с помощью ДХМ (200 мл) и реакцию

останавливали водой (500 мл). Органический слой отделяли и промывали
рассолом (2×500 мл), затем сушили над безводным сульфатом натрия и
фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме в вакууме и получали искомое
соединение (34 г, 86%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали
5 без дополнительной очистки. δ_H (400 МГц, $CDCl_3$) 8,83 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 2,56
(s, 3H). ЖХ-МС (методика 34): $[M-H]^+$ m/z 167, ВУ 0,76 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 56

4-{5-Метоксибицикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триен-7-илиден}-2-(3-метил-1,2-
оксазол-4-ил)-4,5-дигидро-1,3-оксазол-5-он

10 Тетрахлорид титана в ДХМ (1М раствор, 2,7 мл, 2,7 ммоль) при $-10^\circ C$
добавляли к безводному ТГФ (4 мл). По каплям последовательно добавляли
раствор промежуточного продукта 55 (0,146 г, 0,88 ммоль) в безводном ТГФ (1
мл) и раствор 5-метоксибицикло[4,2,0]окта-1,3,5-триен-7-она (0,1 г, 0,67 ммоль)
в безводном ТГФ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при $0^\circ C$ в течение 20
15 мин, затем при $0^\circ C$ в течение 30 мин по каплям добавляли безводный пиридин
(0,44 мл, 14,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при $0^\circ C$ в течение еще
2 ч, затем при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию останавливали
путем добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония (12 мл) и
перемешивание продолжали в течение еще 10 мин. Раствор экстрагировали
20 этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали
рассолом (20 мл) и сушили над сульфатом магния, затем фильтровали и
концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-
хроматографии с использованием градиентного режима этилацетата в гептане
(0-100%) и получали искомое соединение (188 мг, 94%) в виде желтого твердого
25 вещества. δ_H (500 МГц, $DMSO-d_6$) 9,66 (s, 1H), 7,53 (dd, J 8,5, 7,2 Гц, 1H), 7,09-
6,89 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,62 (s, 3H). ВЭЖХ-МС (методика 5): MH^+
m/z 297, ВУ 1,87 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 57

30 6'-Амино-1'-{[2-(триметилсилил)этокс]метил}-1',2'-дигидроспиро[оксан-
4,3'-пирроло-[3,2-с]пиридин]-2'-он

В атмосфере азота гексаметилдисилазан лития в ТГФ (1М раствор, 8,13 мл,
8,13 ммоль) добавляли к смеси промежуточного продукта 84 (2,5 г, 6,78 ммоль),
трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (0,31 г, 0,34 ммоль) и (2-

бифенил)дициклогексилфосфина (0,285 г, 0,81 ммоль) в безводном ТГФ (50 мл).

Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 65°C в течение 4 ч.

Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли 1 н. раствор HCl (21 мл).

Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем реакцию

- 5 останавливали карбонатом натрия (pH 11) и смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл) и сушили над сульфатом магния, затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (картридж КР-
10 NH) с использованием градиентного режима гептана в этилацетате (0-100%) и получали искомое соединение (1,65 г, 69%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. δ_H (500 МГц, ДМСО- d_6) 8,11 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,03 (ddd, J 10,2, 5,9, 4,0 Гц, 2H), 3,84 (ddd, J 11,7, 8,4, 3,3 Гц, 2H), 3,59-3,47 (m, 2H), 1,86 (ddd, J 12,7, 8,3, 3,9 Гц, 2H), 1,72-1,57 (m, 2H), 1,01-0,78 (m, 2H), 0,00 (s, 9H). ВЭЖХ-МС (методика 3): МН+ m/z 350, ВУ 0,97 мин.

15 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 58

Метил-2-[(2-этилпиразол-3-карбонил)амино]ацетат

- В атмосфере азота ДИПЭА (35,4 мл, 214 ммоль) при перемешивании добавляли к раствору метил-2-аминоацетатгидрохлорида (8,96 мл, 71,4 ммоль),
2-этилпиразол-3-карбоновой кислоты (10 г, 71,4 ммоль) и ГАТУ (32,56 г, 85,6
20 ммоль) в безводном MeOH (90 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем разбавляли водой (50 мл) и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (50 мл). Водный слой экстрагировали трет-бутилметилловым эфиром (3×200 мл), затем смесью
ДХМ/MeOH состава 9:1 (2×150 мл), затем смесью ДХМ/MeOH состава 4:1
25 (2×150 мл). Органические экстракты объединяли и концентрировали в вакууме. Полученное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима этилацетата в гептане (0-80%) и получали
30 искомое соединение (20,9 г, 78%) в виде желтого масла. δ_H (250 МГц, CDCl₃) 7,47 (d, J 2,0 Гц, 1H), 6,58 (d, J 2,1 Гц, 1H), 6,53 (br s, 1H), 4,59 (q, J 7,2 Гц, 2H), 4,18 (d, J 5,2 Гц, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,43 (t, J 7,2 Гц, 3H). ВЭЖХ-МС (методика 5): МН+ m/z 212, ВУ 0,86 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 59

2-[(2-Этилпиразол-3-карбонил)амино]уксусная кислота

Раствор моногидрата гидроксида лития (3,02 г, 72,0 ммоль) в воде (60 мл) при перемешивании добавляли к раствору промежуточного продукта 58 (чистота 56%, 20,88 г, 55,36 ммоль) в ТГФ (120 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Летучие вещества удаляли в вакууме и водный остаток экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Водную фазу обрабатывали 3М водным раствором хлористоводородной кислоты (pH 1-2) и экстрагировали смесью ДХМ/МеОН состава 9:1 (2×100 мл), затем смесью ДХМ/МеОН состава 4:1 (2×200 мл). Органические экстракты объединяли и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (7,85 г, 37%) в виде желтого масла. Водную фазу дополнительно экстрагировали смесью изопропанол/ДХМ состава 1:1 (4×150 мл) и получали вторую порцию искомого соединения (6,27 г, 40%) в виде белого твердого вещества. δ_{H} (500 МГц, CDCl_3) 7,53 (d, J 2,0 Гц, 1H), 6,61 (d, J 2,0 Гц, 1H), 6,59-6,51 (m, 1H), 4,63 (q, J 7,2 Гц, 2H), 4,26 (d, J 5,2 Гц, 2H), 1,47 (t, J 7,2 Гц, 3H). ВЭЖХ-МС (методика 5): MH^+ m/z 198, ВУ 0,33 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 60

2-(2-Этилпиразол-3-ил)-4Н-оксазол-5-он

При перемешивании к раствору промежуточного продукта 59 (чистота 51%, 7,85 г, 20,3 ммоль) в сухом ДХМ (50 мл) порциями добавляли EDCI·HCl (1:1) (5,06 г, 26,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч, затем концентрировали в вакууме. Полученное оранжевое масло разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали трет-бутилметиловым эфиром (3×70 мл). Органические экстракты объединяли, промывали водой (3×50 мл) и рассолом (50 мл) и сушили над сульфатом натрия, затем фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (2,8 г, 66%) в виде оранжевого масла. δ_{H} (500 МГц, CDCl_3) 7,56 (d, J 2,0 Гц, 1H), 6,82 (d, J 2,0 Гц, 1H), 4,66 (q, J 7,2 Гц, 2H), 4,43 (s, 2H), 1,46 (t, J 7,2 Гц, 3H). ВЭЖХ-МС (методика 3): MH^+ m/z 180, ВУ 0,59 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 61 (МЕТОДИКА F)

4-(5-Хлорбицикло[4,2,0]окта-1,3,5-триен-7-илиден)-2-(1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-4,5-дигидро-1,3-оксазол-5-он

5 Тетрахлорид титана в ДХМ (1М раствор, 2,62 мл, 2,62 ммоль) при -10°C добавляли к безводному ТГФ (3,5 мл). Порциями последовательно добавляли раствор промежуточного продукта 60 (178 мг, 0,854 ммоль) в безводном ТГФ (1,5 мл) и раствор 5-хлорбицикло[4,2,0]окта-1,3,5-триен-7-она (100 мг, 0,66 ммоль) в безводном ТГФ (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин, затем при 0°C в течение 30 мин по каплям добавляли безводный пиридин (0,46 мл, 5,69 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч и при комнатной температуре в течение еще 16 ч, затем реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония (7 мл). Перемешивание продолжали в течение еще 10 мин, затем раствор экстрагировали этилацетатом (2×15 мл). Органические экстракты объединяли, промывали рассолом (15 мл) и сушили над сульфатом магния, затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима этилацетата в гептане (0-100%) и получали искомое соединение (191 мг, 70%) в виде желто-оранжевого твердого вещества. δ_H (500 МГц, ДМСО- d_6) 7,70 (d, J 2,0 Гц, 1H), 7,61-7,52 (m, 1H), 7,48 (d, J 8,1 Гц, 1H), 7,40 (d, J 7,1 Гц, 1H), 7,01 (d, J 2,0 Гц, 1H), 4,76 (q, J 7,1 Гц, 2H), 4,07 (s, 2H), 1,40 (t, J 7,1 Гц, 3H). ВЭЖХ-МС (методика 5): МН⁺ m/z 314 и 316, ВУ 2,07 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 62

4-(1-Адамантилметилен)-2-(2-метилпиразол-3-ил)оксазол-5-он

25 Тетрахлорид титана в ДХМ (1М раствор, 3,6 мл, 3,63 ммоль) при -10°C добавляли к безводному ТГФ (6 мл). Порциями последовательно добавляли раствор промежуточного продукта 37 (150 мг, 0,908 ммоль) в безводном ТГФ (1,5 мл) и раствор адамантан-1-карбальдегида (298 мг, 1,82 ммоль) в безводном ДХМ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин, затем при 0°C в течение 30 мин добавляли безводный пиридин (0,60 мл, 7,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч и при температуре окружающей среды в течение еще 16 ч, затем реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония (15 мл).

Перемешивание продолжали в течение еще 10 мин, затем раствор экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Органические экстракты объединяли и промывали рассолом (10 мл), затем сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью автоматической хроматографии с использованием градиентного режима этилацетата в гептане (5-40%) и получали искомое соединение (24 мг, 8,5%) в виде бежевого твердого вещества. δ_{H} (250 МГц, CDCl_3) 7,55 (d, J 2,1 Гц, 1H), 6,90 (d, J 2,1 Гц, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,30 (s, 3H), 2,10-2,03 (m, 3H), 2,03-1,97 (m, 6H), 1,80-1,73 (m, 6H). ВЭЖХ-МС (методика 4): MH^+ m/z 312, ВУ 3,20 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 63 (МЕТОДИКА G)

N-{2-(1-Адамантил)-1-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)карбамоил]винил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид

При перемешивании к раствору промежуточного продукта 2 (17 мг, 0,078 ммоль) и промежуточного продукта 62 (24 мг, 0,078 ммоль) в безводном ацетонитриле (3 мл) добавляли уксусную кислоту (0,045 мл, 0,78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 19 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток растирали с ДХМ (2 мл). Твердое вещество собирали фильтрованием и дополнительно сушили в вакууме и получали искомое соединение (20 мг, 42%) в виде оранжевого твердого вещества. ВЭЖХ-МС (методика 5): MH^+ m/z 530, ВУ 1,82 мин (87%) и ВУ 2,20 мин (13%).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 64

4-[1-(Бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)этилиден]-2-(2-метилпиразол-3-ил)оксазол-5-он

Тетрахлорид титана в ДХМ (1М раствор, 4,8 мл, 4,80 ммоль) при -10°C добавляли к безводному ТГФ (9 мл). Порциями последовательно добавляли раствор промежуточного продукта 37 (200 мг, 1,21 ммоль) в безводном ТГФ (1,5 мл) и 1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)этан-1-он (90%, 297 мг, 2,42 ммоль) в безводном ТГФ (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин, затем при 0°C в течение 30 мин добавляли безводный пиридин (0,784 мл, 9,69 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч и при температуре окружающей среды в течение еще 16 ч, затем реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония (20 мл). Перемешивание продолжали в течение еще 10 мин, затем

раствор экстрагировали этилацетатом (2×40 мл). Органические экстракты объединяли и промывали рассолом (20 мл), затем сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью автоматической хроматографии с использованием

5 градиентного режима этилацетата в гептане (5-40%) и получали искомое соединение (235 мг, 73%) в виде желтого твердого вещества. δ_{H} (250 МГц, CDCl_3) 7,53 (d, J 2,1 Гц, 1H), 6,85 (d, J 2,1 Гц, 1H), 4,29 (s, 3H), 2,60 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,22 (s, 6H). ВЭЖХ-МС (методика 5): MH^+ m/z 258, ВУ 2,13 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 65

10 4-Циклогептилиден-2-(2-метилпиразол-3-ил)оксазол-5-он

Тетрахлорид титана в ДХМ (1М раствор, 4,8 мл, 4,80 ммоль) при -10°C добавляли к безводному ТГФ (9 мл). Порциями последовательно добавляли раствор промежуточного продукта 37 (200 мг, 1,21 ммоль) в безводном ТГФ (1,5 мл) и раствор циклогептанона (272 мг, 2,42 ммоль) в безводном ТГФ (1,5 мл).

15 Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин, затем при 0°C в течение 30 мин добавляли безводный пиридин (0,784 мл, 9,69 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч и при температуре окружающей среды в течение еще 16 ч, затем реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония (20 мл).

20 Перемешивание продолжали в течение еще 10 мин, затем раствор экстрагировали этилацетатом (2×40 мл). Органические экстракты объединяли и промывали рассолом (20 мл), затем сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с использованием градиентного режима этилацетата в гептане

25 (5-40%) и получали искомое соединение (201 мг, 64%) в виде бежевого твердого вещества. δ_{H} (250 МГц, CDCl_3) 7,53 (d, J 1,9 Гц, 1H), 6,86 (d, J 1,9 Гц, 1H), 4,28 (s, 3H), 3,12-3,05 (m, 2H), 3,02-2,94 (m, 2H), 1,83-1,73 (m, 4H), 1,65-1,57 (m, 4H). ВЭЖХ-МС (методика 4): MH^+ m/z 260, ВУ 3,09 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 66 (МЕТОДИКА Н)

30 4-Циклогептил-2-(2-метилпиразол-3-ил)-4Н-оксазол-5-он

При перемешивании к раствору промежуточного продукта 65 (120 мг, 0,52 ммоль) в безводном ТГФ (6 мл) одной порцией добавляли 10% палладий на древесном угле (влажность 50%, 12 мг, 20 мас.%). Реакционную смесь помещали

в атмосферу водорода (3 цикла вакуумирование/продувка азотом, затем 3 цикла вакуумирование/продувка водородом). Перемешивание продолжали при температуре окружающей среды в течение 5 ч. Добавляли безводный ацетонитрил (6 мл) и перемешивание в атмосфере водорода продолжали в течение еще 16 ч. Катализатор удаляли фильтрованием через кизельгур, промывая осадок на фильтре сухим ТГФ (2×5 мл). Растворитель удаляли в вакууме и получали искомое соединение (66 мг, 65%) в виде бледно-серого масла. ВЭЖХ-МС (методика 4): (М-Н)⁺ m/z 260, ВУ 3,13 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 67

4-(Бицикло[3.2.1]октан-3-илиден)-2-(2-метилпиразол-3-ил)оксазол-5-он

Тетрахлорид титана в ДХМ (1М раствор, 4,8 мл, 4,80 ммоль) при -10°C добавляли к безводному ТГФ (9 мл). Порциями последовательно добавляли раствор промежуточного продукта 37 (200 мг, 1,21 ммоль) в безводном ТГФ (1,5 мл) и раствор бицикло[3.2.1]октан-3-она (301 мг, 2,42 ммоль) в безводном ТГФ (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин, затем при 0°C в течение 30 мин добавляли безводный пиридин (0,784 мл, 9,69 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч и при температуре окружающей среды в течение еще 16 ч, затем реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония (20 мл).

Перемешивание продолжали в течение еще 10 мин, затем раствор экстрагировали этилацетатом (2×40 мл). Органические экстракты объединяли и промывали рассолом (20 мл), затем сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с использованием градиентного режима этилацетата в гептане (5-40%) и получали искомое соединение (261 мг, 79%) в виде желтого твердого вещества. δ_H (250 МГц, CDCl₃) 7,53 (d, J 2,1 Гц, 1H), 6,86 (d, J 2,1 Гц, 1H), 4,27 (s, 3H), 3,75-3,64 (m, 1H), 3,35-3,24 (m, 1H), 2,56-2,46 (m, 2H), 2,38 (t, J 16,2 Гц, 2H), 1,77 (t, J 11,4 Гц, 2H), 1,71-1,62 (m, 2H), 1,49-1,36 (m, 2H). ВЭЖХ-МС (методика 4): МН⁺ m/z 272, ВУ 3,15 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 68

4-(Бицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-(2-метилпиразол-3-ил)-4Н-оксазол-5-он

При перемешивании к раствору промежуточного продукта 67 (200 мг, 0,74 ммоль) в безводном ацетонитриле (10 мл) одной порцией добавляли 10%

палладий на древесном угле (влажность 50%, 40 мг, 20 мас.%). Реакционную смесь помещали в атмосферу водорода. Перемешивание продолжали при температуре окружающей среды в течение 6 ч. Катализатор удаляли фильтрованием через кизельгур, промывая осадок на фильтре сухим ацетонитрилом (2×5 мл). Растворитель удаляли в вакууме и получали 5
искомое соединение (200 мг, 84%) в виде бледно-серого масла. δ_{H} (250 МГц, CDCl_3) 7,53 (d, J 2,1 Гц, 1H), 6,79 (d, J 2,0 Гц, 1H), 4,33 (d, J 6,6 Гц, 1H), 4,24 (s, 3H), 2,34-2,24 (m, 2H), 2,23-2,02 (m, 3H), 1,95-1,83 (m, 1H), 1,77-1,64 (m, 3H), 1,47-1,35 (m, 3H), 1,21-1,13 (m, 1H). ВЭЖХ-МС (методика 4): (M-H)⁻ m/z 272, ВУ 10
3,13 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 69

4-(5-Хлор-7-бицикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триенилиден)-2-(2-метилпиразол-3-ил)оксазол-5-он

Тетрахлорид титана в ДХМ (1М раствор, 4,8 мл, 4,80 ммоль) при -10°C 15
добавляли к безводному ТГФ (9 мл). Порциями последовательно добавляли раствор промежуточного продукта 37 (200 мг, 1,21 ммоль) в безводном ТГФ (1,5 мл) и раствор 5-хлорбицикло[4,2,0]окта-1,3,5-триен-7-она (369 мг, 2,42 ммоль) в безводном ТГФ (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин, затем при 0°C в течение 30 мин добавляли безводный пиридин (0,784 мл, 20
9,69 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч и при температуре окружающей среды в течение еще 16 ч, затем реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония (20 мл). Перемешивание продолжали в течение еще 10 мин, затем раствор экстрагировали этилацетатом (2×40 мл). Органические экстракты 25
объединяли и промывали рассолом (20 мл), затем сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью автоматической хроматографии с использованием градиентного режима этилацетата в гептане (5-50%) и получали искомое соединение (159 мг, 44%) в виде желтого твердого вещества. δ_{H} (250 МГц, CDCl_3) 7,57 (d, J 2,1 Гц, 1H), 7,39 (dd, J 8,2, 6,8 Гц, 1H), 7,33 (d, J 7,5 Гц, 1H), 7,20 (d, J 6,8 Гц, 1H), 6,92 (d, J 2,1 Гц, 1H), 4,38 (s, 3H), 4,09 (s, 2H). ВЭЖХ-МС (методика 4): MH⁺ m/z 300, ВУ 30
3,18 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 70

4-(2,3-Диметилциклобутилен)-2-(2-метилпиразол-3-ил)оксазол-5-он

Тетрахлорид титана в ДХМ (1М раствор, 4,8 мл, 4,80 ммоль) при -10°C добавляли к безводному ТГФ (9 мл). Порциями последовательно добавляли
5 раствор промежуточного продукта 37 (200 мг, 1,21 ммоль) в безводном ТГФ (1,5 мл) и раствор 2,3-диметилциклобутан-1-она (238 мг, 2,42 ммоль) в безводном ТГФ (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин, затем при 0°C в течение 30 мин добавляли безводный пиридин (0,784 мл, 9,69 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч и при
10 температуре окружающей среды в течение еще 16 ч, затем реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония (20 мл). Перемешивание продолжали в течение еще 10 мин, затем раствор экстрагировали этилацетатом (2×40 мл). Органические экстракты объединяли и промывали рассолом (20 мл), затем сушили над безводным
15 сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью автоматической хроматографии с использованием градиентного режима этилацетата в гептане (5-40%) и получали искомое соединение (смесь стереоизомеров; 173 мг, 58%) в виде желтого твердого вещества. ВЭЖХ-МС (методика 4): МН⁺ m/z 246, ВУ 2,90 мин (49%) и ВУ 2,95
20 мин (51%).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 71

трет-Бутил-6-бром-4-фтор-2-оксоиндолин-1-карбоксилат

Ди-трет-бутилдикарбонат (853,88 мг, 3,91 ммоль) в ТГФ (8 мл) при перемешивании по каплям добавляли к суспензии 6-бром-4-фториндолин-2-она
25 (900 мг, 3,91 ммоль) и гидрокарбоната натрия (1,15 г, 13,69 ммоль) в ТГФ (10 мл). Реакционную смесь при перемешивании нагревали при 50°C в течение 4,5 ч, затем твердое вещество удаляли фильтрованием и растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима трет-бутилметилового эфира в гептане (0-
30 20%) и получали искомое соединение (1,04 г, 80%) в виде желтого твердого вещества. δ_H (500 МГц, CDCl₃) 7,86 (s, 1H), 7,07 (dd, J 7,9, 1,5 Гц, 1H), 3,60 (s, 2H), 1,64 (s, 9H). ВЭЖХ-МС (методика 5): МН⁺ m/z 328,2, 330,0, ВУ 2,05 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 72

трет-Бутил-6-бром-4-фтор-2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-1-карбоксилат

При перемешивании раствор промежуточного продукта 71 (0,8 г, 2,42 ммоль) и 1-йод-2-(2-йодэтокси)этан (0,38 мл, 2,67 ммоль) в безводном MeOH (16 мл) охлаждали до -15°C и продували азотом в течение 5 мин, затем добавляли карбонат цезия (3,16 г, 9,69 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, нагревая до 20°C. Добавляли воду (30 мл) и водный слой экстрагировали трет-бутилметилловым эфиром (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×30 мл) и рассолом (30 мл), затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима трет-бутилметилового эфира в гептане (0-15%) и получали искомое соединение (927,9 мг, 86%) в виде желтого твердого вещества. δ_{H} (500 МГц, CDCl₃) 7,90 (d, J 1,3 Гц, 1H), 7,06 (dd, J 9,1, 1,6 Гц, 1H), 4,26 (t, J 11,8 Гц, 2H), 3,89 (dd, J 11,9, 3,6 Гц, 2H), 2,45-2,33 (m, 2H), 1,75-1,69 (m, 2H), 1,65 (s, 9H). ВЭЖХ-МС (методика 5): [M+H-BOC]⁺ m/z 300,0, 302,0, ВУ 2,11 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 73

трет-Бутил-6-(трет-бутоксикарбониламино)-4-фтор-2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-1-карбоксилат

Ацетат палладия(II) (17 мг, 0,08 ммоль) добавляли к дегазированной азотом смеси промежуточного продукта 72 (476 мг, 1,19 ммоль), трет-бутилкарбамата (170 мг, 1,45 ммоль), XPhos (30 мг, 0,06 ммоль) и карбоната цезия (776 мг, 2,38 ммоль) в безводном толуоле (5 мл). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 3 ч. Охлажденную реакционную смесь фильтровали через кизельгур и промывали толуолом (2×5 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме.

Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима трет-бутилметилового эфира в гептане (0-20%) и получали искомое соединение (533 мг, 87%) в виде бледно-коричневого масла, которое при выдерживании, кристаллизовалось с образованием почти белого твердого вещества. δ_{H} (250 МГц, CDCl₃) 7,63 (d, J 1,6 Гц, 1H), 7,11 (dd, J 11,8, 1,5 Гц, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,25 (t, J 11,5 Гц, 2H), 3,95-3,80 (m, 2H), 2,46-2,26

(m, 2H), 1,72 (d, J 14,6 Гц, 2H), 1,64 (s, 9H), 1,51 (s, 9H). ВЭЖХ-МС (методика 5): [M-H]⁻ m/z 435,0, ВУ 2,09 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 74

6-Амино-4-фторспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-2-он

5 Трифторуксусную кислоту (2,72 мл, 33,4 ммоль) при 20°C добавляли к раствору промежуточного продукта 73 (86%, 339 мг, 0,67 ммоль) в ДХМ (4,75 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч, затем реакцию останавливали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (20 мл) и смесь экстрагировали с помощью ДХМ (3×15 мл). Органические экстракты
10 объединяли, фильтровали с использованием гидрофобной фритты и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима трет-бутилметилового эфира в гептане (0-100%), затем с использованием градиентного режима MeOH в трет-бутилметиловом эфире (0-10%). Искомые
15 фракции объединяли и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (53,9 мг, 41%) в виде почти белого твердого вещества. δ_H (500 МГц, ДМСО-d₆) 10,27 (s, 1H), 5,95 (d, J 1,6 Гц, 1H), 5,88 (dd, J 12,8, 1,6 Гц, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,04 (t, J 10,1 Гц, 2H), 3,79-3,69 (m, 2H), 1,93 (ddd, J 14,2, 10,3, 4,4 Гц, 2H), 1,69-1,59 (m, 2H). СЭЖХ-МС (методика 1): МН⁺ m/z 237,1, ВУ 1,49 мин.

20 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 75

4-(4-Метилциклогексиден)-2-(2-метилпиразол-3-ил)оксазол-5-он

Тетрахлорид титана в ДХМ (1М раствор, 48 мл, 48,0 ммоль) при -10°C добавляли к безводному ТГФ (90 мл). Порциями последовательно добавляли раствор промежуточного продукта 37 (2,00 г, 12,10 ммоль) в безводном ТГФ (15
25 мл) и раствор 4-метилциклогексанона (2,72 г, 24,20 ммоль) в безводном ТГФ (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин, затем при 0°C в течение 30 мин добавляли безводный пиридин (7,84 мл, 96,9 ммоль).
Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч и при 20°C в течение еще 16 ч, затем реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного
30 раствора хлорида аммония (200 мл). Перемешивание продолжали в течение еще 10 мин, затем раствор экстрагировали этилацетатом (2×400 мл). Органические экстракты объединяли и промывали рассолом (200 мл), затем сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме.

Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима этилацетата в гептане (5-40%) и получали искомое соединение (2,90 г, 92%) в виде бледно-желтого твердого вещества. δ_{H} (500 МГц, CDCl_3) 7,53 (d, J 2,1 Гц, 1H), 6,86 (d, J 2,1 Гц, 1H), 4,28 (s, 3H), 3,89-3,81 (m, 1H), 3,44-3,36 (m, 1H), 2,30-2,18 (m, 2H), 2,04-1,96 (m, 2H), 1,81-1,71 (m, 1H), 1,28-1,18 (m, 2H), 0,97 (d, J 6,6 Гц, 3H). ВЭЖХ-МС (методика 19): MH^+ m/z 260,2, ВУ 3,21 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 76

N-{2-[(4-Фтор-2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]-1-(4-метилциклогексиден)-2-оксоэтил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид

Уксусную кислоту (0,09 мл, 1,63 ммоль) при перемешивании добавляли к раствору промежуточного продукта 74 (73,3 мг, 0,11 ммоль) и промежуточного продукта 75 (39 мкл, 0,15 ммоль) в безводном ТГФ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в герметизированной пробирке в атмосфере азота при 60°C в течение 18 ч, затем растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима трет-бутилметилового эфира в гептане (0-100%), затем с использованием градиентного режима MeOH в трет-бутилметиловом эфире (0-20%) и получали искомое соединение (73 мг, 91%) в виде почти белого твердого вещества. δ_{H} (500 МГц, CDCl_3) 9,33 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,44 (d, J 2,1 Гц, 1H), 6,82 (d, J 2,1 Гц, 1H), 6,54 (d, J 9,3 Гц, 1H), 4,26 (t, J 10,2 Гц, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,94-3,87 (m, 2H), 2,83 (d, J 12,6 Гц, 1H), 2,73-2,67 (m, 1H), 2,30-2,19 (m, 2H), 2,16-2,05 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 2H), 1,79-1,71 (m, 2H), 1,67-1,61 (m, 1H), 1,16-1,10 (m, 2H), 0,92 (d, J 6,5 Гц, 3H). СЭЖХ-МС (методика 1): MH^+ m/z 496,2, ВУ 1,78 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 77

трет-Бутил-N-{(1S)-1-циклогексил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил} карбамат

В атмосфере азота ДИПЭА (0,15 мл, 0,92 ммоль) при перемешивании добавляли к раствору промежуточного продукта 2 (100 мг, 0,46 ммоль), (2S)-[(трет-бутоксикарбонил)амино](циклогексил)этановой кислоты (118 мг, 0,46 ммоль) и ГАТУ (209 мг, 0,55 ммоль) в безводном ТГФ (2,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 72 ч, затем добавляли воду (5 мл) и

насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (2,5 мл). Перемешивание продолжали в течение еще 10 мин. Мутную реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Органические экстракты объединяли и промывали рассолом (10 мл), затем сушили над безводным сульфатом натрия и

5 фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима этилацетата в гептане (5-100%) и получали искомое соединение (166 мг, 77%) в виде бесцветного стеклообразного вещества. δ_{H} (250 МГц, ДМСО- d_6) 10,38 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 7,42 (d, J 8,1 Гц, 1H), 7,38 (d, J 1,8 Гц, 1H), 7,07 (dd, J 8,2, 1,7
10 Гц, 1H), 6,84 (d, J 8,7 Гц, 1H), 4,08-3,96 (m, 2H), 3,95-3,86 (m, 1H), 3,85-3,72 (m, 2H), 1,81-1,50 (m, 10H), 1,38 (s, 9H), 1,18-0,96 (m, 5H). ВЭЖХ-МС (методика 5): МН⁺ m/z 458,2, ВУ 1,84 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 78

(2S)-2-Амино-2-циклогексил-N-(2-оксоспиро[индолин-3,4'-
15 тетрагидропиран]-6-ил)ацетамид

Трифторуксусную кислоту (0,40 мл, 5,25 ммоль) при перемешивании по каплям добавляли к суспензии промежуточного продукта 77 (165 мг, 0,35 ммоль) в ДХМ (1,4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2,5 ч. Добавляли ДХМ (10 мл) и воду (5 мл), затем 4М водный раствор гидроксида
20 натрия (1,4 мл) и перемешивание продолжали в течение 5 мин. Органическую фазу собирали, и водную фазу дополнительно экстрагировали смесью ДХМ-изопропанол (2:1, 2×10 мл). Органические фазы объединяли и перемешивали рассолом (5 мл). Органическую фазу отделяли с использованием гидрофобной фритты, затем растворитель удаляли в вакууме и получали искомое соединение
25 (111 мг, 79%) в виде прозрачного стеклообразного твердого вещества. δ_{H} (250 МГц, ДМСО- d_6) 10,38 (s, 1H), 9,81 (br s, 1H), 7,48-7,36 (m, 2H), 7,06 (dd, J 8,2, 1,9 Гц, 1H), 4,07-3,93 (m, 2H), 3,87-3,71 (m, 2H), 3,08 (d, J 5,7 Гц, 1H), 1,84-1,42 (m, 10H), 1,25-1,07 (m, 5H). ВЭЖХ-МС (методика 5): МН⁺ m/z 358,2, ВУ 1,45 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 79

30 2-Изопропил-N-[(1S)-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-({2-оксо-1-[2-(триметилсилил)этоксиметил]спиро[пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил}амино)этил]пирозол-3-карбоксамид (транс-изомер)

Получали из промежуточного продукта 107 (150 мг, 0,26 ммоль) и 2-изопропилпиразол-3-карбоновой кислоты (61,1 мг, 0,4 ммоль) в соответствии с методикой А и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима трет-бутилметилового эфира в гептане (0-100%), искомое соединение (115,4 мг, 57%) получали в виде белого порошкообразного вещества. δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,74 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,53 (d, J 8,0 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,61 (d, J 1,9 Гц, 1H), 7,04 (d, J 2,0 Гц, 1H), 5,54-5,44 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,60 (t, J 8,2 Гц, 1H), 4,15-4,08 (m, 2H), 3,96 (t, J 8,0 Гц, 2H), 3,64-3,57 (m, 2H), 1,99-1,86 (m, 4H), 1,86-1,74 (m, 4H), 1,71-1,61 (m, 1H), 1,50-1,29 (m, 9H), 1,21-1,10 (m, 1H), 1,02-0,90 (m, 6H), 0,00 (s, 9H). ВЭЖХ-МС (методика 3): МН⁺ m/z 639,2, ВУ 1,45 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 80

(2S)-2-{[6-(Дифторметил)пиридазин-3-ил]амино}-2-(4-метилциклогексил)-N-{2-оксо-1-[2-(триметилсилил)этоксиметил]спиро[пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил}ацетамид (транс-изомер)

Промежуточный продукт 107 (100 мг, 0,18 ммоль) растворяли в безводном 1,4-диоксане (0,5 мл) и ДИПЭА (0,09 мл, 0,53 ммоль) и обрабатывали 3-хлор-6-(дифторметил)пиридазином (50 мг, 0,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 140°C в течение 18 ч, затем охлаждали до 20°C и реакцию останавливали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (10 мл). Водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (3×20 мл). Органические экстракты объединяли и промывали рассолом (10 мл), затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима трет-бутилметилового эфира в гептане (0-100%), затем с использованием градиентного режима MeOH в трет-бутилметиловом эфире (0-20%) и получали искомое соединение (113,3 мг, 33%) в виде оранжевого масла. ВЭЖХ-МС (методика 5): МН⁺ m/z 631,0, ВУ 2,16 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 81

6-Хлор-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин
К раствору 6-хлор-1Н-пирроло[3,2-с]пиридина (5,00 г, 32,8 ммоль) в MeOH (20 мл) при 0°C добавляли NaN (1,57 г, 39,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, затем при 0°C добавляли СЭМ-Cl (6,56 г, 39,3

ммоля). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем реакцию останавливали с помощью H_2O (100 мл) и смесь экстрагировали с помощью ДХМ (3×100 мл). Органический слой отделяли и промывали рассолом (3×100 мл), затем сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (10-15% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (7,00 г, 75%) в виде желтого масла. δ_{H} (400 МГц, CD_3OD) -0,07 (s, 9H), 0,87 (t, J 7,83 Гц, 2H), 3,52 (t, J 7,83 Гц, 2H), 5,57 (s, 2H), 6,71 (d, J 2,93 Гц, 1H), 7,50 (d, J 3,42 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 8,61 (s, 1H). ВЭЖХ-МС (методика 6): МН+ m/z 283,3, ВУ 2,12 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 82

3,3-Дибром-6-хлор-1-[2-(триметилсилил)этоксиметил]пирроло[3,2-c]пиридин-2-он

К раствору промежуточного продукта 81 (3,50 г, 12,4 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) при 0°C порциями добавляли пиридинийтрибромид (19,8 г, 61,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем реакцию останавливали с помощью H_2O (100 мл), смесь перемешивали в течение 10 мин и экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Органический слой отделяли и промывали рассолом (2×100 мл), затем сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (5,00 г, 78%) в виде красного масла, которое использовали без дополнительной очистки. δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 0,00 (s, 9H), 0,92-1,00 (m, 2H), 3,59-3,65 (m, 2H), 5,31 (s, 2H), 7,33-7,37 (m, 1H), 8,75 (s, 1H). ВЭЖХ-МС (методика 6): МН+ m/z 457,0, ВУ 2,40 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 83

6-Хлор-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-он

К раствору промежуточного продукта 82 (5,00 г, 10,9 ммоль) в ТГФ (70 мл) при 0°C добавляли Zn (7,16 г, 109 ммоль), затем по каплям добавляли насыщенный раствор NH_4Cl (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем разбавляли с помощью EtOAc (300 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат промывали водой (2×100 мл),

затем сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме.

Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (25-30% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (2,00 г, 45%) в виде бледно-желтого масла. δ_{H} (400 МГц, CD_3OD) 0,01 (s, 9H), 0,90-0,98 (m, 2H), 3,57-3,67 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 7,18 (s, 1H), 8,14 (s, 1H). ВЭЖХ-МС (методика 6): MH^+ m/z 299,2, ВУ 2,08 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 84

6'-Хлор-1'-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,3'-пирроло[3,2-с]пиридин]-2'(1'H)-он

К раствору промежуточного продукта 83 (2,00 г, 6,69 ммоль) в ацетоне (30 мл) при 0°C добавляли Cs_2CO_3 (6,54 г, 20,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем при 0°C добавляли 1-йод-2-(2-йодэтокси)этан (4,36 г, 13,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч, затем концентрировали в вакууме.

Остаток разбавляли с помощью EtOAc (500 мл) и промывали водой (2×200 мл). Органический слой отделяли и промывали рассолом (200 мл), затем сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (15-20% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (1,20 г, 48%) в виде почти белого твердого вещества. δ_{H} (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) -0,08 (s, 9H), 0,84 (t, J 7,83 Гц, 2H), 1,74-1,85 (m, 4H), 3,50 (t, J 8,07 Гц, 2H), 3,80-3,86 (m, 2H), 3,96-4,06 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 7,31 (s, 1H), 8,58 (s, 1H). ВЭЖХ-МС (методика 6): MH^+ m/z 369,0, ВУ 3,18 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 85

N-(2-Амино-1-циклооктил-2-оксоэтил)-2-метилпиразол-3-карбоксамид

К раствору промежуточного продукта 13 (0,30 г, 1,02 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли ГАТУ (0,58 г, 1,53 ммоль) и NH_4Cl (0,22 г, 4,09 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем добавляли ДИПЭА (0,55 мл, 3,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем разбавляли с помощью ДХМ (100 мл) и промывали с помощью H_2O (2×50 мл) и рассолом (2×25 мл). Органический слой отделяли, затем сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме.

Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (60-

70% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (0,23 г, 71%) в виде почти белого твердого вещества. δ_{H} (400 МГц, ДМСО- d_6) 1,28-1,37 (m, 3H), 1,40-1,49 (m, 4H), 1,51-1,67 (m, 7H), 2,02-2,10 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,27 (t, J 8,80 Гц, 1H), 6,99 (d, J 1,96 Гц, 1H), 7,06 (br s, 1H), 7,43 (d, J 1,96 Гц, 1H), 7,50 (br s, 1H), 8,19 (d, J 9,29 Гц, 1H). ВЭЖХ-МС (методика 6): MH^+ m/z 293,1, ВУ 1,66 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 86

N-[1-Циклооктил-2-оксо-2-(2-оксо-1-[2-(триметилсилил)этоксиметил]спиро[пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил}амино)этил]-2-метилпиразол-3-карбоксамид

К раствору промежуточного продукта 85 (0,16 г, 0,54 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли промежуточный продукт 84 (0,20 г, 0,54 ммоль) и Cs_2CO_3 (0,53 г, 1,63 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 10 мин, затем добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,05 г, 0,05 ммоль) и Xantphos (0,03 г, 0,05 ммоль).

Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч, затем разбавляли с

помощью EtOAc (30 мл), фильтровали через слой целита и промывали водой (2×20 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 и

концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали с помощью

колоночной хроматографии (60-70% EtOAc в гексанах) и получали искомое

соединение (0,08 г, 23%) в виде светло-желтого твердого вещества. δ_{H} (400 МГц,

ДМСО- d_6) -0,11 (s, 9H), 0,80-0,90 (m, 2H), 1,38-1,59 (m, 10H), 1,62-1,77 (m, 5H),

1,78-1,87 (m, 2H), 2,16-2,19 (m, 1H), 3,49 (t, J 7,58 Гц, 2H), 3,80-3,91 (m, 3H),

3,97-4,00 (m, 1H), 4,02 (s, 4H), 4,59 (t, J 8,31 Гц, 1H), 5,07 (s, 2H), 7,02 (s, 1H),

7,46 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,42 (d, J 8,31 Гц, 1H), 8,50 (s, 1H), 10,71 (s, 1H). ВЭЖХ-

МС (методика 6): MH^+ m/z 625,3, ВУ 2,37 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 87

Диэтил-2-(5-бром-3-нитропиридин-2-ил)малонат

К раствору диэтилмалоната (25,3 г, 158 ммоль) в MeOH (45 мл) при 0°C добавляли K_2CO_3 (43,6 г, 316 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли 5-бром-2-хлор-3-нитропиридин (25,0 г, 105 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем разбавляли с помощью EtOAc (250 мл) и промывали водой (3×250 мл).

Органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали

в вакууме. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (20% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (26,0 г, 68%) в виде почти белого твердого вещества. δ_{H} (400 МГц, ДМСО- d_6) 1,19 (t, J 6,85 Гц, 6H), 4,16-4,27 (m, 4H), 5,58 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 9,09 (s, 1H). ВЭЖХ-МС (методика 6): MH^+ m/z 360,9, ВУ 2,04 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 88

Этил-2-(5-бром-3-нитропиридин-2-ил)ацетат

К раствору промежуточного продукта 87 (26,0 г, 72,0 ммоль) в смеси ДМСО:вода (1:1, 90 мл) добавляли хлорид лития (4,58 г, 108 ммоль).

10 Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч, затем разбавляли с помощью H_2O (110 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×110 мл).

Органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (10% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (14,0 г, 67%) в виде белого твердого вещества. δ_{H} (400 МГц, ДМСО- d_6) 1,16-1,21 (m, 3H), 4,07-4,11 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 8,82 (d, J 2,45 Гц, 1H), 9,04 (d, J 1,96 Гц, 1H). ВЭЖХ-МС (методика 6): MH^+ m/z 290,8, ВУ 1,90 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 89

6-Бром-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он

20 К раствору промежуточного продукта 88 (10,0 г, 34,6 ммоль) в уксусной кислоте (200 мл) добавляли железо (9,51 г, 173 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч, затем разбавляли с помощью EtOAc (200 мл), перемешивали в течение 15 мин, фильтровали через слой целита и промывали с помощью EtOAc (3×200 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток растворяли в 5% растворе MeOH в EtOAc (30 мл) и адсорбировали на Fluorosil. Полученную суспензию фильтровали через слой целита и промывали 5% раствором MeOH в EtOAc (3×200 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме и получали искомое

25

30 соединение (5,00 г, 68%) в виде коричневого твердого вещества. δ_{H} (400 МГц, ДМСО- d_6) 3,57 (s, 2H), 7,30 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 10,67 (br s, 1H). ВЭЖХ-МС (методика 6): MH^+ m/z 213,0, ВУ 1,31 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 90

6'-Бром-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,3'-пирроло[3,2-b]пиридин]-
2'(1'H)-он

К раствору промежуточного продукта 89 (2,00 г, 9,39 ммоль) в ДМСО (20
5 мл) при 0°C добавляли Cs₂CO₃ (3,05 г, 9,39 ммоль). Реакционную смесь
перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли 1-йод-2-(2-йодэтокси)этан
(3,05 г, 9,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной
температуре в течение 5 ч, затем реакцию останавливали водой (50 мл) и смесь
экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Органический слой отделяли,
10 сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный
остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (20% EtOAc в гексанах)
и получали искомое соединение (0,45 г, 17%) в виде светло-коричневой
жидкости. δ_H (400 МГц, ДМСО-d₆) 1,58-1,67 (m, 2H), 1,77-1,83 (m, 2H), 3,85-3,96
(m, 2H), 3,98-4,08 (m, 2H), 7,39 (d, J 1,96 Гц, 1H), 8,25 (d, J 1,96 Гц, 1H), 10,78 (s,
15 1H). ВЭЖХ-МС (методика 6): МН⁺ m/z 283,1, ВУ 1,54 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 91

6'-Бром-1'-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-2,3,5,6-
тетрагидроспиро[пиран-4,3'-пирроло[3,2-b]пиридин]-2'(1'H)-он

К раствору промежуточного продукта 90 (0,40 г, 1,41 ммоль) в ТГФ (10 мл)
20 при 0°C добавляли NaNH (0,05 г, 2,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали
в течение 30 мин, затем добавляли СЭМ-Cl (0,35 г, 2,12 ммоль). Реакционную
смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем разбавляли
водой (50 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (3×50 мл). Органический слой
отделяли, промывали с помощью H₂O (100 мл) и рассолом (100 мл), затем
25 сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный
остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (20% EtOAc в гексанах)
и получали искомое соединение (0,40 г, 43%) в виде белого твердого вещества.
ВЭЖХ-МС (методика 6): МН⁺ m/z 415,1, ВУ 2,34 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 92

N-[1-Циклооктил-2-оксо-2-({2-оксо-1-[2-(триметилсилил)этоксиметил]спиро[пирроло[3,2-b]пиридин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил}амино)этил]-2-метилпиразол-3-карбоксамид

- 5 К раствору промежуточного продукта 91 (0,30 г, 0,73 ммоль) в трет-бутаноле (10 мл) добавляли промежуточный продукт 85 (0,21 г, 0,73 ммоль) и K_2CO_3 (0,20 г, 1,45 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 10 мин, затем добавляли $Pd_2(dba)_3$ (0,07 г, 0,07 ммоль) и XPhos (0,03 г, 0,07 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч, затем разбавляли с
- 10 помощью EtOAc (100 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат промывали водой (2×50 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (50-60% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (0,16 г, 29%) в виде светло-желтого твердого
- 15 вещества. δ_H (400 МГц, $DMCO-d_6$) -0,10 (s, 6H), 0,81-0,88 (m, 2H), 1,38-1,48 (m, 4H), 1,50-1,61 (m, 4H), 1,63-1,73 (m, 3H), 1,78-1,86 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 3,15-3,17 (m, 6H), 3,49 (t, J 7,78 Гц, 2H), 3,90-3,98 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 4,07-4,12 (m, 3H), 4,47 (t, J 8,66 Гц, 1H), 5,11 (s, 2H), 7,06 (d, J 2,01 Гц, 1H), 7,46 (d, J 2,01 Гц, 1H), 7,93 (d, J 1,76 Гц, 1H), 8,42 (d, J 1,76 Гц, 1H), 8,57 (d, J 8,28 Гц, 1H), 10,56 (s, 1H).
- 20 ВЭЖХ-МС (методика 6): MH^+ m/z 625,3, ВУ 2,34 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 93

2,4-Дихлор-7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин

- 25 К раствору 2,4-дихлорпирроло[2,3-d]пиримидина (10,0 г, 53,2 ммоль) в MeOH (50 мл) при 0°C добавляли NaH (1,91 г, 79,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем при 0°C добавляли СЭМ-Cl (9,30 мл, 79,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем реакцию останавливали водой со льдом (200 г) и смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (3×150 мл). Органический слой отделяли,
- 30 промывали водой (100 мл) и рассолом (100 мл), затем сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (0-20% EtOAc в гексанах) и получали

искомое соединение (12,0 г, 71%) в виде желтого масла. ВЭЖХ-МС (методика 6): МН+ m/z 317,9, ВУ 2,47 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 94

2-[(2-Хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)метокси]этил(триметил)силан

- 5 К раствору промежуточного продукта 93 (1,50 г, 4,71 ммоль) в EtOH (15 мл) добавляли 10% палладий на древесном угле (0,15 г, 1,41 ммоль), затем триэтиламин (3,28 мл, 23,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали под давлением водорода при комнатной температуре в течение 1 ч, затем фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали в вакууме.
- 10 Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (0-20% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (0,36 г, 27%) в виде желтого масла. δ_{H} (400 МГц, ДМСО- d_6) -0,10 (s, 9H), 0,80-0,88 (m, 2H), 3,52 (t, J 8,07 Гц, 2H), 5,58 (s, 2H), 6,74 (d, J 3,42 Гц, 1H), 7,78 (d, J 3,91 Гц, 1H), 8,97 (s, 1H). ВЭЖХ-МС (методика 6): МН+ m/z 283,9, ВУ 2,14 мин.

- 15 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 95

5,5-Дибром-2-хлор-7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-5,7-дигидро-6Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-он

- К раствору промежуточного продукта 94 (1,00 г, 3,52 ммоль) в трет-бутаноле (10 мл) и воде (10 мл) при комнатной температуре добавляли NBS (1,88 г, 10,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем разбавляли водой (50 мл), нейтрализовывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Органический слой отделяли, промывали водой (50 мл) и рассолом (50 мл), затем сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме и получали
- 25 искомое соединение (2,00 г, неочищенное) в виде почти белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. δ_{H} (400 МГц, ДМСО- d_6) -0,06 (s, 9H), 0,88 (t, J 7,83 Гц, 2H), 3,59-3,67 (m, 2H), 5,13 (s, 2H) 8,97 (s, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 96

2-Хлор-7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-5,7-дигидро-6Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-он

К раствору промежуточного продукта 95 (2,00 г, 4,37 ммоль) в ТГФ (20 мл) и уксусной кислоте (5 мл) при 0°C добавляли Zn (1,43 г, 21,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем фильтровали через слой целита. Фильтрат разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Органический слой отделяли, промывали водой (30 мл) и рассолом (30 мл), затем сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (0-20% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (0,93 г, 71%) в виде красного масла. δ_{H} (400 МГц, ДМСО-d₆) -0,04 (s, 9H), 0,85-0,92 (m, 2H), 3,55-3,64 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 8,35 (s, 1H).

15 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 97

2'-Хлор-7'-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,5'-пирроло[2,3-d]пиримидин]-6'(7'H)-он

К раствору промежуточного продукта 96 (0,90 г, 3,00 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли Cs₂CO₃ (2,93 г, 9,01 ммоль), затем 1-бром-2-(2-бромэтокси)этан (1,04 г, 4,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем выливали на лед и экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Органический слой отделяли, промывали водой (100 мл) и рассолом (100 мл), затем сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (0-20% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (0,43 г, 38%) в виде оранжевого твердого вещества. δ_{H} (400 МГц, ДМСО-d₆) -0,06 (s, 9H), 0,87 (t, J 8,07 Гц, 2H), 1,70-1,78 (m, 2H), 1,82-1,95 (m, 2H), 3,55-3,63 (m, 2H), 3,77-3,86 (m, 2H), 3,93-4,00 (m, 2H), 5,05 (s, 2H), 8,85 (s, 1H). ВЭЖХ-МС (методика 6): МН+ m/z 370,0, ВУ 2,21 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 98

N-[1-Циклооктил-2-оксо-2-(6-оксо-7-[2-(триметилсилил)этоксиметил]спиро[пирроло[2,3-d]-пиримидин-5,4'-тетрагидропиран]-2-ил}амино)этил]-2-метилпиразол-3-карбоксамид

5 К раствору промежуточного продукта 97 (0,25 г, 0,68 ммоль) и промежуточного продукта 85 (0,20 г, 0,68 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли Cs_2CO_3 (0,44 г, 1,35 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,06 г, 0,10 ммоль) и Xantphos (0,04 г, 0,07 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч, затем фильтровали через слой целита. Фильтрат экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл). Органический слой отделяли, промывали водой (10 мл) и рассолом (10 мл), затем сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (0-30% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (0,26 г, 31%) в виде

10 оранжевого твердого вещества. δ_{H} (400 МГц, DMSO-d_6) -0,10 (s, 9H), 0,85-0,88 (m, 2H), 1,43-1,47 (m, 8H), 1,56 (d, J 12,31 Гц, 2H), 1,60-1,74 (m, 6H), 1,85-1,94 (m, 2H), 2,15-2,23 (m, 1H), 3,61 (t, J 7,88 Гц, 2H), 3,83 (t, J 9,35 Гц, 2H), 3,95-3,97 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 4,69-4,74 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 7,03 (d, J 1,97 Гц, 1H), 7,47 (d, J 1,97 Гц, 1H), 8,41 (d, J 8,37 Гц, 1H), 8,77 (s, 1H), 10,81 (s, 1H). ВЭЖХ-МС (методика 6): MH^+ m/z 626,4, ВУ 2,26 мин.

20 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 99

6-Бром-1-метилспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-2-он

Суспензию 6-бром-1,2-дигидроспиро[индол-3,4'-оксан]-2-она (555 мг, 1,95 ммоль) в MeOH (8 мл) обрабатывали метилйодидом (135 мкл, 2,2 ммоль), затем охлаждали до 0°C в атмосфере азота и обрабатывали гидридом натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 80 мг, 2,0 ммоль). Полученной смеси в течение

25 2 ч давали нагреться до 20°C, затем ее разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (2×25 мл) и рассолом (30 мл), затем сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое

30 соединение (550 мг, 94%) в виде белого твердого вещества. δ_{H} (400 МГц, DMSO-d_6) 7,50 (d, J 7,9 Гц, 1H), 7,28 (d, J 1,8 Гц, 1H), 7,22 (dd, J 7,9, 1,8 Гц, 1H), 4,04

(ddd, J 11,6, 6,9, 4,8 Гц, 2H), 3,85-3,75 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 1,72 (ddd, J 5,8, 4,5, 1,9 Гц, 4H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 100

трет-Бутил-N-(1-метил-2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)карбамат

Суспензию промежуточного продукта 99 (550 мг, 1,9 ммоль), карбоната цезия (1,3 г, 4 ммоль), трет-бутилкарбамата (250 мг, 2,1 ммоль), XPhos (45 мг, 0,09 ммоль) и ацетата палладия (25 мг, 0,11 ммоль) в толуоле (10 мл) нагревали в атмосфере азота при 90°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали, затем разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и водой (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл, затем 20 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом (40 мл) и сушили над MgSO₄, затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима этилацетата в гептане (0-60%) и получали искомое соединение (570 мг, 92%) в виде белого порошкообразного вещества. δ_H (400 МГц, ДМСО-d₆) 9,42 (s, 1H), 7,43 (d, J 8,1 Гц, 1H), 7,29 (d, J 1,9 Гц, 1H), 6,99 (dd, J 8,1, 1,9 Гц, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,81 (ddd, J 11,2, 6,7, 3,9 Гц, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,77-1,58 (m, 4H), 1,49 (s, 9H). ВЭЖХ-МС (методика 6): МН⁺ m/z 333, ВУ 1,93 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 101

6-Амино-1-метилспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-2-он

Раствор промежуточного продукта 100 (740 мг, 2,22 ммоль) в ДХМ (10 мл) охлаждали до 0°C, затем обрабатывали с помощью ТФК (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 18 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток помещали в ионообменный картридж SCX2 и элюировали метанолом, затем с помощью NH₃ в метаноле (3М раствор) и получали искомое соединение (350 мг, 68%) в виде бежевого воскообразного твердого вещества. δ_H (400 МГц, ДМСО-d₆) 7,21-7,12 (m, 1H), 6,26-6,18 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,00 (ddd, J 11,2, 7,2, 3,7 Гц, 2H), 3,78 (ddd, J 11,2, 7,2, 3,7 Гц, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,70 (ddd, J 13,4, 7,2, 3,7 Гц, 2H), 1,56 (ddd, J 13,5, 7,3, 3,7 Гц, 2H). ВЭЖХ-МС (методика 21): МН⁺ m/z 233, ВУ 0,57 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 102

трет-Бутил-N-{1-циклооктил-2-[(1-метил-2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]-2-оксоэтил}карбамат

Получали из промежуточного продукта 101 и промежуточного продукта 33 по методике, аналогичной использованной для получения промежуточного продукта 34, искомое соединение (количественный выход) получали в виде белого твердого вещества. δ_H (400 МГц, ДМСО- d_6) 10,09 (s, 1H), 7,49 (d, J 8,1 Гц, 1H), 7,41 (d, J 1,9 Гц, 1H), 7,22 (dd, J 8,1, 1,9 Гц, 1H), 6,90 (d, J 8,8 Гц, 1H), 4,04 (ddd, J 11,2, 7,3, 3,7 Гц, 2H), 3,96 (t, J 8,4 Гц, 1H), 3,82 (ddd, J 11,1, 6,7, 4,0 Гц, 2H), 3,10 (s, 3H), 1,95 (br s, 1H), 1,77-1,25 (m, 27H). ВЭЖХ-МС (методика 6): МН+ m/z 500, ВУ 2,58 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 103

2-Амино-2-циклооктил-N-(1-метил-2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)ацетамидгидрохлорид

Промежуточный продукт 102 (50 мг, 0,10 ммоль) растворяли в метаноле (1 мл) и добавляли HCl (4М раствор в 1,4-диоксане, 0,25 мл, 1,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 48 ч, затем концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (43 мг, количественный выход) в виде розового масла, которое использовали без дополнительной очистки. ВЭЖХ-МС (методика 7): МН+ m/z 400, ВУ 1,21 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 104

трет-Бутил-N-{1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}карбамат

Получали из промежуточного продукта 2 (2,4 г, 11,1 ммоль) и 2-(трет-бутоксикарбониламино)-2-(4-метилциклогексил)уксусной кислоты (3,6 г, 13,26 ммоль) по методике, аналогичной использованной для получения промежуточного продукта 49, искомое соединение (4,3 г, 69%) получали в виде белого твердого вещества. δ_H (400 МГц, ДМСО- d_6) 10,39 (s, 1H), 10,06-9,84 (m, 1H), 7,48-7,21 (m, 2H), 7,08 (td, J 8,8, 8,2, 1,9 Гц, 1H), 6,88 (m, 1H), 4,15-3,95 (m, 2H), 3,95-3,66 (m, 3H), 1,98-1,43 (m, 9H), 1,38 (s, 14H), 1,01-0,65 (m, 3H). ВЭЖХ-МС (методика 7): [M+2H-tBu]+ m/z 416, ВУ 2,40 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 105

2-Амино-2-(4-метилциклогексил)-N-(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)ацетамид

Получали из промежуточного продукта 104 (2,11 г, 4,5 ммоль) по методике, аналогичной использованной для получения промежуточного продукта 50, 5
искомое соединение (1,53 г, 92%) получали в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ-МС (методика 7): МН⁺ m/z 372, ВУ 1,11 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 106

трет-Бутил-N-[(1S)-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-({2-оксо-1-[2-10
(триметилсилил)этоксиметил]спиро[пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил}амино)этил]карбамат (транс-изомер)

Получали из промежуточного продукта 57 (2,7 г, 7,74 ммоль) и промежуточного продукта 48 (2 г, 7,37 ммоль) по методике, аналогичной использованной для получения промежуточного продукта 49, 15
искомое соединение (4,2 г, 95%) получали в виде белого твердого вещества. δ_H (300 МГц, ДМСО-d₆) 10,41 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 6,96 (d, J 9,2 Гц, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,85 (t, J 8,5 Гц, 2H), 3,50 (t, J 7,8 Гц, 2H), 2,00 (s, 1H), 1,90-1,43 (m, 9H), 1,38 (m, 9H), 1,18 (m, 4H), 0,85 (m, 8H), -0,09 (s, 9H). ВЭЖХ-МС (методика 6): МН⁺ m/z 603, ВУ 1,55 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 107

(2S)-2-Амино-2-(4-метилциклогексил)-N-{2-оксо-1-[2-20
(триметилсилил)этоксиметил]спиро[пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил}ацетамидгидрохлорид (транс-изомер)

К раствору промежуточного продукта 106 (4,2 г, 7,0 ммоль) в метаноле (50 25
мл) при 20°C добавляли HCl (4М раствор в 1,4-диоксане, 17 мл, 68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч, затем концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (3,74 г, 100%) в виде светло-розового твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. δ_H (300 МГц, ДМСО-d₆) 11,19 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,40 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 5,19-5,02 (m, 2H), 4,08-3,97 (m, 2H), 3,96-3,79 (m, 3H), 3,61-3,41 (m, 2H), 1,90-1,55 (m, 8H), 30
1,32-0,97 (m, 3H), 0,96-0,75 (m, 8H), -0,08 (s, 9H). ВЭЖХ-МС (методика 6): МН⁺ m/z 503, ВУ 1,32 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 108

3-Этил-N-[(1S)-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-(2-оксо-1-[2-(триметилсилил)этоксиметил]спиро[пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил}амино)этил]изоксазол-4-карбоксамид (транс-изомер)

- 5 Получали из промежуточного продукта 107 (2,57 г, 4,77 ммоль) и 3-этилизоксазол-4-карбоновой кислоты (850 мг, 5,72 ммоль) в соответствии с методикой А и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима 0-100% этилацетата в гексанах, искомое соединение (2,70 г, 91%) получали в виде почти белого твердого вещества. δ_{H}
- 10 (300 МГц, ДМСО- d_6) 10,68 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,50 (d, J 0,7 Гц, 1H), 8,40 (d, J 7,9 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 5,11-5,04 (m, 2H), 4,54 (m, 1H), 4,15-3,99 (m, 2H), 3,90-3,77 (m, 2H), 3,55-3,43 (m, 2H), 3,20-3,12 (m, 2H), 2,80-2,74 (m, 2H), 1,90-1,49 (m, 9H), 1,27-1,06 (m, 6H), 0,95-0,73 (m, 5H), -0,11 (s, 9H). ВЭЖХ-МС (методика 7): МН⁺ m/z 626, ВУ 1,65 мин.

15 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 109

2-Этил-N-[(1S)-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-(2-оксо-1-[2-(триметилсилил)этоксиметил]спиро[пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил}амино)этил]пиразол-3-карбоксамид (транс-изомер)

- 20 Получали из промежуточного продукта 107 (2,56 г, 4,75 ммоль) и 1-этил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (840 мг, 5,69 ммоль) в соответствии с методикой А и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима 0-100% этилацетата в гексанах, искомое соединение (2,73 г, 92%) получали в виде почти белого твердого вещества. δ_{H}
- 25 (300 МГц, ДМСО- d_6) 10,66 (s, 1H), 8,54-8,40 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,49 (d, J 2,0 Гц, 1H), 7,00 (d, J 2,0 Гц, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,50-4,38 (m, 2H), 4,06-3,94 (m, 1H), 3,90-3,79 (m, 2H), 3,49 (t, J 7,8 Гц, 2H), 1,90-1,51 (m, 10H), 1,35-1,24 (m, 5H), 0,92-0,78 (m, 9H), -0,11 (s, 9H). ВЭЖХ-МС (методика 6): МН⁺ m/z 625, ВУ 1,37 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 110

3-Циклопропил-N-[(1S)-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-({2-оксо-1-[2-(триметилсилил)этоксиметил]спиро[пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил}амино)этил]изоксазол-4-карбоксамид (транс-изомер)

5 Получали из промежуточного продукта 107 (100 мг, 0,19 ммоль) и 3-циклопропилизоксазол-4-карбоновой кислоты (36 мг, 0,22 ммоль) в соответствии с методикой А и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима 0-100% этилацетата в гексанах, искомое соединение (100 мг, 85%) получали в виде прозрачного масла, которое
10 использовали без дополнительной очистки. ВЭЖХ-МС (методика 7): МН⁺ m/z 638, ВУ 1,57 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 111 (МЕТОДИКА Е)

Циклобутил-N-[(1S)-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-({2-оксо-1-[2-(триметилсилил)этоксиметил]спиро[пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил}амино)этил]карбамат (транс-изомер)
15

Раствор промежуточного продукта 107 (100 мг, 0,19 ммоль) в ТГФ (5 мл) обрабатывали триэтиламино (38 мг, 0,37 ммоль) и пиридином (22 мг, 0,28 ммоль), затем медленно добавляли циклобутилхлорформиат (25 мг, 0,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 18 ч, затем разбавляли
20 водой и экстрагировали с помощью ДХМ, Объединенные органические слои пропускали через картридж для разделения фаз, содержащий гидрофобную фритту, и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное желтое масло очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима 0-100% этилацетата в гексанах и получали искомое
25 соединение (120 мг, выход выше количественного) в виде прозрачного масла, которое использовали без дополнительной очистки. ВЭЖХ-МС (методика 7): МН⁺ m/z 601, ВУ 1,61 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 112

N-[(1S)-1-(4-Метилциклогексил)-2-оксо-2-({2-оксо-1-[2-(триметилсилил)этоксиметил]спиро[пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил}амино)этил]-2-(3,3,3-трифторпропил)пиразол-3-карбоксамид (транс-изомер)

Получали из промежуточного продукта 107 (40 мг, 0,074 ммоль) и 1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (19,5 мг, 0,089 ммоль) в соответствии с методикой А и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима 0-100% этилацетата в гексанах, искомое соединение (50 мг, 97%) получали в виде прозрачного масла. ВЭЖХ-МС (методика 6): МН⁺ m/z 693, ВУ 1,44 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 113

3-Циклобутил-N-[(1S)-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-({2-оксо-1-[2-(триметилсилил)этоксиметил]спиро[пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил}амино)этил]изоксазол-4-карбоксамид (транс-изомер)

Получали из промежуточного продукта 107 (40 мг, 0,074 ммоль) и 3-циклобутилизоксазол-4-карбоновой кислоты (15 мг, 0,089 ммоль) в соответствии с методикой А и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима 0-100% этилацетата в гексанах, искомое соединение (45 мг, 93%) получали в виде прозрачного масла. ВЭЖХ-МС (методика 7): МН⁺ m/z 652, ВУ 1,59 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 114

2-[(6-Хлорпирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)метокси]этил(триметил)силан

К раствору 6-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (10,0 г, 65,5 ммоль) в MeOH (100 мл) при 0°C добавляли NaNH (1,89 г, 78,6 ммоль). При 0°C по каплям добавляли СЭМ-Cl (13,9 мл, 78,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем выливали на лед и экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои разделяли, промывали водой (100 мл) и рассолом (50 мл), затем сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (0-5% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (16,0 г, 86%) в виде бледно-желтого масла. δ_H (400 МГц, DMSO-d₆) -0,12 (s, 9H), 0,79-0,85 (m, 2H), 3,47-3,52 (m, 2H), 5,57 (s, 2H), 6,58 (d,

J 3,42 Гц, 1H), 7,18 (d, J 7,83 Гц, 1H), 7,66 (d, J 3,42 Гц, 1H), 8,04 (d, J 8,31 Гц, 1H). ВЭЖХ-МС (методика 6): МН⁺ m/z 683,9, ВУ 2,44 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 115

3,3-Дибром-6-хлор-1-[2-(триметилсилил)этоксиметил]пирроло[2,3-

5 b]пиридин-2-он

К раствору пиридинийтрибромиды (3,39 г, 10,6 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) при комнатной температуре добавляли раствор промежуточного продукта 114 (1,00 г, 3,54 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин, затем разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали с помощью
10 EtOAc (3×250 мл). Объединенные органические слои разделяли, промывали водой (250 мл) и рассолом (250 мл), затем сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (0-5% EtOAc в гексанах) и получали искомое
15 соединение (1,2 г, 74%) в виде красного масла. δ_H (400 МГц, ДМСО-d₆) -0,08 (s, 9H), 0,83-0,91 (m, 2H), 3,62 (t, J 8,07 Гц, 2H), 5,14 (s, 2H), 7,40 (d, J 7,83 Гц, 1H), 8,20 (d, J 8,31 Гц, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 116

6-Хлор-1-[2-(триметилсилил)этоксиметил]-3H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-он

К раствору промежуточного продукта 115 (15,0 г, 32,8 ммоль) в ТГФ (150
20 мл) и воде (50 мл) добавляли Zn (10,7 г, 164 ммоль), затем при 0°C добавляли NH₄Cl (8,79 г, 164 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем фильтровали через слой целита. Фильтрат разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл).
Объединенные органические слои разделяли, промывали водой (100 мл),
25 рассолом (100 мл), затем сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (0-20% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (6,00 г, 61%) в виде
бесцветного масла. δ_H (400 МГц, ДМСО-d₆) -0,05 (s, 9H), 0,83-0,91 (m, 2H), 3,57-3,81 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 7,15 (d, J 7,34 Гц, 1H), 7,69 (d, J 7,82 Гц,
30 1H). ВЭЖХ-МС (методика 6): МН⁺ m/z 296,9, ВУ 2,23 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 117

6-Хлор-1-[2-(триметилсилил)этоксиметил]спиро[пирроло[2,3-b]пиридин-3,4'-тетрагидропиран]-2-он

К раствору промежуточного продукта 116 (6,00 г, 20,1 ммоль) в MeOH (120
5 мл) добавляли Cs₂CO₃ (26,2 г, 80,3 ммоль), затем добавляли 1-бром-2-(2-
бромэтокси)этан (6,17 мл, 40,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при
комнатной температуре в течение 16 ч, затем разбавляли водой (50 мл) и
экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои
10 разделяли, промывали водой (100 мл) и рассолом (100 мл), затем сушили над
безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток
очищали с помощью колоночной хроматографии (0-20% EtOAc в гексанах) и
получали искомое соединение (4,00 г, 45%) в виде красного твердого вещества.
δ_H (400 МГц, ДМСО-d₆) -0,02 (s, 9H), 0,83-0,92 (m, 2H), 1,75-1,85 (m, 4H) 3,58 (t,
J 7,91 Гц, 2H) 3,75-3,87 (m, 2H), 3,96-4,06 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 7,19 (d, J 7,53 Гц,
15 1H), 8,09 (d, J 7,78 Гц, 1H). ВЭЖХ-МС (методика 6): [(M-100)+H]⁺ m/z 269,0, ВУ
3,28 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 118

N-[1-Циклооктил-2-оксо-2-(2-оксо-1-[2-
(триметилсилил)этоксиметил]спиро[пирроло[2,3-b]-пиридин-3,4'-
20 тетрагидропиран]-6-ил)амино)этил]-2-метилпиразол-3-карбоксамид

К раствору промежуточного продукта 117 (0,10 г, 0,27 ммоль) в трет-
бутаноле (5 мл) добавляли промежуточный продукт 85 (0,08 г, 0,27 ммоль) и
K₂CO₃ (0,075 г, 0,54 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение
10 мин, затем добавляли Pd₂(dba)₃ (0,02 г, 0,03 ммоль) и XPhos (0,01 г, 0,03
25 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч, затем
разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и фильтровали через слой целита.
Органический слой промывали водой (2×50 мл). Органический слой отделяли,
сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный
остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (40-50% этилацетат в
30 гексане) и получали искомое соединение (0,11 г, 50%) в виде светло-желтого
твердого вещества. δ_H (400 МГц, ДМСО-d₆) -0,10 (s, 9H), 0,83-0,89 (m, 2H), 1,21-
1,26 (m, 2H), 1,37-1,56 (m, 9H), 1,62-1,72 (m, 5H), 1,77-1,86 (m, 2H), 2,15-2,18 (m,

1H), 3,57 (t, J 8,07 Гц, 2H), 3,79-3,88 (m, 2H), 3,96-4,00 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,61-4,70 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 7,02 (d, J 1,96 Гц, 1H), 7,46 (d, J 2,45 Гц, 1H), 7,82 (d, J 8,31 Гц, 1H), 8,03 (d, J 7,82 Гц, 1H), 8,46 (d, J 8,80 Гц, 1H), 10,68 (s, 1H). ВЭЖХ-МС (методика 6): МН⁺ m/z 625,8, ВУ 2,44 мин.

5 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 119

6-Бром-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1,2-дигидроспиро[индол-3,4'-оксан]-2-он

При перемешивании к раствору 6-бром-1,2-дигидроспиро[индол-3,4'-оксан]-2-она (10 г, 35,4 ммоль) в смеси ТГФ (150 мл) и MeOH (150 мл),
10 предварительно охлажденной до -5°C, порциями добавляли гидрид натрия (60%, 1,7 г, 42,5 ммоль). Перемешивание продолжали при 0°C в течение еще 30 мин, затем по каплям добавляли СЭМ-Cl (3,9 мл, 22,4 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и ее перемешивали в течение ночи, затем выливали в воду со льдом (600 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×300
15 мл). Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (300 мл) и рассолом (2×200 мл), затем сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием в качестве элюента 0-100% EtOAc в гептане и получали искомое соединение (11,84 г, 81%)
20 в виде белого твердого вещества. δ_H (500 МГц, ДМСО-d₆) 7,62 (d, J 8,0 Гц, 1H), 7,39 (d, J 1,8 Гц, 1H), 7,35 (dd, J 8,0, 1,8 Гц, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,12 (ddd, J 11,7, 8,3, 3,5 Гц, 2H), 3,99-3,81 (m, 2H), 3,61-3,54 (m, 2H), 1,87 (ddd, J 12,5, 8,3, 4,0 Гц, 2H), 1,83-1,75 (m, 2H), 0,92 (t, J 7,9 Гц, 2H), 0,00 (s, 9H). ВЭЖХ-МС (методика 5): МН⁺ m/z 294, ВУ 2,17 мин.

25 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 120

2-Оксо-1-[2-(триметилсилил)этоксиметил]спиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-карбоновая кислота

При перемешивании к раствору промежуточного продукта 119 (1,00 г, 2,425 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл), предварительно охлажденном в атмосфере
30 азота до -78°C, по каплям добавляли 2,5М раствор н-бутиллития (0,98 мл, 2,45 ммоль). Температуру поддерживали равной -78°C в течение 30 мин, затем порциями добавляли диоксид углерода (~4,0 г, в виде гранул твердого диоксида углерода). Перемешивание продолжали при -78°C в течение еще 20 мин.

Реакцию останавливали насыщенным водным раствором хлорида аммония (2 мл) и водой (1 мл), затем смеси давали нагреться до комнатной температуры и ее разбавляли водой (20 мл) и рассолом (20 мл). Реакционную смесь (pH 8) экстрагировали этилацетатом (30 мл) и водную фазу отбрасывали.

- 5 Органическую фазу экстрагировали 1М водным раствором гидроксида натрия (2×20 мл). Основные водные экстракты объединяли (pH 12) и значение pH устанавливали равным 4 с помощью 12М раствора хлористоводородной кислоты, затем равным 1-2 с помощью 1М раствора хлористоводородной кислоты. Кислую водную фазу экстрагировали с помощью ДХМ (3×20 мл).
- 10 Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме и получали искомое соединение (230 мг, 24%) в виде бледно-оранжевого твердого вещества. δ_H (250 МГц, ДМСО- d_6) 7,71 (s, 2H), 7,59 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,06 (ddd, J 11,6, 8,1, 3,7 Гц, 2H), 3,89-3,79 (m, 2H), 3,50 (t, J 7,7 Гц, 2H), 1,87-1,67 (m, 4H), 0,84 (t, J 8,1 Гц, 2H), -
- 15 0,09 (s, 9H). ВЭЖХ-МС (методика 5): $[M-H]^+$ m/z 376, ВУ 1,90 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 121

N-{1-Циклооктил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}-2-оксо-1-[2-(триметилсилил)этоксиметил]спиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-карбоксамид

- 20 Получали из промежуточного продукта 35 (50 мг, 0,13 ммоль) и промежуточного продукта 120 (54 мг, 0,14 ммоль) в соответствии с методикой А и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима метанола в дихлорметане (1-10%), искомое соединение (73 мг, 75%) получали в виде прозрачного стеклообразного вещества. δ_H (250 МГц, ДМСО- d_6) 10,38 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 8,52 (d, J 8,6 Гц, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,43 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,38 (d, J 1,8 Гц, 1H), 7,13 (dd, J 8,2, 1,8 Гц, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,51 (t, J 9,0 Гц, 1H), 4,11-3,96 (m, 4H), 3,85 (d, J 12,0 Гц, 4H), 3,51 (t, J 7,9 Гц, 2H), 2,27-2,12 (m, 1H), 1,82-1,36 (m, 22H), 0,84 (dd, J 8,5, 7,3 Гц, 2H), -
- 25 0,11 (s, 9H). ВЭЖХ-МС (методика 5): $[M-H]^+$ m/z 743, ВУ 2,16 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 122

2-Метил-N-{1-(4-метилциклогексиден)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}пиразол-3-карбоксамид

Получали из промежуточного продукта 2 (70 мг, 0,3 ммоль) и промежуточного продукта 75 (78 мг, 0,3 ммоль) в соответствии с методикой Г и очищали с помощью препаративной хроматографии (методика 8), искомое соединение (21,5 мг, 15%) получали в виде белого твердого вещества. СЭЖХ-МС (методика 28): $[M-H]^+$ m/z 478, ВУ 1,28 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 123

6-Амино-5-фторспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-2-он

Суспензию промежуточного продукта 2 (400 мг, 1,83 ммоль) в ТГФ (10 мл) обрабатывали 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дiazониабицикло[2.2.2]октан-бис(тетрафторборатом) (700 мг, 1,98 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 20°C в течение 24 ч, затем разбавляли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (40 мл). Добавляли дополнительное количество твердого $NaHCO_3$ до обеспечения значения pH, равного 8,5. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×70 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (50 мл) и сушили над $MgSO_4$, затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (методика 8) и после сушки вымораживанием получали искомое соединение (22 мг, 5%) в виде белого твердого вещества. δ_H (250 МГц, $DMCO-d_6$) 10,13 (s, 1H), 7,19 (d, J 11,2 Гц, 1H), 6,32 (d, J 7,8 Гц, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,98 (ddd, J 11,3, 7,3, 3,7 Гц, 2H), 3,76 (ddd, J 11,2, 7,1, 3,8 Гц, 2H), 1,69 (ddd, J 13,5, 7,1, 3,7 Гц, 2H), 1,58 (ddd, J 13,5, 7,3, 3,8 Гц, 2H). ВЭЖХ-МС (методика 6): MH^+ m/z 237, ВУ 0,81 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 124

трет-Бутил-7-нитро-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-b]индол-2-карбоксилат

Ди-трет-бутилдикарбонат (1,11 г, 5,09 ммоль) при перемешивании при 20°C добавляли к суспензии 7-нитро-2,3,4,9-тетрагидро-1H-бета-карболина (1 г, 4,6 ммоль) в трет-бутаноле (46 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Летучие вещества удаляли в вакууме, затем остаток суспендировали в трет-бутилметиловом эфире (20 мл) и обрабатывали ультразвуком. Твердые вещества

собирали фильтрованием и промывали трет-бутилметиловым эфиром (3×10 мл). Фильтрат концентрировали, затем описанную выше процедуру повторяли и получали вторую порцию твердого вещества. Объединенные твердые вещества сушили в вакууме и получали искомое соединение (1,37 г, 93%) в виде ярко-желтого твердого вещества. δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 11,69 (br s, 1H), 8,27 (d, J 2,0 Гц, 1H), 7,88 (dd, J 8,8, 2,1 Гц, 1H), 7,57 (d, J 8,7 Гц, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,68 (t, J 5,7 Гц, 2H), 2,74 (t, J 5,5 Гц, 2H), 1,44 (s, 9H). ВЭЖХ-МС (методика 7): M^+H m/z 318, ВУ 2,01 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 125

- 10 трет-Бутил-6-нитро-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-карбоксилат
1-Бромпирролидин-2,5-дион (400 мг, 2,25 ммоль) при перемешивании в атмосфере азота при 0°C в течение 10 мин порциями добавляли к суспензии промежуточного продукта 124 (680 мг, 2,12 ммоль) в смеси ТГФ-уксусная кислота-вода состава 1:1:1 (36 мл). Смеси в течение 2,5 ч давали нагреться
15 примерно до 20°C, затем реакцию останавливали насыщенным водным раствором карбоната натрия (рН 10). Полученное вещество экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором карбоната натрия (30 мл) и рассолом (30 мл), затем сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме.
20 Полученное оранжевое смолообразное вещество разделяли с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима этилацетата в гептане (0-80%) и получали искомое соединение (679 мг, 93%) в виде бледно-желтого порошкообразного вещества. δ_{H} (250 МГц, ДМСО- d_6 , 353K) 10,65 (br s, 1H), 7,88 (dd, J 8,2, 2,2 Гц, 1H), 7,60 (d, J 2,1 Гц, 1H), 7,48 (d, J 8,2 Гц, 1H), 3,78-3,59 (m, 2H), 3,59 (d, J 11,3 Гц, 1H), 3,53 (d, J 11,1 Гц, 1H), 2,36-2,08 (m, 2H), 1,45 (s, 9H). ВЭЖХ-МС (методика 7): MNa^+ m/z 356, ВУ 1,83 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 126

- трет-Бутил-6-амино-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-карбоксилат
Суспензию промежуточного продукта 125 (679 мг, 2,04 ммоль) и 10%
30 палладий на угле (влажность 50%, 200 мг, 0,09 ммоль) в этаноле (16 мл) перемешивали в атмосфере водорода в течение 4 ч. Твердые вещества удаляли фильтрованием через слой кизельгура, промывая этанолом (4×20 мл), и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученное розовато-красное твердое вещество

разделяли с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима этилацетата в гептане (20-100%), и получали искомое соединение (633 мг, 97%) в виде светлого желтовато-коричневого порошкообразного вещества. δ_{H} (250 МГц, ДМСО- d_6 , 353К) 9,93 (br s, 1H), 6,87-6,76 (m, 1H), 6,23-6,14 (m, 2H), 4,88 (br s, 2H), 3,71-3,49 (m, 2H), 3,45 (d, J 10,8 Гц, 1H), 3,33 (d, J 10,8 Гц, 1H), 2,12 (ddd, J 12,5, 7,9, 6,5 Гц, 1H), 2,03-1,88 (m, 1H), 1,43 (s, 9H). ВЭЖХ-МС (методика 7): MNa^+ m/z 326, ВУ 1,64 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 127

трет-Бутил-6-(2-циклооктил-2-[(3-метилизоксазол-4-карбонил)амино]ацетил}амино)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-карбоксилат

ГАТУ (143 мг, 0,38 ммоль) добавляли к смеси промежуточного продукта 126 (100 мг, 0,31 ммоль) и промежуточного продукта 41 (104 мг, 0,35 ммоль) в безводном MeOH (1,6 мл). Смесь перемешивали в атмосфере азота при 20°C в течение 16 ч, затем реакцию останавливали насыщенным водным раствором карбоната натрия (20 мл). Полученное вещество экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (20 мл) и рассолом (2×20 мл), затем сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное вязкое оранжевое масло разделяли с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима этилацетата в гептане (0-100%) и после сушки вымораживанием получали искомое соединение (89,8 мг, 47%) в виде почти белого порошкообразного вещества. δ_{H} (250 МГц, ДМСО- d_6 , 353К) 10,23 (br s, 1H), 9,91 (br s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,07 (d, J 8,7 Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,17-7,07 (m, 2H), 4,50 (t, J 8,3 Гц, 1H), 3,73-3,54 (m, 2H), 3,50 (d, J 10,9 Гц, 1H), 3,41 (d, J 10,8 Гц, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,20-1,96 (m, 3H), 1,79-1,35 (m, 23H). СЭЖХ-МС (методика 1): MH^+ m/z 580, ВУ 3,74 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 128

2-Циклооктил-2-[(2-метилпиразол-3-карбонил)амино]уксусная кислота

Водный раствор гидроксида лития (2М, 2,6 мл, 5,2 ммоль) при перемешивании добавляли к раствору промежуточного продукта 12 (1,45 г, 4,29 ммоль) в смеси ТГФ/MeOH состава 1:1 (17,2 мл). Смесь перемешивали на воздухе при 20°C в течение 16 ч. Летучие вещества удаляли в вакууме и остаток

разбавляли водой (20 мл), затем промывали трет-бутилметилловым эфиром (2×20 мл). Объединенные органические промывочные растворы экстрагировали водным раствором гидроксида натрия (20 мл). Объединенные щелочные водные фазы обрабатывали 3М водным раствором хлористоводородной кислоты (рН 1) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (20 мл) и сушили над сульфатом магния, затем фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (1,48 г, 91%) в виде белого порошкообразного вещества. δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 12,69 (br s, 1H), 8,42 (d, J 8,6 Гц, 1H), 7,45 (d, J 2,0 Гц, 1H), 7,01 (d, J 2,1 Гц, 1H), 4,33 (dd, J 8,5, 7,3 Гц, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,19-2,06 (m, 1H), 1,75-1,27 (m, 14H). ВЭЖХ-МС (методика 5): MH^+ m/z 294, ВУ 1,71 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 129

трет-Бутил-6-(трет-бутоксикарбониламино)-2-оксоиндолин-1-карбоксилат
Ди-трет-бутилдикарбонат (33,5 г, 153 ммоль) при перемешивании в атмосфере азота при 20°C порциями добавляли к суспензии 6-амино-1,3-дигидро-2H-индол-2-она (9,1 г, 61,4 ммоль) и гидрокарбоната натрия (18,1 г, 215 ммоль) в ТГФ (120 мл). Смесь нагревали при 70°C в течение 3,5 ч. Добавляли дополнительную порцию ди-трет-бутилдикарбоната (6,8 г, 31,2 ммоль) и нагревание продолжали при 70°C в течение 1,5 ч. Добавляли дополнительную порцию ди-трет-бутилдикарбоната (6,8 г, 31,2 ммоль) и нагревание продолжали при 70°C в течение 5 ч. После охлаждения до КТ смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и твердые вещества удаляли фильтрованием через слой кизельгура, промывая этилацетатом (2×100 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме. Полученное темно-красное смолообразное вещество разделяли с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима этилацетата в гептане (0-35%), затем растирали со смесью этилацетат/гептан состава 4:1 и получали искомое соединение (16,23 г, 76%) в виде желтовато-коричневого порошкообразного вещества. δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 9,42 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,17-7,08 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,57 (s, 9H), 1,47 (s, 9H). ВЭЖХ-МС (методика 5): MNa^+ m/z 371, ВУ 1,94 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 130

Этил-(2S)-2-(2-этокси-2-оксоэтокси)пропаноат

Этил-(2S)-2-гидроксипропаноат (4,8 мл, 42,0 ммоль) при перемешивании добавляли к суспензии карбоната калия (5,81 г, 42,0 ммоль) в безводном MeOH (42 мл). Суспензию перемешивали в атмосфере азота при 20°C в течение 20 мин, затем добавляли этилбромацетат (4,7 мл, 42,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 20°C в течение 64 ч, затем разбавляли трет-бутилметилловым эфиром (50 мл). Твердые вещества удаляли фильтрованием и промывали трет-бутилметилловым эфиром (2×50 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме. Полученное оранжевое масло разделяли путем перегонки в аппарате Кугельрора (160-210°C, 18 мбар) и получали искомое соединение (4,57 г, 27%) в виде бесцветного масла. δ_{H} (500 МГц, CDCl₃) 4,27 (d, J 16,5 Гц, 1H), 4,25-4,17 (m, 4H), 4,14 (q, J 6,9 Гц, 1H), 4,07 (d, J 16,5 Гц, 1H), 1,48 (d, J 6,9 Гц, 3H), 1,31-1,25 (m, 6H).

15 ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 131

(2S)-2-(2-Гидроксиэтокси)пропан-1-ол

Раствор алюмогидрида лития в диэтиловом эфире (4M, 7,3 мл, 29,2 ммоль) при перемешивании в атмосфере азота при 0°C по каплям добавляли к раствору промежуточного продукта 130 (4,57 г, 22,4 ммоль) в безводном ТГФ (45 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем при 20°C в течение 16 ч. Реакцию осторожно останавливали путем проводимого по каплям добавление воды (0,55 мл), затем 2M водного раствора гидроксида натрия (1,32 мл), затем воды (1,64 мл). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем разбавляли ацетоном (50 мл) и фильтровали через слой кизельгура. Остатки промывали ацетоном (2×50 мл) и фильтрат концентрировали в вакууме. Желтовато-коричневое масло разделяли путем перегонки в аппарате Кугельрора (90-120°C, <1 мбар) и получали искомое соединение (818 мг, 22%) в виде бесцветного свободнотекучего масла. δ_{H} (500 МГц, CDCl₃) 3,77-3,69 (m, 3H), 3,64-3,57 (m, 2H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,25 (br s, 2H), 1,12 (d, J 6,2 Гц, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 132

(2S)-1-Йод-2-(2-йодэтокси)пропан

Йод (8,64 г, 34,0 ммоль) при перемешивании в атмосфере азота при 20°C порциями добавляли к раствору трифенилфосфина (7,14 г, 27,2 ммоль) и 1Н-имидазола (1,85 г, 27,2 ммоль) в смеси диэтиловый эфир/ацетонитрил состава 3:1 (54 мл). После перемешивания при 20°C в течение 30 мин медленно добавляли раствор промежуточного продукта 131 (0,82 г, 6,81 ммоль) в диэтиловом эфире (3 мл), затем промывали диэтиловым эфиром (2 мл).

Реакционную смесь перемешивали в темноте при 20°C в течение 22 ч.

Суспензию разбавляли трет-бутилметилловым эфиром (50 мл) и фильтровали через слой кизельгура, тщательно промывая трет-бутилметилловым эфиром (4×30 мл). Фильтрат фильтровали через второй слой кизельгура, тщательно промывая трет-бутилметилловым эфиром (2×30 мл), затем концентрировали в вакууме.

Полученное темно-красное вязкое масло разделяли с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима этилацетата в гептане (0-5%) и получали искомое соединение (1,44 г, 59%) в виде желтовато-коричневого свободнотекучего масла. δ_{H} (500 МГц, CDCl_3) 3,81-3,69 (m, 2H), 3,54-3,44 (m, 1H), 3,30-3,22 (m, 3H), 3,20 (dd, J 10,3, 5,7 Гц, 1H), 1,29 (d, J 6,1 Гц, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 133

трет-Бутил-(2'S,3S)-6-(трет-бутоксикарбониламино)-2'-метил-2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-1-карбоксилат

При перемешивании раствор промежуточного продукта 129 (600 мг, 1,72 ммоль) и промежуточного продукта 132 (640 мг, 1,26 ммоль) в безводном MeOH (11,5 мл) при обработке ультразвуком продували потоком азота в течение 5 мин.

Раствор охлаждали в атмосфере азота до -10°C, затем в течение 10 мин порциями добавляли карбонат цезия (2,24 г, 6,89 ммоль). Суспензии давали медленно нагреться до 20°C и ее перемешивали в течение всего 16 ч. Реакцию останавливали путем медленного добавления уксусной кислоты (0,31 мл) и смесь перемешивали при 20°C в течение 5 мин. Суспензию разбавляли водой (50 мл) и перемешивали при 20°C в течение 5 мин, затем твердые вещества собирали фильтрованием. Твердые вещества промывали водой (2×25 мл), затем растворяли в этилацетате (30 мл). Органический фильтрат собирали и остатки

промывали этилацетатом (2×20 мл). Объединенный органический фильтрат фильтровали через гидрофобную фильтровальную бумагу и концентрировали в вакууме. Полученное оранжевое смолообразное вещество разделяли путем последовательного проведения колоночной флэш-хроматографии с

- 5 использованием градиентного режима этилацетата в гептане (0-30%), затем препаративной ВЭЖХ (методика 31) и получали искомое соединение (86,5 мг, 16%) в виде белого порошкообразного вещества. δ_H (500 МГц, ДМСО- d_6) 9,49 (s, 1H), 8,14 (d, J 1,6 Гц, 1H), 7,74 (d, J 8,4 Гц, 1H), 7,16 (dd, J 8,3, 1,8 Гц, 1H), 4,04-3,83 (m, 3H), 1,90 (td, J 13,1, 5,8 Гц, 1H), 1,62-1,54 (наблюдающийся m, 1H), 1,58
10 (s, 9H), 1,50-1,44 (наблюдающийся m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,40 (d, J 12,7 Гц, 1H), 1,10 (d, J 6,0 Гц, 3H). СЭЖХ-МС (методика 1): $[M+2H-BOC]^+$ m/z 333, ВУ 4,01 мин. Хиральная НЖХ (методика 13, Lux C4, 25 см, 20% MeOH-80% диоксида углерода, 4 мл/мин): ВУ 1,61 мин (98%).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 134

- 15 трет-Бутил-(2'S,3R)-6-(трет-бутоксикарбониламино)-2'-метил-2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-1-карбоксилат

- При перемешивании раствор промежуточного продукта 129 (600 мг, 1,72 ммоль) и промежуточного продукта 132 (640 мг, 1,26 ммоль) в безводном MeOH (11,5 мл) при обработке ультразвуком продували потоком азота в течение 5 мин.
20 Раствор охлаждали в атмосфере азота до -10°C, затем в течение 10 мин порциями добавляли карбонат цезия (2,24 г, 6,89 ммоль). Суспензии давали медленно нагреться до 20°C и ее перемешивали в течение всего 16 ч. Реакцию останавливали путем медленного добавления уксусной кислоты (0,31 мл) и смесь перемешивали при 20°C в течение 5 мин. Суспензию разбавляли водой (50
25 мл) и перемешивали при 20°C в течение 5 мин, затем твердые вещества собирали фильтрованием. Твердые вещества промывали водой (2×25 мл), затем растворяли в этилацетате (30 мл). Органический фильтрат собирали и остатки промывали этилацетатом (2×20 мл). Объединенный органический фильтрат фильтровали через гидрофобную фильтровальную бумагу и концентрировали в
30 вакууме. Полученное оранжевое смолообразное вещество разделяли путем последовательного проведения колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима этилацетата в гептане (0-30%), затем препаративной ВЭЖХ (методика 31) и получали искомое соединение (166 мг,

30%) в виде почти белого порошкообразного вещества. δ_H (500 МГц, ДМСО- d_6) 9,46 (s, 1H), 8,11-7,99 (m, 1H), 7,23 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,15 (dd, J 8,2, 1,8 Гц, 1H), 4,17-4,00 (m, 2H), 3,77 (dd, J 11,4, 4,5 Гц, 1H), 1,86 (td, J 13,5, 5,1 Гц, 1H), 1,71 (d, J 13,6 Гц, 1H), 1,64 (d, J 13,1 Гц, 1H), 1,58 (s, 9H), 1,52 (dd, J 13,7, 11,3 Гц, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,08 (d, J 6,2 Гц, 3H). СЭЖХ-МС (методика 1): $[M+2H-BOC]^+$ m/z 333, ВУ 4,06 мин. Хиральная НЖХ (методика 13, Lux C4, 25 см, 15% MeOH-85% диоксида углерода, 4 мл/мин): ВУ 2,18 мин (98%).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 135

(2'S,3R)-6-Амино-2'-метилспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-2-он

Трифторуксусную кислоту (0,57 мл, 7,40 ммоль) при перемешивании добавляли к раствору промежуточного продукта 134 (160 мг, 0,37 ммоль) в ДХМ (1,9 мл). Смесь перемешивали на воздухе в течение 4 ч, затем разбавляли с помощью ДХМ (4 мл) и реакцию останавливали насыщенным водным раствором карбоната натрия (3 мл) и водой (3 мл). Органическую фазу отделяли с использованием гидрофобной фритты и водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (2×6 мл). Органический фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (99 мг, 98%) в виде почти белого порошкообразного вещества. δ_H (500 МГц, ДМСО- d_6) 9,99 (s, 1H), 6,80 (d, J 7,9 Гц, 1H), 6,13 (dd, J 8,0, 2,0 Гц, 1H), 6,09 (d, J 1,9 Гц, 1H), 5,04 (br s, 2H), 4,24-4,09 (m, 2H), 3,70 (dd, J 11,3, 4,3 Гц, 1H), 1,78 (td, J 13,3, 5,1 Гц, 1H), 1,56-1,39 (m, 3H), 1,05 (d, J 6,2 Гц, 3H). СЭЖХ-МС (методика 1): MH^+ m/z 233, ВУ 1,00 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 136

(2'S,3S)-6-Амино-2'-метилспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-2-он

Трифторуксусную кислоту (0,29 мл, 3,76 ммоль) при перемешивании добавляли к раствору промежуточного продукта 133 (81 мг, 0,19 ммоль) в ДХМ (1 мл). Смесь перемешивали на воздухе при 20°C в течение 4 ч, затем разбавляли с помощью ДХМ (5 мл) и реакцию останавливали насыщенным водным раствором карбоната натрия (3 мл) и водой (3 мл). Органическую фазу отделяли с использованием гидрофобной фритты и водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (2×6 мл). Органический фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (44,9 мг, 97%) в виде почти белого порошкообразного вещества. δ_H (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,17 (s, 1H), 7,32 (d, J 8,1 Гц, 1H), 6,16 (d, J 2,1 Гц, 1H), 6,12 (dd, J 8,0, 2,1 Гц, 1H), 5,08 (br s, 2H), 3,96-3,81

(m, 3H), 1,84 (ddd, J 13,0, 11,2, 7,4 Гц, 1H), 1,57-1,48 (m, 1H), 1,30-1,24 (m, 1H), 1,21-1,16 (m, 1H), 1,09 (d, J 6,1 Гц, 3H). СЭЖХ-МС (методика 1): МН⁺ m/z 233, ВУ 1,00 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 137

5 Этил-(2R)-2-(2-этоксипропаноат

Этил-(2R)-2-гидроксипропаноат (4,8 мл, 42,01 ммоль) при перемешивании добавляли к суспензии карбоната калия (5,81 г, 42,0 ммоль) в безводном MeOH (42 мл). Суспензию перемешивали в атмосфере азота при 20°C в течение 20 мин, затем добавляли этилбромацетат (4,7 мл, 42,38 ммоль). Реакционную смесь 10 перемешивали в атмосфере азота при 20°C в течение 64 ч, затем разбавляли трет-бутилметилэфиром (50 мл). твердые вещества удаляли фильтрованием, промывая трет-бутилметилэфиром (2×50 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме. Полученное оранжевое масло разделяли путем перегонки в аппарате Кугельрора (130-185°C, 11 мбар) и получали искомое 15 соединение (4,26 г, 30%) в виде бесцветного масла. δ_H (500 МГц, CDCl₃) 4,27 (d, J 16,5 Гц, 1H), 4,25-4,17 (m, 4H), 4,14 (q, J 6,9 Гц, 1H), 4,07 (d, J 16,5 Гц, 1H), 1,47 (d, J 6,9 Гц, 3H), 1,31-1,26 (m, 6H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 138

(2R)-2-(2-Гидроксиэтоксипропан-1-ол

20 Раствор алюмогидрида лития в диэтиловом эфире (4М, 6,8 мл, 27,2 ммоль) при перемешивании в атмосфере азота при 0°C по каплям добавляли к раствору промежуточного продукта 137 (4,26 г, 20,8 ммоль) в безводном ТГФ (45 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и при 20°C в течение 16 ч. Реакцию 25 осторожно останавливали путем проводимого по каплям добавления воды (0,51 мл), затем 2М водного раствора гидроксида натрия (1,22 мл), затем воды (1,53 мл). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем разбавляли ацетоном (50 мл) и фильтровали через слой кизельгура. Остатки промывали ацетоном (2×50 мл) и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученное желтовато-коричневое масло разделяли путем перегонки в аппарате 30 Кугельрора (100-120°C, <1 мбар) и получали искомое соединение (904 мг, 29%) в виде бесцветного свободнотекучего масла. δ_H (500 МГц, CDCl₃) 3,78-3,67 (m, 3H), 3,67-3,38 (m, 6H), 1,10 (d, J 6,2 Гц, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 139

(2R)-1-Йод-2-(2-йодэтокси)пропан

Йод (9,55 г, 37,63 ммоль) при перемешивании в атмосфере азота при 20°C порциями добавляли к раствору трифенилфосфина (7,90 г, 30,12 ммоль) и 1H-имидазола (2,06 г, 30,26 ммоль) в смеси эфир/ацетонитрил состава 3:1 диэтиловый (60 мл). После перемешивания при 20°C в течение 30 мин медленно добавляли раствор промежуточного продукта 138 (0,90 г, 7,52 ммоль) в диэтиловом эфире (3 мл), затем промывали диэтиловым эфиром (2 мл).

Реакционную смесь перемешивали в темноте при 20°C в течение 22 ч.

Суспензию разбавляли трет-бутилметилловым эфиром (50 мл) и фильтровали через слой кизельгура, тщательно промывая трет-бутилметилловым эфиром (4×30 мл). Фильтрат фильтровали через второй слой кизельгура, тщательно промывая трет-бутилметилловым эфиром (2×30 мл), затем концентрировали в вакууме.

Полученное темно-красное вязкое масло разделяли с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима этилацетата в гептане (0-5%) и получали искомое соединение (1,32 г, 47%) в виде желтовато-коричневого свободнотекучего масла. δ_H (500 МГц, $CDCl_3$) 3,80-3,69 (m, 2H), 3,55-3,44 (m, 1H), 3,29-3,22 (m, 3H), 3,20 (dd, J 10,3, 5,7 Гц, 1H), 1,30 (d, J 6,1 Гц, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 140

трет-Бутил-(2'R,3S)-6-(трет-бутоксикарбониламино)-2'-метил-2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-1-карбоксилат

При перемешивании раствор промежуточного продукта 129 (600 мг, 1,72 ммоль) и промежуточного продукта 139 (640 мг, 1,38 ммоль) в безводном MeOH (11,5 мл) при обработке ультразвуком продували потоком азота в течение 5 мин.

Раствор охлаждали до -10°C в атмосфере азота и в течение 10 мин порциями добавляли карбонат цезия (2,24 г, 6,89 ммоль). Суспензии давали медленно нагреться до 20°C и ее перемешивали в течение всего 16 ч. Реакцию

останавливали путем медленного добавления уксусной кислоты (0,31 мл) и

смесь перемешивали при 20°C в течение 5 мин. Суспензию разбавляли водой (50 мл) и перемешивали при 20°C в течение 5 мин, затем твердые вещества собирали фильтрованием. Твердые вещества промывали водой (2×25 мл), затем растворяли в этилацетате (30 мл). Органический фильтрат собирали и остатки

промывали этилацетатом (2×20 мл). Объединенный органический фильтрат фильтровали через гидрофобную фильтровальную бумагу и концентрировали в вакууме. Полученное оранжевое смолообразное вещество разделяли путем

5 использованием градиентного режима этилацетата в гептане (0-30%), затем препаративной ВЭЖХ (методика 31), и получали искомое соединение (180 мг, 30%) в виде белого порошкообразного вещества. δ_H (500 МГц, ДМСО- d_6) 9,45 (s, 1H), 8,05 (d, J 1,2 Гц, 1H), 7,23 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,15 (dd, J 8,2, 1,8 Гц, 1H), 4,19-4,00 (m, 2H), 3,77 (dd, J 11,5, 4,4 Гц, 1H), 1,86 (td, J 13,4, 5,0 Гц, 1H), 1,71 (d, J 13,6 Гц, 1H), 1,64 (d, J 13,2 Гц, 1H), 1,58 (s, 9H), 1,52 (dd, J 13,7, 11,3 Гц, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,08 (d, J 6,2 Гц, 3H). СЭЖХ-МС (методика 1): $[M+2H-BOC]^+ m/z$ 333, ВУ 4,06 мин. Хиральная НЖХ (методика 13, Lux C4, 25 см, 15% MeOH-85% диоксида углерода, 4 мл/мин): ВУ 1,96 мин (99%).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 141

15 (2'R,3S)-6-Амино-2'-метилспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-2-он

Трифторуксусную кислоту (0,62 мл, 8,05 ммоль) при перемешивании добавляли к раствору промежуточного продукта 140 (175 мг, 0,41 ммоль) в ДХМ (2 мл). Смесь перемешивали на воздухе при 20°C в течение 4 ч, затем разбавляли с помощью ДХМ (4 мл) и реакцию останавливали насыщенным водным

20 раствором карбоната натрия (3 мл) и водой (3 мл). Органическую фазу отделяли с использованием гидрофобной фритты и водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (2×6 мл). Органический фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (104 мг, количественный выход) в виде почти белого порошкообразного вещества. δ_H (500 МГц, ДМСО- d_6) 9,99 (s, 1H), 6,80 (d, J 7,9 Гц, 1H), 6,13 (dd, J 7,9, 2,0 Гц, 1H), 6,09 (d, J 1,9 Гц, 1H), 5,04 (br s, 2H), 4,26-4,07 (m, 2H), 3,70 (dd, J 11,3, 4,3 Гц, 1H), 1,78 (td, J 13,3, 5,1 Гц, 1H), 1,56-1,40 (m, 3H), 1,05 (d, J 6,2 Гц, 3H). СЭЖХ-МС (методика 1): $MH^+ m/z$ 233, ВУ 1,00 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 142

30 Этил-2-циклогексил-3-оксо-3-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]пропаноат

К раствору промежуточного продукта 2 (390 мг, 1,79 ммоль) и литиевой соли 2-циклогексил-3-этокси-3-оксопропановой кислоты (398 мг, 1,86) в MeOH

(7 мл, 90,50 ммоль) добавляли ГАТУ (840 мг, 2,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 18 ч, затем подвергали распределению между EtOAc и водой. Органические слои объединяли, сушили и концентрировали в вакууме. Остаток разделяли с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима этилацетата в гексане (0-100%) и получали искомое соединение (623 мг, 84%). ВЭЖХ-МС (методика 7): МН⁺ m/z 415, ВУ 1,24 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 143

2-Циклогексил-3-оксо-3-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]пропановая кислота

Раствор LiOH (36 мг, 1,50 ммоль) в воде (5 мл, 277,55 ммоль) по каплям добавляли к раствору промежуточного продукта 142 (623 мг, 1,50 ммоль) в этаноле (10 мл, 172,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 72 ч, затем концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (580 мг, 100%) в виде литиевой соли. ВЭЖХ-МС (методика 7): МН⁺ m/z 387, ВУ 0,85 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 144

N-(2-Амино-3-фторфенил)-2-циклогексил-N'-(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)пропандиамид

К раствору 3-фторбензол-1,2-диамина (35 мг, 0,26 ммоль) и промежуточного продукта 143 (116 мг, 0,30 ммоль) в MeOH (2 мл, 25,90 ммоль) добавляли ГАТУ (124 мг, 0,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 40 ч, затем при 0°C добавляли воду. Полученный осадок собирали фильтрованием и получали искомое соединение (97 мг, 75%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. ВЭЖХ-МС (методика 7): МН⁺ m/z 495, ВУ 1,25 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 145

N-(2-Аминофенил)-2-циклогексил-N'-(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)пропандиамид

К раствору о-фенилендиамина (10 мг, 0,09 ммоль) и промежуточного продукта 165 (39 мг, 0,10 ммоль) в MeOH (1 мл, 12,90 ммоль) добавляли ГАТУ (45 мг, 0,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 18 ч, затем подвергали распределению между EtOAc и водой. Органические слои

отделяли и промывали рассолом, затем сушили и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (40 мг, 91%). ВЭЖХ-МС (методика 7): МН⁺ m/z 477, ВУ 1,18 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 146

5 Диэтил-2-(азокан-1-ил)пропандиоат

К раствору гептаметиленимина (2,25 мл, 17,70 ммоль) в ацетонитриле (40 мл, 763,00 ммоль) добавляли K₂CO₃ (4,90 г, 35,00 ммоль), затем раствор диэтил-2-бромпропандиоата (4,25 г, 17,80 ммоль) в ацетонитриле (40 мл, 763,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч, затем

10 концентрировали в вакууме. Остаток разделяли с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима этилацетата в гексане (0-50%) и получали искомое соединение (3,78 г, 78%) в виде бесцветного масла. δ_H (400 МГц, CDCl₃) 4,23 (q, J 7,1 Гц, 4H), 4,12 (s, 1H), 2,83 (t, J 5,4 Гц, 4H), 1,68-1,53 (m, 10H), 1,29 (t, J 7,1 Гц, 6H). ЖХ-МС (методика 7): МН⁺ m/z 272, ВУ 1,59
15 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 147

2-(Азокан-1-ил)-3-этокси-3-оксопропановая кислота

Раствор LiOH (22 мг, 0,92 ммоль) в воде (1 мл, 55,51 ммоль) по каплям добавляли к охлажденному (0°C) раствору промежуточного продукта 146 (250
20 мг, 0,92 ммоль) в EtOH (4 мл, 68,70 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали до 20°C и перемешивали в течение 4,5 ч, затем концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (225 мг, 100%) в виде литиевой соли. ЖХ-МС (методика 7): МН⁺ m/z 244, ВУ 0,85 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 148

25 Этил-2-(азокан-1-ил)-3-оксо-3-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]пропаноат

К раствору промежуточного продукта 2 (190 мг, 0,87 ммоль) и промежуточного продукта 147 (224 мг, 0,92 ммоль) в MeOH (4 мл, 51,70 ммоль) добавляли ГАТУ (410 мг, 1,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при
30 20°C в течение 18 ч, затем подвергали распределению между EtOAc и водой. Органические слои промывали рассолом, сушили и концентрировали в вакууме. Остаток разделяли с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима этилацетата в гексане (0-100%), и

получали искомое соединение (125 мг, 32%) в виде белого твердого вещества. δ_{H} (400 МГц, CDCl_3) 8,97 (s, 1H), 7,63 (d, J 1,9 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,30 (d, J 8,1 Гц, 1H), 6,87 (dd, J 8,1, 2,0 Гц, 1H), 4,38-4,17 (m, 4H), 4,10 (s, 1H), 3,92 (ddd, J 11,8, 5,5, 4,3 Гц, 2H), 2,93-2,72 (m, 4H), 2,08-1,59 (m, 14H), 1,33 (t, J 7,1 Гц, 3H). ЖХ-МС (методика 6): MH^+ m/z 444, ВУ 2,31 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 149

2-(Азокан-1-ил)-3-оксо-3-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]пропановая кислота

Раствор LiOH (12 мг, 0,50 ммоль) в воде (2 мл, 111,02 ммоль) по каплям добавляли к раствору промежуточного продукта 148 (106 мг, 0,24 ммоль) в EtOH (5 мл, 85,90 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 18 ч, затем концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (99 мг, 100%) в виде литиевой соли. ЖХ-МС (методика 7): MH^+ m/z 416, ВУ 0,91 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 150

трет-Бутил-N-[(1S)-1-циклогексил-2-оксо-2-({2-оксо-1-[2-(триметилсилил)этоксиметил]спиро[пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил}амино)этил]карбамат

К раствору (2S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-2-циклогексилуксусной кислоты (1,47 г, 5,72 ммоль) и промежуточного продукта 57 в безводном ДХМ (40 мл) добавляли ГАТУ (2,69 г, 6,87 ммоль) и ДИПЭА (1,99 мл, 11,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 18 ч. Добавляли дополнительные количества (2S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-2-циклогексилуксусной кислоты (1,47 г, 5,72 ммоль), ГАТУ (2,69 г, 6,87 ммоль) и ДИПЭА (1,99 мл, 11,44 ммоль) и смесь перемешивали в течение еще 28 ч. Реакционную смесь подвергали распределению между ДХМ и водой и водную фазу экстрагировали с помощью ДХМ (2×25 мл). Объединенные органические слои разделяли путем пропускания через устройство для разделения фаз, содержащее гидрофобную фритту, и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима 0-100% этилацетата в гексанах и получали искомое соединение (3,00 г, 89%) в виде белого твердого вещества. δ_{H} (300 МГц, DMSO-d_6) 10,41 (s, 1H), 8,60-8,34 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 6,94 (d, J 8,6 Гц, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,25-3,67 (m, 2H), 3,50 (t, J 7,8 Гц, 2H), 1,94-1,45 (m, 10H), 1,38 (s, 10H),

1,24-0,93 (m, 7H), 0,93-0,74 (m, 2H), -0,09 (s, 9H). ВЭЖХ-МС (методика 7): МН+ m/z 589, ВУ 1,69 мин. $[\alpha]_D^{20} = -15,53^\circ$ (с 7,5, метанол).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 151

(2S)-2-Амино-2-циклогексил-N-(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-c]пиридин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)ацетамид

Трифторуксусную кислоту (12 мл, 150 ммоль) при перемешивании при 0°C добавляли к раствору промежуточного продукта 150 (3 г, 5,10 ммоль) в ДХМ (10 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 18 ч, затем концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл), затем при 0°C добавляли водный раствор гидроксида аммония (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 20 мин, затем концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток подвергали распределению между EtOAc и 2М водным раствором NaOH и водную фазу экстрагировали смесью ДХМ:изопропанол (10%) (3×25 мл). Объединенные органические слои концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (1,8 г, 74%) в виде твердого вещества. δ_H (300 МГц, CDCl₃) 9,38 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 4,22 (ddd, J 11,2, 6,9, 3,8 Гц, 2H), 3,93 (ddd, J 11,6, 7,6, 3,6 Гц, 2H), 3,51 (d, J 3,9 Гц, 1H), 2,05 (ddd, J 13,9, 7,7, 3,8 Гц, 4H), 1,86-1,57 (m, 8H), 1,49-1,04 (m, 6H). ВЭЖХ-МС (методика 7): МН+ m/z 359, ВУ 0,60 мин. $[\alpha]_D^{20} = -77,80^\circ$ (с 7,5, метанол).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 152

Фенил-N-(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)карбамат

При перемешивании к раствору промежуточного продукта 2 (500 мг, 2,3 ммоль) и пиридина (0,222 мл, 2,74 ммоль) в ТГФ (10 мл) по каплям добавляли раствор фенилхлорформиата (0,4 мл, 2,7 ммоль) в ТГФ (10 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 18 ч, затем разбавляли с помощью EtOAc (30 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (30 мл), затем 1 н водным раствором HCl (30 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме с помощью EtOAc в гексане (от 1:9 до 1:0) и получали искомое соединение (595 мг, 75%) в виде белого твердого вещества. δ_H (400 МГц, DMSO-d₆) 10,59-10,27

(m, 1H), 9,61-9,18 (m, 1H), 7,47-7,39 (m, 2H), 7,28-7,11 (m, 4H), 6,79-6,71 (m, 2H), 4,13-3,96 (m, 2H), 3,93-3,72 (m, 2H), 1,97-1,82 (m, 2H), 1,80-1,54 (m, 2H). ВЭЖХ-МС (методика 7): МН⁺ m/z 339, ВУ 1,12 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 153

- 5 2-(трет-Бутоксикарбониламино)-2-(4-хлор-3-фторфенил)уксусная кислота
Ди-трет-бутилдикарбонат (1,29 г, 5,89 ммоль) при перемешивании добавляли к суспензии 2-амино-2-(4-хлор-3-фторфенил)уксусной кислоты (1,0 г, 4,91 ммоль) в ТГФ (3,2 мл) и 1М водном растворе карбоната натрия (9,8 мл, 9,8 ммоль). Суспензию перемешивали в атмосфере азота при 20°C в течение 16 ч.
- 10 Смесь разбавляли водой (30 мл) и 1М водным раствором гидроксида натрия (10 мл), затем промывали трет-бутилметиловым эфиром (2×50 мл). Объединенные органические слои экстрагировали 1М водным раствором гидроксида натрия (40 мл). Объединенные водные слои подкисляли концентрированной хлористоводородной кислотой (рН 2) и водную фазу экстрагировали
- 15 этилацетатом (3×60 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл) и сушили над безводным сульфатом магния, затем фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (1,52 г, 96%) в виде белого твердого вещества. δ_H (250 МГц, ДМСО-d₆) 13,06 (br s, 1H), 7,70 (d, J 8,3 Гц, 1H), 7,58 (t, J 8,1 Гц, 1H), 7,47 (dd, J 10,5, 1,9 Гц, 1H), 7,29 (dd, J 8,2, 1,9 Гц, 1H), 5,18 (d, J 8,6 Гц, 1H), 1,39 (s, 9H). ВЭЖХ-МС (методика 3): МNa⁺ m/z 326, ВУ 1,77 мин.
- 20

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 154

- трет-Бутил-N-[1-(4-Хлор-3-фторфенил)-2-оксо-2-({2-оксо-1-[2-(триметилсилил)этоксиметил]спиро[пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил}амино)этил]карбамат
- 25 ГАТУ (999 мг, 2,63 ммоль) при перемешивании добавляли к суспензии промежуточного продукта 57 (765 мг, 2,19 ммоль), промежуточного продукта 153 (700 мг, 2,19 ммоль) и ДИПЭА (0,9 мл, 5,47 ммоль) в ДХМ (25 мл). Смесь перемешивали в атмосфере азота при 20°C в течение 16 ч, затем подвергали
- 30 распределению между ДХМ (50 мл) и водой (50 мл). Водный слой отделяли и промывали с помощью ДХМ (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с

использованием градиентного режима этилацетата в гептане (0-100%) и получали искомое соединение (937 мг, 67%) в виде оранжевого твердого вещества. δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 11,01 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,84 (d, J 7,8 Гц, 1H), 7,77-7,65 (m, 2H), 7,55 (d, J 8,3 Гц, 1H), 5,67 (d, J 7,5 Гц, 1H), 5,21 (d, J 11,2 Гц, 1H), 5,19 (d, J 11,3 Гц, 1H), 4,16-4,08 (m, 2H), 4,02-3,91 (m, 2H), 3,69-3,53 (m, 2H), 2,03-1,89 (m, 2H), 1,88-1,76 (m, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,07-0,86 (m, 2H), 0,00 (s, 9H). ВЭЖХ-МС (методика 3): MH^+ m/z 635, ВУ 2,19 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 155

2-Амино-2-(4-хлор-3-фторфенил)-N-{2-оксо-1-[2-(триметилсилил)этоксиметил]спиро[пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил}ацетамидгидрохлорид

Раствор хлорида водорода в 1,4-диоксане (4М, 3,66 мл, 14,64 ммоль) при перемешивании в атмосфере азота при КТ добавляли к раствору промежуточного продукта 154 (929 мг, 1,46 ммоль) в MeOH (16 мл).

Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (759 мг, 78%) в виде желто-оранжевого твердого вещества. δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 11,53 (br s, 1H), 9,17 (br s, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,01-7,84 (m, 2H), 7,81 (dd, J 10,2, 1,8 Гц, 1H), 7,64 (d, J 8,3 Гц, 1H), 5,54-5,39 (m, 1H), 5,29-5,12 (m, 2H), 4,21-4,08 (m, 2H), 4,02-3,93 (m, 2H, наблюдающийся), 3,66-3,55 (m, 2H), 2,03-1,74 (m, 4H), 1,05-0,88 (m, 2H), 0,00 (s, 9H). ВЭЖХ-МС (методика 3): MH^+ m/z 535, ВУ 1,85 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 156

N-[1-(4-Хлор-3-фторфенил)-2-оксо-2-({2-оксо-1-[2-(триметилсилил)этоксиметил]спиро[пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил}амино)этил]-2-этилпиразол-3-карбоксамид

ГАТУ (206 мг, 0,54 ммоль) при перемешивании добавляли к суспензии промежуточного продукта 155 (300 мг, 0,45 ммоль), 1-этил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты (63 мг, 0,45 ммоль) и ДИПЭА (0,28 мл, 1,58 ммоль) в ДХМ (6 мл). Смесь перемешивали в атмосфере азота при 20°C в течение 16 ч, затем подвергали распределению между ДХМ (25 мл) и водой (25 мл). Водный слой отделяли и промывали с помощью ДХМ (2×25 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с

использованием градиентного режима этилацетата в гептане (0-100%) и получали искомое соединение (311 мг, 89%) в виде оранжевого смолообразного вещества. δ_H (500 МГц, ДМСО- d_6) 11,16 (s, 1H), 9,12 (d, J 7,0 Гц, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,84-7,71 (m, 2H), 7,63 (d, J 2,0 Гц, 1H), 7,60 (dd, J 8,4, 1,8 Гц, 1H), 7,20 (d, J 2,1 Гц, 1H), 6,05 (d, J 7,0 Гц, 1H), 5,21 (d, J 11,2 Гц, 1H), 5,18 (d, J 11,2 Гц, 1H), 4,59 (q, J 7,2 Гц, 2H), 4,16-4,09 (m, 2H), 4,04-3,90 (m, 2H), 3,66-3,55 (m, 2H), 2,02-1,89 (m, 2H), 1,89-1,78 (m, 2H), 1,41 (t, J 7,1 Гц, 3H), 1,04-0,90 (m, 2H), 0,00 (s, 9H). ВЭЖХ-МС (методика 3): MH^+ m/z 657, ВУ 2,11 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 157

2-(трет-Бутоксикарбониламино)-2-(4-фтор-3-метилфенил)уксусная кислота
Ди-трет-бутилдикарбонат (1,43 г, 6,55 ммоль) при перемешивании добавляли к суспензии 2-амино-2-(4-фтор-3-метилфенил)уксусной кислоты (1,0 г, 5,46 ммоль) в ТГФ (3,6 мл) и 1М водном растворе карбоната натрия (10,9 мл, 10,9 ммоль). Суспензию перемешивали в атмосфере азота при 20°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (30 мл) и 1М водным раствором гидроксида натрия (10 мл), затем промывали трет-бутилметиловым эфиром (2×50 мл).

Объединенные органические слои экстрагировали 1М водным раствором гидроксида натрия (40 мл). Объединенные водные слои подкисляли концентрированной хлористоводородной кислотой (pH 2) и экстрагировали этилацетатом (3×60 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл) и сушили над сульфатом магния, затем фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (1,26 г, 77%) в виде прозрачного оранжевого масла. δ_H (250 МГц, ДМСО- d_6) 12,77 (br s, 1H), 7,53 (d, J 8,0 Гц, 1H), 7,32 (dd, J 7,4, 2,1 Гц, 1H), 7,29-7,19 (m, 1H), 7,17-7,03 (m, 1H), 5,06 (d, J 8,2 Гц, 1H), 2,22 (d, J 1,7 Гц, 3H), 1,39 (s, 9H). ВЭЖХ-МС (методика 3): MNa^+ m/z 306, ВУ 1,77 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 158

трет-Бутил-N-[1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-оксо-2-({2-оксо-1-[2-(триметилсилил)этоксиметил]спиро[пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил}амино)этил]карбамат

ГАТУ (1,06 г, 2,79 ммоль) при перемешивании добавляли к суспензии промежуточного продукта 57 (812 мг, 2,32 ммоль), промежуточного продукта 157 (700 мг, 2,32 ммоль) и ДИПЭА (0,96 мл, 5,81 ммоль) в ДХМ (27 мл). Смесь

перемешивали в атмосфере азота при 20°C в течение 16 ч, затем подвергали распределению между ДХМ (50 мл) и водой (50 мл). Водный слой отделяли и промывали с помощью ДХМ (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима этилацетата в гептане (0-100%) и получали искомое соединение (1,09 г, 76%) в виде желтого твердого вещества.

δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,86 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,60 (d, J 7,7 Гц, 1H), 7,55 (dd, J 7,4, 1,8 Гц, 1H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,29-7,17 (m, 1H), 5,55 (d, J 7,4 Гц, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,14-4,07 (m, 2H), 4,00-3,86 (m, 2H), 3,65-3,54 (m, 2H), 2,40-2,28 (m, 3H), 1,99-1,87 (m, 2H), 1,87-1,74 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,08-0,83 (m, 2H), 0,00 (s, 9H). ВЭЖХ-МС (методика 3): МН⁺ m/z 615, ВУ 2,17 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 159

2-Амино-2-(4-фтор-3-метилфенил)-N-{2-оксо-1-[2-(триметилсилил)этоксиметил]спиро-[пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил}ацетамидгидрохлорид

Раствор хлорида водорода в 1,4-диоксане (4М, 4,44 мл, 17,73 ммоль) при перемешивании в атмосфере азота при КТ добавляли к раствору промежуточного продукта 158 (1,09 г, 1,73 ммоль) в MeOH (19 мл).

Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (1,1 г, количественный выход) в виде желто-оранжевого твердого вещества. δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 11,40 (br s, 1H), 8,99 (br d, J 4,2 Гц, 2H), 8,61 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,37 (t, J 9,1 Гц, 1H), 5,38-5,27 (m, 1H), 5,26-5,13 (m, 2H), 4,17-4,05 (m, 2H, наблюдающийся.), 3,98-3,88 (m, 2H), 3,64-3,54 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,99-1,72 (m, 4H), 1,01-0,88 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

ВЭЖХ-МС (методика 3): МН⁺ m/z 515, ВУ 1,80 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 160

2-Этил-N-[1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-оксо-2-({2-оксо-1-[2-(триметилсилил)этоксиметил]спиро[пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил}амино)этил]пиразол-3-карбоксамид

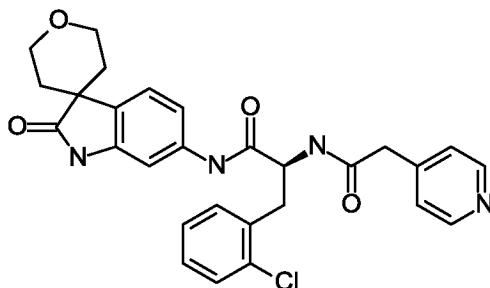
ГАТУ (226 мг, 0,59 ммоль) при перемешивании добавляли к суспензии промежуточного продукта 159 (300 мг, 0,50 ммоль), 1-этил-1H-пиразол-5-

карбоновой кислоты (69 мг, 0,50 ммоль) и ДИПЭА (0,30 мл, 1,73 ммоль) в ДХМ (6 мл). Смесь перемешивали в атмосфере азота при 20°C в течение 16 ч, затем подвергали распределению между ДХМ (25 мл) и водой (25 мл). Водный слой отделяли и промывали с помощью ДХМ (2×25 мл). Объединенные органические

5 слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима этилацетата в гептане (0-100%) и получали искомое соединение (425 мг, 78%) в виде оранжевого смолообразного

10 вещества. δ_H (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,90 (s, 1H), 8,87 (d, J 6,9 Гц, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,06 (d, J 2,1 Гц, 1H), 5,83 (d, J 6,8 Гц, 1H), 5,11-5,03 (m, 2H), 4,46 (q, J 7,1 Гц, 2H), 4,07-3,95 (m, 2H), 3,89-3,78 (m, 2H), 3,51-3,43 (m, 2H), 2,24 (d, J 1,4 Гц, 3H), 1,88-1,76 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 2H), 1,28 (t, J 7,1 Гц, 3H), 0,85-0,78 (m, 2H), -0,12 (s, 9H). ВЭЖХ-МС (методика 3): МН⁺ m/z 637, ВУ 2,08 мин.

ПРИМЕР 1



(2S)-3-(2-Хлорфенил)-N-(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)-2-{[2-(пиридин-4-ил)ацетил]амино}пропенамид и (2R)-3-(2-хлорфенил)-N-(2-оксоспиро-[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)-2-{[2-(пиридин-4-

20 ил)ацетил]амино}пропанамида

ДИПЭА (40 мкл, 0,24 ммоль) при перемешивании добавляли к суспензии промежуточного продукта 2 (40 мг, 0,18 ммоль), промежуточного продукта 5 (61 мг, 0,19 ммоль) и ГАТУ (77 мг, 0,20 ммоль) в безводном ТГФ (1 мл). Смесь перемешивали в атмосфере азота при 20°C в течение 16 ч, затем реакцию

25 останавливали насыщенным водным раствором карбоната натрия (6 мл) и смесь перемешивали при 20°C в течение 30 мин. Смесь разбавляли водой (6 мл) и подвергали распределению с использованием смеси ДХМ/изопропанол (4:1; 30 мл). Органическую фазу отделяли с использованием гидрофобной фритты, затем

водный слой экстрагировали смесью ДХМ/изопропанол состава 4:1 (2×20 мл).

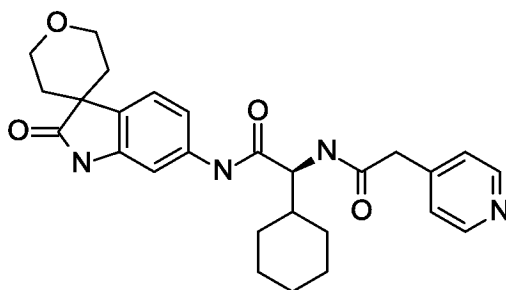
Фильтрат концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное оранжевое смолообразное вещество разделяли с помощью препаративной ВЭЖХ (методика 10) и после сушки вымораживанием получали искомое соединение (54 мг, выход 54%, ЭИ (энантиомерный избыток) 46%) в виде почти белого порошкообразного вещества. δ_H (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,39 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,63 (d, J 8,3 Гц, 1H), 8,45-8,38 (m, 2H), 7,42 (d, J 8,1 Гц, 1H), 7,39 (dd, J 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 7,23 (td, J 7,6, 1,9 Гц, 1H), 7,19 (td, J 7,4, 1,4 Гц, 1H), 7,16-7,12 (m, 2H), 7,06 (dd, J 8,1, 1,9 Гц, 1H), 4,79 (td, J 8,5, 6,1 Гц, 1H), 4,01 (ddd, J 11,1, 7,2, 3,6 Гц, 2H), 3,79 (ddd, J 11,1, 7,0, 3,7 Гц, 2H), 3,52 (d, J 14,3 Гц, 1H), 3,48 (d, J 14,3 Гц, 1H), 3,17 (dd, J 14,1, 5,9 Гц, 1H), 3,04 (dd, J 14,1, 8,7 Гц, 1H), 1,77-1,68 (m, 2H), 1,67-1,56 (m, 2H). СЭЖХ-МС (методика 2): МН⁺ m/z 519, ВУ 2,60 мин.

Хиральная НЖХ, методика 12, Chiralcel OD-H, 25 см, 25% метанола-75% диоксида углерода, 4 мл/мин: ВУ 5,29 мин (27%, R-изомер); ВУ 6,12 мин (73%, S-изомер).

Рацемат (29 мг) разделяли с помощью хиральной препаративной НЖХ, методика 15, колонка Lux Cellulose-1 21,2×250 мм, 5 мкм, изократический режим, 25% MeOH (+ 0,1% NH₄OH), и получали (S)-энантиомер (эутомер) (3 мг) и (R)-энантиомер (5 мг) в виде почти белых порошкообразных веществ.

Хиральная НЖХ, колонка методика 13, Lux Cellulose-1 4,6×150 мм, 3 мкм, скорость потока 3,5 мл/мин, изократический режим, 25% MeOH + 0,1% NH₄OH: ВУ 5,62 мин (100%, R-изомер); ВУ 6,35 мин (100%, S-изомер).

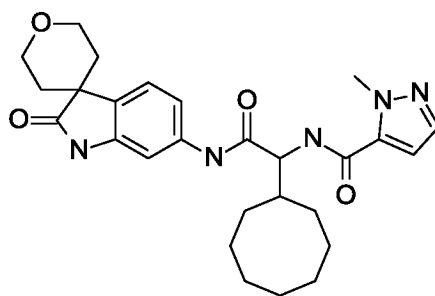
ПРИМЕР 2



(2S)-2-Циклогексил-N-(2-окоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)-2-{[2-(пиридин-4-ил)ацетил]амино}ацетамид и (2R)-2-циклогексил-N-(2-окоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)-2-{[2-(пиридин-4-ил)ацетил]амино}ацетамид

ГАТУ (90 мг, 0,24 ммоль) при перемешивании добавляли к суспензии промежуточного продукта 8 (62 мг, 0,22 ммоль) и промежуточного продукта 2 (50 мг, 0,23 ммоль) в безводном MeOH (1,1 мл). Суспензию перемешивали при 20°C в течение 16 ч, затем реакцию останавливали насыщенным водным раствором карбоната натрия (3 мл) и водой (3 мл) и смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (6 мл), затем вещество экстрагировали с помощью ДХМ (3×10 мл) и ДХМ/изопропанол смесью состава 4:1 (3×15 мл) с использованием гидрофобной фритты для разделения фаз. Органические фильтраты объединяли и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное оранжевое смолообразное вещество разделяли с помощью препаративной ВЭЖХ (методика 10) и после сушки вымораживанием получали искомое соединение (77 мг, выход 70%, ЭИ 64%) в виде почти белого порошкообразного вещества. δ_H (500 МГц, DMSO- d_6) 10,39 (br s, 1H), 10,12 (s, 1H), 8,50-8,45 (m, 2H), 8,42 (d, J 8,5 Гц, 1H), 7,43 (d, J 8,1 Гц, 1H), 7,36 (d, J 1,9 Гц, 1H), 7,32-7,25 (m, 2H), 7,09 (dd, J 8,1, 1,9 Гц, 1H), 4,29 (t, J 8,1 Гц, 1H), 4,01 (ddd, J 11,1, 7,2, 3,6 Гц, 2H), 3,80 (ddd, J 11,0, 7,0, 3,7 Гц, 2H), 3,61 (d, J 14,1 Гц, 1H), 3,56 (d, J 14,1 Гц, 1H), 1,79-1,49 (m, 10H), 1,23-0,92 (m, 5H). СЭЖХ-МС (методика 2): МН⁺ m/z 477, ВУ 2,61 мин. Хиральная НЖХ, методика 12, Chiralcel OD-H, 25 см, 30% метанола-70% диоксида углерода, 4 мл/мин: ВУ 2,30 мин (18%, R-изомер); ВУ 2,62 мин (82%, S-изомер).

ПРИМЕР 3

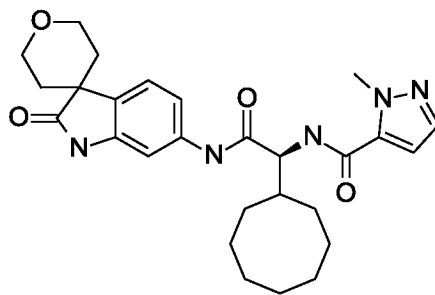


N-{1-Циклооктил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид

ГАТУ (210 мг, 0,55 ммоль) при перемешивании в атмосфере азота добавляли к раствору промежуточного продукта 2 (100 мг, 0,46 ммоль) и промежуточного продукта 13 (150 мг, 0,5 ммоль) в безводном MeOH (4 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 15 ч, затем реакцию останавливали

насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (20 мл) и водой (20 мл).
Вещество экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические
слои промывали рассолом (2×20 мл) и сушили над сульфатом натрия, затем
5 фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью
препаративной ВЭЖХ (методика 10) и получали и получали искомое соединение
(116 мг, 51%) в виде белого твердого вещества. δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,39 (s,
1H), 10,22 (s, 1H), 8,52 (d, J 8,6 Гц, 1H), 7,45 (d, J 2,1 Гц, 1H), 7,43 (d, J 8,2 Гц,
1H), 7,38 (d, J 1,9 Гц, 1H), 7,12 (dd, J 8,1, 1,9 Гц, 1H), 7,05 (d, J 2,1 Гц, 1H), 4,44
(t, J 8,9 Гц, 1H), 4,05-3,96 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,80 (ddd, J 11,0, 6,9, 3,7 Гц, 2H),
10 2,22-2,09 (m, 1H), 1,77-1,34 (m, 18H). СЭЖХ-МС (методика 2): МН⁺ m/z 494, ВУ
3,29 мин.

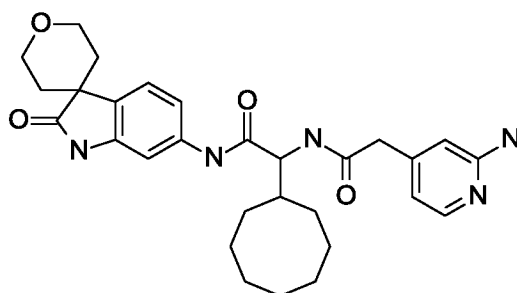
ПРИМЕР 4



15 N-{(1S или 1R)-1-Циклооктил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-
тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид

Соединение примера 3 (100 мг) разделяли с помощью хиральной
препаративной НЖХ, методика 15, колонка ChiralPak IC 20×250 мм, 5 мкм,
скорость потока 100 мл/мин, градиентный режим 25-40% MeOH (+0,1% NH₄OH),
и получали искомое соединение (эутомер) (25 мг) в виде почти белого
20 порошкообразного вещества. Хиральная НЖХ, методика 13, колонка ChiralPak
IC 4,6×150 мм, 3 мкм, скорость потока 3,5 мл/мин, градиентный режим 25-40%
MeOH (+0,1% NH₄OH): ВУ 3,76 мин (ЭИ 100%, эутомер).

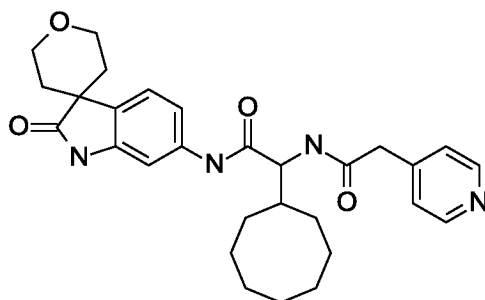
ПРИМЕР 5



2-{[2-(2-Аминопиридин-4-ил)ацетил]амино}-2-циклооктил-N-(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)ацетамид

- 5 Трифторуксусную кислоту (0,18 мл, 2,34 ммоль) при перемешивании в атмосфере азота при 20°C добавляли к раствору промежуточного продукта 19 (142 мг, 0,23 ммоль) в ДХМ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение ночи и разбавляли дихлорметаном (25 мл), затем реакцию осторожно останавливали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (30 мл) и
- 10 смесь экстрагировали смесью изопропанол/хлороформ состава 1:1 (3×30 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток разделяли с помощью препаративной ВЭЖХ (методика 10) и получали искомое соединение (42,9 мг, 36%) в виде белого твердого вещества. δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,38 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,32 (d, J 8,9 Гц, 1H), 7,78 (d, J 5,4 Гц, 1H), 7,42 (d, J 8,1 Гц, 1H), 7,35 (d, J 1,8 Гц, 1H), 7,09 (dd, J 8,1, 1,8 Гц, 1H), 6,45-6,42 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,03 (br s, 2H), 4,30 (t, J 8,4 Гц, 1H), 4,00 (ddd, J 11,0, 7,1, 3,6 Гц, 2H), 3,79 (ddd, J 11,0, 6,9, 3,7 Гц, 2H), 3,43 (d, J 13,8 Гц, 1H), 3,37-3,24 (m, 1H, замаскирован пиком воды), 2,01-1,92 (m, 1H), 1,77-1,70 (m, 2H), 1,68-1,26 (m, 16H). СЭЖХ-МС
- 15 (методика 1): MH^+ m/z 520, ВУ 2,04 мин.
- 20

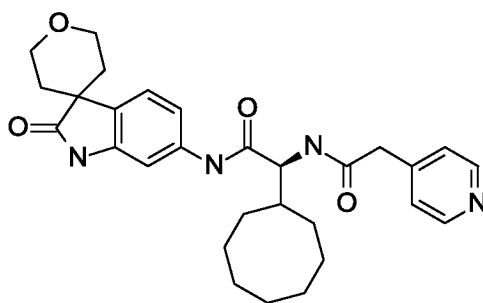
ПРИМЕР 6



2-Циклооктил-N-(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)-2-{[2-(пиридин-4-ил)ацетил]амино}ацетамид

ГАТУ (228 мг, 0,6 ммоль) при перемешивании добавляли к суспензии промежуточного продукта 21 (171 мг, 0,55 ммоль) и промежуточного продукта 2 (126 мг, 0,58 ммоль) в безводном MeOH (2,9 мл). Смесь перемешивали в атмосфере азота при 20°C в течение 16 ч, затем реакцию останавливали насыщенным водным раствором карбоната натрия (6 мл) и водой (6 мл) и смесь перемешивали при 20°C в течение 30 мин. Смесь разбавляли водой (12 мл), затем вещество экстрагировали смесью ДХМ/изопропанол состава 4:1 (3×15 мл) с использованием гидрофобной фритты для разделения фаз. Органический фильтрат концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное оранжевое смолообразное вещество разделяли с помощью препаративной ВЭЖХ (методика 9) и после сушки вымораживанием получали искомое соединение (268 мг, 96%) в виде почти белого порошкообразного вещества. δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,38 (br s, 1H), 10,14 (br s, 1H), 8,52-8,39 (m, 3H), 7,42 (d, J 8,1 Гц, 1H), 7,35 (d, J 1,8 Гц, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 7,08 (dd, J 8,1, 1,8 Гц, 1H), 4,31 (t, J 8,3 Гц, 1H), 4,00 (ddd, J 11,0, 7,1, 3,6 Гц, 2H), 3,79 (ddd, J 11,0, 7,0, 3,7 Гц, 2H), 3,60 (d, J 14,0 Гц, 1H), 3,53 (d, J 14,0 Гц, 1H), 2,02-1,91 (m, 1H), 1,78-1,68 (m, 2H), 1,68-1,26 (m, 16H). СЭЖХ-МС (методика 2): MH^+ m/z 505, ВУ 2,97 мин.

ПРИМЕР 7

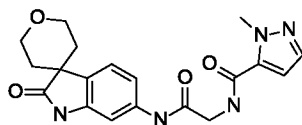


(2S или 2R)-2-Циклооктил-N-(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)-2-{[2-(пиридин-4-ил)ацетил]амино}ацетамид

Соединение примера 6 (268 мг) разделяли с помощью хиральной препаративной НЖХ, методика 14 (метанол-диоксид углерода 18:82, колонка Chiralcel OD-H, 25 см, при 15 мл/мин) и после сушки вымораживанием получали искомое соединение (эутомер) (65 мг) в виде почти белого порошкообразного

вещества. Хиральная НЖХ, методика 12, Chiralcel OD-H, 25 см, 20% метанола-80% диоксида углерода, 4 мл/мин: ВУ 7,97 мин (100%).

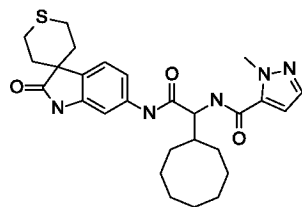
ПРИМЕР 8



5 2-Метил-N-{2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}пиразол-3-карбоксамид

ГАТУ (67 мг, 0,18 ммоль) при перемешивании в атмосфере азота добавляли к раствору промежуточного продукта 2 (32 мг, 0,15 ммоль) и промежуточного продукта 23 (30 мг, 0,16 ммоль) в безводном MeOH (1 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 18 ч, затем реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия (7 мл) и воды (7 мл). Вещество экстрагировали этилацетатом (3×7 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (2×7 мл) и сушили над сульфатом натрия, затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток разделяли с помощью препаративной ВЭЖХ (методика 10) и получали искомое соединение (16 мг, 27%) в виде белого твердого вещества. δ_H (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,41 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,81 (t, J 5,9 Гц, 1H), 7,48 (d, J 2,0 Гц, 1H), 7,44 (d, J 8,1 Гц, 1H), 7,36 (d, J 1,7 Гц, 1H), 7,08 (dd, J 8,1, 1,8 Гц, 1H), 6,92 (d, J 2,0 Гц, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,03-3,97 (m, 4H), 3,80 (ddd, J 11,1, 7,0, 3,7 Гц, 2H), 1,77-1,69 (m, 2H), 1,67-1,58 (m, 2H). СЭЖХ-МС (методика 1): MH^+ m/z 384, ВУ 1,60 мин.

ПРИМЕР 9

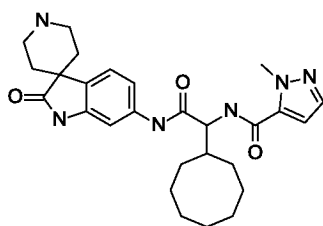


N-{1-Циклооктил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидротиопиран]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид

25 ГАТУ (10 мг, 0,03 ммоль) при перемешивании добавляли к раствору промежуточного продукта 28 (4,8 мг, 0,014 ммоль) и промежуточного продукта

- 13 (6 мг, 0,02 ммоль) в безводном MeOH (0,2 мл). Смесь перемешивали в атмосфере азота при 20°C в течение 16 ч, затем реакцию останавливали насыщенным водным раствором карбоната натрия (10 мл) и смесь перемешивали в течение 30 мин при 20°C. Смесь подвергали распределению с использованием смеси ДХМ/изопропанол состава 4:1 (10 мл). Органическую фазу отделяли с использованием гидрофобной фритты, затем водный слой экстрагировали смесью ДХМ/изопропанол состава 4:1 (2×10 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное желтовато-коричневое пленкообразное вещество разделяли с помощью препаративной ВЭЖХ (методика 8) и получали
- 5
10
15
- искомое соединение (0,5 мг, 6%) в виде белого порошкообразного вещества. δ_H (500 МГц, $CDCl_3$) 10,32 (br s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,91 (d, J 6,9 Гц, 1H), 7,40 (d, J 2,1 Гц, 1H), 7,22 (d, J 8,0 Гц, 1H), 6,87 (d, J 2,1 Гц, 1H), 6,67 (dd, J 8,0, 1,9 Гц, 1H), 4,41-4,30 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,32-3,16 (m, 2H), 2,78-2,65 (m, 2H), 2,35-2,24 (m, 1H), 2,13-1,99 (m, 2H), 1,98-1,82 (m, 3H), 1,77-1,11 (m, 13H). СЭЖХ-МС (методика 1): MH^+ m/z 510, ВУ 3,54 мин.

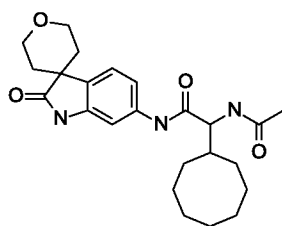
ПРИМЕР 10



- N-{1-Циклооктил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид
- 20
25
- Суспензию промежуточного продукта 31 (34,5 мг, 0,06 ммоль) и 10% палладия на угле (влажность 50%, 25 мг, 0,012 ммоль) в этаноле (4 мл) перемешивали в атмосфере водорода при 20°C в течение 18 ч. Твердые вещества удаляли фильтрованием через слой кизельгура, промывая этанолом (8×25 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное желтовато-коричневое порошкообразное вещество разделяли с помощью препаративной ВЭЖХ (методика 11), затем фракции, содержащие продукт, обрабатывали насыщенным водным раствором карбоната натрия (pH 11) и экстрагировали смесью ДХМ/изопропанол состава 4:1 (3×20 мл) с использованием гидрофобной

фритты. Органический фильтрат концентрировали в вакууме и после сушки
вымораживанием получали искомое соединение (12 мг, 39%) в виде белого
порошкообразного вещества. δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,31 (s, 1H), 10,21 (s, 1H),
8,53 (d, J 8,5 Гц, 1H), 7,45 (d, J 2,0 Гц, 1H), 7,39 (d, J 8,1 Гц, 1H), 7,37 (d, J 1,7 Гц,
5 1H), 7,11 (dd, J 8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,05 (d, J 2,1 Гц, 1H), 4,44 (t, J 8,9 Гц, 1H), 4,03
(s, 3H), 3,10-2,99 (m, 2H), 2,94-2,83 (m, 2H), 2,21-2,11 (m, 1H), 1,73-1,34 (m, 18H).
СЭЖХ-МС (методика 1): MH^+ m/z 493, ВУ 2,09 мин.

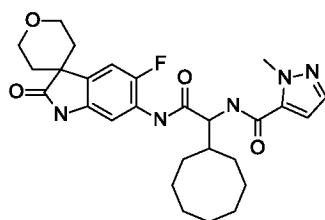
ПРИМЕР 11



10 2-Ацетамидо-2-циклооктил-N-(2-оксоспиро[индолин-3,4'-
тетрагидропиран]-6-ил)ацетамид

Ацетилхлорид (15 мкл, 0,21 ммоль) добавляли к раствору промежуточного
продукта 35 (70 мг, 0,18 ммоль) и ДИПЭА (63 мкл, 0,36 ммоль) в ДХМ (2 мл) и
раствор перемешивали при 20°C в течение 18 ч. Добавляли дополнительное
15 количество ацетилхлорида (7,5 мкл, 0,11 ммоль) и реакционную смесь
перемешивали при 20°C в течение еще 2 ч. К реакционной смеси добавляли
насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (20 мл) смесь изопропанол-
хлороформ состава 1:1 (20 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали
смесью изопропанол-хлороформ состава 1:1 (2×20 мл). Объединенные
20 органические слои сушили над сульфатом магния, затем фильтровали и
концентрировали в вакууме. Остаток разделяли с помощью препаративной
ВЭЖХ (методика 9) и получали искомое соединение (34,1 мг, 44%) в виде
белого твердого вещества. δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,38 (s, 1H), 10,09 (s, 1H),
8,06 (d, J 8,8 Гц, 1H), 7,42 (d, J 8,1 Гц, 1H), 7,36 (d, J 1,8 Гц, 1H), 7,09 (dd, J 8,1,
25 1,9 Гц, 1H), 4,29 (t, J 8,5 Гц, 1H), 4,00 (ddd, J 11,1, 7,2, 3,6 Гц, 2H), 3,80 (ddd, J
11,1, 6,9, 3,7 Гц, 2H), 1,94 (s, 1H), 1,87 (s, 3H), 1,77-1,68 (m, 2H), 1,69-1,27 (m,
16H). СЭЖХ-МС (методика 2): MH^+ m/z 428, ВУ 2,94 мин.

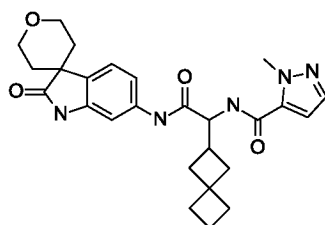
ПРИМЕР 12



N-{1-Циклооктил-2-[(5-фтор-2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]-2-оксоэтил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид

5 Selectfluor™ (35 мг, 0,101 ммоль) добавляли к раствору соединения примера 3 (50 мг, 0,101 ммоль) в безводном MeOH (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (5 мл) и смесь изопропанол-хлороформ состава 1:1 (20 мл). Слои разделяли и водный слой
10 экстрагировали с помощью смесью изопропанол-хлороформ состава 1:1 (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток разделяли с помощью препаративной ВЭЖХ (методика 9) и получали искомое соединение (13,1 мг, 25%) в виде белого твердого вещества. δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,34 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,50 (d, J 10,4 Гц, 1H), 7,45 (d, J 2,0 Гц, 1H), 7,39 (d, J 6,5 Гц, 1H), 7,02 (d, J 2,0 Гц, 1H), 4,59 (d, J 8,6 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,02-3,96 (m, 2H), 3,84-3,72 (m, 2H), 2,22-2,14 (m, 1H), 1,75-1,61 (m, 7H), 1,59-1,38 (m, 11H). ^{19}F ЯМР (250 МГц, ДМСО- d_6) δ -132,6. СЭЖХ-МС (методика 1) MH^+ m/z 512, ВУ 3,21 мин.

20 ПРИМЕР 13

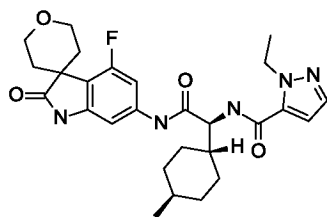


2-Метил-N-{2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]-1-(спиро-[3.3]гептан-2-ил)этил}пиразол-3-карбоксамид

При перемешивании к раствору промежуточного продукта 2 (25 мг, 0,115 ммоль) и промежуточного продукта 39 (30 мг, 0,11 ммоль) в безводном ТГФ (1,1 мл) добавляли уксусную кислоту (0,066 мл, 1,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч, затем растворитель удаляли в вакууме.

- 5 Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (методика 11) и получали искомое соединение (24,6 мг, 44%) в виде белого твердого вещества. δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,40 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 8,46 (d, J 7,6 Гц, 1H), 7,46 (d, J 2,0 Гц, 1H), 7,43 (d, J 8,1 Гц, 1H), 7,36 (d, J 1,8 Гц, 1H), 7,10 (dd, J 8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,01 (d, J 2,1 Гц, 1H), 4,43 (dd, J 9,9, 7,6 Гц, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,02-3,96 (m, 2H), 10 3,80 (ddd, J 11,0, 7,0, 3,7 Гц, 2H), 2,60-2,53 (m, 1H), 2,12 (ddd, J 11,2, 7,8, 3,7 Гц, 1H), 2,02-1,92 (m, 4H), 1,91-1,83 (m, 2H), 1,79-1,74 (m, 3H), 1,74-1,70 (m, 2H), 1,65-1,58 (m, 2H). СЭЖХ-МС (методика 1): MH^+ m/z 478, ВУ 2,87 мин.

ПРИМЕР 14



- 15 2-Этил-N-{(1S)-2-[(4-фтор-2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]-1-(4-метилциклогексил)-2-оксоэтил}пиразол-3-карбоксамид (транс-изомер)

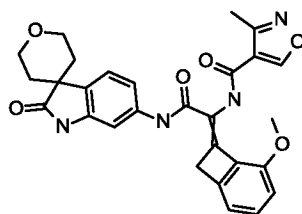
- В атмосфере азота ДИПЭА (70 мкл, 0,42 ммоль) при 20°C добавляли к суспензии 1-этил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (40 мг, 0,29 ммоль) и ГАТУ 20 (105 мг, 0,28 ммоль) в ДХМ (1 мл). Суспензию перемешивали в атмосфере азота при 20°C в течение 1 ч. Добавляли раствор промежуточного продукта 52 (81,14 мг, 0,21 ммоль) в ДХМ (1 мл). Смесь перемешивали в атмосфере азота при 20°C в течение 16 ч, затем разбавляли с помощью ДХМ (20 мл) и реакцию 25 останавливали насыщенным водным раствором карбоната натрия (10 мл) и водой (10 мл). Двухфазную смесь перемешивали при 20°C в течение 30 мин, затем органическую фазу отделяли с использованием гидрофобной фритты. Водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (3×20 мл) и органический фильтрат концентрировали в вакууме. Полученное желтовато-коричневое

порошкообразное вещество разделяли путем последовательного проведения препаративной ВЭЖХ (методика 10), затем колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима этилацетата в гептане (25-100%) и после сушки вымораживанием получали искомое соединение (26,8 мг, 25%) в виде

5 белого порошкообразного вещества. δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,59 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 8,52 (d, J 7,9 Гц, 1H), 7,47 (d, J 2,0 Гц, 1H), 7,12-7,06 (m, 2H), 7,01 (d, J 2,0 Гц, 1H), 4,45 (q, J 7,2 Гц, 2H), 4,30 (t, J 8,5 Гц, 1H), 4,06 (t, J 10,2 Гц, 2H), 3,80-3,69 (m, 2H), 2,01 (ddd, J 14,3, 10,5, 4,4 Гц, 2H), 1,90-1,73 (m, 2H), 1,73-1,64 (m, 4H), 1,60-1,48 (m, 1H), 1,35-1,22 (m, 4H), 1,22-1,11 (m, 1H), 1,08-0,97 (m, 1H),

10 0,93-0,80 (m, 5H). СЭЖХ-МС (методика 1): MH^+ m/z 512, ВУ 3,36 мин.

ПРИМЕР 15



2-(5-Метоксибицикло[4,2,0]окта-1,3,5-триен-7-илиден)-2-[(3-метилизоксазол-4-ил)-формамидо]-N-(2-оксо-1,2-дигидроспиро[индол-3,4'-оксан]-6-ил)ацетамид (изомер 1)

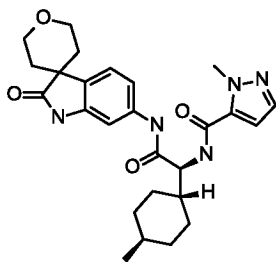
15

Уксусную кислоту (0,1 мл, 1,75 ммоль) добавляли к раствору промежуточного продукта 56 (50 мг, 0,17 ммоль) и промежуточного продукта 57 (89%, 42 мг, 0,17 ммоль) в безводном ТГФ (1,1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 18 ч, затем охлаждали до комнатной

20 температуры и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (методика 11) и после сушки вымораживанием получали искомое соединение (20,3 мг, 22%) в виде белого твердого вещества. δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,41 (br s, 1H), 9,80 (br s, 1H), 9,59 (br s, 1H), 9,46 (s, 1H), 7,50 (d, J 1,9 Гц, 1H), 7,45 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,36 (dd, J 8,4, 7,2 Гц, 1H), 7,24 (dd, J 8,2, 1,9 Гц, 1H), 6,91 (d, J 7,1 Гц, 1H), 6,87 (d, J 8,6 Гц, 1H), 4,03 (ddd, J 11,0, 7,1, 3,6 Гц, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,82 (ddd, J 11,0, 6,9, 3,6 Гц, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,87-1,72 (m, 2H), 1,70-1,56 (m, 2H). ВЭЖХ-МС (методика 1): MH^+ m/z 515, ВУ 2,66 мин.

25

ПРИМЕР 16

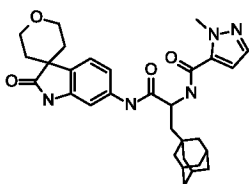


(2S)-2-[(1-Метил-1Н-пиразол-5-ил)формамидо]-N-(2-оксо-1,2-
дигидроспиро[индол-3,4'-оксан]-6-ил)-2-[(1r,4S)-4-метилциклогексил]ацетамид
5 (транс-изомер)

При перемешивании к раствору промежуточного продукта 50 (370 мг, 1
ммоль) в сухом MeOH (8 мл) добавляли 1-метил-1Н-пиразол-5-карбоновую
кислоту (127 мг, 1,01 ммоль), затем при КТ добавляли ГАТУ (455 мг, 1,2 ммоль)
и ДИПЭА (0,5 мл, 3,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение не
10 менее 18 ч. При внешнем охлаждении к реакционной смеси добавляли воду (40
мл). Осадившееся твердое вещество отфильтровывали и промывали водой (2×10
мл). Осадок на фильтре растворяли в этилацетате (20 мл) и избыток воды
отделяли. Органический слой промывали смесью воды и рассолы состава 1:1 (10
мл) и рассолом (10 мл), затем сушили над сульфатом магния, фильтровали и
15 концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток адсорбировали на силикагеле
(3,1 г) с использованием ДХМ и очищали с помощью автоматической
хроматографии с использованием градиентного режима этилацетата в гептане
(0-100%), затем с использованием градиентного режима метанола в этилацетате
(0-7%). Выделенное вещество растирали со смесью этилацетата (2 мл) и гептана
20 (20 мл), затем отфильтровывали, промывали гептаном (4×10 мл) и сушили и
получали искомое соединение (279 мг, 58%) в виде белого твердого вещества. δ_{H}
(500 МГц, ДМСО- d_6) 10,38 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,47 (d, J 8,1 Гц, 1H), 7,45 (d, J
2,0 Гц, 1H), 7,43 (d, J 8,1 Гц, 1H), 7,39 (d, J 1,8 Гц, 1H), 7,11 (dd, J 8,2, 1,9 Гц,
1H), 7,05 (d, J 2,1 Гц, 1H), 4,34 (t, J 8,5 Гц, 1H), 4,04-3,96 (m, 5H), 3,84-3,75 (m,
2H), 1,85 (d, J 12,6 Гц, 1H), 1,81-1,65 (m, 5H), 1,65-1,52 (m, 3H), 1,34-1,12 (m,
25 2H), 1,09-0,97 (m, 1H), 0,93-0,79 (m, 5H). СЭЖХ-МС (методика 1): MH^+ m/z 480,

ВУ 3,01 мин. Хиральная НЖХ (методика 12, Chiralcel OD-H, 25 см, 10% метанола-90% диоксида углерода, 4 мл/мин): ВУ 15,31 мин (100%).

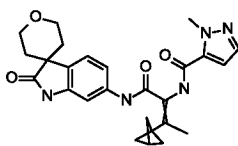
ПРИМЕР 17



5 N-{1-(1-Адамантилметил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид

При перемешивании к суспензии промежуточного продукта 63 (20 мг, 0,038 ммоль) в смеси ТГФ (1 мл) и этанола (1 мл) одной порцией добавляли 10% палладий на древесном угле (влажность 50%, 4 мг, 20 мас.%). Реакционную смесь переносили в сосуд высокого давления и помещали в атмосферу водорода. Перемешивание продолжали при температуре окружающей среды, при давлении водорода, равном 7 бар, в течение 24 ч. Одной порцией добавляли вторую аликвоту 10% палладия на древесном угле (влажность 50%, 4 мг, 20 мас.%) и перемешивание продолжали при температуре окружающей среды, при давлении водорода, равном 7 бар, в течение 30 ч. Одной порцией добавляли третью аликвоту 10% палладия на древесном угле (влажность 50%, 4 мг, 20 мас.%) и перемешивание продолжали при температуре окружающей среды, при давлении водорода, равном 7 бар, в течение 70 ч (полная продолжительность проведения реакции: 124 ч). Катализатор удаляли фильтрованием через кизельгур, промывая осадок на фильтре с помощью ТГФ (2×5 мл). Растворитель удаляли в вакууме в вакууме и получали искомое соединение (9,5 мг, 42%) в виде бежевого твердого вещества. δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,40 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,58 (d, J 7,9 Гц, 1H), 7,46 (d, J 2,0 Гц, 1H), 7,43 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,36 (d, J 1,8 Гц, 1H), 7,13 (dd, J 8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,00 (d, J 2,1 Гц, 1H), 4,65 (td, J 8,4, 3,8 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,04-3,97 (m, 2H), 3,80 (ddd, J 11,3, 7,2, 3,8 Гц, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,76-1,69 (m, 3H), 1,68-1,62 (m, 6H), 1,57-1,50 (m, 7H), 1,23 (s, 2H). СЭЖХ-МС (методика 2): МН⁺ m/z 532, ВУ 3,54 мин.

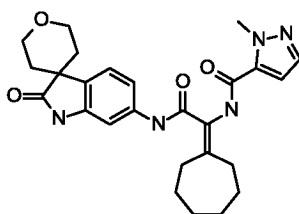
ПРИМЕР 18



N-{2-(Бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)карбамоил]проп-1-енил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид

- 5 При перемешивании к раствору промежуточного продукта 2 (50 мг, 0,229 ммоль) и промежуточного продукта 64 (59 мг, 0,229 ммоль) в безводном ТГФ (2,3 мл) добавляли уксусную кислоту (0,131 мл, 2,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток растирали со смесью ДХМ и диэтилового эфира состава 1:1 (1 мл).
- 10 Твердое вещество собирали фильтрованием, промывая осадок на фильтре диэтиловым эфиром (2×0,5 мл), затем сушили в вакууме и получали искомое соединение (79,3 мг, 71%) в виде бежевого твердого вещества. δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,37 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 7,51 (d, J 2,1 Гц, 1H), 7,49 (d, J 1,6 Гц, 1H), 7,43 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,16 (dd, J 8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,07 (d, J 2,1 Гц, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,02-3,97 (m, 2H), 3,80 (ddd, J 11,0, 7,0, 3,7 Гц, 2H), 2,45 (s, 1H), 2,02 (s, 6H), 1,81 (s, 3H), 1,74 (ddd, J 12,9, 6,8, 3,5 Гц, 2H), 1,62 (ddd, J 13,1, 7,0, 3,7 Гц, 2H). СЭЖХ-МС (методика 1): MH^+ m/z 476, ВУ 2,69 мин.
- 15

ПРИМЕР 19



- 20 N-{1-Циклогептилиден-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид

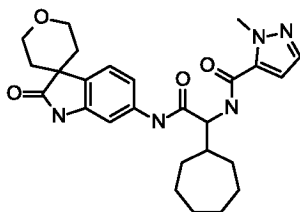
- При перемешивании к раствору промежуточного продукта 2 (50 мг, 0,229 ммоль) и промежуточного продукта 65 (60 мг, 0,229 ммоль) в безводном ТГФ (2,3 мл) добавляли уксусную кислоту (0,131 мл, 2,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 6 ч. Добавляли уксусную кислоту (0,131 мл,
- 25

2,29 ммоль) и нагревание при 60°C продолжали в течение еще 21 ч.

Растворитель удаляли в вакууме, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при низком значении pH (методика 11) и после сушки вымораживанием получали искомое соединение (35,4 мг, 32%) в виде белого твердого вещества.

5 δ_H (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,36 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 7,49 (d, J 2,0 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,41 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,14 (dd, J 8,2, 1,7 Гц, 1H), 7,07 (d, J 1,9 Гц, 1H), 4,01 (s, 3H), 4,04-3,98 (m, 2H), 3,80 (ddd, J 11,1, 7,0, 3,7 Гц, 2H), 2,56-2,53 (m, 2H), 2,43-2,39 (m, 2H), 1,73 (ddd, J 12,9, 6,9, 3,6 Гц, 2H), 1,66-1,58 (m, 6H), 1,52 (s, 4H). СЭЖХ-МС (методика 1): MH^+ m/z 478, ВУ 2,74 мин.

10 ПРИМЕР 20 (МЕТОДИКА I)



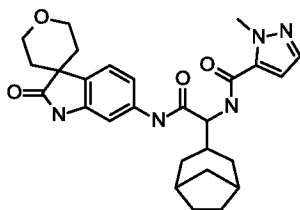
N-{1-(2-Циклогептил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил)-2-метилпиразол-3-карбоксамид

15 При перемешивании к раствору промежуточного продукта 2 (30 мг, 0,137 ммоль) и промежуточного продукта 66 (60%, 60 мг, 0,137 ммоль) в безводном ТГФ (1,4 мл) добавляли уксусную кислоту (0,131 мл, 2,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли в вакууме, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при низком значении pH (методика 11) и после сушки вымораживанием получали искомое соединение

20 (23,8 мг, 36%) в виде белого твердого вещества. δ_H (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,39 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,48 (d, J 8,5 Гц, 1H), 7,45 (d, J 2,1 Гц, 1H), 7,43 (d, J 8,1 Гц, 1H), 7,38 (d, J 1,9 Гц, 1H), 7,12 (dd, J 8,1, 2,0 Гц, 1H), 7,05 (d, J 2,1 Гц, 1H), 4,45 (t, J 8,6 Гц, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,00 (ddd, J 11,0, 7,1, 3,8 Гц, 2H), 3,80 (ddd, J 11,0, 7,0, 3,7 Гц, 2H), 2,11-2,03 (m, 1H), 1,73 (ddd, J 13,0, 6,8, 3,5 Гц, 3H), 1,67-1,59 (m, 5H), 1,57-1,29 (m, 8H). СЭЖХ-МС (методика 1): MH^+ m/z 480, ВУ 2,95 мин.

25

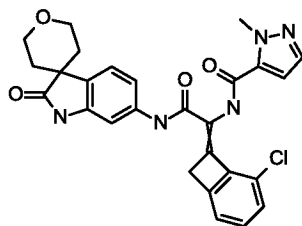
ПРИМЕР 21



5 N-{1-(Бицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид (один изомер)

При перемешивании к раствору промежуточного продукта 2 (80 мг, 0,367 ммоль) и промежуточного продукта 68 (90%, 111 мг, 0,367 ммоль) в безводном ТГФ (3,7 мл) добавляли уксусную кислоту (0,210 мл, 3,67 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли в вакууме и
10 остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при низком значении pH (методика 11). После сушки вымораживанием полученное белое твердое вещество (91,3 мг) дополнительно разделяли с помощью хиральной НЖХ (методика 14, Chiralcel OD-H, 25 см, 20% метанола-80% диоксида углерода, 15 мл/мин) и получали искомое соединение (30 мг, 36%) в виде белого твердого
15 вещества. δ_H (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,39 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 8,48 (d, J 8,6 Гц, 1H), 7,45 (d, J 2,0 Гц, 1H), 7,43 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,39 (d, J 1,7 Гц, 1H), 7,15 (dd, J 8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,03 (d, J 2,0 Гц, 1H), 4,52 (dd, J 10,8, 8,8 Гц, 1H), 4,04 (s, 3H), 4,00 (ddd, J 11,0, 7,2, 3,5 Гц, 2H), 3,80 (ddd, J 11,0, 6,9, 3,7 Гц, 2H), 2,21-2,11 (m, 3H), 1,90 (dt, J 14,1, 7,2 Гц, 1H), 1,81-1,75 (m, 1H), 1,73 (ddd, J 12,6, 6,8, 3,5 Гц, 2H), 1,67-1,63 (m, 3H), 1,63-1,58 (m, 2H), 1,57-1,51 (m, 1H), 1,46 (d, J 10,9 Гц, 1H), 1,23 (dd, J 13,7, 5,8 Гц, 2H), 1,20-1,14 (m, 1H). СЭЖХ-МС (методика 1):
20 МН+ m/z 492, ВУ 3,03 мин. Хиральная НЖХ (методика 12, Chiralcel OD-H, 25 см, 20% метанола-80% диоксида углерода, 4 мл/мин): ВУ 9,05 мин (99%).

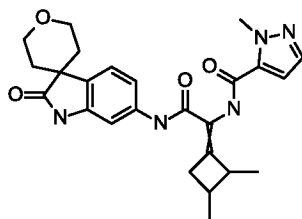
ПРИМЕР 22



N-{1-(5-Хлор-7-бицикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триенилиден)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро-[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид (изомер 1)

При перемешивании к раствору промежуточного продукта 2 (60 мг, 0,275 ммоль) и промежуточного продукта 69 (80 мг, 0,275 ммоль) в безводном ТГФ(1,8 мл) добавляли уксусную кислоту (0,158 мл, 2,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток растирали с ДХМ (1 мл) и получали искомое соединение (100 мг, 70%) в виде почти белого твердого вещества. δ_H (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,42 (s, 1H), 10,16 (s, 2H), 7,53 (d, J 2,1 Гц, 1H), 7,50 (d, J 1,9 Гц, 1H), 7,46 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,38 (dd, J 8,2, 7,1 Гц, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 7,22 (dd, J 8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,14 (d, J 2,1 Гц, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,02 (ddd, J 11,0, 7,2, 3,7 Гц, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,82 (ddd, J 11,1, 7,0, 3,8 Гц, 2H), 1,78-1,72 (m, 2H), 1,64 (ddd, J 13,1, 7,0, 3,6 Гц, 2H). СЭЖХ-МС (методика 1): МН⁺ m/z 518, ВУ 2,71 мин.

ПРИМЕР 23



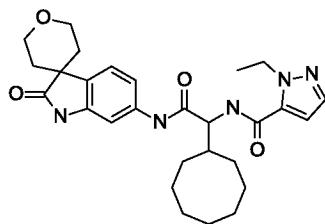
N-{1-(2,3-Диметилциклобутилиден)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид (изомер 5)

При перемешивании к раствору промежуточного продукта 2 (50 мг, 0,229 ммоль) и промежуточного продукта 70 (56 мг, 0,229 ммоль) в безводном ТГФ(2,3 мл) добавляли уксусную кислоту (0,131 мл, 2,29 ммоль). Реакционную смесь

перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при низком значении pH (методика 11). После сушки вымораживанием полученное белое твердое

5 вещество (72,5 мг) дополнительно разделяли с помощью хиральной НЖХ (методика 14, Chiralpak IC, 25 см, 25% метанола-75% диоксида углерода, 15 мл/мин) и получали искомое соединение (4,8 мг, 4,5%) в виде белого твердого вещества. δ_H (500 МГц, CD₃OD) 7,51 (d, J 2,1 Гц, 1H), 7,41 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,39 (d, J 1,9 Гц, 1H), 7,10 (dd, J 8,1, 2,0 Гц, 1H), 6,92 (d, J 2,1 Гц, 1H), 4,16 (ddd, J 11,5, 7,6, 3,7 Гц, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,92 (ddd, J 11,2, 6,8, 3,8 Гц, 2H), 3,33 (dd, J 3,7, 2,0 Гц, 1H), 3,22 (ddd, J 17,5, 8,7, 1,5 Гц, 1H), 2,84 (d, J 17,2 Гц, 1H), 2,66-2,57 (m, 1H), 1,87 (ddd, J 13,4, 6,7, 3,8 Гц, 2H), 1,76 (ddd, J 13,7, 7,6, 3,8 Гц, 2H), 1,11 (d, J 2,9 Гц, 3H), 1,10 (d, J 2,5 Гц, 3H). СЭЖХ-МС (методика 1): МН⁺ m/z 464, ВУ 2,52 мин. Хиральная НЖХ (методика 12, Chiralpak IC, 25 см, 25% метанола-75% диоксида углерода, 4 мл/мин): ВУ 17,86 мин (90%, ЭИ 100%).

15 ПРИМЕР 24 (МЕТОДИКА А)

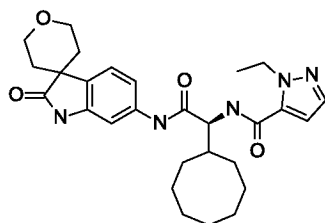


N-{1-Циклооктил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}-2-этилпиразол-3-карбоксамид

ГАТУ (148 мг, 0,39 ммоль) при перемешивании добавляли к суспензии 20 промежуточного продукта 35 (100 мг, 0,26 ммоль) и 1-этил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (43,6 мг, 0,31 ммоль) в безводном MeOH (1 мл) и ДИПЭА (107 мкл, 0,65 ммоль). Суспензию перемешивали при 20°C в течение 17 ч. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором карбоната натрия (5 мл) и водой (5 мл) и смесь перемешивали при 20°C в течение 5 мин, затем 25 экстрагировали трет-бутилметиловым эфиром (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (2×10 мл) и рассолом (10 мл), затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-

хроматографии с использованием градиентного режима трет-бутилметилового эфира в гептане (0-100%), затем с использованием градиентного режима MeOH в трет-бутилметиловом эфире (0-10%) и после сушки вымораживанием получали искомое соединение (85,7 мг, 59%) в виде бесцветного твердого вещества. δ_{H} (500 МГц, CDCl_3) 10,22 (br s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,90 (d, J 6,6 Гц, 1H), 7,40 (d, J 2,1 Гц, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 6,83 (d, J 2,0 Гц, 1H), 6,67 (dd, J 8,1, 1,9 Гц, 1H), 4,62-4,47 (m, 2H), 4,40-4,32 (m, 1H), 4,27-4,19 (m, 2H), 3,96-3,87 (m, 2H), 2,36-2,26 (m, 1H), 1,92-1,67 (m, 8H), 1,57-1,41 (m, 8H), 1,38 (t, J 7,2 Гц, 3H), 1,30-1,09 (m, 2H). СЭЖХ-МС (методика 1): MH^+ m/z 508,4, ВУ 3,36 мин.

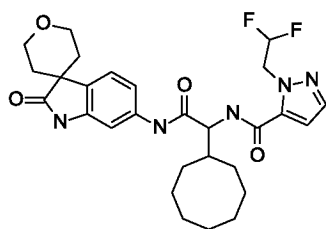
ПРИМЕР 25



N-{(1S)-1-Циклооктил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}-2-этилпиразол-3-карбоксамид

Соединение примера 24 (75 мг) разделяли с помощью хиральной препаративной НЖХ (методика 14, колонка Chiralpak IC, 25 см, диоксид углерода:MeOH=70:30, 15 мл/мин) и получали искомое соединение (эутомер) (5 мг) в виде белого твердого вещества вместе с рацематом (43 мг). Рацемат разделяли с помощью хиральной препаративной НЖХ (методика 14, колонка Chiralpak IC, 25 см, изократический режим, диоксид углерода:MeOH=70:30, 15 мл/мин) и получали дополнительное количество искомого соединения (эутомер) (13,4 мг) в виде белого твердого вещества. δ_{H} (500 МГц, CDCl_3) 10,28 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,97 (d, J 7,7 Гц, 1H), 7,40 (d, J 2,0 Гц, 1H), 7,32-7,18 (m, 1H), 6,83 (d, J 2,0 Гц, 1H), 6,66 (dd, J 8,0, 1,8 Гц, 1H), 4,59-4,44 (m, 2H), 4,42-4,33 (m, 1H), 4,28-4,16 (m, 2H), 3,97-3,81 (m, 2H), 2,36 (d, J 8,7 Гц, 1H), 1,98-1,86 (m, 2H), 1,85-1,68 (m, 6H), 1,65-1,60 (m, 2H), 1,57-1,41 (m, 8H), 1,36 (t, J 7,2 Гц, 3H). СЭЖХ-МС (методика 1): MH^+ m/z 508,3, ВУ 3,28 мин. Хиральная НЖХ (методика 12, колонка Chiralpak IC, 25 см, изократический режим, диоксид углерода:MeOH 70:30, 4 мл/мин) ВУ 3,91 мин (100%).

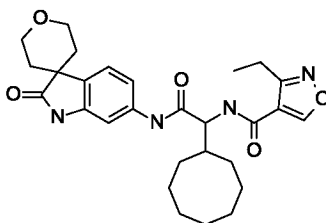
ПРИМЕР 26



N-{1-Циклооктил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}-2-(2,2-дифторэтил)пиразол-3-карбоксамид

5 Получали из промежуточного продукта 35 (46 мг, 0,12 ммоль) и 2-(2,2-дифторэтил)пиразол-3-карбоновой кислоты (25 мг, 0,14 ммоль) в соответствии с методикой А и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима трет-бутилметилового эфира в гептане (0-100%), затем с использованием градиентного режима MeOH в трет-
10 бутилметилом эфире (0-20%), искомое соединение (20,6 мг, 29%) получали в виде бесцветного твердого вещества. δ_{H} (500 МГц, CDCl_3) 10,30 (br s, 1H), 8,14-8,07 (m, 2H), 8,01 (d, J 7,2 Гц, 1H), 7,41 (d, J 2,0 Гц, 1H), 7,22 (d, J 8,0 Гц, 1H), 6,88 (d, J 2,0 Гц, 1H), 6,60 (dd, J 8,0, 1,8 Гц, 1H), 6,02 (tt, J 56,2, 4,5 Гц, 1H), 4,97-4,72 (m, 2H), 4,27 (t, J 9,0 Гц, 1H), 4,18-4,11 (m, 2H), 3,90-3,80 (m, 2H), 2,23 (d, J 9,0 Гц, 1H), 1,88-1,52 (m, 10H), 1,46-1,27 (m, 8H). СЭЖХ-МС (методика 1): MH^+
15 m/z 544,3, ВУ 3,38 мин.

ПРИМЕР 27

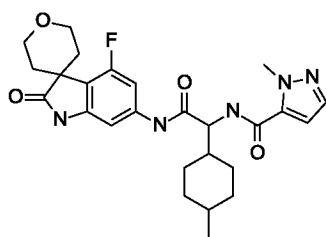


20 N-{1-Циклооктил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}-3-этилизоксазол-4-карбоксамид

Получали из промежуточного продукта 35 (46 мг, 0,12 ммоль) и 3-этилизоксазол-4-карбновой кислоты (20,2 мг, 0,14 ммоль) в соответствии с методикой А и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с

использованием градиентного режима трет-бутилметилового эфира в гептане (0-100%), затем с использованием градиентного режима MeOH в трет-бутилметиловом эфире (0-20%), искомое соединение (14,1 мг, 21%) получали в виде бесцветного твердого вещества. δ_H (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,31 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,41 (d, J 8,7 Гц, 1H), 7,37 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,31 (d, J 1,8 Гц, 1H), 7,05 (dd, J 8,1, 1,8 Гц, 1H), 4,39 (t, J 8,7 Гц, 1H), 3,98-3,89 (m, 2H), 3,79-3,67 (m, 2H), 2,77 (q, J 8,0, 7,5 Гц, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,72-1,31 (m, 18H), 1,10 (t, J 7,5 Гц, 3H). СЭЖХ-МС (методика 1): МН⁺ m/z 509,3, ВУ 3,40 мин.

ПРИМЕР 28



N-{2-[(4-Фтор-2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]-1-(4-метилциклогексил)-2-оксоэтил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид

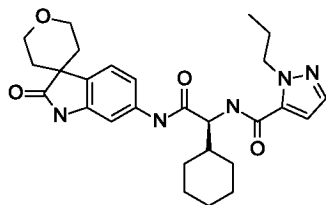
10% Палладий на древесном угле (влажность 50%, 5,3 мг, 2,47 мкмоль) при перемешивании одной порцией добавляли к суспензии промежуточного продукта 76 (73 мг, 0,1 ммоль) в смеси ТГФ (2,5 мл) и этанола (2,5 мл).

Реакционную смесь помещали в атмосферу водорода и перемешивали при 20°C в течение 18 ч. Катализатор удаляли фильтрованием через кизельгур, промывая осадок на фильтре с помощью MeOH (2×15 мл). Растворитель удаляли в вакууме в вакууме и остаток растворяли в смеси ТГФ (2,5 мл) и этанола (2,5 мл). Раствор обрабатывали 10% палладием на древесном угле (влажность 50%, 52,52 мг, 0,02 ммоль), добавляемого одной порцией. Реакционную смесь помещали в атмосферу водорода и перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Катализатор удаляли фильтрованием через кизельгур, промывая осадок на фильтре с помощью MeOH (2×15 мл). Растворитель удаляли в вакууме в вакууме.

Полученное неочищенное вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (методика 20), затем сушили вымораживанием и получали искомое соединение (7,2 мг, 14%) в виде белого твердого вещества. δ_H (500 МГц, CDCl₃) 10,38-10,10 (m, 1H), 8,70-8,41 (m, 1H), 7,94-7,74 (m, 2H), 7,43-7,37 (m, 1H), 6,91-6,81 (m, 1H),

6,48-6,39 (m, 1H), 4,63-4,31 (m, 1H), 4,28-4,22 (m, 2H), 4,15-4,09 (m, 3H), 3,97-3,88 (m, 2H), 2,29-2,16 (m, 2H), 2,11-1,96 (m, 1H), 1,95-1,83 (m, 1H), 1,80-1,68 (m, 4H), 1,37-1,25 (m, 2H), 1,21-1,06 (m, 2H), 0,99-0,84 (m, 5H). СЭЖХ-МС (методика 1): МН⁺ m/z 498,1, ВУ 3,18 мин.

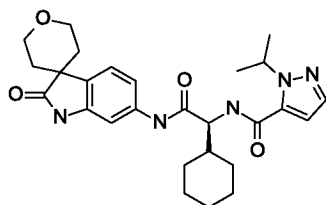
5 ПРИМЕР 29



N-{(1S)-1-Циклогексил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}-2-пропилпиразол-3-карбоксамида

10 Получали из промежуточного продукта 78 (50 мг, 0,14 ммоль) и 2-пропилпиразол-3-карбоновой кислоты (25,9 мг, 0,17 ммоль) в соответствии с методикой А и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (методика 20),
15 искомое соединение (33,5 мг, 44%) получали в виде бесцветного твердого вещества. δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,39 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,48 (d, J 8,1 Гц, 1H), 7,48 (d, J 2,0 Гц, 1H), 7,44 (d, J 8,1 Гц, 1H), 7,39 (d, J 1,9 Гц, 1H), 7,12 (dd, J 8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,01 (d, J 2,0 Гц, 1H), 4,41 (t, J 7,1 Гц, 2H), 4,38 (t, J 8,6 Гц, 1H), 4,06-3,97 (m, 2H), 3,89-3,75 (m, 2H), 1,92-1,78 (m, 2H), 1,78-1,66 (m, 6H), 1,66-1,53 (m, 4H), 1,26-1,09 (m, 4H), 1,08-0,97 (m, 1H), 0,77 (t, J 7,4 Гц, 3H). СЭЖХ-МС (методика 1): МН⁺ m/z 494,3, ВУ 3,04 мин.

ПРИМЕР 30



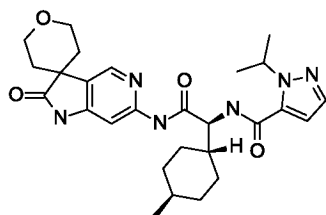
20

N-{(1S)-1-Циклогексил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}-2-изопропилпиразол-3-карбоксамида

Получали из промежуточного продукта 78 (50 мг, 0,14 ммоль) и 2-изопропилпиразол-3-карбоновой кислоты (25,9 мг, 0,17 ммоль) в соответствии с

методикой А и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (методика 20),
искомое соединение (35,3 мг, 49%) получали в виде бесцветного твердого
вещества. δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,39 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,45 (d, J 8,1 Гц,
1H), 7,50 (d, J 1,9 Гц, 1H), 7,44 (d, J 8,1 Гц, 1H), 7,40 (d, J 1,8 Гц, 1H), 7,12 (dd, J
8,2, 1,9 Гц, 1H), 6,95 (d, J 2,0 Гц, 1H), 5,39 (гептет, J 6,5 Гц, 1H), 4,36 (t, J 8,5 Гц,
1H), 4,05-3,98 (m, 2H), 3,83-3,74 (m, 2H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,77-1,67 (m, 4H),
1,68-1,54 (m, 4H), 1,37 (d, J 6,6 Гц, 3H), 1,35 (d, J 6,6 Гц, 3H), 1,25-1,09 (m, 4H),
1,09-0,94 (m, 1H). СЭЖХ-МС (методика 1): MH^+ m/z 494,2, ВУ 3,05 мин.

ПРИМЕР 31



2-Изопропил-N-{(1S)-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-
пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}пиразол-3-
карбоксамид (транс-изомер)

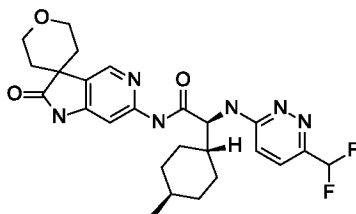
В атмосфере азота трифторуксусную кислоту (0,42 мл, 5,42 ммоль) по
каплям добавляли к раствору промежуточного продукта 79 (115 мг, 0,18 ммоль)
в ДХМ (1 мл) и охлаждали до 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в
течение 18 ч. Летучие вещества удаляли в вакууме и остаток растворяли в
ацетонитриле (1 мл) и водном растворе гидроксида аммония (1 мл).

Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 15 мин, затем летучие
вещества удаляли в вакууме. Остаток разбавляли водой (3 мл) и водную фазу
экстрагировали с помощью ДХМ (3×10 мл). Объединенные органические
экстракты пропускали через гидрофобную фритту и сушили в вакууме.

Полученное неочищенное вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ
(методика 20) и получали искомое соединение (50,8 мг, 54%) в виде белого
твердого вещества. δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,78 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 8,39-8,33
(m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,43 (d, J 1,9 Гц, 1H), 6,85 (d, J 1,9 Гц, 1H), 5,28 (h, J 6,5 Гц,
1H), 4,40 (t, J 8,3 Гц, 1H), 3,97-3,89 (m, 2H), 3,82-3,64 (m, 2H), 1,80-1,67 (m, 4H),
1,64-1,45 (m, 5H), 1,28 (dd, J 14,3, 6,6 Гц, 6H), 1,24-1,10 (m, 2H), 1,00 (q, J 12,1,

11,6 Гц, 1H), 0,88-0,70 (m, 5H). СЭЖХ-МС (методика 1): МН⁺ m/z 509,3, ВУ 2,72 мин.

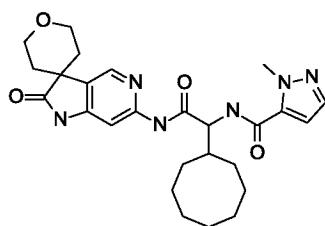
ПРИМЕР 32



5 (2S)-2-{[6-(Дифторметил)пиридазин-3-ил]амино}-2-(4-метилциклогексил)-N-(2-окоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)ацетамид (транс-изомер)

В атмосфере азота трифторуксусную кислоту (0,27 мл, 3,45 ммоль) по каплям добавляли к раствору промежуточного продукта 80 (113 мг, 0,06 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) и охлаждали до 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C
10 в течение 18 ч. Летучие вещества удаляли в вакууме и остаток растворяли в ацетонитриле (1 мл) и водном растворе гидроксида аммония (1 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 15 мин, затем летучие вещества удаляли в вакууме. Остаток разбавляли водой (3 мл) и водную фазу экстрагировали с
15 помощью ДХМ (3×10 мл). Объединенные органические экстракты пропускали через гидрофобную фритту и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (методика 10) и получали искомое соединение (0,6 мг, 2%) в виде почти белого смолообразного вещества. δ_H (500 МГц, CDCl₃) 10,84 (s, 1H), 9,09-8,77 (m, 1H),
20 8,32-8,22 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,36-7,29 (m, 1H), 6,92-6,83 (m, 1H), 6,80-6,48 (m, 2H), 4,81-4,70 (m, 1H), 4,16-4,09 (m, 2H), 3,91-3,75 (m, 2H), 2,02-1,93 (m, 2H), 1,91-1,84 (m, 1H), 1,81-1,59 (m, 6H), 1,28-1,20 (m, 2H), 1,16-1,09 (m, 1H), 0,83-0,76 (m, 5H). СЭЖХ-МС (методика 1): МН⁺ m/z 501,2, ВУ 2,54 мин.

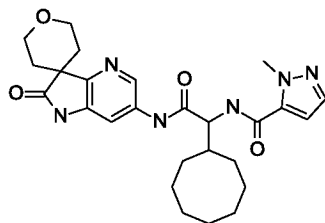
ПРИМЕР 33



N-{1-Циклооктил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид

5 К раствору промежуточного продукта 86 (0,20 г, 0,29 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0°C добавляли ТФК (0,44 мл, 5,76 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток растворяли в ацетонитриле (3 мл) и при 0°C добавляли водный раствор гидроксида аммония (25% в воде, 3
10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (5% метанольный раствор аммиака в ДХМ), затем с помощью препаративной ВЭЖХ (методика 8) и получали искомое соединение (0,023 г, 16%) в виде белого твердого вещества. δ_H (400 МГц, ДМСО- d_6) 1,34-
15 1,73 (m, 16H), 1,77-1,89 (m, 2H), 2,15-2,18 (m, 1H), 3,78-3,84 (m, 3H), 3,95-3,98 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 4,57 (t, J 8,31 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,45 (d, J 8,31 Гц, 1H), 10,63 (br s, 1H), 10,86 (br s, 1H). ВЭЖХ-МС (методика 6): MH^+ m/z 495,0, ВУ 2,44 мин.

ПРИМЕР 34

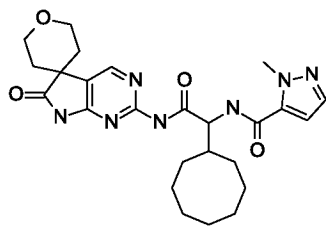


20

N-{1-Циклооктил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид

К раствору промежуточного продукта 92 (0,16 г, 0,26 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0°C добавляли ТФК (0,78 мл, 10,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем концентрировали в вакууме. При 0°C добавляли ацетонитрил (4 мл) и водный раствор гидроксида аммония (25% в воде, 4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (6-8% MeOH в ДХМ) и препаративной ВЭЖХ (методика 8) и получали искомое соединение (0,021 г, 16%) в виде почти белого твердого вещества. δ_{H} (400 МГц, ДМСО- d_6) 1,36-1,53 (m, 8H), 1,54-1,69 (m, 7H), 1,75-1,79 (m, 3H), 2,15-2,17 (m, 1H), 3,84-3,94 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,05-4,10 (m, 2H), 4,45 (t, J 8,56 Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,60 (d, J 8,31 Гц, 1H), 10,49 (br s, 1H), 10,58 (br s, 1H). ВЭЖХ-МС (методика 6): MH^+ m/z 495,0, ВУ 2,40 мин.

ПРИМЕР 35

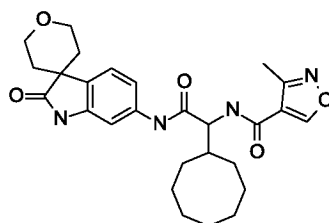


N-{1-Циклооктил-2-оксо-2-[(6-оксоспиро[7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5,4'-тетрагидропиран]-2-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид

К раствору промежуточного продукта 98 (0,25 г, 0,40 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0°C добавляли ТФК (1,19 мл, 16,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли ацетонитрилом (10 мл) и водным раствором гидроксида аммония (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (0-100% EtOAc в гексанах) и препаративной ВЭЖХ (методика 8) и получали искомое соединение (0,03 г, 8%) в виде белого твердого вещества. δ_{H} (400 МГц, ДМСО- d_6) 1,36-1,51 (m, 8H), 1,55 (d, J 10,27 Гц, 2H), 1,61-1,64 (m, 6H),

1,80-1,93 (m, 2H), 2,15-2,17 (m, 1H), 3,79 (t, J 9,78 Гц, 2H), 3,92-3,99 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,61-4,64 (m, 1H), 7,01 (d, J 1,47 Гц, 1H), 7,46 (d, J 1,47 Гц, 1H), 8,42 (d, J 8,80 Гц, 1H), 8,66 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 11,52 (br s, 1H). ВЭЖХ-МС (методика 6): МН⁺ m/z 496,0, ВУ 3,49 мин.

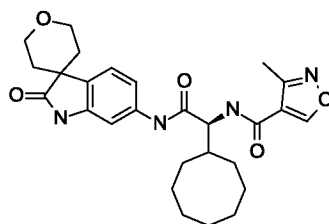
5 ПРИМЕР 36



N-{1-Циклооктил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}-3-метилизоксазол-4-карбоксамид

Получали из промежуточного продукта 35 и 3-метил-4-изоксазолкарбоновой кислоты в соответствии с методикой А, искомое
 10 соединение (18%) получали в виде белого твердого вещества. δ_H (400 МГц, ДМСО-d₆) 10,40 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,51 (d, J 8,5 Гц, 1H), 7,44 (d, J 8,1 Гц, 1H), 7,39 (d, J 1,9 Гц, 1H), 7,13 (dd, J 8,1, 2,0 Гц, 1H), 4,46 (t, J 8,7 Гц, 1H), 4,01 (ddd, J 11,1, 7,1, 3,7 Гц, 2H), 3,80 (ddd, J 11,1, 7,1, 3,8 Гц, 2H), 2,38 (s, 3H),
 15 2,09 (br s, 1H), 1,79-1,36 (m, 18H). ВЭЖХ-МС (методика 21): МН⁺ m/z 495, ВУ 2,17 мин.

ПРИМЕР 37

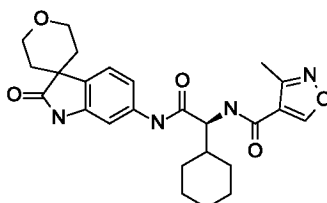


20 N-{(1S)-1-Циклооктил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}-3-метилизоксазол-4-карбоксамид

Соединение примера 36 разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ с использованием системы Agilent 1100, ДДМ и колонки Lux Cellulose-1, 21,2×250 мм, 5 мкм, при элюировании с помощью 100% MeOH (+ 0,1% NH₄OH)

и при скорости потока, равной 10 мл/мин, и получали искомое соединение (2 мг, 2%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ-МС (методика 21): МН⁺ m/z 495, ВУ 2,11 мин. Хиральную ВЭЖХ проводили с использованием колонки Lux Cellulose-1, 4,6×150 мм, 3 мкм, при элюировании с помощью 100% MeOH + 0,1% NH₄OH, 1 мл/мин, 40°C, ВУ 2,20 мин (100%).

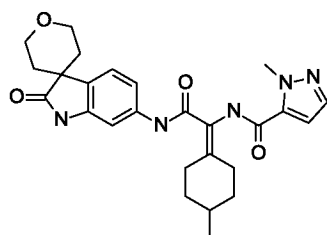
ПРИМЕР 38



N-((1S)-1-Циклогексил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}-3-метилизоксазол-4-карбоксамид

Получали из промежуточного продукта 78 и 3-метил-4-изоксазолкарбоновой кислоты в соответствии с методикой А, искомое соединение (216 мг, 79%) получали в виде белого твердого вещества. δ_H (300 МГц, ДМСО-*d*₆) 10,40 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,45 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,44 (d, J 8,1 Гц, 1H), 7,39 (d, J 1,9 Гц, 1H), 7,12 (dd, J 8,1, 2,0 Гц, 1H), 4,40 (t, J 8,4 Гц, 1H), 4,01 (ddd, J 10,9, 7,0, 3,6 Гц, 2H), 3,80 (ddd, J 11,1, 6,9, 3,8 Гц, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,87-1,51 (m, 10H), 1,17 (m, 5H). ВЭЖХ-МС (методика 21): МН⁺ m/z 467, ВУ 1,81 мин.

ПРИМЕР 39

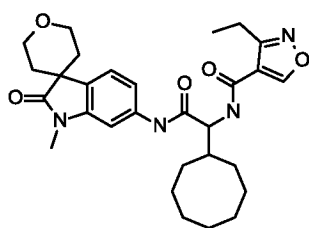


2-Метил-N-((1S)-1-(4-метилциклогексиден)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил)пиразол-3-карбоксамид (изомер 1)

Промежуточный продукт 122 разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ с использованием системы Agilent 1100, ДДМ и колонки

Lux Cellulose-1, 250 мм×21,2 мм, 3 мкм, при элюировании с помощью 12% MeOH (+ 0,1% NH₄OH) и при скорости потока, равной 100 мл/мин, и получали
искомое соединение в виде белого твердого вещества. δ_H (400 МГц, ДМСО-d₆)
10,37 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,42 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,16
5 (d, J 8,0 Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,13-3,93 (m, 5H), 3,81 (ddd, J 11,1, 7,2, 3,8 Гц, 2H),
2,80 (d, J 13,9 Гц, 1H), 2,62 (d, J 13,6 Гц, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,86-1,54
(m, 2H), 1,28-1,05 (m, 5H), 0,93-0,81 (m 5H). ВЭЖХ-МС (методика 21): МН⁺ m/z
478, ВУ 1,79 мин. Хиральная НЖХ (методика 35): ВУ 4,5 мин.

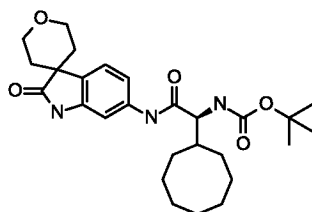
ПРИМЕР 40



10 N-{1-Циклооктил-2-[(1-метил-2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-
6-ил)амино]-2-оксоэтил}-3-этилизоксазол-4-карбоксамид

Получали из промежуточного продукта 103 (50 мг, 0,14 ммоль) и 3-
этилизоксазол-4-карбоновой кислоты (14,2 мг, 0,10 ммоль) в соответствии с
15 методикой А и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (методика 22),
искомое соединение (7 мг, 13%) получали в виде почти белого твердого
вещества. δ_H (400 МГц, ДМСО-d₆) 10,32 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,50 (d, J 8,6 Гц,
1H), 7,53-7,39 (m, 2H), 7,26 (dd, J 8,1, 1,9 Гц, 1H), 4,49 (t, J 8,6 Гц, 1H), 4,04 (ddd,
J 11,3, 7,3, 3,8 Гц, 2H), 3,82 (ddd, J 11,1, 6,5, 4,0 Гц, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,92-2,77
20 (m, 2H), 2,15-2,03 (m, 1H), 1,84-1,26 (m, 18H), 1,18 (t, J 7,5 Гц, 3H). ВЭЖХ-МС
(методика 6): МН⁺ m/z 523, ВУ 2,33 мин.

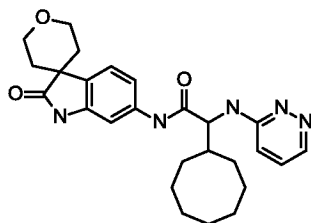
ПРИМЕР 41



трет-Бутил-N-{(1S)-1-циклооктил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}карбамат

Промежуточный продукт 34 (500 мг) очищали с помощью хиральной препаративной НЖХ (методика 15). Соединение, соответствующее второму элюировавшемуся пику, представляло собой искомое соединение (133 мг, 27%), его получали в виде почти белого твердого вещества. δ_{H} (400 МГц, ДМСО- d_6) 10,38 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 7,43 (d, J 8,1 Гц, 1H), 7,37 (d, J 1,8 Гц, 1H), 7,08 (dd, J 8,1, 2,0 Гц, 1H), 6,89 (d, J 8,8 Гц, 1H), 4,01 (ddd, J 11,1, 7,1, 3,7 Гц, 2H), 3,94 (t, J 8,3 Гц, 1H), 3,81 (ddd, J 11,1, 7,1, 3,8 Гц, 2H), 1,94 (s, 1H), 1,79-1,69 (m, 2H), 1,68-1,25 (m, 25H). ВЭЖХ-МС (методика 6): $[M+2H-tBu]^+$ m/z 430, ВУ 2,40 мин. СЭЖХ-МС (методика 23): $[M+2H-tBu]^+$ m/z 430, ВУ 2,49 мин.

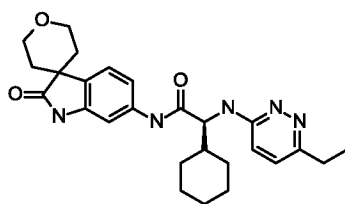
ПРИМЕР 42 (МЕТОДИКА В)



2-Циклооктил-N-(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)-2-(пиридазин-3-иламино)ацетамид

Промежуточный продукт 35 (20 мг, 0,052 ммоль), 3-бромпиридазин (8,25 мг, 0,052 ммоль), tBuBrettPhos Pd-G3 (4,52 мг, 0,0052 ммоль) и трет-бутоксид натрия (10 мг, 0,10 ммоль) помещали в герметизированный сосуд и растворяли в смеси 1,4-диоксан (0,7 мл)/ДМСО (0,07 мл). Реакционную смесь перемешивали при 105°C в течение 18 ч, затем фильтровали через целит и концентрировали в вакууме. Полученное коричневое масло очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (методика 24) и после сушки вымораживанием получали искомое соединение (2 мг, 8%) в виде почти белого твердого вещества. δ_{H} (400 МГц, ДМСО- d_6) 10,37 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 8,42 (dd, J 4,4, 1,4 Гц, 1H), 7,46-7,36 (m, 2H), 7,23 (dd, J 9,0, 4,4 Гц, 1H), 7,11 (dd, J 8,2, 2,0 Гц, 1H), 6,99 (dt, J 8,7, 1,6 Гц, 2H), 4,66 (t, J 8,1 Гц, 1H), 4,01 (ddd, J 11,1, 7,0, 3,8 Гц, 2H), 3,80 (ddd, J 11,2, 7,1, 3,8 Гц, 2H), 1,81-1,34 (m, 19H). ВЭЖХ-МС (методика 21): $[M-H]^+$ m/z 463, ВУ 1,77 мин.

ПРИМЕР 43

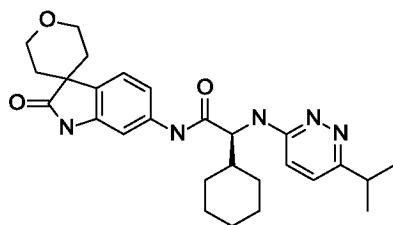


(2S)-2-Циклогексил-2-[(6-ethylpyridazin-3-ил)амино]-N-(2-окоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)ацетамид

5 Получали из промежуточного продукта 78 (50 мг, 0,14 ммоль) и 3-бром-6-этилпиридазингидробромида (31,2 мг, 0,11 ммоль) в соответствии с методикой В и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (методика 22), искомое соединение (6 мг, 12%) получали в виде почти белого твердого вещества. δ_{H} (300 МГц, ДМСО- d_6) 10,38 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 7,46-7,36 (m, 2H), 7,21-7,07 (m, 2H), 6,95 (d, J 9,1 Гц, 1H), 6,79 (d, J 8,3 Гц, 1H), 4,55 (t, J 7,8 Гц, 1H), 4,01 (ddd, J 11,1, 7,0, 3,7 Гц, 2H), 3,80 (td, J 7,1, 3,5 Гц, 2H), 2,67 (q, J 7,6 Гц, 2H), 1,87-1,51 (m, 9H), 1,30-1,01 (m, 9H). ВЭЖХ-МС (методика 6): MH^+ m/z 464, ВУ 1,80 мин.

10

ПРИМЕР 44



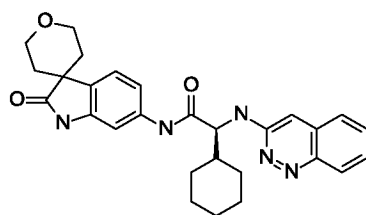
15 (2S)-2-Циклогексил-2-[(6-isopropylpyridazin-3-ил)амино]-N-(2-окоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)ацетамид

Получали из промежуточного продукта 78 (30 мг, 0,084 ммоль) и 3-бром-6-изопропилпиридазина (16,9 мг, 0,084 ммоль) в соответствии с методикой В и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (методика 25), искомое соединение (2 мг, 5%) получали в виде почти белого твердого вещества. δ_{H} (600 МГц, ДМСО- d_6) 10,38 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,20 (d, J 9,2 Гц, 1H), 7,12 (dd, J 8,2, 2,0 Гц, 1H), 6,96 (d, J 9,2 Гц, 1H), 6,78 (d, J 8,3 Гц, 1H), 4,54 (t, J 7,9 Гц, 1H), 4,01 (ddd, J 11,2, 7,2, 3,7 Гц, 2H), 3,80 (ddd, J 11,3, 7,2, 3,7 Гц, 2H),

20

2,98 (m, 1H), 1,87 (m, 2H), 1,77-1,69 (m, 3H), 1,68-1,55 (s, 3H), 1,37 (m, 1H), 1,23-1,10 (m, 12H). ВЭЖХ-МС (методика 6): МН⁺ m/z 478, ВУ 1,94 мин.

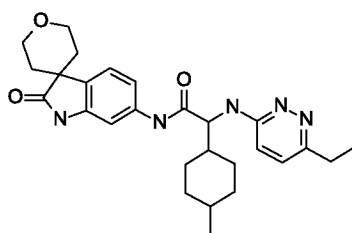
ПРИМЕР 45



5 (2S)-2-(Циннолин-3-иламино)-2-циклогексил-N-(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)ацетамид

Получали из промежуточного продукта 78 (30 мг, 0,084 ммоль) и 3-бромциннолина (14,62 мг, 0,070 ммоль) в соответствии с методикой В и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (методика 25), искомое соединение (1,5 мг, 4%) получали в виде почти белого твердого вещества. δ_{H} (300 МГц, ДМСО-d₆) 10,38 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,39 (s, 2H), 8,07 (d, J 8,6 Гц, 1H), 7,67 (d, J 8,3 Гц, 1H), 7,54 (ddd, J 8,3, 6,6, 1,3 Гц, 1H), 7,49-7,35 (m, 2H), 7,21-7,06 (m, 2H), 4,66 (t, J 8,0 Гц, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,73-1,55 (m, 7H), 1,30-1,10 (m, 6H). ВЭЖХ-МС (методика 6): МН⁺ m/z 486, ВУ 1,97 мин.

15 ПРИМЕР 46

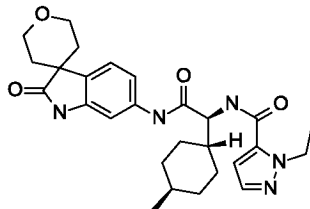


2-[(6-Этилпиридазин-3-ил)амино]-2-(4-метилциклогексил)-N-(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)ацетамид

Получали из промежуточного продукта 105 (30 мг, 0,084 ммоль) и 3-бром-6-этилпиридазингидробромида (38 мг, 0,135 ммоль) в соответствии с методикой В и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (методика 25), искомое соединение (3 мг, 5%) получали в виде почти белого твердого вещества. δ_{H} (400 МГц, ДМСО-d₆) 10,38 (s, 1H), 10,21 (m, 1H), 7,46-7,30 (m, 2H), 7,24-7,02 (m, 2H),

6,94 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 4,84-4,42 (m, 1H), 4,01 (ddd, J 11,1, 7,1, 3,7 Гц, 2H), 3,79 (td, J 7,4, 3,7 Гц, 2H), 2,67 (m, 3H), 1,89 (m, 1H), 1,83-1,34 (m, 7H), 1,17 (m, 6H), 1,03-0,73 (m, 5H). ВЭЖХ-МС (методика 6): МН⁺ m/z 478, ВУ 1,97 мин.

ПРИМЕР 47



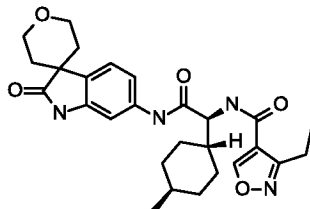
5

2-Этил-N-{(1S)-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}пиразол-3-карбоксамид (транс-изомер)

Получали из промежуточного продукта 50 (30 мг, 0,084 ммоль) и 1-этил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (49 мг, 0,35 ммоль) в соответствии с методикой А и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима 0-100% этилацетата в гексанах, искомое соединение (81 мг, 47%) получали в виде почти белого твердого вещества. δ_{H} (400 МГц, ДМСО- d_6) 10,40 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,50 (d, J 8,1 Гц, 1H), 7,59-7,20 (m, 3H), 7,12 (dd, J 8,2, 2,0 Гц, 1H), 7,02 (d, J 2,1 Гц, 1H), 4,46 (q, J 7,2 Гц, 2H), 4,34 (t, J 8,5 Гц, 1H), 4,13-3,89 (m, 2H), 3,89-3,66 (m, 2H), 1,98-1,42 (m, 9H), 1,42-1,12 (m, 5H), 0,86 (d, J 6,4 Гц, 6H). ВЭЖХ-МС (методика 6): МН⁺ m/z 494, ВУ 2,05 мин. СЭЖХ-МС (методика 23): МН⁺ m/z 494, ВУ 1,62 мин. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -4,30^\circ$ (с 10,0, метанол).

10
15

ПРИМЕР 48

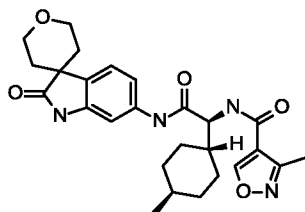


20

3-Этил-N-{(1S)-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}изоксазол-4-карбоксамид (транс-изомер)

Получали из промежуточного продукта 50 (52 мг, 0,14 ммоль) и 3-этилизоксазол-4-карбоновой кислоты (19,8 мг, 0,14 ммоль) в соответствии с методикой А и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима 0-100% этилацетата в гексанах, искомое
5 соединение (51 мг, 74%) получали в виде почти белого твердого вещества. δ_{H} (400 МГц, ДМСО- d_6) 10,40 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,47 (d, J 8,1 Гц, 1H), 7,56-7,25 (m, 2H), 7,11 (dd, J 8,2, 2,0 Гц, 1H), 4,37 (t, J 8,3 Гц, 1H), 4,01 (ddd, J 10,9, 6,9, 3,6 Гц, 2H), 3,89-3,70 (m, 2H), 2,84 (q, J 7,5 Гц, 2H), 1,96-1,38 (m, 9H), 1,17 (m, 5H), 0,86 (m, 6H). ВЭЖХ-МС (методика 6): МН⁺ m/z 495, ВУ 2,10 мин.
10 СЭЖХ-МС (методика 23): МН⁺ m/z 495, ВУ 1,67 мин. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -0,60^\circ$ (с 10,0, метанол).

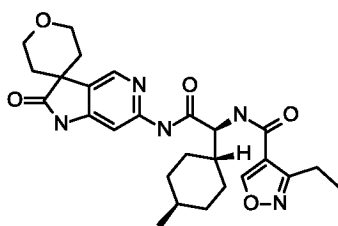
ПРИМЕР 49



3-Метил-N-((1S)-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-
15 3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}изоксазол-4-карбоксамид (транс-изомер)

Получали из промежуточного продукта 50 (52 мг, 0,14 ммоль) и 3-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты (15,4 мг, 0,121 ммоль) в соответствии с методикой А и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима 0-100% этилацетата в гексанах, искомое
20 соединение (51 мг, 88%) получали в виде почти белого твердого вещества. δ_{H} (400 МГц, ДМСО- d_6) 10,40 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 9,44 (d, J 0,7 Гц, 1H), 8,46 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,54-7,25 (m, 2H), 7,12 (dd, J 8,2, 2,0 Гц, 1H), 4,38 (t, J 8,4 Гц, 1H), 4,01 (ddd, J 11,1, 7,1, 3,7 Гц, 2H), 3,80 (td, J 7,3, 3,6 Гц, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,94-1,42 (m, 9H), 1,42-0,93 (m, 3H), 0,86 (d, J 6,5 Гц, 5H). ВЭЖХ-МС (методика 6): МН⁺
25 m/z 481, ВУ 1,98 мин. СЭЖХ-МС (методика 23): МН⁺ m/z 481, ВУ 1,58 мин. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +5,65^\circ$ (с 10,0, метанол).

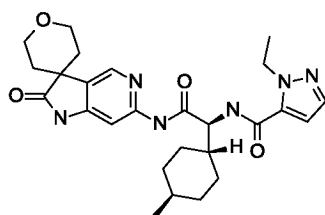
ПРИМЕР 50 (МЕТОДИКА С)



3-Этил-N-{(1S)-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-
пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}изоксазол-4-
5 карбоксами́д (транс-изомер)

К раствору промежуточного продукта 108 (2,70 г, 4,32 ммоль) в ДХМ (20
мл) при 0°C по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл, 66,13 ммоль).
Смесь перемешивали при 20°C в течение 1,5 ч. При 0°C добавляли еще одну
порцию трифторуксусной кислоты (5 мл, 66,13 ммоль). Реакционную смесь
10 перемешивали при 20°C в течение еще 18 ч, затем концентрировали в вакууме.
Остаток растворяли в смеси ацетонитрила (2 мл) и водного раствора гидроксида
аммония (28% (об./об.), 2 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч.
Остаток концентрировали в вакууме, затем подвергали распределению между
ДХМ и водой. Водную фазу подщелачивали 2М водным раствором NaOH, затем
15 экстрагировали смесью ДХМ:MeOH (10:1). Органический слой концентрировали
в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-
хроматографии с использованием градиентного режима 0-100% ДХМ в
этилацетате и после сушки вымораживанием получали искомое соединение (1,36
г, 64%) в виде белого твердого вещества. δ_{H} (300 МГц, ДМСО- d_6) 10,86 (s, 1H),
20 10,57 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,45-8,36 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 4,52 (t, J 8,0 Гц, 1H),
4,05-3,94 (m, 2H), 3,84-3,75 (m, 2H), 2,83 (q, J 7,5 Гц, 2H), 1,80-1,57 (m, 10H),
1,32-1,06 (m, 4H), 0,94-0,77 (m, 6H). ВЭЖХ-МС (методика 6): MH^+ m/z 496, ВУ
2,17 мин. СЭЖХ-МС (методика 23): MH^+ m/z 496, ВУ 1,56 мин.

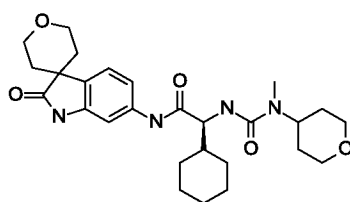
ПРИМЕР 51



2-Этил-N-{(1S)-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1Н-
пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}пиразол-3-
5 карбоксамид (транс-изомер)

Получали из промежуточного продукта 109 (2,73 г, 4,36 ммоль) в
соответствии с методикой С и очищали с помощью колоночной флэш-
хроматографии с использованием градиентного режима 0-100% этилацетата в
гексанах, искомое соединение (1,6 г, 74%) получали в виде белого твердого
10 вещества. δ_{H} (400 МГц, ДМСО- d_6) 10,87 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 8,49-8,39 (m, 2H),
7,72 (s, 1H), 7,49 (d, J 2,0 Гц, 1H), 6,99 (d, J 2,1 Гц, 1H), 4,53-4,40 (m, 3H), 4,06-
3,94 (m, 2H), 3,88-3,76 (m, 2H), 1,88-1,50 (m, 7H), 1,33-1,17 (m, 6H), 1,14-0,99 (m,
1H), 0,95-0,78 (m, 6H). ВЭЖХ-МС (методика 6): МН+ m/z 495, ВУ 1,92 мин.
СЭЖХ-МС (методика А): МН+ m/z 495, ВУ 1,51 мин. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -13,50^\circ$ (с 10,0,
15 метанол).

ПРИМЕР 52 (МЕТОДИКА D)

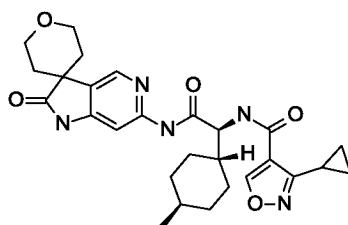


(2S)-2-Циклогексил-2-{[метил(тетрагидропиран-4-ил)карбамоил]амино}-N-
(2-оксоспиро-[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)ацетамид

Промежуточный продукт 78 (30 мг, 0,084 ммоль) и N-метил-N-(оксан-4-
ил)карбамоилхлорид (18 мг, 0,097 ммоль) растворяли в ДХМ (1 мл) и добавляли
триэтиламин (14 мкл, 10,24 мг, 0,1007 ммоль). Реакционную смесь
перемешивали при 20°C в течение 18 ч. Добавляли дополнительные количества
N-метил-N-(оксан-4-ил)карбамоилхлорида (18 мг, 0,097 ммоль) и триэтиламина

(14 мкл, 10,24 мг, 0,1007 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение еще 5 ч, затем концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное прозрачное масло очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима 0-100% этилацетата в гексанах и после сушки вымораживанием получали искомое соединение (15 мг, 36%) в виде белого твердого вещества. δ_H (400 МГц, ДМСО- d_6) 10,38 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 7,46-7,36 (m, 2H), 7,09 (dd, J 8,1, 1,9 Гц, 1H), 6,05 (d, J 8,3 Гц, 1H), 4,22-3,96 (m, 4H), 3,88 (dd, J 10,6, 5,3 Гц, 2H), 3,80 (ddd, J 11,1, 7,0, 3,7 Гц, 2H), 3,41-3,31 (m, 2H, замаскирован пиком воды при 3,31 част./млн), 2,72 (s, 3H), 1,86-1,49 (m, 12H), 1,46-1,34 (m, 2H), 1,24-1,06 (m, 4H), 1,02-0,86 (m, 1H). ВЭЖХ-МС (методика 6): MH^+ m/z 499, ВУ 1,83 мин.

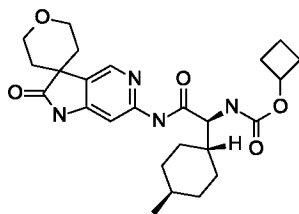
ПРИМЕР 53



3-Циклопропил-N-{(1S)-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}изоксазол-4-карбоксамид (транс-изомер)

Получали из промежуточного продукта 110 (100 мг, 0,16 ммоль) в соответствии с методикой С и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима 0-100% этилацетата в гексанах, искомое соединение (56 мг, выход 76%) получали в виде белого твердого вещества. δ_H (400 МГц, ДМСО- d_6) 10,87 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,44-8,35 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 4,54 (t, J 8,0 Гц, 1H), 3,99 (dt, J 11,7, 4,8 Гц, 2H), 3,88-3,76 (m, 2H), 2,43 (tt, J 8,4, 5,1 Гц, 1H), 1,88-1,52 (m, 9H), 1,36-1,14 (m, 2H), 1,14-0,9 (m, 10H). ВЭЖХ-МС (методика 6): MH^+ m/z 508, ВУ 2,29 мин.

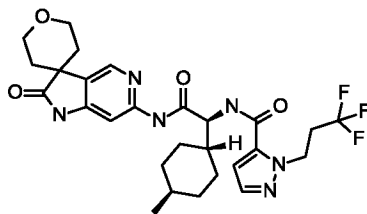
ПРИМЕР 54



Циклобутил-N-{(1S)-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-
пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил} карбамат (транс-
изомер)

Получали из промежуточного продукта 111 (60 мг, 0,10 ммоль) в
соответствии с методикой С и очищали с помощью колоночной флэш-
хроматографии с использованием градиентного режима 0-100% этилацетата в
гексанах, затем с помощью препаративной ВЭЖХ (методика 22), искомое
соединение (11 мг, 23%) получали в виде белого твердого вещества. δ_H (400
МГц, ДМСО- d_6) 10,87 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,27 (d, J 8,4
Гц, 1H), 4,80 (p, J 7,5 Гц, 1H), 4,12-3,94 (m, 3H), 3,81 (dd, J 11,5, 8,6 Гц, 2H), 2,26-
2,16 (m, 2H), 2,07-1,86 (m, 2H), 1,85-1,72 (m, 2H), 1,66-1,38 (m, 7H), 1,30-0,93 (m,
4H), 0,93-0,58 (m, 6H). ВЭЖХ-МС (методика 6): MH^+ m/z 471, ВУ 2,33 мин.

ПРИМЕР 55

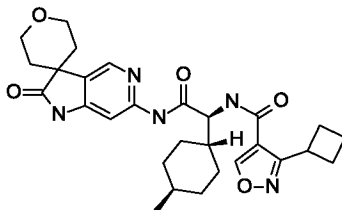


N-{(1S)-1-(4-Метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-
с]пиридин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}-2-(3,3,3-
трифторпропил)пиразол-3-карбоксамид (транс-изомер)

Получали из промежуточного продукта 112 (50 мг, 0,072 ммоль) в
соответствии с методикой С и очищали с помощью колоночной флэш-
хроматографии с использованием градиентного режима 0-100% этилацетата в
гексанах, искомое соединение (21 мг, 52%) получали в виде белого твердого

вещества. δ_H (400 МГц, ДМСО- d_6) 10,87 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 8,54 (d, J 8,1 Гц, 1H), 8,44-8,39 (m, 1H), 7,72 (d, J 0,7 Гц, 1H), 7,56 (d, J 2,0 Гц, 1H), 7,10 (d, J 2,1 Гц, 1H), 4,80-4,63 (m, 2H), 4,52 (t, J 8,3 Гц, 1H), 3,99 (dt, J 10,2, 4,6 Гц, 2H), 3,87-3,77 (m, 2H), 2,87-2,70 (m, 2H), 1,88-1,74 (m, 3H), 1,74-1,40 (m, 4H), 1,36-1,06 (m, 3H), 1,04-0,91 (m, 1H), 0,90-0,75 (m, 6H). ВЭЖХ-МС (методика 6): MH^+ m/z 563, ВУ 2,17 мин.

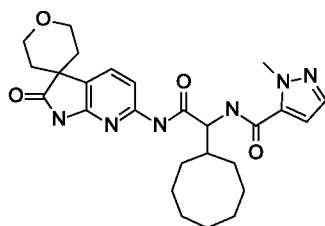
ПРИМЕР 56



3-Циклобутил-N-((1S)-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}изоксазол-4-карбоксамид (транс-изомер)

Получали из промежуточного продукта 113 (45 мг, 0,069 ммоль) в соответствии с методикой С и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима 0-100% этилацетата в гексанах, затем с использованием градиентного режима 0-20% метанола в этилацетате, искомое соединение (16 мг, 44%) получали в виде белого твердого вещества. δ_H (400 МГц, ДМСО- d_6) 10,86 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,35 (d, J 8,0 Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 4,51 (t, J 8,1 Гц, 1H), 4,03-3,94 (m, 2H), 3,91-3,77 (m, 3H), 2,34-2,14 (m, 4H), 1,98-1,91 (m, 1H), 1,89-1,76 (m, 4H), 1,74-1,48 (m, 5H), 1,33-1,23 (m, 2H), 1,11-0,98 (m, 1H), 0,93-0,76 (m, 6H). ВЭЖХ-МС (методика 6): MH^+ m/z 522, ВУ 2,19 мин.

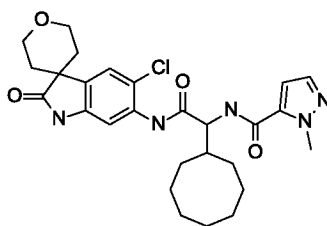
ПРИМЕР 57



N-{1-Циклооктил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид

- К раствору промежуточного продукта 118 (0,23 г, 0,36 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0°C добавляли ТФК (0,55 мл, 7,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем концентрировали в вакууме. При 0°C добавляли ацетонитрил (3 мл) и NH₄OH (25% раствор в H₂O, 3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (3-4% MeOH в ДХМ) и получали искомое соединение (0,042 г, 22%) в виде почти белого твердого вещества. δ_H (400 МГц, DMSO-*d*₆) 1,34-1,70 (m, 16H), 1,77-1,87 (m, 2H), 2,14-2,17 (m, 1H), 3,80 (t, J 8,41 Гц, 2H), 3,93-4,00 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,59 (t, J 8,41 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,69 (d, J 8,03 Гц, 1H), 7,94 (d, J 8,03 Гц, 1H), 8,45 (d, J 8,53 Гц, 1H), 10,49 (s, 1H), 11,01 (br s, 1H). ВЭЖХ-МС (методика 6): МН⁺ m/z 495,0, ВУ 2,65 мин.

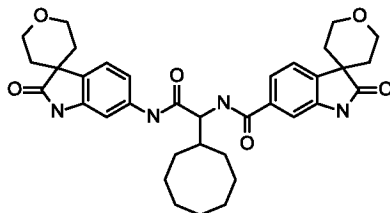
ПРИМЕР 58



- N-{2-[(5-Хлор-2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]-1-циклооктил-2-оксоэтил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид
- NCS (36 мг, 0,27 ммоль) при 20°C порциями добавляли к раствору соединения примера 3 (45 мг, 0,09 ммоль) в уксусной кислоте (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 10 мин, затем нагревали при 70°C в течение 10 мин, затем концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали насыщенным водным раствором бикарбонат натрия и рассолом, затем сушили над сульфатом натрия. Органические слои концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (методика 9) и получали искомое соединение (4,5 мг, 9%) в виде почти белого порошкообразного вещества. δ_H (500 МГц, CDCl₃) 10,44 (s,

1H), 8,41 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,93 (d, J 7,4 Гц, 1H), 7,38 (d, J 2,1 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,86 (d, J 2,1 Гц, 1H), 4,45-4,37 (m, 1H), 4,27-4,18 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,95-3,85 (m, 2H), 2,35-2,23 (m, 1H), 1,92-1,82 (m, 3H), 1,82-1,49 (m, 15H). СЭЖХ-МС (методика 2) МН⁺ m/z 528 и 530, ВУ 3,56 мин.

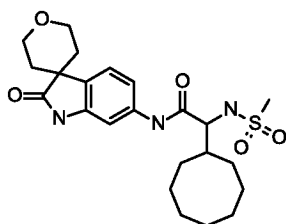
5 ПРИМЕР 59



N-{1-Циклооктил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}-2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-карбоксамид

Получали из промежуточного продукта 121 (70 мг, 0,094 ммоль) в соответствии с методикой С и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (методика 11), искомое соединение (10,5 мг, 18%) получали в виде белого твердого вещества. δ_H (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,57 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,50 (d, J 8,6 Гц, 1H), 7,60 (d, J 7,8 Гц, 1H), 7,54 (dd, J 7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,43 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,39 (d, J 1,9 Гц, 1H), 7,33 (d, J 1,4 Гц, 1H), 7,12 (dd, J 8,2, 1,9 Гц, 1H), 4,46 (t, J 8,8 Гц, 1H), 4,06-3,98 (m, 4H), 3,85-3,77 (m, 4H), 2,22-2,13 (m, 1H), 1,77-1,58 (m, 12H), 1,57-1,38 (m, 10H). ВЭЖХ-МС (методика 1): МН⁺ m/z 615, ВУ 3,13 мин.

ПРИМЕР 60



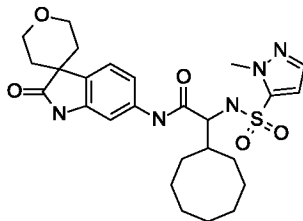
20 2-Циклооктил-2-(метансульфонамидо)-N-(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)ацетамид

Метансульфонилхлорид (12 мкл, 0,15 ммоль) при перемешивании добавляли к раствору промежуточного продукта 35 (50 мг, 0,12 ммоль) и

ДИПЭА (43 мкл, 0,25 ммоль) в безводном ДХМ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество метансульфонилхлорида (6 мкл, 0,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение еще 6 ч, затем разбавляли с помощью ДХМ (7 мл).

- 5 Полученное вещество промывали водой (7 мл) и рассолом (7 мл), затем сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (методика 10) и получали искомое соединение (26,7 мг, 47%) в виде желтовато-коричневого порошкообразного вещества. δ_H (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,40 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 7,53-7,46 (m, 1H), 7,44 (d, J 8,1 Гц, 1H), 7,37 (d, J 1,8 Гц, 1H), 7,09 (dd, J 8,1, 1,9 Гц, 1H), 4,01 (ddd, J 11,1, 7,1, 3,6 Гц, 2H), 3,80 (ddd, J 11,1, 7,0, 3,7 Гц, 2H), 3,77-3,69 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 1,98-1,87 (m, 1H), 1,80-1,30 (m, 18H). ВЭЖХ-МС (методика 1): MH^+ m/z 464, ВУ 2,90 мин.

ПРИМЕР 61



15

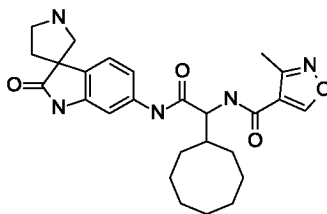
2-Циклооктил-2-[(2-метилпиразол-3-ил)сульфониламино]-N-(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)ацетамид

- 1-Метил-1H-пиразол-5-сульфонилхлорид (41 мг, 0,23 ммоль) при перемешивании добавляли к раствору промежуточного продукта 35 (100 мг, 0,15 ммоль) и ДИПЭА (54 мкл, 0,31 ммоль) в безводном ДХМ (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч, затем разбавляли с помощью ДХМ (10 мл). Полученное вещество промывали водой (10 мл) и рассолом (10 мл), затем сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (методика 10) и получали искомое соединение (20 мг, 24%) в виде оранжевого порошкообразного вещества. δ_H (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,36 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,65 (br s, 1H), 7,39 (d, J 8,1 Гц, 1H), 7,34 (d, J 1,7 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,87 (dd, J 8,2, 1,9 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,05-3,95 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,79 (ddd, J 10,7, 6,8, 3,6 Гц, 2H),

3,71-3,62 (m, 1H), 1,94-1,84 (m, 1H), 1,77-1,68 (m, 2H), 1,68-1,26 (m, 16H).

ВЭЖХ-МС (методика 1): МН⁺ m/z 530, ВУ 3,13 мин.

ПРИМЕР 62



5 N-{1-Циклооктил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-6-ил)амино]этил}-3-метилизоксазол-4-карбоксаимид (изомер 1)

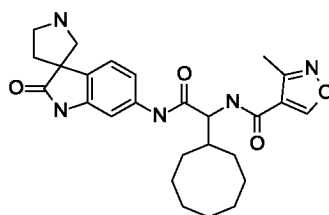
Трифторуксусную кислоту (0,23 мл, 2,99 ммоль) при перемешивании добавляли к суспензии промежуточного продукта 127 (89,8 мг, 0,15 ммоль) в ДХМ (1,2 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч, затем реакцию
10 останавливали насыщенным водным раствором карбоната натрия (10 мл).

Полученное вещество экстрагировали смесью ДХМ/изопропанол состава 4:1 (4×20 мл) с использованием гидрофобной фритты. Органический фильтрат концентрировали в вакууме. Полученное оранжевое смолообразное вещество разделяли путем последовательного проведения препаративной ВЭЖХ

15 (методика 10), хиральной препаративной ВЭЖХ (методика 32, MeOH + 0,2% диэтиламина, колонка Chiralcel OD-H, 25 см, при 9 мл/мин) и хиральной препаративной НЖХ (методика 14, MeOH + 0,2% диэтиламина-диоксид углерода, 25:75, колонка Chiralpak IC, 25 см, при 15 мл/мин) и получали искомое соединение (1,4 мг, 2%) в виде почти белого порошкообразного вещества. δ_H

20 (500 МГц, CD₃OD) 9,12 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,27 (d, J 8,1 Гц, 1H), 7,14 (d, J 8,1 Гц, 1H), 4,49 (d, J 8,4 Гц, 1H), 3,47-3,24 (наблюдающийся m, 3H), 3,11 (d, J 10,8 Гц, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,34-2,07 (m, 3H), 1,84-1,44 (m, 14H). СЭЖХ-МС (методика 1): МН⁺ m/z 480, ВУ 2,21 мин. Хиральная НЖХ (методика 12, Chiralpak IC, 25 см, 35% MeOH + 0,2% диэтиламина-65% диоксида углерода, 4 мл/мин): ВУ 3,89
25 мин (100%).

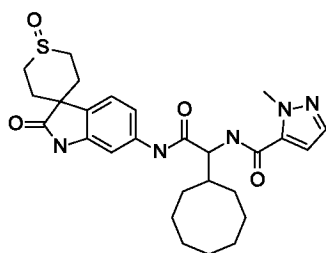
ПРИМЕР 63



N-{1-Циклооктил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-6-ил)амино]этил}-3-метилизоксазол-4-карбоксамид (изомер 2)

- 5 Трифторуксусную кислоту (0,23 мл, 2,99 ммоль) при перемешивании добавляли к суспензии промежуточного продукта 127 (89,8 мг, 0,15 ммоль) в ДХМ (1,2 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч, затем реакцию останавливали насыщенным водным раствором карбоната натрия (10 мл). Полученное вещество экстрагировали смесью ДХМ/изопропанол состава 4:1
- 10 (4×20 мл) с использованием гидрофобной фритты. Органический фильтрат концентрировали в вакууме. Полученное оранжевое смолообразное вещество разделяли путем последовательного проведения препаративной ВЭЖХ (методика 10), хиральной препаративной ВЭЖХ (методика 32, MeOH + 0,2% диэтиламина, колонка Chiralcel OD-H, 25 см, при 9 мл/мин) и хиральной
- 15 препаративной НЖХ (методика 14, MeOH + 0,2% диэтиламина-диоксид углерода, 25:75, колонка Chiralpak IC, 25 см, при 15 мл/мин) и получали искомое соединение (2,4 мг, 3%) в виде почти белого порошкообразного вещества. δ_{H} (500 МГц, CD₃OD) 9,12 (s, 1H), 7,45-7,37 (m, 1H), 7,25 (d, J 8,0 Гц, 1H), 7,18-7,08 (m, 1H), 4,49 (d, J 8,3 Гц, 1H), 3,41-3,17 (наблюдающийся m, 3H), 2,99 (d, J 11,8
- 20 Гц, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,32-2,12 (m, 2H), 2,05 (dt, J 13,5, 7,1 Гц, 1H), 1,86-1,42 (m, 14H). СЭЖХ-МС (методика 1): МН⁺ m/z 480, ВУ 2,20 мин. Хиральная НЖХ (методика 12, Chiralpak IC, 25 см, 35% MeOH + 0,2% диэтиламина-65% диоксида углерода, 4 мл/мин): ВУ 3,98 мин (93%).

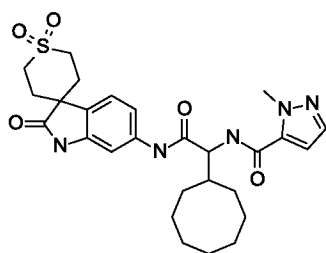
ПРИМЕР 64



N-{1-Циклооктил-2-[(1',2-диоксоспиро[индолин-3,4'-тиан]-6-ил)амино]-2-оксоэтил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид

- 5 В атмосфере азота 3-хлорпербензойную кислоту (70%, 98 мг, 0,4 ммоль) при перемешивании при 0°C добавляли к суспензии соединения примера 9 (176 мг, 0,34 ммоль) в ДХМ (3,4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3,5 ч, затем реакцию останавливали смесью 10% водный раствор
- 10 сульфита натрия/насыщенный водный раствор карбоната натрия состава 1:1 (40 мл). Полученное вещество экстрагировали смесью этилацетат/2-метилтетрагидрофуран состава 1:1 (3×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором карбоната натрия (20 мл) и рассолом (20 мл), затем сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное почти белое
- 15 порошкообразное вещество разделяли с помощью препаративной ВЭЖХ (методика 10) и после сушки вымораживанием получали искомое соединение (23,3 мг, 13%) в виде белого порошкообразного вещества. δ_H (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,47 (br s, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,53 (d, J 8,5 Гц, 1H), 7,53 (d, J 8,1 Гц, 1H, второстепенный), 7,46 (d, J 2,0 Гц, 1H), 7,41 (d, J 1,8 Гц, 1H, второстепенный), 7,39 (d, J 1,7 Гц, 1H, главный), 7,21 (d, J 8,1 Гц, 1H, главный), 7,16 (dd, J 8,1, 1,8 Гц, 1H, главный), 7,12 (dd, J 8,2, 1,9 Гц, 1H, второстепенный), 7,05 (d, J 2,1 Гц, 1H), 4,44 (t, J 8,9 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,43-3,23 (наблюдающийся m, 2H, главный), 3,14-3,07 (m, 4H, второстепенный), 2,93-2,79 (m, 2H, главный), 2,56-2,43 (наблюдающийся m, 2H), 2,41-2,29 (m, 1H, второстепенный), 2,21-2,10 (m, 2H, главный), 1,75-1,33 (m, 16H). СЭЖХ-МС (методика 1): МН⁺ m/z 526, ВУ 2,75 мин.
- 20
- 25

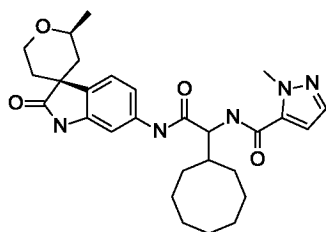
ПРИМЕР 65



N-{1-Циклооктил-2-оксо-2-[(1',1',2'-триоксоспиро[индолин-3,4'-тиан]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид

- 5 В атмосфере азота 3-хлорпербензойную кислоту (70%, 98 мг, 0,4 ммоль) при перемешивании при 0°C добавляли к суспензии соединения примера 9 (176 мг, 0,34 ммоль) в ДХМ (3,4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3,5 ч, затем реакцию останавливали смесью 10% водный раствор
- 10 сульфита натрия/насыщенный водный раствор карбоната натрия состава 1:1 (40 мл). Полученное вещество экстрагировали смесью этилацетат/2-метилтетрагидрофуран состава 1:1 (3×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором карбоната натрия (20 мл) и рассолом (20 мл), затем сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное почти белое
- 15 порошкообразное вещество разделяли с помощью препаративной ВЭЖХ (методика 10) и после сушки вымораживанием получали искомое соединение (71,7 мг, 38%) в виде белого порошкообразного вещества. δ_H (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,62 (br s, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,53 (d, J 8,5 Гц, 1H), 7,45 (d, J 2,0 Гц, 1H), 7,42 (d, J 1,8 Гц, 1H), 7,31 (d, J 8,1 Гц, 1H), 7,15 (dd, J 8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,05 (d, J 2,1 Гц, 1H), 4,43 (t, J 8,8 Гц, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,74-3,60 (m, 2H), 3,17-3,05 (m, 2H), 2,35-2,25 (m, 2H), 2,22-2,03 (m, 3H), 1,73-1,33 (m, 14H). СЭЖХ-МС (методика 1):
- 20 МН+ m/z 542, ВУ 3,00 мин.

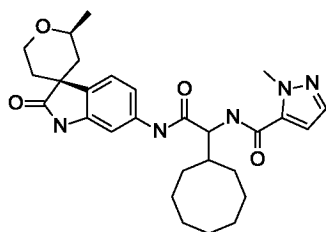
ПРИМЕР 66



N-(1-Циклооктил-2-{{(2'S,3R)-2'-метил-2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил}амино}-2-оксоэтил)-2-метилпиразол-3-карбоксамид
5 (изомер 1)

ДИПЭА (76 мкл, 0,46 ммоль) при перемешивании добавляли к суспензии промежуточного продукта 135 (96,7 мг, 0,35 ммоль), промежуточного продукта 128 (127 мг, 0,39 ммоль) и ГАТУ (161 мг, 0,42 ммоль) в безводном ТГФ (1,75 мл). Смесь перемешивали в атмосфере азота при 20°C в течение 16 ч, затем
10 реакцию останавливали насыщенным водным раствором карбоната натрия (3 мл) и водой (3 мл) и смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Смесь экстрагировали смесью ДХМ/изопропанол состава 4:1 (4×5 мл) с использованием гидрофобной фритты, затем органический фильтрат концентрировали в вакууме. Полученное желтовато-коричневое
15 порошкообразное вещество разделяли с помощью хиральной препаративной НЖХ (методика 14, этанол-диоксид углерода, 15:85, колонка Chiralpak IC, 25 см, при 15 мл/мин) и после сушки вымораживанием получали искомое соединение (52,2 мг, 28%) в виде почти белого порошкообразного вещества. δ_H (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,30 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,52 (d, J 8,6 Гц, 1H), 7,45 (d, J 2,0 Гц, 1H),
20 7,34 (d, J 1,6 Гц, 1H), 7,15 (d, J 8,1 Гц, 1H), 7,11 (dd, J 8,1, 1,7 Гц, 1H), 7,05 (d, J 2,0 Гц, 1H), 4,43 (t, J 8,9 Гц, 1H), 4,27-4,10 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,73 (dd, J 11,1, 4,6 Гц, 1H), 2,22-2,09 (m, 1H), 1,87 (td, J 13,4, 5,0 Гц, 1H), 1,74-1,33 (m, 17H), 1,07 (d, J 6,2 Гц, 3H). СЭЖХ-МС (методика 1): МН⁺ m/z 508, ВУ 3,30 мин. Хиральная НЖХ (методика 12, Chiralpak IC, 25 см, 20% этанола-80% диоксида углерода, 4 мл/мин): ВУ 5,65 мин (98%, изомер 1).
25

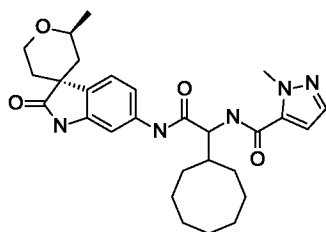
ПРИМЕР 67



5 N-(1-Циклооктил-2-{{(2'S,3R)-2'-метил-2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил]амино}-2-оксоэтил)-2-метилпиразол-3-карбоксамид (изомер 2)

ДИПЭА (76 мкл, 0,46 ммоль) при перемешивании добавляли к суспензии промежуточного продукта 135 (96,7 мг, 0,35 ммоль), промежуточного продукта 128 (127 мг, 0,39 ммоль) и ГАТУ (161 мг, 0,42 ммоль) в безводном ТГФ (1,75 мл). Смесь перемешивали в атмосфере азота при 20°C в течение 16 ч, затем
10 реакцию останавливали насыщенным водным раствором карбоната натрия (3 мл) и водой (3 мл) и смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Смесь экстрагировали смесью ДХМ/изопропанол состава 4:1 (4×5 мл) с использованием гидрофобной фритты, затем органический фильтрат концентрировали в вакууме. Полученное желтовато-коричневое
15 порошкообразное вещество разделяли с помощью хиральной препаративной НЖХ (методика 14, этанол-диоксид углерода, 15:85, колонка Chiralpak IC, 25 см, при 15 мл/мин) и после сушки вымораживанием получали искомое соединение (31,1 мг, 16%) в виде белого порошкообразного вещества. δ_H (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,30 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,52 (d, J 8,6 Гц, 1H), 7,45 (d, J 2,0 Гц, 1H), 7,35 (d, J 1,6 Гц, 1H), 7,15 (d, J 8,1 Гц, 1H), 7,10 (dd, J 8,1, 1,7 Гц, 1H), 7,05 (d, J 2,0 Гц, 1H), 4,43 (t, J 8,9 Гц, 1H), 4,27-4,10 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,73 (dd, J 11,0, 4,7 Гц, 1H), 2,22-2,09 (m, 1H), 1,86 (td, J 13,3, 5,0 Гц, 1H), 1,74-1,32 (m, 17H), 1,07 (d, J 6,2 Гц, 3H). СЭЖХ-МС (методика 1): МН⁺ m/z 508, ВУ 3,29 мин. Хиральная НЖХ (методика 12, Chiralpak IC, 25 см, 20% этанола-80% диоксида углерода, 4
20 мл/мин): ВУ 7,23 мин (98%, изомер 2).

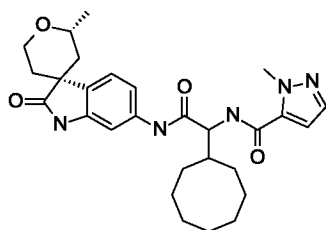
ПРИМЕР 68



N-(1-Циклооктил-2-{{(2'S,3S)-2'-метил-2-оксоспиро[индолин-3,4'-
тетрагидропиран]-6-ил]амино}-2-оксоэтил)-2-метилпиразол-3-карбоксамид
5 (изомер 3)

ДИПЭА (39 мкл, 0,24 ммоль) при перемешивании добавляли к суспензии
промежуточного продукта 136 (44,9 мг, 0,22 ммоль), промежуточного продукта
128 (65 мг, 0,2 ммоль) и ГАТУ (83 мг, 0,22 ммоль) в безводном ТГФ (1 мл).
Смесь перемешивали в атмосфере азота при 20°C в течение 16 ч, затем реакцию
10 останавливали насыщенным водным раствором карбоната натрия (3 мл) и водой
(3 мл) и смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Смесь экстрагировали
смесью ДХМ/изопропанол состава 4:1 (4×5 мл) с использованием гидрофобной
фритты, затем органический фильтрат концентрировали в вакууме. Полученное
желтовато-коричневое порошкообразное вещество разделяли с помощью
15 хиральной препаративной ВЭЖХ (методика 34, гептан-изопропанол, 70:30,
колонка Chiralpak AD-H, 25 см, при 18 мл/мин) и после сушки вымораживанием
получали искомое соединение (30,6 мг, 33%) в виде белого порошкообразного
вещества. δ_H (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,48 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,52 (d, J 8,6 Гц,
1H), 7,67 (d, J 8,3 Гц, 1H), 7,46 (d, J 2,0 Гц, 1H), 7,42 (d, J 1,8 Гц, 1H), 7,12 (dd, J
20 8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,05 (d, J 2,0 Гц, 1H), 4,44 (t, J 8,9 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,01-3,81
(m, 3H), 2,23-2,04 (m, 1H), 1,87 (td, J 13,0, 6,1 Гц, 1H), 1,74-1,29 (m, 16H), 1,25 (d,
J 13,4 Гц, 1H), 1,10 (d, J 6,0 Гц, 3H). СЭЖХ-МС (методика 1): МН⁺ m/z 508, ВУ
3,22 мин. Хиральная НЖХ (методика 12, Chiralcel OD-H, 25 см, 15% MeOH-85%
диоксида углерода, 4 мл/мин): ВУ 10,70 мин (100%).

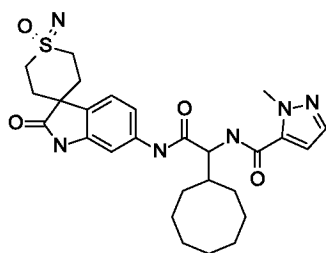
ПРИМЕР 69



N-(1-Циклооктил-2-{{(2'R,3S)-2'-метил-2-оксоспиро[индолин-3,4'-
тетрагидропиран]-6-ил]амино}-2-оксоэтил)-2-метилпиразол-3-карбоксамид
5 (изомер 4)

ДИПЭА (85 мкл, 0,51 ммоль) при перемешивании добавляли к суспензии
промежуточного продукта 141 (102 мг, 0,4 ммоль), промежуточного продукта
128 (142 мг, 0,44 ммоль) и ГАТУ (180 мг, 0,47 ммоль) в безводном ТГФ (2 мл).
Смесь перемешивали в атмосфере азота при 20°C в течение 16 ч, затем реакцию
10 останавливали насыщенным водным раствором карбоната натрия (3 мл) и водой
(3 мл) и смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Смесь экстрагировали
смесью ДХМ/изопропанол состава 4:1 (4×5 мл) с использованием гидрофобной
фритты, затем органический фильтрат концентрировали в вакууме. Полученное
желтовато-коричневое порошкообразное вещество разделяли с помощью
15 хиральной препаративной ВЭЖХ (методика 32, гептан-изопропанол, 50:50,
колонка Chiralpak AD-H, 25 см, при 18 мл/мин) и после сушки вымораживанием
получали искомое соединение (73,4 мг, 36%) в виде белого порошкообразного
вещества. δ_H (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,30 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,52 (d, J 8,6 Гц,
1H), 7,45 (d, J 2,0 Гц, 1H), 7,35 (d, J 1,6 Гц, 1H), 7,15 (d, J 8,1 Гц, 1H), 7,10 (dd, J
20 8,1, 1,7 Гц, 1H), 7,05 (d, J 2,0 Гц, 1H), 4,43 (t, J 8,9 Гц, 1H), 4,27-4,11 (m, 2H), 4,03
(s, 3H), 3,73 (dd, J 11,0, 4,6 Гц, 1H), 2,23-2,10 (m, 1H), 1,86 (td, J 13,4, 5,0 Гц, 1H),
1,75-1,32 (m, 17H), 1,07 (d, J 6,2 Гц, 3H). СЭЖХ-МС (методика 1): МН⁺ m/z 508,
ВУ 3,29 мин. Хиральная НЖХ (методика 12, Chiralcel OD-H, 25 см, 20% MeOH-
80% диоксида углерода, 4 мл/мин): ВУ 5,29 мин (99%).

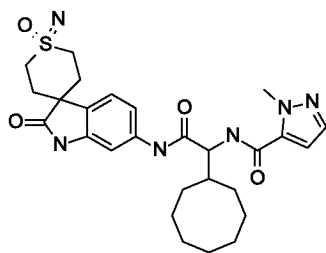
ПРИМЕР 70



N-{1-Циклооктил-2-[(1'-имино-1',2-диоксоспиро[индолин-3,4'-тиан]-6-ил)амино]-2-оксоэтил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид (смесь изомеров 1)

- 5 Соединение примера 9 (39 мг, 0,08 ммоль), карбамат аммония (12 мг, 0,15 ммоль) и (диацетоксийодо)бензол (62 мг, 0,19 ммоль) растворяли в MeOH (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 20°C в течение 16 ч, затем летучие вещества удаляли в вакууме. Полученное желтовато-коричневое порошкообразное вещество разделяли с помощью препаративной ВЭЖХ
- 10 (методика 10) и после сушки вымораживанием получали искомое соединение (6,2 мг, 14%) в виде белого порошкообразного вещества. δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,56 (br s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,54 (d, J 8,6 Гц, 1H), 7,45 (d, J 2,1 Гц, 1H), 7,40 (d, J 1,8 Гц, 1H), 7,21 (d, J 8,1 Гц, 1H), 7,15 (dd, J 8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,05 (d, J 2,1 Гц, 1H), 4,43 (t, J 8,8 Гц, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,68 (s, 1H), 3,67-3,59 (m, 2H), 3,09-2,94 (m, 2H), 2,33-2,24 (m, 2H), 2,21-2,11 (m, 1H), 2,02-1,94 (m, 2H), 1,74-1,32 (m, 14H). СЭЖХ-МС (методика 1): MH^+ m/z 541, ВУ 2,54 мин.
- 15

ПРИМЕР 71

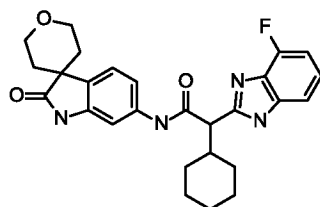


- 20 N-{1-Циклооктил-2-[(1'-имино-1',2-диоксоспиро[индолин-3,4'-тиан]-6-ил)амино]-2-оксоэтил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид (смесь изомеров 1)

Соединение примера 9 (39 мг, 0,08 ммоль), карбамат аммония (12 мг, 0,15 ммоль) и (диацетоксийодо)бензол (62 мг, 0,19 ммоль) растворяли в MeOH (1 мл).

Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 20°C в течение 16 ч, затем летучие вещества удаляли в вакууме. Полученное желтовато-коричневое порошкообразное вещество разделяли с помощью препаративной ВЭЖХ (методика 10) и после сушки вымораживанием получали искомое соединение (23,5 мг, 53%) в виде белого порошкообразного вещества. δ_H (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,56 (br s, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,55 (d, J 8,4 Гц, 1H), 7,45 (d, J 2,1 Гц, 1H), 7,42 (d, J 1,8 Гц, 1H), 7,28 (d, J 8,1 Гц, 1H), 7,15 (dd, J 8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,05 (d, J 2,0 Гц, 1H), 4,43 (t, J 8,7 Гц, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,83 (s, 1H), 3,58-3,49 (m, 2H), 3,08-2,94 (m, 2H), 2,23-2,11 (m, 3H), 2,10-2,02 (m, 2H), 1,74-1,33 (m, 14H). СЭЖХ-МС (методика 1): MH^+ m/z 541, ВУ 2,62 мин.

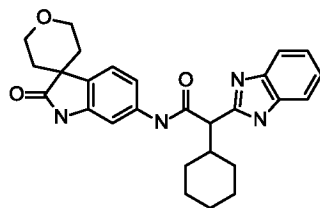
ПРИМЕР 72



2-Циклогексил-2-(4-фтор-1H-бензимидазол-2-ил)-N-(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)ацетамид

Промежуточный продукт 144 (97 мг, 0,20 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (2 мл, 34,90 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 18 ч, затем концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (методика 26) и получали искомое соединение (2 мг, 2%) в виде белого твердого вещества. δ_H (300 МГц, ДМСО- d_6) 12,59 (s, 1H), 10,44 (d, J 9,6 Гц, 2H), 7,47-7,27 (m, 3H), 7,19-7,08 (m, 2H), 6,93 (dd, J 11,0, 7,9 Гц, 1H), 4,07-3,94 (m, 2H), 3,89 (d, J 10,6 Гц, 1H), 3,85-3,72 (m, 2H), 2,35-2,20 (m, 1H), 1,79-1,57 (m, 8H), 1,31-1,12 (m, 5H), 0,99-0,87 (m, 1H). ЖХ-МС (методика 6): MH^+ m/z 477, ВУ 2,04 мин.

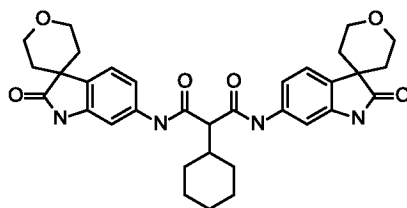
ПРИМЕР 73



2-(1H-Бензимидазол-2-ил)-2-циклогексил-N-(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)ацетамид

5 Промежуточный продукт 145 (40 мг, 0,08 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (1 мл, 17,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч, затем нагревали при 65°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток разделяли с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима этилацетата в гексане (0-100%). Полученное неочищенное твердое вещество очищали с помощью
10 препаративной ВЭЖХ (методика 22) и получали искомое соединение (3 мг, 8%) в виде белого твердого вещества. δ_{H} (300 МГц, ДМСО- d_6) 12,28 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 7,63-7,45 (m, 2H), 7,43 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,37 (d, J 1,9 Гц, 1H), 7,21-7,05 (m, 3H), 4,00 (ddd, J 10,7, 6,7, 3,3 Гц, 2H), 3,87-3,74 (m, 3H), 2,31-2,23
15 (m, 1H), 1,81-1,55 (m, 8H), 1,33-1,12 (m, 5H), 0,98-0,85 (m, 1H). ВЭЖХ-МС (методика 6): MH^+ m/z 459, ВУ 2,26 мин.

ПРИМЕР 74

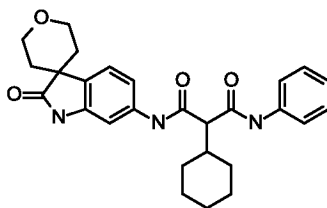


2-Циклогексил-N,N'-бис(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)пропандиамид

20 К раствору промежуточного продукта 2 (63 мг, 0,29 ммоль) и промежуточного продукта 143 (116 мг, 0,30 ммоль) в MeOH (2 мл, 25,90 ммоль) добавляли ГАТУ (136 мг, 0,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. К реакционной смеси при 0°C добавляли воду и полученное

твердое вещество собирали фильтрованием. Неочищенное твердое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (методика 24) и получали искомое соединение (60 мг, 35%) в виде белого твердого вещества. δ_{H} (300 МГц, ДМСО- d_6) 10,41 (s, 2H), 9,99 (s, 2H), 7,44 (d, J 8,2 Гц, 2H), 7,38 (d, J 1,9 Гц, 2H), 7,09 (dd, J 8,2, 2,0 Гц, 2H), 4,01 (ddd, J 11,0, 7,1, 3,7 Гц, 4H), 3,87-3,72 (m, 4H), 3,21 (d, J 10,5 Гц, 1H), 2,29-2,14 (m, 1H), 1,81-1,55 (m, 13H), 1,28-0,99 (m, 5H). ВЭЖХ-МС (методика 23): MH^+ m/z 587, ВУ 2,30 мин.

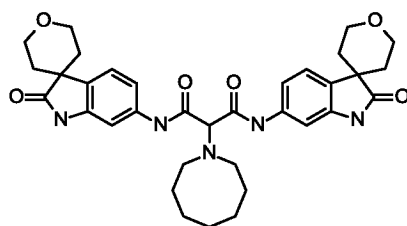
ПРИМЕР 75



2-Циклогексил-N'-(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)-N-фенилпропандиамид

К раствору анилина (0,02 мл, 0,2 ммоль) и промежуточного продукта 143 (50 мг, 0,13 ммоль) в MeOH (0,5 мл) добавляли ГАТУ (65 мг, 0,17 ммоль) и ДИПЭА (0,09 мл, 0,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч, затем разбавляли с помощью EtOAc (10 мл), промывали смесью воды и раствора состава 1:1 (10 мл) и сушили над Na_2SO_4 . Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (от гексана до EtOAc), затем с помощью препаративной ВЭЖХ (методика 24) и получали искомое соединение (13 мг, 22%) в виде белого твердого вещества. δ_{H} (400 МГц, CD_3OD) 7,61-7,55 (m, 2H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,17-7,10 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,12 (d, J 10,1 Гц, 1H), 2,19 (q, J 10,9 Гц, 1H), 1,94-1,68 (m, 9H), 1,27 (m, 6H). ВЭЖХ-МС (методика 6): MH^+ m/z 462, ВУ 2,27 мин.

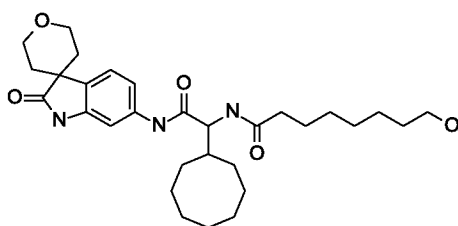
ПРИМЕР 76



2-(Азокан-1-ил)-N,N'-бис(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)пропандиамид

- 5 К раствору промежуточного продукта 2 (25 мг, 0,12 ммоль) и промежуточного продукта 149 (50 мг, 0,12 ммоль) в MeOH (1 мл, 12,90 ммоль) добавляли ГАТУ (55 мг, 0,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 18 ч. К реакционной смеси добавляли воду и полученный белый осадок собирали фильтрованием и промывали дополнительным количеством
- 10 воды. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (методика 22) и получали искомое соединение (4 мг, 6%) в виде белого твердого вещества. δ_H (400 МГц, DMSO- d_6) 10,43 (s, 2H), 9,91 (s, 2H), 7,46 (d, J 8,2 Гц, 2H), 7,40 (d, J 2,0 Гц, 2H), 7,06 (dd, J 8,2, 2,0 Гц, 2H), 4,14 (s, 1H), 4,06-3,98 (m, 4H), 3,81 (ddd, J 11,0, 6,7, 3,5 Гц, 4H), 2,82 (t, J 5,4 Гц, 4H), 1,78-1,52 (m, 18H).
- 15 ЖХ-МС (методика 21): MH^+ m/z 614, ВУ 1,94 мин.

ПРИМЕР 77

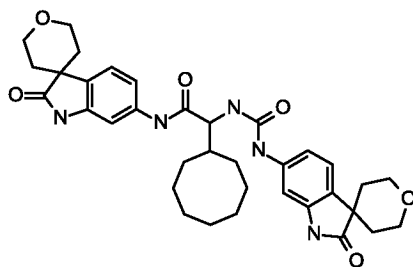


N-{1-Циклооктил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}-8-гидроксиоктанамид

- 20 Получали из промежуточного продукта 35 (50 мг, 0,13 ммоль) и 8-гидроксиоктановой кислоты (23 мг, 0,14 ммоль) в соответствии с методикой А и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (методика 20), искомое соединение (45,2 мг, 66%) получали в виде белого порошкообразного вещества. δ_H (500

МГц, ДМСО- d_6) 10,38 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 7,99 (d, J 8,8 Гц, 1H), 7,42 (d, J 8,1 Гц, 1H), 7,36 (d, J 1,8 Гц, 1H), 7,09 (dd, J 8,2, 1,8 Гц, 1H), 4,35-4,26 (m, 2H), 4,00 (ddd, J 11,0, 7,1, 3,6 Гц, 2H), 3,79 (ddd, J 11,0, 6,9, 3,6 Гц, 2H), 3,39-3,28 (наблюдающийся m, 2H), 2,23-2,06 (m, 2H), 2,00-1,89 (m, 1H), 1,79-1,69 (m, 2H), 1,69-1,28 (m, 20H), 1,27-1,18 (m, 6H). СЭЖХ-МС (методика 1): MH^+ m/z 528, ВУ 3,06 мин.

ПРИМЕР 78



2-Циклооктил-N-(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)карбамоиламино]ацетамид

Суспензию промежуточного продукта 152 (65 мг, 0,19 ммоль), промежуточного продукта 35 (99 мг, 0,26 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридина (60 мг, 0,49 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) нагревали в атмосфере азота при 60°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и растирали с водой (5 мл). Полученное вещество отфильтровывали и промывали небольшим количеством воды. Полученное белое твердое вещество очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (методика 25, с использованием метанола в качестве растворителя А) и после сушки вымораживанием получали искомое соединение (85 мг, 74%) в виде белого твердого вещества. δ_H (400 МГц, ДМСО- d_6) 10,40 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,44 (d, J 8,1 Гц, 1H), 7,37 (d, J 1,9 Гц, 1H), 7,35 (d, J 8,1 Гц, 1H), 7,22 (d, J 1,9 Гц, 1H), 7,11 (dd, J 8,2, 1,9 Гц, 1H), 6,75 (dd, J 8,1, 2,0 Гц, 1H), 6,45 (d, J 8,8 Гц, 1H), 4,27 (dd, J 8,9, 6,4 Гц, 1H), 4,01 (ddt, J 11,1, 7,4, 3,7 Гц, 4H), 3,86-3,74 (m, 4H), 1,96 (d, J 8,4 Гц, 1H), 1,80-1,21 (m, 22H). ВЭЖХ-МС (методика 21): MH^+ m/z 628, ВУ 2,16 мин.

ПРИМЕРЫ 79-143

Искомые соединения получали по трехстадийной методике:

- Стадия 1: реакция промежуточного продукта 37 с соответствующим имеющимся в продаже альдегидом или кетоном, проводимая в соответствии с методикой F.
- Стадия 2: реакция полученного таким образом вещества, проводимая в соответствии с методикой H.
- Стадия 3: реакция полученного таким образом вещества с промежуточным продуктом 2, проводимая в соответствии с методикой I.

Анализ с помощью хиральной НЖХ (методика 12) с использованием следующих условий:

A: Chiralpak IC, 25 см, 15% метанола-85% диоксида углерода, 4 мл/мин

B: Lux C-4 25 см, 35% метанола-65% диоксида углерода (0,2% (об./об.) NH₃), 4 мл/мин

C: Chiralcel OD-H, 25 см, 25% метанола-75% диоксида углерода, 4 мл/мин

D: Chiralpak AS-H 25 см, 30% метанола-70% диоксида углерода, 4 мл/мин

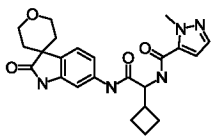
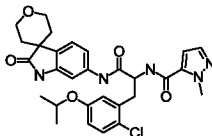
E: Chiralpak IC, 25 см, 20% метанола-80% диоксида углерода, 15 мл/мин

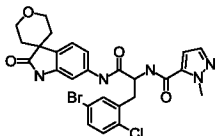
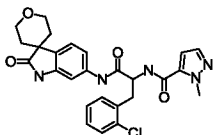
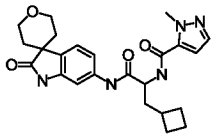
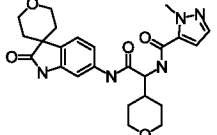
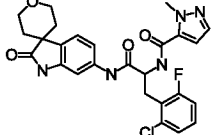
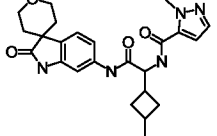
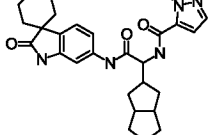
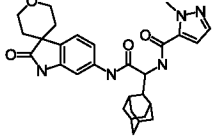
F: Chiralpak IC, 25 см, 25% изопропанола-75% диоксида углерода, 4 мл/мин

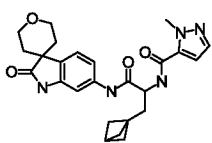
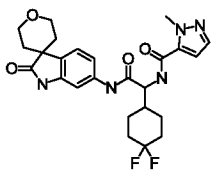
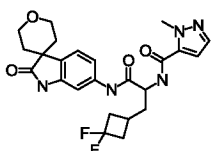
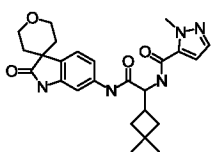
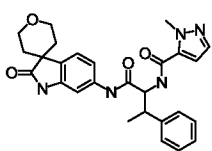
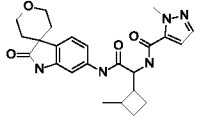
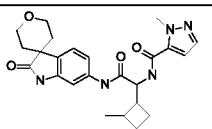
G: Lux C-3 25 см, 25% метанола-75% диоксида углерода, 4 мл/мин

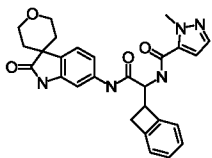
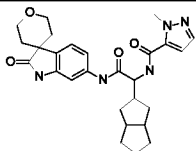
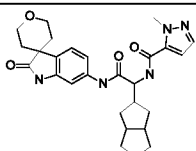
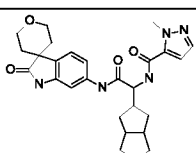
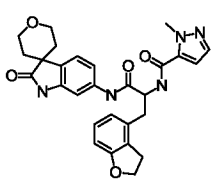
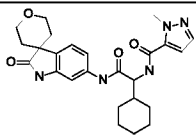
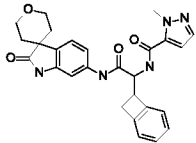
H: Chiralcel OD-H, 25 см, 20% метанола-80% диоксида углерода, 4 мл/мин

I: Chiralpak AS-H 25 см, 15% этанола-85% диоксида углерода, 4 мл/мин

При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
79		N-{1-Циклобутил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид	438,2	1,06	27
80		N-{3-[2-Хлор-5-(пропан-2-илокси)фенил]-1-оксо-1-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]пропан-2-ил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид	566,4	1,39	27

При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
81		N-{3-(5-Бром-2-хлорфенил)-1-оксо-1-[(2-оксоспиро-[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]пропан-2-ил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид	588,1	1,35	27
82		N-[3-(2-Хлорфенил)-1-оксо-1-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]пропан-2-ил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид	508,4	1,24	27
83		N-{3-Циклобутил-1-оксо-1-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]пропан-2-ил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид	452,3	1,17	27
84		2-Метил-N-[1-(оксан-4-ил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}пиразол-3-карбоксамид	468,3	0,83	27
85		N-{3-(2-Хлор-6-фторфенил)-1-оксо-1-[(2-оксоспиро-[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]пропан-2-ил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид	526	1,16	27
86		2-Метил-N-{1-(3-метилциклобутил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}пиразол-3-карбоксамид	452,2	1,11	27
87		N-{1-(1,2,3,3а,4,5,6,6а-Октагидропентален-2-ил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид	492,4	1,36	27
88		N-{1-(2-Адамантил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид	518,5	1,44	27

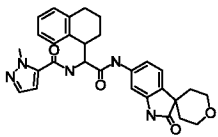
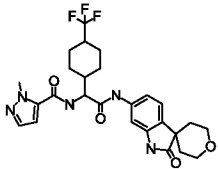
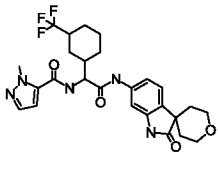
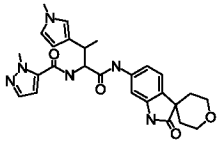
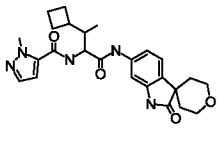
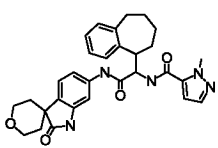
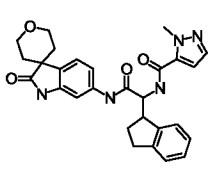
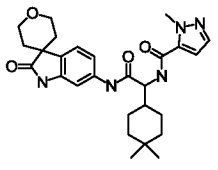
При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
89		N-{3-(Бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1-оксо-1-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]пропан-2-ил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид	464,4	1,21	27
90		N-{1-(4,4-Дифторциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид	502,2	1,15	27
91		N-{3-(3,3-Дифторциклобутил)-1-оксо-1-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]пропан-2-ил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид	488,3	1,12	27
92		N-{1-(3,3-Диметилциклобутил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид	466,3	1,2	27
93		2-Метил-N-{1-оксо-1-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]-3-фенилбутан-2-ил}пиразол-3-карбоксамид	488,1	1,12	27
94		2-Метил-N-{1-(2-метилциклобутил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}пиразол-3-карбоксамид (смесь изомеров 1 и 2)	452,3	2,58 (36%) и 2,59 (58%)	2
95		2-Метил-N-{1-(2-метилциклобутил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}пиразол-3-карбоксамид (смесь изомеров 3 и 4)	452,4	2,67 (не разделяли)	2

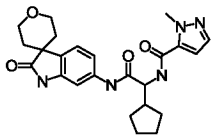
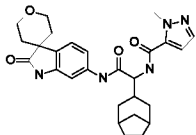
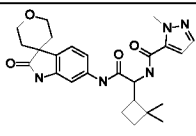
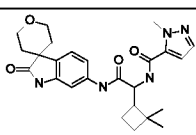
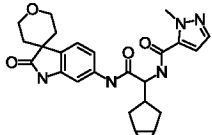
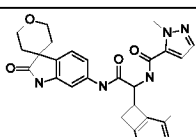
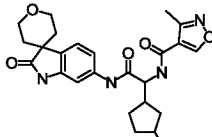
При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
96		N-{1-(7-Бицикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триенил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1Н-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид	486,5	1,14	27
97		N-{1-(1,2,3,3а,4,5,6,6а-Октагидропентален-2-ил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид (изомер 1)	492,1	26,15	Хиральная НЖХ, А
98		N-{1-(1,2,3,3а,4,5,6,6а-Октагидропентален-2-ил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид (изомер 2)	492,1	28,62	Хиральная НЖХ, А
99		N-{1-(1,2,3,3а,4,5,6,6а-Октагидропентален-2-ил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид (изомер 3)	492,1	34,24	Хиральная НЖХ, А
100		N-{3-(2,3-Дигидро-1-бензофуран-4-ил)-1-оксо-1-[(2-оксоспиро[1Н-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]пропан-2-ил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид	516,4	1,14	27
101		N-{1-(4,4-Дифторциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид (изомер 1)	502,2	1,79	Хиральная НЖХ, В
102		N-{1-(7-Бицикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триенил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид (изомер 1)	486,1	7,39	Хиральная НЖХ, С

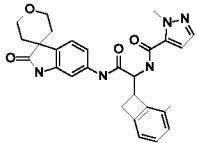
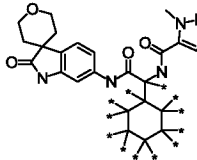
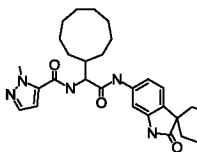
При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
103		N-{1-(7- Бицикло[4,2,0]окта- 1(6),2,4-триенил)-2-оксо- 2-[(2-оксоспиро[индолин- 3,4'-тетрагидропиран]-6- ил)амино]этил}-2- метилпиразол-3- карбоксамид (изомер 2)	486,1	5,82	Хиральная НЖХ, С
104		N-{1-(7- Бицикло[4,2,0]окта- 1(6),2,4-триенил)-2-оксо- 2-[(2-оксоспиро[индолин- 3,4'-тетрагидропиран]-6- ил)амино]этил}-2- метилпиразол-3- карбоксамид (изомер 3)	486,1	3,92	Хиральная НЖХ, С
105		N-{3-(2-Фторфенил)-1- оксо-1-[(2-оксоспиро[1Н- индол-3,4'-оксан]-6- ил)амино]пропан-2-ил}-2- метилпиразол-3- карбоксамид	492,4	1,16	27
106		2-Метил-N-{(2S)-3-[(2- метилпропан-2-ил)окси]- 1-оксо-1-[(2- оксоспиро[1Н-индол-3,4'- оксан]-6- ил)амино]пропан-2- ил}пиразол-3- карбоксамид	470,5	2,75	Хиральная НЖХ, D
107		2-Метил-N-{2-оксо-2-[(2- оксоспиро[1Н-индол-3,4'- оксан]-6-ил)амино]-1-(3- фенилциклобутил)этил}- пиразол-3-карбоксамид	514,5	1,34	27
108		2-Метил-N-{1-(2- метилциклобутил)-2- оксо-2-[(2- оксоспиро[индолин-3,4'- тетрагидропиран]-6- ил)амино]этил}пиразол-3- карбоксамид (изомер 5)	452,1	8,73	Хиральная НЖХ, E
109		2-Метил-N-{1-(2- метилциклобутил)-2- оксо-2-[(2- оксоспиро[индолин-3,4'- тетрагидропиран]-6- ил)амино]этил}пиразол-3- карбоксамид (изомер 6)	452,1	10,74	Хиральная НЖХ, E

При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
110		2-Метил-N-{1-(2-метилциклобутил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил} пиразол-3-карбоксамид (изомер 7)	452,1	7,22	Хиральная НЖХ, F
111		2-Метил-N-{1-(2-метилциклобутил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил} пиразол-3-карбоксамид (изомер 8)	452,1	10,14	Хиральная НЖХ, F
112		2-Метил-N-{1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1Н-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил} пиразол-3-карбоксамид	480,5	1,33	27
113		2-Метил-N-{2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1Н-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]-1-(2,2,6,6-тетраметилоксан-4-ил)этил} пиразол-3-карбоксамид	524,5	1,17	27
114		N-{2-(2-Хлорфенил)-1-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)карбамоил]пропил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид (изомер 1)	522,2	2,80	1
115		N-{2-(2-Хлорфенил)-1-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)карбамоил]пропил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид (изомер 2)	522,2	2,88	1
116		N-[1-(2,2-Диметилциклобутил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1Н-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид	466,5	1,25	27
117		N-{1-(Бицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1Н-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид	492,5	1,36	27

При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
118		N-{1-(2,3-Диметилциклобутил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид	466,5	1,26	27
119		2-Метил-N-[2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]-1-(3-фенилциклобутил)этил]-пиразол-3-карбоксамид (изомер 1)	514,2	4,65	Хиральная НЖХ, G
120		2-Метил-N-[2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]-1-(3-фенилциклобутил)этил]-пиразол-3-карбоксамид (изомер 2)	514,1	6,79	Хиральная НЖХ, G
121		2-Метил-N-[2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]-1-(3-фенилциклобутил)этил]-пиразол-3-карбоксамид (изомер 3)	514,2	5,39	Хиральная НЖХ, G
122		2-Метил-N-[2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]-1-(3-фенилциклобутил)этил]-пиразол-3-карбоксамид (изомер 4)	514,1	2,97	Хиральная НЖХ, G
123		2-Метил-N-{1-оксо-1-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]-3-phenylpentan-2-ил}-пиразол-3-карбоксамид	502,5	1,26	27
124		2-Метил-N-{1-(2-метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-пиразол-3-карбоксамид	480,5	1,31	27
125		2-Метил-N-{2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]-1-[рац-(1R,4S)-бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]этил}-пиразол-3-карбоксамид (изомер 1)	478,5	1,26	27

При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
126		2-Метил-N-{2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1Н-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]-1-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)этил}пиразол-3-карбоксамид	514,5	1,28	27
127		2-Метил-N-{2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1Н-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]-1-[4-(трифторметил)-циклогексил]этил}-пиразол-3-карбоксамид	534,5	1,31	27
128		2-Метил-N-{2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1Н-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]-1-[3-(трифторметил)-циклогексил]этил}-пиразол-3-карбоксамид	534,5	1,32	27
129		2-Метил-N-{3-(1-метилпиррол-3-ил)-1-оксо-1-[(2-оксоспиро[1Н-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]бутан-2-ил}пиразол-3-карбоксамид	491,5	1,09	27
130		N-{3-Циклобутил-1-оксо-1-[(2-оксоспиро[1Н-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]бутан-2-ил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид	466,5	1,25	27
131		2-Метил-N-{2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1Н-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]-1-(6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил)этил}пиразол-3-карбоксамид	528,5	1,35	27
132		N-{1-(2,3-Дигидро-1Н-инден-1-ил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1Н-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид	500,5	1,24	27
133		N-{1-(4,4-Диметилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1Н-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид	494,5	1,41	27

При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
134		N-{1-Циклопентил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид	452,5	1,15	27
135		N-{1-(Бицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро-[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид (изомер 1)	492,2	4,95	Хиральная НЖХ, Н
136		N-{1-(2,2-Диметилциклобутил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид (изомер 1)	466,1	36,04	Хиральная НЖХ, I
137		N-{1-(2,2-Диметилциклобутил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид (изомер 2)	466,1	9,78	Хиральная НЖХ, I
138		N-{1-(Бицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид	464,5	1,19	27
139		N-{1-(5-Хлор-7-бицикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-трисенил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид (изомер 1)	520,2	2,77	1
140		3-Метил-N-{1-(3-метилциклопентил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-1,2-оксазол-4-карбоксамид	467,5	1,29	27

При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
141		N-{1-(5-Хлор-7-бицикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триенил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид (изомер 2)	520,2	2,83	1
142		N-{1-Дейтерио-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]-1-(1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6-ундекадейтерио-циклогексил)этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид	478,5	1,23	27
143		N-{1-Циклононил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид	508,3	1,51	28

Выбранные данные ^1H ЯМР:

Пример	Данные ^1H ЯМР
94	Главный изомер 1: δ_{H} (500 МГц, ДМСО-d_6) 10,39 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 8,46 (d, J 7,5 Гц, 1H), 7,45 (t, J 2,2 Гц, 1H), 7,43 (d, J 6,1 Гц, 1H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,10 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,02 (d, J 2,1 Гц, 1H), 4,47 (dd, J 9,9, 7,5 Гц, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,03-3,98 (m, 2H), 3,80 (ddd, J 11,0, 6,8, 3,5 Гц, 2H), 2,32-2,24 (m, 1H), 2,15-1,99 (m, 1H), 1,99-1,92 (m, 2H), 1,77-1,69 (m, 2H), 1,66-1,55 (m, 3H), 1,47-1,35 (m, 1H), 0,87 (d, J 6,5 Гц, 3H). Второстепенный изомер 2: δ_{H} (500 МГц, ДМСО-d_6) 10,39 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,52 (d, J 7,2 Гц, 1H), 7,46 (d, J 2,1 Гц, 1H), 7,45 (d, J 6,0 Гц, 1H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 6,99 (d, J 2,1 Гц, 1H), 4,55 (dd, J 11,8, 7,1 Гц, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,99 (dd, J 7,3, 3,7 Гц, 2H), 3,80 (ddd, J 11,0, 6,8, 3,5 Гц, 2H), 2,84-2,73 (m, 1H), 2,42-2,37 (m, 1H), 2,15-1,99 (m, 1H), 1,96 (q, J 9,1 Гц, 1H), 1,77-1,69 (m, 3H), 1,66-1,60 (m, 2H), 1,47-1,35 (m, 1H), 1,05 (d, J 7,1 Гц, 3H).
95	Главный изомер 3: δ_{H} (500 МГц, ДМСО-d_6) 10,39 (d, J 2,4 Гц, 1H), 10,12 (s, 1H), 8,52 (d, J 8,5 Гц, 1H), 7,47 (d, J 2,1 Гц, 1H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,35 (d, J 1,9 Гц, 1H), 7,10 (dd, J 8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,04 (d, J 2,1 Гц, 1H), 4,65 (t, J 8,8 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,00 (ddd, J 10,9, 7,1, 3,7 Гц, 2H), 3,79 (ddd, J 10,5, 6,3, 3,4 Гц, 2H), 2,37-2,31 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H), 1,99-1,89 (m, 1H), 1,85-1,77 (m, 2H), 1,76-1,69 (m, 2H), 1,66-1,57 (m, 2H), 1,47-1,34 (m, 1H), 1,01 (d, J 6,6 Гц, 3H). Второстепенный изомер 4: δ_{H} (500 МГц, ДМСО-d_6) 10,39 (d, J 2,4 Гц, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,52 (d, J 8,5 Гц, 1H), 7,45 (d, J 2,1 Гц, 1H), 7,42 (d, J 6,8 Гц, 1H), 7,37 (d, J 1,9 Гц, 1H), 7,13 (dd, J 8,2, 1,9 Гц, 1H), 6,98 (d, J 2,1 Гц, 1H), 4,72 (dd, J 11,0, 8,4 Гц, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,00 (ddd, J 10,9, 7,1, 3,7 Гц, 2H), 3,79 (ddd, J 10,5, 6,3, 3,4 Гц, 2H), 2,98-2,86 (m, 1H), 2,45-2,39 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,99-1,89 (m, 1H), 1,85-1,77 (m, 1H), 1,76-1,69 (m, 2H), 1,66-1,57 (m, 2H), 1,47-1,34 (m, 1H), 1,11 (d, J 7,2 Гц, 3H).
97	δ_{H} (500 МГц, ДМСО-d_6) 10,39 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,61 (d, J 7,7 Гц, 1H), 7,46 (d, J 2,0 Гц, 1H), 7,43 (d, J 8,1 Гц, 1H), 7,39 (d, J 1,8 Гц, 1H), 7,11 (dd, J 8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,04 (d, J 2,1 Гц, 1H), 4,31 (dd, J 9,8, 7,8 Гц, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,00 (ddd, J 11,0, 6,8, 3,6 Гц, 2H), 3,80 (ddd, J 11,0, 6,8, 3,6 Гц, 2H), 2,46-2,37 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 4H), 1,64-1,53 (m, 5H), 1,42 (dt, J 12,3, 9,8 Гц, 1H), 1,37-1,22 (m, 3H), 1,22-1,15 (m, 1H), 1,10-1,02 (m, 1H).

Пример	Данные ^1H ЯМР
98	δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,39 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,59 (d, J 7,7 Гц, 1H), 7,46 (d, J 2,1 Гц, 1H), 7,43 (d, J 8,1 Гц, 1H), 7,37 (d, J 1,9 Гц, 1H), 7,10 (dd, J 8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,04 (d, J 2,1 Гц, 1H), 4,35 (dd, J 9,3, 7,9 Гц, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,00 (dt, J 11,0, 6,9, 3,7 Гц, 2H), 3,80 (ddd, J 11,0, 6,9, 3,7 Гц, 2H), 2,43-2,36 (m, 2H), 2,24-2,16 (m, 1H), 2,16-2,10 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 3H), 1,65-1,58 (m, 2H), 1,55-1,42 (m, 4H), 1,39-1,30 (m, 2H), 1,07 (td, J 12,0, 9,1 Гц, 1H), 0,88-0,81 (m, 1H).
99	δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,39 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,61 (d, J 7,7 Гц, 1H), 7,46 (d, J 2,1 Гц, 1H), 7,43 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,39 (d, J 1,9 Гц, 1H), 7,11 (dd, J 8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,04 (d, J 2,1 Гц, 1H), 4,31 (dd, J 9,9, 7,8 Гц, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,00 (ddd, J 11,0, 6,9, 3,6 Гц, 2H), 3,80 (ddd, J 11,0, 6,9, 3,6 Гц, 2H), 2,47-2,37 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 4H), 1,65-1,52 (m, 5H), 1,48-1,37 (m, 1H), 1,35-1,15 (m, 4H), 1,12-1,01 (m, 1H).
101	δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,41 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,62 (d, J 8,1 Гц, 1H), 7,47 (d, J 2,1 Гц, 1H), 7,44 (d, J 8,1 Гц, 1H), 7,38 (d, J 1,8 Гц, 1H), 7,12 (dd, J 8,1, 1,9 Гц, 1H), 7,05 (d, J 2,1 Гц, 1H), 4,46 (t, J 8,6 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,02-3,98 (m, 2H), 3,80 (ddd, J 11,0, 6,9, 3,7 Гц, 2H), 2,07-1,94 (m, 3H), 1,91 (d, J 12,8 Гц, 1H), 1,86-1,77 (m, 1H), 1,77-1,69 (m, 3H), 1,69-1,58 (m, 3H), 1,49-1,39 (m, 1H), 1,36-1,27 (m, 1H).
102	δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,42 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,85 (d, J 7,7 Гц, 1H), 7,50-7,44 (m, 2H), 7,42 (d, J 1,9 Гц, 1H), 7,23 (t, J 7,5 Гц, 1H), 7,18-7,12 (m, 3H), 7,01 (d, J 2,1 Гц, 1H), 6,87 (d, J 7,3 Гц, 1H), 4,71 (dd, J 10,2, 7,7 Гц, 1H), 4,05-3,99 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,93 (ddd, J 10,0, 5,0, 2,3 Гц, 1H), 3,81 (ddd, J 10,6, 5,9, 3,2 Гц, 2H), 3,39-3,34 (m, 1H), 3,01 (dd, J 14,4, 2,0 Гц, 1H), 1,79-1,72 (m, 2H), 1,68-1,61 (m, 2H).
103	δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,42 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 9,13 (d, J 7,8 Гц, 1H), 7,52 (d, J 2,1 Гц, 1H), 7,45 (d, J 8,1 Гц, 1H), 7,42 (d, J 1,9 Гц, 1H), 7,22 (t, J 7,5 Гц, 1H), 7,18-7,12 (m, 4H), 7,09 (d, J 7,2 Гц, 1H), 4,65 (dd, J 10,9, 7,8 Гц, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,99 (d, J 3,7 Гц, 2H), 3,92 (ddd, J 10,9, 5,0, 2,4 Гц, 1H), 3,80 (ddd, J 11,1, 6,9, 3,7 Гц, 2H), 3,31-3,27 (m, 1H), 3,21 (dd, J 14,2, 2,2 Гц, 1H), 1,74 (ddd, J 12,9, 6,8, 3,7 Гц, 2H), 1,63 (ddd, J 13,1, 7,1, 3,6 Гц, 2H).
104	δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,42 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,84 (d, J 7,7 Гц, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,42 (d, J 1,9 Гц, 1H), 7,23 (t, J 7,5 Гц, 1H), 7,18-7,12 (m, 3H), 7,01 (d, J 2,1 Гц, 1H), 6,87 (d, J 7,2 Гц, 1H), 4,71 (dd, J 10,3, 7,7 Гц, 1H), 4,05-4,01 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,93 (ddd, J 10,4, 5,0, 2,4 Гц, 1H), 3,85-3,78 (m, 2H), 3,39-3,35 (m, 1H), 3,01 (dd, J 14,4, 2,0 Гц, 1H), 1,79-1,72 (m, 2H), 1,64 (ddd, J 13,8, 7,0, 3,4 Гц, 2H).
106	δ_{H} (500 МГц, CD_3OD) 7,51-7,40 (m, 3H), 7,10 (dd, J 8,1, 1,9 Гц, 1H), 6,89 (dd, J 4,7, 2,1 Гц, 1H), 4,75 (t, J 5,8 Гц, 1H), 4,20-4,12 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,96-3,88 (m, 2H), 3,81-3,74 (m, 2H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,82-1,71 (m, 2H), 1,21 (s, 9H). $3\times\text{NH}$ не наблюдается; поворотные изомеры, соотношение примерно 85:15.
108	δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,39 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 8,47 (d, J 7,5 Гц, 1H), 7,45 (d, J 2,0 Гц, 1H), 7,44 (d, J 8,1 Гц, 1H), 7,37 (d, J 1,8 Гц, 1H), 7,10 (dd, J 8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,02 (d, J 2,1 Гц, 1H), 4,47 (dd, J 9,9, 7,5 Гц, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,01-3,97 (m, 2H), 3,80 (ddd, J 11,1, 6,9, 3,7 Гц, 2H), 2,41-2,34 (m, 1H), 2,28 (p, J 9,1 Гц, 1H), 1,97 (p, J 8,1 Гц, 2H), 1,77-1,71 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 3H), 1,41 (p, J 9,8, 9,3 Гц, 1H), 0,87 (d, J 6,5 Гц, 3H).
109	δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,39 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,53 (d, J 7,1 Гц, 1H), 7,46 (d, J 2,0 Гц, 1H), 7,43 (d, J 8,1 Гц, 1H), 7,38 (d, J 1,9 Гц, 1H), 7,10 (dd, J 8,2, 1,8 Гц, 1H), 6,99 (d, J 2,1 Гц, 1H), 4,54 (dd, J 11,7, 7,1 Гц, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,01-3,98 (m, 2H), 3,84-3,75 (m, 2H), 2,84-2,73 (m, 1H), 2,14-1,95 (m, 2H), 1,79-1,68 (m, 3H), 1,65-1,58 (m, 2H), 1,44-1,34 (m, 1H), 1,29-1,16 (m, 1H), 1,05 (d, J 7,1 Гц, 3H).
110	δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,39 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 8,51 (d, J 8,5 Гц, 1H), 7,47 (d, J 2,0 Гц, 1H), 7,43 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,35 (d, J 1,9 Гц, 1H), 7,10 (dd, J 8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,04 (d, J 2,1 Гц, 1H), 4,65 (t, J 8,7 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,02-3,97 (m, 2H), 3,79 (ddd, J 11,1, 7,0, 3,9 Гц, 2H), 2,36-2,30 (m, 1H), 2,21 (dt, J 15,6, 8,2 Гц, 1H), 1,93 (dd, J 10,1, 7,6 Гц, 2H), 1,82-1,79 (m, 1H), 1,75-1,70 (m, 2H), 1,65-1,59 (m, 2H), 1,42-1,37 (m, 1H), 1,01 (d, J 6,6 Гц, 3H).
111	δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,39 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,52 (d, J 8,3 Гц, 1H), 7,45 (d, J 2,0 Гц, 1H), 7,42 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,37 (d, J 1,9 Гц, 1H), 7,13 (dd, J 8,2, 1,9 Гц, 1H), 6,98 (d, J 2,1 Гц, 1H), 4,72 (dd, J 10,9, 8,4 Гц, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,00 (ddd, J 11,1, 7,2, 3,6 Гц, 2H), 3,79 (ddd, J 11,0, 7,0, 3,7 Гц, 2H), 2,97-2,88 (m, 1H), 2,46-2,39 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,97-1,91 (m, 1H), 1,84-1,78 (m, 1H), 1,75-1,70 (m, 2H), 1,64-1,57 (m, 2H), 1,45-1,40 (m,

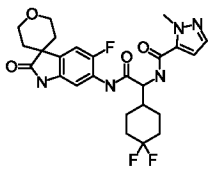
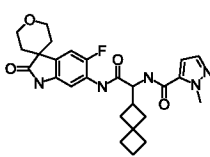
Пример	Данные ^1H ЯМР
	1H), 1,11 (d, J 7,2 Гц, 3H).
114	δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,33 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,93 (d, J 8,7 Гц, 1H), 7,63 (dd, J 7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,49 (d, J 2,1 Гц, 1H), 7,36 (d, J 8,0 Гц, 2H), 7,29 (td, J 7,6, 1,1 Гц, 1H), 7,19 (td, J 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,16 (d, J 1,8 Гц, 1H), 7,12 (d, J 2,1 Гц, 1H), 6,92 (dd, J 8,2, 1,9 Гц, 1H), 5,01 (dd, J 10,3, 8,8 Гц, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,98 (ddd, J 10,3, 6,8, 3,4 Гц, 2H), 3,97-3,92 (m, 1H), 3,77 (ddd, J 11,0, 7,0, 3,7 Гц, 2H), 1,69 (ddd, J 12,8, 6,6, 3,5 Гц, 2H), 1,58 (ddd, J 12,8, 6,6, 3,5 Гц, 2H), 1,24 (d, J 6,9 Гц, 3H).
115	δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,49 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,63 (d, J 8,8 Гц, 1H), 7,47 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,42-7,38 (m, 3H), 7,35 (d, J 2,0 Гц, 1H), 7,30 (td, J 7,4, 0,9 Гц, 1H), 7,21 (td, J 7,8, 1,6 Гц, 1H), 7,17 (dd, J 8,1, 1,9 Гц, 1H), 6,72 (d, J 2,1 Гц, 1H), 5,12 (dd, J 10,4, 9,1 Гц, 1H), 4,01 (ddd, J 11,0, 7,2, 3,7 Гц, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,83-3,75 (m, 3H), 1,74 (ddd, J 13,2, 7,1, 3,7 Гц, 2H), 1,63 (ddd, J 13,2, 7,1, 3,7 Гц, 2H), 1,19 (d, J 7,0 Гц, 3H).
119	δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,40 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,60 (d, J 7,5 Гц, 1H), 7,47 (d, J 2,0 Гц, 1H), 7,43 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,37 (d, J 1,8 Гц, 1H), 7,30 (t, J 7,5 Гц, 2H), 7,24 (d, J 7,1 Гц, 2H), 7,19-7,16 (m, 1H), 7,10 (dd, J 8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,04 (d, J 2,1 Гц, 1H), 4,55 (dd, J 9,4, 7,7 Гц, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,02-3,97 (m, 2H), 3,82-3,77 (m, 2H), 3,40-3,35 (m, 1H), 2,72 (h, J 17,6, 8,7 Гц, 1H), 2,55-2,52 (m, 1H), 2,35-2,28 (m, 1H), 2,17 (q, J 10,3 Гц, 1H), 1,89 (q, J 10,1 Гц, 1H), 1,73 (ddd, J 12,8, 6,8, 3,5 Гц, 2H), 1,65-1,59 (m, 2H).
120	δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,40 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 8,63-8,58 (m, 1H), 7,47 (d, J 2,0 Гц, 1H), 7,44 (d, J 8,1 Гц, 1H), 7,40 (d, J 1,8 Гц, 1H), 7,34-7,26 (m, 4H), 7,20-7,16 (m, 1H), 7,14 (dd, J 8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,04 (d, J 2,0 Гц, 1H), 4,76 (dd, J 10,5, 7,5 Гц, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,03-3,98 (m, 2H), 3,83-3,77 (m, 2H), 3,68-3,60 (m, 1H), 2,81-2,70 (m, 1H), 2,44-2,37 (m, 1H), 2,26 (t, J 7,5 Гц, 2H), 2,22-2,15 (m, 1H), 1,77-1,69 (m, 2H), 1,66-1,58 (m, 2H).
121	δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,40 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,60 (d, J 7,5 Гц, 1H), 7,47 (d, J 2,0 Гц, 1H), 7,43 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,37 (d, J 1,9 Гц, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,24 (d, J 7,1 Гц, 2H), 7,18 (t, J 7,2 Гц, 1H), 7,10 (dd, J 8,1, 1,9 Гц, 1H), 7,04 (d, J 2,1 Гц, 1H), 4,55 (dd, J 9,5, 7,7 Гц, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,02-3,97 (m, 2H), 3,82-3,77 (m, 2H), 3,40-3,35 (m, 1H), 2,77-2,68 (m, 1H), 2,49-2,48 (m, 1H), 2,35-2,28 (m, 1H), 2,17 (q, J 10,3 Гц, 1H), 1,89 (q, J 10,2 Гц, 1H), 1,76-1,70 (m, 2H), 1,65-1,59 (m, 2H).
122	δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,41 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 8,67 (d, J 7,1 Гц, 1H), 7,46 (d, J 2,0 Гц, 1H), 7,44 (d, J 8,1 Гц, 1H), 7,40 (d, J 1,8 Гц, 1H), 7,33-7,26 (m, 4H), 7,18 (t, J 7,0 Гц, 1H), 7,14 (dd, J 8,1, 1,9 Гц, 1H), 7,05 (d, J 2,0 Гц, 1H), 4,76 (dd, J 10,5, 7,5 Гц, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,03-3,98 (m, 2H), 3,80 (ddd, J 10,6, 6,8, 3,3 Гц, 2H), 3,64 (p, J 8,0 Гц, 1H), 2,83-2,74 (m, 1H), 2,43-2,37 (m, 1H), 2,26 (t, J 7,5 Гц, 2H), 2,21-2,15 (m, 1H), 1,75-1,70 (m, 2H), 1,64-1,59 (m, 2H).
135	δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,39 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,48 (d, J 8,6 Гц, 1H), 7,45 (d, J 2,1 Гц, 1H), 7,43 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,39 (d, J 1,8 Гц, 1H), 7,15 (dd, J 8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,03 (d, J 2,1 Гц, 1H), 4,52 (dd, J 10,9, 8,7 Гц, 1H), 4,04 (s, 3H), 4,01 (ddd, J 11,0, 6,7, 3,2 Гц, 2H), 3,79 (ddd, J 11,1, 7,0, 3,7 Гц, 2H), 2,21-2,11 (m, 3H), 1,90 (dt, J 14,0, 7,1 Гц, 1H), 1,81-1,76 (m, 1H), 1,73 (ddd, J 12,9, 6,9, 3,6 Гц, 2H), 1,66-1,63 (m, 3H), 1,63-1,57 (m, 2H), 1,57-1,52 (m, 1H), 1,46 (d, J 10,8 Гц, 1H), 1,27-1,20 (m, 2H), 1,20-1,14 (m, 1H).
136	δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,40 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,64 (d, J 8,4 Гц, 1H), 7,46 (d, J 2,1 Гц, 1H), 7,43 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,36 (d, J 1,9 Гц, 1H), 7,11 (dd, J 8,2, 1,9 Гц, 1H), 6,99 (d, J 2,1 Гц, 1H), 4,63 (dd, J 11,5, 8,5 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,02-3,98 (m, 2H), 3,79 (ddd, J 10,8, 6,4, 3,3 Гц, 2H), 1,98-1,90 (m, 1H), 1,75-1,71 (m, 2H), 1,68-1,57 (m, 5H), 1,52-1,47 (m, 1H), 1,09 (s, 3H), 1,05 (s, 3H).
137	δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,38 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 8,48 (d, J 8,0 Гц, 1H), 7,45 (d, J 2,1 Гц, 1H), 7,43 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,38 (d, J 1,9 Гц, 1H), 7,13 (dd, J 8,2, 1,9 Гц, 1H), 6,99 (d, J 2,1 Гц, 1H), 4,55 (dd, J 11,1, 8,1 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,00 (ddd, J 11,0, 7,1, 3,5 Гц, 2H), 3,79 (ddd, J 11,2, 7,1, 3,7 Гц, 2H), 2,57 (q, J 10,1, 9,7 Гц, 1H), 1,96-1,88 (m, 1H), 1,76-1,70 (m, 2H), 1,69-1,58 (m, 4H), 1,56-1,47 (m, 1H), 1,17 (s, 3H), 0,97 (s, 3H).
139	δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,40 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,72 (d, J 8,3 Гц, 1H), 7,45-7,42 (m, 2H), 7,40 (d, J 1,9 Гц, 1H), 7,25 (d, J 7,6 Гц, 1H), 7,17 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,15-7,10 (m, 2H), 6,89 (d, J 2,1 Гц, 1H), 4,95 (t, J 8,6 Гц, 1H), 4,09 (ddd, J 8,2, 5,3, 2,4 Гц, 1H), 4,00 (dt, J 6,6, 4,1 Гц, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,80 (ddd, J 11,0, 6,9, 3,9 Гц, 2H), 3,31-3,28 (m, 1H), 3,07 (dd, J 14,4, 2,1 Гц, 1H), 1,77-1,71 (m, 2H), 1,66-1,59 (m, 2H).

Пример	Данные ^1H ЯМР
141	δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,42 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,06 (d, J 8,5 Гц, 1H), 7,48 (d, J 2,1 Гц, 1H), 7,45 (d, J 8,1 Гц, 1H), 7,38 (d, J 1,9 Гц, 1H), 7,26 (t, J 6,8, 6,4 Гц, 1H), 7,17 (d, J 8,1 Гц, 1H), 7,15-7,11 (m, 2H), 7,08 (d, J 2,1 Гц, 1H), 4,85 (dd, J 10,7, 8,5 Гц, 1H), 4,11 (ddd, J 10,6, 5,3, 2,5 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,03-3,97 (m, 2H), 3,80 (ddd, J 11,0, 6,9, 3,7 Гц, 2H), 3,31-3,27 (m, 1H), 3,12 (dd, J 14,5, 2,3 Гц, 1H), 1,73 (ddd, J 12,9, 6,8, 3,5 Гц, 2H), 1,63 (ddd, J 13,3, 7,0, 3,7 Гц, 2H).

ПРИМЕРЫ 144 и 145

Искомые соединения получали по трехстадийной методике:

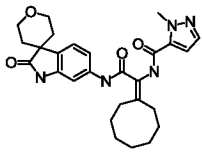
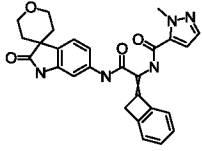
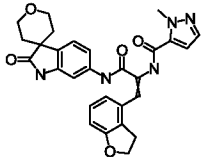
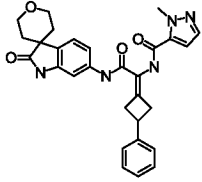
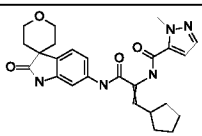
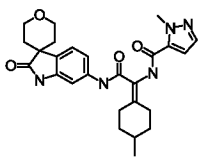
- Стадия 1: реакция промежуточного продукта 37 с соответствующим
5 имеющимся в продаже альдегидом или кетоном, проводимая в соответствии с методикой F.
- Стадия 2: реакция полученного таким образом вещества, проводимая в соответствии с методикой H.
- Стадия 3: реакция полученного таким образом вещества с промежуточным
10 продуктом 123, проводимая в соответствии с методикой I.

При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
144		N-{1-(4,4-Дифторциклогексил)-2-[(5-фтор-2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]-2-оксоэтил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид	520,5	1,20	27
145		N-{2-[(5-Фтор-2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]-2-оксо-1-(спиро[3.3]гептан-2-ил)этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид	496,5	1,37	27

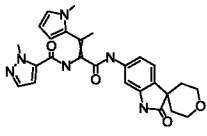
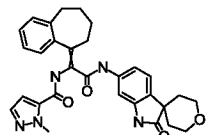
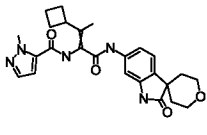
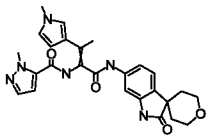
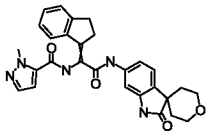
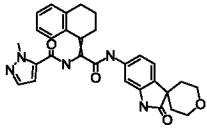
ПРИМЕРЫ 146-183

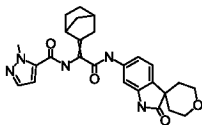
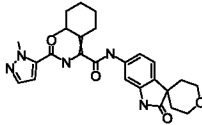
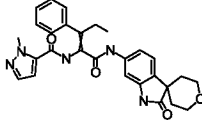
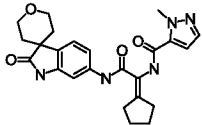
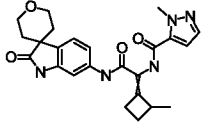
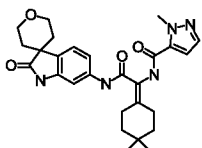
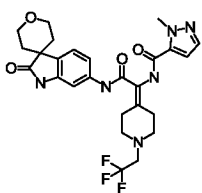
Искомые соединения получали по двустадийной методике:

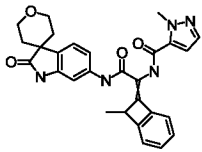
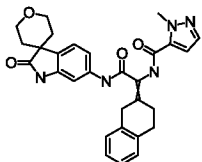
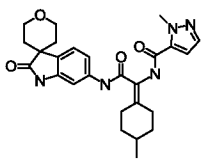
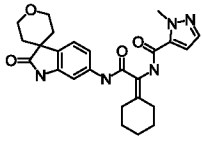
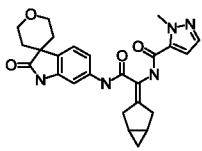
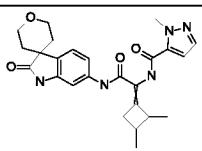
- Стадия 1: реакция промежуточного продукта 37 с соответствующим
15 имеющимся в продаже альдегидом или кетоном, проводимая в соответствии с методикой F.
- Стадия 2: реакция полученного таким образом вещества с промежуточным продуктом 2, проводимая в соответствии с методикой G.

При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
146		N-{1-(2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид	492,5	1,34	27
147		N-{1-(7-Бицикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триенилиден)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид	484	1,1	27
148		N-{1-(2,3-Дигидро-1-бензофуран-4-ил)-3-оксо-3-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]проп-1-ен-2-ил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид	514,4	1,14	27
149		2-Метил-N-[2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]-1-(3-фенилциклобутилиден)-этил} пиразол-3-карбоксамид	512,5	1,3	27
150		N-{1-(Циклопентил-3-оксо-3-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]проп-1-ен-2-ил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид	464,5	1,2	27
151		2-Метил-N-{1-(4-метилциклогексилиден)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил} пиразол-3-карбоксамид	478,0	1,26	28

При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
152		N-{1-(2,2-Диметилциклобутилен)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1Н-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид	464,5	1,16	27
153		N-{1-(Бицикло[3.2.1]октан-3-илиден)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1Н-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид	490,5	1,27	27
154		2-Метил-N-{2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1Н-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]-1-(2,2,6,6-тетраметилоксан-4-илиден)этил}пиразол-3-карбоксамид	522,5	1,15	27
155		N-{1-(2,3-Диметилциклобутилен)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1Н-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид	464,4	1,17	27
156		2-Метил-N-{2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1Н-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]-1-[4-(трифторметил)-циклогексилиден]этил}-пиразол-3-карбоксамид	532,4	1,25	27
157		N-{1-Циклогептилиден-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1Н-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид	478,5	1,24	27
158		N-{1-Циклононилиден-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1Н-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид	506,5	1,41	27

При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
159		2-Метил-N-{3-(1-метилпиррол-2-ил)-1-оксо-1-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]бут-2-ен-2-ил}пиразол-3-карбоксамид	489,4	1,09	27
160		2-Метил-N-{2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]-1-(6,7,8,9-тетрагидробензо[7]-аннулен-5-илиден)-этил}пиразол-3-карбоксамид	526,2	1,20	28
161		N-{3-Циклобутил-1-оксо-1-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]бут-2-ен-2-ил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид	464,2	1,17	28
162		2-Метил-N-{3-(1-метилпиррол-3-ил)-1-оксо-1-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]бут-2-ен-2-ил}пиразол-3-карбоксамид	489,5	1,04	27
163		N-{1-(2,3-Дигидроинден-1-илиден)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид	498	2,62	1
164		N-{1-(3,4-Дигидро-2H-нафталин-1-илиден)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид	512,2	1,27	28

При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
165		2-Метил-N-{2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]-1-[рац-(1R,4S)-бицикло[2.2.1]гептан-2-илиден]этил}пиразол-3-карбоксамид	476,2	1,20	28
166		2-Метил-N-{1-(2-метилциклогексилиден)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}пиразол-3-карбоксамид	478,5	1,24	27
167		2-Метил-N-{1-оксо-1-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]-3-фенилпент-2-ен-2-ил}пиразол-3-карбоксамид	500,2	1,29	28
168		N-{1-Циклопентилен-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид	450	2,34	1
169		2-Метил-N-{1-(2-метилциклобутилен)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}пиразол-3-карбоксамид	450,4	1,07	27
170		N-{1-(4,4-Диметилциклогексилиден)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид	492,5	1,32	27
171		2-Метил-N-{2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]-1-[1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-илиден]этил}пиразол-3-карбоксамид	547,4,	1,12	27

При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
172		2-Метил-N-{1-(8-метил-7-бицикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триенилиден)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил} пиразол-3-карбоксамид	498,5	1,25	27
173		N-{1-(3,4-Дигидро-1H-нафталин-2-илиден)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид	512,5	1,24	27
174		2-Метил-N-{1-(4-метилциклогексилиден)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил} пиразол-3-карбоксамид	478,5	1,25	27
175		N-{1-Циклогексилиден-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид	464,5	1,14	27
176		N-{1-(Бицикло[3.1.0]гексан-3-илиден)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро-[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид	462,4	1,11	27
177		N-{1-(2,3-Диметилциклобутилиден)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид (изомер 1)	464,5	1,18	27

При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
178		N-{1-(2,3-Диметилциклобутилен)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид (изомер 2)	464,4	1,21	27
179		N-{1-(2,3-Диметилциклобутилен)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид (изомер 3)	464,5	1,21	27
180		N-{1-(2,3-Диметилциклобутилен)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[индолин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид (изомер 4)	464,5	1,21	27
181		N-{(1Z)-1-(7-Хлор-2,3-дигидроинден-1-илиден)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1Н-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид	532,4	1,24	27
182		N-{1-(2,2,3,3,4,4,5,5,6,6-Декадейтерио-циклогексилиден)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1Н-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид	474	2,55	1
183		N-{3-(2-Хлорфенил)-1-оксо-1-[(2-оксоспиро[1Н-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]бут-2-ен-2-ил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид	520,2	1,16	27

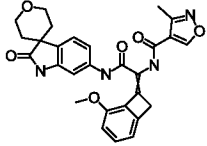
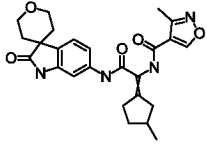
Выбранные данные ^1H ЯМР:

Пример	Данные ^1H ЯМР
163	δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,40 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 7,70 (d, J 7,9 Гц, 1H), 7,56 (d, J 2,0 Гц, 1H), 7,50 (d, J 1,7 Гц, 1H), 7,44 (d, J 8,1 Гц, 1H), 7,40 (d, J 7,4 Гц, 1H), 7,32 (t, J 7,7 Гц, 1H), 7,24 (t, J 7,6 Гц, 1H), 7,22 (d, J 1,9 Гц, 1H), 7,20 (d, J 1,9 Гц, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,04-3,99 (m, 2H), 3,81 (ddd, J 10,9, 6,9, 3,6 Гц, 2H), 3,10 (dd, J 7,9, 5,0 Гц, 2H), 2,98 (dd, J 7,7, 4,8 Гц, 2H), 1,75 (ddd, J 12,8, 6,9, 3,5 Гц, 2H), 1,63 (ddd, J 13,2, 7,0, 3,7 Гц, 2H).
168	δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,38 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 7,50 (d, J 2,0 Гц, 1H), 7,46 (d, J 1,8 Гц, 1H), 7,42 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,17 (dd, J 8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,05 (d, J 2,1 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,03-3,99 (m, 2H), 3,81 (ddd, J 11,1, 7,1, 3,7 Гц, 2H), 2,68 (t, J 6,7 Гц, 2H), 2,43 (t, J 6,9 Гц, 2H), 1,75-1,59 (m, 8H).
182	δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,37 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 7,49 (d, J 2,1 Гц, 1H), 7,47 (d, J 1,4 Гц, 1H), 7,41 (d, J 8,2 Гц, 1H), 7,16 (dd, J 8,2, 1,7 Гц, 1H), 7,07 (d, J 2,0 Гц, 1H), 4,03-3,97 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,80 (ddd, J 11,1, 7,1, 3,7 Гц, 2H), 1,73 (ddd, J 13,0, 6,9, 3,6 Гц, 2H), 1,61 (ddd, J 13,1, 7,0, 3,6 Гц, 2H).

ПРИМЕРЫ 184 и 185

Искомые соединения получали по двустадийной методике:

- 5
 - Стадия 1: реакция промежуточного продукта 55 с соответствующим имеющимся в продаже альдегидом или кетоном, проводимая в соответствии с методикой F.
 - Стадия 2: реакция полученного таким образом вещества с промежуточным продуктом 2, проводимая в соответствии с методикой G.

При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
184		N-{1-(5-Метокси-7-бицикло[4,2,0]окта-1,3,5-триенилиден)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-3-метилизоксазол-4-карбоксамид	515,4	1,18	27
185		3-Метил-N-{1-(3-метилциклопентилен)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}изоксазол-4-карбоксамид	465,0	2,65	1

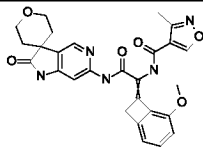
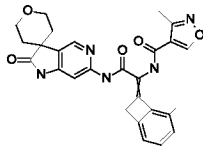
Выбранные данные ^1H ЯМР:

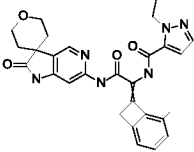
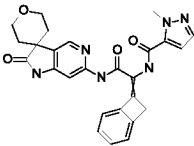
Пример	Данные ^1H ЯМР
185	δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,38 (s, 1H), 9,70 (d, J 6,6 Гц, 1H), 9,38 (d, J 2,1 Гц, 1H), 9,37 (s, 1H), 7,46-7,43 (m, 1H), 7,41 (d, J 8,6 Гц, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 4,01 (ddd, J 10,8, 7,0, 3,6 Гц, 2H), 3,80 (ddd, J 10,8, 6,9, 3,5 Гц, 2H), 2,84 (dd, J 17,3, 6,9 Гц, 0,5H), 2,76 (dd, J 18,3, 5,0 Гц, 0,5H), 2,68-2,61 (m, 0,5H), 2,60-2,54 (m, 0,5H), 2,51-2,44 (m, 1H), 2,42 (t, J 8,7 Гц, 0,5H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (dd, J 17,4, 9,0 Гц, 0,5H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,89-1,80 (m, 1H), 1,79-1,71 (m, 2H), 1,65-1,58 (m, 2H), 1,31-1,19 (m, 1H), 1,07-0,95 (m, 3H).

ПРИМЕРЫ 186-189

Искомые соединения получали по трехстадийной методике:

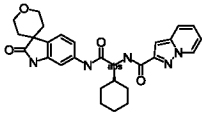
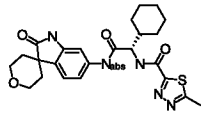
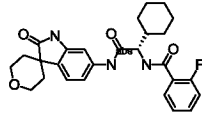
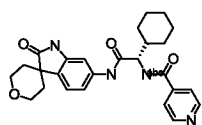
- 5
 - Стадия 1: реакция промежуточного продукта 55 или промежуточного продукта 60, в зависимости от случая, с соответствующим имеющимся в продаже альдегидом или кетоном, проводимая в соответствии с методикой F.
 - Стадия 2: реакция полученного таким образом вещества с промежуточным продуктом 57, проводимая в соответствии с методикой G.
- 10
 - Стадия 3: реакция полученного таким образом вещества, проводимая в соответствии с методикой C.

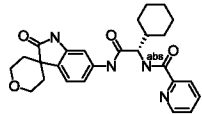
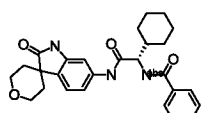
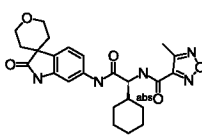
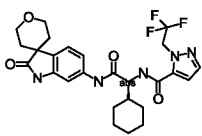
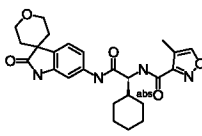
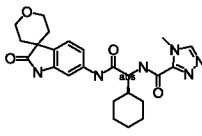
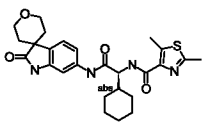
При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
186		N-{1-(5-Метокси-7-бицикло[4,2,0]окта-1,3,5-триенилиден)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-3-метилизоксазол-4-карбоксамид (изомер 1)	516,4	1,15	27
187		N-{1-(5-Хлор-7-бицикло[4,2,0]окта-1,3,5-триенилиден)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-3-метилизоксазол-4-карбоксамид (изомер 1)	520,3	1,19	27

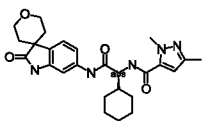
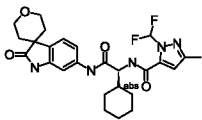
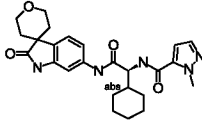
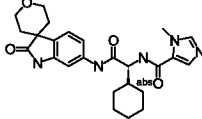
При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
188		N-{1-(5-Хлор-7-бицикло[4,2,0]окта-1,3,5-триенилиден)-2-оксо-2-[(2-окоспиро[1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-2-этилпиразол-3-карбоксамид (изомер 1)	533,4	1,23	27
189		N-{1-(7-Бицикло[4,2,0]окта-1,3,5-триенилиден)-2-оксо-2-[(2-окоспиро[1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид (изомер 1)	485,4	1,11	27

ПРИМЕРЫ 190-204

Искомые соединения получали в соответствии с методикой А из промежуточного продукта 78 и соответствующей карбоновой кислоты.

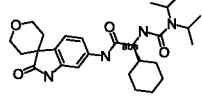
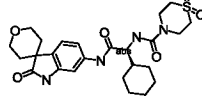
При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
190		N-{(1S)-1-Циклогексил-2-оксо-2-[(2-окоспиро[1Н-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}пиразоло[1,5-а]пиридин-2-карбоксамид	502,4	1,39	27
191		N-{(1S)-1-Циклогексил-2-оксо-2-[(2-окоспиро[1Н-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид	484,4	1,25	27
192		N-{(1S)-1-Циклогексил-2-оксо-2-[(2-окоспиро[1Н-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-2-фторбензамид	480,4	1,42	27
193		N-{(1S)-1-Циклогексил-2-оксо-2-[(2-окоспиро[1Н-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}пиридин-4-карбоксамид	463,4	1,16	27

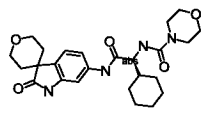
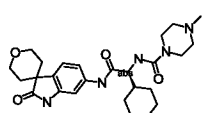
При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
194		N-{(1S)-1-Циклогексил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил} пиридин-2-карбоксамид	463,4	1,37	27
195		N-{(1S)-1-Циклогексил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил} бензамид	462,4	1,37	27
196		N-{(1S)-1-Циклогексил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид	468,4	1,4	27
197		N-{(1S)-1-Циклогексил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-2-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-3-карбоксамид	534,4	1,39	27
198		N-{(1S)-1-Циклогексил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-4-метилизоксазол-3-карбоксамид	467,4	1,26	27
199		N-{(1S)-1-Циклогексил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-4-метил-1,2,4-триазол-3-карбоксамид	467,5	1,09	27
200		N-[(1S)-1-Циклогексил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-2,5-диметилтиазол-4-карбоксамид	497,4	1,27	27

При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
201		N-((1S)-1-Циклогексил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил)-2,5-диметилпиразол-3-карбоксамид	480,4	1,27	27
202		N-((1S)-1-Циклогексил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил)-2-(дифторметил)-5-метилпиразол-3-карбоксамид	516,4	1,38	27
203		N-((1S)-1-Циклогексил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил)-2-метилпиразол-3-карбоксамид	466,5	1,23	27
204		N-((1S)-1-Циклогексил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил)-3-метилимидазол-4-карбоксамид	466,4	1,11	27

ПРИМЕРЫ 205-208

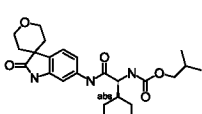
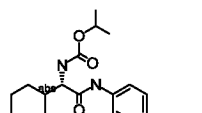
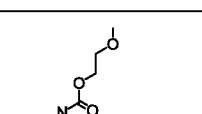
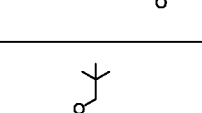
Искомые соединения получали в соответствии с методикой D из промежуточного продукта 78 и соответствующего карбамоилхлорида.

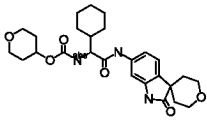
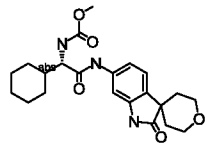
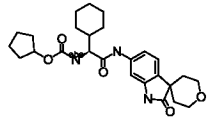
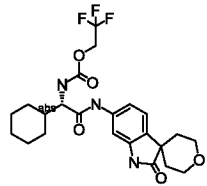
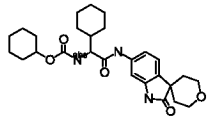
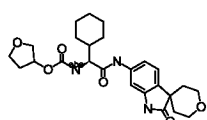
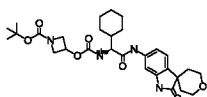
При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
205		(2S)-2-Циклогексил-2-[ди(пропан-2-ил)карбамоиламино]-N-(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)ацетамид	485,6	1,54	27
206		N-((1S)-1-Циклогексил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил)-1,1-диоксо-1,4-тиазинан-4-карбоксамид	519,4	1,1	27

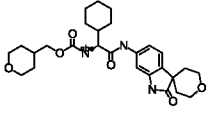
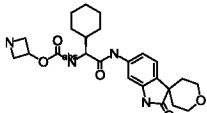
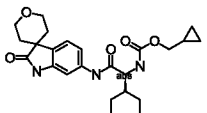
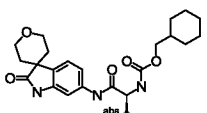
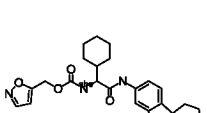
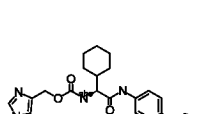
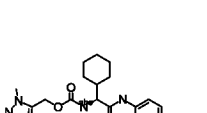
При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
207		N-((1S)-1-Циклогексил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил)морфолин-4-карбоксамид	471,4	1,14	27
208		N-((1S)-1-Циклогексил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил)-4-метилпиперазин-1-карбоксамид	484,5	1,12	27

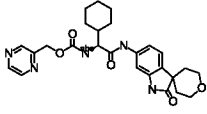
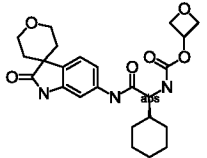
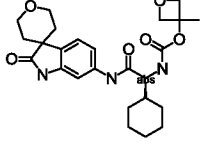
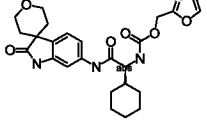
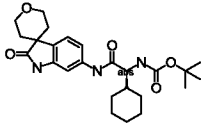
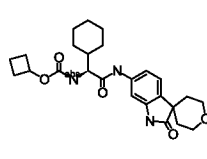
ПРИМЕРЫ 209-232

Искомые соединения получали в соответствии с методикой Е из промежуточного продукта 78 и соответствующего хлорформата.

При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
209		2-Метилпропил N-((1S)-1-циклогексил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил)карбамат	458,5	1,48	27
210		Пропан-2-ил N-((1S)-1-циклогексил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил)карбамат	444,5	1,39	27
211		2-Метоксиэтил-N-((1S)-1-циклогексил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил)карбамат	460,5	1,23	27
212		2,2-Диметилпропил N-((1S)-1-циклогексил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил)карбамат	472,5	1,56	27

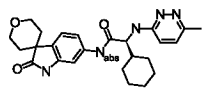
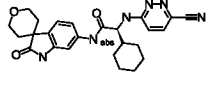
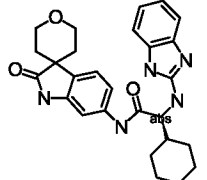
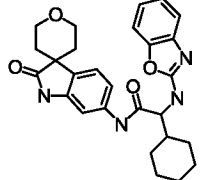
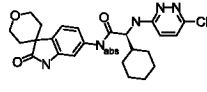
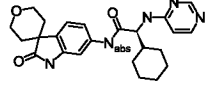
При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
213		Оксан-4-ил N-{(1S)-1-циклогексил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}карбамат	486,5	1,26	27
214		Метил-N-{(1S)-1-циклогексил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}карбамат	416,4	1,23	27
215		Циклопентил-N-{(1S)-1-циклогексил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}карбамат	470,5	1,49	27
216		2,2,2-Трифторэтил-N-{(1S)-1-циклогексил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}карбамат	484,5	1,43	27
217		Циклогексил N-{(1S)-1-циклогексил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}карбамат	484,5	1,58	27
218		Оксолан-3-ил N-{(1S)-1-циклогексил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}карбамат	472,5	1,21	27
219		трет-Бутил-3-((1S)-1-циклогексил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-карбамоилокси)азетидин-1-карбоксилат	557,5	1,49	27

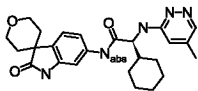
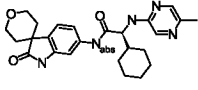
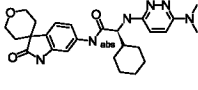
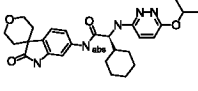
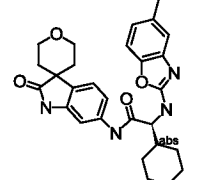
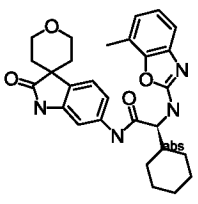
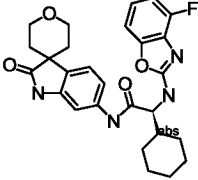
При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
220		Оксан-4-илметил-N-{(1S)-1-циклогексил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}карбамат	500,5	1,3	27
221		Азетидин-3-ил N-{(1S)-1-циклогексил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}карбамат	457,4,	1,11	27
222		Циклопропилметил-N-{(1S)-1-циклогексил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}карбамат	456,5	1,42	27
223		Циклогексилметил-N-{(1S)-1-циклогексил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}карбамат	498,5	1,68	27
224		Изоксазол-5-илметил-N-{(1S)-1-циклогексил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}карбамат	483,5	1,29	27
225		(1-Метилимидазол-4-ил)метил-N-{(1S)-1-циклогексил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}карбамат	496,5	1,17	27
226		(2-Метилпиразол-3-ил)метил-N-{(1S)-1-циклогексил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}карбамат	496,5	1,25	27

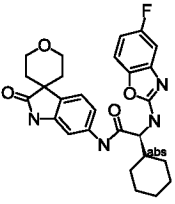
При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
227		Пиразин-2-илметил-N- {(1S)-1-циклогексил-2- оксо-2-[(2-оксоспиро[1H- индол-3,4'-оксан]-6- ил)амино]этил} карбамат	494,5	1,2	27
228		Оксетан-3-ил N-{(1S)-1- циклогексил-2-оксо-2-[(2- оксоспиро[1H-индол-3,4'- оксан]-6- ил)амино]этил} карбамат	458,5	1,15	27
229		(3-Метил оксетан-3-ил) N- {(1S)-1-циклогексил-2- оксо-2-[(2-оксоспиро[1H- индол-3,4'-оксан]-6- ил)амино]этил} карбамат	472,5	1,24	27
230		Оксазол-2-илметил-N- {(1S)-1-циклогексил-2- оксо-2-[(2-оксоспиро[1H- индол-3,4'-оксан]-6- ил)амино]этил} карбамат	483,5	1,19	27
231		трет-Бутил-N-{(1S)-1- циклогексил-2-оксо-2-[(2- оксоспиро[1H-индол-3,4'- оксан]-6- ил)амино]этил} карбамат	458,5	1,46	27
232		Циклобутил-N-{(1S)-1- циклогексил-2-оксо-2-[(2- оксоспиро[1H-индол-3,4'- оксан]-6- ил)амино]этил} карбамат	456,2	2,15	28

ПРИМЕРЫ 233-246

Искомые соединения синтезировали в соответствии с методикой В из промежуточного продукта 78 и соответствующего галогенированного гетероцикла.

При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
233		(2S)-2-Циклогексил-2-[(6-метилпиридазин-3-ил)амино]-N-(2-окоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)ацетамид	450,4	1,20	27
234		(2S)-2-[(6-Цианопиридазин-3-ил)амино]-2-циклогексил-N-(2-окоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)ацетамид	461,5	1,29	27
235		(2S)-2-(1H-Бензимидазол-2-иламино)-2-циклогексил-N-(2-окоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)ацетамид	474,5	1,31	27
236		2-(1,3-Бензоксазол-2-иламино)-2-циклогексил-N-(2-окоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)ацетамид	475,5	1,46	27
237		(2S)-2-[(6-Хлорпиридазин-3-ил)амино]-2-циклогексил-N-(2-окоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)ацетамид	470,4	1,34	27
238		(2S)-2-Циклогексил-N-(2-окоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)-2-(пиримидин-4-иламино)ацетамид	436,4	1,17	27

При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
239		(2S)-2-Циклогексил-2-[(5-метилпиридазин-3-ил)амино]-N-(2-окоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)ацетамид	450,5	1,25	27
240		(2S)-2-Циклогексил-2-[(5-метилпиридазин-2-ил)амино]-N-(2-окоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)ацетамид	450,5	1,30	27
241		(2S)-2-Циклогексил-2-{[6-(диметиламино)-пиридазин-3-ил]амино}-N-(2-окоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)ацетамид	479,1	1,24	27
242		(2S)-2-Циклогексил-N-(2-окоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)-2-{[6-(пропан-2-илокси)-пиридазин-3-ил]амино}ацетамид	494,0	2,06	6
243		(2S)-2-Циклогексил-2-[(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)амино]-N-(2-окоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)ацетамид	489,4	1,52	27
244		(2S)-2-Циклогексил-2-[(7-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)амино]-N-(2-окоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)ацетамид	489,5	1,52	27
245		(2S)-2-Циклогексил-2-[(4-фтор-1,3-бензоксазол-2-ил)амино]-N-(2-окоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)ацетамид	493,4	1,47	27

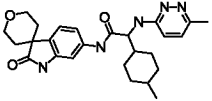
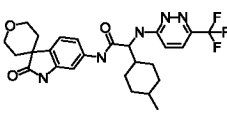
При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
246		(2S)-2-Циклогексил-2-[(5-фтор-1,3-бензоксазол-2-ил)амино]-N-(2-окоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)ацетамид	493,4	1,46	27

Выбранные данные ^1H ЯМР:

Пример	Данные ^1H ЯМР
242	δ_{H} (400 МГц, ДМСО- d_6) 10,38 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,16-7,01 (m, 2H), 6,82 (d, J 9,4 Гц, 1H), 6,61 (d, J 8,4 Гц, 1H), 5,21-5,07 (m, 1H), 4,43 (t, J 7,8 Гц, 1H), 4,01 (ddd, J 11,1, 7,1, 3,7 Гц, 2H), 3,80 (ddd, J 11,2, 7,0, 3,8 Гц, 2H), 1,93-1,81 (m, 1H), 1,79-1,55 (m, 9H), 1,39-1,08 (m, 11H).

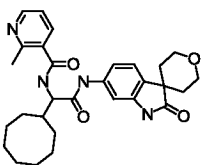
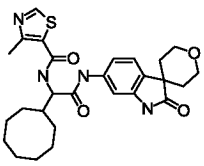
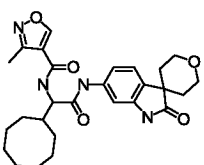
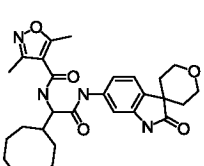
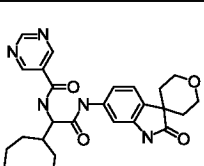
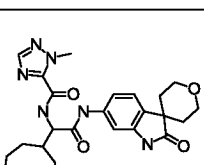
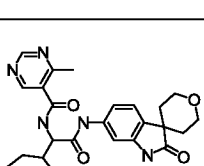
ПРИМЕРЫ 247 и 248

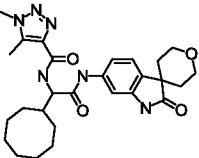
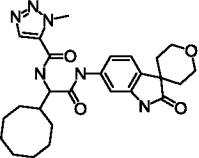
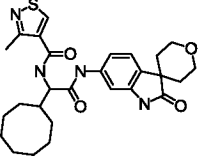
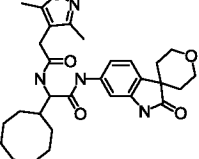
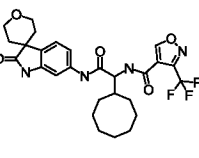
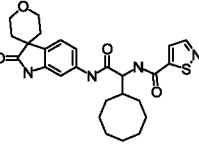
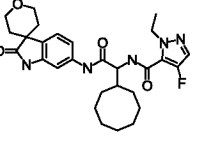
5 Искомые соединения получали в соответствии с методикой В из промежуточного продукта 105 и соответствующего галогенированного гетероцикла.

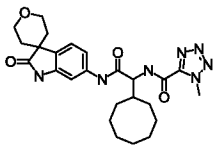
При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
247		2-(4-Метилциклогексил)-2-[(6-метилпиридазин-3-ил)амино]-N-(2-окоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)ацетамид	464,5	1,32	27
248		2-(4-Метилциклогексил)-N-(2-окоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)-2-{[6-(трифторметил)-пиридазин-3-ил]амино}ацетамид	518,5	1,55	27

ПРИМЕРЫ 249-263

Искомые соединения получали в соответствии с методикой А из промежуточного продукта 35 и соответствующей карбоновой кислоты.

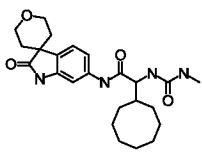
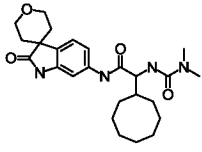
При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
249		N-{1-Циклооктил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиридин-3-карбоксамид	505,2	1,26	27
250		N-{1-Циклооктил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-4-метилтиазол-5-карбоксамид	511,1	1,33	27
251		N-{1-Циклооктил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-3-метилизоксазол-4-карбоксамид	495,3	1,36	27
252		N-{1-Циклооктил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-3,5-диметилизоксазол-4-карбоксамид	509,2	1,39	27
253		N-{1-Циклооктил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-пиримидин-5-карбоксамид	492,5	1,29	27
254		N-{1-Циклооктил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-2-метил-1,2,4-триазол-3-карбоксамид	495,2	1,38	27
255		N-{1-Циклооктил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-4-метилпиримидин-5-карбоксамид	506,0	1,24	27

При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
256		N-{1-Циклооктил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-1,5-диметил-1,2,3-триазол-4-карбоксамид	509,2	1,32	27
257		N-{1-Циклооктил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-3-метил-1,2,3-триазол-4-карбоксамид	495,5	1,34	27
258		N-{1-Циклооктил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-3-метилизотиазол-4-карбоксамид	511,0	1,4	27
259		2-Циклооктил-2-{[2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)ацетил]амино}-N-(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)ацетамид	523,5	1,39	27
260		N-{1-Циклооктил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-3-(трифторметил)-изоксазол-4-карбоксамид	549,5	1,59	27
261		N-{1-Циклооктил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-изотиазол-5-карбоксамид	497,5	1,45	27
262		N-{1-Циклооктил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-2-этил-4-фторпиразол-3-карбоксамид	526,5	1,59	27

При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
263		N-{1-Циклооктил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-1-метилтетразол-5-карбоксамид	496,5	1,43	27

ПРИМЕРЫ 264 и 265

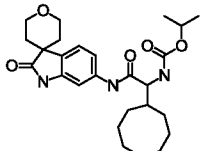
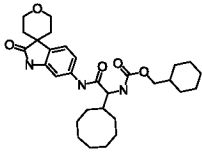
Искомые соединения получали в соответствии с методикой D из промежуточного продукта 35 и соответствующего карбамоилхлорида.

При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
264		2-Циклооктил-2-(метил-карбамоиламино)-N-(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)ацетамид	443,3	1,19	27
265		2-Циклооктил-2-(диметил-карбамоиламино)-N-(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)ацетамид	457,3	1,29	27

5

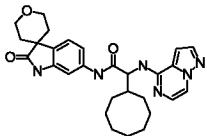
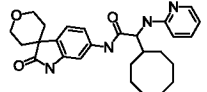
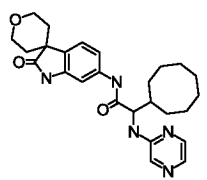
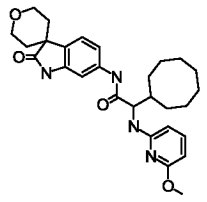
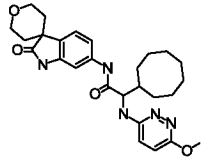
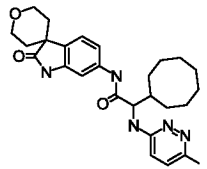
ПРИМЕРЫ 266 и 267

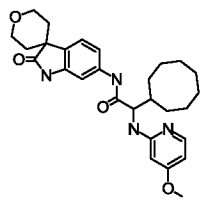
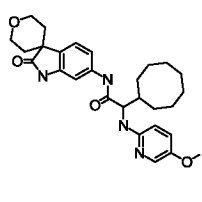
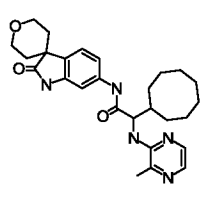
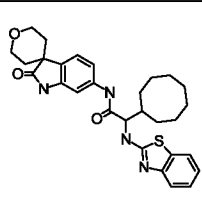
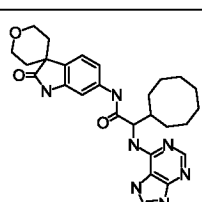
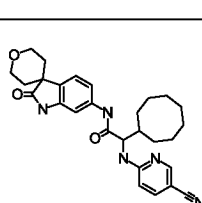
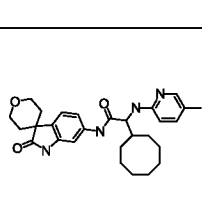
Искомые соединения получали в соответствии с методикой E из промежуточного продукта 35 и соответствующего хлорформата.

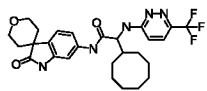
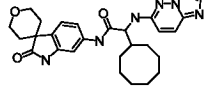
При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
266		Пропан-2-ил-N-{1-циклооктил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}карбамат	472,5	1,54	27
267		Циклогексилметил-N-{1-циклооктил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}карбамат	526,6	1,82	27

ПРИМЕРЫ 268-282

Искомые соединения получали в соответствии с методикой В из промежуточного продукта 35 и соответствующего галогенированного гетероцикла.

При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
268		2-Циклооктил-N-(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)-2-(пиразоло[1,5-а]пиразин-4-иламино)ацетамид	503,1	1,4	27
269		2-Циклооктил-N-(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)-2-(пиридин-2-иламино)ацетамид	463,4	1,53	27
270		2-Циклооктил-N-(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)-2-(пиразин-2-иламино)ацетамид	464,5	1,4	27
271		2-Циклооктил-2-[(6-метоксипиридин-2-ил)амино]-N-(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)ацетамид	493,5	1,65	27
272		2-Циклооктил-2-[(6-метоксипиридазин-3-ил)амино]-N-(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)ацетамид	494,5	1,44	27
273		2-Циклооктил-2-[(6-метилпиридазин-3-ил)амино]-N-(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)ацетамид	476,0	1,70	21

При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
274		2-Циклооктил-2-[(4-метоксипиридин-2-ил)амино]-N-(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)ацетамид	493,5	1,55	27
275		2-Циклооктил-2-[(5-метоксипиридин-2-ил)амино]-N-(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)ацетамид	493,5	1,56	27
276		2-Циклооктил-2-[(3-метилпиразин-2-ил)амино]-N-(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)ацетамид	478,5	1,49	27
277		2-(1,3-Бензотиазол-2-иламино)-2-циклооктил-N-(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)ацетамид	519,5	1,67	27
278		2-Циклооктил-N-(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)-2-(7H-пурин-6-иламино)ацетамид	504,5	1,26	27
279		2-[(5-Цианопиридин-2-ил)амино]-2-циклооктил-N-(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)ацетамид	488,5	1,53	27
280		2-Циклооктил-2-[(5-метилпиридин-2-ил)амино]-N-(2-оксоспиро[1H-индол-3,4'-оксан]-6-ил)ацетамид	477,5	1,62	27

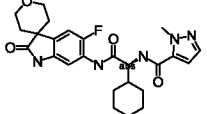
При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
281		2-Циклооктил-N-(2-оксоспиро[1Н-индол-3,4'-оксан]-6-ил)-2-{[6-(трифторметил)-пиридазин-3-ил]амино}ацетамид	530,0	2,35	21
282		2-Циклооктил-2-(имидазо[1,2-b]-пиридазин-6-иламино)-N-(2-оксоспиро[1Н-индол-3,4'-оксан]-6-ил)ацетамид	503,5	1,39	27

Выбранные данные ^1H ЯМР:

Пример	Данные ^1H ЯМР
273	δ_{H} (400 МГц, ДМСО- d_6) 10,37 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,16-7,07 (m, 2H), 6,93 (d, J 9,1 Гц, 1H), 6,77 (d, J 8,7 Гц, 1H), 4,64-4,55 (m, 1H), 4,01 (ddd, J 11,2, 7,2, 3,7 Гц, 2H), 3,80 (ddd, J 11,2, 7,1, 3,8 Гц, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,07 (m, 1H), 1,80-1,29 (m, 18H).
281	δ_{H} (400 МГц, ДМСО- d_6) 10,39 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 7,81 (d, J 8,4 Гц, 1H), 7,68 (d, J 9,4 Гц, 1H), 7,52-7,35 (m, 2H), 7,22-7,08 (m, 2H), 4,74 (s, 1H), 4,01 (ddd, J 11,0, 7,1, 3,7 Гц, 2H), 3,80 (ddd, J 11,3, 7,2, 3,8 Гц, 2H), 2,19-2,05 (m, 1H), 1,78-1,34 (m, 18H).

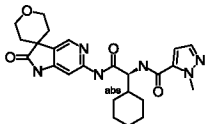
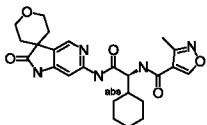
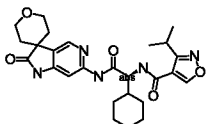
ПРИМЕР 283

- 5 Искомое соединение получали из соединения примера 203 в соответствии с методикой, аналогичной описанной для получения соединения примера 12.

При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
283		N-{(1S)-1-Циклогексил-2-[(5-фтор-2-оксоспиро[1Н-индол-3,4'-оксан]-6-ил)амино]-2-оксоэтил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид	484,4	1,25	27

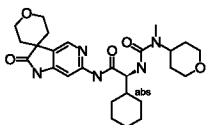
ПРИМЕРЫ 284-286

Искомые соединения получали в соответствии с методикой А из промежуточного продукта 151 и соответствующей карбоновой кислоты.

При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
284		N-{(1S)-1-Циклогексил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-2-метилпиразол-3-карбоксамид	467,4	1,16	27
285		N-{(1S)-1-Циклогексил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-3-метилизоксазол-4-карбоксамид	468,4	1,18	27
286		N-{(1S)-1-Циклогексил-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-3-(пропан-2-ил)изоксазол-4-карбоксамид	496,4	1,35	27

5 ПРИМЕР 287

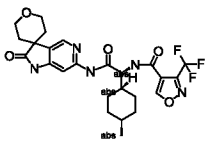
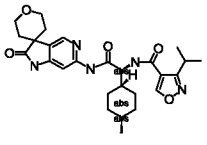
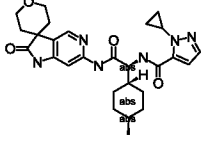
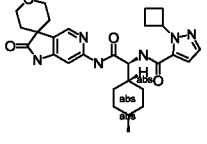
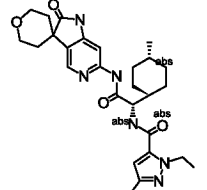
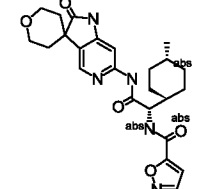
Искомое соединение получали в соответствии с методикой D из промежуточного продукта 151 и соответствующего карбамоилхлорида.

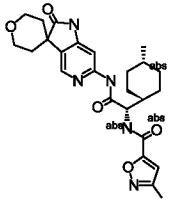
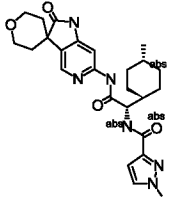
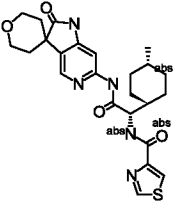
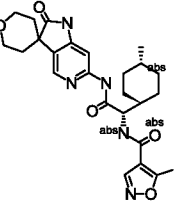
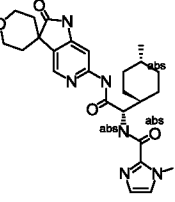
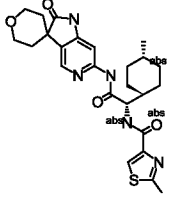
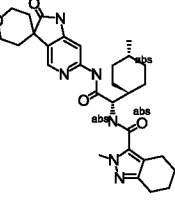
При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
287		(2S)-2-Циклогексил-2-{[метил-(оксан-4-ил)карбамоил]амино}-N-(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)ацетамид	500,5	1,15	27

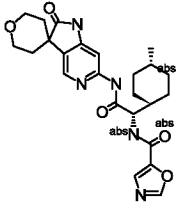
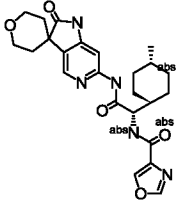
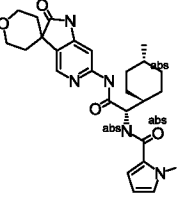
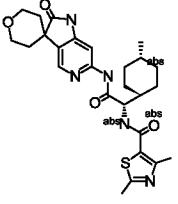
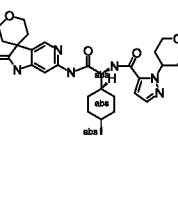
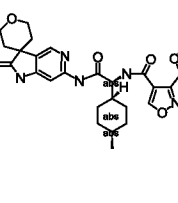
ПРИМЕРЫ 288-336

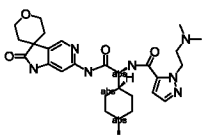
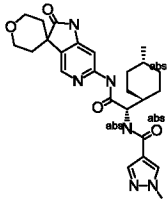
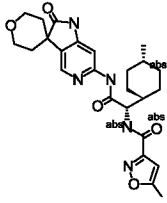
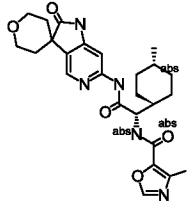
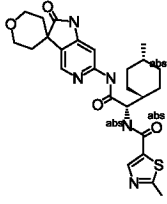
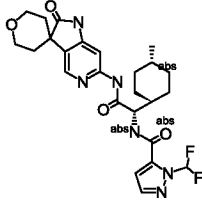
10 Искомые соединения получали по двустадийной методике:

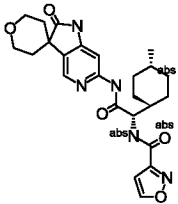
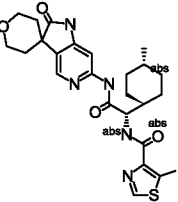
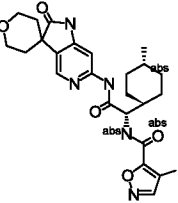
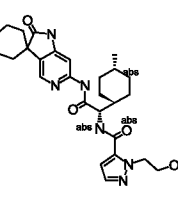
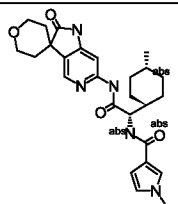
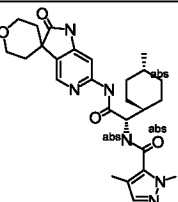
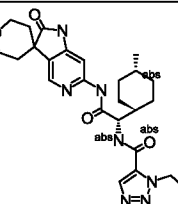
- Стадия 1: реакция промежуточного продукта 107 с соответствующей карбоновой кислотой, проводимая в соответствии с методикой А.
- Стадия 2: реакция полученного таким образом вещества, проводимая в соответствии с методикой С.

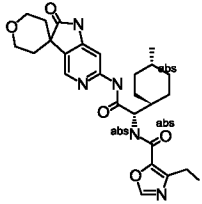
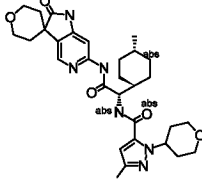
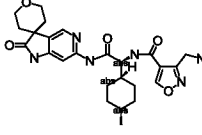
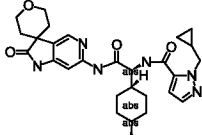
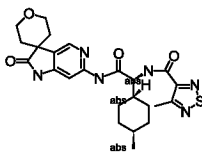
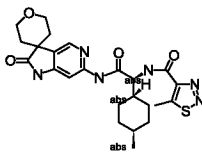
При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
288		N-{(1S)-1-(4-Метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро-[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-3-(трифторметил)-изоксазол-4-карбоксамид (транс-изомер)	536,4	1,46	27
289		N-{(1S)-1-(4-Метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро-[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-3-(пропан-2-ил)изоксазол-4-карбоксамид (транс-изомер)	510,0	2,33	6
290		2-Циклопропил-N-{(1S)-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}пиразол-3-карбоксамид (транс-изомер)	507,5	1,38	27
291		2-Циклобутил-N-{(1S)-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}пиразол-3-карбоксамид (транс-изомер)	521,5	1,48	27
292		2-Этил-5-метил-N-{(1S)-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}пиразол-3-карбоксамид (транс-изомер)	509,5	1,39	27
293		N-{(1S)-1-(4-Метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро-[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-1,2-оксазол-5-карбоксамид (транс-изомер)	468,4	1,26	27

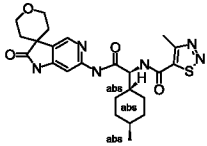
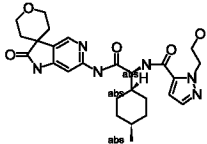
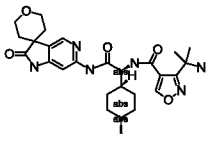
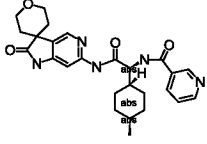
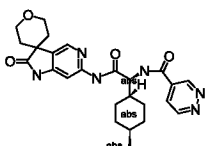
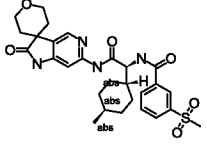
При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
294		3-Метил-N-{(1S)-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}изоксазол-5-карбоксамид (транс-изомер)	482,4	1,31	27
295		1-Метил-N-{(1S)-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}пиразол-3-карбоксамид (транс-изомер)	481,4	1,27	27
296		N-{(1S)-1-(4-Метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}тиазол-4-карбоксамид (транс-изомер)	484,4	1,31	27
297		5-Метил-N-{(1S)-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}изоксазол-4-карбоксамид (транс-изомер)	482,4	1,3	27
298		1-Метил-N-{(1S)-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}имидазол-2-карбоксамид (транс-изомер)	481,4	1,3	27
299		2-Метил-N-{(1S)-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}тиазол-4-карбоксамид (транс-изомер)	498,4	1,41	27
300		2-Метил-N-{(1S)-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-4,5,6,7-тетрагидроиндазол-3-	535,6	1,48	27

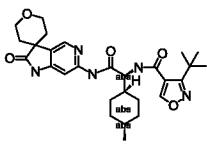
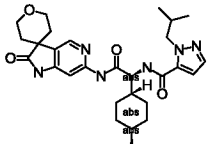
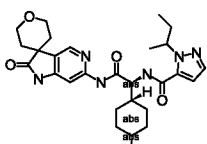
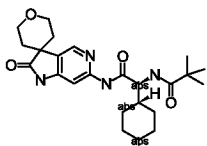
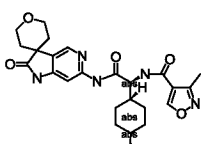
При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
		карбоксамид (транс- изомер)			
301		N-{(1S)-1-(4- Метилциклогексил)-2- оксо-2-[(2-оксоспиро-[1H- пирроло[3,2-с]пиридин- 3,4'-оксан]-6- ил)амино]этил}оксазол-5- карбоксамид (транс- изомер)	468,4	1,18	27
302		N-{(1S)-1-(4- Метилциклогексил)-2- оксо-2-[(2-оксоспиро-[1H- пирроло[3,2-с]пиридин- 3,4'-оксан]-6- ил)амино]этил}оксазол-4- карбоксамид (транс- изомер)	468,4	1,24	27
303		1-Метил-N-{(1S)-1-(4- метилциклогексил)-2- оксо-2-[(2-оксоспиро[1H- пирроло[3,2-с]пиридин- 3,4'-оксан]-6- ил)амино]этил}пиррол-2- карбоксамид (транс- изомер)	480,4	1,41	27
304		2,4-Диметил-N-{(1S)-1-(4- метилциклогексил)-2- оксо-2-[(2-оксоспиро[1H- пирроло[3,2-с]пиридин- 3,4'-оксан]-6- ил)амино]этил}тиазол-5- карбоксамид (транс- изомер)	512,4	1,32	27
305		N-{(1S)-1-(4- Метилциклогексил)-2- оксо-2-[(2-оксоспиро-[1H- пирроло[3,2-с]пиридин- 3,4'-оксан]-6- ил)амино]этил}-2-(оксан- 4-ил)пиразол-3- карбоксамид (транс- изомер)	551,5	1,34	27
306		3-(Метоксиметил)-N- {(1S)-1-(4- метилциклогексил)-2- оксо-2-[(2-оксоспиро[1H- пирроло[3,2-с]пиридин- 3,4'-оксан]-6- ил)амино]этил}-1,2- оксазол-4-карбоксамид (транс-изомер)	512,4	1,35	27

При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
307		2-[2-(Диметиламино)этил]-N-{(1S)-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-пирроло-[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}пиразол-3-карбоксамид (транс-изомер)	538,5	1,27	27
308		1-Метил-N-{(1S)-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}пиразол-4-карбоксамид (транс-изомер)	481,4	1,19	27
309		5-Метил-N-{(1S)-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}изоксазол-3-карбоксамид (транс-изомер)	482,4	1,41	27
310		4-Метил-N-{(1S)-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}оксазол-5-карбоксамид (транс-изомер)	482,4	1,27	27
311		2-Метил-N-{(1S)-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}тиазол-5-карбоксамид (транс-изомер)	498,4	1,29	27
312		2-(Дифторметил)-N-{(1S)-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}пиразол-3-карбоксамид (транс-изомер)	517,5	1,4	27

При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
313		N-((1S)-1-(4-Метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}изоксазол-3-карбоксамид (транс-изомер)	468,4	1,33	27
314		5-Метил-N-((1S)-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}тиазол-4-карбоксамид (транс-изомер)	498,5	1,47	27
315		4-Метил-N-((1S)-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}изоксазол-5-карбоксамид (транс-изомер)	482,4	1,39	27
316		2-(2-Метоксиэтил)-N-((1S)-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}пиразол-3-карбоксамид (транс-изомер)	525,5	1,32	27
317		1-Метил-N-((1S)-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}пиррол-3-карбоксамид (транс-изомер)	480,4	1,31	27
318		2,4-Диметил-N-((1S)-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}пиразол-3-карбоксамид (транс-изомер)	495,5	1,33	27
319		3-Этил-N-((1S)-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (транс-изомер)	496,4	1,29	27

При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
		триазол-4-карбоксамид (транс-изомер)			
320		4-Этил-N-{(1S)-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}оксазол-5-карбоксамид (транс-изомер)	496,4	1,35	27
321		5-Метил-N-{(1S)-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-2-(оксан-4-ил)пиразол-3-карбоксамид (транс-изомер)	565,5	1,40	27
322		3-(Аминометил)-N-{(1S)-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}оксазол-4-карбоксамид (транс-изомер)	497,5	1,21	27
323		2-(Циклопропилметил)-N-{(1S)-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}пиразол-3-карбоксамид (транс-изомер)	521,0	2,07	6
324		4-Метил-N-{(1S)-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-1,2,5-тиадиазол-3-карбоксамид (транс-изомер)	499,3	1,49	27
325		5-Метил-N-{(1S)-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксамид (транс-изомер)	499,4	1,44	27

При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
326		4-Метил-N-{(1S)-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамид (транс-изомер)	499,4	1,34	27
327		2-(2-Гидроксиэтил)-N-{(1S)-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}пиразол-3-карбоксамид (транс-изомер)	511,4	1,19	27
328		3-(2-Аминопропан-2-ил)-N-{(1S)-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-пирроло-[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}изоксазол-4-карбоксамид (транс-изомер)	525,4	1,35	27
329		N-{(1S)-1-(4-Метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро-[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}пиридин-3-карбоксамид (транс-изомер)	478,4	1,29	27
330		N-{(1S)-1-(4-Метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро-[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}-пиридазин-4-карбоксамид (транс-изомер)	479,5	1,15	27
331		N-{(1S)-1-(4-Метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро-[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}-3-(метилсульфонил)-бензамид (транс-изомер)	555,4	1,33	27

При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
332		3-трет-Бутил-N-{(1S)-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}изоксазол-4-карбоксамид (транс-изомер)	524,4	1,52	27
333		N-{(1S)-1-(4-Метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро-[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-2-(2-метилпропил)пиразол-3-карбоксамид (транс-изомер)	523,5	1,5	27
334		2-(Бутан-2-ил)-N-{(1S)-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}пиразол-3-карбоксамид (транс-изомер)	523,3	Изомер 1: 2,89, изомер 2: 2,92	1
335		2,2-Диметил-N-{(1S)-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-пропанамид (транс-изомер)	457,4	1,42	27
336		3-Метил-N-[(1S)-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}изоксазол-4-карбоксамид (транс-изомер)	482,0	1,51	23

Выбранные данные ^1H ЯМР:

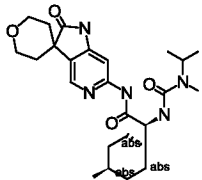
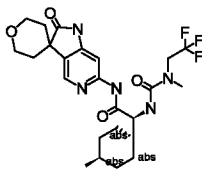
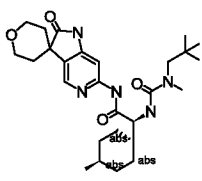
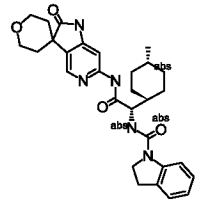
Пример	Данные ^1H ЯМР
289	δ_{H} (400 МГц, ДМСО- d_6) 10,86 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,51-8,24 (m, 2H), 7,71 (d, J 0,7 Гц, 1H), 4,51 (t, J 8,1 Гц, 1H), 3,99 (dt, J 10,9, 4,8 Гц, 2H), 3,88-3,70 (m, 2H), 3,55-3,36 (m, 1H), 1,97-1,77 (m, 3H), 1,77-1,45 (m, 6H), 1,22 (dd, J 11,2, 6,9 Гц, 7H), 1,16-1,00 (m, 1H), 1,00-0,66 (m, 6H).
323	δ_{H} (400 МГц, ДМСО- d_6) 10,89 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 8,50 (d, J 7,9 Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (d, J 2,0 Гц, 1H), 6,98 (d, J 2,0 Гц, 1H), 4,48 (t, J 8,3 Гц, 1H), 4,39-4,16 (m, 2H), 3,99 (dt, J 10,3, 4,7 Гц, 2H), 3,89-3,72 (m, 2H), 1,91-1,42 (m, 8H), 1,38-1,14 (m, 3H), 1,07 (m, 1H), 0,86 (d, J 6,4 Гц, 6H), 0,44-0,20 (m, 4H).
334	δ_{H} (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,89-10,79 (m, 1H), 10,57-10,48 (m, 1H), 8,48-8,38 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,55-7,50 (m, 1H), 6,93-6,86 (m, 1H), 5,26-5,04 (m, 1H), 4,54-4,41 (m, 1H), 4,06-

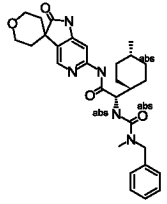
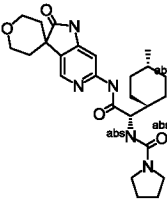
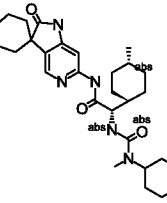
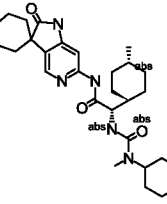
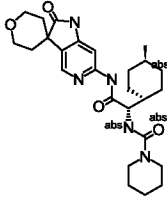
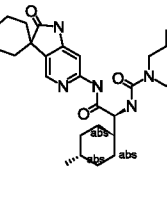
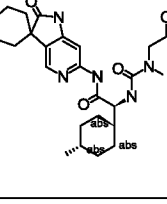
Пример	Данные ^1H ЯМР
	3,93 (m, 2H), 3,87-3,75 (m, 2H), 1,88-1,73 (m, 5H), 1,73-1,51 (m, 6H), 1,40-1,32 (m, 3H), 1,32-1,17 (m, 2H), 1,12-1,00 (m, 1H), 0,93-0,79 (m, 5H), 0,69-0,57 (m, 3H).
336	δ_{H} (400 МГц, ДМСО- d_6) 10,86 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 9,43 (d, J 0,8 Гц, 1H), 8,44-8,35 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 4,53 (t, J 8,1 Гц, 1H), 4,03-3,95 (m, 2H), 3,80-3,70 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,90-1,45 (m, 8H), 1,40-1,16 (m, 2H), 1,10-0,96 (m, 1H), 0,90-0,70 (m, 6H).

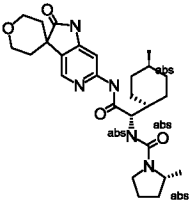
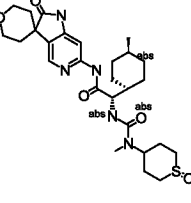
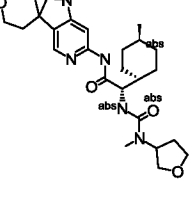
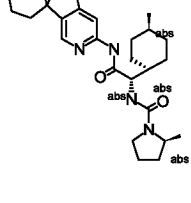
ПРИМЕРЫ 337-351

Искомые соединения получали по двустадийной методике:

- Стадия 1: реакция промежуточного продукта 107 с соответствующим карбамоилхлоридом, проводимая в соответствии с методикой D.
- Стадия 2: реакция полученного таким образом вещества, проводимая в соответствии с методикой С.

При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
337		(2S)-2-(4-Метилциклогексил)-2-{{метил(пропан-2-ил)карбамоил}амино}-N-(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)ацетамид (транс-изомер)	472,4	1,39	27
338		(2S)-2-(4-Метилциклогексил)-2-{{метил(2,2,2-трифторэтил)карбамоил}амино}-N-(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)ацетамид (транс-изомер)	512,5	1,42	27
339		(2S)-2-{{2,2-Диметилпропил-(метил)карбамоил}амино}-2-(4-метилциклогексил)-N-(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)ацетамид (транс-изомер)	500,5	1,57	27
340		N-{{(1S)-1-(4-Метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро-[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-2,3-дигидроиндол-1-карбоксамид (транс-изомер)}	518,5	1,55	27

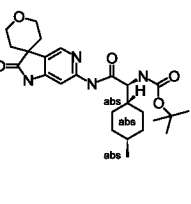
При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
341		(2S)-2-{[Бензил(метил)-карбамоил]амино}-2-(4-метилциклогексил)-N-(2-оксоспиро[1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)ацетамид (транс-изомер)	520,5	1,52	27
342		N-{(1S)-1-(4-Метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро-[1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-пирролидин-1-карбоксамид (транс-изомер)	470,5	1,32	27
343		(2S)-2-{[Циклогексил(метил)-карбамоил]амино}-2-(4-метилциклогексил)-N-(2-оксоспиро[1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)ацетамид (транс-изомер)	512,5	1,59	27
344		(2S)-2-(4-Метилциклогексил)-2-{[метил(оксан-4-ил)карбамоил]амино}-N-(2-оксоспиро[1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)ацетамид (транс-изомер)	514,5	1,26	27
345		N-{(1S)-1-(4-Метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро-[1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}пиперидин-1-карбоксамид (транс-изомер)	484,5	1,41	27
346		(2S)-2-{[Этил(пропил)-карбамоил]амино}-2-(4-метилциклогексил)-N-(2-оксоспиро[1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)ацетамид (транс-изомер)	486,4	1,47	27
347		(2S)-2-{[2-Метоксиэтил-(метил)карбамоил]амино}-2-(4-метилциклогексил)-N-(2-оксоспиро[1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)ацетамид (транс-изомер)	488,5	1,3	27

При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
348		(2R)-2-Метил-N-{(1S)-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-пирролидин-1-карбоксамид (транс-изомер)	484,4	1,44	27
349		(2S)-2-(4-Метилциклогексил)-2-{[метил-(1-оксотетран-4-ил)карбамоил]амино}-N-(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)ацетамид (транс-изомер)	546,5	1,13	27
350		(2S)-2-(4-Метилциклогексил)-2-{[метил(оксолан-3-ил)карбамоил]амино}-N-(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)ацетамид (транс-изомер)	500,5	1,25	27
351		(2S)-2-Метил-N-{(1S)-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}-пирролидин-1-карбоксамид (транс-изомер)	484,4	1,40	27

ПРИМЕР 352

Искомое соединение получали по двустадийной методике:

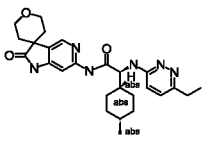
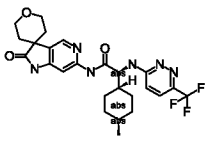
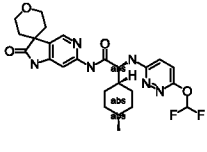
- Стадия 1: реакция промежуточного продукта 107 с трет-бутилхлорформиатом, проводимая в соответствии с методикой Е.
- Стадия 2: реакция полученного таким образом вещества, проводимая в соответствии с методикой С.

При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
352		трет-Бутил-N-{(1S)-1-(4-метилциклогексил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)амино]этил}карбамат (транс-изомер)	473,5	1,5	27

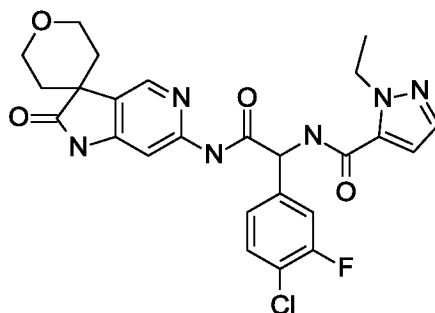
ПРИМЕРЫ 353-355

Искомые соединения получали по двустадийной методике:

- Стадия 1: реакция промежуточного продукта 107 с соответствующим галогенированным гетероциклом, проводимая в соответствии с методикой В.
- 5 • Стадия 2: реакция полученного таким образом вещества, проводимая в соответствии с методикой С.

При- мер	Структура	Продукт	ЖХМС, масса	ЖХМС, ВУ (мин)	ЖХМС, методика №
353		(2S)-2-[(6-Этилпиридазин-3-ил)амино]-2-(4-метилциклогексил)-N-(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)ацетамид (транс-изомер)	479,5	1,32	27
354		(2S)-2-(4-Метилциклогексил)-N-(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)-2-{[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]амино}ацетамид (транс-изомер)	519,4	1,47	27
355		(2S)-2-{[6-(Дифторметокси)-пиридазин-3-ил]амино}-2-(4-метилциклогексил)-N-(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-оксан]-6-ил)ацетамид (транс-изомер)	517,5	1,49	27

ПРИМЕР 356

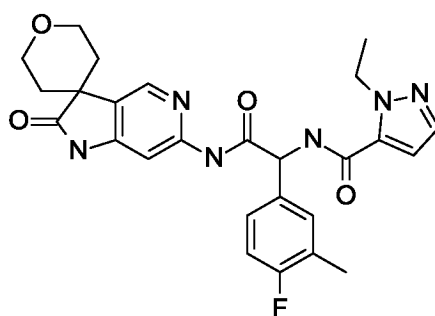


- 10 N-{1-(4-Хлор-3-фторфенил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}-2-этилпиразол-3-карбоксамид

Трифторуксусную кислоту (0,93 мл, 12,07 ммоль) в атмосфере азота при 0°C по каплям добавляли к охлажденному раствору промежуточного продукта 156 (115 мг, 0,18 ммоль) в ДХМ (15 мл). Реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды, затем ее перемешивали в течение 18 ч.

- 5 Летучие вещества удаляли в вакууме и остаток растворяли в ацетонитриле (7,5 мл) и водном растворе гидроксида аммония (7,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 15 мин, затем летучие вещества удаляли в вакууме. Остаток разбавляли водой (20 мл) и водную фазу экстрагировали с помощью ДХМ (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над
- 10 безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием градиентного режима этилацетата в гептане (0-100%), затем с использованием градиентного режима MeOH-ДХМ (0-100%) и после сушки вымораживанием получали искомое соединение (170 мг, 80%) в виде белого
- 15 твердого вещества. δ_H (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,92 (br s, 1H), 10,88 (br s, 1H), 8,99 (d, J 7,0 Гц, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,72-7,62 (m, 2H), 7,60 (dd, J 10,4, 1,9 Гц, 1H), 7,49 (d, J 2,0 Гц, 1H), 7,45 (dd, J 8,4, 1,8 Гц, 1H), 7,05 (d, J 2,0 Гц, 1H), 5,91 (d, J 6,8 Гц, 1H), 4,52-4,39 (m, 2H), 4,04-3,91 (m, 2H), 3,87-3,72 (m, 2H), 1,89-1,73 (m, 2H), 1,69-1,54 (m, 2H), 1,28 (t, J 7,1 Гц, 3H). СЭЖХ-МС (методика 1): MH^+ m/z 527,
- 20 ВУ 2,52 мин.

ПРИМЕР 357



- 2-Этил-N-{1-(4-фтор-3-метилфенил)-2-оксо-2-[(2-оксоспиро[1H-
пирроло[3,2-с]пиридин-3,4'-тетрагидропиран]-6-ил)амино]этил}пиразол-3-
25 карбоксамид

Трифторуксусную кислоту (0,93 мл, 12,07 ммоль) в атмосфере азота по каплям добавляли к раствору промежуточного продукта 160 (469 мг, 0,37 ммоль) в ДХМ (20 мл) и охлаждали до 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C

в течение 18 ч. Летучие вещества удаляли в вакууме, затем остаток растворяли в ацетонитриле (9,5 мл) и водном растворе гидроксида аммония (9,5 мл).

Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 15 мин и летучие вещества удаляли в вакууме. Остаток разбавляли водой (20 мл) и водную фазу

5 экстрагировали с помощью ДХМ (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с

использованием градиентного режима этилацетата в гептане (0-100%), затем с использованием градиентного режима MeOH-ДХМ (0-100%) и после сушки

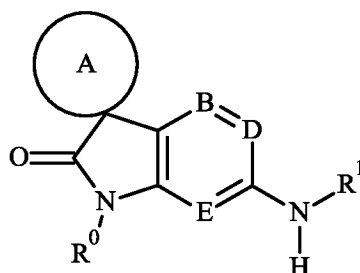
10 вымораживанием получали искомое соединение (160 мг, 84%) в виде белого твердого вещества. δ_H (500 МГц, ДМСО- d_6) 10,86 (br s, 1H), 10,79 (br s, 1H), 8,87

(d, J 6,7 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,55-7,45 (m, 2H), 7,43-7,36 (m, 1H), 7,19-7,11 (m, 1H), 7,04 (d, J 2,0 Гц, 1H), 5,82 (d, J 5,6 Гц, 1H), 4,52-4,39 (m, 2H), 4,03-3,93 (m, 2H), 3,86-3,72 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,88-1,75 (m, 2H), 1,68-1,54 (m,

15 2H), 1,28 (t, J 7,1 Гц, 3H). СЭЖХ-МС (методика 1): МН⁺ m/z 507, ВУ 2,34 мин.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

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



(I)

- 5 в которой
- кольцо А представляет собой C₃-C₉-циклоалкил, C₃-C₇-гетероциклоалкил или C₄-C₉-гетеробикалоалкил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей;
- В обозначает C-R² или N;
- 10 D обозначает C-R³ или N;
- E обозначает C-R⁴ или N;
- R⁰ обозначает водород или C₁-C₆-алкил;
- R¹ обозначает -COR^a или -SO₂R^b; или R¹ обозначает C₁-C₆-алкил, C₃-C₉-циклоалкил, C₃-C₉-циклоалкил(C₁-C₆)алкил, C₅-C₉-спироциклоалкил(C₁-
- 15 C₆)алкил, арил, арил(C₁-C₆)алкил, C₃-C₇-гетероциклоалкил, C₃-C₇-гетероциклоалкил(C₁-C₆)алкил, гетероарил или гетероарил(C₁-C₆)алкил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей;
- R² обозначает водород, галоген, цианогруппу, C₁-C₆-алкил, фторметил,
- 20 дифторметил, трифторметил, гидроксигруппу, C₁-C₆-алкоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, C₁-C₆-алкилсульфинил или C₁-C₆-алкилсульфонил;
- R³ обозначает водород, галоген, цианогруппу, C₁-C₆-алкил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксигруппу, C₁-C₆-алкоксигруппу,

дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, C₁-C₆-алкилсульфинил или C₁-C₆-алкилсульфонил;

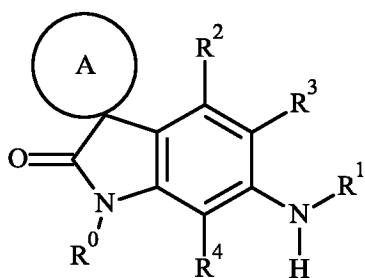
R⁴ обозначает водород, галоген, цианогруппу, C₁-C₆-алкил, фторметил, дифторметил, трифторметил, гидроксигруппу, C₁-C₆-алкоксигруппу,

5 дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, C₁-C₆-алкилсульфинил или C₁-C₆-алкилсульфонил;

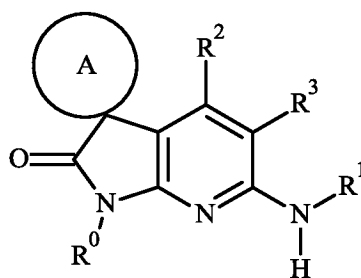
R^a обозначает водород; или R^a обозначает C₁-C₆-алкил, C₂-C₇-алкенил, C₃-C₉-циклоалкил, C₃-C₉-циклоалкил(C₁-C₆)алкил, C₃-C₉-циклоалкилиденил(C₁-C₆)алкил, C₄-C₉-бициклоалкил(C₁-C₆)алкил, C₄-C₉-бициклоалкилиденил(C₁-C₆)алкил, C₅-C₉-спироциклоалкил(C₁-C₆)алкил, C₉-C₁₁-трициклоалкил(C₁-C₆)алкил, арил, арил(C₁-C₆)алкил, C₃-C₇-гетероциклоалкил, C₃-C₇-гетероциклоалкил(C₁-C₆)алкил, C₃-C₇-гетероциклоалкилиденил(C₁-C₆)алкил, гетероарил или гетероарил(C₁-C₆)алкил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей; и

15 R^b обозначает C₁-C₆-алкил, C₂-C₇-алкенил, C₃-C₉-циклоалкил, C₃-C₉-циклоалкил(C₁-C₆)алкил, C₃-C₉-циклоалкилиденил(C₁-C₆)алкил, C₄-C₉-бициклоалкил(C₁-C₆)алкил, C₄-C₉-бициклоалкилиденил(C₁-C₆)алкил, C₅-C₉-спироциклоалкил(C₁-C₆)алкил, C₉-C₁₁-трициклоалкил(C₁-C₆)алкил, арил, арил(C₁-C₆)алкил, C₃-C₇-гетероциклоалкил, C₃-C₇-гетероциклоалкил(C₁-C₆)алкил, C₃-C₇-гетероциклоалкилиденил(C₁-C₆)алкил, гетероарил или гетероарил(C₁-C₆)алкил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

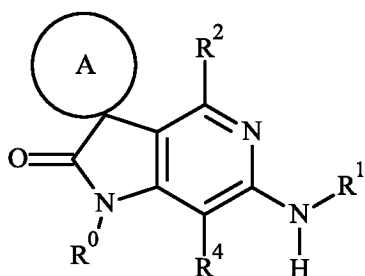
2. Соединение по п. 1, описываемое формулой (I-1), (I-2), (I-3), (I-4) или (I-5), или его фармацевтически приемлемая соль:



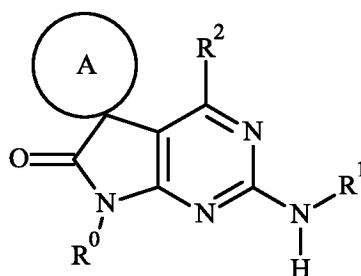
(I-1)



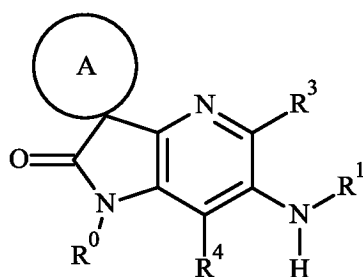
(I-2)



(I-3)



(I-4)



(I-5)

5

в которой A, R⁰, R¹, R², R³ и R⁴ являются такими, как определено в п. 1.

3. Соединение по п. 1 или п. 2, в котором R¹ обозначает -COR^a, где R^a является таким, как определено в п. 1.

10

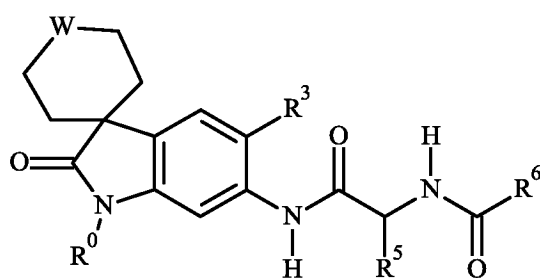
4. Соединение по п. 3, в котором R^a обозначает -CH(R⁵)N(H)C(O)R⁶, -CH(R⁵)N(H)S(O)₂R⁶, -C(=CR^{5a}R^{5b})N(H)C(O)R⁶, -CH(R⁵)R⁷, -CH(R⁵)N(H)R⁷ или -CH(R⁵)C(O)N(H)R⁷, где

- R^5 обозначает водород; или R^5 обозначает C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_9 -циклоалкил, C_3 - C_9 -циклоалкил(C_1 - C_5)алкил, C_4 - C_9 -бициклоалкил, C_4 - C_9 -бициклоалкил(C_1 - C_5)алкил, C_5 - C_9 -спироциклоалкил, C_5 - C_9 -спироциклоалкил(C_1 - C_5)алкил, C_9 - C_{11} -трициклоалкил, C_9 - C_{11} -трициклоалкил(C_1 - C_5)алкил, арил, арил(C_1 - C_5)алкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил(C_1 - C_5)алкил, гетероарил или гетероарил(C_1 - C_5)алкил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей;
- R^{5a} обозначает C_3 - C_7 -циклоалкил, C_4 - C_9 -бициклоалкил, арил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил или гетероарил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей; и
- R^{5b} обозначает водород или C_1 - C_6 -алкил; или R^{5a} и R^{5b} , если они взяты вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, обозначают C_3 - C_7 -циклоалкил, C_4 - C_9 -бициклоалкил или C_3 - C_7 -гетероциклоалкил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей;
- R^6 обозначает $-NR^{6a}R^{6b}$ или $-OR^{6c}$; или R^6 обозначает C_1 - C_9 -алкил, C_3 - C_9 -циклоалкил, C_3 - C_9 -циклоалкил(C_1 - C_6)алкил, арил, арил(C_1 - C_6)алкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил-(C_1 - C_6)алкил, гетероарил, гетероарил(C_1 - C_6)алкил или спиро[(C_3 - C_7)гетероциклоалкил][гетероарил], любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей;
- R^{6a} обозначает водород; или R^{6a} обозначает C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, C_3 - C_7 -циклоалкил(C_1 - C_6)алкил, арил, арил(C_1 - C_6)алкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил(C_1 - C_6)алкил, гетероарил, гетероарил(C_1 - C_6)алкил или спиро[(C_3 - C_7)гетероциклоалкил][гетероарил], любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей;
- R^{6b} обозначает водород или C_1 - C_6 -алкил;
- R^{6c} обозначает C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, C_3 - C_7 -циклоалкил(C_1 - C_6)алкил, арил, арил(C_1 - C_6)алкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил(C_1 -

C₆)алкил, гетероарил или гетероарил(C₁-C₆)алкил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей; и R⁷ обозначает арил, гетероарил или спиро[(C₃-

C₇)гетероциклоалкил][гетероарил], любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

5. Соединение по п. 4, описывающееся формулой (IIA), или его фармацевтически приемлемая соль:



(IIA)

10 в которой

W обозначает O, S, S(O), S(O)₂, S(O)(NH) или N-R¹⁷;

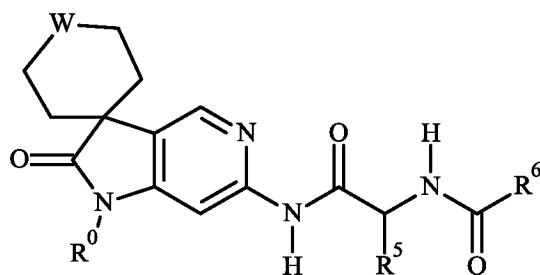
R¹⁷ обозначает водород или C₁-C₆-алкил;

R⁰ и R³ являются такими, как определено в п. 1; и

R⁵ и R⁶ являются такими, как определено в п. 4.

15

6. Соединение по п. 4, описывающееся формулой (IIB), или его фармацевтически приемлемая соль:



(IIB)

в которой

20 R⁰ является таким, как определено в п. 1;

R^5 и R^6 являются такими, как определено в п. 4; и

W является таким, как определено в п. 5.

7. Соединение по любому из п.п. 4-6, в котором R^5 обозначает C_1 - C_5 -алкил, C_3 - C_9 -циклоалкил, C_3 - C_9 -циклоалкил(C_1 - C_5)алкил, C_4 - C_9 -бициклоалкил, C_4 - C_9 -бициклоалкил(C_1 - C_5)алкил, C_5 - C_9 -спироциклоалкил, C_9 - C_{11} -трициклоалкил, C_9 - C_{11} -трициклоалкил(C_1 - C_5)алкил, арил, арил(C_1 - C_5)алкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил(C_1 - C_5)алкил или гетероарил(C_1 - C_5)алкил, любая из этих групп необязательно может содержать 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из числа следующих: галоген, C_1 - C_6 -алкил, трифторметил, фенил и C_1 - C_6 -алкоксигруппа.

8. Соединение по любому из п.п. 4-7, в котором R^6 обозначает $-NR^{6a}R^{6b}$ или $-OR^{6c}$; или R^6 обозначает C_1 - C_9 -алкил, арил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил, гетероарил, гетероарил(C_1 - C_6)алкил или спиро[(C_3 - C_7)гетероциклоалкил][гетероарил], любая из этих групп необязательно может содержать 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из числа следующих: галоген, C_1 - C_6 -алкил, дифторметил, трифторметил, дифторэтил, трифторэтил, трифторпропил, циклопропил, циклобутил, циклопропилметил, гидроксигруппа, гидроксид(C_1 - C_6)алкил, оксогруппа, C_1 - C_6 -алкокси(C_1 - C_6)алкил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, аминогруппа, амино(C_1 - C_6)алкил, ди(C_1 - C_6)алкиламино(C_1 - C_6)алкил и тетрагидропиранил.

9. Соединение по п. 1, специально раскрытое в настоящем изобретении в любом из примеров.

10. Соединение формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, для применения в терапии.

11. Соединение формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для лечения и/или предупреждения нарушений, для которых показано введение модулятора функции IL-17.

5 12. Соединение формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для лечения и/или предупреждения воспалительного или аутоиммунного нарушения.

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

15 14. Фармацевтическая композиция по п. 13, дополнительно содержащая дополнительный фармацевтически активный ингредиент.

20 15. Применение соединения формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для лечения и/или предупреждения нарушений, для которых показано введение модулятора функции IL-17.

25 16. Применение соединения формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для лечения и/или предупреждения воспалительного или аутоиммунного нарушения.

30 17. Способ лечения и/или предупреждения нарушений, для которых показано введение модулятора функции IL-17, который включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли в эффективном количестве.

35 18. Способ лечения и/или предупреждения воспалительного или аутоиммунного нарушения, который включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли в эффективном количестве.