

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091428** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2020.10.27

(22) Дата подачи заявки
2018.12.18

(51) Int. Cl. *C07D 403/04* (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(54) **ЗАМЕЩЕННЫЕ АМИДЫ ПИРРОЛИДИНА**

(31) 17208180.4

(32) 2017.12.18

(33) EP

(86) PCT/EP2018/085390

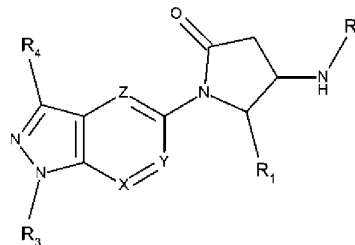
(87) WO 2019/121611 2019.06.27

(71) Заявитель:
ГРЮНЕНТАЛЬ ГМБХ (DE)

(72) Изобретатель:
Якоб Флориан (DE), Ален Йо (BE),
Крюгер Зебастиан, Шаде Маркус,
Фрибе Даниэла, Хеннен Штефани
(DE)

(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) Изобретение относится к соединениям, соответствующим общей формуле (I)



(I),

которые действуют как модуляторы глюкокортикоидного рецептора и могут быть применены для лечения и/или профилактики заболеваний, которые, по меньшей мере, частично опосредованы глюкокортикоидным рецептором.

A1

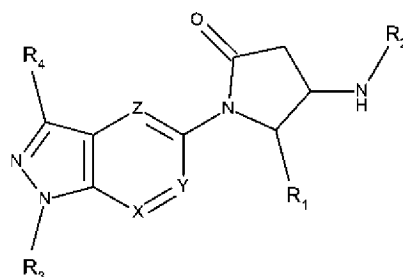
202091428

202091428

A1

ЗАМЕЩЕННЫЕ АМИДЫ ПИРРОЛИДИНА

5 [0001] Изобретение относится к соединениям, соответствующим общей формуле (I)



(I),

10 которые действуют как модуляторы глюкокортикоидного рецептора и могут быть применены для лечения и/или профилактики заболеваний, которые по меньшей мере частично опосредованы глюкокортикоидным рецептором.

[0002] Глюкокортикоиды (ГК) оказывают сильный противовоспалительный, иммуносупрессивный и болезнь-модифицирующий терапевтический эффект, опосредованный глюкокортикоидным рецептором (ГР). Они десятилетиями широко используются для лечения воспалительных и иммунных заболеваний и до сих пор являются наиболее эффективной терапией при таких состояниях. Однако длительному лечению воспалительных заболеваний, таких как астма, ревматоидный артрит, воспалительное заболевание кишечника, хроническая обструктивная болезнь легких, острый респираторный дистресс-синдром, муковисцидоз, остеоартрит, ревматическая полимиалгия и гигантоклеточный артериит, с помощью ГК препятствуют связанные с

15

20 ГК побочные эффекты. Такие нежелательные побочные эффекты включают в себя инсулинорезистентность, диабет, гипертензию, глаукому, депрессию, остеопороз, угнетение функции надпочечников и истощение мышц, при этом остеопороз и диабет являются наиболее тяжелыми с врачебной точки зрения (Hargood JP. et al., *Pharmacol Ther.* 2016 Sep; 165: 93–113; Buttgerit F. et al, *Clin Exp Rheumatol.* 2015 Jul-Aug;33(4

25 Suppl 92):S29-33; Hartmann K. et al, *Physiol Rev.* 2016 Apr;96(2):409-47).

[0003] Одним примером перорального глюкокортикоида является преднизон, который часто назначают для лечения нескольких воспалительных заболеваний (De Bosscher K et al., *Trends Pharmacol Sci.* 2016 Jan;37(1):4-16; Buttgerit F. et al., *JAMA.*

2016;315(22):2442-2458). Поскольку ГК вызывают угнетение функции надпочечников, синдром отмены преднизолона может быть тяжелым, если прием препарата резко прекратить при исчезновении всех признаков заболевания. Поэтому постепенное снижение дозы ГК до физиологической часто является частью протоколов лечения с целью снизить риск рецидива и развития других симптомов синдрома отмены (Liu D. et al., *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2013 Aug 15;9(1):30). Таким образом, существует высокая медицинская потребность в новых эффективных противовоспалительных препаратах с меньшим количеством побочных эффектов.

5 [0004] Недавние исследования сосредоточены на разработке частичных агонистов или селективных модуляторов глюкокортикоидного рецептора, которые активируют пути для ингибирования воспаления, однако избегают нацеливания на пути, которые приводят к развитию связанных с ГК побочных эффектов. Было продемонстрировано, что большинство таких эффектов опосредованы различными ГР-зависимыми геномными механизмами, называемыми трансактивация и трансрепрессия.

10 Противовоспалительное действие ГК обусловлено главным образом трансрепрессией воспалительных генов, тогда как определенные побочные эффекты преимущественно опосредованы трансактивацией нескольких генов. Согласно природе лиганда ГР может селективно модулироваться в конкретной конформации, в которой предпочтение будет отдаваться трансрепрессии по сравнению с трансактивацией, что приводит к

15 улучшенному терапевтическому эффекту (De Bosscher K et al., *Trends Pharmacol Sci.* 2016 Jan;37(1):4-16). Концепция подобных диссоциированных лигандов была определена около двух десятилетий назад, и были идентифицированы несколько соединений, которые прошли оценку в доклинических и клинических испытаниях, однако ни одно из них до сих пор не было одобрено для клинического применения.

20 [0005] Соединения, которые активны в качестве модуляторов глюкокортикоидного рецептора, также известны, например, из WO 2007/122165, WO 2008/076048 и WO 2008/043789, WO 2009/035067, WO 2009/142571, WO 2016/046260 и WO 2017/034006.

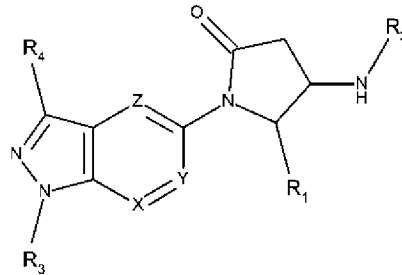
25 [0006] Целью настоящего изобретения было обеспечение новых соединений, которые являются модуляторами глюкокортикоидного рецептора и которые предпочтительно

30 обладают преимуществами по сравнению с соединениями предшествующего уровня техники. Новые соединения, в частности, должны подходить для использования при лечении и/или профилактике расстройств или заболеваний, которые по меньшей мере частично опосредованы глюкокортикоидным рецептором.

[0007] Эта цель была достигнута в соответствии с предметом формулы изобретения.

[0008] Неожиданно было обнаружено, что соединения в соответствии с изобретением являются высокоэффективными модуляторами глюкокортикоидного рецептора.

[0009] Изобретение относится к соединению, соответствующему общей формуле (I),



(I),

где

- R₁** представляет собой -C₁₋₁₀-алкил; -C₃₋₁₀-циклоалкил; -C₁₋₆-алкилен-C₃₋₁₀-циклоалкил; 3-7-членный гетероциклоалкил; -C₁₋₆-алкилен-(3-7-членный гетероциклоалкил); арил; -C₁₋₆-алкилен-арил; 5- или 6-членный гетероарил или -C₁₋₆-алкилен-(5- или 6-членный гетероарил);
- R₂** представляет собой -C(=O)-C₁₋₁₀-алкил; -C(=O)-C₃₋₁₀-циклоалкил; -C(=O)-C₁₋₆-алкилен-C₃₋₁₀-циклоалкил; -C(=O)-(3-7-членный гетероциклоалкил); -C(=O)-C₁₋₆-алкилен-(3-7-членный гетероциклоалкил); -C(=O)-арил; -C(=O)-C₁₋₆-алкилен-арил; -C(=O)-(5- или 6-членный гетероарил); -C(=O)-C₁₋₆-алкилен-(5- или 6-членный гетероарил); -S(=O)₁₋₂-C₁₋₁₀-алкил; -S(=O)₁₋₂-C₃₋₁₀-циклоалкил; -S(=O)₁₋₂-C₁₋₆-алкилен-C₃₋₁₀-циклоалкил; -S(=O)₁₋₂-(3-7-членный гетероциклоалкил); -S(=O)₁₋₂-C₁₋₆-алкилен-(3-7-членный гетероциклоалкил); -S(=O)₁₋₂-арил; -S(=O)₁₋₂-C₁₋₆-алкилен-арил; -S(=O)₁₋₂-(5- или 6-членный гетероарил) или -S(=O)₁₋₂-C₁₋₆-алкилен-(5- или 6-членный гетероарил);
- R₃** представляет собой -C₁₋₁₀-алкил; -C₃₋₁₀-циклоалкил; -C₁₋₆-алкилен-C₃₋₁₀-циклоалкил; арил; -C₁₋₆-алкилен-арил; -C(=O)-C₁₋₁₀-алкил; -C(=O)-C₃₋₁₀-циклоалкил; -C(=O)-C₁₋₆-алкилен-C₃₋₁₀-циклоалкил; -C(=O)-арил; -C(=O)-C₁₋₆-алкилен-арил; -S(=O)₁₋₂-C₁₋₁₀-алкил; -S(=O)₁₋₂-C₃₋₁₀-циклоалкил; -S(=O)₁₋₂-C₁₋₆-алкилен-C₃₋₁₀-циклоалкил; -S(=O)₁₋₂-арил или -S(=O)₁₋₂-C₁₋₆-алкилен-арил;
- R₄** представляет собой -H; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -CF₃; -CF₂H; -CFH₂ или циклопропил;

X представляет собой N или CR_5 ; где R_5 представляет собой -H; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; $-\text{C}_{1-10}$ -алкил или $-\text{C}_{3-10}$ -циклоалкил;

Y представляет собой N или CR_6 ; где R_6 представляет собой -H; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; $-\text{C}_{1-10}$ -алкил или $-\text{C}_{3-10}$ -циклоалкил;

5 **Z** представляет собой N или CR_7 ; где R_7 представляет собой -H; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; $-\text{C}_{1-10}$ -алкил или $-\text{C}_{3-10}$ -циклоалкил;

где $-\text{C}_{1-10}$ -алкил, $-\text{C}_{1-4}$ -алкил и $-\text{C}_{1-6}$ -алкилен- в каждом случае независимо друг от друга являются линейными или разветвленными, насыщенными или ненасыщенными;

10 где $-\text{C}_{1-10}$ -алкил, $-\text{C}_{1-4}$ -алкил, $-\text{C}_{1-6}$ -алкилен-, $-\text{C}_{3-10}$ -циклоалкил и 3–7-членный гетероциклоалкил в каждом случае независимо друг от друга являются незамещенными либо моно- или полизамещенными одним или более заместителями, выбранными из -F; -Cl; -Br; -I; -CN; $-\text{C}_{1-6}$ -алкила; $-\text{CF}_3$; $-\text{CF}_2\text{H}$; $-\text{CFH}_2$; $-\text{CF}_2\text{Cl}$; $-\text{CFCl}_2$; $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ -алкила; $-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$; $-\text{C}(=\text{O})-\text{OC}_{1-6}$ -алкила; $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$; $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ -алкила); $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ -алкила) $_2$; -OH; =O; $-\text{OCF}_3$; $-\text{OCF}_2\text{H}$; $-\text{OCFH}_2$; $-\text{OCF}_2\text{Cl}$; $-\text{OCFCl}_2$; $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -алкила; -O-
15 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ -алкила; $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -алкила; $-\text{O}-(\text{CO})-\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ -алкила); $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ -алкила) $_2$; $-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}_2$; $-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ -алкила); $-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ -алкила) $_2$; $-\text{NH}_2$; $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ -алкила); $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ -алкила) $_2$; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ -алкила; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -алкила; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ -алкила); $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ -алкила) $_2$; $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ -алкил)- $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ -алкила; $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ -алкил)- $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -алкила; $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ -алкил)- $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$; $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ -алкил)- $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ -алкила); $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ -алкил)- $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ -алкила) $_2$; $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$; $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-6}$ -алкила; $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -алкила; $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}_2$; $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ -алкила); $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ -алкила) $_2$; $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ -алкил)- $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{OH}$; $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ -алкил)- $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-6}$ -алкила; $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ -алкил)- $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -алкила; $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ -алкил)- $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}_2$; $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ -алкил)- $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ -алкила); $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ -алкил)- $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ -алкила) $_2$; -
20 $-\text{SCF}_3$; $-\text{SCF}_2\text{H}$; $-\text{SCFH}_2$; $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ -алкила; $-\text{S}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ -алкила; $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-6}$ -алкила; $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{OH}$; $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -алкила; $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}_2$; $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ -алкила); $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ -алкила) $_2$; $-\text{C}_{3-6}$ -циклоалкила; 3–6-членного гетероциклоалкила; фенила; 5 или 6-членного гетероарила; $-\text{O}-\text{C}_{3-6}$ -циклоалкила; $-\text{O}-(3-6\text{-членного гетероциклоалкила})$; $-\text{O}-\text{фенила}$; $-\text{O}-(5\text{ или }6\text{-членного гетероарила})$; $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{3-6}$ -циклоалкила; $-\text{C}(=\text{O})-(3-6\text{-членного гетероциклоалкила})$; $-\text{C}(=\text{O})-\text{фенила}$; $-\text{C}(=\text{O})-(5\text{ или }6\text{-членного гетероарила})$; $-\text{S}(=\text{O})_2-(\text{C}_{3-6}\text{-циклоалкила})$; $-\text{S}(=\text{O})_2-(3-6\text{-членного гетероциклоалкила})$; $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{фенила}$ или $-\text{S}(=\text{O})_2-(5\text{ или }6\text{-членного гетероарила})$;

где арил и 5- или 6-членный гетероарил в каждом случае независимо друг от друга являются незамещенными либо моно- или полизамещенными одним или более заместителями, выбранными из -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -C₁₋₆-алкила; -CF₃; -CF₂H; -CFH₂; -CF₂Cl; -CFC1₂; -C₁₋₄-алкилен-CF₃; -C₁₋₄-алкилен-CF₂H; -C₁₋₄-алкилен-CFH₂; -C(=O)-C₁₋₆-алкила; -C(=O)-OH; -C(=O)-OC₁₋₆-алкила; -C(=O)-NH(OH); -C(=O)-NH₂; -C(=O)-NH(C₁₋₆-алкила); -C(=O)-N(C₁₋₆-алкила)₂; -OH; =O; -OCF₃; -OCF₂H; -OCFH₂; -OCF₂Cl; -OCFC1₂; -O-C₁₋₆-алкила; -O-C_{3,6}-циклоалкила; -O-(3-6-членного гетероциклоалкила); -NH₂; -NH(C₁₋₆-алкила); -N(C₁₋₆-алкила)₂; -NH-C(=O)-C₁₋₆-алкила; -N(C₁₋₆-алкил)-C(=O)-C₁₋₆-алкила; -NH-C(=O)-NH₂; -NH-C(=O)-NH(C₁₋₆-алкила); -NH-C(=O)-N(C₁₋₆-алкила)₂; -N(C₁₋₆-алкил)-C(=O)-NH(C₁₋₆-алкила); -N(C₁₋₆-алкил)-C(=O)-N(C₁₋₆-алкила)₂; -NH-S(=O)₂-C₁₋₆-алкила; -SCF₃; -S-C₁₋₆-алкила; -S(=O)-C₁₋₆-алкила; -S(=O)₂-C₁₋₆-алкила; -S(=O)₂-NH₂; -S(=O)₂-NH(C₁₋₆-алкила); -S(=O)₂-N(C₁₋₆-алкила)₂; -C_{3,6}-циклоалкила; -C₁₋₄-алкилен-C_{3,6}-циклоалкила; 3-6-членного гетероциклоалкила; -C₁₋₄-алкилен-(3-6-членного гетероциклоалкила); фенила или 5- или 6-членного гетероарила;

15 в форме свободного соединения или его физиологически приемлемой соли.

[0010] В предпочтительном варианте осуществления соединение в соответствии с изобретением присутствует в форме свободного соединения. Для целей спецификации «свободное соединение» предпочтительно означает, что соединение в соответствии с изобретением присутствует не в форме соли. Способы определения, присутствует ли химическое вещество в форме свободного соединения или соли, известны специалисту в данной области техники, это, например, спектроскопия ЯМР твердого тела на ядрах ¹⁴N или ¹⁵N, рентгеновская дифракция, рентгеновская порошковая дифрактометрия (XRPD), ИК, Раман, РФЭС. Также можно использовать спектр ¹H-ЯМР, записанный в растворе, чтобы учесть наличие протонирования.

25 [0011] В другом предпочтительном варианте осуществления соединение в соответствии с изобретением присутствует в форме физиологически приемлемой соли. Для целей настоящей спецификации термин «физиологически приемлемая соль» предпочтительно относится к соли, полученной из соединения в соответствии с изобретением и физиологически приемлемой кислоты или основания.

30 [0012] В соответствии с изобретением соединение в соответствии с изобретением может присутствовать в любой возможной форме, включая сольваты, сокристаллы и полиморфы. Для целей настоящей спецификации термин «сольват» предпочтительно

относится к аддукту (i) соединения в соответствии с изобретением и/или его физиологически приемлемой соли с (ii) отдельными молекулярными эквивалентами одного или более растворителей.

5 [0013] Кроме того, соединение в соответствии с изобретением может присутствовать в форме рацемата, энантиомеров, диастереомеров, таутомеров или любых их смесей.

[0014] Изобретение также включает в себя изотопные изомеры соединения по изобретению, причем по меньшей мере один атом соединения замещен изотопом соответствующего атома, который отличается от преимущественно природного изотопа, а также любые смеси изотопных изомеров такого соединения.
10 Предпочтительными изотопами являются ^2H (дейтерий), ^3H (тритий), ^{13}C и ^{14}C . Изотопные изомеры соединения по изобретению, как правило, могут быть получены с помощью обычных процедур, известных специалисту в данной области техники.

[0015] В соответствии с изобретением термины «-C₁₋₁₀-алкил», «-C₁₋₈-алкил», «-C₁₋₆-алкил» и «-C₁₋₄-алкил» предпочтительно означают ациклические насыщенные или
15 ненасыщенные алифатические (т. е. неароматические) углеводородные остатки, которые могут быть линейными (т. е. неразветвленными) или разветвленными, которые могут быть незамещенными либо моно- или полизамещенными (например, ди- или тризамещенными) и которые содержат от 1 до 10 (т. е. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10), от 1 до 8 (т. е. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8), от 1 до 6 (т. е. 1, 2, 3, 4, 5 или 6) и от 1 до 4 (т. е. 1, 2, 3
20 или 4) атомов углерода, соответственно. В предпочтительном варианте осуществления -C₁₋₁₀-алкил, -C₁₋₈-алкил, -C₁₋₆-алкил и -C₁₋₄-алкил являются насыщенными. В другом предпочтительном варианте осуществления -C₁₋₁₀-алкил, -C₁₋₈-алкил, -C₁₋₆-алкил и -C₁₋₄-алкил являются ненасыщенными. В соответствии с настоящим вариантом осуществления -C₁₋₁₀-алкил, -C₁₋₈-алкил, -C₁₋₆-алкил и -C₁₋₄-алкил содержат по меньшей
25 мере одну двойную связь C-C (C=C-связь) или по меньшей мере одну тройную связь C-C (C≡C-связь). В еще одном предпочтительном варианте осуществления -C₁₋₁₀-алкил, -C₁₋₈-алкил, -C₁₋₆-алкил и -C₁₋₄-алкил являются (i) насыщенными или (ii) ненасыщенными, причем -C₁₋₁₀-алкил, -C₁₋₈-алкил, -C₁₋₆-алкил и -C₁₋₄-алкил содержат по меньшей мере одну, предпочтительно одну, тройную связь C-C (C≡C-связь).

30 [0016] Предпочтительные -C₁₋₁₀-алкильные группы выбраны из метила, этила, этенил (винила), н-пропила, 2-пропила, 1-пропина, 2-пропина, пропенила (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), н-бутила, 1-бутина, 2-бутина, 1-бутенила, 2-

бутенила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, н-пентила, 2-пентила, 3-пентила, 1-пентенила, 2-пентенила, 1-пентинила, 2-пентинила, 2-метилбутила, 3-метилбутила, 3-метилбут-2-ила, 2-метилбут-2-ила, 3-метилбут-1-инила, 2,2-диметилпропила, н-гексила, 2-гексила, 3-гексила, 2-метилпентила, 4-метилпентила, 4-метилпент-2-ила, 2-метилпент-2-ила, 3,3-диметилбутила, 3,3-диметилбут-2-ила, 3-метилпентила, 3-метилпент-2-ила и 3-метилпент-3-ила; более предпочтительно из метила, этила, н-пропила, 2-пропила, 1-пропинила, 2-пропинила, пропенила ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{CH}_2)-\text{CH}_3$), н-бутила, 1-бутинила, 2-бутинила, 1-бутенила, 2-бутенила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, н-пентила, 2-пентила, 3-пентила, 1-пентенила, 2-пентенила, 1-пентинила, 2-пентинила, 2-метилбутила, 3-метилбутила, 3-метилбут-2-ила, 2-метилбут-2-ила, 3-метилбут-1-инила, 2,2-диметилпропила, н-гексила, н-гептила, н-октила, н-нонила и н-децила.

[0017] Предпочтительные $-\text{C}_{1-8}$ -алкильные группы выбраны из метила, этила, этенил (винила), н-пропила, 2-пропила, 1-пропинила, 2-пропинила, пропенила ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{CH}_2)-\text{CH}_3$), н-бутила, 1-бутинила, 2-бутинила, 1-бутенила, 2-бутенила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, н-пентила, 2-пентила, 3-пентила, 1-пентенила, 2-пентенила, 1-пентинила, 2-пентинила, 2-метилбутила, 3-метилбутила, 3-метилбут-2-ила, 2-метилбут-2-ила, 3-метилбут-1-инила, 2,2-диметилпропила, н-гексила, 2-гексила, 3-гексила, 2-метилпентила, 4-метилпентила, 4-метилпент-2-ила, 2-метилпент-2-ила, 3,3-диметилбутила, 3,3-диметилбут-2-ила, 3-метилпентила, 3-метилпент-2-ила и 3-метилпент-3-ила; более предпочтительно из метила, этила, н-пропила, 2-пропила, 1-пропинила, 2-пропинила, пропенила ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{CH}_2)-\text{CH}_3$), н-бутила, 1-бутинила, 2-бутинила, 1-бутенила, 2-бутенила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, н-пентила, 2-пентила, 3-пентила, 1-пентенила, 2-пентенила, 1-пентинила, 2-пентинила, 2-метилбутила, 3-метилбутила, 3-метилбут-2-ила, 2-метилбут-2-ила, 3-метилбут-1-инила, 2,2-диметилпропила, н-гексила, н-гептила и н-октила.

[0018] Предпочтительные $-\text{C}_{1-6}$ -алкильные группы выбраны из метила, этила, этенил (винила), н-пропила, 2-пропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, н-пентила, 2-пентила, 3-пентила, 2-метилбутила, 3-метилбутила, 3-метилбут-2-ила, 2-метилбут-2-ила, 2,2-диметилпропила, н-гексила, 2-гексила, 3-гексила, 2-метилпентила, 4-метилпентила, 4-метилпент-2-ила, 2-метилпент-2-ила, 3,3-диметилбутила, 3,3-диметилбут-2-ила, 3-метилпентила, 3-метилпент-2-ила и 3-метилпент-3-ила; более

предпочтительно из метила, этила, н-пропила, 2-пропила, 1-пропина, 2-пропина, пропина ($-\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH-CH}_3$, $-\text{C}(\text{=CH}_2)\text{-CH}_3$), н-бутила, 1-бутина, 2-бутина, 1-бутена, 2-бутена, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, н-пентила, 2-пентила, 3-пентила, 1-пентена, 2-пентена, 1-пентина, 2-пентина, 2-метилбутила, 3-метилбутила, 3-метилбут-2-ила, 2-метилбут-2-ила, 3-метилбут-1-ина, 2,2-диметилпропила, н-гексила. Особенно предпочтительные $-\text{C}_{1-6}$ -алкильные группы
5
выбраны из C_{1-4} -алкильных групп.

[0019] Предпочтительные $-\text{C}_{1-4}$ -алкильные группы выбраны из метила, этила, этенил (винила), н-пропила, 2-пропила, 1-пропина, 2-пропина, пропина ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH-CH}_3$, $-\text{C}(\text{=CH}_2)\text{-CH}_3$), н-бутила, 1-бутина, 2-бутина, 1-бутена, 2-бутена, изобутила, втор-бутила, трет-бутила и 3-метилбут-1-ина.
10

[0020] Кроме того, в соответствии с изобретением термины « $-\text{C}_{1-6}$ -алкилен-»; « $-\text{C}_{1-4}$ -алкилен-» и « $-\text{C}_{1-2}$ -алкилен-» относятся к линейным или разветвленным, предпочтительно линейным, и предпочтительно насыщенным алифатическим остаткам, которые предпочтительно выбраны из группы, состоящей из метилена ($-\text{CH}_2-$), этилена ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), пропилен ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ или $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$), бутилена ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), пентилена ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) и гексилена ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$); более предпочтительно из метилена ($-\text{CH}_2-$) и этилена ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$) и наиболее предпочтительно из метилена ($-\text{CH}_2-$). Предпочтительно, $-\text{C}_{1-6}$ -алкилен- выбран из $-\text{C}_{1-4}$ -алкилена-, более предпочтительно из $-\text{C}_{1-2}$ -алкилена-.
15
20

[0021] Более того, в соответствии с изобретением термины « $-\text{C}_{3-10}$ -циклоалкил» и « $-\text{C}_{3-6}$ -циклоалкил» предпочтительно означают циклические алифатические углеводороды, содержащие 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода и 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, соответственно, причем углеводороды в каждом случае могут быть насыщенными или ненасыщенными (но не ароматическими), незамещенными либо моно- или полизамещенными.
25

[0022] Предпочтительно, $-\text{C}_{3-10}$ -циклоалкил и $-\text{C}_{3-6}$ -циклоалкил являются насыщенными. $-\text{C}_{3-10}$ -циклоалкил и $-\text{C}_{3-6}$ -циклоалкил могут быть связаны с соответствующей общей структурой высшего порядка посредством любого желаемого и возможного члена кольца циклоалкильной группы. $-\text{C}_{3-10}$ -циклоалкильная и $-\text{C}_{3-6}$ -циклоалкильная группы также могут быть конденсированы с дополнительными насыщенными, (частично) ненасыщенными, (гетеро)циклическими, ароматическими
30

или гетероароматическими кольцевыми системами, т. е. с циклоалкильными, гетероциклическими, арильными или гетероарильными остатками, которые в каждом случае могут в свою очередь быть незамещенными либо моно- или полизамещенными. Кроме того, $-C_{3-10}$ -циклоалкил и $-C_{3-6}$ -циклоалкил могут содержать одну или множество мостиковых связей, как, например, в случае адамантила, бицикло[2.2.1]гептила или бицикло[2.2.2]октила. Однако, предпочтительно, $-C_{3-10}$ -циклоалкил и $-C_{3-6}$ -циклоалкил не являются ни конденсированными с дополнительными кольцевыми системами, ни содержащими мостиковые связи. Более предпочтительно, $-C_{3-10}$ -циклоалкил и $-C_{3-6}$ -циклоалкил не являются ни конденсированными с дополнительными кольцевыми системами, ни содержащими мостиковые связи, и являются насыщенными. Предпочтительные $-C_{3-10}$ -циклоалкильные группы выбраны из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклопентенила, циклогексенила, циклогептила, циклооктила, циклононила, циклодецила, адамантила, циклопентенила, циклогексенила, циклогептенила, циклооктенила, бицикло[2.2.1]гептила и бицикло[2.2.2]октила. Особенно предпочтительные $-C_{3-10}$ -циклоалкильные группы выбраны из $-C_{3-6}$ -алкильных групп.

[0023] Предпочтительные $-C_{3-6}$ -циклоалкильные группы выбраны из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклопентенила и циклогексенила. Особенно предпочтительные $-C_{3-6}$ -циклоалкильные группы выбраны из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, циклопентила и циклогексила, наиболее предпочтительно из циклопропила.

[0024] В соответствии с изобретением термины «3–7-членный гетероциклоалкил» и «3–6-членный гетероциклоалкил» предпочтительно означают гетероциклоалкильные насыщенные или ненасыщенные (но не ароматические) остатки, имеющие от 3 до 7, т. е. 3, 4, 5, 6 или 7, членов кольца и от 3 до 6, т. е. 3, 4, 5 или 6, членов кольца, соответственно, причем в каждом случае по меньшей мере один, а если уместно также два или три атома углерода замещены гетероатомом или гетероатомной группой, которые независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из O, S, S(=O), S(=O)₂, N, NH и N(C₁₋₄-алкила), такого как N(CH₃), причем атомы углерода в кольце могут быть незамещенными либо моно- или полизамещенными.

[0025] Предпочтительно, 3–7-членный гетероциклоалкил и 3–6-членный гетероциклоалкил являются насыщенными. 3–7-членная гетероциклоалкильная и 3–6-членная гетероциклоалкильная группы также могут быть конденсированы с

дополнительными насыщенными или (частично) ненасыщенными циклоалкильными или гетероциклическими, ароматическими или гетероароматическими кольцевыми системами. Однако более предпочтительно, 3–7-членный гетероциклоалкил и 3–6-членный гетероциклоалкил не являются конденсированными с дополнительными кольцевыми системами. Еще более предпочтительно, 3–7-членный гетероциклоалкил и 3–6-членный гетероциклоалкил не являются конденсированными с дополнительными кольцевыми системами и являются насыщенными. 3–7-членная гетероциклоалкильная и 3–6-членная гетероциклоалкильная группы могут быть связаны с общей структурой высшего порядка посредством любого желаемого и возможного члена кольца гетероциклоалифатического остатка, если не указано иное. В предпочтительном варианте осуществления 3–7-членный гетероциклоалкил и 3–6-членный гетероциклоалкил связаны с общей структурой высшего порядка посредством атома углерода.

[0026] Предпочтительные 3–7-членные гетероциклоалкильные группы выбраны из группы, состоящей из азепанила, диоксепанила, оксазепанила, диазепанила, тиазолидинила, тетрагидротиофенила, тетрагидропиридинила, тиоморфолинила, тетрагидропиранила, оксетанила, оксиранила, тетрагидрофуранила, морфолинила, пирролидинила, 4-метилпиперазинила, морфолинонила, азетидинила, азиридинила, дитиоланила, дигидропирролила, диоксанила, диоксоланила, дигидропиридинила, дигидрофуранила, дигидроизоксазолила, дигидрооксазолила, имидазолидинила, изоксазолидинила, оксазолидинила, пиперазинила, пиперидинила, пиразолидинила, пиранила; тетрагидропирролила, дигидрохинолинила, дигидроизохинолинила, дигидроиндолинила, дигидроизоиндолила, тетрагидрохинолинила, тетрагидроизохинолинила и тетрагидроиндолинила. Особенно предпочтительные 3–7-членные гетероциклоалкильные группы выбраны из 3–6-членных гетероциклоалкильных групп.

[0027] Предпочтительные 3–6-членные гетероциклоалкильные группы выбраны из группы, состоящей из тетрагидропиранила, оксетанила, оксиранила, тетрагидрофуранила, тиазолидинила, тетрагидротиофенила, тетрагидропиридинила, тиоморфолинила, морфолинила, пирролидинила, 4-метилпиперазинила, морфолинонила, азетидинила, азиридинила, дитиоланила, дигидропирролила, диоксанила, диоксоланила, дигидропиридинила, дигидрофуранила, дигидроизоксазолила, дигидрооксазолила, имидазолидинила, изоксазолидинила,

оксазолидинила, пиперазинила, пиперидинила, пиразолидинила, пиранила, тетрагидропирролила, дигидроиндолинила, дигидроизоиндолила и тетрагидроиндолинила. Особенно предпочтительные 3–6-членные гетероциклоалкильные группы выбраны из группы, состоящей из тетрагидропиранила, оксетанила, оксиранила и тетрагидрофуранила.

[0028] В соответствии с изобретением термин «арил» предпочтительно означает ароматические углеводороды, содержащие от 6 до 14, т. е. 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 членов кольца, предпочтительно содержащие от 6 до 10, т. е. 6, 7, 8, 9 или 10 членов кольца, включая фенилы и нафтилы. Каждый арильный остаток может быть незамещенным либо моно- или полизамещенным. Арил может быть связан с общей структурой высшего порядка посредством любого желаемого и возможного члена кольца арильного остатка. Арильные остатки также могут быть конденсированы с дополнительными насыщенными или (частично) ненасыщенными циклоалкильными или гетероциклоалкильными, ароматическими или гетероароматическими кольцевыми системами, которые в свою очередь могут быть незамещенными либо моно- или полизамещенными. В предпочтительном варианте осуществления арил является конденсированным с дополнительной кольцевой системой. Примерами конденсированных арильных остатков являются: 2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-онил, 1H-бензо[d]имидазол, 2,3-дигидро-1H-инденил, тетрагидронафталенил, изохроман, 1,3-дигидроизобензофуранил, бензодиоксоланил и бензодиоксанил.

[0029] Предпочтительно, арил выбран из группы, состоящей из фенила, 1H-бензо[d]имидазолила, 2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-онила, 2,3-дигидро-1H-инденила, тетрагидронафталенила, изохромана, 1,3-дигидроизобензофуранила, 1-нафтила, 2-нафтила, флуоренила и антраценила, каждый из которых может быть, соответственно, незамещенным либо моно- или полизамещенным. В другом предпочтительном варианте осуществления арил не является конденсированным с какой-либо дополнительной кольцевой системой. Особенно предпочтительным арилом является фенил, незамещенный либо моно- или полизамещенный.

[0030] В соответствии с изобретением термин «5- или 6-членный гетероарил» предпочтительно означает 5- или 6-членный циклический ароматический остаток, содержащий по меньшей мере 1, а если уместно 2, 3, 4 или 5 гетероатомов, причем каждый гетероатом независимо друг от друга выбран группы S, N и O, и гетероарильный остаток может быть незамещенным либо моно- или полизамещенным,

если не указано иное. В случае замещения гетероарила заместители могут быть одинаковыми или разными и могут находиться в любом желаемом и возможном положении гетероарила. Связывание с общей структурой высшего порядка может осуществляться посредством любого желаемого и возможного члена кольца гетероарильного остатка, если не указано иное. Предпочтительно 5- или 6-членный гетероарил связан с общей структурой высшего порядка посредством атома углерода гетероцикла. Гетероарил также может быть частью би- или полициклической системы, имеющей не более 14 членов кольца, причем кольцевая система может быть образована с помощью дополнительных насыщенных или (частично) ненасыщенных циклоалкильных или гетероциклоалкильных, ароматических или гетероароматических кольцевых систем, которые в свою очередь могут быть незамещенными либо моно- или полизамещенными. В предпочтительном варианте осуществления 5- или 6-членный гетероарил является частью би- или полициклической, предпочтительно бициклической, системы. В другом предпочтительном варианте осуществления 5- или 6-членный гетероарил не является частью би- или полициклической системы.

[0031] Предпочтительно, 5- или 6-членный гетероарил выбран из группы, состоящей из пиридила (т. е. 2-пиридила, 3-пиридила, 4-пиридила), пиридона (пиридинона), пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, пирролила, имидазолила, пиразолила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, изотиазолила, фуранила, тиенила (тиофенила), триазолила, тиадиазолила, 4,5,6,7-тетрагидро-2Н-индазолила, 2,4,5,6-тетрагидроциклопента[с]пиразолила, бензофуранила, бензоимидазолила, бензотиенила, бензотиадиазолила, бензотиазолила, бензотриазолила, бензооксазолила, бензооксадиазолила, хиназолинила, хиноксалинила, карбазолила, хинолинила, дибензофуранила, дибензотиенила, имидазотиазолила, индазолила, индолизинила, индолила, изохинолинила, нафтиридинила, оксазолила, оксадиазолила, феназинила, фенотиазинила, фталазинила, пуринила, феназинила, тетразолила и триазинила. Особенно предпочтительный 5- или 6-членный гетероарил выбран из группы, состоящей из пиридила (т. е. 2-пиридила, 3-пиридила, 4-пиридила). Поскольку пиридоны могут рассматриваться как пиридины, замещенные =O, для целей спецификации определение пиридинов, которые могут быть необязательно замещены =O, охватывает пиридоны.

[0032] Соединения в соответствии с изобретением определяют по заместителям, например, по R_1 , R_2 , R_3 и R_4 (заместители 1^{го} поколения), которые в свою очередь

необязательно могут быть замещены (заместители 2^{го} поколения). В зависимости от определения эти заместители заместителей в свою очередь необязательно могут быть замещены (заместители 3^{го} поколения). Если, например, $R_1 = -C_{1-10}$ -алкил (заместитель 1^{го} поколения), то $-C_{1-10}$ -алкил может в свою очередь быть замещен, например, $-NH(C_{1-6}$ -алкилом) (заместитель 2^{го} поколения). Это позволяет получить функциональную группу $R_1 = (-C_{1-10}$ -алкил- $NH-C_{1-6}$ -алкил). $-NH-C_{1-6}$ -алкил в свою очередь может затем быть замещен, например, $-Cl$ (заместитель 3^{го} поколения). В целом, это позволяет получить функциональную группу $R_1 = -C_{1-10}$ -алкил- $NH-C_{1-6}$ -алкил, где $-C_{1-6}$ -алкил из $-NH-C_{1-6}$ -алкила замещен $-Cl$.

5
10 [0033] Однако в предпочтительном варианте осуществления заместители 3^{го} поколения не будут замещены, т. е. заместители 4^{го} поколения будут отсутствовать. Более предпочтительно, заместители 2^{го} поколения не будут замещены, т. е. заместители 3^{го} поколения будут отсутствовать.

[0034] Если остаток многократно встречается в молекуле, тогда этот остаток может, соответственно, иметь разные значения для различных заместителей: если, например, R_2 и R_3 обозначают $-C_{1-6}$ -алкил, то $-C_{1-6}$ -алкил может, например, представлять собой этил для R_2 и метил для R_3 .

[0035] В связи с терминами « $-C_{1-10}$ -алкил», « $-C_{1-6}$ -алкил», « $-C_{1-4}$ -алкил», « $-C_{3-10}$ -циклоалкил», « $-C_{3-6}$ -циклоалкил», «3–7-членный гетероциклоалкил», «3–6-членный гетероциклоалкил», « $-C_{1-6}$ -алкилен-», « $-C_{1-4}$ -алкилен-» и « $-C_{1-2}$ -алкилен-» термин «замещенный» в смысле изобретения и по отношению к соответствующим остаткам или группам относится к одинарному замещению (монозамещению) или многократному замещению (полизамещению), например, дизамещению или тризамещению; более предпочтительно к монозамещению или дизамещению; одного или более атомов водорода независимо друг от друга по меньшей мере одним заместителем. В случае многократного замещения, т. е. в случае полизамещенных остатков, таких как ди- или тризамещенные остатки, такие остатки могут быть полизамещенными в разных или одинаковых атомах, например, тризамещенными в одном атоме углерода, как в случае $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, или дизамещенными, как в случае 1,1-дифторциклогексила, или в разных местах, как в случае $-CH(OH)-CH=CH-CHCl_2$ или 1-хлор-3-фторциклогексила. Многократное замещение может осуществляться с помощью одного или с помощью разных заместителей.

[0036] По отношению к терминам «арил», «фенил», «гетероарил» и «5- или 6-членный гетероарил» термин «замещенный» в смысле настоящего изобретения относится к однократному замещению (монозамещению) или многократному замещению (полизамещению), например, дизамещению или тризамещению, одного или более атомов водорода независимо друг от друга по меньшей мере одним заместителем. Многократное замещение может осуществляться с помощью одного или с помощью разных заместителей.

[0037] В соответствии с изобретением предпочтительно $-C_{1-10}$ -алкил-, $-C_{1-6}$ -алкил-, $-C_{1-4}$ -алкил-, $-C_{3-10}$ -циклоалкил-, $-C_{3-6}$ -циклоалкил-, 3–7-членный гетероциклоалкил-, 3–6-членный гетероциклоалкил-, $-C_{1-6}$ -алкилен-, $-C_{1-4}$ -алкилен- и $-C_{1-2}$ -алкилен- в каждом случае независимо друг от друга являются незамещенными либо моно- или полизамещенными одним или более заместителями, выбранными из -F; -Cl; -Br; -I; -CN; $-C_{1-6}$ -алкила; $-CF_3$; $-CF_2H$; $-CFH_2$; $-CF_2Cl$; $-CFC_2$; $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкила; $-C(=O)-OH$; $-C(=O)-OC_{1-6}$ -алкила; $-C(=O)-NH_2$; $-C(=O)-NH(C_{1-6}$ -алкила); $-C(=O)-N(C_{1-6}$ -алкила) $_2$; $-OH$; $=O$; $-OCF_3$; $-OCF_2H$; $-OCFH_2$; $-OCF_2Cl$; $-OCFC_2$; $-O-C_{1-6}$ -алкила; $-O-C(=O)-C_{1-6}$ -алкила; $-O-C(=O)-O-C_{1-6}$ -алкила; $-O-(CO)-NH(C_{1-6}$ -алкила); $-O-C(=O)-N(C_{1-6}$ -алкила) $_2$; $-O-S(=O)_2-NH_2$; $-O-S(=O)_2-NH(C_{1-6}$ -алкила); $-O-S(=O)_2-N(C_{1-6}$ -алкила) $_2$; $-NH_2$; $-NH(C_{1-6}$ -алкила); $-N(C_{1-6}$ -алкила) $_2$; $-NH-C(=O)-C_{1-6}$ -алкила; $-NH-C(=O)-O-C_{1-6}$ -алкила; $-NH-C(=O)-NH_2$; $-NH-C(=O)-NH(C_{1-6}$ -алкила); $-NH-C(=O)-N(C_{1-6}$ -алкила) $_2$; $-N(C_{1-6}$ -алкил)- $C(=O)-C_{1-6}$ -алкила; $-N(C_{1-6}$ -алкил)- $C(=O)-O-C_{1-6}$ -алкила; $-N(C_{1-6}$ -алкил)- $C(=O)-NH_2$; $-N(C_{1-6}$ -алкил)- $C(=O)-NH(C_{1-6}$ -алкила); $-N(C_{1-6}$ -алкил)- $C(=O)-N(C_{1-6}$ -алкила) $_2$; $-NH-S(=O)_2OH$; $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$ -алкила; $-NH-S(=O)_2-O-C_{1-6}$ -алкила; $-NH-S(=O)_2-NH_2$; $-NH-S(=O)_2-NH(C_{1-6}$ -алкила); $-NH-S(=O)_2N(C_{1-6}$ -алкила) $_2$; $-N(C_{1-6}$ -алкил)- $S(=O)_2-OH$; $-N(C_{1-6}$ -алкил)- $S(=O)_2-C_{1-6}$ -алкила; $-N(C_{1-6}$ -алкил)- $S(=O)_2-O-C_{1-6}$ -алкила; $-N(C_{1-6}$ -алкил)- $S(=O)_2-NH_2$; $-N(C_{1-6}$ -алкил)- $S(=O)_2-NH(C_{1-6}$ -алкила); $-N(C_{1-6}$ -алкил)- $S(=O)_2-N(C_{1-6}$ -алкила) $_2$; $-SCF_3$; $-SCF_2H$; $-SCFH_2$; $-S-C_{1-6}$ -алкила; $-S(=O)-C_{1-6}$ -алкила; $-S(=O)_2-C_{1-6}$ -алкила; $-S(=O)_2-OH$; $-S(=O)_2-O-C_{1-6}$ -алкила; $-S(=O)_2-NH_2$; $-S(=O)_2-NH(C_{1-6}$ -алкила); $-S(=O)_2-N(C_{1-6}$ -алкила) $_2$; $-C_{3-6}$ -циклоалкила; 3–6-членного гетероциклоалкила; фенила; 5 или 6-членного гетероарила; $-O-C_{3-6}$ -циклоалкила; $-O-(3-6-членного гетероциклоалкила)$; $-O-фенила$; $-O-(5 или 6-членного гетероарила)$; $-C(=O)-C_{3-6}$ -циклоалкила; $C(=O)-(3-6-членного гетероциклоалкила)$; $-C(=O)-фенила$; $-C(=O)-(5 или 6-членного гетероарила)$; $-S(=O)_2-(C_{3-6}$ -циклоалкила); $-S(=O)_2-(3-6-членного гетероциклоалкила)$; $-S(=O)_2-фенила$ и $-S(=O)_2-(5 или 6-членного гетероарила)$.

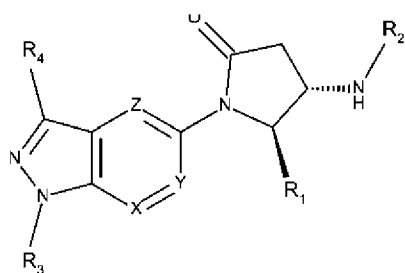
[0038] Предпочтительные заместители -C₁₋₁₀-алкила, -C₁₋₆-алкила, -C₁₋₄-алкила, -C₃₋₁₀-циклоалкила, -C₃₋₆-циклоалкила, 3–7-членного гетероциклоалкила, 3–6-членного гетероциклоалкила, -C₁₋₆-алкилена- и -C₁₋₄-алкилена- выбраны из группы, состоящей из -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -C₁₋₆-алкила; -CF₃; -CF₂H; -CFH₂; -C(=O)-NH₂; -C(=O)-NH(C₁₋₆-алкила); -C(=O)-N(C₁₋₆-алкила)₂; -OH; -OCF₃; -OCF₂H; -OCFH₂; -O-C₁₋₆-алкила; -NH₂; -NH(C₁₋₆-алкила); -N(C₁₋₆-алкила)₂; -SCF₃; -SCF₂H; -SCFH₂; -S-C₁₋₆-алкила; -S(=O)-C₁₋₆-алкила; -S(=O)₂-C₁₋₆-алкила; -C₃₋₆-циклоалкила; 3–6-членного гетероциклоалкила; фенила и 5- или 6-членного гетероарила; особенно предпочтительно из -F, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃; -CF₂H; -CFH₂; -C(=O)-NH₂; -C(=O)-NH(CH₃); -C(=O)-N(CH₃)₂; -OH, -NH₂, -OCH₃, -SCH₃, -S(=O)₂(CH₃), -S(=O)(CH₃), -N(CH₃)₂, циклопропила и оксетанила. В соответствии с настоящим вариантом осуществления каждый из -C₁₋₁₀-алкила, -C₁₋₆-алкила, -C₁₋₄-алкила, -C₃₋₁₀-циклоалкила, -C₃₋₆-циклоалкила, 3–7-членного гетероциклоалкила, 3–6-членного гетероциклоалкила независимо друг от друга является предпочтительно незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным, более предпочтительно незамещенным, монозамещенным или дизамещенным заместителем, выбранным из группы, состоящей из -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -C₁₋₆-алкила; -CF₃; -CF₂H; -CFH₂; -C(=O)-NH₂; -C(=O)-NH(C₁₋₆-алкила); -C(=O)-N(C₁₋₆-алкила)₂; -OH; -OCF₃; -OCF₂H; -OCFH₂; -O-C₁₋₆-алкила; -NH₂; -NH(C₁₋₆-алкила); -N(C₁₋₆-алкила)₂; -SCF₃; -SCF₂H; -SCFH₂; -S-C₁₋₆-алкила; -S(=O)-C₁₋₆-алкила; -S(=O)₂-C₁₋₆-алкила; -C₃₋₆-циклоалкила; 3–6-членного гетероциклоалкила; фенила и 5- или 6-членного гетероарила. Предпочтительно -C₁₋₆-алкиленовые- группы и -C₁₋₄-алкиленовые- группы являются незамещенными.

[0039] В соответствии с изобретением предпочтительно арил, фенил и 5- или 6-членный гетероарил в каждом случае независимо друг от друга являются незамещенными либо моно- или полизамещенными одним или более заместителями, выбранными из -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -C₁₋₆-алкила; -CF₃; -CF₂H; -CFH₂; -CF₂Cl; -CFCl₂; -C₁₋₄-алкилен-CF₃; C₁₋₄-алкилен-CF₂H; -C₁₋₄-алкилен-CFH₂; -C(=O)-C₁₋₆-алкила; -C(=O)-OH; -C(=O)-OC₁₋₆-алкила; -C(=O)-NH(OH); -C(=O)-NH₂; -C(=O)-NH(C₁₋₆-алкила); -C(=O)-N(C₁₋₆-алкила)₂; =O; -OH; -OCF₃; -OCF₂H; -OCFH₂; -OCF₂Cl; -OCFCl₂; -O-C₁₋₆-алкила; -O-C₃₋₆-циклоалкила; -O-(3–6-членного гетероциклоалкила); -NH₂; -NH(C₁₋₆-алкила); -N(C₁₋₆-алкила)₂; -NH-C(=O)-C₁₋₆-алкила; -N(C₁₋₆-алкил)-C(=O)-C₁₋₆-алкила; -NH-C(=O)-NH₂; -NH-C(=O)-NH(C₁₋₆-алкила); -NH-C(=O)-N(C₁₋₆-алкила)₂; -N(C₁₋₆-алкил)-C(=O)-NH(C₁₋₆-алкила); -N(C₁₋₆-алкил)-C(=O)-N(C₁₋₆-алкила)₂; -NH-S(=O)₂-C₁₋₆-

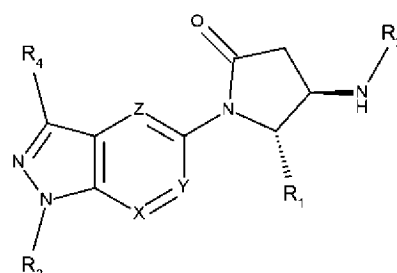
алкила; $-\text{SCF}_3$; $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ -алкила; $-\text{S}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ -алкила; $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-6}$ -алкила; $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}_2$; $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ -алкила); $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ -алкила) $_2$; $-\text{C}_{3-6}$ -циклоалкила; $-\text{C}_{1-4}$ -алкилен- C_{3-6} -циклоалкила; 3– 6-членного гетероциклоалкила; $-\text{C}_{1-4}$ -алкилен-(3–6-членного гетероциклоалкила); фенила или 5- или 6-членного гетероарила.

- 5 [0040] Предпочтительные заместители арила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила выбраны из группы, состоящей из $-\text{F}$; $-\text{Cl}$; $-\text{Br}$; $-\text{I}$; $-\text{CN}$; $-\text{C}_{1-6}$ -алкила; $-\text{CF}_3$; $-\text{CF}_2\text{H}$; $-\text{CFH}_2$; $-\text{C}_{1-4}$ -алкилен- CF_3 ; $-\text{C}_{1-4}$ -алкилен- $-\text{CF}_2\text{H}$; $-\text{C}_{1-4}$ -алкилен- $-\text{CFH}_2$; $-\text{OH}$; $-\text{OCF}_3$; $-\text{OCF}_2\text{H}$; $-\text{OCFH}_2$; $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -алкила; $-\text{O}-\text{C}_{3-6}$ -циклоалкила и $-\text{C}_{3-6}$ -циклоалкила; а особенно предпочтительно из $-\text{F}$; $-\text{Cl}$; $-\text{Br}$; $-\text{CN}$; $-\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}_3$; $-\text{CF}_3$; $-\text{CF}_2\text{H}$; $-\text{CFH}_2$; $-\text{CH}_2-\text{CF}_3$; $=\text{O}$;
 10 $-\text{OH}$; $-\text{OCF}_3$; $-\text{OCF}_2\text{H}$; $-\text{OCFH}_2$; $-\text{O}-\text{CH}_3$; $-\text{O}$ -циклопропила и циклопропила. В соответствии с настоящим вариантом осуществления каждый из арила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила независимо друг от друга является предпочтительно незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным, более предпочтительно незамещенным, монозамещенным или дизамещенным заместителем, выбранным из
 15 группы, состоящей из $-\text{F}$; $-\text{Cl}$; $-\text{Br}$; $-\text{I}$; $-\text{CN}$; $-\text{C}_{1-6}$ -алкила; $-\text{CF}_3$; $-\text{CF}_2\text{H}$; $-\text{CFH}_2$; $-\text{C}_{1-4}$ -алкилен- CF_3 ; $-\text{C}_{1-4}$ -алкилен- $-\text{CF}_2\text{H}$; $-\text{C}_{1-4}$ -алкилен- $-\text{CFH}_2$; $=\text{O}$; $-\text{OH}$; $-\text{OCF}_3$; $-\text{OCF}_2\text{H}$; $-\text{OCFH}_2$; $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -алкила; $-\text{O}-\text{C}_{3-6}$ -циклоалкила и $-\text{C}_{3-6}$ -циклоалкила. Особенно предпочтительным замещенным 5- или 6-членным гетероариллом является N-метил-2-оксо-пиридил.

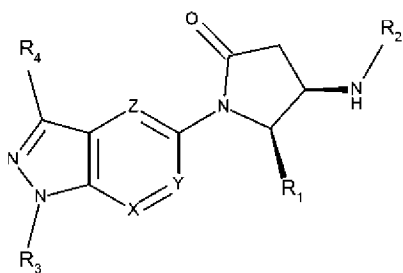
- 20 [0041] В предпочтительном варианте осуществления соединение в соответствии с изобретением имеет стереохимию в соответствии с общей формулой (II), (III), (IV) или (V)



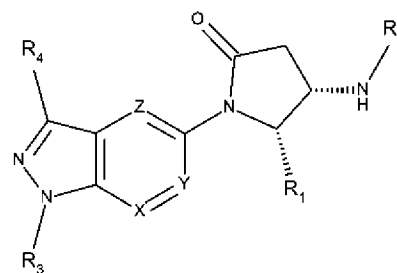
(II)



(III)



(IV)



(V)

[0042] В предпочтительном варианте осуществления соединение в соответствии с изобретением имеет стереохимию в соответствии с общей формулой (II) или (III) таким образом, что остатки $-R_1$ и $-NH-R_2$ на пирролидоновом кольце являются транс-ориентированными. Предпочтительно соединение в соответствии с изобретением имеет стереохимию в соответствии с общей формулой (II). Предпочтительно соединение в соответствии с изобретением имеет стереохимию в соответствии с общей формулой (III). Стереохимия в соответствии с общей формулой (II) является особенно предпочтительной.

[0043] В другом предпочтительном варианте осуществления соединение в соответствии с изобретением имеет стереохимию в соответствии с общей формулой (IV) или (V) таким образом, что остатки $-R_1$ и $-NH-R_2$ на пирролидоновом кольце являются цис-ориентированными. Предпочтительно соединение в соответствии с изобретением имеет стереохимию в соответствии с общей формулой (IV). Предпочтительно соединение в соответствии с изобретением имеет стереохимию в соответствии с общей формулой (V).

[0044] В соединении по изобретению в соответствии с любой из общих формул (I), (II), (III), (IV) или (V) R_1 представляет собой $-C_{1-10}$ -алкил; $-C_{3-10}$ -циклоалкил; $-C_{1-6}$ -алкилен- C_{3-10} -циклоалкил; 3–7-членный гетероциклоалкил; $-C_{1-6}$ -алкилен-(3–7-членный гетероциклоалкил); арил; $-C_{1-6}$ -алкилен-арил; 5- или 6-членный гетероарил или $-C_{1-6}$ -алкилен-(5- или 6-членный гетероарил).

[0045] В предпочтительном варианте осуществления R_1 представляет собой $-C_{3-10}$ -циклоалкил; $-C_{1-6}$ -алкилен- $-C_{3-10}$ -циклоалкил; арил или 5- или 6-членный гетероарил.

[0046] В особенно предпочтительном варианте осуществления R_1 представляет собой

(i) циклопропил, незамещенный;

(ii) $-CH_2$ -циклопропил, незамещенный;

(iii) фенил, незамещенный либо моно- или дизамещенный заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -CH₃, -CF₃, -CN, циклопропила и -OCH₃, где фенил необязательно аннелирован с диоксолановым кольцом при помощи заместителя -O-CH₂CH₂-O-; или

5 (iv) пиридил, незамещенный либо моно- или дизамещенный заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -CH₃, -CF₃, -CN и -OCH₃.

[0047] В соединении по изобретению в соответствии с любой из общих формул (I), (II), (III), (IV) или (V) **R**₂ представляет собой -C(=O)-C₁₋₁₀-алкил; -C(=O)-C₃₋₁₀-циклоалкил; -
10 C(=O)-C₁₋₆-алкилен-C₃₋₁₀-циклоалкил; -C(=O)-(3-7-членный гетероциклоалкил); -C(=O)-C₁₋₆-алкилен-(3-7-членный гетероциклоалкил); -C(=O)-арил; -C(=O)-C₁₋₆-алкилен-арил; -C(=O)-(5- или 6-членный гетероарил); -C(=O)-C₁₋₆-алкилен-(5- или 6-членный гетероарил); -S(=O)₁₋₂-C₁₋₁₀-алкил; -S(=O)₁₋₂-C₃₋₁₀-циклоалкил; -S(=O)₁₋₂-C₁₋₆-алкилен-C₃₋₁₀-циклоалкил; -S(=O)₁₋₂-(3-7-членный гетероциклоалкил); -S(=O)₁₋₂-C₁₋₆-алкилен-(3-7-
15 членный гетероциклоалкил); -S(=O)₁₋₂-арил; -S(=O)₁₋₂-C₁₋₆-алкилен-арил; -S(=O)₁₋₂-(5- или 6-членный гетероарил) или -S(=O)₁₋₂-C₁₋₆-алкилен-(5- или 6-членный гетероарил).

[0048] В предпочтительном варианте осуществления **R**₂ представляет собой -C(=O)-C₁₋₁₀-алкил; -C(=O)-C₃₋₁₀-циклоалкил; -C(=O)-C₁₋₆-алкилен-C₃₋₁₀-циклоалкил; -C(=O)-(3-7-членный гетероциклоалкил); -C(=O)-(5- или 6-членный гетероарил); -S(=O)₂-C₁₋₁₀-
20 алкил; -S(=O)₂-C₃₋₁₀-циклоалкил; -S(=O)₂-C₁₋₆-алкилен-C₃₋₁₀-циклоалкил или -S(=O)₂-(5- или 6-членный гетероарил).

[0049] В особенно предпочтительном варианте осуществления **R**₂ представляет собой

- (i) -C(=O)-C₁₋₁₀-алкил, незамещенный либо моно- или дизамещенный заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl и -Br;
- 25 (ii) -C(=O)-циклопропил, незамещенный либо моно- или дизамещенный заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -CH₃, -CF₃, -CN и -OCH₃;
- (iii) -C(=O)-циклобутил, незамещенный либо моно- или дизамещенный заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -
30 F, -Cl, -Br, -CH₃, -CF₃, -CN и -OCH₃;
- (iv) -C(=O)-2-тетрагидрофуранил, незамещенный;

- (v) $-C(=O)$ -(5- или 6-членный гетероарил), где указанный 5- или 6-членный гетероарил выбран из группы, состоящей из тиазолила, пиразолила, оксазолила и 1-окса-2,4-диазолила, 1,2,5-оксадиазолила, изоксазолила, изотиазолила, где в каждом случае указанный 5- или 6-членный гетероарил является незамещенным либо моно- или дизамещенным заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CN$, $=O$ и $-OCH_3$;
- (vi) $-S(=O)_2$ - C_{1-10} -алкил, незамещенный;
- (vii) $-S(=O)_2$ -циклопропил, незамещенный;
- (viii) $-S(=O)_2$ - CH_2 -циклопропил, незамещенный; или
- (ix) $-S(=O)_2$ -(5- или 6-членный гетероарил), где указанный 5- или 6-членный гетероарил выбран из группы, состоящей из тиазолила, пиразолила, оксазолила и 1-окса-2,4-диазолила, 1,2,5-оксадиазолила, изоксазолила, изотиазолила, где в каждом случае указанный 5- или 6-членный гетероарил является незамещенным либо моно- или дизамещенным заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CN$, $=O$ и $-OCH_3$.
- [0050] В соединении по изобретению в соответствии с любой из общих формул (I), (II), (III), (IV) или (V) R_3 представляет собой $-C_{1-10}$ -алкил; $-C_{3-10}$ -циклоалкил; $-C_{1-6}$ -алкилен- C_{3-10} -циклоалкил; арил; $-C_{1-6}$ -алкилен-арил; $-C(=O)$ - C_{1-10} -алкил; $-C(=O)$ - C_{3-10} -циклоалкил; $-C(=O)$ - C_{1-6} -алкилен- C_{3-10} -циклоалкил; $-C(=O)$ -арил; $-C(=O)$ - C_{1-6} -алкилен-арил; $-S(=O)_{1-2}$ - C_{1-10} -алкил; $-S(=O)_{1-2}$ - C_{3-10} -циклоалкил; $-S(=O)_{1-2}$ - C_{1-6} -алкилен- C_{3-10} -циклоалкил; $-S(=O)_{1-2}$ -арил или $-S(=O)_{1-2}$ - C_{1-6} -алкилен-арил.
- [0051] В предпочтительном варианте осуществления R_3 представляет собой $-C_{1-10}$ -алкил; $-C_{3-10}$ -циклоалкил; $-C_{1-6}$ -алкилен- C_{3-10} -циклоалкил; арил; $-C_{1-6}$ -алкилен-арил.
- [0052] В особенно предпочтительном варианте осуществления R_3 представляет собой
- (i) $-C_{1-10}$ -алкил, незамещенный либо моно- или дизамещенный заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из $-F$, $-Cl$ и $-Br$;
- (ii) -циклогексил, незамещенный либо моно- или дизамещенный заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из $-F$, $-Cl$ и $-Br$;
- (iii) $-CH_2$ -циклопропил, незамещенный;

- (i) $-\text{CH}_2$ -циклогексил, незамещенный либо моно- или дизамещенный заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из $-\text{F}$, $-\text{Cl}$ и $-\text{Br}$;
- (v) фенил, незамещенный либо моно- или дизамещенный заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$ и $-\text{OCH}_3$; или
- (vi) $-\text{CH}_2$ -фенил, незамещенный либо моно- или дизамещенный заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$ и $-\text{OCH}_3$.

[0053] В соединении по изобретению в соответствии с любой из общих формул (I), (II), (III), (IV) или (V) \mathbf{R}_4 представляет собой $-\text{H}$; $-\text{F}$; $-\text{Cl}$; $-\text{Br}$; $-\text{I}$; $-\text{CN}$; $-\text{CH}_3$; $-\text{CF}_3$; $-\text{CF}_2\text{H}$; $-\text{CFH}_2$ или циклопропил.

[0054] В предпочтительном варианте осуществления \mathbf{R}_4 представляет собой $-\text{H}$.

[0055] В соединении по изобретению в соответствии с любой из общих формул (I), (II), (III), (IV) или (V) \mathbf{X} представляет собой N или CR_5 ; где \mathbf{R}_5 представляет собой $-\text{H}$; $-\text{F}$; $-\text{Cl}$; $-\text{Br}$; $-\text{I}$; $-\text{CN}$; $-\text{C}_{1-10}$ -алкил или $-\text{C}_{3-10}$ -циклоалкил.

[0056] В предпочтительном варианте осуществления \mathbf{X} представляет собой N или CH .

[0057] В соединении по изобретению в соответствии с любой из общих формул (I), (II), (III), (IV) или (V) \mathbf{Y} представляет собой N или CR_6 ; где \mathbf{R}_6 представляет собой $-\text{H}$; $-\text{F}$; $-\text{Cl}$; $-\text{Br}$; $-\text{I}$; $-\text{CN}$; $-\text{C}_{1-10}$ -алкил или $-\text{C}_{3-10}$ -циклоалкил.

[0058] В предпочтительном варианте осуществления \mathbf{Y} представляет собой N или CH .

[0059] В соединении по изобретению в соответствии с любой из общих формул (I), (II), (III), (IV) или (V) \mathbf{Z} представляет собой N или CR_7 ; где \mathbf{R}_7 представляет собой $-\text{H}$; $-\text{F}$; $-\text{Cl}$; $-\text{Br}$; $-\text{I}$; $-\text{CN}$; $-\text{C}_{1-10}$ -алкил или $-\text{C}_{3-10}$ -циклоалкил.

[0060] В предпочтительном варианте осуществления \mathbf{Z} представляет собой N или CH .

[0061] В особенно предпочтительных вариантах осуществления

- (i) \mathbf{X} представляет собой CR_5 , предпочтительно CH ; \mathbf{Y} представляет собой CR_6 , предпочтительно CH ; а \mathbf{Z} представляет собой CR_7 , предпочтительно CH ; или
- (ii) \mathbf{X} представляет собой N ; \mathbf{Y} представляет собой CR_6 , предпочтительно CH ; а \mathbf{Z} представляет собой CR_7 , предпочтительно CH ; или

- (iii) **X** представляет собой **CR₅**, предпочтительно **CH**; **Y** представляет собой **N**; а **Z** представляет собой **CR₇**, предпочтительно **CH**; или
- (iv) **X** представляет собой **CR₅**, предпочтительно **CH**; **Y** представляет собой **CR₆**, предпочтительно **CH**; а **Z** представляет собой **N**; или
- 5 (v) **X** представляет собой **N**; **Y** представляет собой **N**; а **Z** представляет собой **CR₇**, предпочтительно **CH**; или
- (ii) **X** представляет собой **N**; **Y** представляет собой **CR₆**, предпочтительно **CH**; а **Z** представляет собой **N**; или
- (vii) **X** представляет собой **CR₅**, предпочтительно **CH**; **Y** представляет собой **N**; а **Z**
- 10 представляет собой **N**; или
- (viii) **X** представляет собой **N**; **Y** представляет собой **N**; а **Z** представляет собой **N**.

В особенно предпочтительных вариантах осуществления изобретения в соответствии с любой из общих формул (I), (II), (III), (IV) или (V)

R₁ представляет собой фенил, незамещенный либо моно- или дизамещенный заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -CH₃, -CF₃, -CN и -OCH₃; и/или

15

R₂ представляет собой -C(=O)-C₁₋₆-алкил; -C(=O)-циклопропил или -C(=O)-циклобутил, незамещенный либо моно- или дизамещенный заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl и -Br; и/или

20 **R₃** представляет собой фтор-фенил.

[0062] В предпочтительном варианте осуществления соединение в соответствии с изобретением выбрано из группы, состоящей из нижеперечисленных соединений:

- 1 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
- 2 2,2-дифтор-N-[(2R,3S)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид
- 3 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид

- 4 2,2-дифтор-N-[(2R,3S)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-2-(2-метокси-4-пиридил)-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
- 5 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-2-(2,4-дифторфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
- 6 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(3,4-дифторфенил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид
- 7 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-2-(3-метоксифенил)-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
- 8 N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 9 N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]циклопропансульфонамид
- 10 N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-2-(3-метоксифенил)-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропансульфонамид
- 11 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-2-(4-фторфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
- 12 N-[(2R,3S)-2-(3-хлорфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]-2,2-дифтор-пропанамид
- 13 1-метил-N-[рац-(2R,3S)-2-(4-фторфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 14 1-фтор-N-[рац-(2R,3S)-2-(3-фторфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 15 N-[рац-(2R,3S)-2-(3-фторфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]-1-(трифторметил)циклопропанкарбоксамид
- 16 N-[рац-(2R,3S)-2-(3-фторфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]метансульфонамид
- 17 N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-2-(3-метоксифенил)-5-

- оксопирролидин-3-ил]-1-(трифторметил)циклопропанкарбоксамид
- 18** 1-метил-N-[рац-(2R,3S)-2-(3-фторфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 19** N-[рац-(2R,3S)-2-(3-фторфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]циклобутанкарбоксамид
- 20** 2,2-дифтор-N-[(2S,3R)-2-(4-фтор-3-метоксифенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
- 21** 2,2-дифтор-N-[(2R,3S)-2-(4-фтор-3-метоксифенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
- 22** 1-метил-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-2-(3-метоксифенил)-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 23** 1-фтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-2-(3-метоксифенил)-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 24** 2,2-дифтор-N-[(2S,3R)-2-(2-фторфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
- 25** 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(3-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид
- 26** 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
- 27** 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-5-оксо-2-фенил-1-(1-фенилindaзол-5-ил)пирролидин-3-ил]пропанамид
- 28** N-[(2R,3S)-2-(2-фторфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 29** 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(4-цианофенил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид
- 30** 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(3-цианофенил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид

- 31 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-2-(3-хлорфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
- 32 N-[рац-(2R,3S)-2-(3-хлорфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]циклобутанкарбоксамид
- 33 2,2-дифтор-N-[(2R,3S)-2-(2-фторфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
- 34 N-[(2R,3S)-2-(4-фтор-3-метоксифенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 36 2,2-дифтор-N-[рац-(2S,3S)-2-циклопропил-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
- 37 1-циклопропил-N-[рац-(2R,3S)-2-(3-хлорфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]метансульфонамид
- 38 2,2-дифтор-N-[(2S,3R)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-2-(о-толил)-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
- 39 N-[(2S,3R)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 42 2,2-дифтор-N-[(2S,3R)-2-(2-фтор-3-метоксифенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-5-ил]пропанамид
- 43 N-[(2S,3R)-2-(2-фтор-5-метоксифенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 45 1:1 смесь (1S,2S)-2-фтор-N-[(2R,3S)-2-(4-фторфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид и (1S,2S)-2-фтор-N-[(2S,3R)-2-(4-фторфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 46 рац-(1S,2R)-2-фтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-2-(3-метоксифенил)-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 48 2,2-дифтор-N-[рац-(2S,3R)-2-циклопропил-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-

- оксопирролидин-3-ил]пропанамид
- 49** N-[(2R,3S)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-2-(2-метокси-4-пиридил)-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 51** N-[рац-(2R,3S)-2-(4-фторфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропансульфонамид
- 52** 2-метил-N-[рац-(2R,3S)-2-(3-фторфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 53** N-[(2R,3S)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-2-(о-толил)-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 54** N-[рац-(2R,3S)-2-(4-фторфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 55** N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-2-(3-метоксифенил)-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 56** 1:1 смесь (1R,2R)-2-фтор-N-[(2R,3S)-2-(4-фторфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид и (1R,2R)-2-фтор-N-[(2S,3R)-2-(4-фторфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 61** N-[рац-(2R,3S)-2-(3-фторфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 62** N-[(2R,3S)-2-(2-фтор-5-метоксифенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 63** 1:1 смесь (1R,2R)-2-фтор-N-[(2R,3S)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-2-(3-метоксифенил)-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид и (1R,2R)-2-фтор-N-[(2S,3R)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-2-(3-метоксифенил)-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 65** N-[(2R,3S)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид

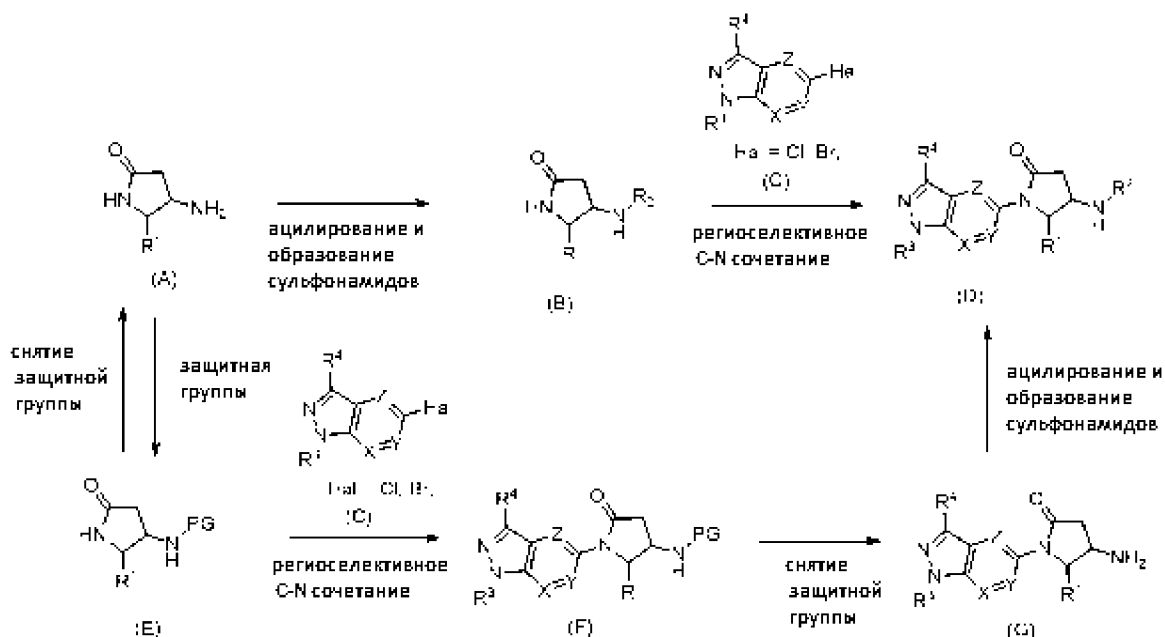
- 66 N-[рац-(2R,3S)-2-(3-фторфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]ацетамид
- 67 N-[рац-(2R,3S)-2-(3-хлорфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 68 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-2-(3-фторфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
- 69 2,2-дифтор-N-[(2R,3S)-2-(2-фтор-5-метоксифенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
- 70 1-фтор-N-[рац-(2R,3S)-2-(4-фторфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 71 N-[рац-(2R,3S)-2-(4-фторфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]-1-(трифторметил)циклопропанкарбоксамид
- 72 2,2-дифтор-N-[(2R,3S)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-2-(о-толил)-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
- 73 1-фтор-N-[(2R,3S)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 74 N-[(2R,3S)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]-1-метилциклопропанкарбоксамид
- 75 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(4,4-дифторциклогексил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид
- 76 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-(1-циклогексил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид
- 77 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-2-(2-фтор-5-метоксифенил)-1-(1-метилиндазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
- 78 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(2,2-дифторэтил)индазол-5-ил]-2-(2-фтор-5-метоксифенил)-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
- 79 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-[(2-фторфенил)метил]индазол-5-ил]-5-оксо-2-

- фенилпирролидин-3-ил]пропанамид
- 80** 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-[(3-фторфенил)метил]индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид
- 81** 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-[(4-фторфенил)метил]индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид
- 82** 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(циклопропилметил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид
- 84** 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-[(4,4-дифторциклогексил)метил]индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид
- 85** 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-2-(4-фторфенил)-1-[1-[(2-фторфенил)метил]индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
- 86** 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-2-(4-фторфенил)-1-[1-[(4-фторфенил)метил]индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
- 87** 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-2-(4-фторфенил)-1-[1-[(3-фторфенил)метил]индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
- 88** N-[(2R,3S)-2-бензил-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил]-2,2-дифторпропанамид
- 89** 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-2-этил-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
- 90** 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3R)-2-(циклопропилметил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
- 91** 2-циклопропил-N-[(2S,3R)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]ацетамид
- 92** N-[(2R,3S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксамид
- 93** N-[(2R,3S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]-1H-имидазол-2-карбоксамид

- 94 N-[(2R,3S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]-2-метилоксазол-5-карбоксамид
- 95 N-[(2R,3S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]-5-метилтиазол-4-карбоксамид
- 96 N-[(2R,3S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пиримидин-2-карбоксамид
- 97 N-[(2R,3S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]никотинамид
- 98 N-[(2R,3S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]оксетан-3-карбоксамид
- 99 N-[(2R,3S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]тиазол-5-сульфонамид
- 10 N-[рац-(2R,3R)-2-(5-хлортиофен-2-ил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропансульфонамид
- 10 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(4-фторфенил)пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид
- 10 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(4-фторфенил)пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид
- 10 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(4-фторфенил)пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид

в каждом случае в форме свободного соединения или его физиологически приемлемой соли.

- [0063] Соединения в соответствии с изобретением могут быть синтезированы путем стандартных реакций в области органической химии, известных специалисту в данной области техники, или способом, описанным в настоящем документе (ср. реакционные смеси ниже), или аналогичным образом. Реакционные условия путей синтеза, описанных в настоящем документе, известны специалисту в данной области техники и для некоторых случаев показаны в примерах, описанных в настоящем документе.

[0064] **Реакционная схема 1:**

[0065] Замещенные индазольные фрагменты в соединениях по формуле (D) и формуле (F) вводятся путем введения лактама (B) или лактама (E) в региоселективную катализируемую металлом C-N реакцию сочетания с соответствующими индазол-галогенидами (C), предпочтительно с соответствующими индазол-иодидами. Катализируемые металлом C-N реакции сочетания являются известными в данной области техники (*Current Organic Synthesis*, 2011, 8, 53). Предпочтительными C-N реакциями сочетания являются катализируемые палладием и медью реакции кросс-сочетания (*Chem. Rev.*, 2016, 116, 12564; *Chem. Soc. Rev.*, 2014, 43, 3525; *Chem. Sci.*, 2010, 1, 13). Региоселективные C-N кросс-сочетания с арилгалогенидами являются известными в данной области техники (*Chem. Sci.*, 2011, 2, 27; *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, 123, 7727).

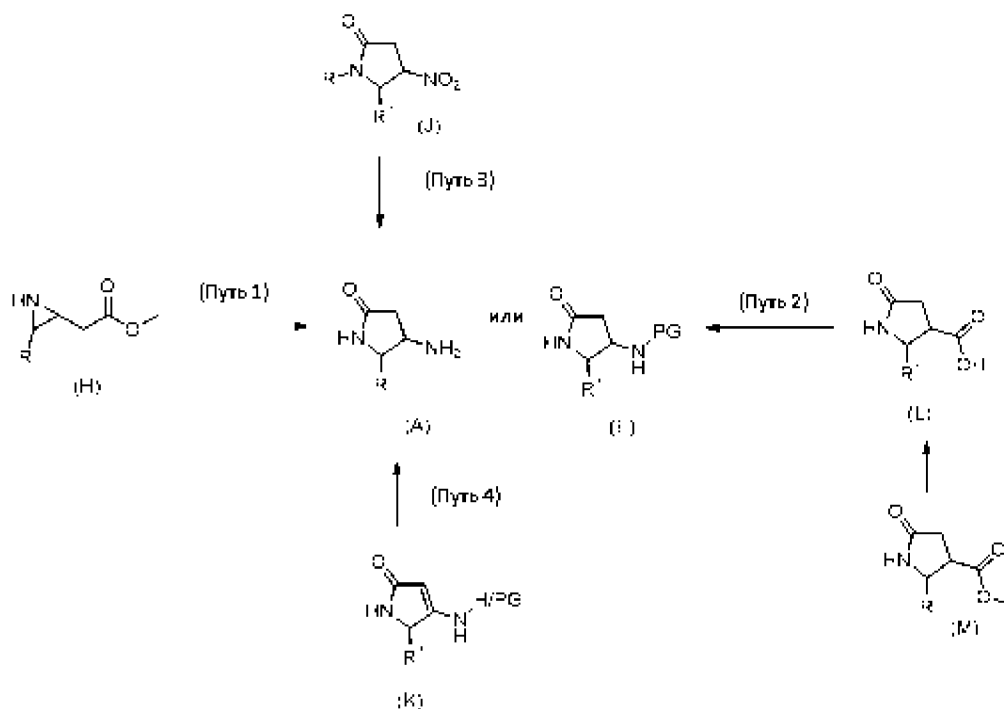
[0066] Первичные амины (A) и (G) преобразовываются в соответствующие амиды и сульфонамиды (ацилирование и образование сульфонамидов) (B) и (D), используя коммерчески доступные кислоты (активация кислот с помощью, например, NATU) или хлориды кислот в стандартных условиях реакции связывания амидов (*March's Advanced Organic Chemistry*, 2007, 6th Edition, page 1427-1474).

[0067] Введение различных ортогональных защитных групп PG (например, Boc, Cbz) для преобразования (A) в (E), а также снятие защитной группы для преобразования

соединений по формуле (E) в (A) хорошо описано в литературе (T. W. Green, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, **1999**).

[0068] **Реакционная схема 1.1:**

[0069] Соединения (A) и (E) могут быть синтезированы в соответствии с процедурами, которые описаны в литературе.



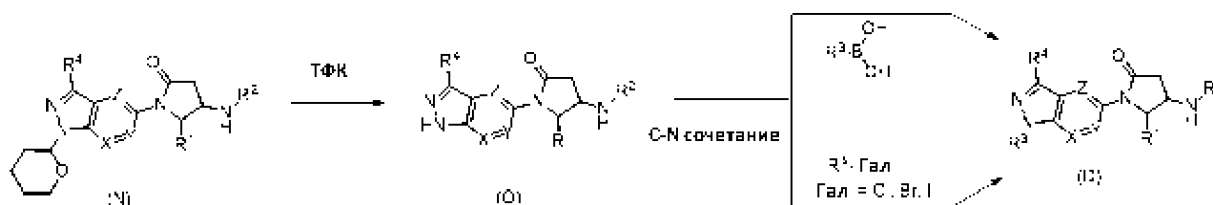
[0070] Путь 1. Соединения по формулам (A) и (E) могут быть синтезированы, начиная с соединений по формуле (H) (*J. Org. Chem.*, **2010**, 76, 948).

[0071] Путь 2. Синтез соединений по формулам (M) и (L) описан в литературе (*J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 5016; *Org. Lett.*, **2007**, 9, 4077; *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 160). Соединения по формулам (A) и (E) могут быть синтезированы, используя перегруппировку Курциуса в качестве ключевой стадии для преобразования карбоновой кислоты (L) в соответствующий первичный амин (A) или (E). Перегруппировка Курциуса хорошо известна в данной области техники (*Tetrahedron Letters*, **2010**, 385).

[0072] Путь 3. Синтез соединений по формуле (J) описан в литературе (*Org. Lett.*, **2009**, 11, 4512; *ACS Sustainable Chem. Eng.*, **2015**, 3, 1873). Восстановление высокофункционализированных лактамов (J) является альтернативным путем синтеза соединений по формулам (A) и (E). Восстановление нитрогрупп хорошо известно в данной области техники (*March's Advanced Organic Chemistry*, **2007**, 6th Edition, page 1815f).

[0073] Путь 4. Синтез соединений по формуле (К) описан в литературе (*J. Heterocyclic Chem.*, **2014**, 51, E25). Восстановление высокофункционализированных лактамов (К) является альтернативным путем синтеза соединений по формулам (А) и (Е). Восстановление енамидов/иминов хорошо известно в данной области техники (*March's Advanced Organic Chemistry*, **2007**, 6th Edition, page 1053f and page 1811f).

[0074] **Реакционная схема 2:**



[0075] Соединения по формуле (D) могут быть синтезированы путем региоселективного C-N сочетания соединения (O). Подходящие C-N реакции сочетания для содержащих N-H гетероциклов известны в данной области техники (*Synthesis*, **2011**, 829; *Chem. Sci.*, **2011**, 2, 27; *Beilstein J. Org. Chem.*, **2011**, 7, 59; *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 5578). Соединение по формуле (O) синтезируется путем снятия защитной группы с соединения (N) в условиях кислотной среды.

[0076] Соединения в соответствии с изобретением могут быть получены способом, описанным в настоящем документе, или аналогичным образом.

[0077] В предпочтительном варианте осуществления соединения в соответствии с изобретением являются модуляторами глюкокортикоидного рецептора. В смысле изобретения термин «селективный модулятор глюкокортикоидного рецептора» предпочтительно означает, что соответствующее соединение в анализе связывания с клеточной мишенью на агонистическую или антагонистическую активность в отношении глюкокортикоидного рецептора демонстрирует значение EC₅₀ или IC₅₀ в отношении глюкокортикоидного рецептора не более 15 мкМ (10·10⁻⁶ моль/л) или не более 10 мкМ; более предпочтительно не более 1 мкМ; еще более предпочтительно не более 500 нМ (10⁻⁹ моль/л); еще более предпочтительно не более 300 нМ; даже более предпочтительно не более 100 нМ; наиболее предпочтительно не более 10 нМ; и, в частности, не более 1 нМ. В предпочтительном варианте осуществления соединения в соответствии с изобретением в анализе связывания с клеточной мишенью на агонистическую или антагонистическую активность в отношении глюкокортикоидного

рецептора демонстрирует значение EC50 или IC50 в отношении глюкокортикоидного рецептора в диапазоне от 1 мкМ до 15 мкМ, более предпочтительно от 100 нМ до 1 мкМ, наиболее предпочтительно ниже 100 нМ.

5 [0078] Специалисту в данной области техники известно, как тестировать соединения на предмет модуляции (агонистической или антагонистической) активности глюкокортикоидного рецептора. Предпочтительные анализы связывания с мишенью для тестирования соединений на их агонистическую или антагонистическую активность (EC50, IC50) в отношении глюкокортикоидного рецептора описаны ниже в настоящем документе:

10 [0079] Клеточные анализы глюкокортикоидного рецептора

[0080] Потенциальные селективные модуляторы глюкокортикоидного рецептора по настоящему изобретению можно протестировать на предмет модуляции активности глюкокортикоидного рецептора, используя клеточные анализы. В таких анализах используется линия клеток яичника китайского хомяка (CHO), которая содержит фрагменты глюкокортикоидного рецептора, а также слитые белки. Используемые фрагменты глюкокортикоидного рецептора способны связываться с лигандом (например, беклометазоном) для идентификации молекул, которые конкурируют за связывание с лигандами глюкокортикоидного рецептора. Более конкретно, лиганд-связывающий домен глюкокортикоидного рецептора слит с ДНК-связывающим доменом (DBD) фактора транскрипции GAL4 (GAL4 DBD-GR) и стабильно интегрирован в линию клеток CHO, содержащую репортерную конструкцию GAL4-UAS-люцифераза. Чтобы идентифицировать селективные модуляторы глюкокортикоидного рецептора, репортерную клеточную линию инкубируют с молекулами, используя 8-точечную полулогарифмическую кривую разведения соединения, в течение нескольких часов. После клеточного лизиса обнаруживают люминесценцию, создаваемую люциферазой после добавления субстрата, и можно рассчитать значения EC50 или IC50. Взаимодействие молекул, которые индуцируют генную экспрессию посредством связывания глюкокортикоидного рецептора с ДНК, приводит к экспрессии гена люциферазы под контролем слитого белка GAL4 DBD-GR и вследствие этого — к дозозависимому усилению сигнала люминесценции. Связывание молекул, которые подавляют индуцированную беклометазоном генную экспрессию гена люциферазы под контролем слитого белка GAL4 DBD-GR, приводит к дозозависимому ослаблению сигнала люминесценции.

15

20

25

30

[0081] В предпочтительном варианте осуществления соединение в соответствии с изобретением в анализе связывания с клеточной мишенью на агонистическую или антагонистическую активность в отношении глюкокортикоидного рецептора демонстрирует значение EC50 или IC50 в отношении глюкокортикоидного рецептора не более 1 мкМ (10^{-6} моль/л); более предпочтительно не более 500 нМ (10^{-9} моль/л); еще более предпочтительно не более 300 нМ; даже более предпочтительно не более 100 нМ; наиболее предпочтительно не более 50 нМ; и, в частности, не более 10 нМ или не более 1 нМ.

[0082] В предпочтительном варианте осуществления соединение в соответствии с изобретением в анализе связывания с клеточной мишенью на агонистическую или антагонистическую активность в отношении глюкокортикоидного рецептора демонстрирует значение EC50 или IC50 в отношении глюкокортикоидного рецептора в диапазоне от 1 мкМ до 15 мкМ, более предпочтительно от 100 нМ до 1 мкМ, наиболее предпочтительно ниже 100 нМ.

[0083] В предпочтительном варианте осуществления соединения в соответствии с изобретением в анализе связывания с клеточной мишенью на агонистическую или антагонистическую активность в отношении глюкокортикоидного рецептора демонстрирует значение EC50 или IC50 в отношении глюкокортикоидного рецептора в диапазоне от 0,1 нМ (10^{-9} моль/л) до 1000 нМ; более предпочтительно от 1 нМ до 800 нМ; еще более предпочтительно от 1 нМ до 500 нМ; даже более предпочтительно от 1 нМ до 300 нМ; наиболее предпочтительно от 1 нМ до 100 нМ; и, в частности, от 1 нМ до 80 нМ.

[0084] Предпочтительно, соединения в соответствии с изобретением являются пригодными в качестве селективных модуляторов глюкокортикоидного рецептора.

[0085] Таким образом, соединения в соответствии с изобретением являются предпочтительно пригодными для лечения или профилактики *in vivo* заболеваний, связанных с участием глюкокортикоидного рецептора.

[0086] Таким образом, изобретение также относится к соединению в соответствии с изобретением для применения с целью модуляции активности глюкокортикоидного рецептора.

[0087] Таким образом, другой аспект изобретения относится к соединению в соответствии с изобретением для применения при лечении и/или профилактике

расстройства, опосредованного по меньшей мере частично глюкокортикоидным рецептором. Еще один аспект изобретения относится к способу лечения расстройства, опосредованного по меньшей мере частично глюкокортикоидным рецептором, при этом способ включает в себя введение терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с изобретением субъекту, нуждающемуся в этом, предпочтительно человеку.

[0088] Дополнительный аспект изобретения относится к применению соединения в соответствии с изобретением в качестве лекарственного средства.

[0089] Другой аспект изобретения относится к лекарственной форме, содержащей соединение в соответствии с изобретением. Предпочтительно лекарственная форма содержит соединение в соответствии с изобретением и один или более фармацевтических наполнителей, таких как физиологически приемлемые носители, добавки и/или вспомогательные вещества; а также необязательно один или более дополнительных фармакологически активных ингредиентов. Примерами подходящих физиологически приемлемых носителей, добавок и/или вспомогательных веществ являются наполнители, растворители, разбавители, красители и/или связующие вещества. Такие вещества известны специалисту в данной области техники (см. Н. Р. Fiedler, *Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete*, Editio Cantor Aulendoff).

[0090] Лекарственная форма в соответствии с изобретением предназначена предпочтительно для системного, местного или локального введения, предпочтительно для перорального введения. Таким образом, лекарственная форма может быть в жидкой, полутвердой или твердой форме, например, в виде растворов для инъекций, капель, соков, сиропов, спреев, суспензий, таблеток, накладок, пленок, капсул, пластырей, суппозитория, мазей, кремов, лосьонов, гелей, эмульсий, аэрозолей, или в форме, состоящей из множества твердых частиц, например, в форме пеллет или гранул, если уместно спрессованных в таблетки, декантированных в капсулы или суспендированных в жидкости, а также может вводиться как таковая.

[0091] Лекарственную форму в соответствии с изобретением предпочтительно получают с помощью обычных способов, устройств, методов и процессов, известных в данной области техники. Количество соединения в соответствии с изобретением, которое следует вводить пациенту, может варьироваться и зависит, например, от массы

или возраста пациента, а также от способа введения, показаний и степени тяжести заболевания. Предпочтительно от 0,001 до 100 мг/кг, более предпочтительно от 0,05 до 75 мг/кг, наиболее предпочтительно от 0,05 до 50 мг соединения в соответствии с изобретением вводится на кг массы тела пациента.

5 [0092] Считается, что глюкокортикоидный рецептор может потенциально модифицировать различные заболевания или расстройства у млекопитающих, таких как человек. К ним относятся, в частности, воспалительные заболевания, астма, ревматоидный артрит, воспалительное заболевание кишечника, хроническая обструктивная болезнь легких, острый респираторный дистресс-синдром,
10 муковисцидоз, остеоартрит, ревматическая полимиалгия, гигантоклеточный артериит, синдром Шегрена, мышечная дистрофия Дюшенна, васкулит, болезнь Бехчета, язвенный колит и болезнь Крона.

[0093] Дополнительные заболевания и расстройства, которые, как считается, могут модулироваться глюкокортикоидным рецептором, включают в себя эндокринные
15 расстройства, предпочтительно выбранные из первичной или вторичной адренкортикальной недостаточности, врожденной гиперплазии надпочечников, связанной с раком гиперкальциемии и негнойного тиреоидита; ревматоидные заболевания; предпочтительно выбранные из псориатического артрита, ревматоидного артрита, ювенильного ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, острого и
20 подострого бурсита, острого неспецифического теносиновита, острого подагрического артрита, посттравматического остеоартрита, синовита при остеоартрите и эпикондилита; коллагеновые болезни, предпочтительно выбранные из системной красной волчанки, системного дерматомиозита (полимиозита) и острого
25 ревматического кардита; дерматологические заболевания, предпочтительно выбранные из пузырьчатки, буллезного герпетиформного дерматита, тяжелой мультиформной эритемы (синдрома Стивенса-Джонсона), эксфолиативного дерматита, грибovidного микоза, псориаза и себорейного дерматита; аллергические состояния, предпочтительно
30 выбранные из сезонного или круглогодичного аллергического ринита, бронхиальной астмы, контактного дерматита, атопического дерматита, сывороточной болезни и реакций гиперчувствительности к лекарственному препарату; офтальмологические заболевания, предпочтительно выбранные из аллергических краевых язв роговицы, опоясывающего герпеса с поражением глаза, воспаления переднего отрезка глаза, диффузного заднего увеита и хориоидита, симпатической офтальмии, аллергического

конъюнктивита, кератита, хориоретинита, неврита зрительного нерва, ирита и иридоциклита; респираторные заболевания, предпочтительно выбранные из симптоматического саркоидоза, эндокардита Леффлера, бериллиоза, молниеносного или диссеминированного туберкулеза легких при одновременном применении 5 противотуберкулезной химиотерапии, аспирационного пневмонита; гематологические расстройства, предпочтительно выбранные из идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, вторичной тромбоцитопении, приобретенной (аутоиммунной) гемолитической анемии, эритробластопении (эритроцитарной анемии), врожденной (эритроидной) гипопластической анемии; неопластические заболевания, 10 предпочтительно выбранные из лейкозов и лимфом, острого детского лейкоза; заболевания желудочно-кишечного тракта, предпочтительно выбранные из язвенного колита и регионарного энтерита.

[0094] Другой аспект изобретения относится к соединению в соответствии с изобретением для применения при лечении и/или профилактике боли и/или 15 воспаления; более предпочтительно воспалительной боли.

[0095] Другой аспект изобретения относится к соединению в соответствии с изобретением для применения при лечении и/или профилактике астмы, ревматоидного артрита, воспалительного заболевания кишечника, хронической обструктивной болезни легких, острого респираторного дистресс-синдрома, муковисцидоза, остеоартрита, 20 ревматической полимиалгии, гигантоклеточного артериита, синдрома Шегрена, мышечной дистрофии Дюшенна, васкулита, болезни Бехчета, язвенного колита и/или болезни Крона.

[0096] Еще один аспект изобретения относится к соединению в соответствии с изобретением для применения при лечении и/или профилактике эндокринных 25 расстройств, предпочтительно выбранных из первичной или вторичной адренокортикальной недостаточности, врожденной гиперплазии надпочечников, связанной с раком гиперкальциемии и негнойного тиреоидита; ревматоидных заболеваний; предпочтительно выбранных из псориатического артрита, ревматоидного артрита, ювенильного ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, острого и 30 подострого бурсита, острого неспецифического теносиновита, острого подагрического артрита, посттравматического остеоартрита, синовита при остеоартрите и эпикондилита; коллагеновых болезней, предпочтительно выбранных из системной красной волчанки, системного дерматомиозита (полимиозита) и острого

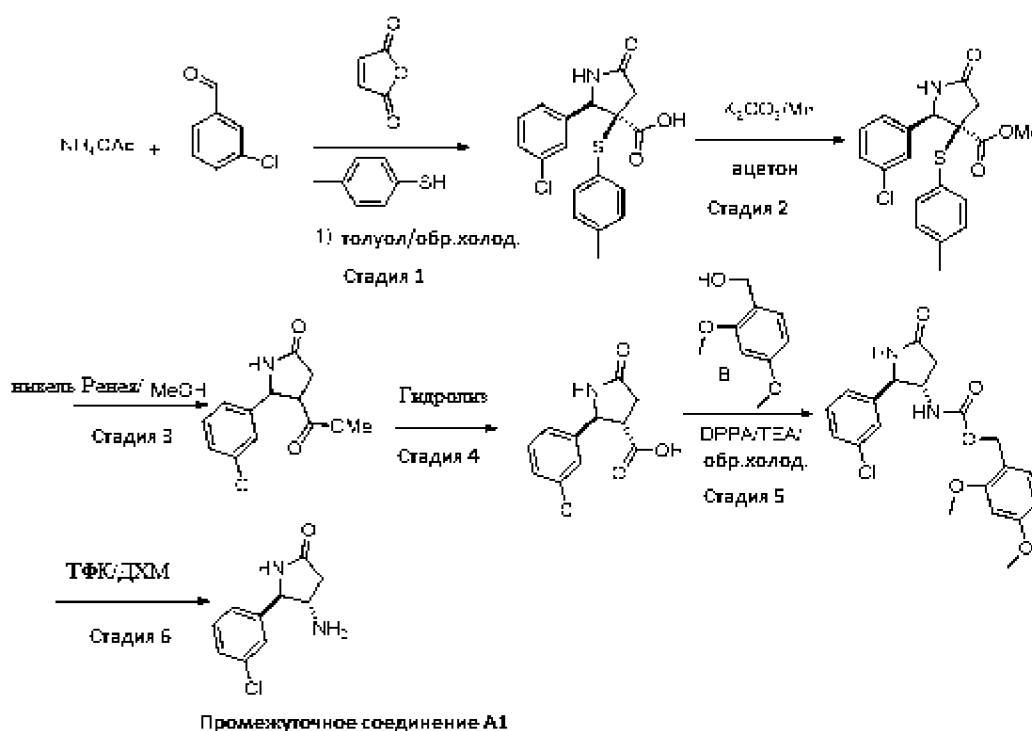
ревматического кардита; дерматологических заболеваний, предпочтительно выбранных из пузырчатки, буллезного герпетиформного дерматита, тяжелой мультиформной эритемы (синдрома Стивенса-Джонсона), эксфолиативного дерматита, грибовидного микоза, псориаза и себорейного дерматита; аллергических состояний, предпочтительно
5 выбранных из сезонного или круглогодичного аллергического ринита, бронхиальной астмы, контактного дерматита, атопического дерматита, сывороточной болезни и реакций гиперчувствительности к лекарственному препарату; офтальмологических заболеваний, предпочтительно выбранных из аллергических краевых язв роговицы, опоясывающего герпеса с поражением глаза, воспаления переднего отрезка глаза,
10 диффузного заднего увеита и хориоидита, симпатической офтальмии, аллергического конъюнктивита, кератита, хориоретинита, неврита зрительного нерва, ирита и иридоциклита; респираторных заболеваний, предпочтительно выбранных из симптоматического саркоидоза, эндокардита Леффлера, бериллиоза, молниеносного или диссеминированного туберкулеза легких при одновременном применении
15 противотуберкулезной химиотерапии, аспирационного пневмонита; гематологических расстройств, предпочтительно выбранных из идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, вторичной тромбоцитопении, приобретенной (аутоиммунной) гемолитической анемии, эритробластопении (эритроцитарной анемии), врожденной (эритроидной) гипопластической анемии; неопластических заболеваний,
20 предпочтительно выбранных из лейкозов и лимфом, острого детского лейкоза; заболеваний желудочно-кишечного тракта, предпочтительно выбранных из язвенного колита и регионарного энтерита.

[0097] Дополнительный аспект изобретения относится к способу лечения боли и/или
воспаления; более предпочтительно воспалительной боли. Еще один дополнительный
25 аспект изобретения относится к способу лечения астмы, ревматоидного артрита, воспалительного заболевания кишечника, хронической обструктивной болезни легких, острого респираторного дистресс-синдрома, муковисцидоза, остеоартрита, ревматической полимиалгии, гигантоклеточного артериита, синдрома Шегрена, мышечной дистрофии Дюшенна, васкулита, болезни Бехчета, язвенного колита и/или
30 болезни Крона.

[0098] Следующие примеры дополнительно иллюстрируют изобретение, но не должны рассматриваться как ограничивающие его объем.

[0099] В описании экспериментов используются следующие аббревиатуры: AcOH — уксусная кислота; Attaphos — бис(ди-*tert*-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий(II); Cbz — карбоксибензил; ДХМ — дихлорметан; DEA — диэтиламин; ДИПЭА — N,N-диизопропилэтиламин; ДМАП — 4-(диметиламино)-пиридин; ДМФА — N,N-диметилформаид; ДМСО — диметилсульфоксид; DPPA — дифенилфосфорилазид; dppf — 1,1'-бис(дифенилфосфанил)ферроцен; ЭА — этилацетат; EtOAc — этилацетат; EtOH — этанол; HATU — 1-[бис(диметиламино)метиле]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат; ч. — час; LDA — диизопропиламид лития; LiHMDS — бис(триметилсилил)амид лития; MeOH — метанол; мин. — минута; n-BuLi — н-бутиллитий; насыщ. — насыщенный; КТ — комнатная температура; Rt — время удерживания; трет. — третичный; ТЭА — триэтиламин; ТФК — трифторуксусная кислота; ТГФ — тетрагидрофуран; *p*-TSA — пара-толуолсульфоновая кислота; TMSCl — триметилсилилхлорид.

15 [0100] Синтез транс-4-амино-5-(3-хлорфенил)пирролидин-2-она (**промежуточное соединение A1**)



[0101] Стадия 1. Малениновый ангидрид (9,8 г, 100 ммоль, 1,0 экв.), *p*-тиокрезол (12,4 г, 100 ммоль, 1,0 экв.), ацетат аммония (7,8 г, 100 ммоль, 1,0 экв.), 3-хлорбензальдегид (11,5 мл, 100 ммоль, 1,0 экв.) и толуол (100 мл) поместили в герметично закрытую

пробирку. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч., а затем перемешивали при 150 °С в течение 16 ч. После охлаждения до КТ растворитель выпаривали при пониженном давлении, а остаток подщелачивали насыщ. раствором NaHCO_3 и экстрагировали ДХМ. Водный слой подкисляли 2N HCl при охлаждении льдом и неочищенный продукт дважды экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенной 2-(3-хлорфенил)-5-оксо-3-(п-толилтио)пирролидин-3-карбоновой кислоты (10,0 г).

5 [0102] Стадия 2. К перемешиваемому раствору неочищенной 2-(3-хлорфенил)-5-оксо-3-(п-толилтио)пирролидин-3-карбоновой кислоты (10,0 г, 27,7 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне 10 (100 мл) добавляли карбонат калия (15,3 г, 110,8 ммоль, 4,0 экв.) и метилиодид (7,0 мл, 110,8 ммоль, 4,0 экв.) при 0 °С и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при КТ. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток распределяли между ДХМ и водой. Водный слой дважды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (100–15 200 силикагель, 50% EtOAc :гексаны) с получением метил 2-(3-хлорфенил)-5-оксо-3-(п-толилтио)пирролидин-3-карбоксилата в виде твердого вещества почти белого цвета (4,0 г, 38%).

20 [0103] Стадия 3. К перемешиваемому раствору метил 2-(3-хлорфенил)-5-оксо-3-(п-толилтио)пирролидин-3-карбоксилата (10,0 г, 26,66 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH :ТГФ (100 мл, 2:1) добавляли никель Ренея (2,5 г) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при КТ. После завершения реакционную смесь фильтровали через слой целита, а затем слой целита 2-3 раза промывали EtOAc . Объединенные органические 25 слои концентрировали, а неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (100–200 силикагель, 50% EtOAc :гексаны) с получением метил 2-(3-хлорфенил)-5-оксопирролидин-3-карбоксилата в виде твердого вещества почти белого цвета (6,0 г, 89%) (син:анти, 1: 1 смесь).

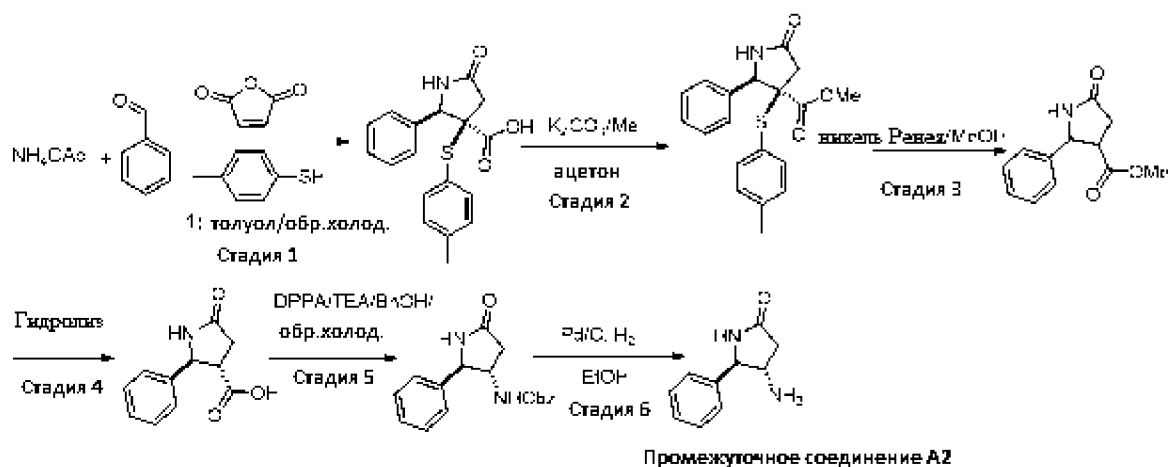
30 [0104] Стадия 4. К перемешиваемому раствору метил 2-(3-хлорфенил)-5-оксопирролидин-3-карбоксилата (3,0 г, 11,85 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (50 мл) добавляли раствор 2 N NaOH (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ЖХМС) реакционную смесь концентрировали и подкисляли раствором 2N HCl , а затем неочищенный продукт

экстрагировали 30% изопропанолом-ДХМ. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением транс-2-(3-хлорфенил)-5-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты (2,5 г, 88%).

5 [0105] Стадия 5. К перемешиваемому раствору транс-2-(3-хлорфенил)-5-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты (2,0 г, 8,36 ммоль, 1,0 экв.) в бензоле:ТГФ (100 мл, 4:1) добавляли ТЭА (2,35 мл, 16,73 ммоль, 2,0 экв.) и DPPA (2,35 мл, 10,8 ммоль, 1,3 экв.) и реакцию смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Затем к реакционной смеси добавляли 2,4-диметоксибензиловый спирт (1,8 г, 10,87 ммоль, 1,3 экв.) и реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в
10 течение 16 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который экстрагировали водой и EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали
15 колоночной хроматографией (силикагель, 100–200 меш; 2% MeOH-ДХМ; значение R_f 0,5) с получением транс-2,4-диметоксибензил (2-(3-хлорфенил)-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата (1,5 г, 44%).

20 [0106] Стадия 6. К перемешиваемому раствору транс-2,4-диметоксибензил (2-(3-хлорфенил)-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата (0,5 г, 1,23 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФК (2 мл) при 0 °C и реакцию смесь перемешивали в течение 3 ч. при КТ. После завершения реакцию смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщ. раствором NaHCO_3 . Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением желаемого транс-4-амино-5-(3-хлорфенил)пирролидин-2-она в виде твердого вещества белого цвета (0,25 г, 96%).

[0107] Синтез транс-4-амино-5-фенилпирролидин-2-она (**промежуточное соединение A2**)



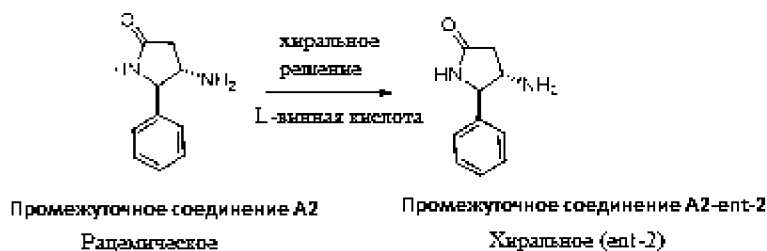
[0108] Стадия 1. Малениновый ангидрид (9,8 г, 100 ммоль, 1,0 экв.), п-тиокрезол (12,4 г, 100 ммоль, 1,0 экв.), ацетат аммония (7,8 г, 100 ммоль, 1,0 экв.) и бензальдегид (10 мл, 100 ммоль, 1,0 экв.) помещали в герметично закрытую пробирку и добавляли 100 мл толуола. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч., а затем перемешивали при 150 °С в течение 16 ч. После охлаждения до КТ растворитель выпаривали при пониженном давлении, а остаток подщелачивали насыщ. раствором NaHCO_3 и экстрагировали ДХМ. Водный слой подкисляли 2N HCl при охлаждении льдом и неочищенный продукт дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенной 5-оксо-2-фенил-3-(п-толилтио)пирролидин-3-карбоновой кислоты (10,0 г, неочищенная).

[0109] Стадия 2. К перемешиваемому раствору неочищенной 5-оксо-2-фенил-3-(п-толилтио)пирролидин-3-карбоновой кислоты (10,0 г, 30,58 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне (100 мл) добавляли карбонат калия (16,8 г, 122,32 ммоль, 4,0 экв.) и метилиодид (7,6 мл, 122,32 ммоль, 4,0 экв.) при 0 °С и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при КТ. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток распределяли между ДХМ и водой. Водный слой дважды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (100–200 силикагель, 50% EtOAc:гексаны) с получением метил 5-оксо-2-фенил-3-(п-толилтио)пирролидин-3-карбоксилата (4,0 г, 38%) в виде твердого вещества почти белого цвета.

- [0110] Стадия 3. К перемешиваемому раствору метил 5-оксо-2-фенил-3-(п-толилтио)пирролидин-3-карбоксилата (4,0 г, 11,73 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH:ТГФ (100 мл, 2:1) добавляли никель Ренея (1 г) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при КТ. После завершения реакционную смесь фильтровали через слой целита, а слой целита 2-3 раза промывали EtOAc. Объединенные органические слои концентрировали, а неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (100–200 силикагель, 50% EtOAc:гексаны) с получением метил 5-оксо-2-фенилпирролидин-3-карбоксилата (2,2 г, 88%, син:анти, 1: 1 смесь) в виде твердого вещества почти белого цвета.
- 5
- [0111] Стадия 4. К перемешиваемому раствору метил 5-оксо-2-фенилпирролидин-3-карбоксилата (1,0 г, 4,56 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (25 мл) добавляли раствор 2 N NaOH (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ЖХМС) реакционную смесь концентрировали и подкисляли раствором 2N HCl, а затем экстрагировали 30% изопропанолом-ДХМ.
- 10
- Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением желаемой транс-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-карбоновой кислоты (0,8 г, 85%).
- 15
- [0112] Стадия 5. К перемешиваемому раствору транс-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-карбоновой кислоты (0,5 г, 2,43 ммоль, 1,0 экв.) в бензоле:ТГФ (25 мл, 4:1) добавляли ТЭА (0,68 мл, 4,87 ммоль, 2,0 экв.) и DPPA (0,68 мл, 3,17 ммоль, 1,3 экв.) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Добавляли бензиловый спирт (0,33 мл, 3,17 ммоль, 1,3 экв.) и реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое
- 20
- экстрагировали водой и EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, 100–200 меш; 2% MeOH-ДХМ; значение R_f 0,5) с получением транс-бензил (5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)карбамата (0,38 г, 50%).
- 25
- [0113] Стадия 6: К перемешиваемому раствору транс-бензил (5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)карбамата (1,7 г, 5,48 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (20 мл, 2:1) добавляли Pd/C (0,058 г, 0,548 ммоль, 0,1 экв.) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода из баллона в течение 2 ч. при КТ. После завершения реакционную
- 30

смесь фильтровали через слой целита, а слой целита 2-3 раза промывали EtOAc. Объединенные органические слои концентрировали с получением желаемого транс-4-амино-5-фенилпирролидин-2-она в виде смолы коричневого цвета (0,9 г, 93%).

5 [0114] Синтез (4S,5R)-4-амино-5-фенилпирролидин-2-она (промежуточное соединение A2-ent2)



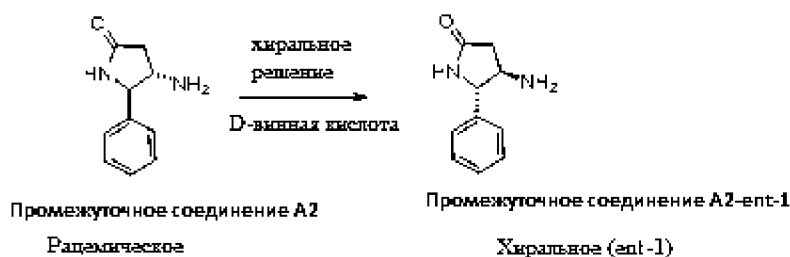
10 [0115] К перемешиваемому раствору транс-4-амино-5-фенилпирролидин-2-она (промежуточное соединение A2) (10,0 г, 0,056 моль) в EtOH (180 мл) и ацетонитриле (200 мл) добавляли L-винную кислоту (8,5 г, 0,056 моль) при КТ. Полученную суспензию перемешивали при 90 °С в течение 1 ч. К этой кипящей суспензии медленно добавляли воду (110 мл). Полученную реакционную смесь поддерживали при 90 °С и перемешивали в течение 4 ч. Полученный прозрачный раствор медленно охлаждали до КТ и оставляли стоять при КТ в течение 24 ч. Осажденное таким образом твердое

15 вещество собирали с помощью фильтрации и промывали EtOH (100 мл) с получением 7,5 г хирального (ent-2) в качестве соответствующего L-тартрата. Этот твердый материал обрабатывали 1N водн. раствором NaOH при КТ. Полученный основной водный раствор затем экстрагировали 10% MeOH в ДХМ (100 мл x 5-6 раз) с получением (4S,5R)-4-амино-5-фенилпирролидин-2-она (3 г, 60%) в виде твердого вещества белого цвета (промежуточное соединение A2-ent2).

20 [0116] Энантиомерный избыток (ee) определяли с помощью хиральной ВЭЖХ (название колонки: Chiralpak IA (4,6 x 250 мм), 5 мкм; подвижная фаза: гексан/EtOH/IP амин: 80/20/0,1; скорость потока: 1,0 мл/мин.; RT=25,0 мин.): ee = 99,7%

[0117] специфическое вращение: [+29,9°] при 25°С, C = 1% в EtOH.

[0118] Синтез (4R,5S)-4-амино-5-фенилпирролидин-2-она (промежуточное соединение A2-ent1)

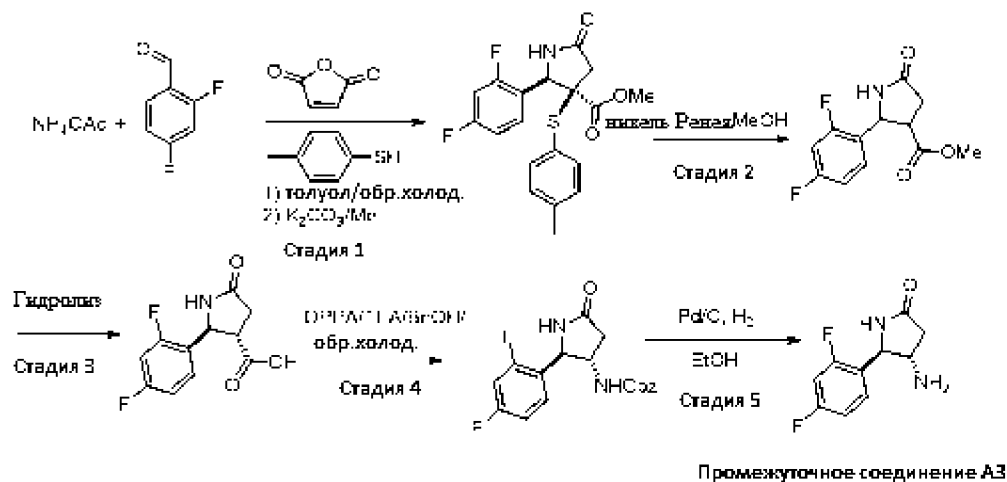


[0119] К перемешиваемому раствору транс-4-амино-5-фенилпирролидин-2-она (промежуточное соединение A2) (7,0 г, 39,77 ммоль) в EtOH (126 мл) и ацетонитриле (140 мл) добавляли D-винную кислоту (5,96 г, 39,77 ммоль) при КТ. Полученную суспензию перемешивали при 90 °С в течение 1 ч. К этой кипящей суспензии медленно добавляли воду (77 мл). Полученную реакционную смесь поддерживали при 90 °С в течение 4 ч. Полученный прозрачный раствор медленно охлаждали до КТ и оставляли стоять при КТ в течение 24 ч. Осажденное таким образом твердое вещество собирали с помощью фильтрации и промывали EtOH (70 мл) с получением 5,2 г хирального (ent-1) в качестве соответствующего D-тарtrate в виде твердого вещества почти белого цвета. (4R,5S)-4-амино-5-фенилпирролидин-2-он (2R,3R)-2,3-дигидроксисукцинат (5,2 г) обрабатывали раствором 1N NaOH при КТ. Полученный основной водный раствор затем экстрагировали 10% MeOH в ДХМ (4x50 мл) с получением (4R,5S)-4-амино-5-фенилпирролидин-2-она (2,4 г, 34%) в виде твердого вещества белого цвета.

[0120] Энантиомерный избыток (ee) определяли с помощью хиральной ВЭЖХ (название колонки: Chiralpak IA (4,6 x 250 мм), 5 мкм; подвижная фаза: гексан/EtOH/IP амин: 80/20/0,1; скорость потока: 1,0 мл/мин.; RT=17,65 мин.): ee = 99,1%

[0121] специфическое вращение: [-34,5°] при 25°C, C = 1,0% в EtOH.

[0122] Синтез транс-4-амино-5-(2,4-дифторфенил)пирролидин-2-она (**промежуточное соединение А3**)



[0123] Стадия 1. Малеиновый ангидрид (28,9 г, 295,7 ммоль, 1,0 экв.), п-тиокрезол (36,6 г, 295,7 ммоль, 1,0 экв.), ацетат аммония (22,7 г, 295,7 ммоль, 1,0 экв.) и 2,4-дифторбензальдегид (42,0 г, 295,7 ммоль, 1,0 экв.) помещали в герметично закрытую пробирку и добавляли 100 мл толуола. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч., а затем перемешивали при 150 °С в течение 16 ч. После охлаждения до КТ растворитель выпаривали при пониженном давлении, а остаток подщелачивали насыщ. раствором NaHCO_3 и экстрагировали ДХМ. Водный слой подкисляли 2N HCl при охлаждении льдом и затем дважды экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенной 3-((2,4-дифторфенил)тио)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-карбоновой кислоты (120,0 г).

[0124] Стадия 2. К перемешиваемому раствору неочищенной 3-((2,4-дифторфенил)тио)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-карбоновой кислоты (107,0 г, неочищенная) в ацетоне (600 мл) добавляли карбонат калия (162,7 г, 1170 ммоль, 4,0 экв.) и метилиодид (73,3 мл, 1170 ммоль, 4,0 экв.) при 0 °С и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при КТ. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток распределяли между ДХМ и водой. Водный слой дважды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (100–200 силикагель, 50% EtOAc :гексаны) с получением метил 3-((2,4-дифторфенил)тио)-5-оксо-2-

фенилпирролидин-3-карбоксилата в виде твердого вещества почти белого цвета (6,0 г, 5%).

5 [0125] Стадия 3: К перемешиваемому раствору метил 3-((2,4-дифторфенил)тио)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-карбоксилата (6,0 г, 15,9 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH:ТГФ (225 мл, 2:1) добавляли никель Ренея (60 г) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при КТ. После завершения реакционную смесь фильтровали через слой целита, а слой целита 2-3 раза промывали EtOAc. Объединенные органические слои концентрировали, а неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (100–200 силикагель, 50% EtOAc:гексаны) с получением метил 2-(2,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-3-карбоксилата (2,8 г, 69%, син:анти 1:1) в виде твердого вещества почти белого цвета.

15 [0126] Стадия 4. К перемешиваемому раствору метил 2-(2,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-3-карбоксилата (2,0 г, 7,84 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (47 мл) добавляли раствор 2 N NaOH (12 мл) и реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 3 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ЖХМС) реакционную смесь концентрировали и подкисляли раствором 2N HCl, а затем экстрагировали 30% изопропанолом-ДХМ. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением желаемой транс-2-(2,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты (1,8 г, 95%).

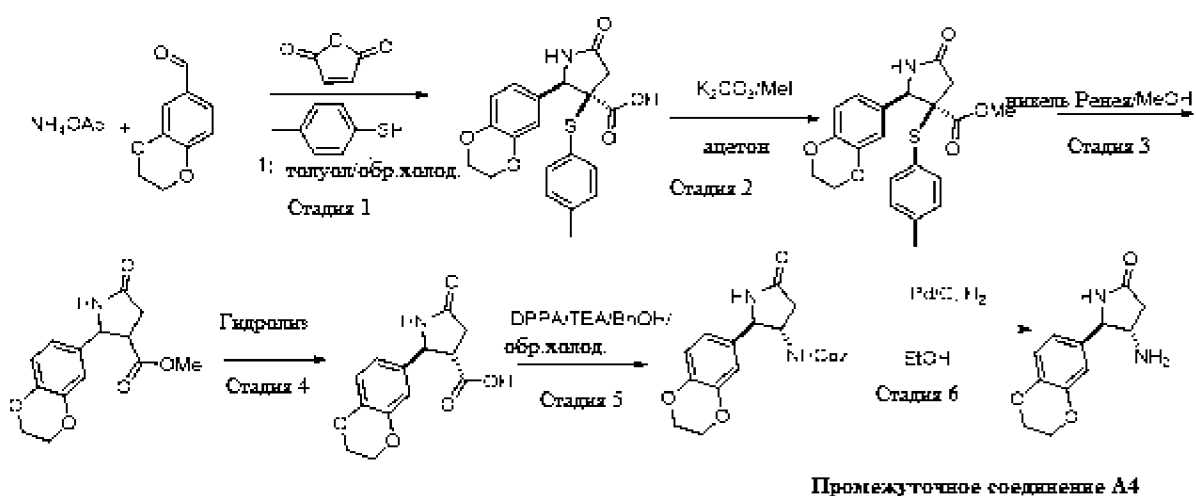
20 [0127] Стадия 5. К перемешиваемому раствору транс-2-(2,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты (1,8 г, 7,46 ммоль, 1,0 экв.) в бензоле:ТГФ (60 мл, 4:1) добавляли ТЭА (2,07 мл, 14,93 ммоль, 2,0 экв.) и DPPA (2,1 мл, 9,7 ммоль, 1,3 экв.) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Добавляли бензиловый спирт (1,0 мл, 9,7 ммоль, 1,3 экв.) и реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 16 ч. После

25 завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который экстрагировали водой и EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 100–200 меш; 2% MeOH-ДХМ; значение R_f 0,5) с получением транс-бензил (2-(2,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата (1,2 г, 46%) в виде твердого вещества почти белого цвета.

30

[0128] Стадия 6. К перемешиваемому раствору транс-бензил (2-(2,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата (1,2 г, 3,46 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (15 мл) добавляли Pd/C (0,12 г, 10% мас./мас.) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода из баллона в течение 2 ч. при КТ. После завершения реакцию смесь фильтровали через слой целита, а слой целита 2-3 раза промывали EtOAc. Объединенные органические слои концентрировали с получением желаемого транс-4-амино-5-(2,4-дифторфенил)пирролидин-2-она (0,85 г) в виде твердого вещества почти белого цвета.

[0129] Синтез транс-4-амино-5-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)пирролидин-2-она (**промежуточное соединение А4**)



10

[0130] Стадия 1. Малеиновый ангидрид (5,97 г, 60,9 ммоль, 1,0 экв.), п-тиокрезол (7,55 г, 60,9 ммоль, 1,0 экв.), ацетат аммония (4,68 г, 60,9 ммоль, 1,0 экв.) и 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-карбальдегид (10,0 г, 60,9 ммоль, 1,0 экв.) помещали в герметично закрытую пробирку с последующим добавлением 80 мл толуола. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч., а затем нагревали до 150 °С в течение 16 ч. После охлаждения до КТ растворитель выпаривали при пониженном давлении, а остаток подщелачивали насыщ. раствором NaHCO_3 и экстрагировали ДХМ. Водный слой подкисляли 2N HCl при охлаждении льдом и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенной 2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-оксо-3-(п-толилтио)пирролидин-3-карбоновой кислоты (2,20 г).

20

[0131] Стадия 2. К перемешиваемому раствору неочищенной 2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-оксо-3-(п-толилтио)пирролидин-3-карбоновой

кислоты (2,2 г, 5,707 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне (100 мл) добавляли карбонат калия (3,2 г, 22,831 ммоль, 4,0 экв.) и метилиодид (1,42 мл, 22,831 ммоль, 4,0 экв.) при 0 °С и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при КТ. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток распределяли между ДХМ и водой. Водный слой дважды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (100–200 силикагель, 50% EtOAc:гексаны) с получением метил 2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-оксо-3-(п-толилтио)пирролидин-3-карбоксилата в виде твердого вещества почти белого цвета (0,9 г, 41%).

[0132] Стадия 3. К перемешиваемому раствору метил 2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-оксо-3-(п-толилтио)пирролидин-3-карбоксилата (0,9 г, 2,253 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH:ТГФ (60 мл, 2:1) добавляли никель Ренея (1,0 г) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при КТ. После завершения реакцию смесь фильтровали через слой целита, а слой целита 2-3 раза промывали EtOAc. Объединенные органические слои концентрировали, а неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (100–200 силикагель, 50% EtOAc:гексаны) с получением метил 2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-оксопирролидин-3-карбоксилата (0,6 г, 96%, син:анти 1:1) в виде твердого вещества почти белого цвета.

[0133] Стадия 4. К перемешиваемому раствору метил 2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-оксопирролидин-3-карбоксилата (0,7 г, 2,524 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (15 мл) добавляли раствор 2 N NaOH (3,7 мл) и реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ЖХМС) реакционную смесь концентрировали и подкисляли раствором 2N HCl, а затем экстрагировали 30% изопропанолом-ДХМ. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением желаемой транс-2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты (0,5 г, 75%).

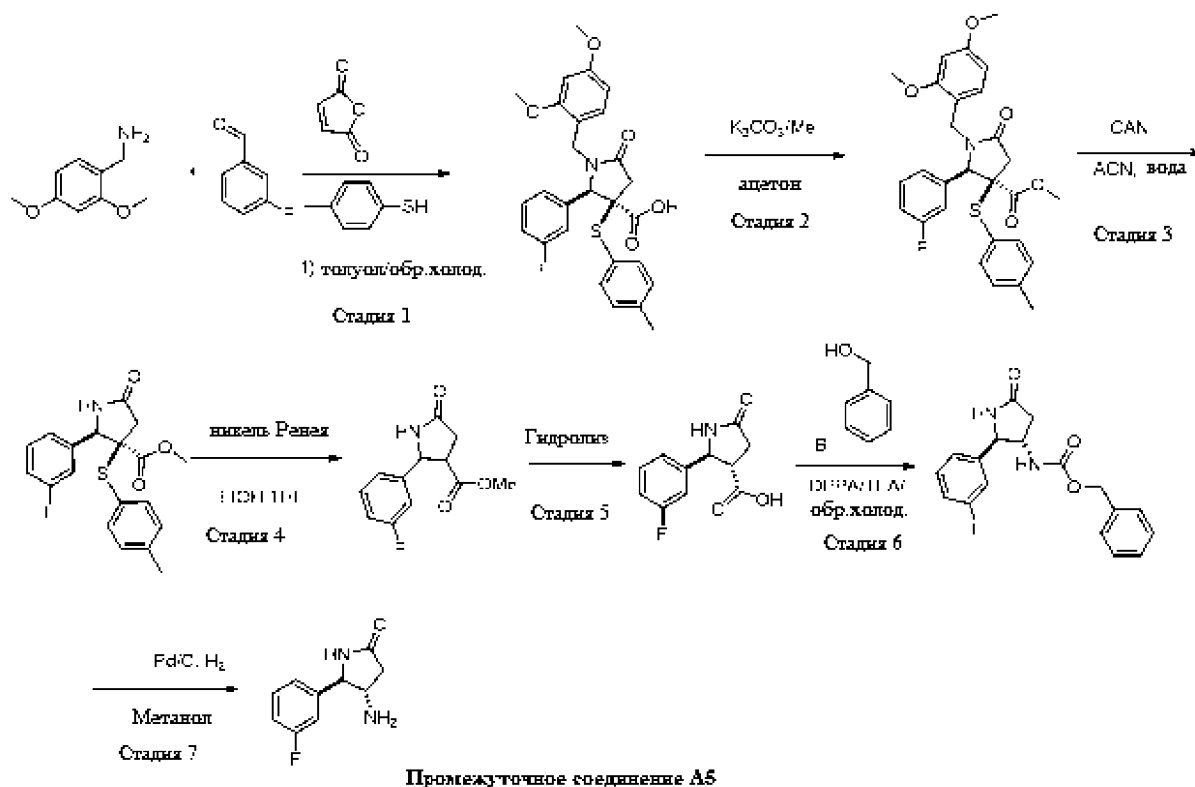
[0134] Стадия 5. К перемешиваемому раствору транс-2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты (0,3 г, 1,139 ммоль, 1,0 экв.) в бензоле:ТГФ (15 мл, 4:1) добавляли ТЭА (0,31 мл, 4,87 ммоль, 2,0 экв.) и DPPA (0,32 мл, 1,48 ммоль, 1,3 экв.) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Добавляли бензиловый спирт (3 мл) и реакционную смесь нагревали

до кипения с обратным холодильником в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который экстрагировали водой и EtOAc. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, 100–200 меш; 2% MeOH-ДХМ; значение R_f 0,5) с получением транс-бензил (-2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата (0,2 г, 47%).

5
10
15

[0135] Стадия 6. К перемешиваемому раствору транс-бензил (-2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата (0,32 г, 0,869 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH:ТГФ (20 мл, 2:1) добавляли Pd/C (50,0 мг) и реакцию смесь перемешивали в атмосфере водорода из баллона в течение 2 ч. при КТ. После завершения реакцию смесь фильтровали через слой целита, а слой целита 2-3 раза промывали EtOAc. Объединенный органический слой концентрировали с получением желаемого транс-4-амино-5-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)пирролидин-2-она (0,2 г, 98%) в виде смолы коричневого цвета.

[0136] Синтез транс-4-амино-5-(3-фторфенил)пирролидин-2-она (**промежуточное соединение A5**)



[0137] Стадия 1. Малеиновый ангидрид (19,7 г, 201,61 ммоль, 1,0 экв.), п-тиокрезол (25,0 г, 201,61 ммоль, 1,0 экв.), 2,4-диметоксибензиламин (33,6 г, 201,61 ммоль, 1,0 экв.) и 3-фторбензальдегид (25,0 г, 201,61 ммоль, 1,0 экв.) помещали в круглодонную колбу с последующим добавлением 250 мл толуола. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. при интенсивном перемешивании. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) реакционную смесь охлаждали до КТ, а растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенной 1-(2,4-диметоксибензил)-2-(3-фторфенил)-5-оксо-3-(п-толилтио)пирролидин-3-карбоновой кислоты (89,0 г, 89%) в виде вязкой жидкости, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0138] Стадия 2. К перемешиваемому раствору 1-(2,4-диметоксибензил)-2-(3-фторфенил)-5-оксо-3-(п-толилтио)пирролидин-3-карбоновой кислоты (99,7 г, 201,4 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне (1 л) добавляли карбонат калия (111,3 г, 805,6 ммоль, 4,0 экв.) и метилиодид (51,0 мл, 805,6 ммоль, 4,0 экв.) при 0 °С и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при КТ. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток распределяли между EtOAc и водой. Водный слой дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (100–200 силикагель, 40% EtOAc в гексане) с получением метил 1-(2,4-диметоксибензил)-2-(3-фторфенил)-5-оксо-3-(п-толилтио)пирролидин-3-карбоксилата (79,0 г, 77%) в виде твердого вещества почти белого цвета.

[0139] Стадия 3. К перемешиваемому раствору метил 1-(2,4-диметоксибензил)-2-(3-фторфенил)-5-оксо-3-(п-толилтио)пирролидин-3-карбоксилата (78,0 г, 153,2 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (500 мл) по каплям добавляли CAN (251,9 г, 459,6 ммоль, 3,0 экв.), растворенный в воде, при 0 °С через капельную воронку. Реакционную смесь затем перемешивали при КТ в течение 16 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) реакционную смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (230–400 силикагель, 40–50% EtOAc:гексан) с получением метил 2-(3-фторфенил)-5-оксо-3-(п-толилтио)пирролидин-3-карбоксилата (47,0 г, 85%) в виде твердого вещества почти белого цвета.

[0140] Стадия 4. К перемешиваемому раствору метил 2-(3-фторфенил)-5-оксо-3-(п-толилтио)пирролидин-3-карбоксилата (30,0 г, 83,5 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH:ТГФ (500 мл:500 мл, 1:1) добавляли никель Ренея (20,0 г) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 16 ч. при КТ. После завершения (контроль с помощью ТСХ) реакционную смесь фильтровали через слой целита, а слой целита 4-5 раз промывали ТГФ. Фильтрат концентрировали с получением метил 2-(3-фторфенил)-5-оксопирролидин-3-карбоксилата (15,2 г, 77%, смесь син:анти) в виде твердого вещества белого цвета.

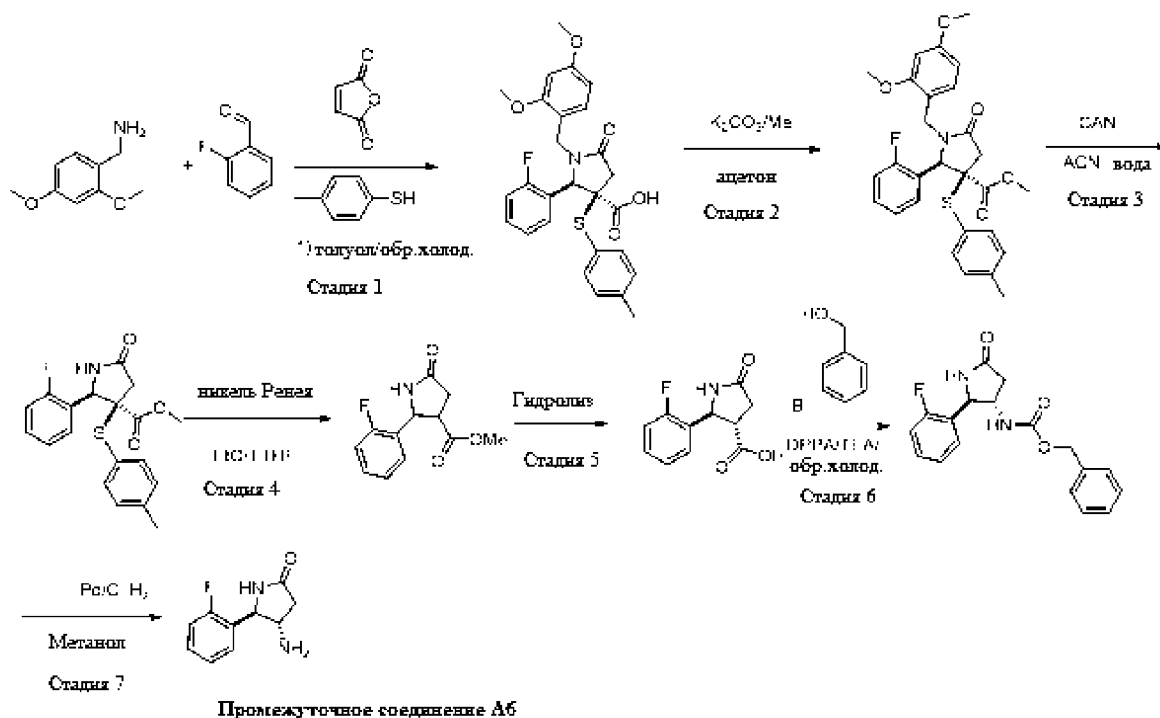
[0141] Стадия 5. К перемешиваемому раствору метил 2-(3-фторфенил)-5-оксопирролидин-3-карбоксилата (16,0 г, 67,4 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (320 мл) добавляли раствор 2 N NaOH (75 мл) и реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) реакционную смесь концентрировали и подкисляли раствором 2N HCl с получением твердого вещества, которое отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром, а затем сушили в вакууме с получением транс-2-(3-фторфенил)-5-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты (9,3 г, 62%).

[0142] Стадия 6. К перемешиваемому раствору транс-2-(3-фторфенил)-5-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты (13,0 г, 58,3 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (130 мл) добавляли ТЭА (8,5 мл, 61,2 ммоль, 1,05 экв.) и DPPA (19,3 г, 70,0 ммоль, 1,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 30 мин. Затем добавляли бензиловый спирт (12,6 г, 116,6 ммоль, 2,0 экв.) и реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 16 ч. После завершения (контроль с помощью ТСХ) реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток затем разбавляли EtOAc (100 мл), промывали водой (2x100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, 230–400 меш; 0–2% MeOH в ДХМ) с получением транс-бензил (2-(3-фторфенил)-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата (7,0 г, 37%).

[0143] Стадия 7. К перемешиваемому раствору транс-бензил (2-(3-фторфенил)-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата (7,0 г, 21,3 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (50 мл) и ТГФ (20 мл) добавляли Pd/C (1,5 г, 14,9 ммоль, 0,7 экв.) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода из баллона в течение 2 ч. при КТ. После завершения (контроль с помощью ТСХ) реакционную смесь фильтровали через слой целита, а слой целита 2-3

раз промывали ТГФ. Фильтрат концентрировали с получением желаемого транс-4-амино-5-(3-фторфенил)пирролидин-2-она (3,8 г, 92%) в виде смолы коричневого цвета.

[0144] Синтез транс-4-амино-5-(2-фторфенил)пирролидин-2-она (**промежуточное соединение А6**)



5

[0145] Стадия 1. Малеиновый ангидрид (19,7 г, 201,4 ммоль, 1,0 экв.), п-тиокрезол (25,0 г, 201,4 ммоль, 1,0 экв.), 2,4-диметоксибензиламин (33,6 г, 201,4 ммоль, 1,0 экв.) и 2-фторбензальдегид (25,0 г, 201,4 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в 300 мл толуола. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. при интенсивном перемешивании. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 5% MeOH в ДХМ, $R_f=0,1$) реакционную смесь охлаждали до КТ, а растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенной 1-(2,4-диметоксибензил)-2-(2-фторфенил)-5-оксо-3-(п-толилтио)пирролидин-3-карбоновой кислоты в виде вязкой жидкости (95,0 г, 95%), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

15

[0146] Стадия 2. К перемешиваемому раствору неочищенной 1-(2,4-диметоксибензил)-2-(2-фторфенил)-5-оксо-3-(п-толилтио)пирролидин-3-карбоновой кислоты (95,0 г, 191,7 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне (1 л) добавляли карбонат калия (111,3 г, 805,0 ммоль, 4,2 экв.) и метилиодид (50,0 мл, 805,0 ммоль, 4,2 экв.) при 0 °С и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. После завершения реакции (контроль с помощью

20

ТСХ; система ТСХ 30% EtOAc в гексане, R_f -0,3) растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток распределяли между EtOAc и водой. Водный слой дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (100–200 силикагель, 40% EtOAc в гексане) с получением желаемого метил 1-(2,4-диметоксибензил)-2-(2-фторфенил)-5-оксо-3-(*p*-толилтио)пирролидин-3-карбоксилата в виде твердого вещества почти белого цвета (55,0 г, 56%).

10 [0147] Стадия 3. К перемешиваемому раствору метил 1-(2,4-диметоксибензил)-2-(2-фторфенил)-5-оксо-3-(*p*-толилтио)пирролидин-3-карбоксилата (55,0 г, 108,0 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (300 мл) по каплям добавляли CAN (178,0 г, 324,0 ммоль, 3,0 экв.) в воде (300 мл) при 0 °C через капельную воронку. Реакционную смесь затем перемешивали при КТ в течение 16 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 50% EtOAc в гексане, R_f -0,3) реакционную смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (230–400 силикагель, 40–50% EtOAc:гексан) с получением метил 2-(2-фторфенил)-5-оксо-3-(*p*-толилтио)пирролидин-3-карбоксилата в виде твердого вещества почти белого цвета
15
20 (15,0 г, 39%).

[0148] Стадия 4. К перемешиваемому раствору метил 2-(2-фторфенил)-5-оксо-3-(*p*-толилтио)пирролидин-3-карбоксилата (15,0 г, 41,7 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH:ТГФ (300:300 мл, 1:1) добавляли никель Ренея (15 г) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 16 ч. при КТ. После завершения (контроль с помощью
25 ТСХ, система ТСХ 70% EtOAc в гексане, R_f -0,4) реакционную смесь фильтровали через слой целита, а слой целита 4-5 раз промывали ТГФ. Фильтрат концентрировали с получением метил 2-(2-фторфенил)-5-оксопирролидин-3-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета (9,0 г, 91%, смесь син:анти).

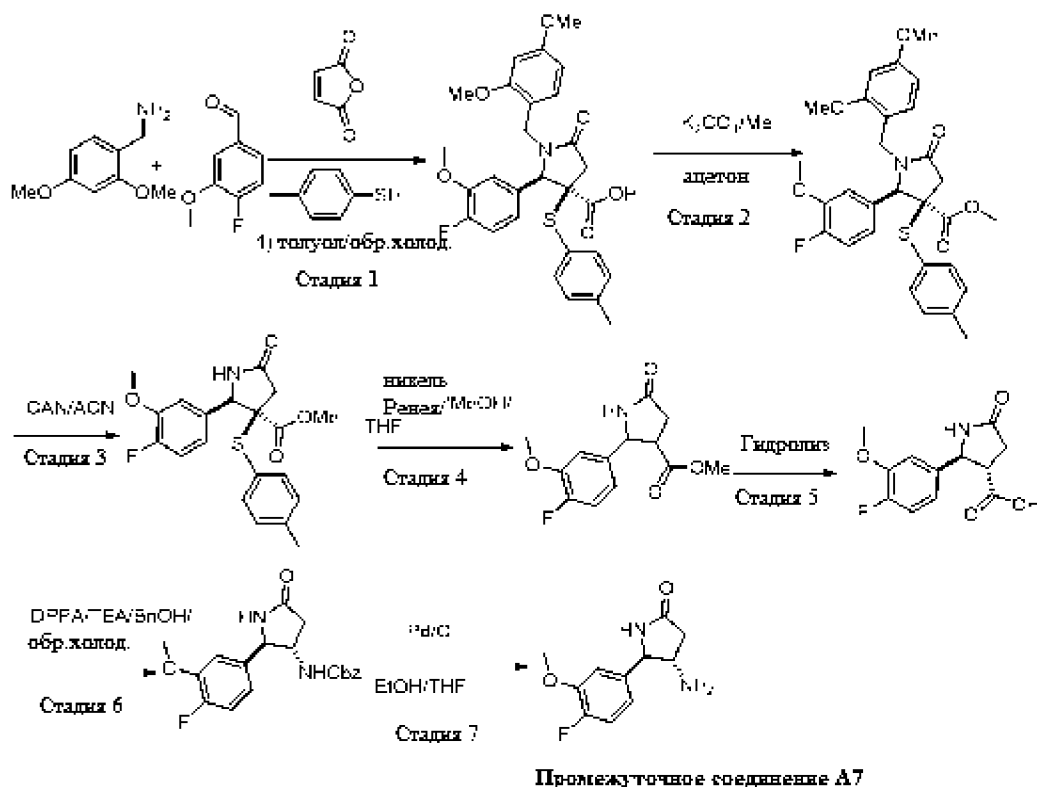
[0149] Стадия 5. К перемешиваемому раствору метил 2-(2-фторфенил)-5-оксопирролидин-3-карбоксилата (9,0 г, 37,9 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (180 мл) добавляли раствор 2 N NaOH (40 мл) и реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 5% MeOH в ДХМ, R_f -0,1) реакционную смесь концентрировали и подкисляли раствором
30

2N HCl с получением твердого вещества, которое отфильтровывали, затем промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме с получением транс-2-(2-фторфенил)-5-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты (7,0 г, 83%).

5 [0150] Стадия 6. К перемешиваемому раствору транс-2-(2-фторфенил)-5-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты (7,0 г, 31,4 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле (80 мл) добавляли ТЭА (4,6 мл, 33,0 ммоль, 1,05 экв.) и DPPA (10,4 г, 37,7 ммоль, 1,2 экв.) и реакцию смесь перемешивали при 90 °С в течение 30 мин. Затем добавляли бензиловый спирт (6,8 г, 62,8 ммоль, 2,0 экв.) и реакцию смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 16 ч. После завершения (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 5% MeOH в ДХМ, Rf-0,3) реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении, а затем разбавляли EtOAc (100 мл), промывали водой (2x100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, 230–400 меш; 0–2% MeOH в ДХМ) с получением транс-бензил (2-(2-фторфенил)-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата (4,7 г, 46%).

20 [0151] Стадия 7. К перемешиваемому раствору транс-бензил (2-(2-фторфенил)-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата (4,7 г, 14,3 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH:ТГФ (20 мл, 2:1) добавляли Pd/C (2,0 г, 10% влаги) и реакцию смесь перемешивали в атмосфере водорода из баллона в течение 2 ч. при КТ. После завершения (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 5% MeOH в ДХМ, Rf-0,2) реакцию смесь фильтровали через слой целита, а слой целита 2-3 раза промывали ТГФ. Фильтрат концентрировали с получением желаемого транс-4-амино-5-(2-фторфенил)пирролидин-2-она в виде смолы коричневого цвета (2,5 г, 90%).

[0152] Синтез транс-4-амино-5-(4-фтор-3-метоксифенил)пирролидин-2-она
(промежуточное соединение А7)



[0153] Стадия 1. Малеиновый ангидрид (14,6 г, 149,7 ммоль, 1,0 экв.), п-тиокрезол (18,5 г, 149,7 ммоль, 1,0 экв.), 2,4-ди-метоксибензиламин (25,0 г, 149,7 ммоль, 1,0 экв.) и 4-фтор-3-метоксибензальдегид (23,0 г, 149,7 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в 500 мл толуола в круглодонной колбе с двумя горловинами, оснащенной насадкой Дина-Старка и конденсатором. Реакционную смесь затем нагревали до 150 °С в течение 16 ч. После охлаждения до КТ растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенной 1-(2,4-диметоксибензил)-2-(4-фтор-3-метоксифенил)-5-оксо-3-(п-толилтио)пирролидин-3-карбоновой кислоты, которую направляли на следующую стадию без дальнейшей очистки.

[0154] Стадия 2. К перемешиваемому раствору неочищенной 1-(2,4-диметоксибензил)-2-(4-фтор-3-метоксифенил)-5-оксо-3-(п-толилтио)пирролидин-3-карбоновой кислоты (макс. 149,7 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне (500 мл) добавляли карбонат калия (82,0 г, 598,0 ммоль, 4,0 экв.) и метилиодид (37,5 мл, 598,0 ммоль, 4,0 экв.) при 0°С и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при КТ. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток распределяли между ДХМ и водой. Водный слой

дважды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (100–200 силикагель, 50% EtOAc:гексаны) с получением метил 1-(2,4-диметоксибензил)-2-(4-фтор-3-метоксифенил)-5-оксо-3-(п-толилтио)пирролидин-3-карбоксилата (72,0 г, 88%) в виде твердого вещества почти белого цвета.

[0155] Стадия 3. К перемешиваемому раствору метил 1-(2,4-диметоксибензил)-2-(4-фтор-3-метоксифенил)-5-оксо-3-(п-толилтио)пирролидин-3-карбоксилата (70,0 г, 129,0 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле:воде (500 мл, 1:1) добавляли CAN при 0 °C и реакцию смесь перемешивали в течение 16 ч. при КТ. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток распределяли между EtOAc и водой. Водный слой дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (100–200 силикагель, 50% EtOAc:гексаны) с получением метил 2-(4-фтор-3-метоксифенил)-5-оксо-3-(п-толилтио)пирролидин-3-карбоксилата (25,0 г, 50%) в виде твердого вещества почти белого цвета.

[0156] Стадия 4. К перемешиваемому раствору метил 2-(4-фтор-3-метоксифенил)-5-оксо-3-(п-толилтио)пирролидин-3-карбоксилата (15,0 г, 64,3 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH:ТГФ (300 мл, 2:1) добавляли никель Ренея (5,0 г) и реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч. при КТ. После завершения реакцию смесь фильтровали через слой целита и 2-3 раза промывали EtOAc. Объединенные органические слои концентрировали, а неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (100–200 силикагель, 50% EtOAc:гексаны) с получением метил 2-(4-фтор-3-метоксифенил)-5-оксопирролидин-3-карбоксилата (10,0 г, 98%, син:анти, 1:1 смесь) в виде твердого вещества почти белого цвета.

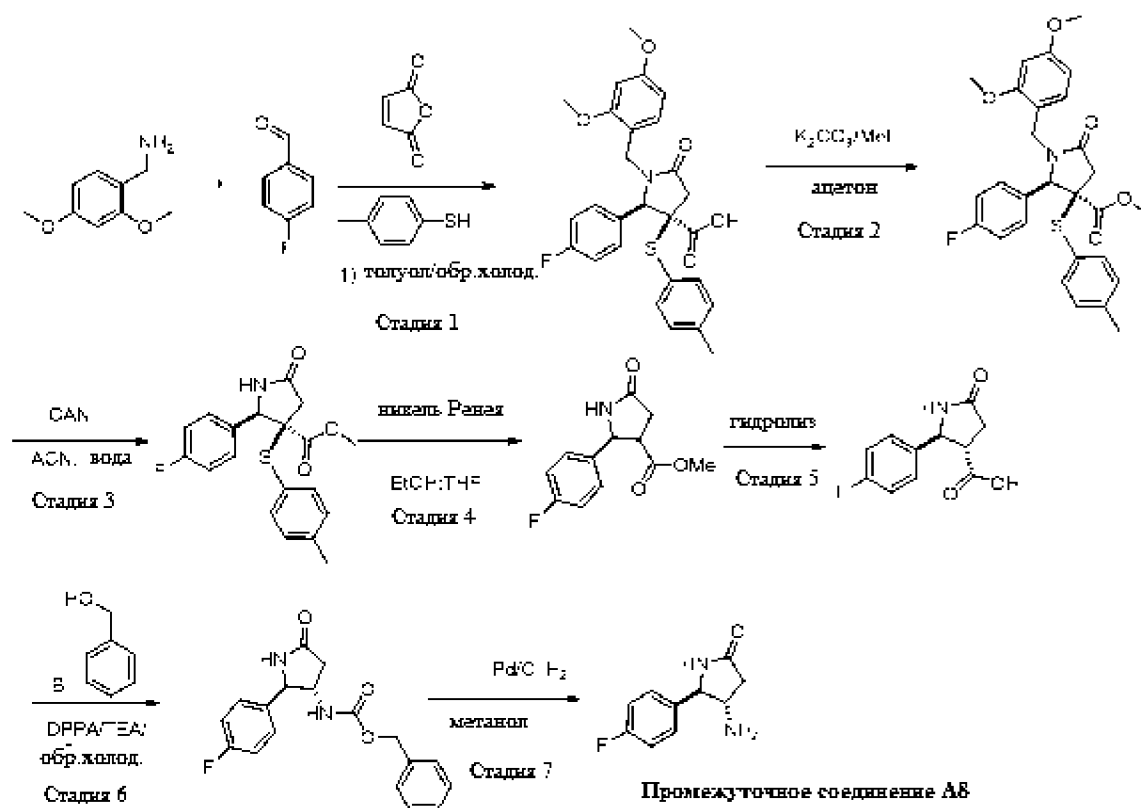
[0157] Стадия 5. К перемешиваемому раствору метил 2-(4-фтор-3-метоксифенил)-5-оксопирролидин-3-карбоксилата (10,0 г, 37,5 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (250 мл) добавляли раствор 2 N NaOH (50 мл) и реакцию смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ЖХМС) реакцию смесь концентрировали, подкисляли раствором 2N HCl, а затем экстрагировали 30% изопропанолом-ДХМ. Объединенные органические слои сушили над безводным

Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением желаемой транс-2-(4-фтор-3-метоксифенил)-5-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты (8,0 г, 84%).

5 [0158] Стадия 6. К перемешиваемому раствору транс-2-(4-фтор-3-метоксифенил)-5-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты (2,0 г, 7,90 ммоль, 1,0 экв.) в бензоле:ТГФ (100 мл, 4:1) добавляли ТЭА (2,2 мл, 15,81 ммоль, 2,0 экв.) и DPPA (2,2 мл, 10,27 ммоль, 1,3 экв.) и реакцию смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Затем к реакционной смеси добавляли бензиловый спирт (1,0 мл, 10,27 ммоль, 1,3 экв.) и нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который экстрагировали водой и EtOAc. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, 100–200 меш; 2% MeOH-ДХМ; значение R_f 0,5) с получением транс-бензил (2-(4-фтор-3-метоксифенил)-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата (1,4 г, 50%).

15 [0159] Стадия 7. К перемешиваемому раствору транс-бензил (2-(4-фтор-3-метоксифенил)-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата (7 г, 19,55 ммоль, 1 экв.) в MeOH:ТГФ (20 мл, 2:1) добавляли Pd-C (0,7 г) и реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч. при КТ. После завершения реакцию смесь фильтровали через слой целита и 2-3 раза промывали EtOAc. Объединенный органический слой концентрировали с получением транс-4-амино-5-(4-фтор-3-метоксифенил)пирролидин-2-она (4 г, 91%) в виде смолы коричневого цвета.

[0160] Синтез транс-4-амино-5-(4-фторфенил)пирролидин-2-она (**промежуточное соединение А8**)



[0161] Стадия 1. Малеиновый ангидрид (19,7 г, 201,6 ммоль, 1,0 экв.), п-тиокрезол (25,0 г, 201,6 ммоль, 1,0 экв.), 2,4-диметоксибензиламин (33,6 г, 201,6 ммоль, 1,0 экв.) и 4-фторбензальдегид (25,0 г, 201,6 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в 250 мл толуола. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. при интенсивном перемешивании. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 5% MeOH в ДХМ, $R_f=0,1$) реакционную смесь охлаждали до КТ, а растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенной 1-(2,4-диметоксибензил)-2-(4-фторфенил)-5-оксо-3-(п-толилтио)пирролидин-3-карбоновой кислоты (92,0 г, 92%) в виде вязкой жидкости, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0162] Стадия 2. К перемешиваемому раствору неочищенной 1-(2,4-диметоксибензил)-2-(4-фторфенил)-5-оксо-3-(п-толилтио)пирролидин-3-карбоновой кислоты (92,0 г, 201,4 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне (1 л) добавляли карбонат калия (111,3 г, 805,6 ммоль, 4,0 экв.) и метилиодид (50,0 мл, 805,6 ммоль, 4,0 экв.) при 0 °С и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при КТ. После завершения реакции (контроль с

помощью ТСХ) растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток распределяли между EtOAc и водой. Водный слой дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (100–200 силикагель, 40% EtOAc в гексане) с получением метил 1-(2,4-диметоксибензил)-2-(4-фторфенил)-5-оксо-3-(п-толилтио)пирролидин-3-карбоксилата (79,0 г, 84%) в виде твердого вещества почти белого цвета.

[0163] Стадия 3. К перемешиваемому раствору метил 1-(2,4-диметоксибензил)-2-(4-фторфенил)-5-оксо-3-(п-толилтио)пирролидин-3-карбоксилата (92,0 г, 180,7 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле по каплям добавляли к реакционной смеси CAN (297,0 г, 542,1 ммоль, 3,0 экв.) в воде при 0 °С через капельную воронку. Реакционную смесь затем перемешивали при КТ в течение 16 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 50% EtOAc в гексане, Rf-0,3) реакционную смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (230–400 силикагель, 40–50% EtOAc:гексан) с получением метил 2-(4-фторфенил)-5-оксо-3-(п-толилтио)пирролидин-3-карбоксилата (41,0 г, 63%) в виде твердого вещества почти белого цвета.

[0164] Стадия 4. К перемешиваемому раствору метил 2-(4-фторфенил)-5-оксо-3-(п-толилтио)пирролидин-3-карбоксилата (13,0 г, 36,2 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH:ТГФ (260:130 мл, 2:1) добавляли никель Ренея (13,0 г) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 16 ч. при КТ. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) реакционную смесь фильтровали через слой целита, а слой целита 4-5 раз промывали ТГФ. Фильтрат концентрировали с получением метил 2-(4-фторфенил)-5-оксопирролидин-3-карбоксилата (6,7 г, 78%, смесь син:анти) в виде твердого вещества белого цвета.

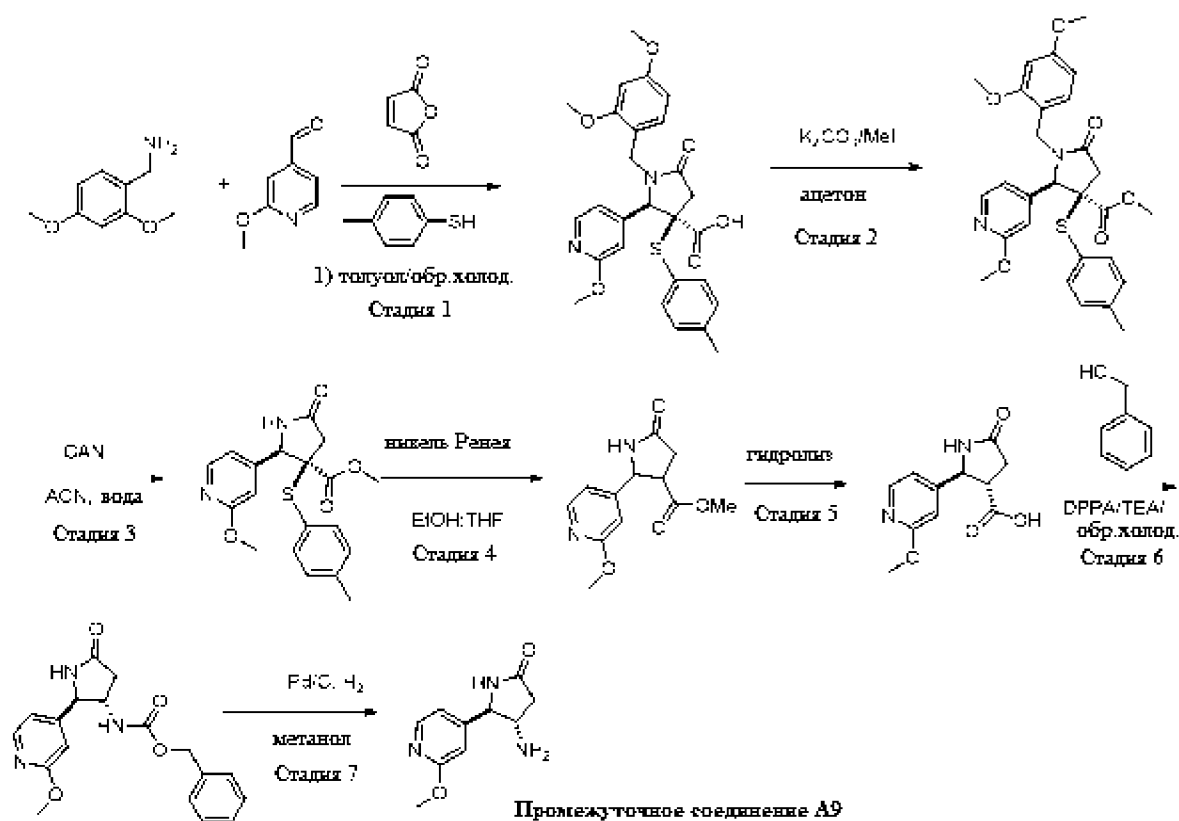
[0165] Стадия 5. К перемешиваемому раствору метил 2-(4-фторфенил)-5-оксопирролидин-3-карбоксилата (10,0 г, 42,2 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (200 мл) добавляли раствор 2N NaOH (48 мл) и реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 5% MeOH в ДХМ, Rf-0,1) реакционную смесь концентрировали и подкисляли раствором 2N HCl с получением твердого вещества, которое фильтровали и промывали

диэтиловым эфиром с последующей сушкой в вакууме с получением транс 2-(4-фторфенил)-5-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты (6,4 г, 68%).

5 [0166] Стадия 6. К перемешиваемому раствору транс 2-(4-фторфенил)-5-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты (5,0 г, 22,4 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле (50 мл) добавляли ТЭА (3,3 мл, 23,5 ммоль, 1,05 экв.) и DPPA (7,4 г, 26,9 ммоль, 1,20 экв.) и реакцию смесь нагревали до 90 °С в течение 30 мин. Затем добавляли бензиловый спирт (4,8 г, 44,8 ммоль, 2,00 экв.) и реакцию смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 16 ч. После завершения (контроль с помощью ТСХ) реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток затем
10 разбавляли EtOAc (100 мл), промывали водой (2x100 мл), сушили над Na₂SO₄ и, наконец, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, 230–400 меш; 0–2% MeOH в ДХМ) с получением транс-бензил (2-(4-фторфенил)-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата (4,1 г, 56%).

15 [0167] Стадия 7. К перемешиваемому раствору транс-бензил (2-(4-фторфенил)-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата (2,0 г, 6,1 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (50 мл) и ТГФ (20 мл) добавляли Pd/C (0,3 г, 3,0 ммоль, 0,5 экв.) и реакцию смесь перемешивали в атмосфере водорода из баллона в течение 2 ч. при КТ. После завершения (контроль с помощью ТСХ) реакцию смесь фильтровали через слой целита, а слой целита 2-3
20 раз промывали ТГФ. Фильтрат концентрировали с получением желаемого транс-4-амино-5-(4-фторфенил)пирролидин-2-она (1,1 г, 93%) в виде смолы коричневого цвета.

[0168] Синтез транс-4-амино-5-(2-метоксипиридин-4-ил)пирролидин-2-она
(промежуточное соединение А9)



[0169] Стадия 1. Малеиновый ангидрид (17,2 г, 175,0 ммоль, 1,0 экв.), п-тиокрезол
5 (21,7 г, 175,0 ммоль, 1,0 экв.), 2,4-диметоксибензиламин (29,2 г, 175,0 ммоль, 1,0 экв.) и 2-метоксипиридин-4-карбальдегид (24,0 г, 175,0 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в 300 мл толуола. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. при интенсивном перемешивании. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 5% MeOH в ДХМ, R_f-0,1) реакционную смесь охлаждали до КТ, а растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенной 1-(2,4-диметоксибензил)-2-(2-метоксипиридин-4-ил)-5-оксо-3-(п-толилтио)пирролидин-3-карбоновой кислоты в виде вязкой жидкости (80,0 г), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0170] Стадия 2. К перемешиваемому раствору 1-(2,4-диметоксибензил)-2-(2-метоксипиридин-4-ил)-5-оксо-3-(п-толилтио)пирролидин-3-карбоновой
15 кислоты (57,0 г, 112,1 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне (300 мл) добавляли карбонат калия (61,9 г, 448,3 ммоль, 4,0 экв.) и метилиодид (28,0 мл, 448,3 ммоль, 4,0 экв.) при 0 °С и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. После завершения реакции

(контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 30% EtOAc в гексане, R_f -0,3) растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток распределяли между EtOAc и водой. Водный слой дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали.

5 Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (100–200 силикагель, 40% EtOAc в гексане) с получением метил 1-(2,4-диметоксибензил)-2-(2-метоксипиридин-4-ил)-5-оксо-3-(*p*-толилтио)пирролидин-3-карбоксилата в виде твердого вещества почти белого цвета (35,0 г, 60%).

10 [0171] Стадия 3. К перемешиваемому раствору метил 1-(2,4-диметоксибензил)-2-(2-метоксипиридин-4-ил)-5-оксо-3-(*p*-толилтио)пирролидин-3-карбоксилата (60,0 г, 114,8 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (300 мл) по каплям добавляли CAN (188,8 г, 344,4 ммоль, 3,0 экв.) в воде (300 мл) при 0°C через капельную воронку и реакционную смесь затем перемешивали при КТ в течение 16 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 70% EtOAc в гексане, R_f -0,3) реакционную смесь
15 разбавляли водой и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (230–400 силикагель, 40–50% EtOAc:гексан) с получением метил 2-(2-метоксипиридин-4-ил)-5-оксо-3-(*p*-толилтио)пирролидин-3-карбоксилата в виде твердого вещества почти белого цвета
20 (12,0 г, 28%).

[0172] Стадия 4. К перемешиваемому раствору метил 2-(2-метоксипиридин-4-ил)-5-оксо-3-(*p*-толилтио)пирролидин-3-карбоксилата (11,4 г, 30,6 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH:ТГФ (50:100 мл, 1:2) добавляли никель Ренея (18 г) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 16 ч. при КТ. После завершения
25 (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 70% EtOAc в гексане, R_f -0,4) реакционную смесь фильтровали через слой целита, а слой целита 4-5 раз промывали ТГФ. Фильтрат концентрировали с получением метил 2-(2-метоксипиридин-4-ил)-5-оксопирролидин-3-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета (7,1 г, 93%, смесь син:анти).

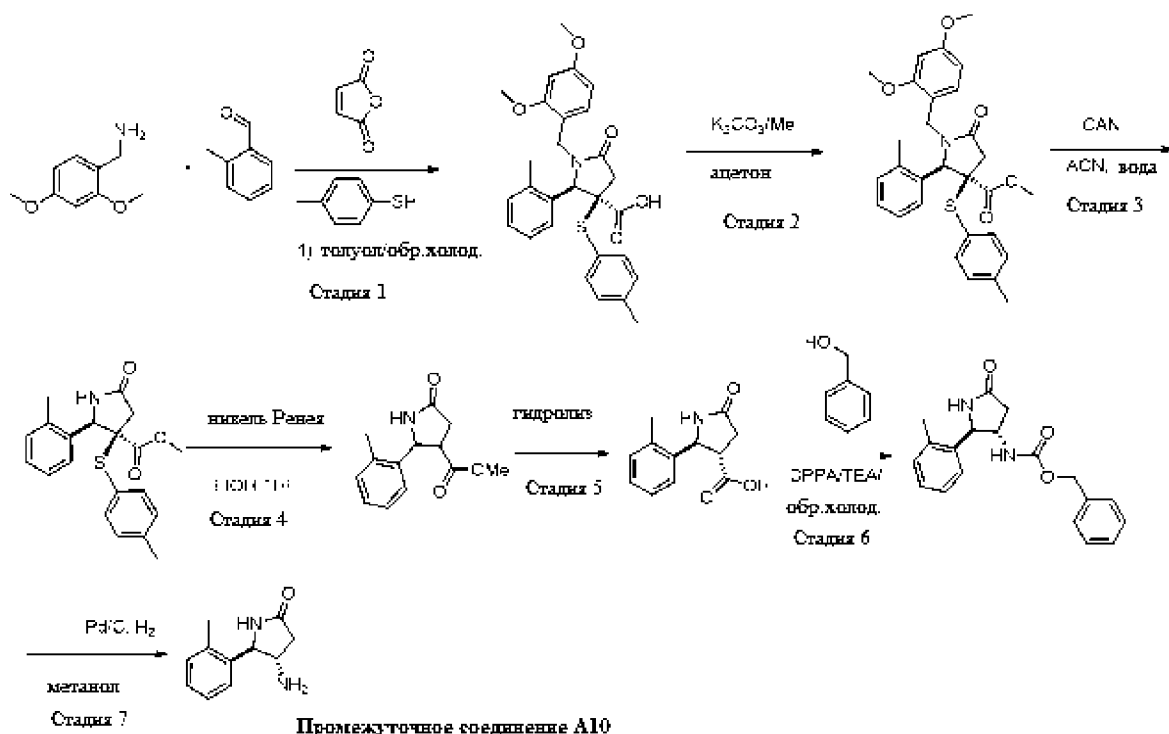
[0173] Стадия 5. К перемешиваемому раствору метил 2-(2-метоксипиридин-4-ил)-5-оксопирролидин-3-карбоксилата (0,7 г, 2,8 ммоль, 1 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли
30 раствор 2N NaOH (6 мл) и реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 5% MeOH в ДХМ, R_f -0,1) реакционную смесь концентрировали и подкисляли раствором 2N HCl с

получением твердого вещества, которое отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром. После сушки в вакууме получали транс-2-(2-метоксипиридин-4-ил)-5-оксопирролидин-3-карбоновую кислоту (0,4 г, 61%).

5 [0174] Стадия 6. К перемешиваемому раствору транс-2-(2-метоксипиридин-4-ил)-5-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты (0,37 г, 1,58 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле (20 мл) добавляли ТЭА (0,30 мл, 1,66 ммоль, 1,05 экв.) и DPPA (0,40 мл, 1,89 ммоль, 1,20 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 30 мин. Затем добавляли бензиловый спирт (0,40 мл, 3,16 ммоль, 2,00 экв.) и реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 16 ч. После завершения (контроль с
10 помощью ТСХ, система ТСХ 5% MeOH в ДХМ, Rf-0,3) реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток затем разбавляли EtOAc (100 мл), промывали водой (2x100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали
15 колоночной хроматографией (силикагель, 230–400 меш; 0–2% MeOH в ДХМ) с получением транс-бензил (2-(2-метоксипиридин-4-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата (0,20 г, 37%).

[0175] Стадия 7. К перемешиваемому раствору транс-бензил (2-(2-метоксипиридин-4-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата (0,2 г, 24,0 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH:ТГФ (20 мл, 2:1) добавляли Pd/C (0,2 г, 10% влаги) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере
20 водорода из баллона в течение 2 ч. при КТ. После завершения (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 5% MeOH в ДХМ, Rf-0,2) реакционную смесь фильтровали через слой целита, а слой целита 2-3 раза промывали ТГФ. Фильтрат концентрировали с получением транс-4-амино-5-(2-метоксипиридин-4-ил)пирролидин-2-она в виде смолы коричневого цвета (0,1 г, 82%).

[0176] Синтез транс-4-амино-5-(о-толил)пирролидин-2-она (промежуточное соединение A10)



[0177] Стадия 1. Малеиновый ангидрид (20,3 г, 208,2 ммоль, 1,0 экв.), п-тиокрезол (25,8 г, 208,2 ммоль, 1,0 экв.), 2,4-диметоксибензиламин (34,7 г, 208,2 ммоль, 1,0 экв.) и 2-фторбензальдегид (25,0 г, 208,2 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в 300 мл толуола. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. при интенсивном перемешивании. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 5% MeOH в ДХМ, R_f-0,1) реакционную смесь охлаждали до КТ, а растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенной 1-(2,4-диметоксибензил)-5-оксо-2-(о-толил)-3-(п-толилтио)пирролидин-3-карбоновой кислоты в виде вязкой жидкости (101,0 г), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0178] Стадия 2. К перемешиваемому раствору неочищенной 1-(2,4-диметоксибензил)-5-оксо-2-(о-толил)-3-(п-толилтио)пирролидин-3-карбоновой кислоты (101,0 г, 208,2 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне (1 л) добавляли карбонат калия (115,0 г, 832,8 ммоль, 4,0 экв.) и метилиодид (52,0 мл, 832,8 ммоль, 4,0 экв.) при 0 °С и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 30% EtOAc в гексане, R_f-0,3) растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток распределяли между EtOAc и водой. Водный слой

дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (100–200 силикагель, 40% EtOAc в гексане) с получением метил 1-(2,4-диметоксибензил)-5-оксо-2-(о-толил)-3-(п-толилтио)пирролидин-3-карбоксилата в виде твердого вещества почти белого цвета (80,0 г, 76%).

[0179] Стадия 3. К перемешиваемому раствору метил 1-(2,4-диметоксибензил)-5-оксо-2-(о-толил)-3-(п-толилтио)пирролидин-3-карбоксилата (80,0 г, 158,0 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (300 мл) по каплям добавляли к реакционной смеси CAN (260,0 г, 475,0 ммоль, 3,0 экв.) в воде (300 мл) при 0 °С через капельную воронку и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 50% EtOAc в гексане, Rf-0,3) реакционную смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (230–400 силикагель, 40–50% EtOAc:гексан) с получением метил 5-оксо-2-(о-толил)-3-(п-толилтио)пирролидин-3-карбоксилата в виде твердого вещества почти белого цвета (21,5 г, 38%).

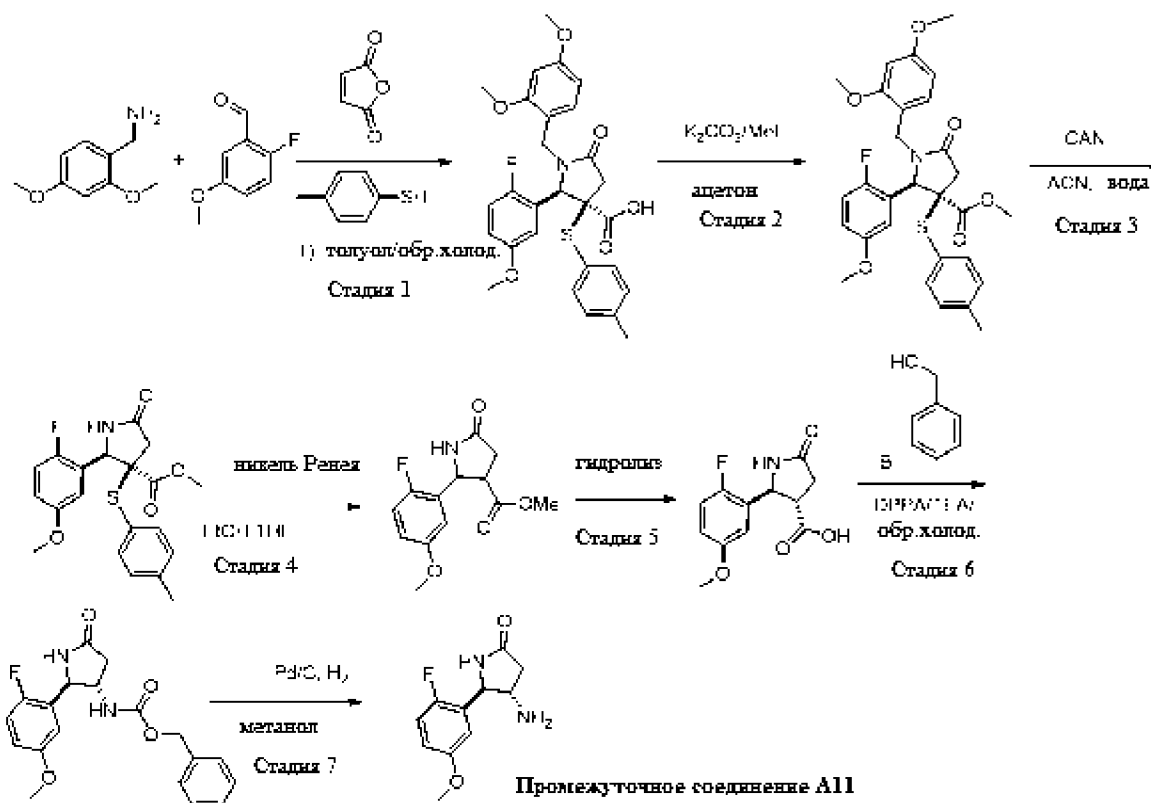
[0180] Стадия 4. К перемешиваемому раствору метил 5-оксо-2-(о-толил)-3-(п-толилтио)пирролидин-3-карбоксилата (21,5 г, 60,5 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH:ТГФ (300:300 мл, 1:1) добавляли никель Ренея (~18 г) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 16 ч. при КТ. После завершения (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 70% EtOAc в гексане, Rf-0,4) реакционную смесь фильтровали через слой целита, а слой целита 4-5 раз промывали ТГФ. Фильтрат концентрировали с получением метил 5-оксо-2-(о-толил)пирролидин-3-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета (11,5 г, 82%, смесь син:анти).

[0181] Стадия 5. К перемешиваемому раствору метил 5-оксо-2-(о-толил)пирролидин-3-карбоксилата (11,5 г, 49,3 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (400 мл) добавляли раствор 2N NaOH (80 мл) и реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 5% MeOH в ДХМ, Rf-0,1) реакционную смесь концентрировали и подкисляли раствором 2N HCl с получением твердого вещества, которое отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром. В результате сушки в вакууме затем получали транс-5-оксо-2-(о-толил)пирролидин-3-карбоновую кислоту (8,5 г, 79%).

[0182] Стадия 6. К перемешиваемому раствору транс-5-оксо-2-(о-толил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (8,5 г, 38,0 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле (110 мл) добавляли ТЭА (5,5 мл, 39,9 ммоль, 1,05 экв.) и DPPA (10,5 г, 45,0 ммоль, 1,20 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 30 мин. Через 30 мин. добавляли бензиловый спирт (8,4 г, 77,0 ммоль, 2,00 экв.) и реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 16 ч. После завершения (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 5% MeOH в ДХМ, Rf-0,3) реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток затем разбавляли EtOAc (100 мл), промывали водой (2x100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, 230–400 меш, 0–2% MeOH в ДХМ) с получением транс-бензил (5-оксо-2-(о-толил)пирролидин-3-ил)карбамата (8,0 г, 65%).

[0183] Стадия 7. К перемешиваемому раствору транс-бензил (5-оксо-2-(о-толил)пирролидин-3-ил)карбамата (8,0 г, 24,0 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH:ТГФ (20 мл, 2:1) добавляли Pd/C (2,0 г, 10% влаги) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода из баллона в течение 2 ч. при КТ. После завершения (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 5% MeOH в ДХМ, Rf-0,2) реакционную смесь фильтровали через слой целита, а слой целита 2-3 раза промывали ТГФ. Фильтрат концентрировали с получением желаемого транс-4-амино-5-(о-толил)пирролидин-2-она в виде смолы коричневого цвета (4,5 г, 99%).

[0184] Синтез транс-4-амино-5-(2-фтор-5-метоксифенил)пирролидин-2-она
(промежуточное соединение A11)



[0185] Стадия 1. Малеиновый ангидрид (14,6 г, 149,7 ммоль, 1,0 экв.), п-тиокрезол
5 (18,5 г, 149,7 ммоль, 1,0 экв.), 2,4-диметоксибензиламин (25,0 г, 149,7 ммоль, 1,0 экв.) и
2-фтор-5-метоксибензальдегид (23,0 г, 149,7 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в 300 мл
толуола. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. при
интенсивном перемешивании. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ,
система ТСХ 5% MeOH в ДХМ, $R_f=0,1$) реакционную смесь охлаждали до КТ, а
10 растворитель затем выпаривали при пониженном давлении с получением
неочищенного продукта в виде вязкой жидкости (75,0 г, 96%), который использовали
на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0186] Стадия 2. К перемешиваемому раствору неочищенной 1-(2,4-диметоксибензил)-
2-(2-фтор-5-метоксифенил)-5-оксо-3-(п-толилтио)пирролидин-3-карбоновой кислоты
15 (75,0 г, 142,9 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне (1 л) добавляли карбонат калия (78,9 г,
571,4 ммоль, 4,0 экв.) и метилиодид (35,0 мл, 571,4 ммоль, 4,0 экв.) при 0 °С и
реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. После завершения реакции
(контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 30% EtOAc в гексане, $R_f=0,3$) растворитель

удаляли при пониженном давлении, а остаток распределяли между EtOAc и водой. Водный слой дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (100–200 силикагель, 40% EtOAc в гексане) с получением желаемого метил 1-(2,4-диметоксибензил)-2-(2-фтор-5-метоксифенил)-5-оксо-3-(п-толилтио)пирролидин-3-карбоксилата (45,0 г, 58%) в виде твердого вещества почти белого цвета.

5 [0187] Стадия 3. К перемешиваемому раствору метил 1-(2,4-диметоксибензил)-2-(2-фтор-5-метоксифенил)-5-оксо-3-(п-толилтио)пирролидин-3-карбоксилата (45,0 г, 83,5 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле по каплям добавляли к реакционной смеси CAN (137,3 г, 250,4 ммоль, 3,0 экв.) в воде через капельную воронку при 0 °С и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 50% EtOAc в гексане, Rf-0,3) реакционную смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (230–400 силикагель, 40–50% EtOAc:гексан) с получением метил 2-(2-фтор-5-метоксифенил)-5-оксо-3-(п-толилтио)пирролидин-3-карбоксилата (17,0 г, 52%) в виде твердого вещества почти белого цвета.

10 [0188] Стадия 4. К перемешиваемому раствору метил 2-(2-фтор-5-метоксифенил)-5-оксо-3-(п-толилтио)пирролидин-3-карбоксилата (17,0 г, 43,7 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH:ТГФ (300:300 мл, 1:1) добавляли никель Ренея (17 г) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 16 ч. при КТ. После завершения (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 70% EtOAc в гексане, Rf-0,4) реакционную смесь фильтровали через слой целита, а слой целита 4-5 раз промывали ТГФ. Фильтрат концентрировали с получением желаемого метил 2-(2-фтор-5-метоксифенил)-5-оксопирролидин-3-карбоксилата (9,0 г, 77%, смесь син:анти) в виде твердого вещества белого цвета.

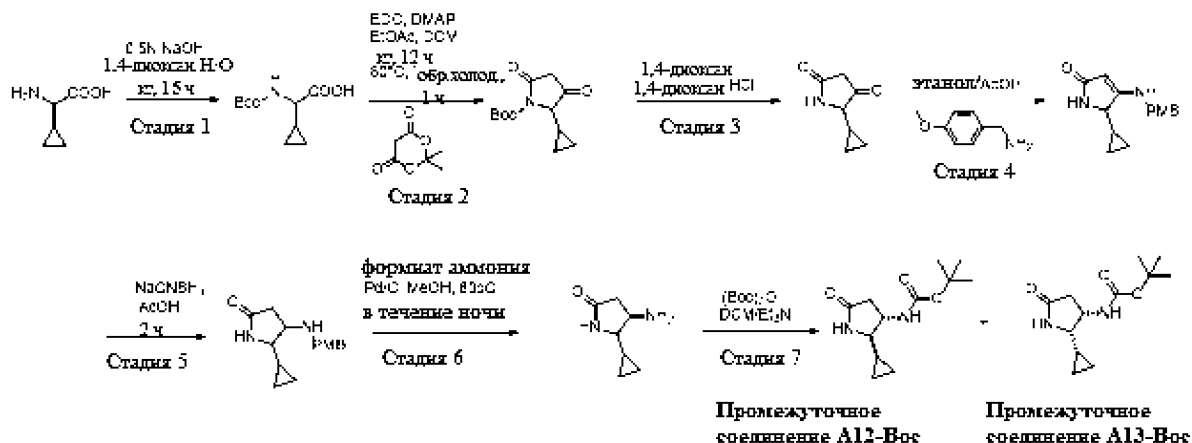
15 [0189] Стадия 5. К перемешиваемому раствору метил 2-(2-фтор-5-метоксифенил)-5-оксопирролидин-3-карбоксилата (9,0 г, 33,7 ммоль, 1 экв.) в MeOH (180 мл) добавляли раствор 2 N NaOH (36 мл) и реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 5% MeOH в ДХМ, Rf-0,1) реакционную смесь концентрировали и подкисляли раствором 2N HCl с

получением твердого вещества, которое отфильтровывали и затем промывали диэтиловым эфиром. В результате сушки в вакууме получали транс-2-(2-фтор-5-метоксифенил)-5-оксопирролидин-3-карбоновую кислоту (7,9 г, 93%).

5 [0190] Стадия 6. К перемешиваемому раствору транс-2-(2-фтор-5-метоксифенил)-5-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты (7,9 г, 31,2 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле (80 мл) добавляли ТЭА (4,6 мл, 32,8 ммоль, 1,05 экв.) и DPPA (10,3 г, 37,46 ммоль, 1,20 экв.) и реакцию смесь перемешивали при 90 °С в течение 30 мин. Через 30 мин. добавляли бензиловый спирт (6,7 г, 62,4 ммоль, 2,00 экв.) и реакцию смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 16 ч. После завершения (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 5% MeOH в ДХМ, Rf-0,3) реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток затем разбавляли EtOAc (100 мл), промывали водой (2x100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, 230–400 меш; 0–2% MeOH в ДХМ) с
10 получением бензил (транс-2-(2-фтор-5-метоксифенил)-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата (1,5 г, 13%).

[0191] Стадия 7. К перемешиваемому раствору бензил (транс-2-(2-фтор-5-метоксифенил)-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата (1,5 г, 4,2 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH: ТГФ (20 мл, 2:1) добавляли Pd/C (0,3 г, 0,548 ммоль, 0,1 экв.) и реакцию смесь перемешивали в атмосфере водорода из баллона в течение 2 ч. при КТ. После завершения (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 5% MeOH в ДХМ, Rf-0,2) реакцию смесь фильтровали через слой целита, а слой целита 2-3 раза промывали ТГФ. Фильтрат концентрировали с получением желаемого транс-4-амино-5-(2-фтор-5-метоксифенил)пирролидин-2-она (0,9 г, 96%) в виде смолы коричневого цвета.
20

[0192] Синтез трет-бутил (транс-2-циклопропил-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата (**промежуточное соединение A12-Вос**) и трет-бутил (цис-2-циклопропил-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата (**промежуточное соединение A13-Вос**)



- 5 [0193] Стадия 1. К перемешиваемому раствору 2-амино-2-циклопропилуксусной кислоты (40,0 г, 347,4 ммоль), водного раствора 0,5N NaOH (240 мл) и 1,4-диоксана (200 мл) добавляли ди-трет-бутил-ди-карбонат (83,3 г, 382,1 ммоль) при 0 °С. Затем реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь подкисляли 5% раствором KHSO₄
- 10 после завершения реакции. Водный слой экстрагировали EtOAc, объединенные органические слои затем промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-циклопропилуксусной кислоты (40,0 г) в виде вязкой жидкости желтого цвета.
- 15 [0194] Стадия 2. К перемешиваемому раствору 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-циклопропилуксусной кислоты (78,5 г, 365,1 ммоль) и ДХМ (785 мл) добавляли кислоту Мельдрума (59,9 г, 401,6 ммоль) и ДМАП (62,4 г, 511,1 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь оставили перемешиваться при этой температуре в течение 30 мин. К этой реакционной смеси добавляли EDC·HCl (98,0 г, 511,1 ммоль) и реакционную
- 20 смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc. Органический слой промывали 5% лимонной кислотой, водой и солевым раствором. Органический слой затем нагревали до 75 °С в течение 1 ч., концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением трет-бутил 2-циклопропил-3,5-диоксопирролидин-1-карбоксилата (33,1 г, 38%) в виде твердого вещества почти белого цвета.
- 25

[0195] Стадия 3. К перемешиваемому раствору трет-бутил 2-циклопропил-3,5-диоксопирролидин-1-карбоксилата (40,0 г, 167,3 ммоль) в 1,4-диоксане (200 мл) добавляли 1,4-диоксан-HCl (200 мл) при 0 °С. Реакционную смесь затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении с получением 5-циклопропилпирролидин-2,4-диона (30,0 г) в виде твердого вещества почти белого цвета.

[0196] Стадия 4. К перемешиваемому раствору 5-циклопропилпирролидин-2,4-диона (30,0 г, 215,8 ммоль) в смеси этанола (270 мл) и уксусной кислоты (30 мл) добавляли (4-метоксифенил)метанамин (29,6 г, 215,8 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь затем нагревали до 80 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, полученный остаток подщелачивали 1N NaOH, вызывая осаждение. Осажденное твердое вещество отфильтровывали, а затем сушили при пониженном давлении с получением твердого вещества светло-желтого цвета.

[0197] ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 7,17 (д, 2H), 6,98 (кв, 1H), 6,83 (д, 2H), 6,66 – 6,58 (м, 1H), 4,17 (с, 1h) 4,06 (д, 2H), 3,64 (с, 3H), 0,96 (тд, 1H), 0,46 (дк, 1H), 0,37 (п, 1H), 0,21 (дт, 1H), 0,12 (дд, 1H).

[0198] Стадия 5. К перемешиваемому раствору 5-циклопропил-4-((4-метоксибензил)амино)-1,5-дигидро-2H-пиррол-2-она (17,0 г, 65,9 ммоль) и уксусной кислоты (170 мл) добавляли цианоборогидрид натрия (24,8 г, 395,3 ммоль) при 0 °С и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при этой температуре. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении; полученный остаток подщелачивали 1N NaOH и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, а затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0199] Стадия 6. К перемешиваемому раствору 5-циклопропил-4-((4-метоксибензил)амино)пирролидин-2-она (3,8 г, 14,6 ммоль) и MeOH (38 мл) добавляли 2N HCl (4,0 мл), формиат аммония (18,4 г, 292,3 ммоль) и 10% палладий на угле (3,8 г). Реакционную смесь затем нагревали до 80 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь затем фильтровали через слой целита, а фильтрат концентрировали при пониженном

давлении с получением 4-амино-5-циклопропилпирролидин-2-она (5,8 г) в виде вязкого твердого вещества желтого цвета.

5 [0200] Стадия 7. К перемешиваемому раствору транс-4-амино-5-циклопропилпирролидин-2-она (5,8 г, 40,25 ммоль) и ДХМ (25 мл) добавляли ТЭА (17,2 мл, 123,17 ммоль) и Вос-ангидрид (9,8 г, 45,17 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь затем перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь затем разбавляли ДХМ. Органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией, используя нейтральный оксид алюминия, 1% MeOH и CHCl₃ в качестве элюента, с получением твердого вещества почти белого цвета, которое дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ с получением трет-бутил (транс-2-циклопропил-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата (0,42 г) и трет-бутил (цис-2-циклопропил-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата (1,4 г) в виде твердых веществ почти белого цвета.

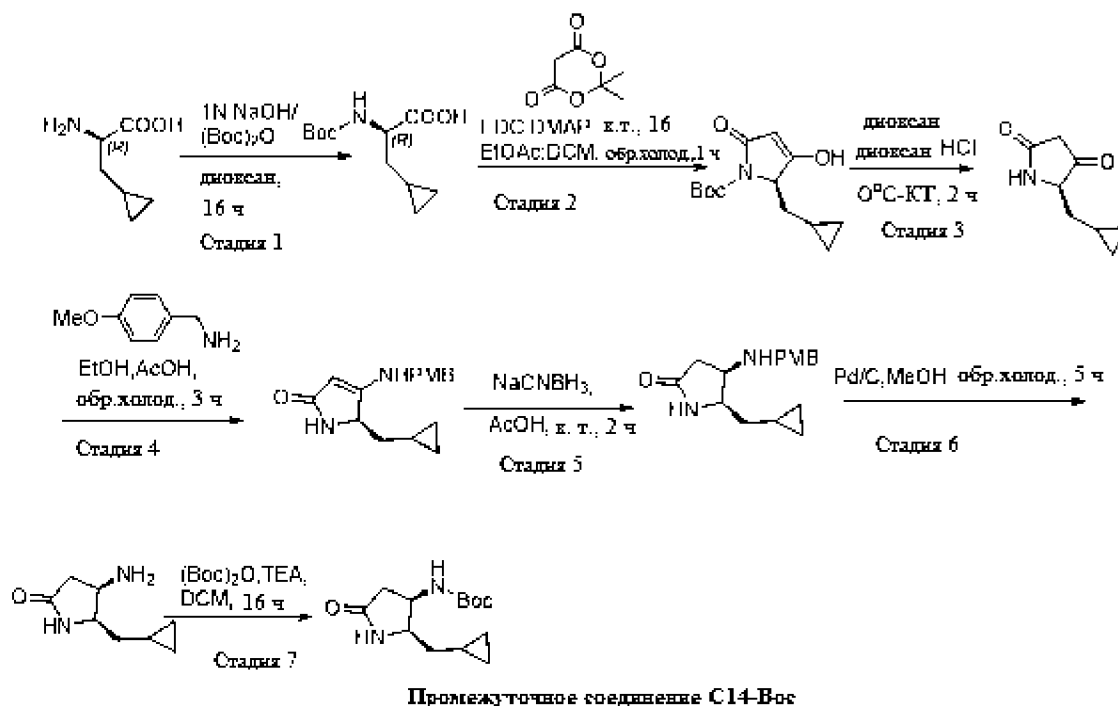
15 [0201] трет-бутил (транс-2-циклопропил-5-оксопирролидин-3-ил)карбамат (промежуточное соединение С12-Вос):

¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ: 7,78 (с, 1H), 7,20 (д, 1H), 3,87 (п, 1H), 2,79 (дд, 1H), 2,46 (д, 1H), 2,01 (дд, 1H), 0,82 (дт, 1H), 0,38 (дд, 2H), 0,26 (дд, 1H), 0,13 – 0,07 (м, 1H).

20 [0202] трет-бутил (цис-2-циклопропил-5-оксопирролидин-3-ил)карбамат (промежуточное соединение С13-Вос):

[0203] ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ: 7,84 (с, 1H), 7,25 (д, 1H), 4,18 (кв, 1H), 2,88 (т, 1H), 2,25 (д, 2H), 1,38 (с, 9H), 0,74 (дт, 1H), 0,38 (дт, 2H), 0,09 (д, 2H).

[0204] Синтез трет-бутил ((2R,3R)-2-(циклопропилметил)-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата (промежуточное соединение С14-Вос)



[0205] Стадия 1. К перемешиваемому раствору (R)-2-амино-3-циклопропилпропановой кислоты (20,0 г, 154,9 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) добавляли водный раствор 0,5N NaOH (120 мл) и ди-трет-бутил-ди-карбонат (40,6 г, 185,8 ммоль) при 0 °С, затем перемешивание продолжали при КТ в течение 16 ч. Растворитель затем концентрировали при пониженном давлении, полученный остаток подкисляли раствором 2N HCl. Остаток экстрагировали EtOAc, промывали водой и соевым раствором. Органический слой затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в *вакууме* с получением (R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циклопропилпропановой кислоты в виде твердого вещества почти белого цвета (25,0 г).

[0206] Стадия 2. К перемешиваемому раствору (R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циклопропилпропановой кислоты (20,0 г, 87,2 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли кислоту Мельдрума (13,8 г, 96,0 ммоль) и ДМАП (14,9 г, 122,1 ммоль) при 0 °С. Через 30 мин. добавляли EDC·HCl (23,4 г, 122,1 ммоль) при 0 °С, реакцию смесь затем оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл), промывали холодным 5% раствором KHSO₄ и соевым раствором. Органический слой сушили над Na₂SO₄, а растворитель отгоняли при пониженном давлении. Остаток разбавляли этилацетатом (50 мл) и

кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. при 65 °С. В результате удаления растворителя при пониженном давлении получали трет-бутил (R)-2-(циклопропилметил)-3-гидрокси-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилат (27,0 г) в виде твердого вещества желтого цвета.

5 ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ: 12,3 (с, 1H), δ 8,31 (с, 1H), δ 4,89 (с, 1H), 4,4-4,38 (м, 1H), 4,05-3,99 (м, 1H), 1,77-1,73 (м, 1H), 1,38 (с, 9H), 0,45-0,44 (м, 1H), 0,23-0,22 (м, 2H), 0,2-0,1 (м, 2H).

10 [0207] Стадия 3. К перемешиваемому раствору трет-бутил (R)-2-(циклопропилметил)-3,5-диоксопирролидин-1-карбоксилата (10,0 г, 65,4 ммоль) в 1,4-диоксане (270 мл) добавляли 4M HCl в 1,4-диоксане (135 мл) при 0 °С в атмосфере азота и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 2 ч. при температуре окружающей среды. Реакционную смесь затем концентрировали в вакууме и полученный остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением (R)-5-(циклопропилметил)пирролидин-2,4-диона (18,0 г) в виде смолистого твердого вещества белого цвета.

15 [0208] Стадия 4. К перемешиваемому раствору (R)-5-(циклопропилметил)пирролидин-2,4-диона (10,0 г, 65,4 ммоль) в EtOH:AcOH (100 мл, 9:1 мас./об.) добавляли (4-метоксифенил) метанамин (13,4 г, 98,0 ммоль) при 0 °С и реакционную смесь перемешивали при 80 °С в атмосфере азота в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток растирали с 1N
20 NaOH с получением (R)-5-(циклопропилметил)-4-((4-метоксибензил)амино)-1,5-дигидро-2H-пиррол-2-она (5,0 г, 23%) в виде твердого вещества почти белого цвета.

25 [0209] Стадия 5. К перемешиваемому раствору (R)-5-(циклопропилметил)-4-((4-метоксибензил)амино)-1,5-дигидро-2H-пиррол-2-она (5,0 г, 18,4 ммоль) в AcOH (50 мл) добавляли NaCNBH₃ (3,4 г, 55,1 ммоль) при 0 °С и реакционную смесь затем перемешивали при температуре окружающей среды в атмосфере азота в течение 2 ч. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток подщелачивали 1N NaOH при 0 °С, что приводило к осаждению. Твердое вещество отфильтровывали и сушили в *вакууме* с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью combiflash (используя MeOH:ДХМ (0–5%)) с получением
30 (4R,5R)-5-(циклопропилметил)-4-((4-метоксибензил)амино)пирролидин-2-она (5,0 г).

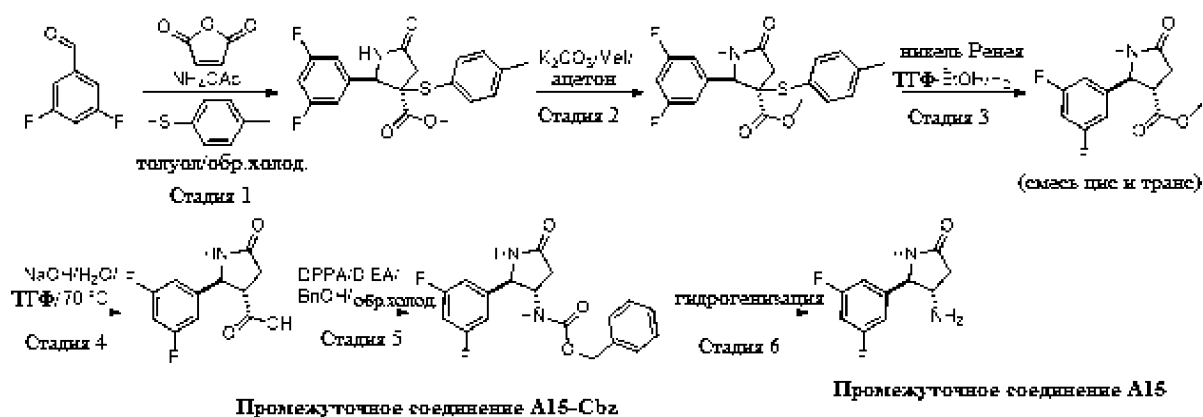
[0210] Стадия 6. К раствору (4R,5R)-5-(циклопропилметил)-4-((4-метоксибензил)амино)пирролидин-2-она (7,0 г, 25,5 ммоль) в MeOH (210 мл)

добавляли HCOONH_4 (32,1 г, 510,3 ммоль) и 10% Pd/C (7,0 г) при температуре окружающей среды в атмосфере азота и реакционную смесь затем нагревали до 75 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь затем фильтровали через целит и полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (4R,5R)-4-амино-5-(циклопропилметил)пирролидин-2-она (3,9 г).

[0211] Стадия 7. К раствору (4R,5R)-4-амино-5-(циклопропилметил)пирролидин-2-она (3,9 г, 25,5 ммоль) в ДХМ (39 мл) добавляли ТЭА (4,5 г, 44,6 ммоль) и $(\text{Voc})_2\text{O}$ (6,1 г, 28,0 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч., затем реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали последовательно 5% раствором лимонной кислоты и соевым раствором. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества почти белого цвета, который промывали диэтиловым эфиром (2x1 мл), фильтровали и твердое вещество сушили в *вакууме* с получением трет-бутил ((2S,3S)-2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата в виде твердого вещества белого цвета (2,6 г, 40%).

[0212] ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 7,8 (с, 1H), 7,3-7,2 (м, 1H), 4,26-4,21(м, 1H) 3,70-3,60 (м, 1H), 3,4 (с, 2H), 2,46-2,40 (м, 1H), 1,38 (с, 9H), 0,45-0,44 (м, 1H), 0,23-0,22 (м, 2H), 0,20-0,10 (м, 2H).

[0213] Синтез *(транс)*-4-амино-5-(3,5-дифторфенил)пирролидин-2-она (промежуточное соединение A15)



[0214] Стадия 1. Раствор 3,5-дифторбензальдегида (100,0 г, 0,7 моль, 1,0 экв.), 4-метилбензолтиола (87,4 г, 0,7 моль, 1 экв.), малеинового ангидрида (69,0 г, 0,7 моль, 1,0 экв.) и ацетата аммония (54,2 г, 0,7 моль, 1,0 экв.) в толуоле (2,5 л) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов с последующим нагреванием до 140

$^{\circ}\text{C}$ в автоклаве в течение 16 часов. После полного исчезновения исходного материала (контроль с помощью ЖХМС) реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(3,5-дифтор-фенил)-5-оксо-3-*n*-толилсульфанил-пирролидин-3-карбоновой кислоты (266 г, неочищенный материал) в виде смолы коричневого цвета.

5 [0215] Стадия 2. К суспензии 2-(3,5-дифтор-фенил)-5-оксо-3-*n*-толилсульфанил-пирролидин-3-карбоновой кислоты (266,0 г, 0,73 моль, 1,0 экв.) в ацетоне (2,6 л) добавляли K_2CO_3 (405,1 г, 2,93 моль, 4,0 экв.) с последующим добавлением метилиодида (273,7 мл, 4,39 моль, 6,0 экв.) и полученную суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 48 часов. Реакционную смесь затем фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силика, 100–200 меш, и 40% этилацетат/гексан в качестве элюента) с получением метилового эфира 2-(3,5-дифтор-фенил)-5-оксо-3-*n*-толилсульфанил-пирролидин-3-карбоновой кислоты (24,0 г, 9% за 10 две стадии) в виде твердого вещества коричневого цвета.

15 [0216] Стадия 3. К раствору метилового эфира 2-(3,5-дифтор-фенил)-5-оксо-3-*n*-толилсульфанил-пирролидин-3-карбоновой кислоты (20,0 г, 0,053 моль, 1,0 экв.) в смеси этанол:ТГФ (360 мл, 2:1) добавляли никель Ренея (10 г). Полученную суспензию вводили в реакцию в смесителе Парра при давлении водорода 40 фунтов на кв. дюйм в течение 4 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ЖХМС) реакционную смесь фильтровали через слой целита, а слой целита промывали этанолом (2 x 150 мл). Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением метилового эфира 2-(3,5-дифтор-фенил)-5-оксопирролидин-3 карбоновой кислоты (9 г, неочищенный материал) в виде смолы коричневого цвета.

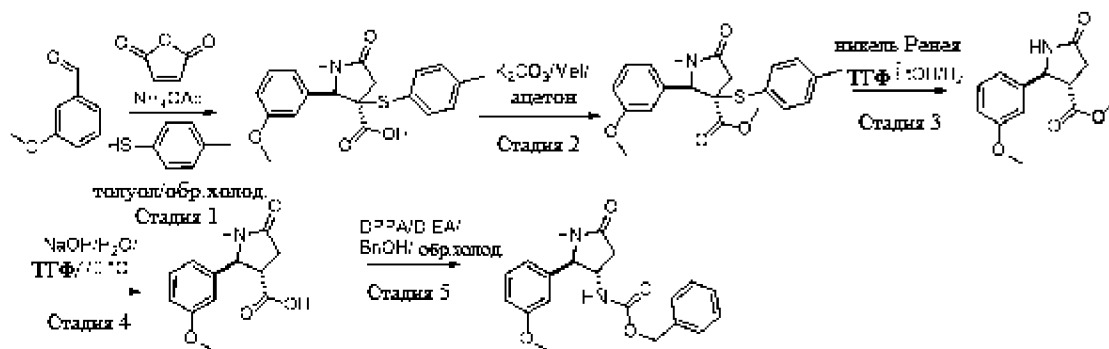
25 [0217] Стадия 4. К суспензии метилового эфира 2-(3,5-дифтор-фенил)-5-оксопирролидин-3 карбоновой кислоты (13,0 г, 0,05 моль, 1,0 экв.) в MeOH (130 мл) добавляли 2N NaOH (75 мл, 0,15 моль, 3,0 экв.) при 0°C и полученную суспензию затем перемешивали при 80°C в течение 6 часов. После завершения реакции (контроль с помощью ЖХМС) реакционную смесь концентрировали и остаток разбавляли водой и промывали этилацетатом (2 x 150 мл). Основную водную смесь подкисляли до pH 4 с 30 помощью 6N HCl. Осажденные твердые вещества фильтровали, сушили и растирали с этилацетатом и диэтиловым эфиром с получением транс-5-оксо-2-(3,5-

дифторфенил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (4,1 г) в виде твердого вещества почти белого цвета.

- [0218] Стадия 5. К перемешиваемому раствору транс-5-оксо-2-(3,5-дифторфенил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (4,6 г, 0,019 моль, 1,0 экв.) в смеси бензола (60 мл) и ТГФ (23 мл) добавляли DPPA (5,43 мл, 0,025 моль, 1,3 экв.) с последующим добавлением ДИПЭА (4,96 мл, 0,029 моль, 1,5 экв.) при температуре окружающей среды. Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов с последующим добавлением бензилового спирта (5,2 г, 0,048 моль, 2,5 экв.) и реакционную смесь нагревали до 90 °С в течение 16 часов.
- 10 После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) реакционную смесь концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силика, 100–200 меш, 10% ЭА-гексан в качестве элюента) с последующим растиранием с использованием МТВЕ с получением транс-бензил (5-оксо-2-(3,5-дифторфенил)пирролидин-3-ил)карбамата (**промежуточное соединение A15-Cbz**)
- 15 (1,2 г, 18%) в виде твердого вещества почти белого цвета.

- [0219] Стадия 6. Транс-бензил-N-(5-оксо-2-(3,5-дифторфенил)пирролидин-3-ил)карбамат (611,0 мг, 1,764 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в EtOH/EtOAc/AcOH (35 мл, 24/2/1, об./об./об.) и гидрогенизировали, используя проточный аппарат для гидрогенизации (Pd/C в качестве катализатора, давление H₂ ниже 10 бар). Входную колбу постоянно промывали смесью растворителей, описанной выше. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток очищали ионообменной хроматографией (DSC-SCX). Получали *N-транс*-(5-оксо-2-(3,5-дифторфенил)пирролидин-3-ил)амин (**промежуточное соединение A15**) с выходом 99% (370,1 мг).
- 20

[0220] Синтез бензил (*транс*-2-(3-метоксифенил)-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата (промежуточное соединение A16-Cbz).



Промежуточное соединение A16-Cbz

[0221] Стадия 1. Раствор 3-метокси-бензальдегида (100,0 г, 0,73 моль, 1,0 экв.), 4-метил-бензолтиола (91,2 г, 0,73 моль, 1,0 экв.), малеинового ангидрида (72,0 г, 0,73 моль, 1,0 экв.) и ацетата аммония (56,2 г, 0,73 моль, 1,0 экв.) в толуоле (2,5 л) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов с последующим нагреванием до 140 °С в автоклаве в течение 16 часов. После завершения реакции (контроль с помощью ЖХМС) реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(3-метоксифенил)-5-оксо-3-*n*-толилсульфанил-пирролидин-3-карбоновой кислоты (262 г, неочищенный материал) в виде смолы коричневого цвета.

[0222] Стадия 2. К суспензии 2-(3-метоксифенил)-5-оксо-3-*n*-толилсульфанил-пирролидин-3-карбоновой кислоты (262,0 г, 0,73, 1,0 экв.) в ацетоне (2,6 л) добавляли K_2CO_3 (405,7 г, 2,93 моль, 4,0 экв.) с последующим добавлением метилиодида (274,1 мл, 4,40 моль, 6,0 экв.) и полученную суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 48 часов. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силика, 100–200 меш, и 15% этилацетат/гексан в качестве элюента) с получением метилового эфира 2-(3-метоксифенил)-5-оксо-3-*n*-толилсульфанил-пирролидин-3-карбоновой кислоты (42,0 г, 15% за две стадии) в виде твердого вещества коричневого цвета.

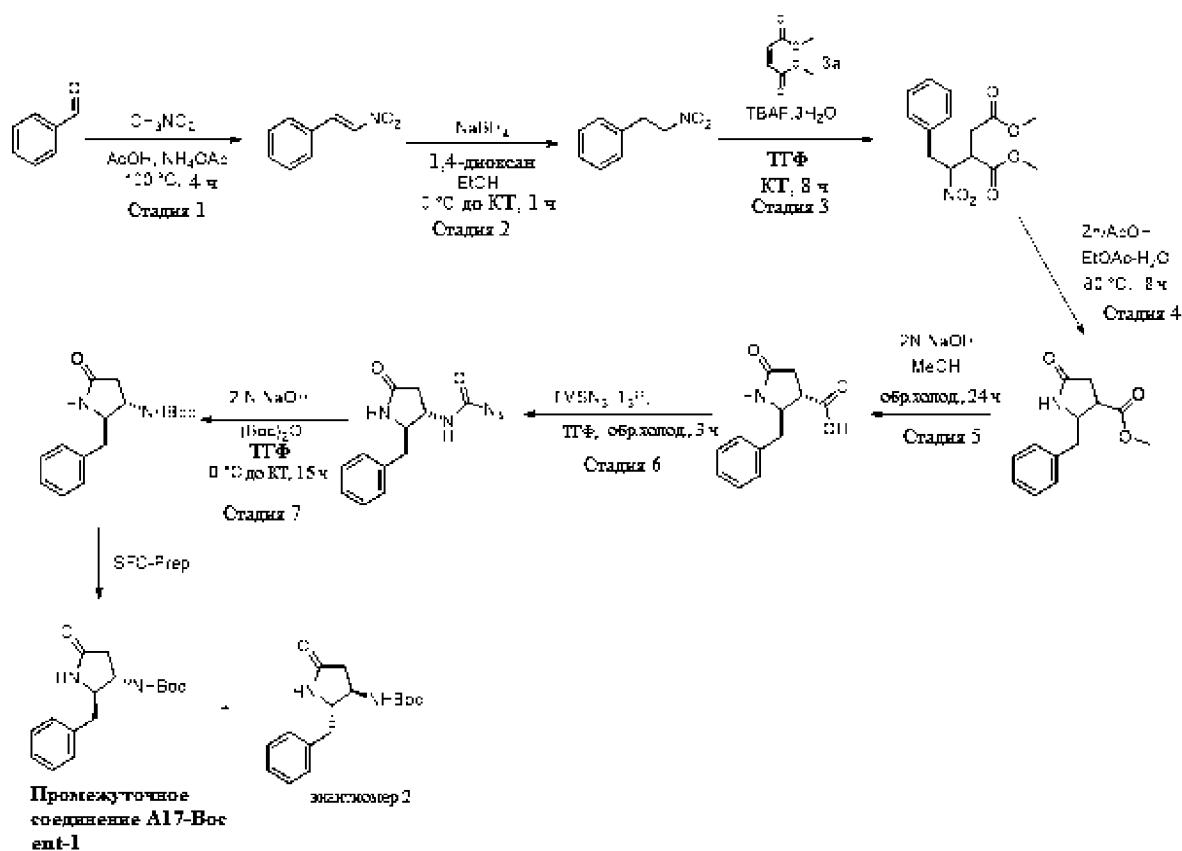
[0223] Стадия 3. К раствору метилового эфира 2-(3-метоксифенил)-5-оксо-3-*n*-толилсульфанил-пирролидин-3-карбоновой кислоты (40,0 г, 0,053 моль, 1,0 экв.) в смеси этанола:ТГФ (670 мл, 2:1) добавляли никель Ренея (40 г) и полученную

суспензию перемешивали при давлении водорода (используя водород из баллона) в течение 16 часов. После завершения реакции (контроль с помощью ЖХМС) реакционную смесь фильтровали через слой целита, а слой целита промывали этанолом (2 x 150 мл). Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением метилового эфира 2-(3-метоксифенил)-5-оксопирролидин-3 карбоновой кислоты (20,0 г, 77%) в виде смолы коричневого цвета.

[0224] Стадия 4. К суспензии метилового эфира 2-(3-метоксифенил)-5-оксопирролидин-3 карбоновой кислоты (20,0 г, 0,08 моль, 1,0 экв.) в MeOH (480 мл) добавляли 2N NaOH (240 мл) при 0 °C и полученную суспензию перемешивали при 80 °C в течение 66 часов. После завершения реакции (контроль с помощью ЖХМС) реакционную смесь концентрировали и остаток разбавляли водой и промывали этилацетатом (2 x 250 мл). Основной водный слой подкисляли до pH 4 с помощью 6N HCl. Осажденные твердые вещества фильтровали, сушили и растирали с этилацетатом и диэтиловым эфиром с получением транс-5-оксо-2-(3-метоксифенил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (9,5 г, 50%) в виде твердого вещества почти белого цвета.

[0225] Стадия 5. К перемешиваемому раствору транс-5-оксо-2-(3-метоксифенил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (8,3 г, 0,035 моль, 1,0 экв.) в смеси бензола (250 мл) и ТГФ (80 мл) добавляли DPPA (9,9 мл, 0,046 моль, 1,3 экв.) с последующим добавлением ТЭА (9,8 мл, 0,705 моль, 20,0 экв.) при температуре окружающей среды. Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов, а затем добавляли бензиловый спирт (4,8 мл, 0,046 моль, 1,3 экв.) и реакционную смесь нагревали до 90 °C в течение 16 часов. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) реакционную смесь концентрировали и неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силика, 100–200 меш, 10% ЭА-гексан в качестве элюента) с последующим растиранием, используя МТВЕ, с получением бензил (*транс*-2-(3-метоксифенил)-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата (**промежуточное соединение A16-Cbz**) (5,6 г, 46%) в виде твердого вещества почти белого цвета.

[0226] Синтез трет-бутил ((2R,3S)-2-бензил-5-окспирролидин-3-ил)карбамата
(промежуточное соединение A17-Вос ent1)



[0227] Стадия 1. Бензальдегид (150 г, 1,41 моль) добавляли к перемешиваемому раствору нитрометана (300 мл), уксусной кислоты (20 мл) и ацетата аммония (11 г, 0,14 моль) при температуре окружающей среды в атмосфере аргона. Раствор затем нагревали до 110 °C в течение 4 ч. Реакционную смесь затем охлаждали, разбавляли водой (1000 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 500 мл). Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором. Отделенный органический слой затем концентрировали с получением неочищенного продукта. Этот неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, элюент EtOAc/гексан 5:95) с получением 130 г (62%) (E)-(2-нитровинил)бензола в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. (система ТСХ: 10% этилацетат в петролейном эфире; Rf: 0,6).

[0228] Стадия 2. К перемешиваемому раствору NaBH₄ (43 г, 1,13 моль) в EtOH (300 мл) и 1,4-диоксане (1000 мл) добавляли раствор (E)-(2-нитровинил)бензола в 1,4-диоксане (1000 мл) при 0 °C. Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут. Реакционную смесь затем гасили насыщенным раствором NH₄Cl и смесь затем экстрагировали EtOAc (500 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (500 мл), сушили над безводным

Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Этот неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, элюент EtOAc/гексан 2:98) с получением 100 г (77%) (2-нитроэтил)бензола в виде жидкости коричневого цвета (система ТСХ: 5% этилацетат в петролейном эфире; Rf: 0,5).

5

[0229] Стадия 3. К перемешиваемой смеси (2-нитроэтил)бензола (140 г, 0,927 моль) и диметилмалеата (116 мл, 0,97 моль) добавляли TBAF·3H₂O (58 г, 0,185 моль) при 0 °С. Реакционную смесь затем оставляли перемешиваться при 25 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (1000 мл), промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением жидкости коричневого цвета. В результате колоночной флэш-хроматографии этого материала (элюент гексан/EtOAc 90:10) получали диметил 2-(1-нитро-2-фенилэтил)сукцинат (200 г, 73%) в виде жидкости коричневого цвета. (Система ТСХ: 30% этилацетат в петролейном эфире; Rf: 0,4).

10

[0230] Стадия 4. К перемешиваемому раствору диметил 2-(1-нитро-2-фенилэтил)сукцината (100 г, 0,33 моль) в EtOAc (2 л) добавляли уксусную кислоту (150 мл), воду (50 мл) и цинк (110 г, 1,69 моль, партиями). Реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали и фильтровали, а фильтрат разбавляли EtOAc и водой. Слои разделяли и отделенный органический слой промывали водой и насыщ. раствором NaHCO₃, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением 50 г (65%) метил 2-бензил-5-оксопирролидин-3-карбоксилата в виде жидкости коричневого цвета. (ТСХ: 50% EtOAc в петролейном эфире; Rf : 0,3).

20

[0231] Стадия 5. К перемешиваемому раствору метил 2-бензил-5-оксопирролидин-3-карбоксилата (50 г, 0,214 моль) в метаноле (500 мл) при температуре окружающей среды добавляли раствор 2 N NaOH и смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в атмосфере N₂ в течение 24 ч. Смесь затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который разбавляли водой (100 мл), подкисляли насыщ. раствором KHSO₄, а затем экстрагировали EtOAc (3 x 300 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором и концентрировали с получением 38 г (82%) транс-2-бензил-5-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты в виде жидкости коричневого цвета. (Система ТСХ: 20% MeOH/ДХМ; Rf: 0,1).

25

30

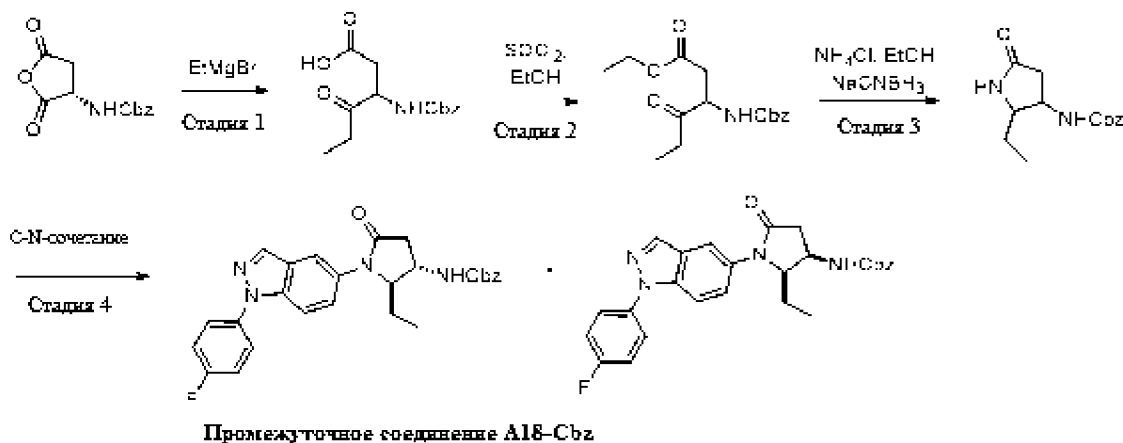
[0232] Стадия 6. К перемешиваемому раствору транс-2-бензил-5-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты (12 г, 54,79 ммоль) в ТГФ (120 мл) добавляли 50% Т₃Р (35 мл,

54,79) и ТЭА (23 мл, 164,3 ммоль) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин., после чего добавляли TMSN_3 (14,5 мл, 109,56) и полученную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Отделенный органический слой промывали солевым раствором и концентрировали с получением неочищенного продукта. Этот неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, элюент $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 2:98) с получением 3,0 г (21%) (транс-2-бензил-5-оксопирролидин-3-ил)карбамоилазида в виде твердого вещества коричневого цвета (система ТСХ: 100% ЭА; R_f : 0,5).

[0233] Стадия 7. Раствор (транс-2-бензил-5-оксопирролидин-3-ил)карбамоилазида (3,0 г, 11,58 ммоль) в ТГФ (30 мл) по каплям добавляли к 30 мл раствора 2 N NaOH при 0 °С. Полученную реакцию смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. и контролировали с помощью ТСХ перед добавлением Вос-ангидрида (6 мл) при температуре окружающей среды, перемешивание продолжали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Отделенный органический слой промывали солевым раствором и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирали с 50% EtOAc в петролейном эфире с получением 2,1 г (63%) трет-бутил (транс-2-бензил-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата в виде твердого вещества почти белого цвета, которое отделяли с помощью СФХ с получением отдельных энантиомеров.

[0234] Хиральную препаративную СФХ проводили следующим образом: колонка: Chiralpak IG (4,6x150 мм) 3 мкм, соразтворитель: метанол (40%), общий поток: 3 г/минуту, АВРР: 1500 фунтов на кв. дюйм, температура 30 °С. Время удерживания: энантиомер 1 (**промежуточное соединение A17-Вос ent1**): 1,329 минуты, энантиомер 2: 1,965 минуты.

[0235] Синтез бензилового эфира транс {1-[1-(4-фтор-фенил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-2-этил-пирролидин-3-ил}-карбаминовой кислоты (**промежуточное соединение A18-Cbz**)

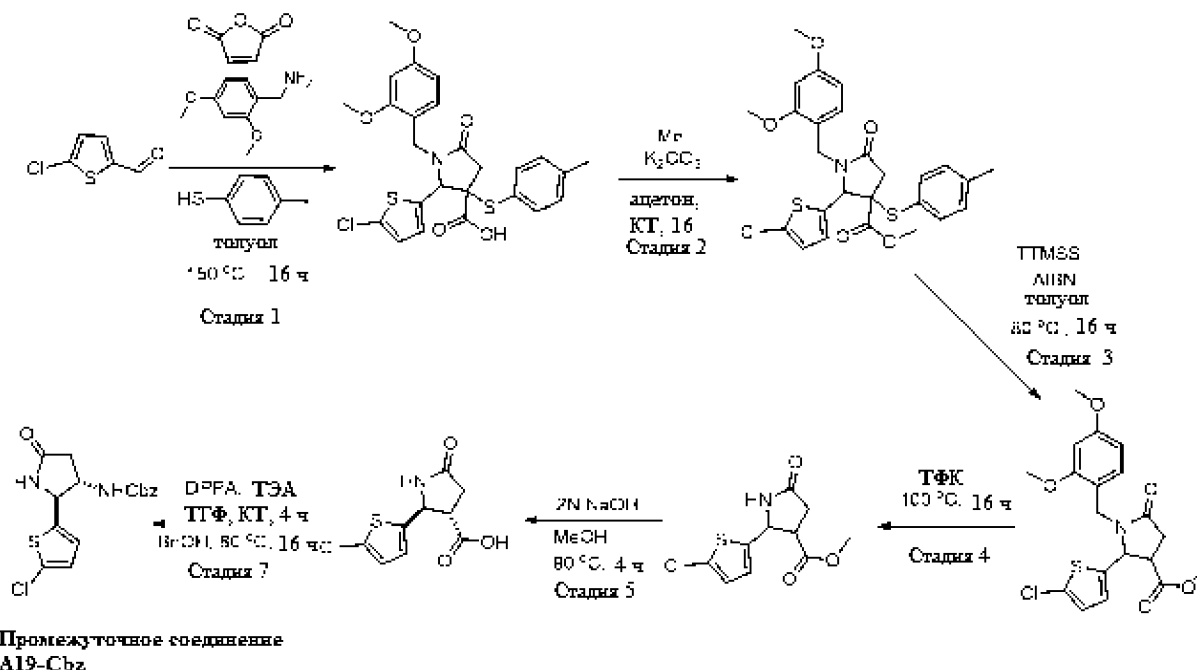


- 5 [0236] Стадия 1. Бензил N-[(3S)-2,5-диоксотетрагидрофуран-3-ил]карбамат (500,0 мг, 2,006 ммоль, 1,0 экв.) отвешивали в колбу Шленка, добавляли мешалку, колбу герметично закрывали и продували азотом. Затем добавляли ТГФ (20 мл) с последующим охлаждением реакционной смеси до $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Затем по каплям добавляли этилмагнийбромид (3,2 мл 1 М раствора в ТГФ, 1,6 экв.) в течение двух минут и смесь
- 10 перемешивали при такой температуре в течение 2 часов. Затем добавляли 7 мл 10% лимонной кислоты при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Смеси давали нагреться до температуры окружающей среды. Затем добавляли Et_2O , а также воду. Слои разделяли и водный слой экстрагировали еще два раза Et_2O . Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над MgSO_4 и растворитель удаляли при пониженном
- 15 давлении с получением бесцветного масла (638 мг, содержащего 3-(бензилоксикарбониламино)-4-оксо-гексановую кислоту и побочные продукты), которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.
- [0237] Стадия 2. 3-(бензилоксикарбониламино)-4-оксо-гексановую кислоту (638 мг из
- 20 стадии 1, использовали неочищенную со всеми нелетучими побочными продуктами) растворяли в этаноле (20 мл). Добавляли мешалку, колбу герметично закрывали перегородкой и продували азотом. Реакционную смесь охлаждали до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Затем добавляли тионилхлорид (0,14 мл, 1,9 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и неочищенный продукт затем очищали хроматографией на силикагеле с
- 25 получением 438,1 мг прозрачного масла, содержащего этил 3-

(((бензилокси)карбонил)амино)-4-оксогексаноат. Желаемое соединение сопровождается неотделимым побочным продуктом.

- [0238] Стадия 3. Цианоборогидрид натрия (53,8 мг, 0,855 ммоль, 0,6 экв.) и ацетат аммония (1099,0 мг, 14,250 ммоль, 10,0 экв.) отвешивали в колбу, добавляли мешалку, колбу герметично закрывали и продували азотом. Затем добавляли этил-3-(бензилоксикарбониламино)-4-оксо-гексаноат (438 мг из стадии 2, использовали неочищенным со всеми нелетучими побочными продуктами) в этаноле (5,0 мл) и смесь нагревали до 50 °С в течение одного часа. Растворитель затем удаляли, а остаток растворяли в EtOAc и воде. Слои отделяли, а водную фазу экстрагировали еще два раза EtOAc. Объединенные органические слои затем сушили над MgSO₄, растворитель удаляли, а неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле с получением 125,0 мг (33%) бензил (2-этил-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата.
- [0239] Стадия 4. Бензил N-(2-этил-5-оксопирролидин-3-ил)карбамат (285,0 мг, 1,087 ммоль, 1,0 экв.), 1-(4-фторфенил)-5-иод-индазол (404,1 мг, 1,120 ммоль, 1,1 экв.), K₃PO₄ (461,2 мг, 2,173 ммоль, 2,0 экв.) и иодид меди (165,5 мг, 0,869 ммоль, 0,8 экв.) отвешивали в микроволновой флакон. Добавляли мешалку, флакон герметично закрывали и продували азотом. Затем добавляли 1,4-диоксан (10,8 мл) и *транс*-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (0,108 ммоль, 15,4 мг, 0,1 экв.) и смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь затем охлаждали до температуры окружающей среды, добавляли насыщ. раствор NaHCO₃ и ДХМ и смесь фильтровали через гидрофобную фритту. Органический растворитель затем удаляли при пониженном давлении, а неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле с получением 160,0 мг (31%) бензилового эфира *транс*-{1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-2-этил-пирролидин-3-ил}-карбаминовой кислоты и 70,0 мг (14%) бензилового эфира *цис*-{1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-2-этил-пирролидин-3-ил}-карбаминовой кислоты.

[0240] Синтез бензил (транс-2-(5-хлортиофен-2-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата (промежуточное соединение A19-Cbz).



[0241] Стадия 1. К суспензии 5-хлортиофен-2-карбальдегида (60 г, 409,30 ммоль), *p*-тиокрезола (50,7 г, 409,30 ммоль) и малеинового ангидрида (40,13 г, 409,30 ммоль) в толуоле (1 л) добавляли (2,4-диметоксифенил)метан-амин (68,81 г, 409,30 ммоль) при температуре окружающей среды. Полученную смесь кипятили с обратным холодильником с использованием ловушки Дина-Старка в течение 16 ч., а затем концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100–200 меш), используя 50% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента, с получением 110 г (52%) 2-(5-хлортиофен-2-ил)-1-(2,4-диметоксибензил)-5-оксо-3-(*p*-толилтио)пирролидин-3-карбоновой кислоты в виде твердого вещества коричневого цвета (система ТСХ: EtOAc/ петролейный эфир (3:7), R_f : 0,1).

[0242] Стадия 2. К суспензии 2-(5-хлортиофен-2-ил)-1-(2,4-диметоксибензил)-5-оксо-3-(*p*-толилтио)пирролидин-3-карбоновой кислоты (95 г, 183,7 ммоль) и K_2CO_3 (101,4 г, 735 ммоль) в ацетоне (1,2 л) добавляли метилиодид (47,4 мл, 735 ммоль) при 0 °C. Полученную смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 16 ч., затем фильтровали, а фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100–200 меш), используя 5–10% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента, с получением 79 г (81%) метил 2-(5-хлортиофен-2-ил)-1-(2,4-диметоксибензил)-5-оксо-3-(*p*-толилтио)пирролидин-3-

карбоксилата в виде бесцветной вязкой жидкости (система ТСХ: EtOAc/петролейный эфир (3: 7), R_f : 0,44).

5 [0243] Стадия 3. К раствору метил 2-(5-хлортиофен-2-ил)-1-(2,4-диметоксибензил)-5-оксо-3-(п-толилтио)пирролидин-3-карбоксилата (33 г, 62,14 ммоль) в толуоле (700 мл) добавляли AIBN (5,09 г, 31,07 ммоль) и тристриметилсилилсилан (30,9 г, 124,29 ммоль). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч., а затем концентрировали. Неочищенный продукт растирали с петролейным эфиром; полученное твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме с получением 20 г (80%) метил 2-(5-хлортиофен-2-ил)-1-(2,4-диметоксибензил)-5-оксопирролидин-3-карбоксилата в виде твердого вещества почти белого цвета (система ТСХ: EtOAc/петролейный эфир (5:5), R_f : 0,5).

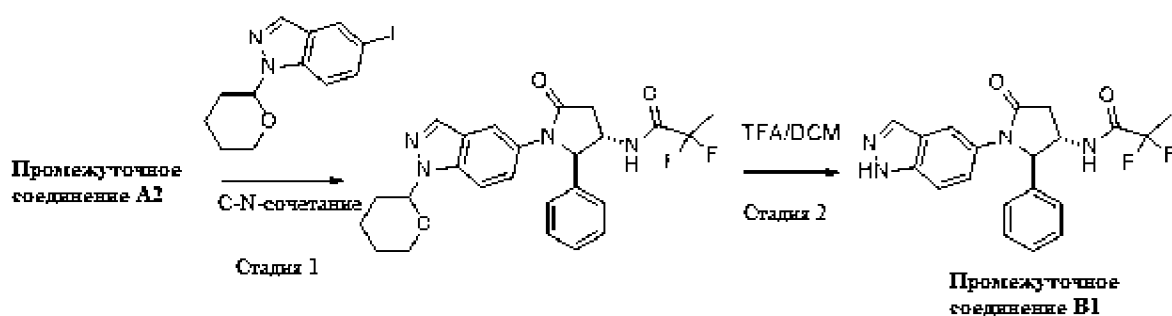
10 [0244] Стадия 4. Раствор метил 2-(5-хлортиофен-2-ил)-1-(2,4-диметоксибензил)-5-оксопирролидин-3-карбоксилата (10 г, 24,44 ммоль) в ТФК (100 мл) перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. Реакционную массу концентрировали. Остаток подщелачивали насыщ. NaHCO_3 до pH 8 и экстрагировали EtOAc (2 × 500 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (500 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток растирали с н-пентаном с получением 5 г неочищенного продукта метил 2-(5-хлортиофен-2-ил)-5-оксопирролидин-3-карбоксилата в виде твердого вещества почти белого цвета (система ТСХ: EtOAc/петролейный эфир (5: 5), R_f : 0,5).

20 [0245] Стадия 5. Смесь метил 2-(5-хлортиофен-2-ил)-5-оксопирролидин-3-карбоксилата (5 г, 19,3 ммоль) и 2 N NaOH (15 мл) в метаноле (100 мл) перемешивали при 80 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь затем концентрировали и растирали с диэтиловым эфиром дважды. Остаток растворяли в холодной воде (100 мл) и подкисляли 6 N HCl до pH 2 с последующей экстракцией EtOAc (2 × 500 мл). Объединенные органические слои затем сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением 3,7 г (78%) *транс*-5-оксо-2-(5-хлортиофен-2-ил)пирролидин-3-карбоновой кислоты в виде твердого вещества (система ТСХ: EtOAc/петролейный эфир (6:4), R_f : 0,1).

30 [0246] Стадия 6. К раствору *транс*-5-оксо-2-(5-хлортиофен-2-ил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (12 г, 48,97 ммоль) в бензоле-ТГФ (240 мл и 120 мл) добавляли DPPA (13,6 мл, 63,66 ммоль) и триэтиламин (8,8 мл, 63,66 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч., после чего добавляли бензиловый спирт (6,6 мл, 63,66 ммоль). Полученную смесь затем нагревали до 80 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей

среды, разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 500 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100–200 меш), используя 40–50% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента, с получением 6,3 г (36%) бензил
5 (*транс*-2-(5-хлортиофен-2-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата в виде твердого вещества почти белого цвета (система ТСХ: EtOAc/петролейный эфир (6: 4), R_f: 0,4).

[0247] Синтез *транс*-N-(1-(1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)-2,2-дифторпропанамид (**промежуточное соединение В1**)



10

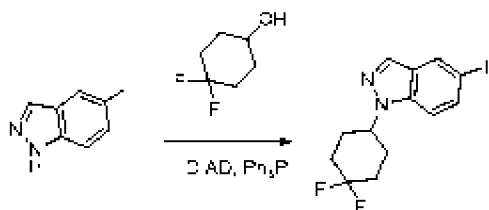
[0248] Стадия 1. Перемешиваемый раствор **промежуточного соединения А2** (1,2 г, 4,477 ммоль, 1,0 экв.), 5-йод-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазола (1,8 г, 5,373 ммоль, 1,2 экв.) и K₃PO₄ (1,9 г, 8,955 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл) дегазировали аргоном в течение 30 мин. Затем добавляли *транс*-N,N'-
15 диметилциклогексан-1,2-диамин (0,3 г, 1,791 ммоль, 0,4 экв.) и CuI (0,2 г, 0,985 ммоль, 0,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 90 °С в герметично закрытой пробирке. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 5% MeOH в ДХМ, R_f-0,5) реакционную смесь фильтровали через слой целита, а слой целита 2-3 раза промывали 1,4-диоксаном. Объединенные органические слои концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, 230–400 меш; от 0% до 2% MeOH в ДХМ) с получением
20 желаемого *транс*-2,2-дифтор-N-(5-оксо-2-фенил-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-5-ил)пирролидин-3-ил)пропанамид (1,5 г, 72%).

[0249] Стадия 2. К перемешиваемому раствору *транс*-2,2-дифтор-N-(5-оксо-2-фенил-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-5-ил)пирролидин-3-ил)пропанамид (1,5 г, 3,20 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли ТФК (15 мл) при 0 °С и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при температуре окружающей среды. После

25

завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 5% MeOH в ДХМ, Rf-0,3) реакционную смесь концентрировали и подщелачивали раствором NaHCO_3 . Водную фазу экстрагировали ДХМ (3x100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением транс-N-(1-(1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)-2,2-дифторпропанамида (1,1 г, 89%) в виде твердого вещества.

[0250] Синтез 1-(4,4-дифторциклогексил)-5-иод-1H-индазола (**промежуточное соединение С1**)



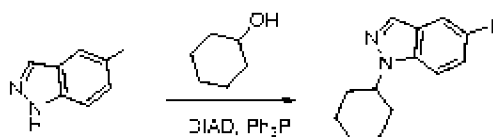
Промежуточное соединение С1

10 [0251] К перемешиваемому раствору 5-иод-1H-индазола (1,00 г, 4,09 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли ДИАД (1,2 мл, 6,15 ммоль, 1,5 экв.) и Ph_3P (1,60 г, 6,15 ммоль, 1,5 экв.) при 0 °С. Затем добавляли 4,4-дифтор-циклогексанол (0,84 г, 6,15 ммоль, 1,5 экв.) при 0 °С и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. в следующем. После завершения реакции (контроль с помощью

15 ТСХ, система ТСХ 20% EtOAc в гексане, Rf-0,3) реакционную смесь разбавляли EtOAc (35 мл), промывали ледяной водой (3x25 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде смеси региоизомеров, который очищали и отделяли колоночной хроматографией (силикагель, 230–400 меш; 0–20% EtOAc в гексане) с получением 1-(4,4-дифторциклогексил)-5-иод-

20 1H-индазола (0,10 г, 7%).

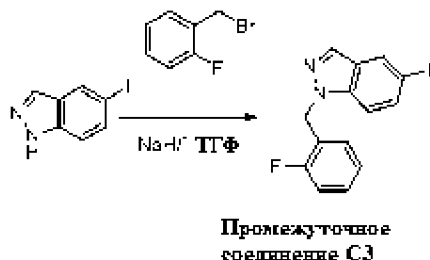
[0252] Синтез 1-циклогексил-5-иод-1H-индазола (**промежуточное соединение С2**)



Промежуточное соединение С2

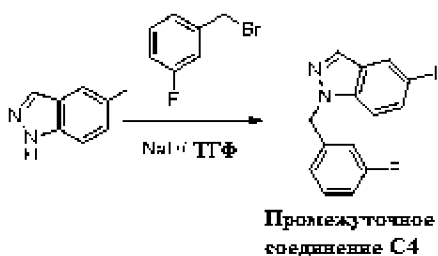
[0253] Начиная с циклогексанола, **промежуточное соединение С2** синтезировали по аналогии с методом синтеза, описанным для промежуточного соединения С1.

[0254] Синтез 1-(2-фторбензил)-5-иод-1Н-индазола (**промежуточное соединение С3**)



5 [0255] К перемешиваемому раствору 5-иод-1Н-индазола (1,00 г, 4,099 ммоль, 1,0 экв.) в
ТГФ (10 мл) добавляли NaH (0,24 г, 4,917 ммоль, 1,2 экв.) при 0 °С в атмосфере N₂.
Через 10 мин добавляли 1-(бромметил)-2-фторбензол (0,93 г, 4,917 ммоль, 1,2 экв.) при
температуре окружающей среды. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при
температуре окружающей среды. После завершения реакции (контроль с помощью
10 ТСХ, 20% EtOAc в гексане, Rf-0,6) реакционную смесь гасили ледяной водой (20 мл) и
экстрагировали EtOAc (3x20 мл), сушили над Na₂SO₄, а затем концентрировали при
пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией
(используя 230–400 силикагель) для разделения двух изомеров. Основным изомером
был желаемый 1-(2-фторбензил)-5-иод-1Н-индазол, что было подтверждено с помощью
15 ¹H-ЯМР с получением **промежуточного соединения С3** (0,57 г, 40%).

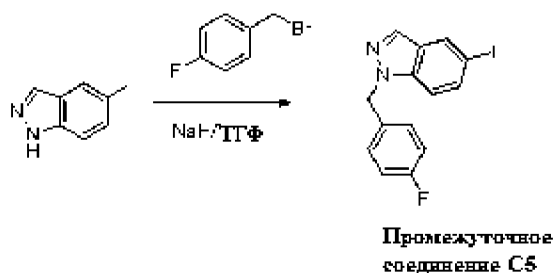
[0256] Синтез 1-(3-фторбензил)-5-иод-1Н-индазола (**промежуточное соединение С4**)



[0257] К перемешиваемому раствору 5-иод-1Н-индазола (1,00 г, 4,099 ммоль, 1,0 экв.) в
ТГФ (20 мл) добавляли NaH (0,24 г, 4,917 ммоль, 1,2 экв.) при 0 °С в атмосфере N₂.
20 Через 10 мин добавляли 1-(бромметил)-3-фторбензол (0,93 г, 4,917 ммоль, 1,2 экв.).
Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при температуре окружающей среды.
После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, 20% EtOAc в гексане, Rf-0,6)
реакционную смесь гасили ледяной водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3x20 мл),

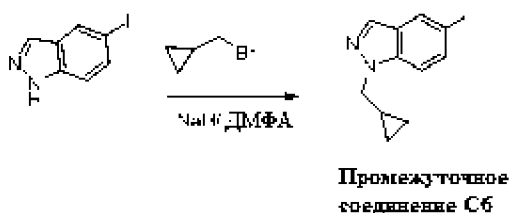
сушили над Na_2SO_4 , а затем концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (используя 230–400 силикагель) для разделения двух изомеров. Основным изомером был желаемый 1-(3-фторбензил)-5-иод-1H-индазол, что было подтверждено с помощью ^1H -ЯМР с получением **промежуточного соединения С4** (0,61 г, 42%).

[0258] Синтез 1-(4-фторбензил)-5-иод-1H-индазола (**промежуточное соединение С5**)



[0259] К перемешиваемому раствору 5-иод-1H-индазола (1,00 г, 4,099 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли NaH (0,24 г, 4,9174 ммоль, 1,2 экв.) при 0 °С в атмосфере N_2 . Через 10 мин добавляли 1-(бромметил)-4-фторбензол (0,93 г, 4,917 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при температуре окружающей среды. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, 20% EtOAc в гексане, Rf-0,6) реакционную смесь гасили ледяной водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3x20 мл), сушили над Na_2SO_4 , а затем концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (используя 230–400 силикагель) для разделения двух изомеров. Основным изомером был желаемый 1-(4-фторбензил)-5-иод-1H-индазол, что было подтверждено с помощью ^1H -ЯМР с получением **промежуточного соединения С5** (0,54 г, 37%).

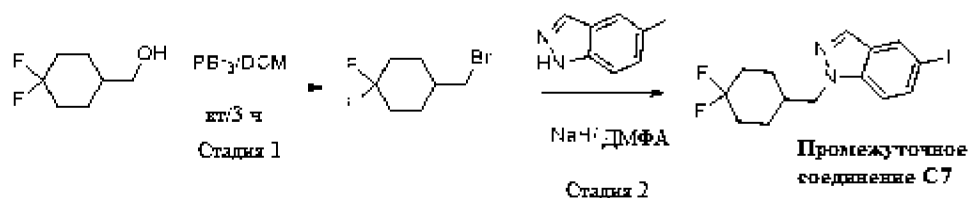
[0260] Синтез 1-(циклопропилметил)-5-иод-1H-индазола (**промежуточное соединение С6**)



[0261] К ледяному перемешиваемому раствору 5-иод-1H-индазола (1,00 г, 4,09 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (20 мл) добавляли NaH (0,23 г, 4,91 ммоль, 1,2 экв., 50% по мас.) и

реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Бромметилциклопропан (0,43 мл, 4,50 ммоль, 1,1 экв.) растворяли в ДМФА (10 мл), а затем по каплям добавляли при 0 °С. Реакционную смесь затем нагревали до 100 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь затем разбавляли EtOAc и промывали водой. Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, 100–200 меш; 50% EtOAc/гексан; значение R_f 0,5) для разделения двух изомеров. Основным изомером был желаемый 1-(циклопропилметил)-5-иод-1H-индазол, что было подтверждено с помощью ^1H -ЯМР с получением **промежуточного соединения С6** (0,60 г, 50%).

10 [0262] Синтез 1-((4,4-дифторциклогексил)метил)-5-иод-1H-индазола (**промежуточное соединение С7**)



15 [0263] Стадия 1. К перемешиваемому раствору (4,4-дифторциклогексил)метанола (2,00 г, 14,372 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли PBr_3 (1,63 мл, 17,247 ммоль, 1,2 экв.) при 0 °С и реакционную смесь затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 5% MeOH в ДХМ, R_f -0,3) реакционную смесь гасили раствором NaHCO_3 (150 мл), экстрагировали ДХМ (3x150 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением 4-(бромметил)-1,1-дифторциклогексана (2,80 г, 96%).

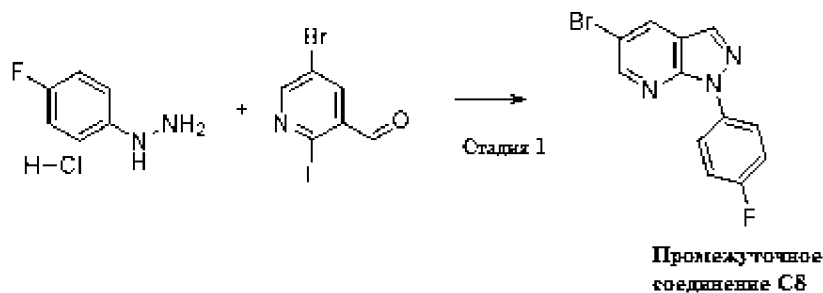
20 [0264] Стадия 2. К перемешиваемому раствору 5-иод-1H-индазола (0,83 г, 5,396 ммоль, 0,8 экв.) в ДМФА (15 мл) добавляли NaH (0,25 мг, 3,396 ммоль, 1,2 экв., 50% по мас.) при 0 °С с последующим добавлением 4-(бромметил)-1,1-дифторциклогексана (0,90 г, 4,245 ммоль, 1,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. После завершения реакции (контроль с помощью

25 ТСХ, система ТСХ 5% MeOH/ДХМ, R_f -0,4) реакционную смесь гасили ледяной водой (50 мл), экстрагировали EtOAc (3x50 мл), промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , а затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, 230–400 меш; 0–3% MeOH-ДХМ) для разделения двух изомеров. Основным изомером

был желаемый 1-((4,4-дифторциклогексил)метил)-5-иод-1H-индазол, что было подтверждено с помощью ^1H -ЯМР с получением **промежуточного соединения С7** (0,54 г, 32%).

5

[0265] Синтез 5-бром-1-(4-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина (**промежуточное соединение С8**).

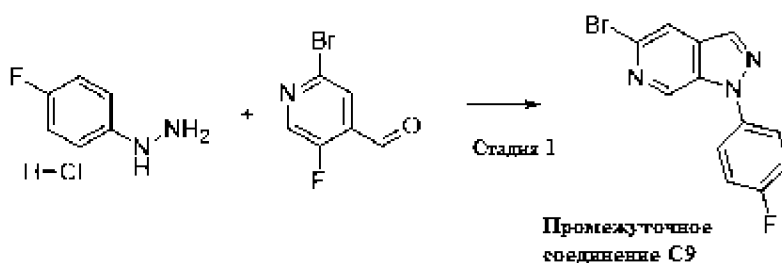


10

[0266] Стадия 1. Смесь 5-бром-2-фтор-пиридин-3-карбальдегида (200,0 мг, 0,980 ммоль, 1,0 экв.) и (4-фторфенил)гидразина гидрохлорида (159,4 мг, 0,980 ммоль, 1,0 экв.) в NMP (3,0 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение двух часов, после чего добавляли карбонат цезия (958,3 мг, 2,941 ммоль, 3,0 экв.) и смесь нагревали до 115 °С в течение 1 часа. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли водой/EtOAc. Слои отделяли, а водный слой экстрагировали еще два раза EtOAc. Объединенные органические слои затем промывали солевым раствором и сушили над MgSO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток очищали, используя хроматографию на силикагеле, с получением 184,4 мг (64%) 5-бром-1-(4-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина.

15

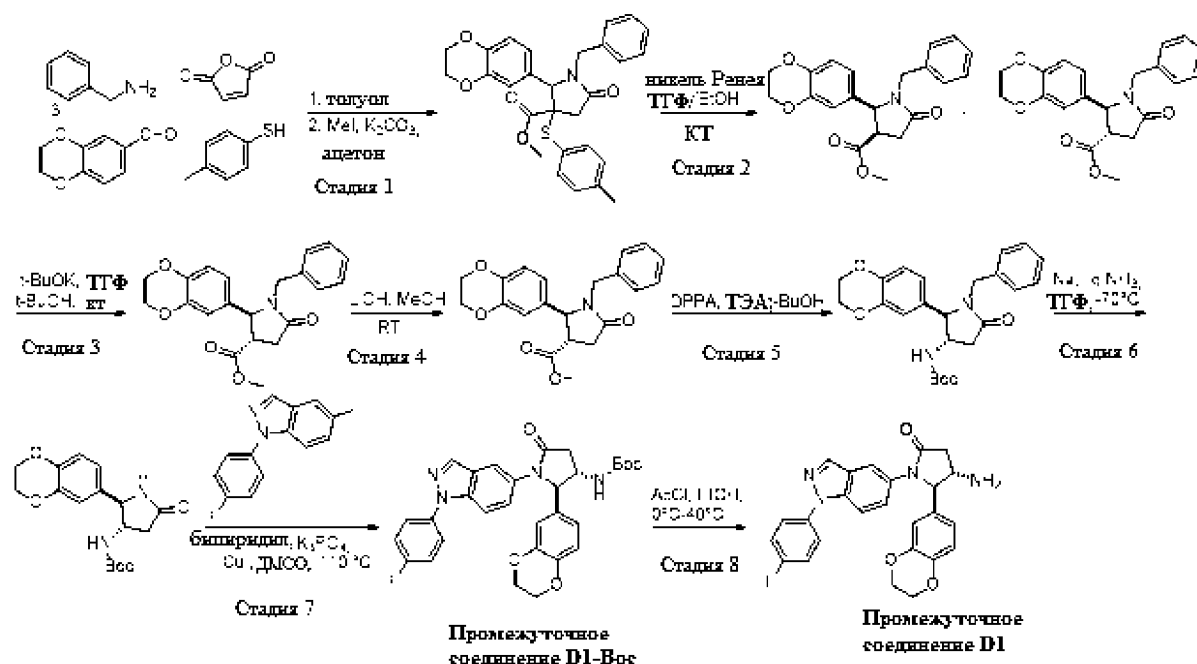
[0267] Синтез 5-бром-1-(4-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридина (**промежуточное соединение С9**).



20

[0268] 5-бром-1-(4-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин получали по аналогии с 5-бром-1-(4-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридином, используя 2-бром-5-фторизоникотинальдегид вместо 5-бром-2-фтор-пиридин-3-карбальдегида. Выход: 47%

[0269] Синтез (транс)-4-амино-5-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)пирролидин-2-она (промежуточное соединение D1)



- 5 [0270] Стадия 1. К перемешиваемому раствору фуран-2,5-диона (2,98 г, 30,46 ммоль, 1,0 экв.), 4-метилбензолтиола (3,78 г, 30,46 ммоль, 1,0 экв.) и 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-карбальдегида (5,00 г, 30,46 ммоль, 1,0 экв.) в сухом толуоле (100 мл) добавляли бензиламин (3,25 г, 30,46 ммоль, 1,0 экв.) при температуре окружающей среды в атмосфере N₂ и реакционную смесь перемешивали при 111 °С в
- 10 течение 24 часов. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) растворитель удаляли *в вакууме*, а остаток растворяли в ацетоне (100 мл) с последующим добавлением K₂CO₃ (16,81 г, 121,83 ммоль, 4,0 экв.) и метилиодида (17,29 г, 121,83 ммоль, 4,0 экв.) при 0 °С. Реакционную смесь медленно нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение ночи. После удаления
- 15 растворителя при пониженном давлении добавляли воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 10–50% EtOAc в гексане) с получением метил
- 20 1-бензил-2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-оксо-3-(п-толилтио)пирролидин-3-карбоксилата в виде жидкости бледно-желтого цвета (3,0 г, 21%).

[0271] Стадия 2. К перемешиваемому раствору метил 1-бензил-2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-оксо-3-(п-толилтио)пирролидин-3-карбоксилата (7,0 г, 14,31 ммоль, 1,0 экв.) в 1:2 смеси ТГФ:EtOH (656 мл) добавляли никель Ренея (49,0 г) при комнатной температуре в атмосфере N₂ и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 48 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит, и растворитель удаляли *в вакууме*. Реакционную смесь затем разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта в виде рацемической смеси метил -1-бензил-2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-оксопирролидин-3-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета (5,0 г, 53%).

[0272] Стадия 3. К перемешиваемому раствору метил -1-бензил-2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-оксопирролидин-3-карбоксилата (12,0 г, 32,66 ммоль, 1,0 экв.) в 1:1 смеси трет-бутилового спирта ТГФ (1,2 л) добавляли KOtBu (1,1 г, 10,19 ммоль, 0,3 экв.) при комнатной температуре в атмосфере N₂ и реакционную смесь затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Растворитель затем удаляли *в вакууме*, а неочищенный продукт использовали на следующей стадии без очистки. (Выход: 12 г неочищенного материала).

[0273] Стадия 4. К перемешиваемому раствору метил транс-5-оксо-2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)пирролидин-3-карбоксилата (5,0 г, 8,98 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (50 мл) добавляли 1M LiOH (15,71 мл, 15,72 ммоль, 1,75 экв.) при комнатной температуре в атмосфере N₂ и реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) растворитель удаляли *в вакууме*. Реакционную смесь охлаждали до 0 °C и разбавляли водой. Корректировка pH до 4 с помощью 1N HCl привела к медленному выпадению в осадок твердого вещества. Этот осадок фильтровали и сушили *в вакууме* с получением транс-5-оксо-2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)пирролидин-3-карбоновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета (3,3 г).

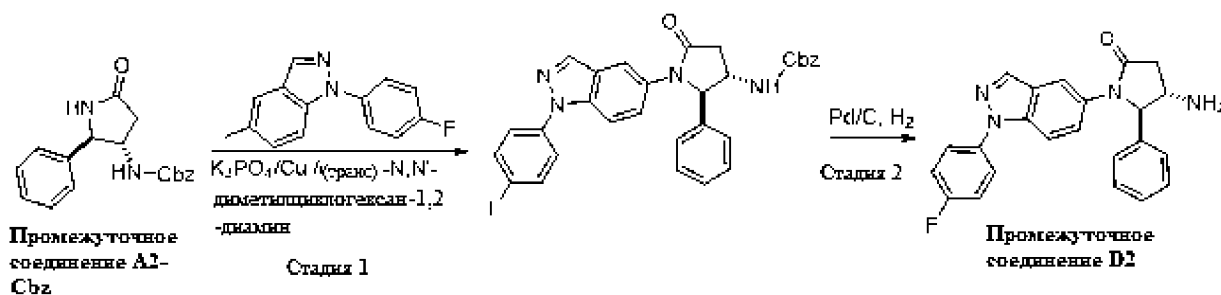
[0274] Стадия 5. К перемешиваемому раствору транс-5-оксо-2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (8,0 г, 22,64 ммоль, 1,0 экв.) в трет-БуОН (50,3 г, 679,17 ммоль, 30,0 экв.) добавляли ТЭА (2,7 г, 27,17 ммоль, 1,2 экв.) и DPPA (7,5 г, 27,17 ммоль, 1,2 экв.) при 0 °C в атмосфере N₂ и затем реакционную смесь перемешивали при 82 °C в течение 1 часа с

- последующим нагреванием до 100 °С в течение 5 часов. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ и после завершения растворитель удаляли *в вакууме*. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли насыщенным NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой и
- 5 солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 10–40% EtOAc в гексане) с получением трет-бутил ((транс)-1-бензил-2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата в виде твердого вещества белого цвета. (6,0 г, 63%).
- 10 [0275] Стадия 6. В круглодонной колбе, содержащей трет-бутил ((транс)-1-бензил-2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)карбамат (2,0 г, 4,71 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ТГФ (81,4 мл), конденсировали безводный аммиак при –70 °С, к реакционной смеси добавляли натрий (2 г). Перемешивание продолжали при той же температуре в течение 30 минут. При –70 °С в виде твердого вещества добавляли
- 15 NH₄Cl к реакционной смеси, которую затем медленно нагревали до 0 °С. Остаток обрабатывали насыщенным раствором NH₄Cl, нагревали до комнатной температуры и экстрагировали дихлорметаном (3x30 мл). Органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0–70% EtOAc в гексане) с
- 20 получением трет-бутил ((транс)-2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата в виде твердого вещества белого цвета (0,65 г, 41%).
- [0276] Стадия 7. В герметично закрытый флакон, содержащий трет-бутил ((транс)-2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)карбамат (100 мг, 0,30 ммоль, 1,00 экв.), 2,2'-бипиридил (33 мг, 0,21 ммоль, 0,70 экв.) и фосфат калия
- 25 (130 мг, 0,60 ммоль, 2,00 экв.) добавляли диметилсульфоксид (2,1 мл) и 1-(4-фторфенил)-5-иод-индазол (150 мг, 0,45 ммоль, 1,50 экв.) и смесь дегазировали в атмосфере азота. Через около 2 мин. добавляли иодид меди (I) (2,3 мг, 0,01 ммоль, 0,04 экв.) и герметично закрытый флакон дегазировали еще раз. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 110 °С. Затем добавляли ДХМ и насыщенный
- 30 раствор бикарбоната натрия, фазы разделяли с помощью гидрофобной фритты, а органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией, а затем препаративной ВЭЖХ с получением

трет-бутил ((транс)-1-(1-(4-фторфенил)-1Н-индазол-5-ил)-2-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата (22 мг, 13%).

[0277] Стадия 8. Раствор трет-бутил ((транс)-1-(1-(4-фторфенил)-1Н-индазол-5-ил)-2-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата (21 мг, 0,039 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (0,45 мл) охлаждали до 0 °С и по каплям добавляли ацетилхлорид (0,014 мл, 0,193 ммоль, 5,0 экв.). Затем ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 3 часов. Затем смеси давали остыть до температуры окружающей среды и перемешивали в течение ночи. Растворитель затем удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного (транс)-4-амино-5-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-1-(1-(4-фторфенил)-1Н-индазол-5-ил)пирролидин-2-она (**промежуточное соединение D1**, 15,0 мг, 81%).

[0278] Синтез (транс)-4-амино-1-[1-(4-фтор-фенил)-1Н-индазол-5-ил]-5-фенилпирролидин-2-она (**промежуточное соединение D2**).



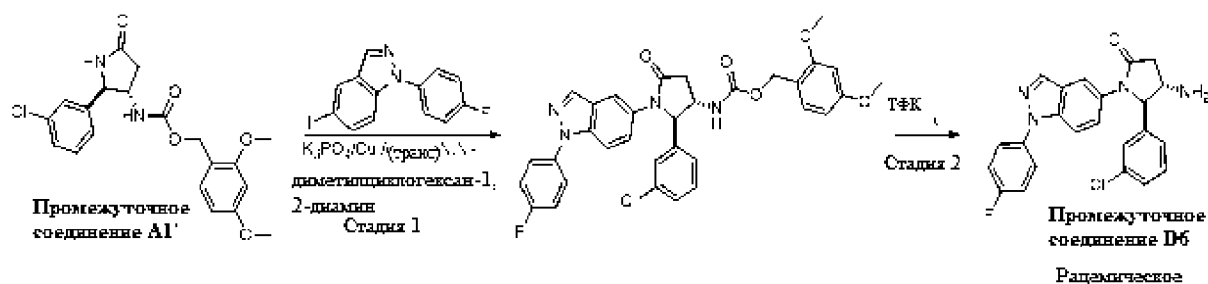
[0279] Стадия 1. К перемешиваемому раствору бензил N-[(транс)-2-фенил-5-оксопирролидин-3-ил]карбамата (**промежуточное соединение A2-Cbz**) (1,0 г, 3,22 ммоль, 1,0 экв.) и 1-(4-фтор-фенил)-5-йод-1Н-индазола (1,1 г, 3,22 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (80 мл) в герметично закрытой пробирке добавляли фосфат калия (1,4 г, 6,44 ммоль, 2,0 экв.) с последующим добавлением транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (1,02 мл, 0,644 ммоль, 0,2 экв.). Реакционную смесь дегазировали в атмосфере аргона в течение 30 минут. Добавляли CuI (61,3 мг, 0,322 ммоль, 0,1 экв.) и реакционную смесь нагревали до 90 °С в течение 16 часов (контроль с помощью ЖХМС). Реакционную смесь фильтровали через слой целита, а слой целита промывали этилацетатом (500 мл), объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией (100–200 силикагель, 30–40% этилацетат-гексан в качестве элюента) с получением бензилового эфира транс {1-[1-(4-

фтор-фенил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил}-карбаминовой кислоты (0,70 г, 42%)

[0280] Стадия 2. К перемешиваемому раствору бензилового эфира *транс* {1-[1-(4-фтор-фенил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил}-карбаминовой кислоты (18,0 г, 34,58 ммоль) в ТГФ (800 мл) добавляли 10% Pd/C (50% влаги, 40 г) и реакцию смесь затем перемешивали в атмосфере H₂ из баллона до завершения (контроль с помощью ТСХ). Реакционную смесь фильтровали через слой целита, а слой целита промывали ТГФ. Фильтрат концентрировали и растирали с ДХМ-пентаном с получением *транс* 4-амино-1-[1-(4-фтор-фенил)-1H-индазол-5-ил]-5-фенилпирролидин-2-она в виде твердого вещества почти серого цвета (10,8 г, 81%).

[0281] Рацемическое **промежуточное соединение D2** можно отделить с помощью хиральной ВЭЖХ, используя следующие условия: колонка: CHIRALPAK AD-H (4,6 x 2500) мм, подвижная фаза: MeOH (100%), температура: 40 °C. Используя такие условия, можно получить **промежуточное соединение D2-ent1** (время удерживания: 6,15 минуты) и **промежуточное соединение D2-ent2** (время удерживания: 9,31 минуты).

[0282] Синтез (*транс*)-4-амино-5-(3-хлорфенил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)пирролидин-2-она (**промежуточное соединение D6**)

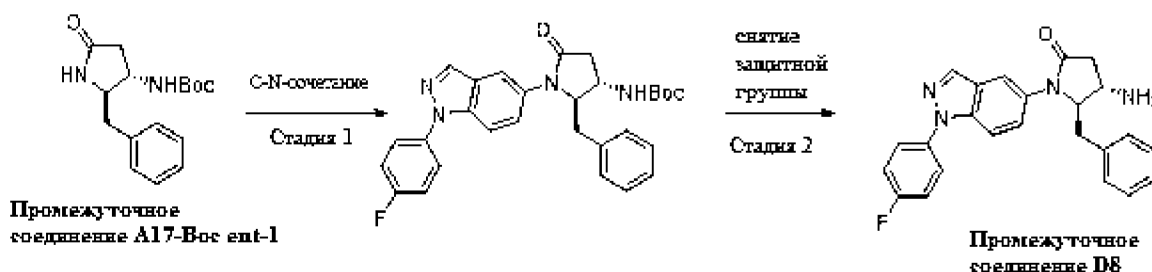


[0283] Стадия 1. (2,4-диметоксифенил)метил N-[(*транс*)-2-(3-хлорфенил)-5-оксопирролидин-3-ил]карбамат (**промежуточное соединение A1'**, 500 мг, 1,235 ммоль, 1,00 экв.), 1-(4-фторфенил)-5-иод-индазол (438 мг, 1,297 ммоль, 1,05 экв.), фосфат калия (524 мг, 2,470 ммоль, 2,00 экв.) и CuI (12 мг, 0,062 ммоль 0,05 экв.) отвешивали во флакон. Реакционную смесь затем дегазировали в атмосфере азота. Затем добавляли 1,4-диоксан (5 мл) и *транс*-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (14 мг, 0,124 ммоль, 0,1 экв.) и реакцию смесь нагревали до 115 °C в течение ночи. Реакционную смесь

фильтровали через слой целита, а слой целита промывали ДХМ и объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, сHex/EtOAc) с получением 2,4-
 5 (3-хлорфенил)пирролидин-3-ил}-карбаминовой кислоты (590 мг, 78%).

[0284] Стадия 2. Раствор 2,4-диметоксибензилового эфира транс {1-[1-(4-фтор-фенил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-2-
 1H-индазол-5-ил]-5-оксо-2-(3-хлорфенил)пирролидин-3-ил}-карбаминовой кислоты
 (590 мг, 0,959 ммоль, 1,0 экв.) перемешивали при температуре окружающей среды. После завершения реакции (контроль с помощью ЖХМС) реакционную смесь
 10 охлаждали до 0 °С и гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия. Экстракция ДХМ затем сопровождалась промыванием объединенных органических слоев насыщенным раствором бикарбоната натрия и сушкой над сульфатом магния. После фильтрации раствор концентрировали при пониженном давлении с получением
 15 (*транс*)-4-амино-5-(3-хлорфенил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)пирролидин-2-она (**промежуточное соединение D6**, 338 мг, 84%).

[0285] Синтез (4S,5R)-4-амино-5-бензил-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)пирролидин-2-она (**промежуточное соединение D8**).

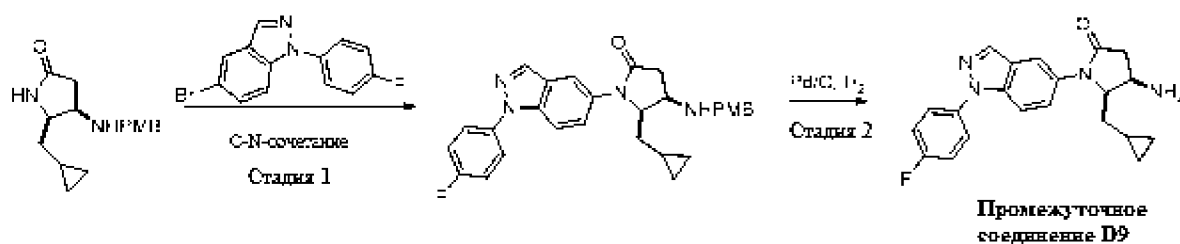


[0286] Стадия 1. Трет-бутил ((2R,3S)-2-бензил-5-оксопирролидин-3-ил)карбамат
 20 (300 мг, 1,033 ммоль, 1,0 экв.), 1-(4-фторфенил)-5-иод-индазол (366,8 мг, 1,085 ммоль, 1,05 экв.), K₃PO₄ (438,6 мг, 2,066 ммоль, 2,0 экв.), иодид меди (157,4 мг, 0,826 ммоль, 0,8 экв.) и *транс*-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (14,7 мг, 0,103 ммоль, 0,1 экв.) отвешивали в микроволновой флякон. Добавляли мешалку, флякон герметично закрывали и продували азотом. Затем добавляли 1,4-диоксан (5,2 мл) и смесь нагревали
 25 до 100 °С в течение 22 часов при облучении микроволнами. Затем температуру поднимали до 120 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли насыщ. раствор NaHCO₃ и ДХМ. Смесь фильтровали через гидрофобную фритту и органический растворитель затем

выпаривали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением 180,0 мг (35%) трет-бутил ((2R,3S)-2-бензил-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата.

[0287] Стадия 2. Трет-бутил ((2R,3S)-2-бензил-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)карбамат (180,0 мг, 0,360 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в этаноле (3,6 мл) и смесь охлаждали до 0 °С. Затем добавляли ацетилхлорид (0,26 мл, 3,596 ммоль, 10 экв.) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Затем добавляли ацетилхлорид (0,26 мл, 3,596 ммоль, 10 экв.) и каплю воды и смесь перемешивали в течение дополнительных 24 часов. Реакционную смесь затем выпаривали досуха с получением 93,0 мг (53%) (4S,5R)-4-амино-5-бензил-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)пирролидин-2-она (**промежуточное соединение D8**).

[0288] Синтез *цис*-4-амино-5-(циклопропилметил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)пирролидин-2-она (**промежуточное соединение D9**).



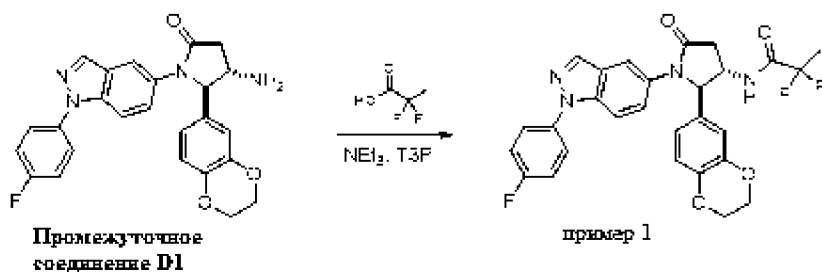
[0289] Стадия 1. *Цис*-5-(циклопропилметил)-4-((4-метоксибензил)амино)пирролидин-2-он (200,0 мг, 0,729 ммоль, 1,0 экв.), 5-бром-1-(4-фторфенил)индазол (318,3 мг, 1,093 ммоль, 1,5 экв.), карбонат цезия (475,0 мг, 1,458 ммоль, 2,0 экв.), Ксантофос (63,2 мг, 0,109 ммоль, 0,15 экв.) и Pd₂dba₃ (33,3 мг, 0,036 моль, 0,05 экв.) отвешивали в микроволновой флякон, добавляли мешалку, флякон герметично закрывали и продували азотом. Затем добавляли 1,4-диоксан (7,5 мл) и смесь нагревали до 90 °С в течение 48 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до температуры окружающей среды, затем фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный остаток затем очищали хроматографией на силикагеле с получением 150,0 мг *цис*-5-(циклопропилметил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4-((4-метоксибензил)амино)пирролидин-2-она.

[0290] Стадия 2. *Цис*-5-(циклопропилметил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4-((4-метоксибензил)амино)-пирролидин-2-он (118,0 мг, 0,244 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в этаноле (23,6 мл) и этилацетате (23,6 мл). Смесь затем гидрогенизировали, используя проточный аппарат для гидрогенизации (давление H₂ до 10 бар). Остаток выпаривали досуха с получением 81,8 мг (92%) *цис*-4-амино-5-(циклопропилметил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)пирролидин-2-она (**промежуточное соединение D9**).

[0291] Промежуточные соединения в таблице 1 были синтезированы по аналогии с описанными выше примерами, используя исходный материал, указанный ниже.

| Промежуточное соединение | Структура | По аналогии с | Исходный материал |
|-----------------------------|-----------|-----------------------------|----------------------------------|
| Промежуточное соединение D3 | | Промежуточное соединение D2 | Промежуточное соединение A16-Cbz |
| Промежуточное соединение D4 | | Промежуточное соединение D2 | Промежуточное соединение A8-Cbz |
| Промежуточное соединение D5 | | Промежуточное соединение D2 | Intermediate A5-Cbz |
| Промежуточное соединение D7 | | Промежуточное соединение D1 | Промежуточное соединение A12-Boc |

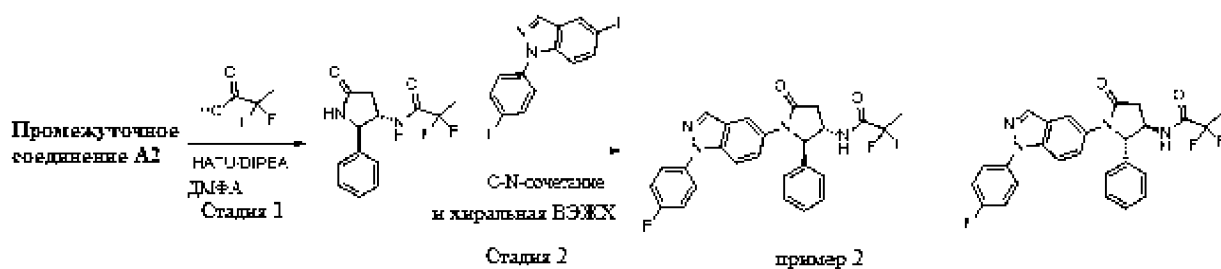
[0292] Пример 1: N-(*транс*-2-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)-2,2-дифторпропанамид



[0293] 2,2-дифторпропановую кислоту (8,6 мг, 0,078 ммоль, 2,0 экв.) отвешивали во флакон с последующим добавлением (*транс*)-4-амино-5-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)пирролидин-2-она (**промежуточное соединение D1**, 19,0 мг, 0,039 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (0,19 мл), с последующим добавлением триэтиламина (0,011 мл, 0,078 ммоль, 2,0 экв.) при температуре окружающей среды. Затем добавляли раствор пропилфосфонового ангидрида (≥ 50 мас. % в этилацетате, 0,046 мл, 0,078 ммоль, 2,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Через 16 часов реакционную смесь разбавляли насыщ. раствором NaHCO_3 и ДХМ. Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 30 минут, после чего фильтровали через гидрофобную фритту. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией, а затем ВЭЖХ с получением **примера 1** (14,0 мг, 67%).

[0294] ^1H ЯМР ($\text{DMCO}-d_6$) δ : 9,43 (д, 1H), 8,32 (д, 1H), 7,89 (д, 1H), 7,78 – 7,74 (м, 2H), 7,73 (д, 1H), 7,64 (дд, 1H), 7,46 – 7,35 (м, 2H), 6,87 – 6,74 (м, 3H), 5,22 (д, 1H), 4,30 – 4,20 (м, 1H), 4,19 – 4,15 (м, 4H), 3,09 (дд, 1H), 2,60 (дд, 1H), 2,07 (с, 1H), 1,79 (т, 3H).

[0295] Пример 2: 2,2-дифтор-N-((2*R*,3*S*)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)пропанамид

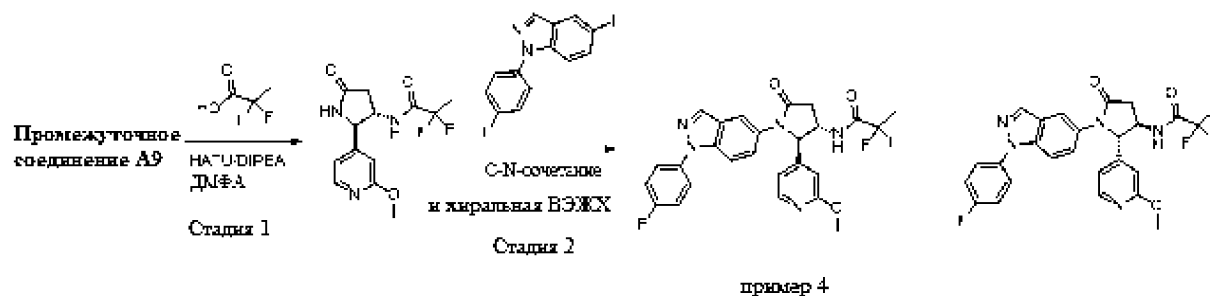


[0296] Стадия 1. К перемешиваемому раствору **промежуточного соединения A2** (1,0 г, 5,68 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (20 мл) добавляли НАТУ (3.2 г, 8,52 ммоль, 1,5 экв.), ДИПЭА (4,9 мл, 28,40 ммоль, 5,0 экв.) и 2,2-дифтор-пропионовую кислоту (0,8 г, 7,38 ммоль, 1,3 экв.). Реакционную смесь затем перемешивали в течение 16 ч. при температуре окружающей среды. После завершения реакцию смесь разбавляли EtOAc и промывали ледяной водой, насыщ. NaHCO₃ и насыщ. раствором NH₄Cl. Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, 100–200 меш; 2% MeOH-ДХМ; значение R_f 0,5) с получением транс-2,2-дифтор-N-(5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)пропанамида (1,4 г, 93%).

[0297] Стадия 2. Перемешиваемый раствор транс-2,2-дифтор-N-(5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)пропанамида (0,50 г, 1,86 ммоль, 1,0 экв.), 1-(4-фторфенил)-5-иод-1H-индазола (0,75 г, 2,23 ммоль, 1,2 экв.) и K₃PO₄ (0,79 г, 3,73 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл) дегазировали аргоном в течение 15 мин. Затем добавляли транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (0,10 г, 0,75 ммоль, 0,4 экв.) и CuI (0,07 г, 0,37 ммоль, 0,2 экв.) и реакцию смесь перемешивали в течение 16 ч. при 90 °C. После завершения реакцию смесь фильтровали через слой целита, а слой целита 2-3 раза промывали EtOAc. Объединенные органические слои концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, 100–200 меш; 50% EtOAc/гексан; значение R_f 0,5) с получением рацемического продукта. Дальнейшее разделение энантиомеров выполняли с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 2,2-дифтор-N-((2S,3R)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)пропанамида (0,06 г; RT=4,32 мин.; название колонки: Chiralpak IA (250x4,6 мм) 5 мкм, подвижная фаза: гексан/ЭА/EtOH/DEA: 50/25/25/0,1, скорость потока: 1,0 мл/мин.) и **2,2-дифтор-N-((2R,3S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)пропанамида** (0,05 г; RT=5,20 мин.; название колонки: Chiralpak IA (250x4,6 мм) 5 мкм, подвижная фаза: гексан/ЭА/EtOH/DEA: 50/25/25/0,1, скорость потока: 1,0 мл/мин.).

[0298] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 9.48 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.76 – 7.72 (m, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.42 – 7.34 (m, 4H), 7.32 (t, 2H), 7.26 – 7.22 (m, 1H), 5.32 (d, 1H), 4.34 – 4.25 (m, 1H), 3.11 (dd, 1H), 2.64 (dd, 1H), 1.79 (t, 3H). .

[0299] Пример 4: 2,2-дифтор-N-((2R,3S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метоксипиридин-4-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)пропанамид



[0300] Стадия 1. К перемешиваемому раствору 2,2-дифторпропановой кислоты (0,64 г, 5,79 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли НАТУ (3,60 г, 9,65 ммоль, 2,0 экв.), ДИПЭА (4,2 мл, 24,13 ммоль, 5,0 экв.) и **промежуточное соединение А9** (1,00 г, 4,83 ммоль, 1,0 экв.) при 0 °С и реакционную смесь затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 5% MeOH в ДХМ, Rf-0,3) реакционную смесь разбавляли EtOAc (25 мл), промывали ледяной водой (3x25 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, 230–400 меш; 0–2% MeOH-ДХМ) с получением транс-2,2-дифтор-N-(2-(2-метоксипиридин-4-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)пропанамид (0,76 г, 52%).

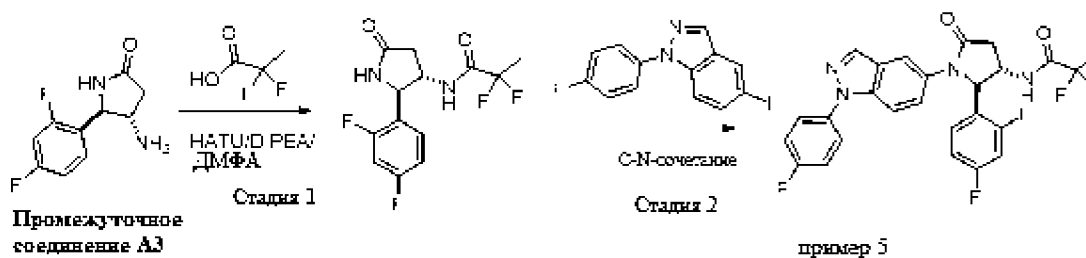
[0301] Стадия 2. Перемешиваемый раствор транс-2,2-дифтор-N-(2-(2-метоксипиридин-4-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)пропанамид (0,378 г, 1,263 ммоль, 1,0 экв.), 1-(4-фторфенил)-5-иод-1H-индазола (0,512 г, 1,515 ммоль, 1,2 экв.) и K₃PO₄ (0,535 г, 2,526 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (25 мл) дегазировали аргоном в течение 30 мин. Затем добавляли транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (0,071 г, 0,505 ммоль, 0,4 экв.) и CuI (0,048 г, 0,253 ммоль, 0,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 90 °С в герметично закрытой пробирке. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 5% MeOH в ДХМ, Rf-0,1) реакционную смесь фильтровали через слой целита, а слой целита 2-3 раза промывали диоксаном. Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, 230–400 меш; 0–6% MeOH в ДХМ) с получением рацемического продукта. Дальнейшее разделение энантиомеров выполняли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с получением чистого 2,2-дифтор-N-((2S,3R)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-

индазол-5-ил)-2-(2-метоксипиридин-4-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)пропанамида (0,057 г, RT=6,16 мин.; название колонки: Chiralpak IA (250x4,6 мм) 5 мкм, подвижная фаза: гексан/ЭА/EtOH/DEA: 70/15/15/0,1, скорость потока: 1,0 мл/мин.) и **2,2-дифтор-N-((2R,3S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метоксипиридин-4-ил)-5-**

5 **оксопирролидин-3-ил)пропанамида** (0,047 г, RT=6,89 мин.; название колонки: Chiralpak IA (250x4,6 мм) 5 мкм, подвижная фаза: гексан/ЭА/EtOH/DEA: 70/15/15/0,1, скорость потока: 1,0 мл/мин.).

[0302] ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ: 9,51-9,49 (м, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,09 (д, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,77-7,72 (м, 3H), 7,67-7,64 (м, 1H), 7,42-7,37 (м, 2H), 7,00 (д, 1H), 6,76 (с, 1H), 5,33-5,32 (м, 1H), 4,31-4,29 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,14-3,07 (м, 1H), 2,67-2,62 (м, 1H), 1,84-1,74 (м, 3H).

[0303] Пример 5: N-(транс-2-(2,4-дифторфенил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)-2,2-дифторпропанамид



15 [0304] Стадия 1. Раствор **промежуточного соединения АЗ** (0,85 г, 4,09 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (12 мл) обрабатывали 2,2-дифторпропановой кислотой (0,57 г, 5,21 ммоль, 1,3 экв.) в присутствии NATU (3,04 г, 8,01 ммоль, 2,0 экв.) и ДИПЭА (3,5 мл, 20,04 ммоль, 2,0 экв.) и эту смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. После того как полное расхождение исходного материала подтверждали

20 с помощью ЖХМС, реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Органические экстракты промывали солевым раствором, сушили и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали

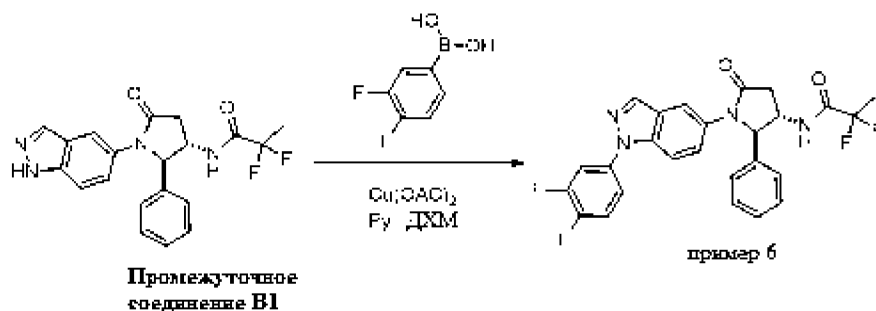
25 колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 230–400 меш; 5% MeOH/EtOAc; значение R_f 0,4) с получением N-(транс-2-(2,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-3-ил)-2,2-дифторпропанамида (0,70 г, 58%) в виде твердого вещества почти белого цвета.

[0305] Стадия 2: К перемешиваемому раствору N-(транс-2-(2,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-3-ил)-2,2-дифторпропанамида (0,25 г, 0,82 ммоль, 1,0 экв.) и 1-(4-фторфенил)-5-иод-1H-индазола (0,28 г, 0,82 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (4 мл)

добавляли K_3PO_4 (0,35 г, 1,64 ммоль, 2,0 экв.), CuI (0,03 г, 0,16 ммоль, 0,2 экв.) и транс- N,N' -диметилциклогексан-1,2-диамин (0,05 г, 0,32 ммоль, 0,4 экв.) при температуре окружающей среды в атмосфере азота и смесь дегазировали потоком азота в течение 5 мин. Полученную смесь затем нагревали до 90 °С в течение 16 ч. Реакционной смеси затем давали остыть до температуры окружающей среды, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 230–400 меш; 5% $MeOH/EtOAc$; значение R_f 0,4) с получением N -(транс-2-(2,4-дифторфенил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)-2,2-дифторпропанамида (0,15 г, 36%) в виде твердого вещества почти белого цвета.

1H NMR ($DMSO-d_6$) δ : 9.42 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.76-7.71 (m, 3H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.4 (t, 2H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 5.50 (d, 1H), 4.49 (m, 1H), 3.15-3.08 (m, 1H), 2.70 (dd, 1H), 1.76 (t, 3H).

[0306] Пример 6: N -(транс-1-(1-(3,4-дифторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)-2,2-дифторпропанамид

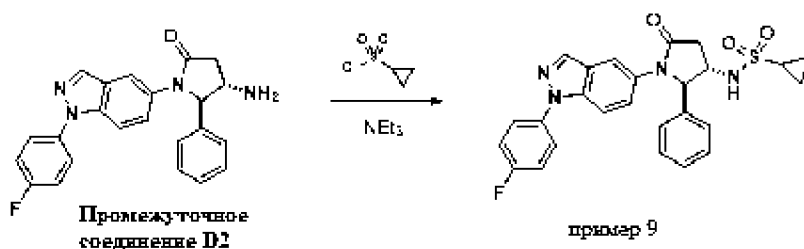


[0307] К перемешиваемому раствору **промежуточного соединения В1** (0,200 г, 0,521 ммоль, 1,0 экв.), (3,4-дифторфенил)бороновой кислоты (0,165 г, 1,042 ммоль, 2,0 экв.) и пиридина (0,1 мл, 1,042 ммоль, 2,0 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли $Cu(OAc)_2$ (0,142 г, 0,781 ммоль, 1,5 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при температуре окружающей среды. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 5% $MeOH$ в ДХМ, R_f -0,4) растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток распределяли между ДХМ и водой. Водный слой дважды экстрагировали ДХМ (2x50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением N -(транс-1-(1-(3,4-

дифторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)-2,2-дифторпропанамида (0,051 г, 20%).

[0308] ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 9,50-9,49 (м, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,89-7,87 (м, 3H), 7,67-7,60 (м, 3H), 7,36-7,23 (м, 5H), 5,32 (с, 1H), 4,29-4,25 (м, 1H), 3,14-3,07 (м, 1H), 2,65-2,60 (м, 1H), 1,83-1,73 (м, 3H).

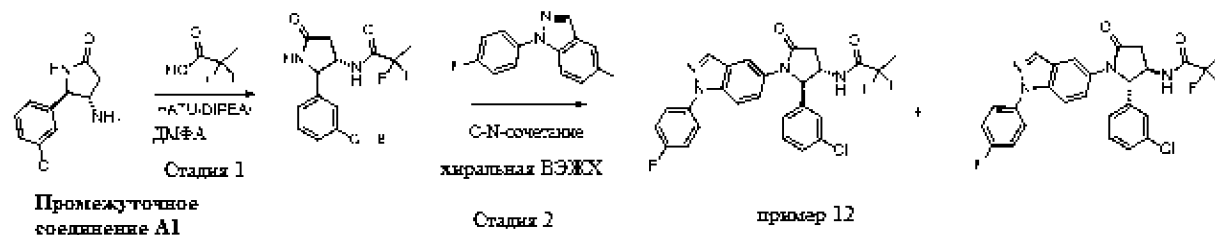
[0309] Пример 9: N-транс-(1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропансульфонамид



[0310] *N-транс*-(1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)амин (**промежуточное соединение D2**, 144,0 мг, 0,373 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ДХМ (2,0 мл) и раствор охлаждали до 0 °С. Затем добавляли триэтиламин (0,31 мл, 2,236 ммоль, 6,0 экв.) с последующим добавлением по каплям циклопропансульфонилхлорида (0,15 мл, 1,491 ммоль, 4,0 экв.). Реакционной смеси затем давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 72 часов. Реакционную смесь затем разбавляли водой и ДХМ и фильтровали через гидрофобную фритту. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией с получением **примера 9** (69,4 мг, 38%).

[0311] ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 8,30 (с, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,76 – 7,72 (м, 2H), 7,70 (д, 1H), 7,58 (дд, 1H), 7,42 – 7,35 (м, 4H), 7,32 (т, 2H), 7,26 – 7,21 (м, 1H), 5,31 (д, 1H), 4,01 – 3,92 (м, 1H), 3,15 (дд, 1H), 2,62 (дд, 1H), 2,53 – 2,45 (м, 1H), 0,96 – 0,87 (м, 2H), 0,87 – 0,78 (м, 2H).

[0312] Пример 12: N-((2R,3S)-2-(3-хлорфенил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)-2,2-дифторпропанамид



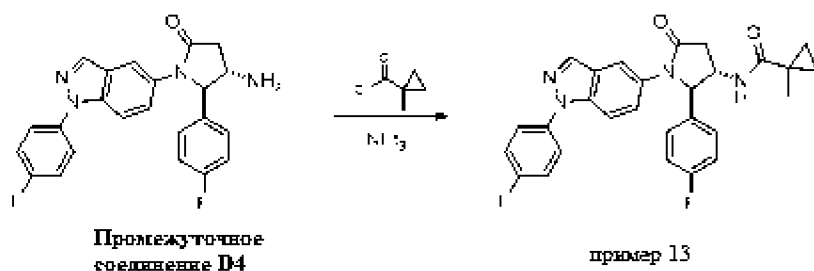
[0313] Стадия 1. К перемешиваемому раствору **промежуточного соединения А1** (0,25 г, 1,19 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли HATU (0,68 г, 1,78 ммоль, 1,5 экв.), ДИПЭА (1,0 мл, 5,95 ммоль, 5,0 экв.) и 2,2-дифторпропановую кислоту (0,17 г, 1,54 ммоль, 1,3 экв.) и реакционную смесь затем перемешивали в течение 16 ч. при температуре окружающей среды. После завершения реакцию смесь разбавляли EtOAc и промывали ледяной водой, насыщ. NaHCO₃ и насыщ. раствором NH₄Cl. Объединенные органические слои концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, 100–200 меш; 2% MeOH-ДХМ; значение R_f 0,5) с получением N-(транс-2-(3-хлорфенил)-5-оксопирролидин-3-ил)-2,2-дифторпропанамид (0,19 г, 53%).

[0314] Стадия 2. Перемешиваемый раствор N-(транс-2-(3-хлорфенил)-5-оксопирролидин-3-ил)-2,2-дифторпропанамид (0,30 г, 0,99 ммоль, 1 экв.), 1-(4-фторфенил)-5-иод-1H-индазола (0,40 г, 1,19 ммоль, 1,2 экв.) и K₃PO₄ (0,42 г, 1,98 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл) дегазировали аргоном в течение 15 мин. Затем добавляли транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (0,06 г, 0,40 ммоль, 0,4 экв.) и CuI (0,04 г, 0,20 ммоль, 0,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 90 °С. После завершения реакцию смесь фильтровали через слой целита, а слой целита 2-3 раза промывали EtOAc. Объединенные органические слои концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, 100–200 меш; 50% EtOAc/гексан; значение R_f 0,5) с получением рацемического продукта. Дальнейшее разделение энантиомеров выполняли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с получением N-((2S,3R)-2-(3-хлорфенил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)-2,2-дифторпропанамид (0,07 г, RT=5,32 мин.; название колонки: Chiralpak IA (250x4,6 мм) 5 мкм, подвижная фаза: гексан/ЭА/EtOH/DEA: 70/15/15/0,1, скорость потока: 1,0 мл/мин.) и N-((2R,3S)-2-(3-хлорфенил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-

оксопирролидин-3-ил)-2,2-дифторпропанамида (0,06 г; RT=7,21 мин.; название колонки: Chiralpak IA (250x4,6 мм) 5 мкм, подвижная фаза: гексан/ЭА/EtOH/DEA: 70/15/15/0,1, скорость потока: 1,0 мл/мин.).

5 [0315] ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 9,48 (д, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,77-7,71 (м, 3H), 7,64 (д, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,39 (т, 2H), 7,34-7,28 (м, 3H), 5,35 (с, 1H), 4,30 (шир.с., 1H), 3,15-3,09 (м, 1H), 2,67-2,63 (м, 1H), 1,78 (т, 3H).

[0316] Пример 13: N-транс-(1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-(4-фторфенил)пирролидин-3-ил)-1-метилциклопропан-1-карбоксамид

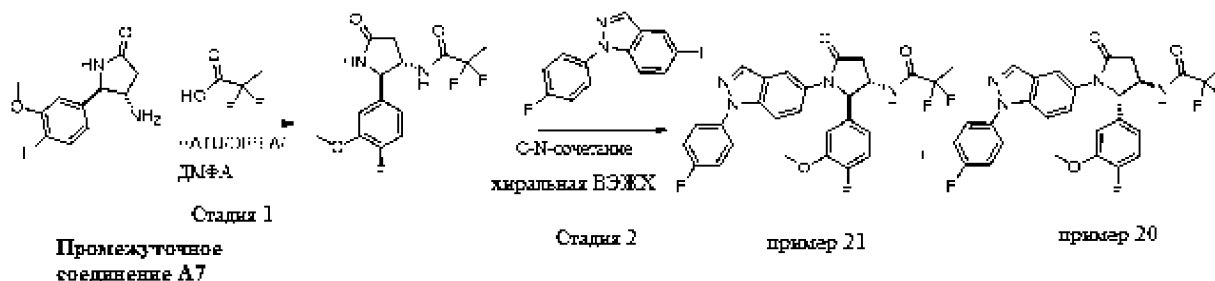


10 [0317] *N-транс*-(1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-(4-фторфенил)пирролидин-3-ил)амин (**промежуточное соединение D2**, 50,0 мг, 0,124 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в дихлорметане (1,4 мл) в атмосфере азота, затем добавляли триэтиламин (0,035 мл, 0,247 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали в течение десяти минут, после чего добавляли 1-метилциклопропанкарбонилхлорид

15 (0,03 мл, 0,247 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 минут, после чего добавляли насыщ. раствор NaHCO_3 . Смесь разбавляли ДХМ, а затем фильтровали через гидрофобную фритту. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией, а затем ВЭЖХ с получением **примера 13** (42,0 мг, 70%).

20 [0318] ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 8,30 (д, 1H), 8,13 (д, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,76 – 7,72 (м, 2H), 7,70 (д, 1H), 7,61 (дд, 1H), 7,44 – 7,35 (м, 4H), 7,16 – 7,08 (м, 2H), 5,26 (д, 1H), 4,27 – 4,19 (м, 1H), 3,02 (дд, 1H), 2,62 (дд, 1H), 1,31 (с, 3H), 1,06 – 0,94 (м, 2H), 0,56 (д, 2H)

[0319] Пример 20 и пример 21: 2,2-дифтор-N-((2S,3R)-2-(4-фтор-3-метоксифенил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)пропанамида и 2,2-дифтор-N-((2R,3S)-2-(4-фтор-3-метоксифенил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)пропанамида



[0320] Стадия 1. К перемешиваемому раствору **промежуточного соединения А7** (3,12 г, 13,92 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (30 мл) добавляли НАТУ (7,90 г, 20,89 ммоль, 1,5 экв.), ДИПЭА (12,0 мл, 69,64 ммоль, 5,0 экв.) и 2,2-дифтор-пропионовую кислоту (2,00 г, 18,10 ммоль, 1,3 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при температуре окружающей среды. После завершения реакцию смесь разбавляли EtOAc и промывали ледяной водой, насыщ. NaHCO₃ и насыщ. раствором NH₄Cl. Органический слой концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, 100–200 меш; 2% MeOH-ДХМ; значение R_f 0,5) с получением 2,2-дифтор-N-(транс-2-(4-фтор-3-метоксифенил)-5-оксопирролидин-3-ил)пропанамида (3,50 г, 80%).

10

15

[0321] Стадия 2. Перемешиваемый раствор 2,2-дифтор-N-(транс-2-(4-фтор-3-метоксифенил)-5-оксопирролидин-3-ил)пропанамида (0,30 г, 0,95 ммоль, 1,0 экв.), 1-(4-фторфенил)-5-иод-1H-индазола (0,38 г, 1,13 ммоль, 1,2 экв.) и K₃PO₄ (0,40 г, 1,89 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл) дегазировали аргоном в течение 15 мин. Затем добавляли транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (0,05 г, 0,38 ммоль, 0,4 экв.) и CuI (0,04 г, 0,19 ммоль, 0,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 90 °С. После завершения реакцию смесь фильтровали через слой целита и 2-3 раза промывали EtOAc. Объединенные органические слои концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, 100–200 меш; 50% EtOAc/гексан; значение R_f 0,5) с получением рацемического продукта. Дальнейшее разделение энантиомеров выполняли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с получением 2,2-дифтор-N-((2S,3R)-2-(4-фтор-3-метоксифенил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-

20

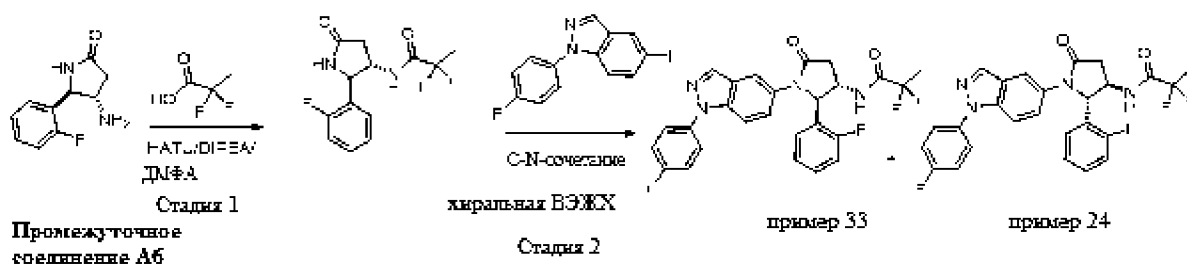
25

оксопирролидин-3-ил)пропанамида (0,12 г, RT=3,08 мин.; название колонки: Chiralpak IA подвижная фаза: MeOH) и **2,2-дифтор-N-((2R,3S)-2-(4-фтор-3-метоксифенил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)пропанамида** (0,12 г; RT=3,78 мин.; название колонки: Chiralpak IA подвижная фаза: MeOH) в виде твердого вещества почти белого цвета.

5

[0322] ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 9,45-9,43 (м, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,87-7,86 (м, 1H), 7,77-7,71 (м, 3H), 7,63-7,60 (м, 1H), 7,42-7,37 (м, 2H), 7,20-7,17 (м, 1H), 7,13-7,08 (м, 1H), 6,87-6,84 (м, 1H), 5,29 (с, 1H), 4,35-4,28 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,13-3,07 (м, 1H), 2,67-2,61 (м, 1H), 1,83-1,78 (м, 3H).

10 [0323] Пример 24: 2,2-дифтор-N-((2S,3R)-2-(2-фторфенил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)пропанамида и пример 33: 2,2-дифтор-N-((2R,3S)-2-(2-фторфенил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)пропанамида

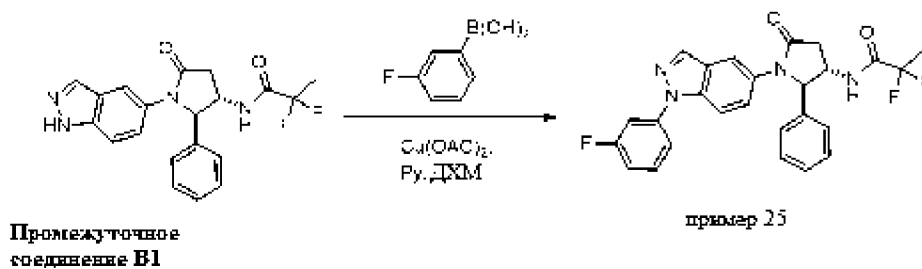


15 [0324] Начиная с **промежуточного соединения А6**, пример 24 и пример 33 были синтезированы по аналогии с методом синтеза, описанным для примера 20 и примера 21.

20 [0325] Разделение энантиомеров выполняли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с получением примера 24 (0,07 г; RT=6,13 мин.; название колонки: Chiralpak IA (250x4,6 мм) 5 мкм, подвижная фаза: гексан/ЭА/EtOH/DEA: 70/15/15/0,1, скорость потока: 1,0 мл/мин.) и **примера 33** (0,06 г; RT=10,12 мин.; название колонки: Chiralpak IA (250x4,6 мм) 5 мкм, подвижная фаза: гексан/ЭА/EtOH/DEA: 70/15/15/0,1, скорость потока: 1,0 мл/мин.).

25 [0326] ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 9,46-9,44 (м, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,76-7,71 (м, 3H), 7,54-7,51 (м, 1H), 7,41-7,37 (м, 3H), 7,27-7,24 (м, 1H), 7,16-7,08 (м, 2H), 5,54-5,53 (м, 1H), 4,48-4,46 (м, 1H), 3,17-3,10 (м, 1H), 2,70-2,64 (м, 1H), 1,81-1,71 (м, 3H).

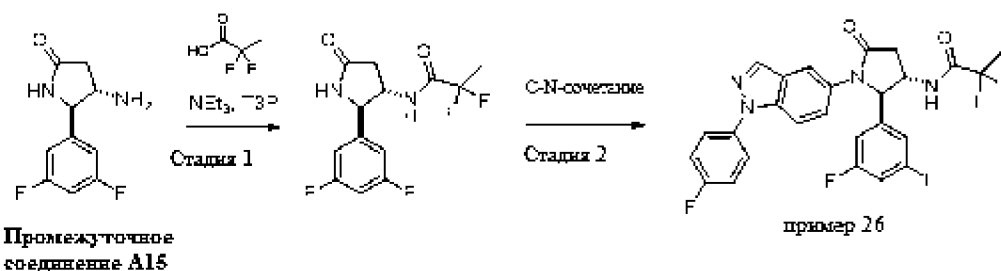
[0327] Пример 25: 2,2-дифтор-N-(транс-1-(1-(3-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)пропанамид



[0328] Начиная с **промежуточного соединения В1**, пример 25 был синтезирован по аналогии с методом синтеза, описанным для примера 6.

[0329] ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 9,51-9,49 (м, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,85-7,83 (м, 1H), 7,68-7,66 (м, 1H), 7,60-7,58 (м, 3H), 7,37-7,30 (м, 4H), 7,23-7,20 (м, 2H), 5,33-5,32 (м, 1H), 4,29-4,25 (м, 1H), 3,14-3,07 (м, 1H), 2,65-2,60 (м, 1H), 1,83-1,74 (м, 3H).

[0330] Пример 26: N-транс-(1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-(3,5-дифторфенил)пирролидин-3-ил)-2,2-дифторпропанамид



[0331] Стадия 1. 2,2-дифторпропановую кислоту (383,9 мг, 3,488 ммоль, 2,0 экв.) отвешивали в колбу, добавляли мешалку и колбу герметично закрывали. Колбу продували азотом с последующим добавлением ДХМ (2,0 мл) и триэтиламина (0,49 мл, 3,488 ммоль, 2,0 экв.). Затем добавляли раствор пропилфосфонового ангидрида (≥ 50 мас. % в этилацетате, 2,1 мл, 3,488 ммоль, 2,0 экв.) и смесь перемешивали в течение 10 минут. Затем добавляли N-транс-(5-оксо-2-(3,5-дифторфенил)пирролидин-3-ил)амин (**промежуточное соединение 15**, 370,1 мг, 1,744 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (7 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов.

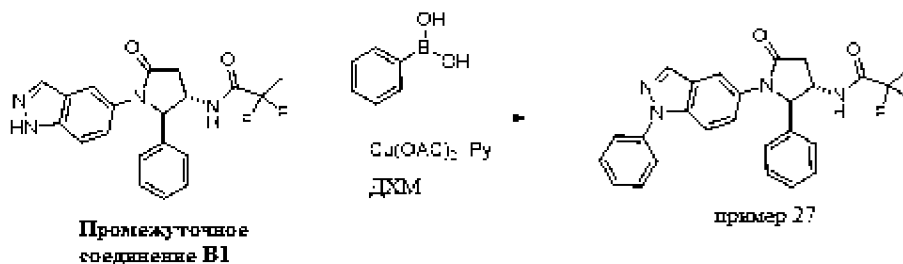
20 Реакционную смесь затем разбавляли водой и EtOAc. Слои отделяли, а водный слой экстрагировали еще два раза EtOAc. Объединенные органические слои затем промывали солевым раствором и сушили над MgSO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток затем очищали колоночной хроматографией с

получением транс-2,2-дифтор-N-(5-оксо-2-(3,5-дифторфенил)пирролидин-3-ил)пропанамида (466,8 мг, 88%) в виде твердого вещества белого цвета.

[0332] Стадия 2. Транс-2,2-дифтор-N-(5-оксо-2-(3,5-дифторфенил)пирролидин-3-ил)пропанамида (47,0 мг, 0,154 ммоль, 1,0 экв.), трехосновный фосфат калия (65,6 мг, 0,309 ммоль, 2,0 экв.), иодид меди (5,9 мг, 0,031 ммоль, 0,2 экв.) и 1-(4-фторфенил)-5-иод-индазол (62,7 мг, 0,185 ммоль, 1,2 экв.) отвешивали во флакон, флакон герметично закрывали, добавляли мешалку и флакон продували азотом. Затем добавляли 1,4-диоксан (1,0 мл) с последующим добавлением транс-циклогексан-1,2-диамина (7,4 мкл, 0,62 ммоль, 0,4 экв.). Реакционную смесь затем нагревали до 110 °С в течение 16 часов. После этого смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли водой и ДХМ. Смесь фильтровали через гидрофобную фритту и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией, а затем ВЭЖХ с получением **примера 26** (14,4 мг, 18%).

[0333] ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 9,45 (д, 1H), 8,33 (д, 1H), 7,92 – 7,88 (м, 1H), 7,79 – 7,72 (м, 3H), 7,64 (дд, 1H), 7,41 (т, 2H), 7,16 – 7,08 (м, 3H), 5,37 (д, 1H), 4,42 – 4,28 (м, 1H), 3,14 (дд, 1H), 2,67 (дд, 1H), 1,80 (т, 3H).

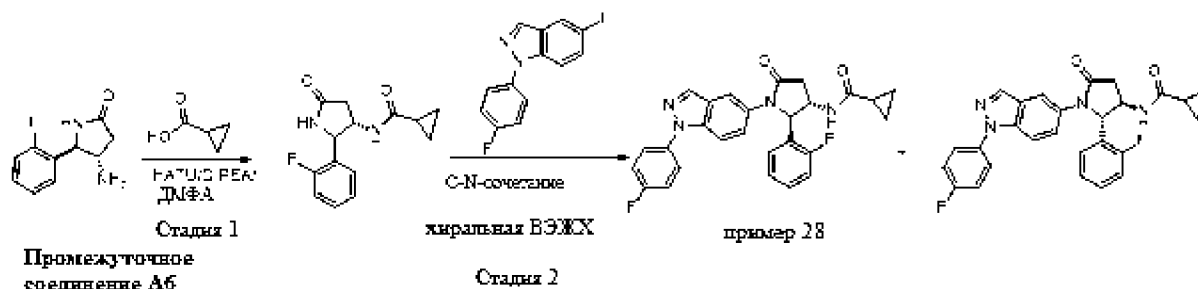
[0334] Пример 27: 2,2-дифтор-N-(транс-5-оксо-2-фенил-1-(1-фенил-1H-индазол-5-ил)пирролидин-3-ил)пропанамида



[0335] Начиная с **промежуточного соединения В1**, пример 27 был синтезирован по аналогии с методом синтеза, описанным для примера 6.

[0336] ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 9,51-9,49 (м, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,78-7,70 (м, 3H), 7,65-7,63 (м, 1H), 7,58-7,54 (м, 2H), 7,40-7,23 (м, 6H), 5,32 (с, 1H), 4,29-4,25 (м, 1H), 3,14-3,07 (м, 1H), 2,66-2,59 (м, 1H), 1,83-1,74 (м, 3H).

[0337] Пример 28: N-((2R,3S)-2-(2-фторфенил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамида



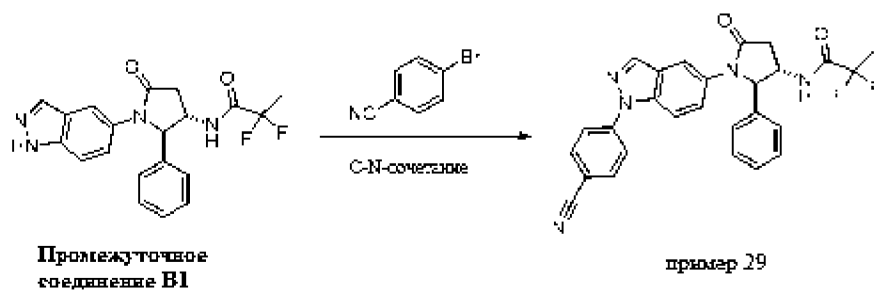
[0338] Стадия 1. К перемешиваемому раствору циклопропанкарбоновой кислоты (0,53 г, 6,18 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (8,0 мл) добавляли NATU (4,00 г, 10,30 ммоль, 2,0 экв.), ДИПЭА (4,5 мл, 25,75 ммоль, 5,0 экв.) и **промежуточное соединение Аб** (1,00 г, 5,15 ммоль, 1,0 экв.) при 0 °С и реакционную смесь затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 5% MeOH в ДХМ, Rf-0,3) реакционную смесь разбавляли EtOAc (25 мл), промывали ледяной водой (3x25 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, 230–400 меш; 0–2% MeOH-ДХМ) с получением N-(транс-2-(2-фторфенил)-5-оксопирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамида (0,56 г, 41%).

[0339] Стадия 2. Перемешиваемый раствор N-(транс-2-(2-фторфенил)-5-оксопирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамида (0,250 г, 0,953 ммоль, 1 экв.), 1-(4-фторфенил)-5-иод-1H-индазола (0,385 г, 1,140 ммоль, 1,2 экв.) и K₃PO₄ (0,404 г, 1,906 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) дегазировали аргоном в течение 30 мин. Затем добавляли транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (0,054 г, 0,381 ммоль, 0,4 экв.) и CuI (0,036 г, 0,191 ммоль, 0,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 90 °С в герметично закрытой пробирке. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 5% метанол в ДХМ, Rf-0,4) реакционную смесь фильтровали через слой целита, а слой целита 2-3 раза промывали 1,4-диоксаном. Объединенные органические слои концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, 230–400 меш; 0–2% MeOH в ДХМ) с получением рацемического продукта. Дальнейшее разделение энантиомеров выполняли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с получением чистого N-((2S,3R)-2-(2-фторфенил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-

оксопирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамида (0,063 г, 14%; RT=7,76 мин.; название колонки: Chiralpak IA (250x4,6 мм) 5 мкм, подвижная фаза: гексан/ЭА/EtOH/DEA: 70/15/15/0,1, скорость потока: 1,0 мл/мин.) и **N-((2R,3S)-2-(2-фторфенил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамида** (0,036 г, 8%; RT=10,73 мин.; название колонки: Chiralpak IA (250x4,6 мм) 5 мкм, подвижная фаза: гексан/ЭА/EtOH/DEA: 70/15/15/0,1, скорость потока: 1,0 мл/мин.).

[0340] ¹H ЯМР (ДМСО-д₆) δ: 8,87-8,85 (м, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,76-7,71 (м, 3H), 7,57-7,55 (м, 1H), 7,42-7,37 (м, 3H), 7,27-7,26 (м, 1H), 7,16-7,09 (м, 2H), 5,44 (с, 1H), 4,37-4,32 (м, 1H), 3,13-3,07 (м, 1H), 2,54 (с, 1H), 1,59-1,57 (м, 1H), 0,70-0,68 (м, 4H).

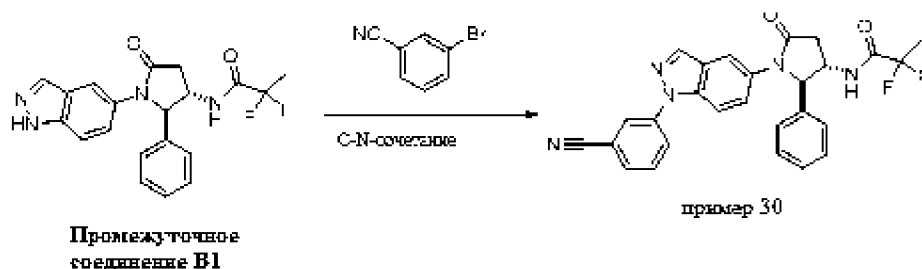
10 [0341] Пример 29: N-(транс-1-(1-(4-цианофенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)-2,2-дифторпропанамид



[0342] Перемешиваемый раствор **промежуточного соединения В1** (0,600 г, 1,563 ммоль, 1,0 экв.), 4-бромбензонитрила (0,339 г, 1,875 ммоль, 1,2 экв.) и K₃PO₄ (0,662 г, 3,125 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (30 мл) дегазировали аргоном в течение 30 мин. Затем добавляли транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (0,088 г, 0,625 ммоль, 0,4 экв.) и CuI (0,060 г, 0,3125 ммоль, 0,2 экв.) и реакцию перемешивали в течение 16 ч. при 90 °С в герметично закрытой пробирке. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 5% метанол в ДХМ, Rf-0,4) реакцию смесь фильтровали через слой целита, а слой целита 2-3 раза промывали 1,4-диоксаном. Объединенные органические слои концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, 230–400 меш; от 0% до 2% MeOH в ДХМ) с последующей дальнейшей очисткой с помощью препаративной ВЭЖХ с получением чистого N-(транс-1-(1-(4-цианофенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)-2,2-дифторпропанамид (0,22 г, 29%).

[0343] ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 9,51-9,49 (м, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,02-7,97 (м, 4H), 7,94-7,92 (м, 2H), 7,72-7,70 (м, 1H), 7,36-7,29 (м, 4H), 7,24-7,23 (м, 1H), 5,34 (с, 1H), 4,27 (шир.с., 1H), 3,15-3,08 (м, 1H), 2,65-2,60 (м, 1H), 1,83-1,73 (м, 3H).

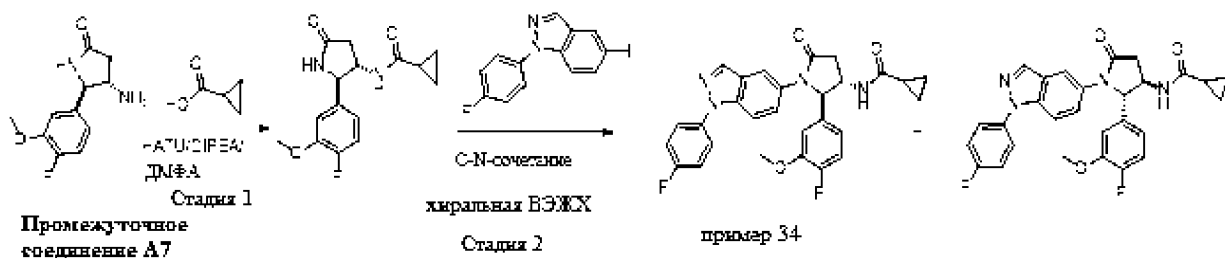
[0344] Пример 30: N-(транс-1-(1-(3-цианофенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)-2,2-дифторпропанамид



[0345] Начиная с **промежуточного соединения V1**, пример 30 был синтезирован по аналогии с методом синтеза, описанным для примера 29.

[0346] ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 9,51-9,49 (м, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,11-8,09 (м, 1H), 7,92-7,89 (м, 2H), 7,84-7,82 (м, 1H), 7,77-7,75 (м, 1H), 7,68-7,66 (м, 1H), 7,37-7,30 (м, 4H), 7,25-7,23 (м, 1H), 5,33 (с, 1H), 4,27 (шир.с., 1H), 3,14-3,08 (м, 1H), 2,65-2,60 (м, 1H), 1,83-1,73 (м, 3H).

[0347] Пример 34: N-((2R,3S)-2-(4-фтор-3-метоксифенил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид



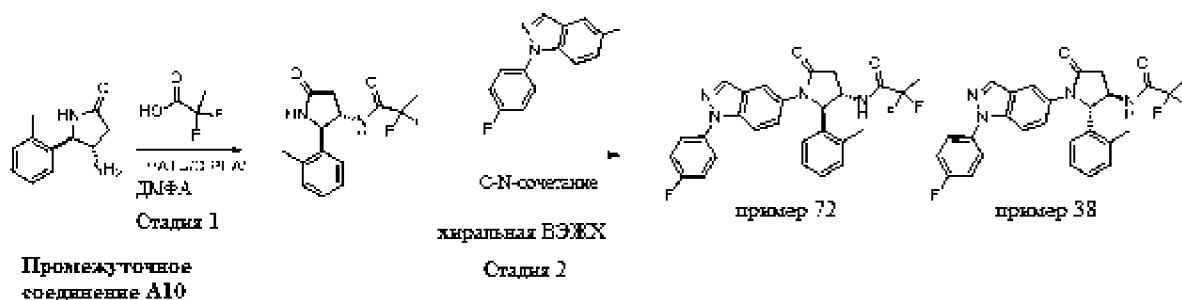
[0348] Стадия 1. К перемешиваемому раствору **промежуточного соединения A7** (0,70 г, 3,12 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (30 мл) добавляли НАТУ (1,78 г, 4,68 ммоль, 1,5 экв.), ДИПЭА (2,7 мл, 15,62 ммоль, 5,0 экв.) и циклопропанкарбоновую кислоту (0,34 г, 4,06 ммоль, 1,3 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при температуре окружающей среды. После завершения реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали ледяной водой, насыщ. NaHCO_3 и насыщ. раствором NH_4Cl . Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией

(силикагель, 100–200 меш; 2% MeOH-ДХМ; значение R_f 0,5) с получением N-(транс-2-(4-фтор-3-метоксифенил)-5-оксопирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид (0,70 г, 77%).

[0349] Стадия 2. Перемешиваемый раствор N-(транс-2-(4-фтор-3-метоксифенил)-5-оксопирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид (0,25 г, 0,86 ммоль, 1 экв.), 1-(4-фторфенил)-5-иод-1H-индазола (0,35 г, 1,02 ммоль, 1,2 экв.) и K_3PO_4 (0,36 г, 1,71 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл) дегазировали аргоном в течение 15 мин. Затем добавляли транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (0,05 г, 0,34 ммоль, 0,4 экв.) и CuI (0,03 г, 0,17 ммоль, 0,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 90 °С. После завершения реакцию смесь фильтровали через слой целита, а слой целита 2-3 раза промывали EtOAc. Объединенные органические слои концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, 100–200 меш; 5% MeOH-ДХМ; значение R_f 0,5) с получением рацемического продукта. Дальнейшее разделение энантиомеров выполняли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с получением N-((2S,3R)-2-(4-фтор-3-метоксифенил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид (0,07 г, RT=10,55 мин.; название колонки: Chiralpak ID (250x4,6 мм) 5 мкм, подвижная фаза: гексан/EtOH/DEA: 80/20/0,1, скорость потока: 1,0 мл/мин.) и **N-((2R,3S)-2-(4-фтор-3-метоксифенил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид** (0,06 г, RT=13,05 мин.; название колонки: Chiralpak ID (250x4,6 мм) 5 мкм, подвижная фаза: гексан/EtOH/DEA: 80/20/0,1, скорость потока: 1,0 мл/мин.).

[0350] 1H ЯМР (DMCO- d_6) δ : 8,87 (д, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,90-7,89 (м, 1H), 7,77-7,72 (м, 3H), 7,69-7,66 (м, 1H), 7,42-7,38 (т, 2H), 7,19-7,16 (м, 1H), 7,14-7,09 (м, 1H), 6,86-6,83 (м, 1H), 5,23 (с, 1H), 4,18-4,17 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,11-3,05 (м, 1H), 2,44-2,43 (м, 1H), 1,61-1,58 (м, 1H), 0,74-0,69 (м, 4H).

[0351] Пример 38: 2,2-дифтор-N-((2S,3R)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-(о-толил)пирролидин-3-ил)пропанамид и пример 72: 2,2-дифтор-N-((2R,3S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-(о-толил)пирролидин-3-ил)пропанамид

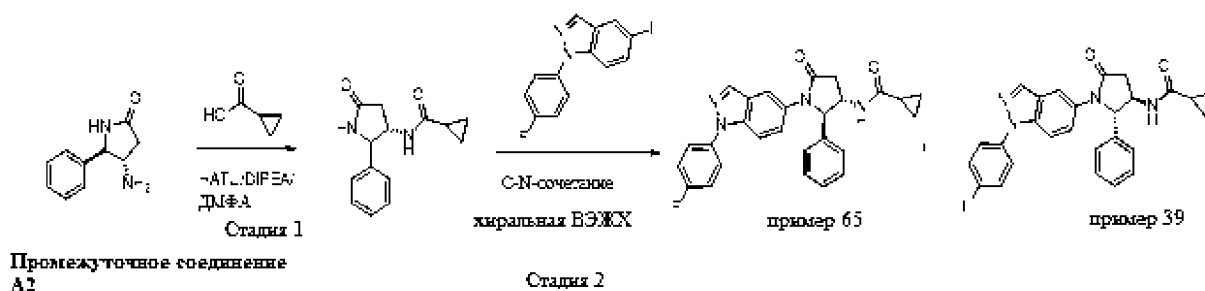


5 [0352] Начиная с **промежуточного соединения A10**, пример 38 и пример 72 были синтезированы по аналогии с методом синтеза, описанным для примера 20 и примера 21.

10 [0353] Разделение энантимеров выполняли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с получением примера 38 (0,07 г; RT=4,01 мин.; название колонки: Chiralpak IA (250x4,6 мм) 5 мкм, подвижная фаза: гексан/ЭА/EtOH/DEA: 50/25/25/0,1, скорость потока: 1,0 мл/мин.) и **примера 72** (0,06 г; RT=4,99 мин.; название колонки: Chiralpak IA (250x4,6 мм) 5 мкм, подвижная фаза: гексан/ЭА/EtOH/DEA: 50/25/25/0,1, скорость потока: 1,0 мл/мин.).

15 [0354] ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 9,63-9,61 (м, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,76-7,71 (м, 3H), 7,64-7,62 (м, 1H), 7,41-7,37 (м, 2H), 7,16-7,13 (м, 4H), 5,54 (с, 1H), 4,27 (с, 1H), 3,17-3,10 (м, 1H), 2,38 (с, 3H), 1,83-1,73 (м, 3H).

20 [0355] Пример 39: N-((2S,3R)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид и пример 65: N-((2R,3S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид

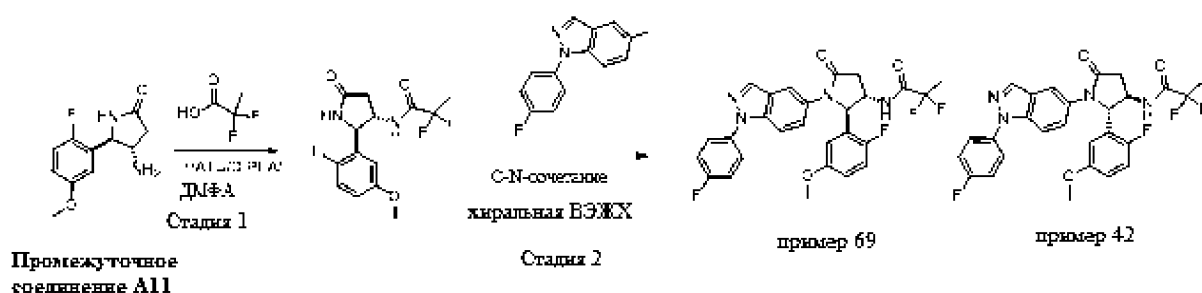


[0356] Стадия 1. К перемешиваемому раствору циклопропанкарбоновой кислоты (0,59 г, 6,818 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (15 мл) добавляли НАТУ (4,32 г, 11,363 ммоль, 2,0 экв.), ДИПЭА (5,0 мл, 28,409 ммоль, 5,0 экв.) и **промежуточное соединение А2** (1,00 г, 5,681 ммоль, 1,0 экв.) при 0 °С и реакционную смесь затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 5% MeOH в ДХМ, Rf-0,3) реакционную смесь разбавляли EtOAc (35 мл), промывали ледяной водой (3x25 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, 230–400 меш; 0–4% MeOH-ДХМ) с получением N-(транс-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамида (0,45 г, 32%).

[0357] Стадия 2. Перемешиваемый раствор N-(транс-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамида (0,450 г, 1,844 ммоль, 1,0 экв.), 1-(4-фторфенил)-5-иод-1H-индазола (0,748 г, 2,213 ммоль, 1,2 экв.) и K₃PO₄ (0,781 г, 3,688 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (30 мл) дегазировали аргоном в течение 30 мин. Затем добавляли транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (0,104 г, 0,737 ммоль, 0,4 экв.) и CuI (0,070 г, 0,368 ммоль, 0,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 90 °С в герметично закрытой пробирке. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 5% MeOH в ДХМ, Rf-0,4) реакционную смесь фильтровали через слой целита, а слой целита 2-3 раза промывали 1,4-диоксаном. Объединенные органические слои концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, 230–400 меш; 0–2% MeOH в ДХМ) с получением рацемического продукта. Дальнейшее разделение энантиомеров выполняли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с получением чистого N-((2S,3R)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамида (0,267 г, 32%; RT=5,56 мин.; название колонки: Chiralpak IA (250x4,6 мм) 5 мкм, подвижная фаза: гексан/изопропанол/ДХМ/DEA: 70/15/15/0,1, скорость потока: 1,0 мл/мин.) и N-((2R,3S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамида (0,254 г, 30%; RT=7,13 мин.; название колонки: Chiralpak IA (250x4,6 мм) 5 мкм, подвижная фаза: гексан/изопропанол/ДХМ/DEA: 70/15/15/0,1, скорость потока: 1,0 мл/мин.).

[0358] ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 8,90 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,73-7,71 (д, 4H), 7,41-7,23 (м, 7H), 5,26 (с, 1H), 4,16-4,12 (м, 1H), 3,09-3,03 (м, 1H), 2,42-2,32 (д, 1H), 1,62-1,58 (м, 1H), 0,71-0,69 (м, 4H).

5 [0359] Пример 42: 2,2-дифтор-N-((2S,3R)-2-(2-фтор-5-метоксифенил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)пропанамида и пример 69: 2,2-дифтор-N-((2R,3S)-2-(2-фтор-5-метоксифенил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)пропанамида

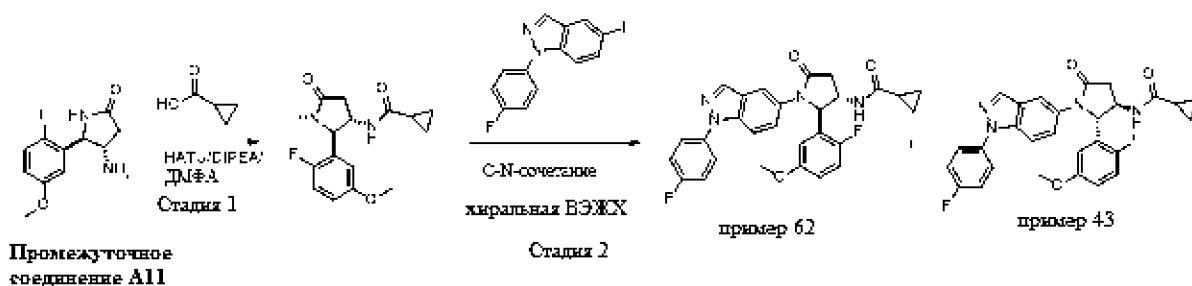


10 [0360] Начиная с **промежуточного соединения A11**, пример 42 и пример 69 были синтезированы по аналогии с методом синтеза, описанным для примера 20 и примера 21.

15 [0361] Разделение энантиомеров выполняли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с получением примера 42 (0,07 г; RT=7,96 мин.; название колонки: Chiralpak ID (250x4,6 мм) 5 мкм, подвижная фаза: EtOH, скорость потока: 0,5 мл/мин.) и **примера 69** (0,06 г; RT=10,31 мин.; название колонки: Chiralpak ID (250x4,6 мм) 5 мкм, подвижная фаза: EtOH, скорость потока: 0,5 мл/мин).

20 [0362] ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,42-9,40 (м, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,77-7,72 (м, 3H), 7,54-7,51 (м, 1H), 7,42 (т, 2H), 7,08 (т, 1H), 6,92-6,90 (м, 1H), 6,80-6,77 (м, 1H), 5,51-5,50 (м, 1H), 4,49-4,48 (м, 1H), 3,64 (с, 3H), 3,16-3,09 (м, 1H), 2,69-2,64 (м, 1H), 1,81-1,71 (м, 3H).

[0363] Пример 43: N-((2S,3R)-2-(2-фтор-5-метоксифенил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-окспирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид и пример 62: N-((2R,3S)-2-(2-фтор-5-метоксифенил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-окспирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид



5

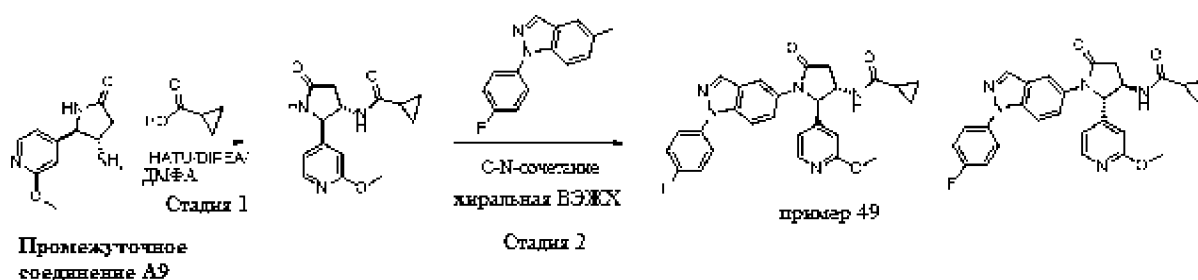
[0364] Начиная с **промежуточного соединения A11**, пример 43 и пример 62 были синтезированы по аналогии с методом синтеза, описанным для примера 39 и примера 65.

[0365] Разделение энантиомеров выполняли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с получением примера 43 (0,07 г; RT=5,05 мин.; название колонки: Chiralpak ID (250x4,6 мм) 5 мкм, подвижная фаза: гексан/ЭА/EtOH/DEA: 50/25/25/0,1, скорость потока: 1,0 мл/мин.) и **примера 62** (0,06 г; RT=7,12 мин.; название колонки: Chiralpak ID (250x4,6 мм) 5 мкм, подвижная фаза: гексан/ЭА/EtOH/DEA: 50/25/25/0,1, скорость потока: 1,0 мл/мин.).

[0366] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.84-8.82 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77-7.72 (m, 3H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.42 (t, 2H), 7.08 (t, 1H), 6.87-6.85 (m, 1H), 6.80-6.77 (m, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.37-4.35 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.13-3.07 (m, 1H), 2.54-2.52 (m, 1H), 1.58-1.55 (m, 1H), 0.70-0.68 (m, 4H).

[0367] Пример 49: N-((2R,3S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метоксипиридин-4-ил)-5-окспирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид

20

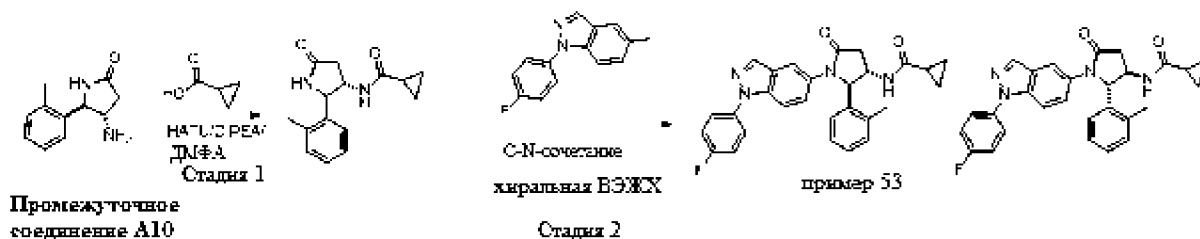


[0368] Стадия 1. К перемешиваемому раствору циклопропанкарбоновой кислоты (0,50 г, 5,79 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли НАТУ (3,60 г, 9,65 ммоль, 2,0 экв.), ДИПЭА (4,2 мл, 24,13 ммоль, 5,0 экв.) и **промежуточное соединение А9** (1,00 г, 4,82 ммоль, 1,0 экв.) при 0 °С и реакционную смесь затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 5% MeOH в ДХМ, Rf-0,3) реакционную смесь разбавляли EtOAc (25 мл), промывали ледяной водой (3x25 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, 230–400 меш; 0–2% MeOH-ДХМ) с получением N-(транс-2-(2-метоксипиридин-4-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид (0,88 г, 66%).

[0369] Стадия 2. Перемешиваемый раствор N-(транс-2-(2-метоксипиридин-4-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид (0,444 г, 1,612 ммоль, 1,0 экв.), 1-(4-фторфенил)-5-иод-1H-индазола (0,654 г, 1,935 ммоль, 1,2 экв.) и K₃PO₄ (0,683 г, 3,224 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) дегазировали аргоном в течение 30 мин. Затем добавляли транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (0,092 г, 0,645 ммоль, 0,4 экв.) и CuI (0,062 г, 0,322 ммоль, 0,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 90 °С в герметично закрытой пробирке. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 5% MeOH в ДХМ, Rf-0,4) реакционную смесь фильтровали через слой целита, а слой целита 2-3 раза промывали 1,4-диоксаном. Объединенные органические слои концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, 230–400 меш; 0–6% MeOH в ДХМ) с получением рацемического продукта. Дальнейшее разделение энантиомеров выполняли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с получением чистого N-((2S,3R)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метоксипиридин-4-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид (0,042 г, RT=8,74 мин.; название колонки: Chiralpak IA (250x4,6 мм) 5 мкм, подвижная фаза: гексан/ЭА/EtOH/DEA: 70/15/15/0,1, скорость потока: 1,0 мл/мин.) и **N-((2R,3S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метоксипиридин-4-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид** (0,060 г, RT=7,54 мин.; название колонки: Chiralpak IA (250x4,6 мм) 5 мкм, подвижная фаза: гексан/ЭА/EtOH/DEA: 70/15/15/0,1, скорость потока: 1,0 мл/мин.).

[0370] ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 8,92-8,91 (м, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,77-7,71 (м, 4H), 7,42 (т, 2H), 7,00 (д, 1H), 6,73 (с, 1H), 5,25-5,24 (м, 1H), 4,18-4,14 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,11-3,04 (м, 1H), 2,45-2,44 (м, 1H), 1,59 (шир.с., 1H), 0,76-0,70 (м, 4H).

5 [0371] Пример 53: N-((2R,3S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-(о-толил)пирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид



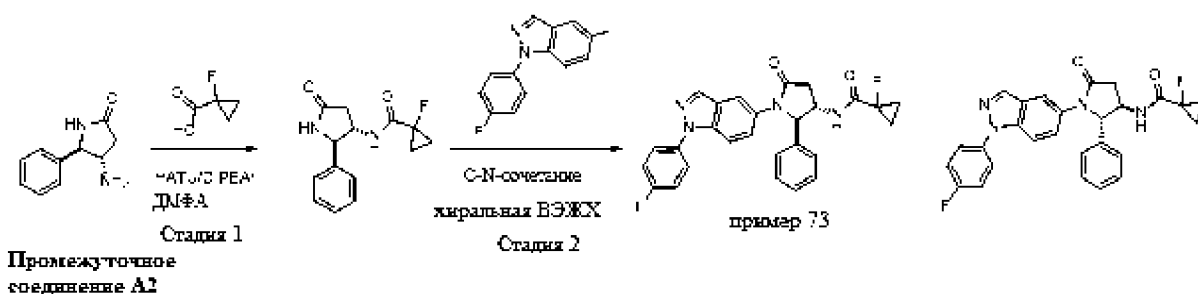
[0372] Начиная с **промежуточного соединения A10**, пример 53 был синтезирован по аналогии с методом синтеза, описанным для примера 28.

10 [0373] Разделение энантимеров выполняли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с получением N-((2S,3R)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-(о-толил)пирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид (0,134 г, $R_T=4,48$ мин.; название колонки: Chiralpak IA (250x4,6 мм) 5 мкм, подвижная фаза: гексан/ЭА/EtOH/DEA: 50/25/25/0,1, скорость потока: 1,0 мл/мин.) и **примера 63** (0,077 г; $R_T=5,32$ мин.; название колонки: Chiralpak IA (250x4,6 мм) 5 мкм, подвижная фаза: гексан/ЭА/EtOH/DEA: 50/25/25/0,1, скорость потока: 1,0 мл/мин.).

15

[0374] ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,01 (д, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,76-7,72 (м, 3H), 7,69-7,67 (м, 1H), 7,42-7,37 (м, 2H), 7,20-7,17 (м, 1H), 7,13-7,08 (м, 3H), 5,41 (с, 1H), 4,19-4,15 (м, 1H), 3,10-3,04 (м, 1H), 2,42-2,39 (м, 4H), 1,62-1,59 (м, 1H), 0,71-0,69 (м, 4H).

20 [0375] Пример 73: 1-фтор-N-((2R,3S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропан-1-карбоксамид

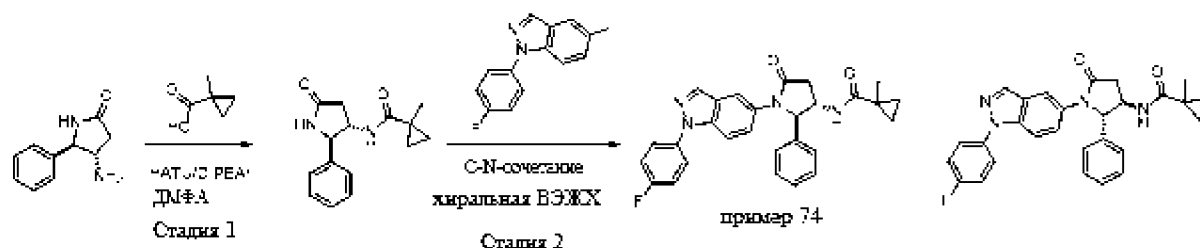


[0376] Начиная с **промежуточного соединения А2**, пример 73 был синтезирован по аналогии с методом синтеза, описанным для примера 28.

[0377] Разделение энантиомеров выполняли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с получением 1-фтор-N-((2S,3R)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропан-1-карбоксамид (0,07 г, RT=7,17 мин.; название колонки: Chiralpak IA (250x4,6 мм) 5 мкм, подвижная фаза: гексан/ЭА/EtOH/DEA: 70/15/15/0,1, скорость потока: 1,0 мл/мин.) и **примера 73** (0,10 г; RT=10,00 мин.; название колонки: Chiralpak IA (250x4,6 мм) 5 мкм, подвижная фаза: гексан/ЭА/EtOH/DEA: 70/15/15/0,1, скорость потока: 1,0 мл/мин.).

10 [0378] ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆): δ 9,20-9,18 (м, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,76-7,63 (м, 4H), 7,41-7,28 (м, 6H), 7,23-7,21 (м, 1H), 5,36-5,35 (м, 1H), 4,35-4,31 (м, 1H), 3,10-3,03 (м, 1H), 2,67-2,62 (м, 1H), 1,34-1,30 (м, 2H), 1,21 (с, 2H).

[0379] Пример 74: N-((2R,3S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)-1-метилциклопропан-1-карбоксамид

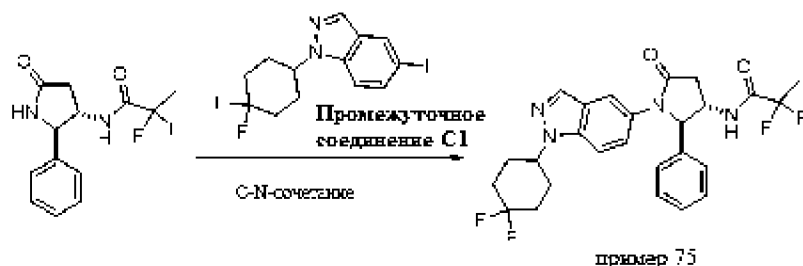


15 [0380] Начиная с **промежуточного соединения А2**, пример 74 был синтезирован по аналогии с методом синтеза, описанным для примера 28.

[0381] Разделение энантиомеров выполняли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с получением N-((2S,3R)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)-1-метилциклопропан-1-карбоксамид (0,050 г, RT=4,75 мин.; название колонки: Chiralpak ID (250x4,6 мм) 5 мкм, подвижная фаза: гексан/ЭА/EtOH/DEA: 50/25/25/0,1, скорость потока: 1,0 мл/мин.) и **примера 74** (0,063 г; RT=6,78 мин.; название колонки: Chiralpak ID (250x4,6 мм) 5 мкм, подвижная фаза: гексан/ЭА/EtOH/DEA: 50/25/25/0,1, скорость потока: 1,0 мл/мин.).

25 [0382] ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆): δ 8,30 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,73-7,66 (м, 4H), 7,39-7,21 (м, 7H), 5,25 (с, 1H), 4,20 (с, 1H), 3,19-3,01 (м, 1H), 2,61 (с, 1H), 1,30 (с, 3H), 1,00 (с, 2H), 0,55 (с, 2H).

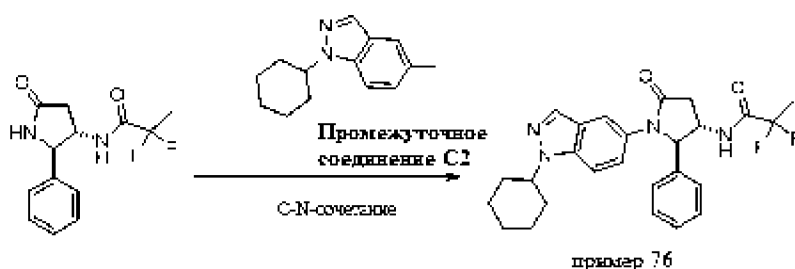
[0383] Пример 75: N-(транс-1-(1-(4,4-дифторциклогексил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)-2,2-дифторпропанамид



[0384] Перемешиваемый раствор 2,2-дифтор-N-(транс-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)пропанамид (процедура синтеза см. в примере 2, стадия 1) (0,20 г, 0,75 ммоль, 1,0 экв.), **промежуточного соединения C1** (0,32 г, 0,90 ммоль, 1,2 экв.) и K_3PO_4 (0,32 г, 1,49 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл) дегазировали аргоном в течение 30 мин. Затем добавляли транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (0,04 г, 0,30 ммоль, 0,4 экв.) и CuI (0,03 г, 0,15 ммоль, 0,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 90 °С в герметично закрытой пробирке. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 5% MeOH в ДХМ, Rf-0,5) реакционную смесь фильтровали через слой целита, а слой целита 2-3 раза промывали 1,4-диоксаном. Объединенные органические слои концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, 230–400 меш; от 0% до 2% MeOH в ДХМ) с получением желаемого N-(транс-1-(1-(4,4-дифторциклогексил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)-2,2-дифторпропанамид (0,06 г, 15%).

[0385] 1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,47-9,46 (м, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,62-7,60 (м, 1H), 7,53-7,51 (м, 1H), 7,34-7,21 (м, 5H), 5,27 (с, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,26 (с, 1H), 3,11-3,05 (м, 1H), 2,63-2,58 (м, 1H), 2,162,07 (м, 7H), 1,96 (с, 2H), 1,83-1,73 (м, 3H).

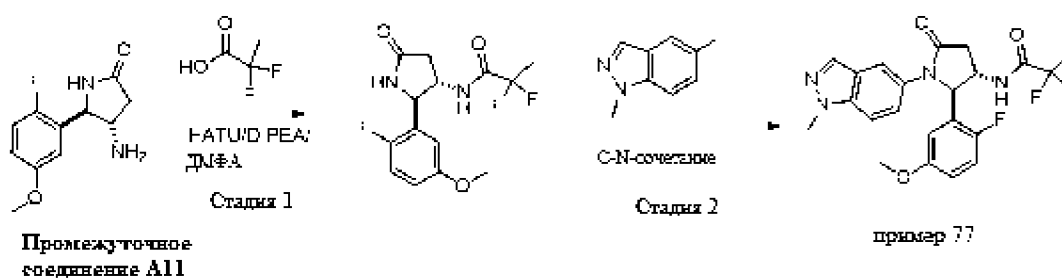
[0386] Пример 76: N-(транс-1-(1-(циклогексил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)-2,2-дифторпропанамид



[0387] Начиная с **промежуточного соединения С2**, пример 76 был синтезирован по аналогии с методом синтеза, описанным для примера 75.

[0388] ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 9,47-9,46 (м, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,62-7,60 (м, 1H), 7,48-7,45 (м, 1H), 7,34-7,28 (м, 4H), 7,23-7,21 (м, 1H), 5,25 (с, 1H), 4,51-4,47 (м, 1H), 4,27-4,23 (м, 1H), 3,10-3,04 (м, 1H), 2,63-2,57 (м, 1H), 1,83-1,73 (м, 8H), 1,69-1,66 (м, 1H), 1,46-1,43 (м, 2H), 1,24-1,21 (м, 1H).

[0389] Пример 77: 2,2-дифтор-N-(транс-2-(2-фтор-5-метоксифенил)-1-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)пропанамида



10 [0390] Стадия 1. К перемешиваемому раствору 2,2-дифторпропановой кислоты (0,35 г, 3,214 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (8 мл) добавляли HATU (2,03 г, 5,357 ммоль, 2,0 экв.), ДИПЭА (2,4 мл, 13,392 ммоль, 5,0 экв.) и **промежуточное соединение A11** (0,60 г, 2,678 ммоль, 1,0 экв.) при 0 °С и реакцию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. После завершения реакции (контроль с помощью

15 ТСХ, система ТСХ 5% MeOH в ДХМ, Rf-0,3) реакцию смесь разбавляли EtOAc (25 мл), промывали ледяной водой (3x25 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, 230–400 меш; 0–2% MeOH-ДХМ) с получением

20 2,2-дифтор-N-(транс-2-(2-фтор-5-метоксифенил)-5-оксопирролидин-3-ил)пропанамида (0,60 г, 71%).

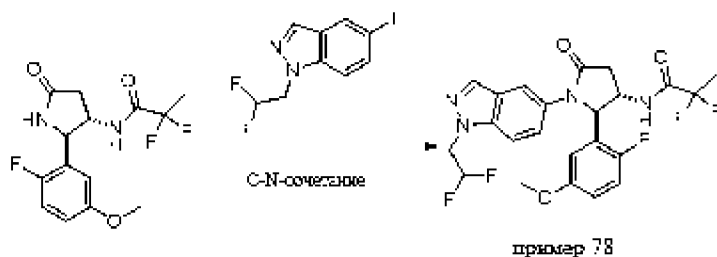
[0391] Стадия 2. Перемешиваемый раствор 2,2-дифтор-N-(транс-2-(2-фтор-5-метоксифенил)-5-оксопирролидин-3-ил)пропанамида (0,150 г, 0,474 ммоль, 1,0 экв.), 5-иод-1-метил-1H-индазола (0,146 г, 0,569 ммоль, 1,2 экв.) и K₃PO₄ (0,200 г, 0,949 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) дегазировали аргоном в течение 30 мин. Затем добавляли транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (0,027 г, 0,189 ммоль, 0,4 экв.) и CuI (0,018 г, 0,095 ммоль, 0,2 экв.) и реакцию смесь перемешивали в течение 16 ч. при 90 °С. После завершения реакцию смесь фильтровали через слой целита, а слой целита 2-3 раза промывали EtOAc. Объединенные органические слои

25

концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, 230–400 меш; 3% MeOH-ДХМ; значение R_f 0,4) с получением 2,2-дифтор-N-(транс-2-(2-фтор-5-метоксифенил)-1-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)пропанамида (0,059 г, 28%).

5 [0392] ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 9,39-9,38 (м, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,56-7,54 (м, 1H), 7,40-7,37 (м, 1H), 7,05-7,01 (м, 1H), 6,88-6,87 (м, 1H), 6,76-6,74 (м, 1H), 5,47 (с, 1H), 4,50-4,46 (м, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,63 (с, 3H), 3,12-3,06 (м, 1H), 2,68-2,62 (м, 1H), 1,80-1,70 (м, 3H).

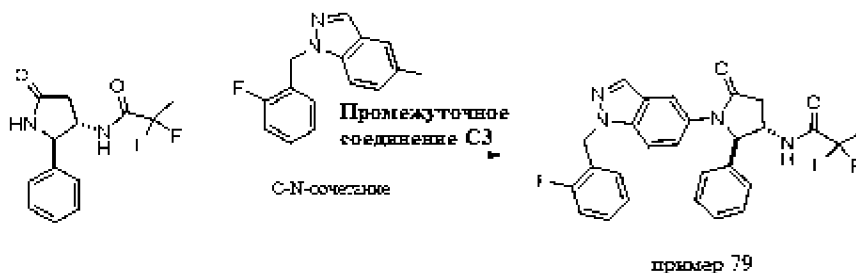
10 [0393] Пример 78: N-(транс-1-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-5-ил)-2-(2-фтор-5-метоксифенил)-5-оксопирролидин-3-ил)-2,2-дифторпропанамид



15 [0394] Начиная с 1-(2,2-дифторэтил)-5-иод-1H-индазола и 2,2-дифтор-N-(транс-2-(2-фтор-5-метоксифенил)-5-оксопирролидин-3-ил)пропанамида (см. пример 77, стадия 1), пример 78 был синтезирован по аналогии с методом синтеза, описанным для примера 75.

[0395] ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 9,41-9,39 (м, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,69-7,63 (м, 2H), 7,45-7,43 (м, 1H), 7,07-7,02 (м, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,38 (с, 1H), 5,47 (с, 1H), 4,90 (т, 2H), 4,48 (с, 1H), 3,63 (с, 3H), 3,11-3,07 (м, 1H), 2,68-2,62 (м, 1H), 1,80-1,70 (м, 3H).

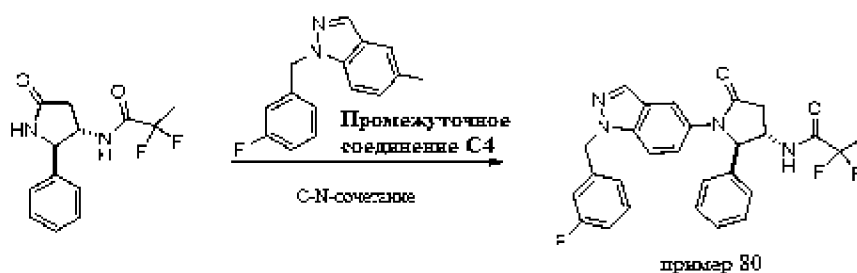
20 [0396] Пример 79: 2,2-дифтор-N-(транс-1-(1-(2-фторбензил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)пропанамид



[0397] Начиная с **промежуточного соединения С3**, пример 79 был синтезирован по аналогии с методом синтеза, описанным для примера 75.

[0398] ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 9,47-9,45 (м, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,63-7,61 (м, 1H), 7,50-7,47 (м, 1H), 7,32-7,21 (м, 7H), 7,12-7,08 (м, 2H), 5,56 (с, 2H), 5,25 (с, 1H), 4,26-4,22 (с, 1H), 3,10-3,03 (м, 1H), 2,66-2,57 (м, 1H), 1,82-1,72 (м, 3H).

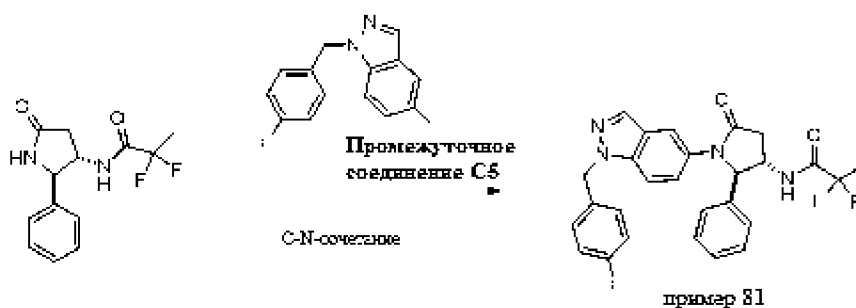
[0399] Пример 80: 2,2-дифтор-N-(транс-1-(1-(3-фторбензил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)пропанамид



[0400] Начиная с **промежуточного соединения С4**, пример 80 был синтезирован по аналогии с методом синтеза, описанным для примера 75.

[0401] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.47-9.45 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.32-7.21 (m, 6H), 7.08-6.97 (m, 3H), 5.60 (s, 2H), 5.26 (s, 1H), 4.27-4.23 (m, 1H), 3.10-3.03 (m, 1H), 2.61-2.57 (m, 1H), 1.82-1.72 (m, 3H).

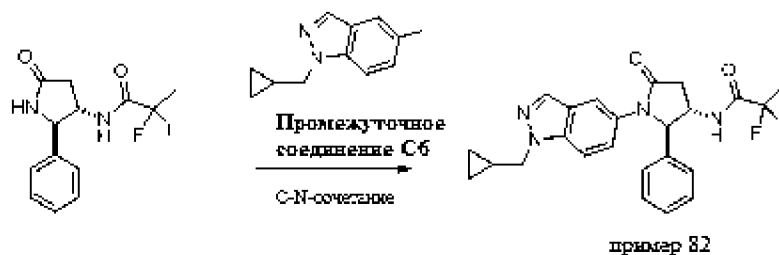
[0402] Пример 81: 2,2-дифтор-N-(транс-1-(1-(4-фторбензил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)пропанамид



[0403] Начиная с **промежуточного соединения С5**, пример 81 был синтезирован по аналогии с методом синтеза, описанным для примера 75.

[0404] ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 9,47-9,45 (м, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,64-7,61 (м, 1H), 7,51-7,48 (м, 1H), 7,32-7,27 (м, 4H), 7,23-7,21 (м, 1H), 7,06-6,97 (м, 3H), 5,60 (с, 2H), 5,26 (с, 1H), 4,26-4,22 (с, 1H), 3,05-3,03 (м, 1H), 2,62-2,57 (м, 1H), 1,82-1,72 (м, 3H).

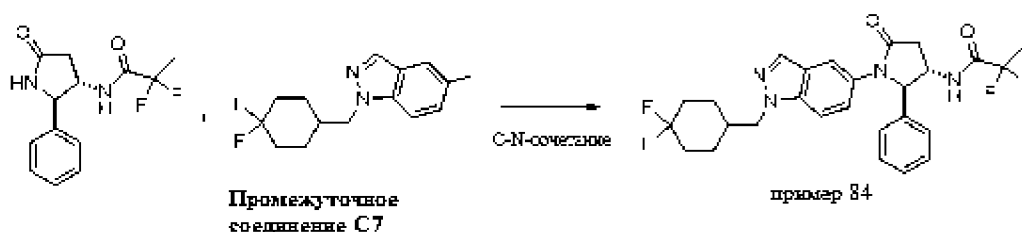
[0405] Пример 82: N-(транс-1-(1-(циклопропилметил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)-2,2-дифторпропанамид



[0406] Начиная с **промежуточного соединения С6**, пример 82 был синтезирован по аналогии с методом синтеза, описанным для примера 75.

[0407] ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 9,47-9,46 (м, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,61-7,59 (м, 1H), 7,48-7,46 (м, 1H), 7,34-7,28 (м, 4H), 7,23-7,19 (м, 1H), 5,27-5,26 (м, 1H), 4,25-4,20 (м, 3H), 3,10-3,04 (м, 1H), 2,63-2,57 (м, 1H), 1,83-1,73 (м, 3H), 1,21-1,19 (м, 1H), 0,46-0,42 (м, 2H), 0,34-0,33 (м, 2H).

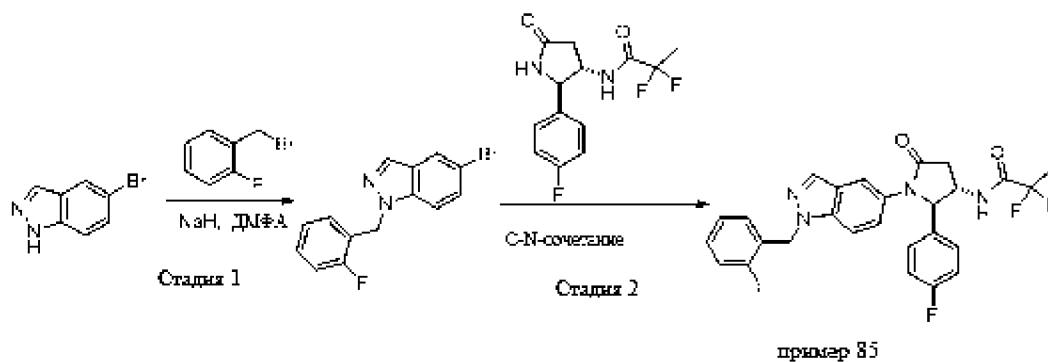
10 [0408] Пример 84: N-(транс-1-(1-((4,4-дифторциклогексил)метил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)-2,2-дифторпропанамид



[0409] Начиная с **промежуточного соединения С7**, пример 84 был синтезирован по аналогии с методом синтеза, описанным для примера 75.

15 [0410] ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,48-9,46 (м, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,63-7,61 (м, 1H), 7,50-7,48 (м, 1H), 7,33-7,22 (м, 5H), 5,26 (с, 1H), 4,26-4,24 (м, 3H), 3,10-3,04 (м, 1H), 2,66-2,57 (м, 1H), 1,95-1,93 (м, 3H), 1,83-1,66 (м, 5H), 1,51 (с, 2H), 1,26-1,23 (м, 2H).

[0411] Пример 85: 2,2-дифтор-N-((транс)-1-(1-(2-фторбензил)-1H-индазол-5-ил)-2-(4-фторфенил)-5-оксопирролидин-3-ил)пропанамида

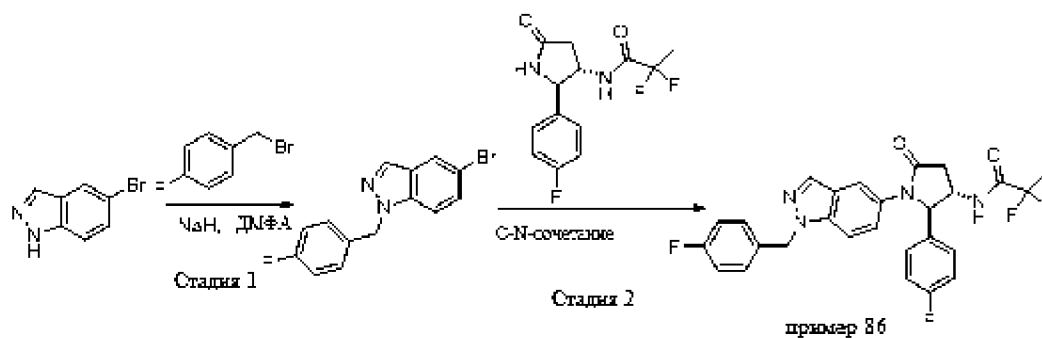


[0412] Стадия 1. 5-бром-1H-индазол (500,0 мг, 2,538 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ДМФА (5 мл) и смесь охлаждали до 0 °С. Затем добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 121,8 мг, 3,045 ммоль, 1,2 экв.) и смесь перемешивали в течение 10 минут с последующим добавлением 1-(бромметил)-2-фтор-бензола (0,36 мл, 3,045 ммоль, 1,2 экв.). Смесь нагревали до температуры окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением воды. Смесь затем трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, затем соевым раствором и сушили над MgSO₄. Растворитель удаляли, а остаток очищали колоночной хроматографией. Желаемое соединение получали с выходом 60% (467,0 мг).

[0413] Стадия 2. 5-бром-1-(2-фторбензил)-1H-индазол (64,0 мг, 0,210 ммоль, 1,2 экв.), иодид меди (6,7 мг, 0,035 ммоль, 0,2 экв.), иодид натрия (52,4 мг, 0,349 ммоль, 2,0 экв.), 2,2-дифтор-N-[(транс)-2-(4-фторфенил)-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (50,0 мг, 0,175 ммоль, 1,0 экв.) и K₃PO₄ (74,2 мг, 0,349 ммоль, 2,0 экв.) отвешивали во флакон, добавляли мешалку, флакон герметично закрывали и продували азотом. Добавляли 1,4-диоксан (1,0 мл) с последующим добавлением транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (9,9 мг, 0,070 ммоль, 0,4 экв.). Смесь нагревали до 110 °С в течение 16 часов. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и затем разбавляли ДХМ и водой. Смесь фильтровали через гидрофобную фритту и затем очищали колоночной хроматографией с получением 2,2-дифтор-N-((транс)-1-(1-(2-фторбензил)-1H-индазол-5-ил)-2-(4-фторфенил)-5-оксопирролидин-3-ил)пропанамида (86,8 мг, 97%).

[0414] ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 9,43 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,74 (д, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,49 (дд, 1H), 7,42 – 7,37 (м, 2H), 7,36 – 7,29 (м, 1H), 7,21 – 7,15 (м, 1H), 7,15 – 7,06 (м, 4H), 5,63 (с, 2H), 5,28 (д, 1H), 4,34 – 4,22 (м, 1H), 3,07 (дд, 1H), 2,64 (дд, 1H), 1,78 (т, 3H).

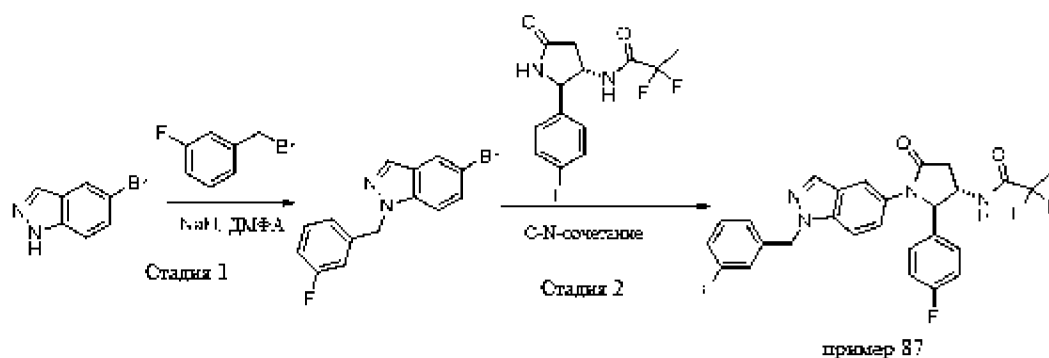
[0415] Пример 86: 2,2-дифтор-N-((транс)-1-(1-(4-фторбензил)-1H-индазол-5-ил)-2-(4-фторфенил)-5-оксопирролидин-3-ил)пропанамид



[0416] Пример 86 был синтезирован по аналогии с методом синтеза, описанным для примера 85, при этом 1-(бромметил)-2-фтор-бензол заменили на 1-(бромметил)-4-фторбензол на стадии 1 (выход 56,4%), а 5-бром-1-(2-фторбензил)-1H-индазол заменили на 5-бром-1-(4-фторбензил)-1H-индазол на стадии 2. Пример 86 получали с выходом 41% (36,6 мг).

[0417] ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 9,42 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,46 (дд, 1H), 7,42 – 7,36 (м, 2H), 7,28 – 7,24 (м, 2H), 7,14 – 7,09 (м, 4H), 5,57 (с, 2H), 5,27 (д, 1H), 4,34 – 4,22 (м, 1H), 3,07 (дд, 1H), 2,63 (дд, 1H), 1,78 (т, 3H)

[0418] Пример 87: 2,2-дифтор-N-((транс)-1-(1-(3-фторбензил)-1H-индазол-5-ил)-2-(4-фторфенил)-5-оксопирролидин-3-ил)пропанамид

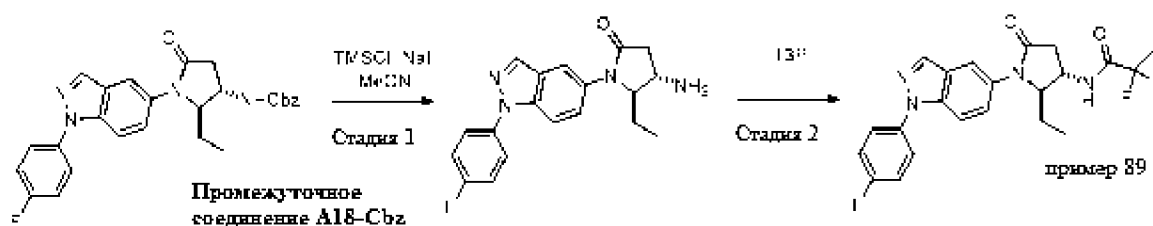


[0419] Пример 87 был синтезирован по аналогии с методом синтеза, описанным для примера 85, при этом 1-(бромметил)-2-фтор-бензол заменили на 1-(бромметил)-3-фторбензол на стадии 1 (выход 67%), а 5-бром-1-(2-фторбензил)-1H-индазол заменили на 5-бром-1-(3-фторбензил)-1H-индазол на стадии 2, и потребовалась дополнительная очистка конечного соединения с помощью ВЭЖХ. Пример 87 получали с выходом 43% (38,0 мг).

[0420] ^1H ЯМР ($\text{DMCO}-d_6$) δ : 9,42 (д, 1H), 8,06 (д, 1H), 7,74 (д, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,47 (дд, 1H), 7,40 – 7,37 (м, 2H), 7,35 – 7,30 (м, 1H), 7,14 – 7,10 (м, 2H), 7,09 – 7,05 (м, 1H), 7,03 – 6,99 (м, 2H), 5,61 (с, 2H), 5,27 (д, 1H), 4,33 – 4,23 (м, 1H), 3,07 (дд, 1H), 2,63 (дд, 1H), 1,78 (т, 3H)

5

[0421] Пример 89: N-(транс-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-этилпирролидин-3-ил)-2,2-дифторпропанамид



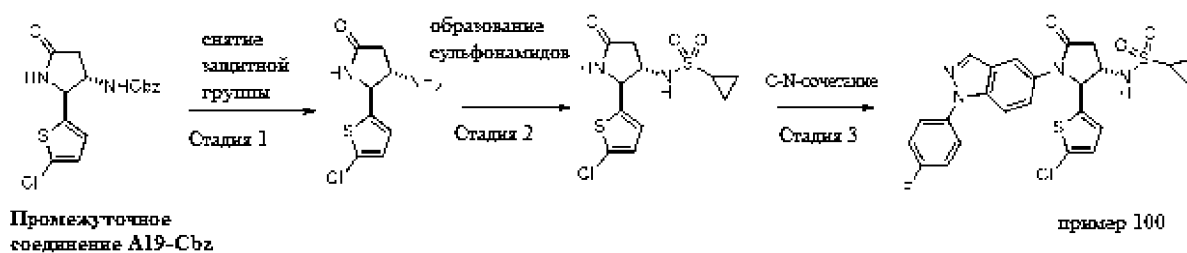
[0422] Стадия 1. Йодид натрия (304,5 мг, 2,032 ммоль, 6,0 экв.) отвешивали в микроволновой флякон, добавляли мешалку, флякон герметично закрывали и продували азотом. Затем добавляли бензиловый эфир *транс*-{1-[1-(4-фтор-фенил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-2-этил-пирролидин-3-ил}-карбаминовой кислоты (160,0 мг, 0,339 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (8,0 мл) с последующим добавлением TMSCl (0,17 мл, 1,354 ммоль, 4,0 экв.) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Затем добавляли этанол (9,6 мл) и полученную смесь очищали с помощью катионообменной смолы с получением 170 мг неочищенного N-(транс-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-этилпирролидин-3-ил)амин.

[0423] Стадия 2. 2,2-дифторпропановую кислоту (39,0 мг, 0,355 ммоль, 1,5 экв.) отвешивали во флякон, добавляли мешалку, флякон герметично закрывали и продували азотом. Затем добавляли ДХМ (2,3 мл) с последующим добавлением ТЗР (≥ 50 мас. % в этилацетате, 0,28 мл, 2,0 экв.) и триэтиламина (0,13 мл, 0,946 ммоль, 4,0 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут при температуре окружающей среды. Затем добавляли N-(транс-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-этилпирролидин-3-ил)амин (80 мг из 170 мг, полученных на стадии 1) в ДХМ (2,3 мл) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 минут. Затем добавляли насыщ. раствор NaHCO_3 и дополнительный ДХМ и смесь фильтровали через гидрофобную фритту. Органические слои затем выпаривали при пониженном давлении и полученный неочищенный материал очищали

хроматографией на силикагеле с получением 45,0 мг N-(транс-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-этилпирролидин-3-ил)-2,2-дифторпропанамида.

[0424] ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ: 9,33 (д, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,86 – 7,77 (м, 3H), 7,59 (дд, 1H), 7,44 (т, 2H), 4,37 – 4,28 (м, 1H), 4,15 (дд, 1H), 3,01 (дд, 1H), 2,52 – 2,44 (м, 1H), 1,80 (т, 3H), 1,66 – 1,54 (м, 1H), 1,55 – 1,42 (м, 1H), 0,83 (т, 3H)

[0425] Пример 100: N-транс-(1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-(5-хлортиофен-2-ил)пирролидин-3-ил)циклопропансульфонамид



10 [0426] Стадия 1: Раствор бензил (*транс*-2-(5-хлортиофен-2-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата (1,7 г, 4,845 ммоль, 1,0 экв.) в ТФК (15 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 16 часов. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, 5% метанол в ДХМ, R_f = 0,1) ТФК выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток растворяли в 10% ДХМ в MeOH (150 мл) и промывали насыщенный водным NaHCO₃ (2 x 75 мл) и соевым раствором (50 мл). Органический слой затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, 230–400 меш; 3–5% MeOH в ДХМ) с получением *транс*-4-амино-5-(5-хлортиофен-2-ил)пирролидин-2-она (0,75 г, 71%) в виде вязкой жидкости.

20 [0427] Стадия 2. К перемешиваемому раствору *транс*-4-амино-5-(5-хлортиофен-2-ил)пирролидин-2-она (220 мг, 1,015 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (15 мл) добавляли ДИПЭА (0,3 мл, 1,522 ммоль, 1,5 экв.) и циклопропансульфонилхлорид (214 мг, 1,522 ммоль, 1,5 экв.) при 0 °С и реакционную смесь затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 5% метанол в ДХМ, R_f-0,3) растворитель удаляли при пониженном давлении с получением остатка, который разбавляли ДХМ (100 мл), промывали раствором бикарбоната натрия (3 x 50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением остатка. Этот остаток очищали колоночной

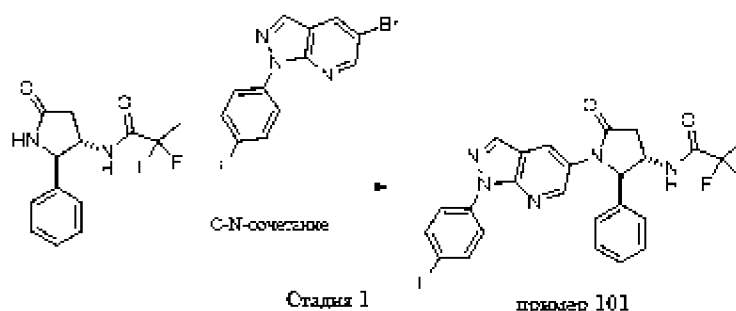
25

хроматографией (силикагель, 230–400 меш; 2–4% MeOH-ДХМ) с получением *N*-(*транс*-2-(5-хлортиофен-2-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)циклопропансульфонамида (300 мг, 92%).

5 [0428] Стадия 3. Перемешиваемый раствор *N*-(*транс*-2-(5-хлортиофен-2-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)циклопропансульфонамида (150 мг, 0,467 ммоль, 1,0 экв.), 1-(4-фторфенил)-5-иод-1*H*-индазола (205 мг, 0,607 ммоль, 1,3 экв.) и K_3PO_4 (198 мг, 0,935 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (25 мл) дегазировали аргоном в течение 30 мин. Затем добавляли *транс*-*N,N'*-диметилциклогексан-1,2-диамин (26,6 мг, 0,187 ммоль, 0,4 экв.) и CuI (17,8 мг, 0,0935 ммоль, 0,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали в 10 течение 16 часов при 90 °С в герметично закрытой пробирке. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 5% метанол в ДХМ, R_f -0,4) реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали водой (2 x 75 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, 15 который очищали ВЭЖХ с получением *N*-*транс*-(1-(1-(4-фторфенил)-1*H*-индазол-5-ил)-5-оксо-2-(5-хлортиофен-2-ил)пирролидин-3-ил)циклопропансульфонамида (47,5 мг, 17%).

20 [0429] 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,36 (с, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,86 (шир.с., 1H), 7,79-7,74 (м, 3H), 7,56-7,53 (м, 1H), 7,43-7,39 (м, 2H), 7,03 (д, 1H), 6,93 (д, 1H), 5,48 (д, 1H), 4,07-4,05 (м, 1H), 3,20-3,14 (м, 1H), 2,67-2,58 (м, 2H), 0,99-0,85 (м, 4H).

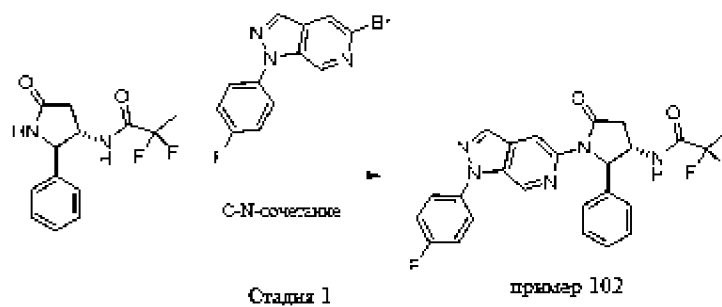
[0430] Пример 101: *N*-(*транс*-2-фенил-1-(1-(4-фторфенил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)-2,2-дифторпропанамида



25 [0431] Стадия 1: Пример 101 был получен по аналогии с **примером 102**, используя 5-бром-1-(4-фторфенил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин вместо 5-бром-1-(4-фторфенил)пиразоло[3,4-*c*]пиридина. Выход: 46%.

[0432] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.48 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.43 – 8.35 (m, 2H), 8.24 – 8.15 (m, 2H), 7.42 – 7.36 (m, 4H), 7.32 (dd, 2H), 7.25 (d, 1H), 5.38 (d, 1H), 4.38 (tt, 1H), 3.15 (dd, 1H), 2.68 (dd, 1H), 1.79 (t, 3H).

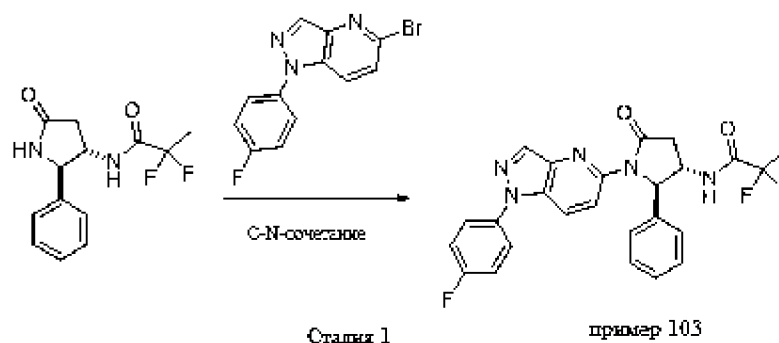
5 [0433] Пример 102: N-(транс-2-фенил-1-(1-(4-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)-2,2-дифторпропанамид



[0434] Стадия 1. 5-бром-1-(4-фторфенил)пиразоло[3,4-с]пиридин (65,3 мг, 0,224 ммоль, 1,2 экв.), иодид натрия (55,9 мг, 0,373 ммоль, 2,0 экв.), иодид меди (7,1 мг, 0,037 ммоль, 0,2 экв.), транс-2,2-дифтор-N-(5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)пропанамид (50,0 мг, 0,186 ммоль, 1,0 экв.) и фосфат калия (79,1 мг, 0,373 ммоль, 2,0 экв.) отвешивали во флакон, добавляли мешалку, флакон герметично закрывали и продували азотом. Затем добавляли 1,4-диоксан (1,0 мл) и транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (0,012 мл, 0,075 ммоль, 0,4 экв.) и смесь нагревали до 110 °С в течение 16 часов. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли ДХМ и водой. Затем смесь фильтровали через гидрофобную фритту и удаляли растворитель. Неочищенное соединение затем очищали ЖХСД и ВЭЖХ с получением 13,3 мг (15%) **примера 102**.

15 [0435] ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 9,57 (д, 1H), 8,97 (д, 1H), 8,72 (д, 1H), 8,56 (д, 1H), 7,89 – 7,79 (м, 2H), 7,42 – 7,36 (м, 2H), 7,33 – 7,29 (м, 4H), 7,22 (тд, 1H), 5,78 (д, 1H), 4,24 (т, 20 1H), 3,16 (дд, 1H), 2,69 (дд, 1H), 1,80 (т, 3H).

[0436] Пример 103: N-(транс-2-фенил-1-(1-(4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)-2,2-дифторпропанамид



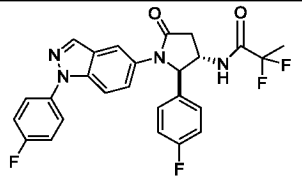
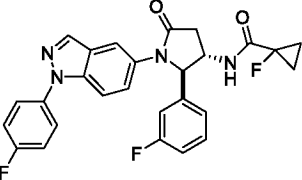
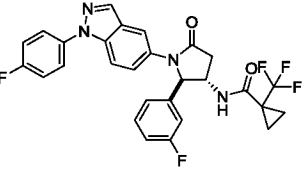
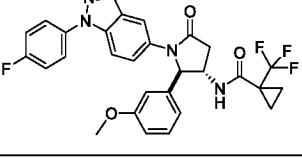
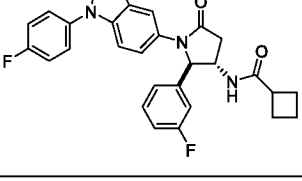
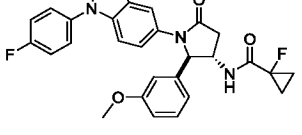
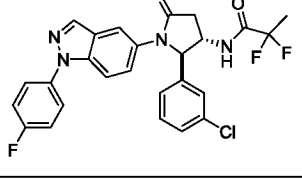
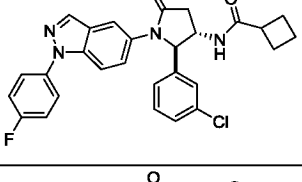
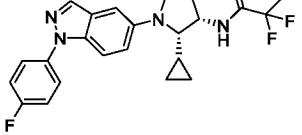
[0437] Стадия 1. Пример 103 был получен по аналогии с **примером 102**, используя 5-бром-1-(4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин вместо 5-бром-1-(4-фторфенил)пиразоло[3,4-c]пиридина. Выход: 61%.

[0438] ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 9,59 (д, 1H), 8,54 (д, 1H), 8,39 – 8,31 (м, 2H), 7,84 – 7,75 (м, 2H), 7,43 (дд, 2H), 7,36 – 7,29 (м, 4H), 7,27 – 7,20 (м, 1H), 5,78 (д, 1H), 4,26 (ддд, 1H), 3,19 (дд, 1H), 2,68 (дд, 1H), 1,80 (т, 3H).

10

[0439] Примеры в таблице 2 были синтезированы по аналогии с описанным выше примером 1, используя соответствующую карбоновую кислоту, хлорид кислоты или сульфонилхлорид.

| Пример № | Промежуточное соединение (ПС) | Структура | Выход (%) | ^1H ЯМР |
|----------|-------------------------------|-----------|-----------|--|
| 3 | ПС D2 | | 35 | ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 9,48 (д, 1H), 8,30 (д, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,76 – 7,72 (м, 2H), 7,71 (д, 1H), 7,64 (дд, 1H), 7,42 – 7,34 (м, 4H), 7,32 (т, 2H), 7,26 – 7,22 (м, 1H), 5,32 (д, 1H), 4,34 – 4,25 (м, 1H), 3,11 (дд, 1H), 2,64 (дд, 1H), 1,79 (т, 3H) |
| 7 | ПС D3 | | 28 | ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 9,47 (д, 1H), 8,31 (д, 1H), 7,91 – 7,86 (м, 1H), 7,77 – 7,73 (м, 2H), 7,73 – 7,71 (м, 1H), 7,67 – 7,64 (м, 1H), 7,40 (тт, 2H), 7,23 (тт, 1H), 6,91 (дт, 2H), 6,82 – 6,79 (м, 1H), 5,30 (д, 1H), 4,33 – 4,26 (м, 1H), 3,70 (д, 3H), 3,11 (дд, 1H), 2,64 (дд, 1H), 1,79 (т, 3H) |
| 8 | ПС D2 | | 39 | ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 8,90 (д, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,77 – 7,68 (м, 4H), 7,43 – 7,35 (м, 4H), 7,33 (т, 2H), 7,24 (тт, 1H), 5,27 (д, 1H), 4,21 – 4,11 (м, 1H), 3,07 (ддд, 1H), 2,47 (дд, 1H), 1,65 – 1,57 (м, 1H), 0,80 – 0,67 (м, 4H) |

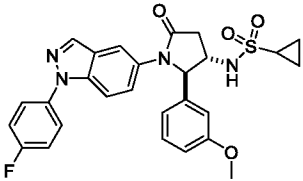
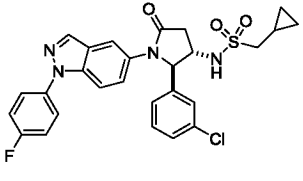
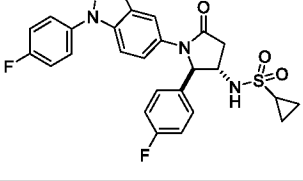
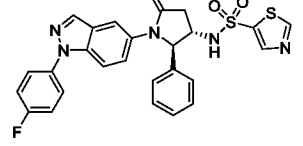
| При- мер № | Промежу- точное соеди- нение (ПС) | Структура | Выход (%) | ¹ H ЯМР |
|------------------|---|---|--------------|--|
| 11 | ПС D4 |  | 78 | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 9,46 (д, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,77 – 7,72 (м, 2H), 7,71 (д, 1H), 7,61 (дд, 1H), 7,45 – 7,36 (м, 4H), 7,14 (т, 2H), 5,33 (д, 1H), 4,35 – 4,27 (м, 1H), 3,11 (дд, 1H), 2,66 (дд, 1H), 1,79 (т, 3H) |
| 14 | ПС D5 |  | 98 | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 9,21 – 9,13 (м, 1H), 8,31 (д, 1H), 7,88 (дд, 1H), 7,76 – 7,73 (м, 2H), 7,73 – 7,68 (м, 1H), 7,68 – 7,56 (м, 1H), 7,42 – 7,37 (м, 2H), 7,34 (тд, 1H), 7,28 – 7,13 (м, 2H), 7,13 – 6,99 (м, 1H), 5,38 (д, 1H), 4,43 – 4,32 (м, 1H), 3,09 (дд, 1H), 2,69 (дд, 1H), 1,37 – 1,30 (м, 2H), 1,30 – 1,13 (м, 2H) |
| 15 | ПС D5 |  | 50 | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 8,50 (д, 1H), 8,30 (д, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,76 – 7,69 (м, 3H), 7,61 (дд, 1H), 7,41 – 7,37 (м, 2H), 7,36 – 7,28 (м, 1H), 7,23 – 7,14 (м, 2H), 7,08 – 6,99 (м, 1H), 5,27 (д, 1H), 4,38 – 4,19 (м, 1H), 3,06 (дд, 1H), 2,63 – 2,55 (м, 1H), 1,42 – 1,31 (м, 2H), 1,32 – 1,22 (м, 2H) |
| 17 | ПС D3 |  | 57 | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 8,48 (д, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,78 – 7,73 (м, 2H), 7,72 (д, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,40 (т, 2H), 7,23 (т, 1H), 6,92 – 6,87 (м, 2H), 6,79 (д, 1H), 5,23 (д, 1H), 4,30 – 4,21 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,05 (дд, 1H), 2,56 (дд, 1H), 1,49 – 1,36 (м, 2H), 1,34 – 1,19 (м, 2H) |
| 19 | ПС D5 |  | 100 | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 8,45 (д, 1H), 8,31 (д, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,79 – 7,64 (м, 4H), 7,43 – 7,33 (м, 3H), 7,21 (дд, 2H), 7,10 – 7,03 (м, 1H), 5,27 (д, 1H), 4,20 – 4,13 (м, 1H), 3,12 – 3,02 (м, 2H), 2,47 (дд, 1H), 2,22 – 2,11 (м, 2H), 2,07 – 2,02 (м, 2H), 1,95 – 1,87 (м, 1H), 1,83 – 1,75 (м, 1H) |
| 23 | ПС D3 |  | 100 | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 9,15 (д, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,73 – 7,69 (м, 2H), 7,68 – 7,61 (м, 2H), 7,34 (т, 2H), 7,19 (т, 1H), 6,94 – 6,88 (м, 2H), 6,76 (дд, 1H), 5,33 (д, 1H), 4,41 – 4,33 (м, 1H), 3,06 (дд, 1H), 2,66 (дд, 1H), 1,33 – 1,26 (м, 2H), 1,23 – 1,17 (м, 2H) |
| 31 | ПС D6 |  | 42 | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 8,32 (д, 1H), 7,93 – 7,86 (м, 1H), 7,80 – 7,69 (м, 3H), 7,66 – 7,63 (м, 1H), 7,47 – 7,46 (м, 1H), 7,40 (т, 2H), 7,37 – 7,27 (м, 4H), 5,35 (д, 1H), 4,36 – 4,28 (м, 1H), 3,13 (дд, 1H), 2,67 (дд, 1H), 1,80 (т, 3H) |
| 32 | ПС D6 |  | 69 | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 8,45 (д, 1H), 8,31 (д, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,78 – 7,70 (м, 3H), 7,67 (дд, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,45 – 7,35 (м, 2H), 7,34 (д, 1H), 7,33 – 7,27 (м, 2H), 5,26 (д, 1H), 4,18 – 4,14 (м, 1H), 3,11 – 3,02 (м, 2H), 2,48 (дд, 1H), 2,23 – 2,11 (м, 2H), 2,11 – 2,02 (м, 2H), 1,96 – 1,87 (м, 1H), 1,83 – 1,74 (м, 1H) |
| 36 | ПС D7 |  | 74 | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 9,19 (д, 1H), 8,38 (д, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,84 – 7,75 (м, 3H), 7,49 (дд, 1H), 7,44 (т, 2H), 4,82 (п, 1H), 3,63 (дд, 1H), 2,84 – 2,70 (м, 2H), 1,80 (т, 3H), 0,92 – 0,80 (м, 1H), 0,38 – 0,24 (м, 1H), 0,22 – 0,15 (м, 1H), 0,02 – -0,07 (м, 1H), -0,24 (дт, 1H) |

| При- мер № | Промежу- точное соеди- нение (ПС) | Структура | Выход (%) | ¹ H ЯМР |
|------------------|---|-----------|--------------|---|
| 45 | ПС D4 | | 84 | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 8,94 (дд, 1H), 8,30 (дд, 1H), 7,88 (дд, 1H), 7,76 – 7,72 (м, 2H), 7,72 – 7,70 (м, 1H), 7,63 (ддд, 1H), 7,43 – 7,37 (м, 4H), 7,14 (тд, 2H), 5,26 (дд, 1H), 4,98 – 4,70 (м, 1H), 4,22 – 4,16 (м, 1H), 3,18 – 3,00 (м, 1H), 2,61 – 2,41 (м, 1H), 1,98 – 1,70 (м, 1H), 1,62 – 1,54 (м, 1H), 1,11 – 0,99 (м, 1H) |
| 46 | ПС D3 | | 38 | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 9,08 (д, 1H), 8,31 (д, 1H), 7,94 – 7,89 (м, 1H), 7,79 – 7,67 (м, 4H), 7,44 – 7,36 (м, 2H), 7,24 (т, 1H), 6,94 – 6,88 (м, 2H), 6,83 – 6,76 (м, 1H), 5,24 (д, 1H), 4,92 – 4,73 (м, 1H), 4,21 – 4,11 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,09 (дд, 1H), 2,48 (дд, 1H), 2,17 – 2,10 (м, 1H), 1,47 – 1,37 (м, 1H), 1,22 – 1,15 (м, 1H) |
| 48 | ПС D7 | | 61 | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 9,26 (д, 1H), 8,40 (д, 1H), 7,88 (дд, 1H), 7,88 – 7,78 (м, 3H), 7,50 (дд, 1H), 7,45 (т, 2H), 4,43 – 4,14 (м, 1H), 3,46 (дд, 1H), 3,03 (дд, 1H), 2,47 (дд, 1H), 1,80 (т, 3H), 1,11 – 0,94 (м, 1H), 0,40 – 0,34 (м, 1H), 0,31 – 0,18 (м, 2H), -0,01 – -0,09 (м, 1H) |
| 52 | ПС D5 | | 80 | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 8,82 (т, 1H), 8,31 (д, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,80 – 7,65 (м, 4H), 7,43 – 7,31 (м, 3H), 7,25 – 7,17 (м, 2H), 7,11 – 7,03 (м, 1H), 5,39 – 5,17 (м, 1H), 4,28 – 4,01 (м, 1H), 3,10 (дд, 1H), 2,49 – 2,43 (м, 1H), 1,38 – 1,31 (м, 1H), 1,26 – 1,11 (м, 1H), 1,09 – 1,03 (м, 3H), 0,99 – 0,90 (м, 1H), 0,60 – 0,52 (м, 1H) |
| 54 | ПС D4 | | 71 | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 8,88 (д, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,79 – 7,69 (м, 3H), 7,67 (дд, 1H), 7,44 – 7,36 (м, 4H), 7,14 (т, 2H), 5,27 (д, 1H), 4,20 – 4,13 (м, 1H), 3,08 (дд, 1H), 2,51 – 2,44 (м, 1H), 1,65 – 1,57 (м, 1H), 0,79 – 0,68 (м, 4H) |
| 55 | ПС D3 | | 84 | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 8,88 (д, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,95 – 7,89 (м, 1H), 7,78 – 7,69 (м, 4H), 7,44 – 7,36 (м, 2H), 7,29 – 7,20 (м, 1H), 6,94 – 6,89 (м, 2H), 6,82 – 6,80 (м, 1H), 5,24 (д, 1H), 4,19 – 4,13 (м, 1H), 3,70 (д, 3H), 3,07 (дд, 1H), 2,46 (дд, 1H), 1,67 – 1,57 (м, 1H), 0,80 – 0,68 (м, 4H) |
| 56 | ПС D4 | | 89 | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 8,94 (дд, 1H), 8,31 (дд, 1H), 7,87 (дд, 1H), 7,76 – 7,70 (м, 3H), 7,63 (ддд, 1H), 7,46 – 7,30 (м, 4H), 7,14 (тд, 2H), 5,26 (дд, 1H), 4,84 (ддд, 1H), 4,22 – 4,16 (м, 1H), 3,12 – 3,06 (м, 1H), 2,48 (т, 1H), 1,87 – 1,80 (м, 1H), 1,62 – 1,53 (м, 1H), 1,10 – 1,04 (м, 1H) |

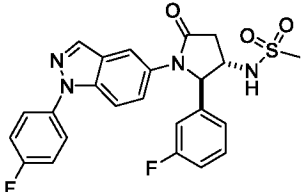
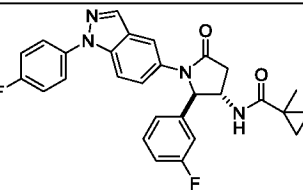
| При- мер № | Промежу- точное соеди- нение (ПС) | Структура | Выход (%) | ¹ H ЯМР |
|------------------|---|-----------|--------------|---|
| 61 | ПС D5 | | 72 | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 8,90 (д, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,78 – 7,65 (м, 4H), 7,43 – 7,29 (м, 3H), 7,25 – 7,17 (м, 2H), 7,09 – 7,02 (м, 1H), 5,29 (д, 1H), 4,22 – 4,16 (м, 1H), 3,10 (дд, 1H), 2,53 – 2,46 (м, 1H), 1,66 – 1,56 (м, 1H), 0,80 – 0,66 (м, 4H) |
| 63 | ПС D3 | | 53 | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 8,94 (дд, 1H), 8,32 (дд, 1H), 7,91 (дд, 1H), 7,77 – 7,63 (м, 4H), 7,43 – 7,38 (м, 2H), 7,24 (т, 1H), 6,93 – 6,87 (м, 2H), 6,81 (ддд, 1H), 5,24 (дд, 1H), 4,93 – 4,74 (м, 1H), 4,25 – 4,10 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,11 – 3,05 (м, 1H), 2,47 (дт, 1H), 1,87 – 1,80 (м, 1H), 1,63 – 1,54 (м, 1H), 1,11 – 1,03 (м, 1H) |
| 67 | ПС D6 | | 59 | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 8,90 (д, 1H), 8,32 (д, 1H), 7,92 (д, 1H), 7,79 – 7,71 (м, 3H), 7,72 – 7,67 (м, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,44 – 7,36 (м, 2H), 7,38 – 7,32 (м, 1H), 7,33 – 7,28 (м, 2H), 5,28 (д, 1H), 4,21 – 4,14 (м, 1H), 3,10 (дд, 1H), 2,51 – 2,45 (м, 1H), 1,65 – 1,57 (м, 1H), 0,80 – 0,69 (м, 4H) |
| 68 | ПС D5 | | 93 | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 9,48 (д, 1H), 8,30 (д, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,78 – 7,66 (м, 3H), 7,62 (дд, 1H), 7,44 – 7,27 (м, 3H), 7,26 – 7,16 (м, 2H), 7,05 (тд, 1H), 5,35 (д, 1H), 4,38 – 4,29 (м, 1H), 3,12 (дд, 1H), 2,66 (ддд, 1H), 1,78 (т, 3H) |
| 70 | ПС D4 | | 82 | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 9,15 (д, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,77 – 7,73 (м, 2H), 7,71 (д, 1H), 7,62 (дд, 1H), 7,45 – 7,37 (м, 4H), 7,16 – 7,09 (м, 2H), 5,37 (д, 1H), 4,41 – 4,30 (м, 1H), 3,07 (дд, 1H), 2,69 (дд, 1H), 1,39 – 1,24 (м, 2H), 1,26 – 1,14 (м, 2H) |
| 71 | ПС D4 | | 44 | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 8,47 (д, 1H), 8,31 (д, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,77 – 7,73 (м, 2H), 7,71 (д, 1H), 7,61 (дд, 1H), 7,43 – 7,36 (м, 4H), 7,13 (тд, 2H), 5,25 (д, 1H), 4,30 – 4,22 (м, 1H), 3,05 (дд, 1H), 2,58 (дд, 1H), 1,40 (д, 2H), 1,30 – 1,22 (м, 2H) |
| 88 | ПС D8 | | 46 | ¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,22 (д, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,11 – 8,04 (м, 1H), 7,91 – 7,78 (м, 3H), 7,78 – 7,70 (м, 1H), 7,50 – 7,40 (м, 2H), 7,31 – 7,22 (м, 2H), 7,25 – 7,17 (м, 1H), 7,17 – 7,11 (м, 2H), 4,67 – 4,59 (м, 1H), 4,35 – 4,26 (м, 1H), 2,95 – 2,81 (м, 2H), 2,63 – 2,54 (м, 1H), 2,34 – 2,24 (м, 1H), 1,69 (т, J = 19,5 Гц, 3H). |
| 90 | ПС D9 | | 46 | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 9,25 (д, 1H), 8,38 (д, 1H), 7,90 (дд, 1H), 7,84 – 7,77 (м, 3H), 7,56 (дд, 1H), 7,46 – 7,40 (м, 2H), 4,90 – 4,76 (м, 1H), 4,58 (ддд, 1H), 2,82 (дд, 1H), 2,66 (дд, 1H), 1,80 (т, 3H), 1,53 (ддд, 1H), 1,09 (ддд, 1H), 0,48 (дтт, 1H), 0,36 – 0,18 (м, 2H), -0,09 – -0,20 (м, 2H). |

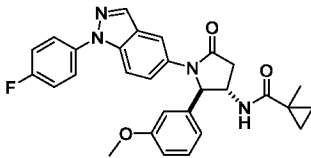
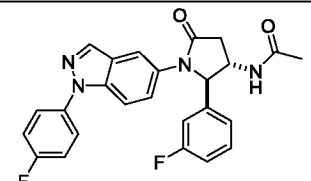
| При- мер № | Промежу- точное соеди- нение (ПС) | Структура | Выход (%) | ¹ H ЯМР |
|------------------|---|-----------|--------------|---|
| 91 | ПС D2- ent1 | | 86 | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 8,56 (д, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,89 (д, 1H), 7,76 – 7,69 (м, 3H), 7,64 (дд, 1H), 7,43 – 7,28 (м, 6H), 7,27 – 7,20 (м, 1H), 5,26 (д, 1H), 4,16 (тт, 1H), 3,06 (дд, 1H), 2,46 (дд, 1H), 2,12 – 2,03 (м, 3H), 1,00 (тт, 1H), 0,45 (ддт, 2H), 0,15 (дт, 2H). |
| 92 | ПС D2- ent2 | | 67 | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 8,89 (д, 1H), 8,29 (д, 1H), 7,86 (дд, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,76 – 7,72 (м, 2H), 7,69 (дт, 1H), 7,62 (дд, 1H), 7,43 – 7,35 (м, 4H), 7,30 (т, 2H), 7,25 – 7,18 (м, 1H), 6,64 (д, 1H), 5,42 (д, 1H), 4,47 (ддт, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,06 (дд, 1H), 2,73 (дд, 1H). |
| 93 | ПС D2- ent2 | | 24 | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 9,21 (д, 1H), 8,29 (д, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,76 – 7,71 (м, 2H), 7,69 (д, 1H), 7,60 (дд, 1H), 7,43 – 7,36 (м, 4H), 7,31 – 7,27 (м, 3H), 7,23 – 7,18 (м, 1H), 7,09 (с, 1H), 5,45 (д, 1H), 4,50 (тт, 1H), 3,07 (дд, 1H), 2,77 (дд, 1H). |
| 94 | ПС D2- ent2 | | 27 | ¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,27 (д, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,92 (д, 1H), 7,78 – 7,66 (м, 5H), 7,44 – 7,37 (м, 4H), 7,36 – 7,30 (м, 2H), 7,27 – 7,21 (м, 1H), 5,40 (д, 1H), 4,43 – 4,36 (м, 1H), 3,15 (дд, 1H), 2,65 (дд, 1H), 2,50 (с, 3H). |
| 95 | ПС D2- ent2 | | 54 | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 9,07 (с, 1H), 9,03 (д, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,78 – 7,64 (м, 4H), 7,44 – 7,37 (м, 4H), 7,34 (т, 2H), 7,24 (т, 1H), 5,41 (д, 1H), 4,40 (дт, 1H), 3,13 (дд, 1H), 2,66 (дд, 1H), 2,62 (с, 3H). |
| 96 | ПС D2- ent2 | | 53 | ¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,68 (д, 1H), 8,99 (д, 1H), 8,29 (д, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,77 – 7,67 (м, 4H), 7,66 – 7,61 (м, 1H), 7,43 – 7,35 (м, 4H), 7,31 (т, 2H), 7,25 – 7,19 (м, 1H), 5,50 (д, 1H), 4,54 (тт, 4,6 Гц, 1H), 3,17 – 3,10 (м, 1H), 2,82 – 2,75 (м, 1H). |
| 97 | ПС D2- ent2 | | 44 | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 9,39 (д, 1H), 9,10 (дд, 1H), 8,74 (дд, 1H), 8,32 – 8,25 (м, 2H), 7,94 (т, 1H), 7,77 – 7,70 (м, 4H), 7,55 (ддд, 1H), 7,46 – 7,32 (м, 6H), 7,26 (тт, 1H), 5,46 (д, 1H), 4,44 (ддд, 1H), 3,19 (дд, 1H), 2,69 (дд, 1H). |
| 98 | ПС D2- ent2 | | 75 | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 8,73 (д, 1H), 8,30 (д, 1H), 7,92 (д, 1H), 7,76 – 7,73 (м, 2H), 7,71 (д, 1H), 7,68 (дд, 1H), 7,42 – 7,37 (м, 4H), 7,34 (т, 2H), 7,27 – 7,22 (м, 1H), 5,29 (д, 1H), 4,75 – 4,60 (м, 4H), 4,19 (тт, 1H), 3,89 – 3,74 (м, 1H), 3,12 – 3,06 (м, 1H), 2,45 (дд, 1H). |

[0440] Примеры в таблице 3 были синтезированы по аналогии с описанным выше примером 9, используя соответствующую карбоновую кислоту, хлорид кислоты или сульфонилхлорид.

| При- мер № | Промежу- точное соедине- ние (ПС) | Структура | Выход (%) | ¹ H ЯМР |
|---------------|---|--|--------------|---|
| 10 | ПС D3 |  | 42 | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 8,32 (с, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,77 – 7,73 (м, 2H), 7,72 (д, 1H), 7,60 (дд, 1H), 7,40 (т, 2H), 7,24 (т, 1H), 6,95 – 6,90 (м, 2H), 6,84 – 6,79 (м, 1H), 5,29 (д, 1H), 4,00 – 3,93 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,15 (дд, 1H), 2,60 (дд, 1H), 2,53 – 2,47 (м, 1H), 0,98 – 0,88 (м, 2H), 0,88 – 0,81 (м, 2H) |
| 37 | ПС D6 |  | 55 | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 8,32 (с, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,79 – 7,70 (м, 3H), 7,61 (дд, 1H), 7,47 – 7,43 (м, 1H), 7,44 – 7,28 (м, 5H), 5,34 (д, 1H), 4,02 – 3,97 (м, 1H), 3,13 (дд, 1H), 2,91 (д, 2H), 2,59 (дд, 1H), 0,98 – 0,89 (м, 1H), 0,57 – 0,48 (м, 2H), 0,31 – 0,23 (м, 2H) |
| 51 | ПС D4 |  | 80 | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 8,31 (с, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,78 – 7,67 (м, 3H), 7,55 (дд, 1H), 7,46 – 7,36 (м, 4H), 7,14 (т, 2H), 5,30 (д, 1H), 4,01 – 3,93 (м, 1H), 3,15 (дд, 1H), 2,63 (дд, 1H), 2,51 – 2,45 (м, 1H), 0,98 – 0,88 (м, 2H), 0,88 – 0,79 (м, 2H) |
| 99 | ПС D2- ent2 |  | 35 | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 9,35 (т, 1H), 8,30 (т, 1H), 8,26 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,76 – 7,66 (м, 3H), 7,53 (дт, 1H), 7,43 – 7,35 (м, 2H), 7,30 – 7,18 (м, 6H), 5,27 (д, 1H), 3,90 – 3,84 (м, 1H), 2,99 (дд, 1H), 2,45 – 2,38 (м, 1H) |

[0441] Примеры в таблице 4 были синтезированы по аналогии с описанным выше примером 13, используя соответствующую карбоновую кислоту, хлорангидрид или сульфонилхлорид.

| При- мер № | Промежу- точное соедине- ние (ПС) | Структура | Выход (%) | ¹ H ЯМР |
|---------------|---|---|--------------|---|
| 16 | ПС D5 |  | 21 | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 8,31 (д, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,78 – 7,66 (м, 3H), 7,58 (дд, 1H), 7,43 – 7,29 (м, 3H), 7,24 – 7,18 (м, 2H), 7,10 – 7,01 (м, 1H), 5,32 (д, 1H), 4,02 – 3,96 (м, 1H), 3,14 (дд, 1H), 2,87 (с, 3H), 2,58 (дд, 1H) |
| 18 | ПС D5 |  | 100 | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 8,31 (д, 1H), 8,19 – 8,13 (м, 1H), 7,89 (т, 1H), 7,79 – 7,63 (м, 4H), 7,44 – 7,31 (м, 3H), 7,25 – 7,16 (м, 2H), 7,09 – 7,01 (м, 1H), 5,31 – 5,26 (м, 1H), 4,28 – 4,20 (м, 1H), 3,05 (ддд, 1H), 2,67 – 2,59 (м, 1H), 1,32 (д, 3H), 1,07 – 0,96 (м, 2H), 0,59 – 0,54 (м, 2H) |

| При-мер № | Промежу-точное соедине-ние (ПС) | Структура | Выход (%) | ¹ H ЯМР |
|-----------|---------------------------------|---|-----------|--|
| 22 | ПС D3 |  | 23 | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 8,31 (д, 1H), 8,13 (д, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,77 – 7,74 (м, 2H), 7,72 (д, 1H), 7,66 (дд, 1H), 7,44 – 7,37 (м, 2H), 7,22 (т, 1H), 6,93 – 6,87 (м, 2H), 6,79 (ддд, 1H), 5,24 (д, 1H), 4,24 – 4,19 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,01 (дд, 1H), 2,59 (дд, 1H), 1,31 (с, 3H), 1,04 – 0,97 (м, 2H), 0,60 – 0,54 (м, 2H) |
| 66 | ПС D5 |  | 39 | ¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 8,69 (д, 1H), 8,30 (д, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,79 – 7,68 (м, 3H), 7,66 (дд, 1H), 7,43 – 7,29 (м, 3H), 7,25 – 7,16 (м, 2H), 7,09 – 7,02 (м, 1H), 5,29 (д, 1H), 4,20 – 4,13 (м, 1H), 3,09 (дд, 1H), 2,45 (дд, 1H), 1,90 (с, 3H) |

[0442] **Агонист GRE**

[0443] Репортерная клеточная линия CHO-Gal4/GR состояла из линии клеток яичника китайского хомяка (CHO) (*Институт Лейбница DSMZ* — Немецкая коллекция микроорганизмов и клеточных культур GmbH: ACC-110), содержащей ген люциферазы светлячка под контролем лиганд-связывающего домена ГР, слитого с ДНК-связывающим доменом (DBD) GAL4 (GAL4 DBD-GR), стабильно интегрированным в клетки CHO. Эта клеточная линия была получена путем стабильной трансфекции клеток CHO репортерной конструкцией GAL4-UAS-люцифераза. На последующем этапе трансфицировали лиганд-связывающий домен ГР, клонированный в pIRES2-EGFP-GAL4, содержащий ДНК-связывающий домен GAL4 из pFA-AT2. Эта гибридная конструкция активировала экспрессию люциферазы светлячка под контролем мультимеризированной расположенной перед сайтом транскрипции активирующей последовательности GAL4 (UAS). Сигнал испускаемой люминесценции был зарегистрирован с помощью FLIPR^{TETRA}. Это позволило специально обнаружить индуцированную лигандом активацию ГР и, таким образом, идентифицировать соединения с агонистическими свойствами. Репортер GAL4/UAS предварительно смешивали с вектором, который конститутивно экспрессировал люциферазу Renilla, которая служила в качестве внутреннего положительного контроля эффективности трансфекции.

[0444] Полная культуральная среда для анализа была следующей:

- СМЕСЬ DMEM F-12 (1:1) (LONZA, № по кат.: BE04-687F/U1) 500 мл
- 5 мл 100 мМ пирувата натрия (LONZA, № по кат.: BE12-115E)

- 25 мл 7,5% бикарбоната натрия (LONZA, № по кат.: BE17-613E)
- 6,5 мл 1 М Нерес (LONZA, № по кат.: BE17-737E)
- 5 мл 100X пенициллина/стрептомицина (LONZA, № по кат.: DE17-602E)
- 50 мл фетальной бычьей сыворотки (Euroclone, № по кат.: ECS 0180L)
- 5 - 0,25 мл 10 мг/мл пуромицина (InvivoGen, кат.: ant-pr-1)
- 0,5 мл 100 мг/мл зеоцина (InvivoGen, кат.: ant-zn-1)

[0445] Криоконсервированные клетки CHO-Gal4/GR суспендировали в полной среде, 5000 клеток/25 мкл/лунку высевали в лунки 384-луночных полистирольных планшетов для анализа (Thermo Scientific, № по кат. 4332) и культивировали при 37°C, 5% CO₂ и влажности 95%. Через 24 часа среду для роста осторожно удаляли и заменяли 30 мкл Opti-MEM (GIBCO, № по кат. 31985062) в качестве аналитического буфера. Для тестирования соединений получали 8-точечную полулогарифмическую кривую разведения соединения в 100% ДМСО, начиная с 2 мМ исходного раствора, и затем соединения разбавляли в Opti-MEM в соотношении 1:50. 10 мкл соединений затем добавляли в лунки, содержащие 30 мкл Opti-MEM, что приводило к конечному диапазону концентраций анализа от 10 мкМ до 0,003 мкМ в 0,5% ДМСО. Соединения тестировали в 8 концентрациях в четырех репликах точек данных. Клетки инкубировали в течение 6 часов с соединениями и беклометазоном (Sigma, № по кат. Y0000351) в качестве контрольного соединения при 37°C, 5% CO₂ и влажности 95% в общем объеме 40 мкл. Наконец, клетки лизировали с 20 мкл раствора тритона/люциферина, и сигнал испускаемой люминесценции был зарегистрирован с помощью FLIPR^{TETRA} в течение 2 минут.

[0446] Относительную эффективность соединения (% эффекта) рассчитывали на основании полного эффекта агониста беклометазона:

- 25 - % эффекта = ((соединение – мин)/(макс – мин)) x 100
- [мин=только Opti-MEM, макс=беклометазон]

[0447] Чтобы рассчитать EC₅₀, максимум, минимум и угловой коэффициент для каждого соединения, кривую зависимости ответа от концентрации подгоняли путем построения графика зависимости % эффекта от концентрации соединения, используя логистическое уравнение с 4 параметрами:

- $y = A + (B-A)/(1+((10C)/x)^D)$
- [A=мин y, B=макс y, C=logEC₅₀, D=угловой коэффициент]

[0448] Антагонист GRE

[0449] Репортерная клеточная линия CHO-Gal4/GR состояла из линии клеток яичника китайского хомяка (CHO) (*Институт Лейбница DSMZ* — Немецкая коллекция микроорганизмов и клеточных культур GmbH: ACC-110), содержащей ген люциферазы светлячка под контролем лиганд-связывающего домена GR, слитого с ДНК-связывающим доменом (DBD) GAL4 (GAL4 DBD-GR), стабильно интегрированным в клетки CHO. Эта клеточная линия была получена путем стабильной трансфекции клеток CHO репортерной конструкцией *GAL4-UAS-люцифераза*. На последующем этапе трансфицировали лиганд-связывающий домен GR, клонированный в pIRES2-EGFP-GAL4, содержащий ДНК-связывающий домен GAL4 из pFA-AT2. Эта гибридная конструкция активировала экспрессию люциферазы светлячка под контролем мультимеризированной расположенной перед сайтом транскрипции активирующей последовательности GAL4 (UAS). Сигнал испускаемой люминесценции был зарегистрирован с помощью FLIPR^{TETRA}. Это позволило специально обнаружить антагонистические свойства соединений путем измерения индуцированного лигандом ингибирования GR, активированного беклометазоном. Репортер GAL4/UAS предварительно смешивали с вектором, который конститутивно экспрессировал люциферазу Renilla, которая служила в качестве внутреннего положительного контроля эффективности трансфекции.

[0450] Полная культуральная среда для анализа была следующей:

- СМЕСЬ DMEM F-12 (1:1) (LONZA, № по кат.: BE04-687F/U1) 500 мл
- 5 мл 100 мМ пирувата натрия (LONZA, № по кат.: BE12-115E)
- 25 мл 7,5% бикарбоната натрия (LONZA, № по кат.: BE17-613E)
- 6,5 мл 1 М Нерес (LONZA, № по кат.: BE17-737E)
- 5 мл 100X пенициллина/стрептомицина (LONZA, № по кат.: DE17-602E)
- 50 мл фетальной бычьей сыворотки (Euroclone, № по кат.: ECS 0180L)
- 0,25 мл 10 мг/мл пуромицина (InvivoGen, кат. : ant-pr-1)
- 0,5 мл 100 мг/мл зеоцина (InvivoGen, кат. : ant-zn-1)

[0451] Криоконсервированные клетки CHO-Gal4/GR суспендировали в полной среде, 5000 клеток/25 мкл/лунку высевали в лунки 384-луночных полистирольных планшетов для анализа (Thermo Scientific, № по кат. 4332) и культивировали при 37°C, 5% CO₂ и влажности 95%. Через 24 часа среду для роста осторожно удаляли и заменяли 20 мкл Opti-MEM (GIBCO, № по кат. 31985062) в качестве аналитического буфера. Для

тестирования соединений получали 8-точечную полулогарифмическую кривую разведения соединения в 100% ДМСО, начиная с 2 мМ исходного раствора, и затем соединения разбавляли в Opti-MEM в соотношении 1:50. Для тестирования соединений в антагонистическом режиме 10 мкл соединений затем добавляли в лунки, содержащие 20 мкл Opti-MEM, и инкубировали в течение 10 мин. После такой предварительной инкубации добавляли 10 мкл эталонного агониста беклометазона (Sigma, № по кат. Y0000351) при EC50 2,5 нМ, что приводило к конечному диапазону концентраций анализа от 10 мкМ до 0,003 мкМ в 0,5% ДМСО в общем объеме 40 мкл. Соединения тестировали в 8 концентрациях в четырех репликах точек данных. Клетки инкубировали в течение 6 часов с соединениями и мифепристоном в качестве контрольного соединения (Sigma, № по кат. M8046) при 37°C, 5% CO₂ и влажности 95%. Наконец, клетки лизировали с 20 мкл раствора тритона/люциферина, и сигнал испускаемой люминесценции был зарегистрирован с помощью FLIPR^{TETRA} в течение 2 минут.

[0452] Относительную эффективность соединения (% эффекта) рассчитывали на основании полного эффекта антагониста мифепристона:

- % эффекта = ((соединение – мин)/(макс – мин)) x -100
- [мин=только Opti-MEM, макс=мифепристон]

[0453] Чтобы рассчитать IC₅₀, максимум, минимум и угловой коэффициент для каждого соединения, кривую зависимости ответа от концентрации подгоняли путем построения графика зависимости % эффекта от концентрации соединения, используя логистическое уравнение с 4 параметрами:

- $y = A + (B-A)/(1+((10C)/x)^D)$
- [A=мин y, B=макс y, C=logIC₅₀, D=угловой коэффициент]

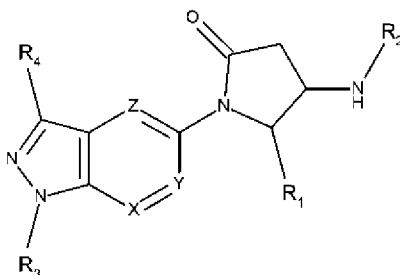
[0454] Таблица 5.

| № соединения | IC50 или EC50 A < 100 нМ, B = 100 нМ-1 мкМ, C = 1 мкМ-15 мкМ | № соединения | IC50 или EC50 A < 100 нМ, B = 100 нМ- 1 мкМ, C = 1 мкМ- 15 мкМ | № соединения | IC50 или EC50 A < 100 нМ, B = 100 нМ- 1 мкМ, C = 1 мкМ- 15 мкМ |
|--------------|---|--------------|---|--------------|---|
| 1 | A | 32 | A | 76 | B |
| 2 | A | 34 | A | 77 | C |
| 4 | A | 36 | B | 78 | C |
| 5 | A | 37 | B | 79 | A |
| 7 | A | 38 | B | 80 | A |
| 8 | A | 39 | B | 81 | A |
| 9 | B | 42 | C | 82 | B |
| 10 | B | 43 | C | 85 | B |
| 12 | A | 44 | C | 86 | A |

| № соединения | IC50 или EC50 А < 100 нМ, В = 100 нМ-1 мкМ, С = 1 мкМ-15 мкМ | № соединения | IC50 или EC50 А < 100 нМ, В = 100 нМ- 1 мкМ, С = 1 мкМ- 15 мкМ | № соединения | IC50 или EC50 А < 100 нМ, В = 100 нМ- 1 мкМ, С = 1 мкМ- 15 мкМ |
|--------------|---|--------------|---|--------------|---|
| 13 | А | 45 | А | 87 | В |
| 14 | А | 46 | А | 88 | А |
| 15 | А | 47 | В | 89 | А |
| 16 | А | 48 | В | 90 | С |
| 17 | А | 49 | В | 91 | С |
| 18 | А | 51 | А | 92 | А |
| 19 | А | 52 | А | 93 | А |
| 20 | В | 53 | А | 94 | А |
| 21 | А | 54 | А | 95 | А |
| 22 | А | 55 | А | 96 | В |
| 24 | В | 56 | А | 97 | В |
| 25 | В | 61 | А | 98 | В |
| 26 | А | 62 | А | 99 | А |
| 27 | А | 63 | А | 100 | В |
| 28 | А | 65 | А | 101 | А |
| 29 | В | 66 | А | 102 | В |
| 30 | В | 67 | А | 103 | В |
| 31 | А | 75 | В | | |

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, соответствующее общей формуле (I),



(I),

5

где

R₁ представляет собой -C₁₋₁₀-алкил; -C₃₋₁₀-циклоалкил; -C₁₋₆-алкилен-C₃₋₁₀-циклоалкил; 3-7-членный гетероциклоалкил; -C₁₋₆-алкилен-(3-7-членный гетероциклоалкил); арил; -C₁₋₆-алкилен-арил; 5- или 6-членный гетероарил или -C₁₋₆-алкилен-(5- или 6-членный гетероарил);

10

R₂ представляет собой -C(=O)-C₁₋₁₀-алкил; -C(=O)-C₃₋₁₀-циклоалкил; -C(=O)-C₁₋₆-алкилен-C₃₋₁₀-циклоалкил; -C(=O)-(3-7-членный гетероциклоалкил); -C(=O)-C₁₋₆-алкилен-(3-7-членный гетероциклоалкил); -C(=O)-арил; -C(=O)-C₁₋₆-алкилен-арил; -C(=O)-(5- или 6-членный гетероарил); -C(=O)-C₁₋₆-алкилен-(5- или 6-членный гетероарил); -S(=O)_{1,2}-C₁₋₁₀-алкил; -S(=O)_{1,2}-C₃₋₁₀-циклоалкил; -S(=O)_{1,2}-C₁₋₆-алкилен-C₃₋₁₀-циклоалкил; -S(=O)_{1,2}-(3-7-членный гетероциклоалкил); -S(=O)_{1,2}-C₁₋₆-алкилен-(3-7-членный гетероциклоалкил); -S(=O)_{1,2}-арил; -S(=O)_{1,2}-C₁₋₆-алкилен-арил; -S(=O)_{1,2}-(5- или 6-членный гетероарил) или -S(=O)_{1,2}-C₁₋₆-алкилен-(5- или 6-членный гетероарил);

15

R₃ представляет собой -C₁₋₁₀-алкил; -C₃₋₁₀-циклоалкил; -C₁₋₆-алкилен-C₃₋₁₀-циклоалкил; арил; -C₁₋₆-алкилен-арил; -C(=O)-C₁₋₁₀-алкил; -C(=O)-C₃₋₁₀-циклоалкил; -C(=O)-C₁₋₆-алкилен-C₃₋₁₀-циклоалкил; -C(=O)-арил; -C(=O)-C₁₋₆-алкилен-арил; -S(=O)_{1,2}-C₁₋₁₀-алкил; -S(=O)_{1,2}-C₃₋₁₀-циклоалкил; -S(=O)_{1,2}-C₁₋₆-алкилен-C₃₋₁₀-циклоалкил; -S(=O)_{1,2}-арил или -S(=O)_{1,2}-C₁₋₆-алкилен-арил;

20

25

R₄ представляет собой -H; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -CH₃; -CF₃; -CF₂H; -CFH₂ или циклопропил;

X представляет собой N или CR_5 ; где R_5 представляет собой -H; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -C₁₋₁₀-алкил или -C₃₋₁₀-циклоалкил;

Y представляет собой N или CR_6 ; где R_6 представляет собой -H; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -C₁₋₁₀-алкил или -C₃₋₁₀-циклоалкил;

5 **Z** представляет собой N или CR_7 ; где R_7 представляет собой -H; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -C₁₋₁₀-алкил или -C₃₋₁₀-циклоалкил;

где -C₁₋₁₀-алкил, -C₁₋₄-алкил и -C₁₋₆-алкилен- в каждом случае независимо друг от друга являются линейными или разветвленными, насыщенными или ненасыщенными;

10 где -C₁₋₁₀-алкил, -C₁₋₄-алкил, -C₁₋₆-алкилен-, -C₃₋₁₀-циклоалкил и 3–7-членный гетероциклоалкил в каждом случае независимо друг от друга являются незамещенными либо моно- или полизамещенными одним или более заместителями, выбранными из -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -C₁₋₆-алкила; -CF₃; -CF₂H; -CFH₂; -CF₂Cl; -CFCl₂; -C(=O)-C₁₋₆-алкила; -C(=O)-OH; -C(=O)-OC₁₋₆-алкила; -C(=O)-NH₂; -C(=O)-NH(C₁₋₆-алкила); -C(=O)-N(C₁₋₆-алкила)₂; -OH; =O; -OCF₃; -OCF₂H; -OCFH₂; -OCF₂Cl; -OCFCl₂; -O-C₁₋₆-алкила; -O-C(=O)-C₁₋₆-алкила; -O-C(=O)-O-C₁₋₆-алкила; -O-(CO)-NH(C₁₋₆-алкила); -O-C(=O)-N(C₁₋₆-алкила)₂; -O-S(=O)₂-NH₂; -O-S(=O)₂-NH(C₁₋₆-алкила); -O-S(=O)₂-N(C₁₋₆-алкила)₂; -NH₂; -NH(C₁₋₆-алкила); -N(C₁₋₆-алкила)₂; -NH-C(=O)-C₁₋₆-алкила; -NH-C(=O)-O-C₁₋₆-алкила; -NH-C(=O)-NH₂; -NH-C(=O)-NH(C₁₋₆-алкила); -NH-C(=O)-N(C₁₋₆-алкила)₂; -N(C₁₋₆-алкил)-C(=O)-C₁₋₆-алкила; -N(C₁₋₆-алкил)-C(=O)-O-C₁₋₆-алкила; -N(C₁₋₆-алкил)-C(=O)-NH₂; -N(C₁₋₆-алкил)-C(=O)-NH(C₁₋₆-алкила); -N(C₁₋₆-алкил)-C(=O)-N(C₁₋₆-алкила)₂; -NH-S(=O)₂OH; NH-S(=O)₂-C₁₋₆-алкила; -NH-S(=O)₂-O-C₁₋₆-алкила; -NH-S(=O)₂-NH₂; -NH-S(=O)₂-NH(C₁₋₆-алкила); -NH-S(=O)₂N(C₁₋₆-алкила)₂; -N(C₁₋₆-алкил)-S(=O)₂-OH; -N(C₁₋₆-алкил)-S(=O)₂-C₁₋₆-алкила; -N(C₁₋₆-алкил)-S(=O)₂-O-C₁₋₆-алкила; -N(C₁₋₆-алкил)-S(=O)₂-NH₂; -N(C₁₋₆-алкил)-S(=O)₂-NH(C₁₋₆-алкила); -N(C₁₋₆-алкил)-S(=O)₂-N(C₁₋₆-алкила)₂; -SCF₃; -SCF₂H; -SCFH₂; -S-C₁₋₆-алкила; -S(=O)-C₁₋₆-алкила; -S(=O)₂-C₁₋₆-алкила; -S(=O)₂-OH; -S(=O)₂-O-C₁₋₆-алкила; -S(=O)₂-NH₂; -S(=O)₂-NH(C₁₋₆-алкила); -S(=O)₂-N(C₁₋₆-алкила)₂; -C₃₋₆-циклоалкила; 3–6-членного гетероциклоалкила; фенила; 5 или 6-членного гетероарила; -O-C₃₋₆-циклоалкила; -O-(3–6-членного гетероциклоалкила); -O-фенила; -O-(5 или 6-членного гетероарила); -C(=O)-C₃₋₆-циклоалкила; -C(=O)-(3–6-членного

15

20

25

30

гетероциклоалкила); $-C(=O)$ -фенила; $-C(=O)$ -(5 или 6-членного гетероарила); $-S(=O)_2$ -(C_{3-6} -циклоалкила); $-S(=O)_2$ -(3–6-членного гетероциклоалкила); $-S(=O)_2$ -фенила или $-S(=O)_2$ -(5 или 6-членного гетероарила);

5 где арил и 5- или 6-членный гетероарил в каждом случае независимо друг от друга являются незамещенными либо моно- или полизамещенными одним или более заместителями, выбранными из $-F$; $-Cl$; $-Br$; $-I$; $-CN$; $-C_{1-6}$ -алкила; $-CF_3$; $-CF_2H$; $-CFH_2$; $-CF_2Cl$; $-CFC_2$; $-C_{1-4}$ -алкилен- CF_3 ; $-C_{1-4}$ -алкилен- CF_2H ; $-C_{1-4}$ -алкилен- CFH_2 ; $-C(=O)$ - C_{1-6} -алкила; $-C(=O)$ -OH; $-C(=O)$ - OC_{1-6} -алкила; $-C(=O)$ -NH(OH); $-C(=O)$ - NH_2 ; $-C(=O)$ -NH(C_{1-6} -алкила); $-C(=O)$ -N(C_{1-6} -алкила) $_2$; $-OH$; $=O$; $-OCF_3$; $-OCF_2H$; $-OCFH_2$; $-OCF_2Cl$; $-OCFC_2$; $-O$ - C_{1-6} -алкила; $-O$ - C_{3-6} -циклоалкила; $-O$ -(3–6-членного гетероциклоалкила); $-NH_2$; $-NH$ (C_{1-6} -алкила); $-N$ (C_{1-6} -алкила) $_2$; $-NH$ - $C(=O)$ - C_{1-6} -алкила; $-N$ (C_{1-6} -алкил)- $C(=O)$ - C_{1-6} -алкила; $-NH$ - $C(=O)$ - NH_2 ; $-NH$ - $C(=O)$ -NH(C_{1-6} -алкила); $-NH$ - $C(=O)$ -N(C_{1-6} -алкила) $_2$; $-N$ (C_{1-6} -алкил)- $C(=O)$ -NH(C_{1-6} -алкила); $-N$ (C_{1-6} -алкил)- $C(=O)$ -N(C_{1-6} -алкила) $_2$; $-NH$ - $S(=O)_2$ - C_{1-6} -алкила; $-SCF_3$; $-S$ - C_{1-6} -алкила; $-S(=O)$ - C_{1-6} -алкила; $-S(=O)_2$ - C_{1-6} -алкила; $-S(=O)_2$ - NH_2 ; $-S(=O)_2$ -NH(C_{1-6} -алкила); $-S(=O)_2$ -N(C_{1-6} -алкила) $_2$; $-C_{3-6}$ -циклоалкила; $-C_{1-4}$ -алкилен- C_{3-6} -циклоалкила; 3– 6-членного гетероциклоалкила; $-C_{1-4}$ -алкилен-(3–6-членного гетероциклоалкила); фенила или 5- или 6-членного гетероарила;

10 в форме свободного соединения или его физиологически приемлемой соли.

20

2. Соединение по п. 1, где

X представляет собой CR_5 , **Y** представляет собой CR_6 и **Z** представляет собой CR_7 ; или

25 **X** представляет собой N, **Y** представляет собой CR_6 и **Z** представляет собой CR_7 ; или

X представляет собой CR_5 , **Y** представляет собой N и **Z** представляет собой CR_7 ; или

X представляет собой CR_5 , **Y** представляет собой CR_6 и **Z** представляет собой N; или

30 **X** представляет собой N, **Y** представляет собой N и **Z** представляет собой CR_7 ; или

X представляет собой **N**, **Y** представляет собой **CR₆** и **Z** представляет собой **N**;
или

X представляет собой **CR₅**, **Y** представляет собой **N** и **Z** представляет собой **N**;
или

5 **X** представляет собой **N**, **Y** представляет собой **N** и **Z** представляет собой **N**.

3. Соединение по п. 2, где необязательно присутствующий **R₅** представляет собой -**H**; необязательно присутствующий **R₆** представляет собой -**H**; и/или необязательно присутствующий **R₇** представляет собой -**H**

10

4. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где

R₁ представляет собой -**C₃₋₁₀**-циклоалкил; -**C₁₋₆**-алкилен-**C₃₋₁₀**-циклоалкил; арил или 5- или 6-членный гетероарил.

15 5. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где

R₂ представляет собой -**C(=O)-C₁₋₁₀**-алкил; -**C(=O)-C₃₋₁₀**-циклоалкил; -**C(=O)-C₁₋₆**-алкилен-**C₃₋₁₀**-циклоалкил; -**C(=O)-(3-7-членный гетероциклоалкил)**; -**C(=O)-(5- или 6-членный гетероарил)**; -**S(=O)₂-C₁₋₁₀**-алкил; -**S(=O)₂-C₃₋₁₀**-циклоалкил; -**S(=O)₂-C₁₋₆**-алкилен-**C₃₋₁₀**-циклоалкил или -**S(=O)₂-(5- или 6-членный гетероарил)**.

20

6. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где

R₃ представляет собой -**C₁₋₁₀**-алкил; -**C₃₋₁₀**-циклоалкил; -**C₁₋₆**-алкилен-**C₃₋₁₀**-циклоалкил; арил; -**C₁₋₆**-алкилен-арил.

25

7. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где

R₄ представляет собой -**H**.

8. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где

30 **R₁** представляет собой

циклопропил, незамещенный;

-CH₂-циклопропил, незамещенный;

фенил, незамещенный либо моно- или дизамещенный заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -CH₃, -CF₃, -CN, циклопропила и -OCH₃, где фенил необязательно аннелирован с диоксолановым кольцом при помощи заместителя -O-CH₂CH₂-O-; или

пиридил, незамещенный либо моно- или дизамещенный заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -CH₃, -CF₃, -CN и -OCH₃.

9. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где

R₂ представляет собой

-C(=O)-C₁₋₁₀-алкил, незамещенный либо моно- или дизамещенный заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl и -Br;

-C(=O)-циклопропил, незамещенный либо моно- или дизамещенный заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -CH₃, -CF₃, -CN и -OCH₃;

-C(=O)-циклобутил, незамещенный либо моно- или дизамещенный заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -CH₃, -CF₃, -CN и -OCH₃;

-C(=O)-2-тетрагидрофуранил, незамещенный;

-C(=O)-(5- или 6-членный гетероарил), где указанный 5- или 6-членный гетероарил выбран из группы, состоящей из тиазолила, пиразолила, оксазолила и 1-окса-2,4-дiazолила, 1,2,5-оксадиазолила, изоксазолила, изотиазолила, где в каждом случае указанный 5- или 6-членный гетероарил является незамещенным либо моно- или дизамещенным заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -CH₃, -CF₃, -CN, =O и -OCH₃;

-S(=O)₂-C₁₋₁₀-алкил, незамещенный;

-S(=O)₂-циклопропил, незамещенный;

-S(=O)₂-CH₂-циклопропил, незамещенный; или

-S(=O)₂-(5- или 6-членный гетероарил), где указанный 5- или 6-членный гетероарил выбран из группы, состоящей из триазолила, пиразолила, оксазолила и 1-окса-2,4-дiazолила, 1,2,5-оксадиазолила, изоксазолила, изотиазолила, где в каждом случае указанный 5- или 6-членный гетероарил является незамещенным либо моно- или дизамещенным заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -CH₃, -CF₃, -CN, =O и -OCH₃.

5

10. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где

R₃ представляет собой

-C₁₋₁₀-алкил, незамещенный либо моно- или дизамещенный заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl и -Br;

-циклогексил, незамещенный либо моно- или дизамещенный заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl и -Br;

15

-CH₂-циклопропил, незамещенный;

-CH₂-циклогексил, незамещенный либо моно- или дизамещенный заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl и -Br;

20

фенил, незамещенный либо моно- или дизамещенный заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -CH₃, -CF₃, -CN и -OCH₃; или

-CH₂-фенил, незамещенный либо моно- или дизамещенный заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -CH₃, -CF₃, -CN и -OCH₃.

25

11. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где

R₁ представляет собой фенил, незамещенный либо моно- или дизамещенный заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -CH₃, -CF₃, -CN, циклопропила и -OCH₃; и/или

30

- R₂** представляет собой -C(=O)-C₁₋₆-алкил; -C(=O)-циклопропил или -C(=O)-циклобутил, незамещенный либо моно- или дизамещенный заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl и -Br; и/или
- 5 **R₃** представляет собой фтор-фенил.
12. Соединение по любому из предыдущих пунктов, выбранное из группы, состоящей из нижеперечисленных соединений:
- 1 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
 - 2 2,2-дифтор-N-[(2R,3S)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид
 - 3 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид
 - 4 2,2-дифтор-N-[(2R,3S)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-2-(2-метокси-4-пиридил)-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
 - 5 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-2-(2,4-дифторфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
 - 6 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(3,4-дифторфенил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид
 - 7 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-2-(3-метоксифенил)-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
 - 8 N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
 - 9 N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]циклопропансульфонамид
 - 10 N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-2-(3-метоксифенил)-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропансульфонамид

- 11 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-2-(4-фторфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
- 12 N-[(2R,3S)-2-(3-хлорфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]-2,2-дифтор-пропанамид
- 13 1-метил-N-[рац-(2R,3S)-2-(4-фторфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 14 1-фтор-N-[рац-(2R,3S)-2-(3-фторфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 15 N-[рац-(2R,3S)-2-(3-фторфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]-1-(трифторметил)циклопропанкарбоксамид
- 16 N-[рац-(2R,3S)-2-(3-фторфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]метансульфонамид
- 17 N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-2-(3-метоксифенил)-5-оксопирролидин-3-ил]-1-(трифторметил)циклопропанкарбоксамид
- 18 1-метил-N-[рац-(2R,3S)-2-(3-фторфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 19 N-[рац-(2R,3S)-2-(3-фторфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]циклобутанкарбоксамид
- 20 2,2-дифтор-N-[(2S,3R)-2-(4-фтор-3-метоксифенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
- 21 2,2-дифтор-N-[(2R,3S)-2-(4-фтор-3-метоксифенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
- 22 1-метил-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-2-(3-метоксифенил)-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 23 1-фтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-2-(3-метоксифенил)-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 24 2,2-дифтор-N-[(2S,3R)-2-(2-фторфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-

- оксопирролидин-3-ил]пропанамид
- 25** 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(3-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид
- 26** 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
- 27** 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-5-оксо-2-фенил-1-(1-фенилиндазол-5-ил)пирролидин-3-ил]пропанамид
- 28** N-[(2R,3S)-2-(2-фторфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 29** 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(4-цианофенил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид
- 30** 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(3-цианофенил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид
- 31** 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-2-(3-хлорфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
- 32** N-[рац-(2R,3S)-2-(3-хлорфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]циклобутанкарбоксамид
- 33** 2,2-дифтор-N-[(2R,3S)-2-(2-фторфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
- 34** N-[(2R,3S)-2-(4-фтор-3-метоксифенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 36** 2,2-дифтор-N-[рац-(2S,3S)-2-циклопропил-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
- 37** 1-циклопропил-N-[рац-(2R,3S)-2-(3-хлорфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]метансульфонамид
- 38** 2,2-дифтор-N-[(2S,3R)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-2-(о-толил)-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид

- 39 N-[(2S,3R)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 42 2,2-дифтор-N-[(2S,3R)-2-(2-фтор-3-метоксифенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-5-ил]пропанамид
- 43 N-[(2S,3R)-2-(2-фтор-3-метоксифенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-5-ил]циклопропанкарбоксамид
- 45 1:1 смесь (1S,2S)-2-фтор-N-[(2R,3S)-2-(4-фторфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид и (1S,2S)-2-фтор-N-[(2S,3R)-2-(4-фторфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 46 рац-(1S,2R)-2-фтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-2-(3-метоксифенил)-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 48 2,2-дифтор-N-[рац-(2S,3R)-2-циклопропил-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
- 49 N-[(2R,3S)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-2-(2-метокси-4-пиридил)-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 51 N-[рац-(2R,3S)-2-(4-фторфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропансульфонамид
- 52 2-метил-N-[рац-(2R,3S)-2-(3-фторфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 53 N-[(2R,3S)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-2-(о-толил)-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 54 N-[рац-(2R,3S)-2-(4-фторфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 55 N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-2-(3-метоксифенил)-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 56 1:1 смесь (1R,2R)-2-фтор-N-[(2R,3S)-2-(4-фторфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид и

- (1R,2R)-2-фтор-N-[(2S,3R)-2-(4-фторфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 61** N-[рац-(2R,3S)-2-(3-фторфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 62** N-[(2R,3S)-2-(2-фтор-5-метоксифенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 63** 1:1 смесь (1R,2R)-2-фтор-N-[(2R,3S)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-2-(3-метоксифенил)-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид и (1R,2R)-2-фтор-N-[(2S,3R)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-2-(3-метоксифенил)-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 65** N-[(2R,3S)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 66** N-[рац-(2R,3S)-2-(3-фторфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]ацетамид
- 67** N-[рац-(2R,3S)-2-(3-хлорфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 68** 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-2-(3-фторфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
- 69** 2,2-дифтор-N-[(2R,3S)-2-(2-фтор-5-метоксифенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
- 70** 1-фтор-N-[рац-(2R,3S)-2-(4-фторфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 71** N-[рац-(2R,3S)-2-(4-фторфенил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]-1-(трифторметил)циклопропанкарбоксамид
- 72** 2,2-дифтор-N-[(2R,3S)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-2-(о-толил)-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
- 73** 1-фтор-N-[(2R,3S)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-

- 3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 74** N-[(2R,3S)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]-1-метилциклопропанкарбоксамид
- 75** 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(4,4-дифторциклогексил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид
- 76** 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-(1-циклогексил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид
- 77** 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-2-(2-фтор-5-метоксифенил)-1-(1-метилиндазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
- 78** 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(2,2-дифторэтил)индазол-5-ил]-2-(2-фтор-5-метоксифенил)-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
- 79** 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-[(2-фторфенил)метил]индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид
- 80** 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-[(3-фторфенил)метил]индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид
- 81** 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-[(4-фторфенил)метил]индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид
- 82** 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(циклопропилметил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид
- 84** 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-[(4,4-дифторциклогексил)метил]индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид
- 85** 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-2-(4-фторфенил)-1-[1-[(2-фторфенил)метил]индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
- 86** 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-2-(4-фторфенил)-1-[1-[(4-фторфенил)метил]индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
- 87** 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-2-(4-фторфенил)-1-[1-[(3-фторфенил)метил]индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид

- 88** N-[(2R,3S)-2-бензил-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил]-2,2-дифторпропанамид
- 89** 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-2-этил-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
- 90** 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3R)-2-(циклопропилметил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
- 91** 2-циклопропил-N-[(2S,3R)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]ацетамид
- 92** N-[(2R,3S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксамид
- 93** N-[(2R,3S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]-1H-имидазол-2-карбоксамид
- 94** N-[(2R,3S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]-2-метилоксазол-5-карбоксамид
- 95** N-[(2R,3S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]-5-метилтиазол-4-карбоксамид
- 96** N-[(2R,3S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пиримидин-2-карбоксамид
- 97** N-[(2R,3S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]никотинамид
- 98** N-[(2R,3S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]оксетан-3-карбоксамид
- 99** N-[(2R,3S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]тиазол-5-сульфонамид
- 100** N-[рац-(2R,3R)-2-(5-хлортиофен-2-ил)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропансульфонамид
- 101** 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(4-фторфенил)пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил]-5-

оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид

102 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(4-фторфенил)пиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид

103 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(4-фторфенил)пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид

в каждом случае в форме свободного соединения или его физиологически приемлемой соли.

13. Лекарственная форма, содержащая соединение по любому из пп. 1–12.

5

14. Соединение по любому из пп. 1–12 для применения при лечении и/или профилактике боли и/или воспаления.

10

15. Соединение по п. 14 для применения при лечении и/или профилактике астмы, ревматоидного артрита, воспалительного заболевания кишечника, хронической обструктивной болезни легких, острого респираторного дистресс-синдрома, муковисцидоза, остеоартрита, ревматической полимиалгии, гигантоклеточного артериита, синдрома Шегрена, мышечной дистрофии Дюшенна, васкулита, болезни Бехчета, язвенного колита и/или болезни Крона.

15