

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202091429 (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 401/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/4433 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ АМИДЫ I ПИРРОЛИДИНА

(31) 17208175.4

(32) 2017.12.18

(33) EP

(86) PCT/EP2018/085383

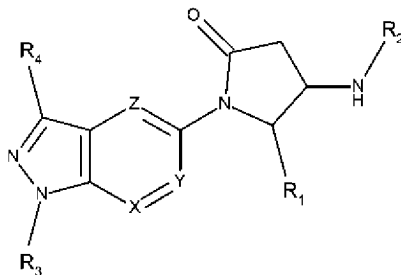
(87) WO 2019/121606 2019.06.27

(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

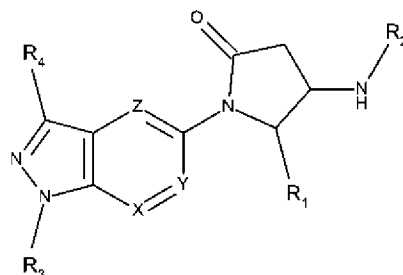
202091429

202091429

A1

ЗАМЕЩЕННЫЕ АМИДЫ I ПИРРОЛИДИНА

[0001] 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.

[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 ГК побочные эффекты. Такие нежелательные побочные эффекты включают 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 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.

[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. 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 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.

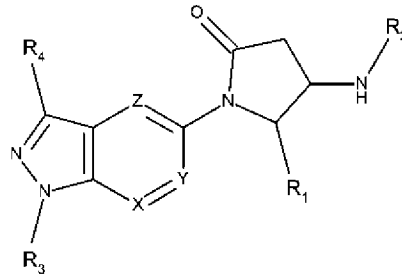
[0005] Соединения, которые активны в качестве модуляторов глюкокортикоидного рецептора, также известны, например, из WO 2007/122165, WO 2008/076048 и WO 2008/043789, WO 2009/035067, WO 2009/142571, WO 2016/046260 и WO 2017/034006.

[0006] Целью настоящего изобретения было обеспечение новых соединений, которые являются модуляторами глюкокортикоидного рецептора и, которые предпочтительно 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 3–7-членный гетероциклоалкил; -C₁₋₆-алкилен-(3–7-членный гетероциклоалкил); 5- или 6-членный гетероарил; -C₁₋₆-алкилен-(5- или 6-членный гетероарил); -C(=O)-(3–7-членный гетероциклоалкил); -C(=O)-C₁₋₆-алкилен-(3–7-членный гетероциклоалкил); -C(=O)-(5- или 6-членный гетероарил); -C(=O)-C₁₋₆-алкилен-(5- или 6-членный гетероарил); -S(=O)_{1,2}-(3–7-членный гетероциклоалкил); -S(=O)_{1,2}-C₁₋₆-алкилен-(3–7-членный гетероциклоалкил); -

$S(=O)_{1,2}$ -(5- или 6-членный гетероарил) или $-S(=O)_{1,2}-C_{1,6}$ -алкилен-(5- или 6-членный гетероарил);

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

X представляет собой N или **CR₅**; где **R₅** представляет собой -H; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -C₁₋₁₀-алкил или -C₃₋₁₀-циклоалкил;

Y представляет собой N или **CR₆**; где **R₆** представляет собой -H; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -C₁₋₁₀-алкил или -C₃₋₁₀-циклоалкил;

Z представляет собой N или **CR₇**; где **CR₇** представляет собой -H; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -C₁₋₁₀-алкил или -C₃₋₁₀-циклоалкил;

где -C₁₋₁₀-алкил, -C_{1,4}-алкил и -C_{1,6}-алкилен- в каждом случае независимо друг от друга являются линейными или разветвленными, насыщенными или ненасыщенными;

где -C₁₋₁₀-алкил, -C_{1,4}-алкил, -C_{1,6}-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; -C_{1,6}-алкила; -CF₃; -CF₂H; -CFH₂; -CF₂Cl; -CFCl₂; -C(=O)-C_{1,6}-алкила; -C(=O)-OH; -C(=O)-OC_{1,6}-алкила; -C(=O)-NH₂; -C(=O)-NH(C_{1,6}-алкила); -C(=O)-N(C_{1,6}-алкила)₂; -OH; =O; -OCF₃; -OCF₂H; -OCFH₂; -OCF₂Cl; -OCFCl₂; -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-NH₂; -O-S(=O)₂-NH(C_{1,6}-алкила); -O-S(=O)₂-N(C_{1,6}-алкила)₂; -NH₂; -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)-NH₂; -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)-NH₂; -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-NH₂; -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-NH₂; -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; -SCF₃; -SCF₂H; -SCFH₂; -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-NH₂; -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-(C₃₋₆-циклоалкила); -S(=O)₂-(3–6-членного гетероциклоалкила); -S(=O)₂-фенила или -S(=O)₂-(5 или 6-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; -CFC₂; -C₁₋₄-алкилен-CF₃; -C₁₋₄-алкилен-CF₂H; -C₁₋₄-алкилен-CFH₂; -C(=O)-C₁₋₆-алкила; -C(=O)-ОН; -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; -ОН; =O; -OCF₃; -OCF₂H; -OCFH₂; -OCF₂Cl; -OCFC₂; -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; -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; -C₃₋₆-циклоалкила; -C₁₋₄-алкилен-C₃₋₆-циклоалкила; 3–6-членного гетероциклоалкила; -C₁₋₄-алкилен-(3–6-членного гетероциклоалкила); фенила или 5- или 6-членного гетероарила;

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. ¹H-ЯМР, записанный в растворе, чтобы учесть наличие протонирования.

[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.

[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.

[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. 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 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 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 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).

[0016] Предпочтительные $-C_{1-10}$ -алкильные группы выбраны из метила, этила, этенил (винила), н-пропила, 2-пропила, 1-пропина, 2-пропина, пропенила ($-CH_2CH=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-C(=CH_2)-CH_3$), 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-пентина, 2-пентина, 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-пропина, 2-пропина, пропенила ($-CH_2CH=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-C(=CH_2)-CH_3$), 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-пентина, 2-пентина, 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 $-C_{1-8}$ -алкильные группы выбраны из метила, этила, этенил (винила), н-пропила, 2-пропила, 1-пропина, 2-пропина, пропенила ($-CH_2CH=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-C(=CH_2)-CH_3$), 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-пентина, 2-пентина, 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-пропина, 2-пропина, пропенила ($-CH_2CH=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-C(=CH_2)-CH_3$), 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-пентина, 2-пентина, 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 $-C_{1-6}$ -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 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.

[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-.

[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.

[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. $-C_{3-10}$ -циклоалкильная и $-C_{3-6}$ -циклоалкильная группы также могут быть конденсированы с дополнительными насыщенными, (частично) ненасыщенными, (гетеро)циклическими, ароматическими 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 гетероциклоолифатические 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 гетероциклильными, 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: 2Н-бензо[b][1,4]оксазин-3(4Н)-онил, 1Н-бензо[d]имидазол, 2,3-дигидро-1Н-инденил, тетрагидронафталинил, изохроман, 1,3-дигидроизобензофуранил, бензодиоксоланил и бензодиоксанил.

[0029] Предпочтительно, арил выбран из группы, состоящей из фенила, 1Н-бензо[d]имидазолила, 2Н-бензо[b][1,4]оксазин-3(4Н)-онила, 2,3-дигидро-1Н-инденила, тетрагидронафталинила, 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-2H-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, нафтирдинила, 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 $-Cl$.

[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 $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, или дизамещенными, как в случае 1,1-дифторциклогексила, или в разных местах, как в случае $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHCl}_2$ 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 $-\text{C}_{1-10}$ -алкил-, $-\text{C}_{1-6}$ -алкил-, $-\text{C}_{1-4}$ -алкил-, $-\text{C}_{3-10}$ -циклоалкил-, $-\text{C}_{3-6}$ -циклоалкил-, 3–7-членный гетероциклоалкил-, 3–6-членный гетероциклоалкил-, $-\text{C}_{1-6}$ -алкилен-, $-\text{C}_{1-4}$ -алкилен- и $-\text{C}_{1-2}$ -алкилен- в каждом случае независимо друг от друга являются незамещенными либо моно- или полизамещенными одним или более заместителями, выбранными из $-\text{F}$; $-\text{Cl}$; $-\text{Br}$; $-\text{I}$; $-\text{CN}$; $-\text{C}_{1-6}$ -алкила; $-\text{CF}_3$; $-\text{CF}_2\text{H}$; $-\text{CFH}_2$; $-\text{CF}_2\text{Cl}$; $-\text{CFCl}_2$; $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ -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) $_2$; $-\text{OH}$; $=\text{O}$; $-\text{OCF}_3$; $-\text{OCF}_2\text{H}$; $-\text{OCFH}_2$; $-\text{OCF}_2\text{Cl}$; $-\text{OCFCl}_2$; $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -алкила; $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ -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) $_2$; $-\text{SCF}_3$; $-\text{SCF}_2\text{H}$; $-\text{SCFH}_2$; $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ -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; $-\text{O}-(3-6\text{-членного гетероциклоалкила})$; $-\text{O}$ -фенила; $-\text{O}-(5$ 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).

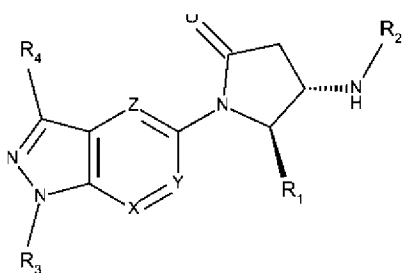
[0038] Предпочтительные заместители $-C_{1-10}$ -алкила, $-C_{1-6}$ -алкила, $-C_{1-4}$ -алкила, $-C_{3-10}$ -циклоалкила, $-C_{3-6}$ -циклоалкила, $3-7$ -членного гетероциклоалкила, $3-6$ -членного гетероциклоалкила, $-C_{1-6}$ -алкилена- и $-C_{1-4}$ -алкилена- выбраны из группы, состоящей из $-F$; $-Cl$; $-Br$; $-I$; $-CN$; $-C_{1-6}$ -алкила; $-CF_3$; $-CF_2H$; $-CFH_2$; $-C(=O)-NH_2$; $-C(=O)-NH(C_{1-6}$ -алкила); $-C(=O)-N(C_{1-6}$ -алкила) $_2$; $-OH$; $-OCF_3$; $-OCF_2H$; $-OCFH_2$; $-O-C_{1-6}$ -алкила; $-NH_2$; $-NH(C_{1-6}$ -алкила); $-N(C_{1-6}$ -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; $-C_{3-6}$ -циклоалкила; $3-6$ -членного гетероциклоалкила; фенила и $5-$ или $6-$ членного гетероарила; особенно предпочтительно из $-F$, $-CN$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$; $-CF_2H$; $-CFH_2$; $-C(=O)-NH_2$; $-C(=O)-NH(CH_3)$; $-C(=O)-N(CH_3)_2$; $-OH$, $-NH_2$, $-OCH_3$, $-SCH_3$, $-S(=O)_2(CH_3)$, $-S(=O)(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, циклопропила и оксетанила. В соответствии с настоящим вариантом осуществления каждый из $-C_{1-10}$ -алкила, $-C_{1-6}$ -алкила, $-C_{1-4}$ -алкила, $-C_{3-10}$ -циклоалкила, $-C_{3-6}$ -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 $-F$; $-Cl$; $-Br$; $-I$; $-CN$; $-C_{1-6}$ -алкила; $-CF_3$; $-CF_2H$; $-CFH_2$; $-C(=O)-NH_2$; $-C(=O)-NH(C_{1-6}$ -алкила); $-C(=O)-N(C_{1-6}$ -алкила) $_2$; $-OH$; $-OCF_3$; $-OCF_2H$; $-OCFH_2$; $-O-C_{1-6}$ -алкила; $-NH_2$; $-NH(C_{1-6}$ -алкила); $-N(C_{1-6}$ -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; $-C_{3-6}$ -циклоалкила; $3-6$ -членного гетероциклоалкила; фенила и $5-$ или $6-$ членного гетероарила. Предпочтительно $-C_{1-6}$ -алкиленовые- группы и $-C_{1-4}$ -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 $-F$; $-Cl$; $-Br$; $-I$; $-CN$; $-C_{1-6}$ -алкила; $-CF_3$; $-CF_2H$; $-CFH_2$; $-CF_2Cl$; $-CFCl_2$; $-C_{1-4}$ -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) $_2$; $=O$; $-OH$; $-OCF_3$; $-OCF_2H$; $-OCFH_2$; $-OCF_2Cl$; $-OCFCl_2$; $-O-C_{1-6}$ -

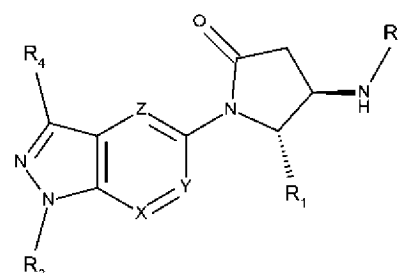
алкила; -O-C₃₋₆-циклоалкила; -O-(3-6-членного гетероциклоалкила); -NH₂; -NH(C₁₋₆-алкила); -N(C₁₋₆-алкила)₂; -NH-C(=O)-C₁₋₆-алкила; -N(C₁₋₆-алкил)-C(=O)-C₁₋₆-алкила; -NH-C(=O)-NH₂; -NH-C(=O)-NH(C₁₋₆-алкила); -NH-C(=O)-N(C₁₋₆-алкила)₂; -N(C₁₋₆-алкил)-C(=O)-NH(C₁₋₆-алкила); -N(C₁₋₆-алкил)-C(=O)-N(C₁₋₆-алкила)₂; -NH-S(=O)₂-C₁₋₆-алкила; -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; -C₃₋₆-циклоалкила; -C₁₋₄-алкилен-C₃₋₆-циклоалкила; 3- 6-членного гетероциклоалкила; -C₁₋₄-алкилен-(3-6-членного гетероциклоалкила); фенила или 5- или 6-членного гетероарила.

[0040] Предпочтительные заместители арила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила выбраны из группы, состоящей из -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -C₁₋₆-алкила; -CF₃; -CF₂H; -CFH₂; -C₁₋₄-алкилен-CF₃; -C₁₋₄-алкилен-CF₂H; -C₁₋₄-алкилен-CFH₂; -OH; -OCF₃; -OCF₂H; -OCFH₂; -O-C₁₋₆-алкила; -O-C₃₋₆-циклоалкила и -C₃₋₆-циклоалкила; а особенно предпочтительно из -F; -Cl; -Br; -CN; -CH₃; -CH₂CH₃; -CF₃; -CF₂H; -CFH₂; -CH₂-CF₃; =O; -OH; -OCF₃; -OCF₂H; -OCFH₂; -O-CH₃; -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 группы, состоящей из -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -C₁₋₆-алкила; -CF₃; -CF₂H; -CFH₂; -C₁₋₄-алкилен-CF₃; -C₁₋₄-алкилен-CF₂H; -C₁₋₄-алкилен-CFH₂; =O; -OH; -OCF₃; -OCF₂H; -OCFH₂; -O-C₁₋₆-алкила; -O-C₃₋₆-циклоалкила и -C₃₋₆-циклоалкила. Особенно предпочтительным замещенным 5- или 6-членным гетероарилом является N-метил-2-оксо-пиридил.

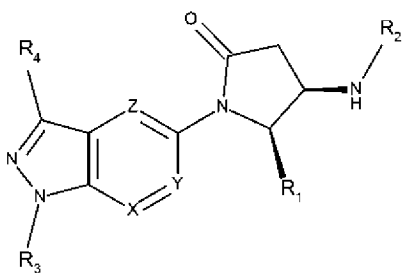
[0041] В предпочтительном варианте осуществления соединение в соответствии с изобретением имеет стереохимию в соответствии с общей формулой (II), (III), (IV) или (V)



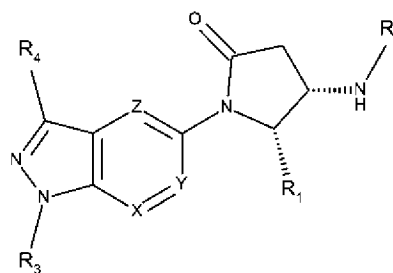
(II)



(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
- (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; -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).

[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-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;
- (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 -F, -Cl, -Br, -CH₃, -CF₃, -CN и -OCH₃;
- (iv) -C(=O)-2-тетрагидрофуранил, незамещенный;

- (v) $-C(=O)-(5\text{- или }6\text{-членный гетероарил})$, 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) $-S(=O)_2-C_{1-10}\text{-алкил}$, незамещенный;
- (vii) $-S(=O)_2\text{-циклопропил}$, незамещенный;
- (viii) $-S(=O)_2-CH_2\text{-циклопропил}$, незамещенный; или
- (ix) $-S(=O)_2-(5\text{- или }6\text{-членный гетероарил})$, 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 3–7-членный гетероциклоалкил; $-C_{1-6}\text{-алкилен-(3–7-членный гетероциклоалкил)}$; 5- или 6-членный гетероарил; $-C_{1-6}\text{-алкилен-(5- или 6-членный гетероарил)}$; $-C(=O)-(3–7\text{-членный гетероциклоалкил})$; $-C(=O)-C_{1-6}\text{-алкилен-(3–7-членный гетероциклоалкил)}$; $-C(=O)-(5\text{- или }6\text{-членный гетероарил})$; $-C(=O)-C_{1-6}\text{-алкилен-(5- или 6-членный гетероарил)}$; $-S(=O)_{1,2}\text{-(3–7-членный гетероциклоалкил)}$; $-S(=O)_{1,2}\text{-}C_{1-6}\text{-алкилен-(3–7-членный гетероциклоалкил)}$; $-S(=O)_{1,2}\text{-(5- или 6-членный гетероарил)}$ или $-S(=O)_{1,2}\text{-}C_{1-6}\text{-алкилен-(5- или 6-членный гетероарил)}$.

[0051] В предпочтительном варианте осуществления R_3 представляет собой 3–7-членный гетероциклоалкил; 5- или 6-членный гетероарил или $-C_{1-6}\text{-алкилен-(5- или 6-членный гетероарил)}$.

[0052] В особенно предпочтительном варианте осуществления R_3 представляет собой

- (i) пиперидинил, незамещенный или замещенный $-C(=O)\text{-циклопропилом}$;
- (ii) 5- или 6-членный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиразолила, пиридила и пиримидинила, 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; или

- (iii) -CH₂-(5- или 6-членный гетероарил), выбранный из группы, состоящей из -CH₂-пиразолила, -CH₂-пиридила и -CH₂-пиримидинила, 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.

[0053] В соединении по изобретению в соответствии с любой из общих формул (I), (II), (III), (IV) или (V) **R₄** представляет собой -H; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -CH₃; -CF₃; -CF₂H; -CFH₂ или циклопропил.

[0054] В предпочтительном варианте осуществления **R₄** представляет собой -H.

[0055] В соединении по изобретению в соответствии с любой из общих формул (I), (II), (III), (IV) или (V) **X** представляет собой N или **CR₅**; где **R₅** представляет собой -H; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -C₁₋₁₀-алкил или -C₃₋₁₀-циклоалкил.

[0056] В предпочтительном варианте осуществления **X** представляет собой N или CH.

[0057] В соединении по изобретению в соответствии с любой из общих формул (I), (II), (III), (IV) или (V) **Y** представляет собой N или **CR₆**; где **R₆** представляет собой -H; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -C₁₋₁₀-алкил или -C₃₋₁₀-циклоалкил.

[0058] В предпочтительном варианте осуществления **Y** представляет собой N или CH.

[0059] В соединении по изобретению в соответствии с любой из общих формул (I), (II), (III), (IV) или (V) **Z** представляет собой N или **CR₇**; где **R₇** представляет собой -H; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -C₁₋₁₀-алкил или -C₃₋₁₀-циклоалкил.

[0060] В предпочтительном варианте осуществления **Z** представляет собой N или CH.

[0061] В особенно предпочтительных вариантах осуществления

- (i) **X** представляет собой **CR₅**, предпочтительно CH; **Y** представляет собой **CR₆**, предпочтительно CH; а **Z** представляет собой **CR₇**, предпочтительно CH; или
- (ii) **X** представляет собой N; **Y** представляет собой **CR₆**, предпочтительно CH; а **Z** представляет собой **CR₇**, 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
- (v) **X** представляет собой **N**; **Y** представляет собой **N**; а **Z** представляет собой **CR₇**, предпочтительно **CH**; или
- (vi) **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** представляет собой **N**; или
- (viii) **X** представляет собой **N**; **Y** представляет собой **N**; а **Z** представляет собой **N**.

[0062] 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

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

R₃ представляет собой N-метил-2-оксо-пиридил.

[0063] В предпочтительном варианте осуществления соединение в соответствии с изобретением выбрано из группы, состоящей из нижеперечисленных соединений:

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

- 5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
- 6** 2,2-дифтор-N-[(2R,3S)-2-(2-фторфенил)-1-[1-(1-метил-6-оксо-3-пиридил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
- 7** 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-5-оксо-2-фенил-1-[1-(3-пиридил)индазол-5-ил]пирролидин-3-ил]пропанамид
- 9** 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(5-фтор-2-пиридил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид
- 13** 5-метил-N-[(2R,3S)-1-[1-(1-метил-6-оксо-3-пиридил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]тиазол-2-карбоксамид
- 15** 2,2-дифтор-N-[(2R,3S)-2-(4-фтор-3-метоксифенил)-1-[1-(1-метил-6-оксо-3-пиридил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
- 17** 2,2-дифтор-N-[(2R,3S)-2-(4-фторфенил)-1-[1-(1-метил-6-оксо-3-пиридил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
- 18** 1-фтор-N-[(2R,3S)-1-[1-(1-метил-6-оксо-3-пиридил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 22** 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(6-метокси-3-пиридил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид
- 23** 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-5-оксо-2-фенил-1-[1-(4-пиридил)индазол-5-ил]пирролидин-3-ил]пропанамид
- 24** 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(6-метил-3-пиридил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид
- 25** 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(2-метил-4-пиридил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид
- 26** 1-метил-N-[(2R,3S)-1-[1-(1-метил-6-оксо-3-пиридил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 27** 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(2-метокси-4-пиридил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид
- 31** 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-[2-метокси-4-пиридил)метил]индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид

- 32 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-[(1-метилпиразол-3-ил)метил]индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид
- 33 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-[(6-метокси-3-пиридил)метил]индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид
- 34 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-[(1-метил-6-оксо-3-пиридил)метил]индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид
- 35 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-[1-(циклопропанкарбонил)-4-пиперидил]индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид
- 38 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-[(1-метил-2-оксо-4-пиридил)метил]индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид
- 39 N-[(2R,3S)-2-(2-фторфенил)-1-[1-(1-метил-6-оксо-3-пиридил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 40 N-[рац-(2R,3S)-1-[1-[(2-метокси-4-пиридил)метил]индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 41 N-[(2R,3S)-1-[1-(1-метил-6-оксо-3-пиридил)индазол-5-ил]-2-(o-толил)-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 42 2,2-дифтор-N-[(2R,3S)-2-(2-метокси-4-пиридил)-1-[1-(1-метил-6-оксо-3-пиридил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
- 43 2,2-дифтор-N-[(2R,3S)-1-[1-(1-метил-6-оксо-3-пиридил)индазол-5-ил]-2-(o-толил)-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
- 44 N-[(2R,3S)-1-[1-(1-метил-6-оксо-3-пиридил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]тиазол-4-карбоксамид
- 45 1-метил-N-[(2R,3S)-1-[1-(1-метил-6-оксо-3-пиридил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пиразол-3-карбоксамид
- 46 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(1-метилпиразол-4-ил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид
- 47 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(5-фторпиримидин-2-ил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид
- 48 (R)-N-[(2R,3S)-1-[1-(1-метил-6-оксо-3-пиридил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-

фенилпирролидин-3-ил]тетрагидрофуран-2-карбоксамид

49 N-[(2R,3S)-1-[1-(1-метил-6-оксо-3-пиридил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]оксазол-2-карбоксамид

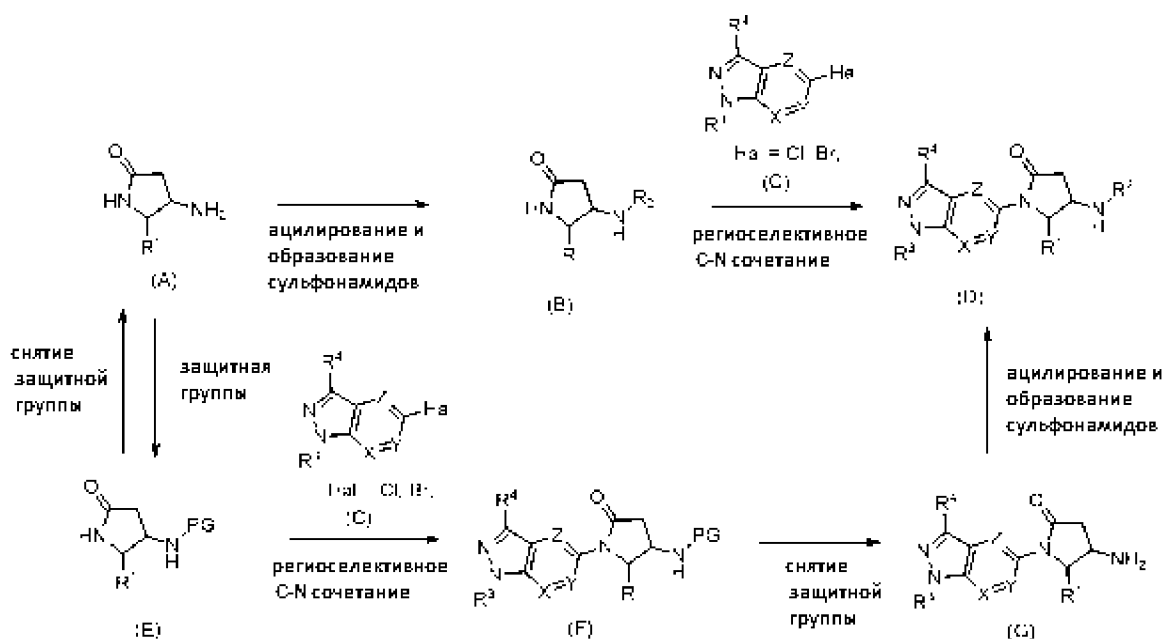
50 N-[(2R,3S)-1-[1-(1-метил-6-оксо-3-пиридил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]оксазол-4-карбоксамид

51 5-метил-N-[(2R,3S)-1-[1-(1-метил-6-оксо-3-пиридил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид

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

[0064] 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 (см. 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.

[0065] **Реакционная схема 1:**



[0066] 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-

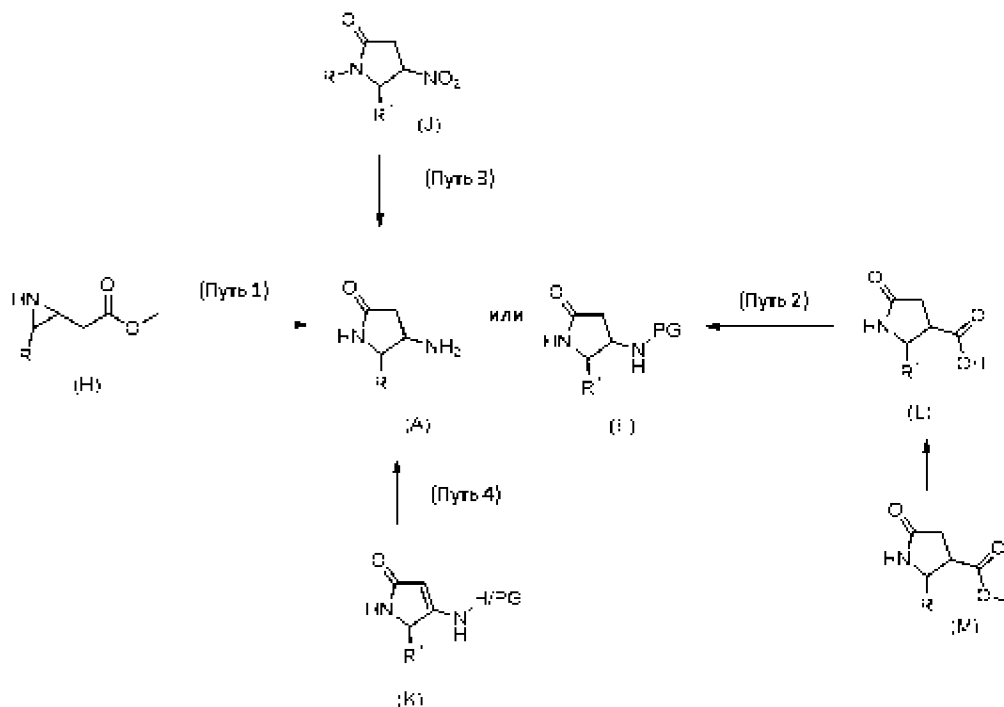
галогенидами (C), предпочтительно с соответствующими индазол-иодидами. Катализируемые металлом C-N реакции сочетания являются известными в данной области техники (*Current Organic Synthesis*, **2011**, 8, 53). Предпочтительными C-N реакциями сочетания являются катализируемые палладием и медью реакции 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).

[0067] 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, HATU) или хлориды кислот в стандартных условиях реакции связывания амидов (*March's Advanced Organic Chemistry*, **2007**, 6th Edition, page 1427-1474).

[0068] 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**).

[0069] **Реакционная схема 1.1:**

[0070] Соединения (A) и (E) могут быть синтезированы в соответствии с процедурами, которые описаны в литературе.



[0071] Путь 1. Соединения по формулам (A) и (E) могут быть синтезированы, начиная с соединений по формуле (H) (*J. Org. Chem.*, **2010**, 76, 948).

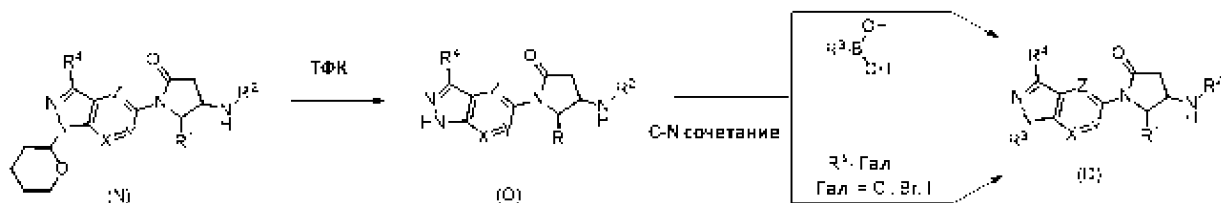
[0072] Путь 2. Синтез соединений по формулам (M) и (L) описан в литературе (*J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 5016; *Org. Lett.*, **2007**, 9, 4077; *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 160). Соединения по формулам (A) и (E) могут быть синтезированы, используя перегруппировку Курциуса в качестве ключевой стадии для преобразования карбоновой кислоты (L) в соответствующий первичный амин (A) или (E). Перегруппировка Курциуса хорошо известна в данной области техники (*Tetrahedron Letters*, **2010**, 385).

[0073] 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).

[0074] Путь 4. Синтез соединений по формуле (K) описан в литературе (*J. Heterocyclic Chem.*, **2014**, 51, E25). Восстановление высокофункционализированных лактамов (K)

является альтернативным путем синтеза соединений по формулам (A) и (E). Восстановление енамидов/иминов хорошо известно в данной области техники (*March's Advanced Organic Chemistry*, 2007, 6th Edition, page 1053f and page 1811f).

[0075] **Реакционная схема 2:**



[0076] 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.

[0077] Соединения в соответствии с изобретением могут быть получены способом, описанным в настоящем документе, или аналогичным образом.

[0078] 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 (10⁻⁶ 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.

[0079] 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:

[0080] Анализ связывания лиганда с глюкокортикоидным рецептором человека (hGR)

[0081] Потенциальные селективные модуляторы глюкокортикоидного рецептора по настоящему изобретению можно протестировать на предмет их аффинности связывания с глюкокортикоидным рецептором, используя анализ связывания, описанный ниже.

[0082] Предпочтительно, глюкокортикоидный рецептор, экстрагированный из цитозоля клеток IM9, используют в конкурентных радиолигандных анализах связывания для вычисления значений IC₅₀ и аффинности связывания (значение K_i) соединений в соответствии с настоящим изобретением. Предпочтительно, фиксированную концентрацию радиолиганда 3H-дексаметазона и диапазон концентраций соединений в соответствии с настоящим изобретением (в качестве немеченных конкурентов дексаметазона) смешивают с экстрагированным глюкокортикоидным рецептором с целью измерить активность/аффинность, с которой они конкурируют за связывание с радиолигандом. Предпочтительно, с помощью кривых конкурентного связывания определяют значение IC₅₀, которое представляет собой концентрацию конкурирующего лиганда, который смещает 50% специфического связывания с радиолигандом. Наконец, данное значение IC₅₀ конвертируют в значение K_i.

[0083] 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.

[0084] 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.

[0085] 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 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.

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 при 1 мкМ ингибирование по меньшей мере 40%, более предпочтительно по меньшей мере 60%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 85%. 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 при 1 мкМ ингибирование в диапазоне от 40% до 60%, более предпочтительно от более чем 60% до 85%, наиболее предпочтительно более чем 85%.

[0086] Предпочтительно, соединения в соответствии с изобретением являются пригодными в качестве селективных модуляторов глюкокортикоидного рецептора.

[0087] Таким образом, соединения в соответствии с изобретением являются предпочтительно пригодными для лечения или профилактики *in vivo* заболеваний, связанных с участием глюкокортикоидного рецептора.

[0088] Таким образом, изобретение также относится к соединению в соответствии с изобретением для применения с целью модуляции активности глюкокортикоидного рецептора.

[0089] 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.

[0090] Дополнительный аспект изобретения относится к применению соединения в соответствии с изобретением в качестве лекарственного средства.

[0091] 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. H. P. Fiedler, *Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete*, Editio Cantor Aulendorf).

[0092] 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, суппозиториев, 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.

[0093] 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.

[0094] 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, муковисцидоз, остеоартрит, ревматическая полимиалгия, гигантоклеточный артериит, синдром Шегрена, мышечная дистрофия Дюшенна, васкулит, болезнь Бехчета, язвенный колит и болезнь Крона.

[0095] Дополнительные заболевания и расстройства, которые, как считается, могут модулироваться глюкокортикоидным рецептором, включают в себя эндокринные расстройства, предпочтительно выбранные из первичной или вторичной адренокортикальной 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 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 ревматического кардита; дерматологические заболевания, предпочтительно выбранные из пузырчатки, буллезного герпетиформного дерматита, тяжелой мультиформной эритемы (синдрома Стивенса-Джонсона), эксфолиативного дерматита, грибвидного микоза, псориаза и себорейного дерматита; аллергические состояния, предпочтительно

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 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, предпочтительно выбранные из лейкозов и лимфом, острого детского лейкоза; заболевания желудочно-кишечного тракта, предпочтительно выбранные из язвенного колита и регионарного энтерита.

[0096] Другой аспект изобретения относится к соединению в соответствии с изобретением для применения при лечении и/или профилактике боли и/или воспаления; более предпочтительно воспалительной боли.

[0097] 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, ревматической полимиалгии, гигантоклеточного артериита, синдрома Шегрена, мышечной дистрофии Дюшенна, васкулита, болезни Бехчета, язвенного колита и/или болезни Крона.

[0098] Еще один аспект изобретения относится к соединению в соответствии с изобретением для применения при лечении и/или профилактике эндокринных расстройств, предпочтительно выбранных из первичной или вторичной адренкортикальной 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 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, грибovidного микоза, псориаза и себорейного дерматита; аллергических состояний, предпочтительно 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, 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 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, предпочтительно выбранных из лейкозов и лимфом, острого детского лейкоза; заболеваний желудочно-кишечного тракта, предпочтительно выбранных из язвенного колита и регионарного энтерита.

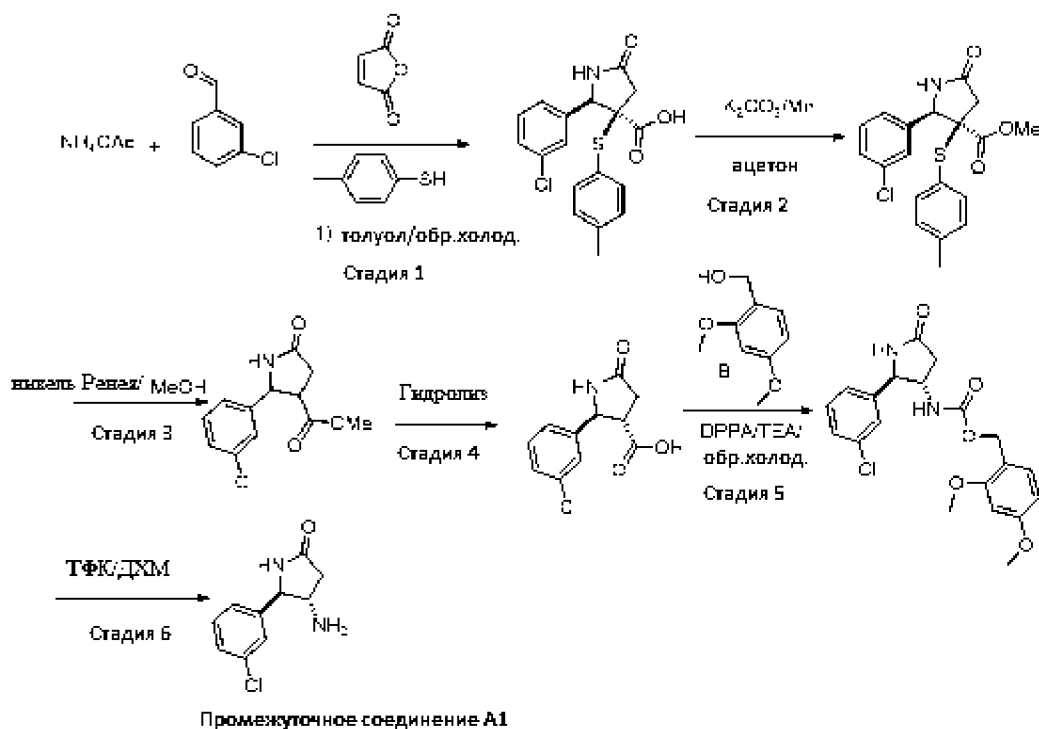
[0099] Дополнительный аспект изобретения относится к способу лечения боли и/или воспаления; более предпочтительно воспалительной боли. Еще один дополнительный аспект изобретения относится к способу лечения астмы, ревматоидного артрита, воспалительного заболевания кишечника, хронической обструктивной болезни легких, острого респираторного дистресс-синдрома, муковисцидоза, остеоартрита,

ревматической полимиалгии, гигантоклеточного артериита, синдрома Шегрена, мышечной дистрофии Дюшенна, васкулита, болезни Бехчета, язвенного колита и/или болезни Крона.

[0100] Следующие примеры дополнительно иллюстрируют изобретение, но не должны рассматриваться как ограничивающие его объем.

[0101] В описаниях экспериментов применяют следующие сокращения: AcOH — уксусная кислота; Attaphos — бис(ди-*трет*-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий(II); Cbz — карбоксибензил; ДХМ — дихлорметан; DEA — диэтиламин; ДИПЭА — N,N-диизопропилэтиламин; ДМАП — 4-(диметиламино)-пиридин; ДМФА — N,N-диметилформамид; 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 — *n*-бутиллитий; насыщ. — насыщенный; КТ — комнатная температура; Rt — время удерживания; трет. — третичный; ТЭА — триэтиламин; ТФК — трифторуксусная кислота; ТГФ — тетрагидрофуран; *p*-TSA — пара-толуолсульфоная кислота; TMSCl — триметилсилилхлорид.

[0102] Синтез транс-4-амино-5-(3-хлорфенил)пирролидин-2-она (**промежуточное соединение A1**)



[0103] Стадия 1. Малеиновый 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.), 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).

[0104] 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 (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 (100–200 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%).

[0105] 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 реакцию перемешивали в течение 2 ч. при КТ. После завершения реакцию смесь фильтровали через слой целита, а затем 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-(3-хлорфенил)-5-оксопирролидин-3-карбоксилата в виде твердого вещества почти белого цвета (6,0 г, 89%) (син:анти, 1: 1 смесь).

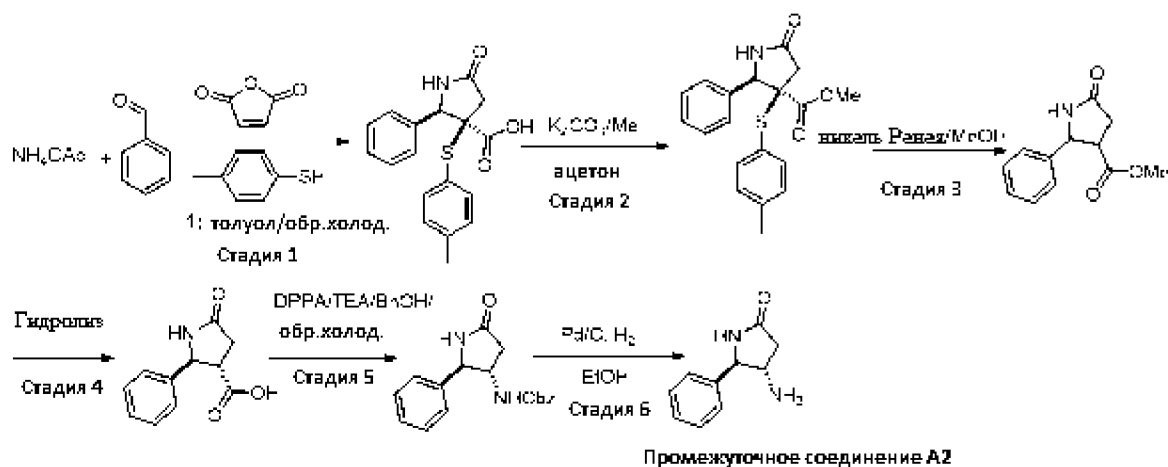
[0106] Стадия 4. К перемешиваемому раствору метил 2-(3-хлорфенил)-5-оксопирролидин-3-карбоксилата (3,0 г, 11,85 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (50 мл) добавляли раствор 2 N NaOH (10 мл) и реакцию перемешивали при 80 °C в течение 2 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ЖХМС) реакцию смесь концентрировали 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%).

[0107] 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 реакцию 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. Объединенные органические слои сушили над 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-2,4-диметоксибензил (2-(3-хлорфенил)-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата (1,5 г, 44%).

[0108] 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 °С и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. при КТ. После завершения реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщ. раствором NaHCO₃. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением желаемого транс-4-амино-5-(3-хлорфенил)пирролидин-2-она в виде твердого вещества белого цвета (0,25 г, 96%).

[0109] Синтез транс-4-амино-5-фенилпирролидин-2-она (**промежуточное соединение A2**)



[0110] 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 NaHCO₃ 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 Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенной 5-оксо-2-фенил-3-(п-толилтио)пирролидин-3-карбоновой кислоты (10,0 г, неочищенная).

[0111] 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 реакцию 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.

[0112] 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 реакцию 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 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.

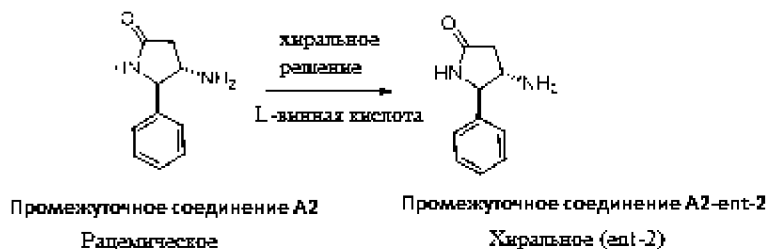
[0113] Стадия 4. К перемешиваемому раствору метил 5-оксо-2-фенилпирролидин-3-карбоксилата (1,0 г, 4,56 ммоль, 1,0 экв) в MeOH (25 мл) добавляли раствор 2 N NaOH (5 мл) и реакцию смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ЖХМС) реакцию смесь концентрировали и подкисляли раствором 2N HCl, а затем экстрагировали 30% изопропанолом-ДХМ. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением желаемой транс-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-карбоновой кислоты (0,8 г, 85%).

[0114] 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 реакцию смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Затем к реакционной смеси добавляли бензиловый спирт (0,33 мл, 3,17 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 соединения, которое 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%).

[0115] 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 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. Объединенные органические слои концентрировали с получением желаемого транс-4-амино-5-фенилпирролидин-2-она в виде смолы коричневого цвета (0,9 г, 93%).

[0116] Синтез (4S,5R)-4-амино-5-фенилпирролидин-2-она (**промежуточное соединение A2-ent2**)



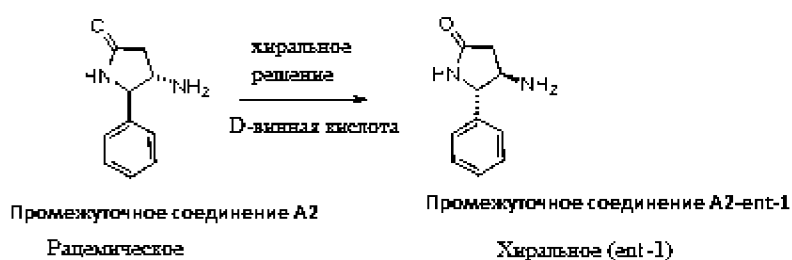
[0117] К перемешиваемому раствору транс-4-амино-5-фенилпирролидин-2-она (**промежуточное соединение A2**) (10,0 г, 0,056 моль) в EtOH (180 мл) и ацетонитриле (200 мл) добавляли L-винную кислоту (8,5 г, 0,056 моль) при КТ. Полученную суспензию перемешивали при 90 °С в течение 1 ч. К этой кипящей суспензии медленно добавляли воду (110 мл). Полученную реакцию 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 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**).

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%

[0118] специфическое вращение: [+29,9°] при 25°C, C = 1% в EtOH.

[0119] Синтез (4R,5S)-4-амино-5-фенилпирролидин-2-она (**промежуточное соединение A2-ent1**)

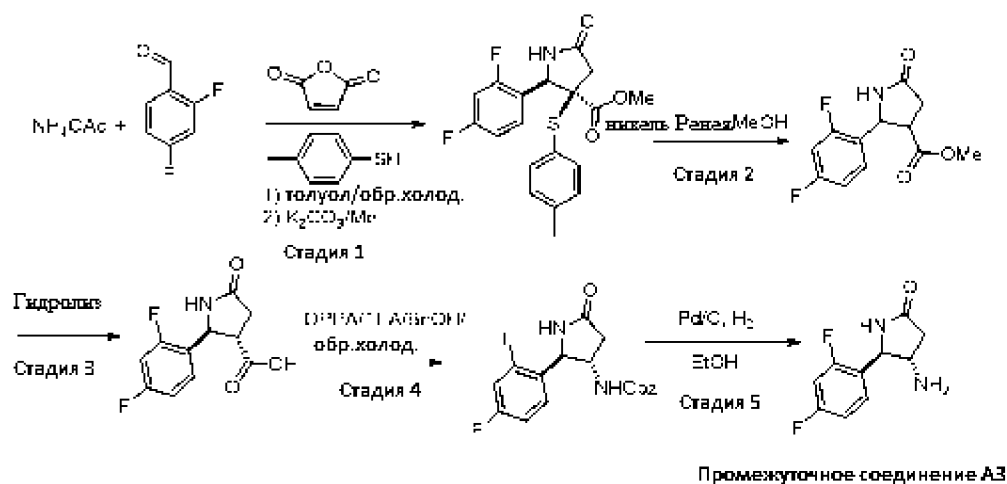


[0120] К перемешиваемому раствору транс-4-амино-5-фенилпирролидин-2-она (**промежуточное соединение A2**) (7,0 г, 39,77 ммоль) в EtOH (126 мл) и ацетонитриле (140 мл) добавляли D-винную кислоту (5,96 г, 39,77 ммоль) при КТ. Полученную суспензию перемешивали при 90 °C в течение 1 ч. К этой кипящей суспензии медленно добавляли воду (77 мл). Полученную реакционную смесь поддерживали при 90 °C 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 L-тартрата 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.

[0121] 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%

[0122] специфическое вращение: [-34,5°] при 25°C, C = 1,0% в EtOH.

[0123] Синтез транс-4-амино-5-(2,4-дифторфенил)пирролидин-2-она (**промежуточное соединение А3**)



[0124] Стадия 1. Малениновый ангидрид (28,9 г, 295,7 ммоль, 1,0 экв.), *p*-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).

[0125] 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%).

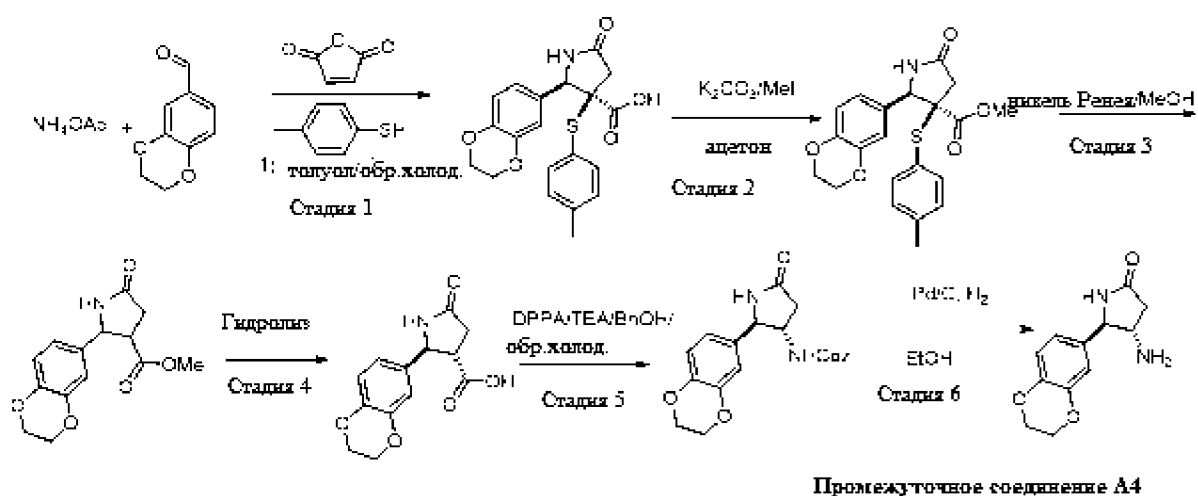
[0126] Стадия 3. К перемешиваемому раствору метил 3-((2,4-дифторфенил)тио)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-карбоксилата (6,0 г, 15,9 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH:ТГФ (225 мл, 2:1) добавляли никель Ренея (60 г) и реакцию перемешивали в течение 2 ч. при КТ. После завершения реакцию смесь фильтровали через слой целита, а слой целита 2-3 раза промывали EtOAc. Объединенные органические слои концентрировали, а неочищенный 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.

[0127] 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 реакцию перемешивали при 70 °С в течение 3 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ЖХМС) реакцию 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%).

[0128] 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, 14,93 ммоль, 2,0 экв.) и DPPA (2,1 мл, 9,7 ммоль, 1,3 экв.) и реакцию смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Затем к реакционной смеси добавляли бензиловый спирт (1,0 мл, 9,7 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. 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.

[0129] 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.

[0130] Синтез транс-4-амино-5-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)пирролидин-2-она (**промежуточное соединение А4**)



[0131] 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 NaHCO₃ и экстрагировали ДХМ. Водный слой подкисляли 2N HCl при охлаждении льдом и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, 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).

[0132] 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 реакцию 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%).

[0133] 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 реакцию 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.

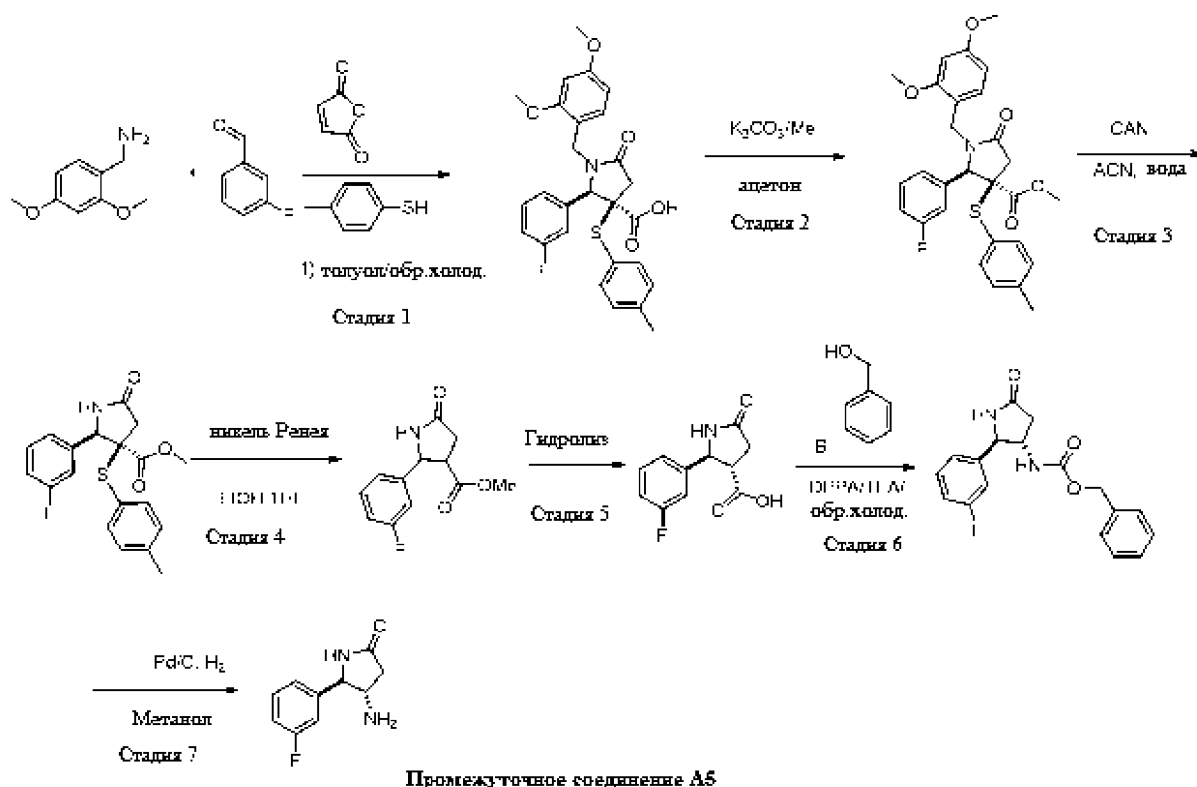
[0134] Стадия 4. К перемешиваемому раствору метил 2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-оксопирролидин-3-карбоксилата (0,7 г, 2,524 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (15 мл) добавляли раствор 2 N NaOH (3,7 мл) и реакцию смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ЖХМС) реакцию 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%).

[0135] 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 реакцию смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Затем к реакционной смеси добавляли бензиловый спирт (3 мл) 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-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата (0,2 г, 47%).

[0136] 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.

[0137] Синтез транс-4-амино-5-(3-фторфенил)пирролидин-2-она (**промежуточное соединение A5**)



[0138] 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.

[0139] 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.

[0140] 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.

[0141] 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.

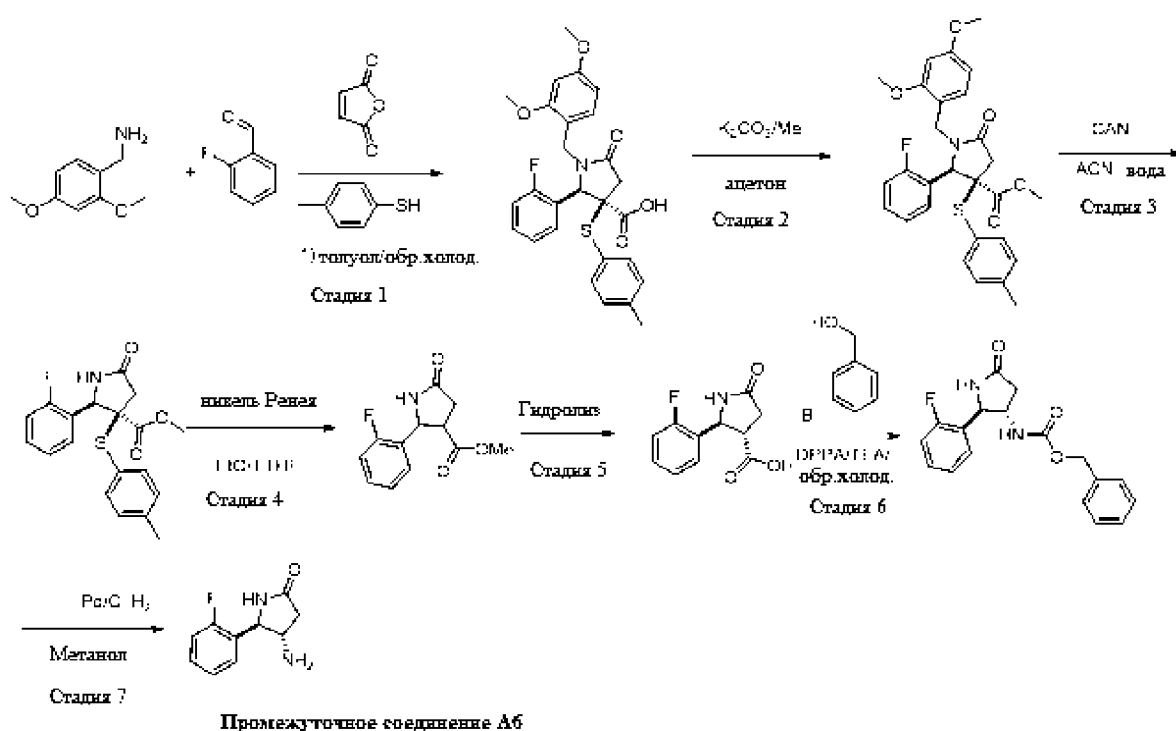
[0142] Стадия 5. К перемешиваемому раствору метил 2-(3-фторфенил)-5-оксопирролидин-3-карбоксилата (16,0 г, 67,4 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (320 мл) добавляли раствор 2 N NaOH (75 мл) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) реакционную смесь 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%).

[0143] 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 °C 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%).

[0144] 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.

[0145] Синтез транс-4-амино-5-(2-фторфенил)пирролидин-2-она (**промежуточное соединение А6**)



[0146] 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.

[0147] 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 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-фторфенил)-5-оксо-3-(п-толилтио)пирролидин-3-карбоксилата в виде твердого вещества почти белого цвета (55,0 г, 56%).

[0148] Стадия 3. К перемешиваемому раствору метил 1-(2,4-диметоксибензил)-2-(2-фторфенил)-5-оксо-3-(п-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 °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, R_f-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-фторфенил)-5-оксо-3-(п-толилтио)пирролидин-3-карбоксилата в виде твердого вещества почти белого цвета (15,0 г, 39%).

[0149] Стадия 4. К перемешиваемому раствору метил 2-(2-фторфенил)-5-оксо-3-(п-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 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).

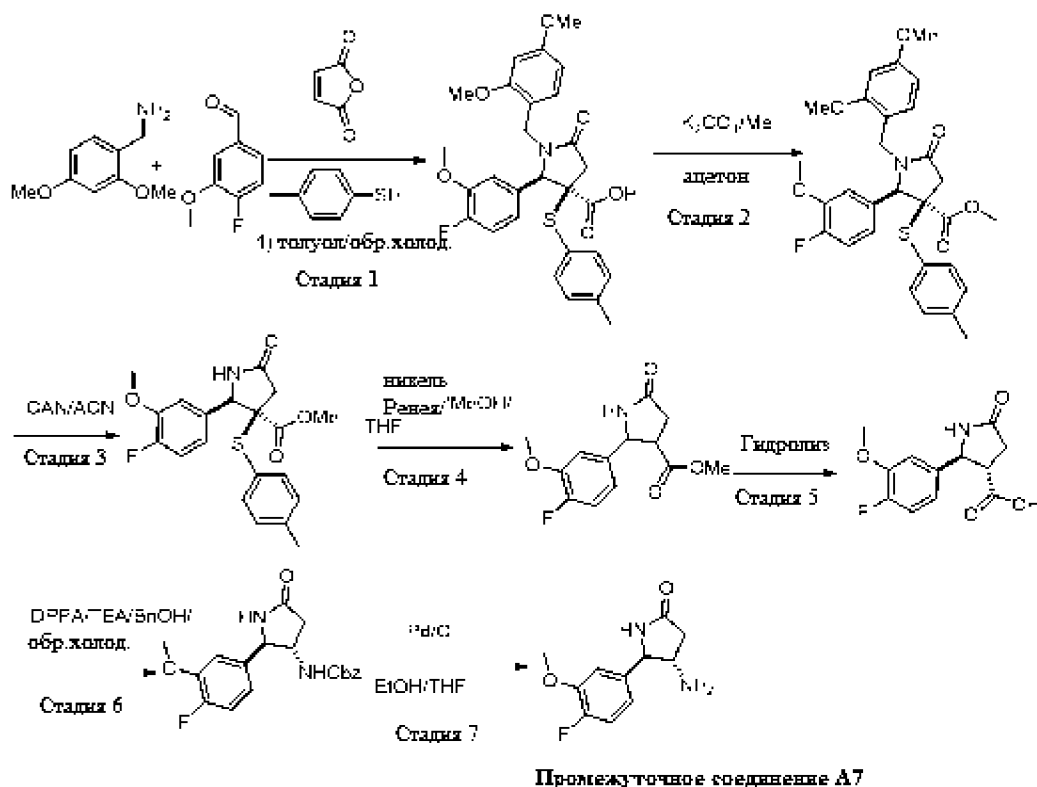
[0150] Стадия 5. К перемешиваемому раствору метил 2-(2-фторфенил)-5-оксопирролидин-3-карбоксилата (9,0 г, 37,9 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (180 мл)

добавляли раствор 2 N NaOH (40 мл) и реакционную смесь перемешивали при 80 °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, затем промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме с получением транс-2-(2-фторфенил)-5-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты (7,0 г, 83%).

[0151] 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 реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 30 мин. Затем добавляли бензиловый спирт (6,8 г, 62,8 ммоль, 2,0 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, 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%).

[0152] 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 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-(2-фторфенил)пирролидин-2-она в виде смолы коричневого цвета (2,5 г, 90%).

[0153] Синтез транс-4-амино-5-(4-фтор-3-метоксифенил)пирролидин-2-она
(промежуточное соединение А7)



[0154] 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.

[0155] 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.

[0156] 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 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.

[0157] 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 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.

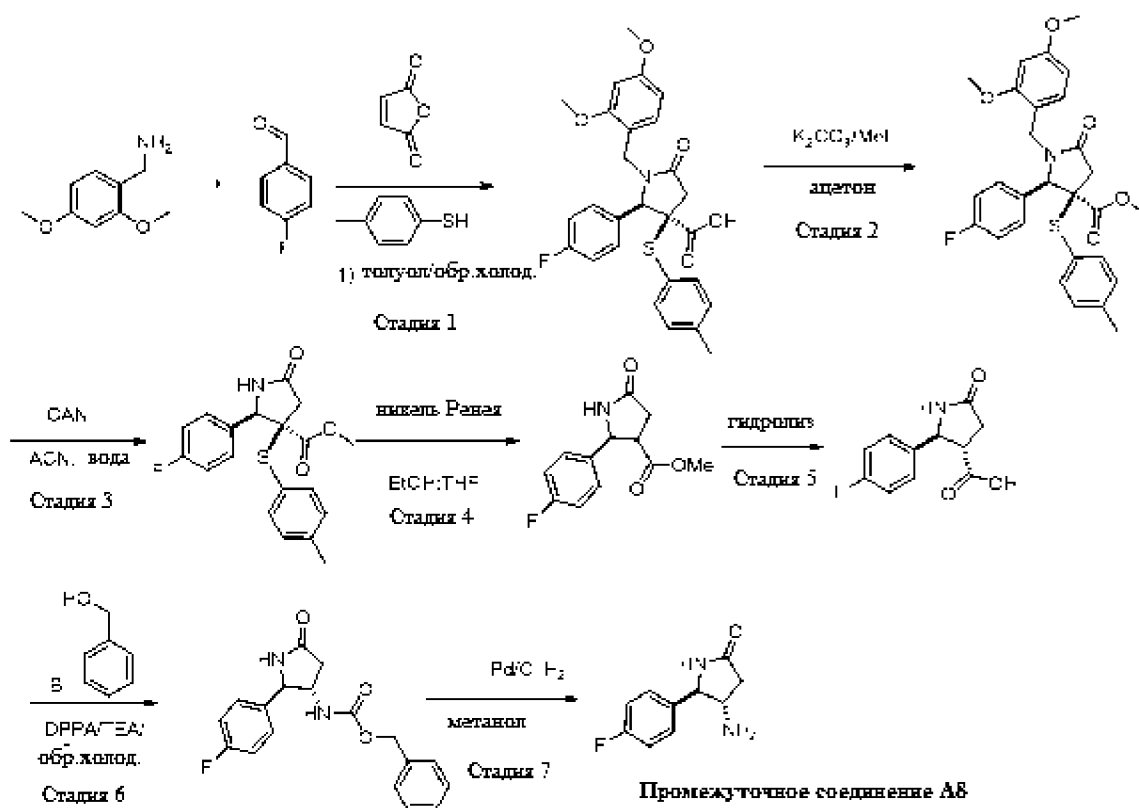
[0158] Стадия 5. К перемешиваемому раствору метил 2-(4-фтор-3-метоксифенил)-5-оксопирролидин-3-карбоксилата (10,0 г, 37,5 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (250 мл) добавляли раствор 2 N NaOH (50 мл) и реакцию перемешивали при 80 °C в течение 2 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ЖХМС) реакцию смесь концентрировали и подкисляли раствором 2N HCl, а затем экстрагировали 30% изопропанолом-ДХМ. Объединенные органические слои сушили над безводным

Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением желаемой транс-2-(4-фтор-3-метоксифенил)-5-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты (8,0 г, 84%).

[0159] 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, 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 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-(4-фтор-3-метоксифенил)-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата (1,4 г, 50%).

[0160] 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.

[0161] Синтез транс-4-амино-5-(4-фторфенил)пирролидин-2-она (**промежуточное соединение А8**)



[0162] 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.

[0163] 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.

[0164] 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.

[0165] 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.

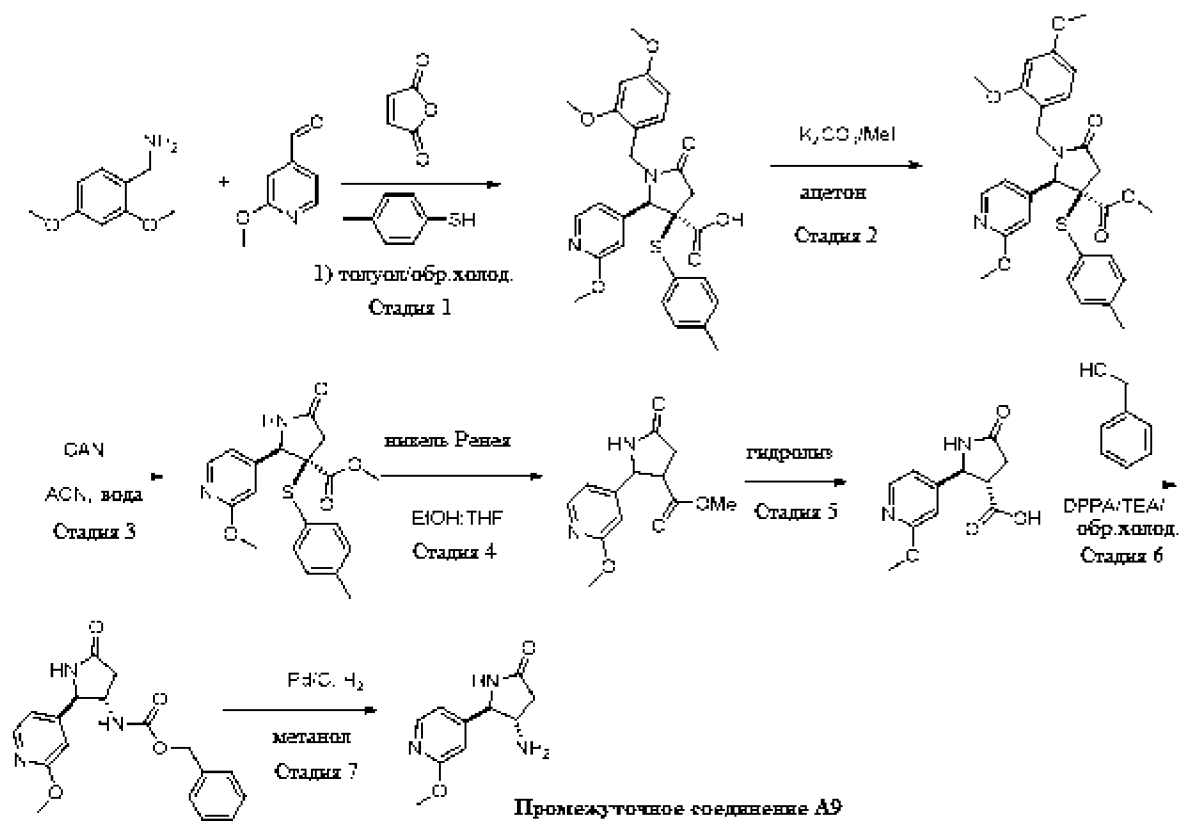
[0166] Стадия 5. К перемешиваемому раствору метил 2-(4-фторфенил)-5-оксопирролидин-3-карбоксилата (10,0 г, 42,2 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (200 мл) добавляли раствор 2N NaOH (48 мл) и реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 5% MeOH в ДХМ, Rf-0,1) реакционную смесь концентрировали и подкисляли раствором

2N HCl с получением твердого вещества, которое отфильтровывали, затем промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме с получением транс 2-(4-фторфенил)-5-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты (6,4 г, 68%).

[0167] 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 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%).

[0168] 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 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.

[0169] Синтез транс-4-амино-5-(2-метоксипиридин-4-ил)пирролидин-2-она
(промежуточное соединение А9)



[0170] Стадия 1. Малеиновый ангидрид (17,2 г, 175,0 ммоль, 1,0 экв.), *p*-тиокрезол (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-(*p*-толилтио)пирролидин-3-карбоновой кислоты в виде вязкой жидкости (80,0 г), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0171] Стадия 2. К перемешиваемому раствору 1-(2,4-диметоксибензил)-2-(2-метоксипиридин)-5-оксо-3-(*p*-толилтио)пирролидин-3-карбоновой 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 Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. 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%).

[0172] 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 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-метоксипиридин-4-ил)-5-оксо-3-(*p*-толилтио)пирролидин-3-карбоксилата в виде твердого вещества почти белого цвета (12,0 г, 28%).

[0173] 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 (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).

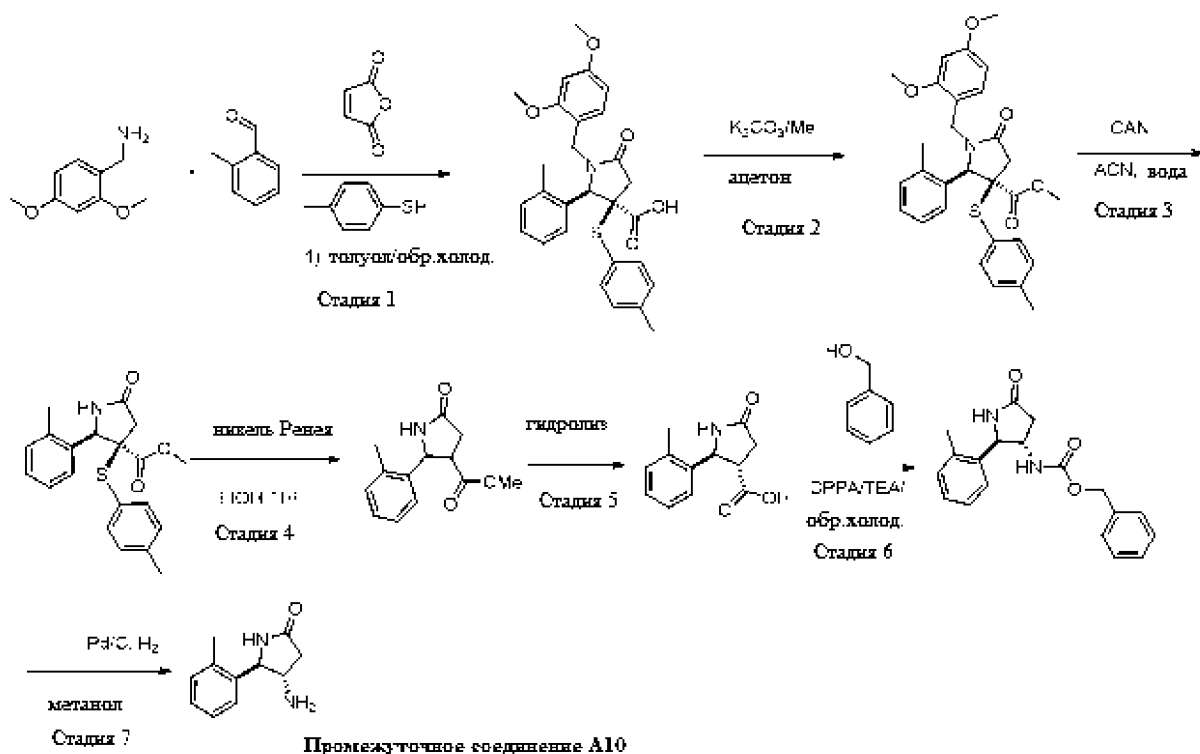
[0174] Стадия 5. К перемешиваемому раствору метил 2-(2-метоксипиридин-4-ил)-5-оксопирролидин-3-карбоксилата (0,7 г, 2,8 ммоль, 1 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли раствор 2N NaOH (6 мл) и реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 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%).

[0175] 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 реакцию смесь перемешивали при 90 °С в течение 30 мин. Затем добавляли бензиловый спирт (0,40 мл, 3,16 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) 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 получением транс-бензил (2-(2-метоксипиридин-4-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата (0,20 г, 37%).

[0176] 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 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 транс-4-амино-5-(2-метоксипиридин-4-ил)пирролидин-2-она в виде смолы коричневого цвета (0,1 г, 82%).

[0177] Синтез транс-4-амино-5-(о-толил)пирролидин-2-она (промежуточное соединение A10)



[0178] Стадия 1. Малеевый ангидрид (20,3 г, 208,2 ммоль, 1,0 экв.), *p*-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-(*o*-толил)-3-(*p*-толилтио)пирролидин-3-карбоновой кислоты в виде вязкой жидкости (101,0 г), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0179] Стадия 2. К перемешиваемому раствору неочищенной 1-(2,4-диметоксибензил)-5-оксо-2-(*o*-толил)-3-(*p*-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%).

[0180] 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 CAN (260,0 г, 475,0 ммоль, 3,0 экв.) в воде (300 мл) при 0 °С через капельную воронку и 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 5-оксо-2-(о-толил)-3-(п-толилтио)пирролидин-3-карбоксилата в виде твердого вещества почти белого цвета (21,5 г, 38%).

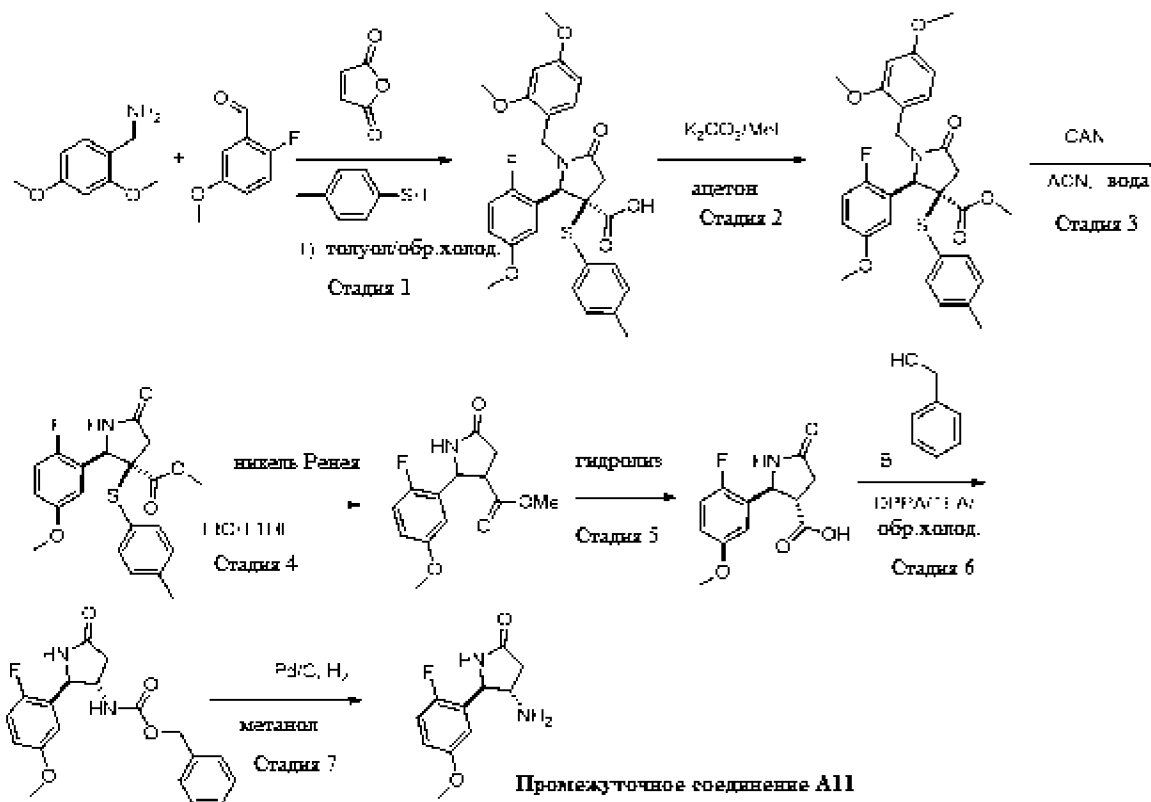
[0181] Стадия 4. К перемешиваемому раствору метил 5-оксо-2-(о-толил)-3-(п-толилтио)пирролидин-3-карбоксилата (21,5 г, 60,5 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH:ТГФ (300:300 мл, 1:1) добавляли никель Ренея (~18 г) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 16 ч. при КТ. После завершения (контроль 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).

[0182] 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%).

[0183] 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 мл, 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%).

[0184] 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%).

[0185] Синтез транс-4-амино-5-(2-фтор-5-метоксифенил)пирролидин-2-она
(промежуточное соединение A11)



[0186] 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-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 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.

[0187] Стадия 2. К перемешиваемому раствору неочищенной 1-(2,4-диметоксибензил)-2-(2-фтор-5-метоксифенил)-5-оксо-3-(п-толилтио)пирролидин-3-карбоновой кислоты (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 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-фтор-5-метоксифенил)-5-оксо-3-(*p*-толилтио)пирролидин-3-карбоксилата (45,0 г, 58%) в виде твердого вещества почти белого цвета.

[0188] Стадия 3. К перемешиваемому раствору метил 1-(2,4-диметоксибензил)-2-(2-фтор-5-метоксифенил)-5-оксо-3-(*p*-толилтио)пирролидин-3-карбоксилата (45,0 г, 83,5 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле по каплям добавляли в реакционную смесь CAN (137,3 г, 250,4 ммоль, 3,0 экв.) в воде через капельную воронку при 0°C и реакционную смесь 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-фтор-5-метоксифенил)-5-оксо-3-(*p*-толилтио)пирролидин-3-карбоксилата (17,0 г, 52%) в виде твердого вещества почти белого цвета.

[0189] Стадия 4. К перемешиваемому раствору метил 2-(2-фтор-5-метоксифенил)-5-оксо-3-(*p*-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, R_f -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.

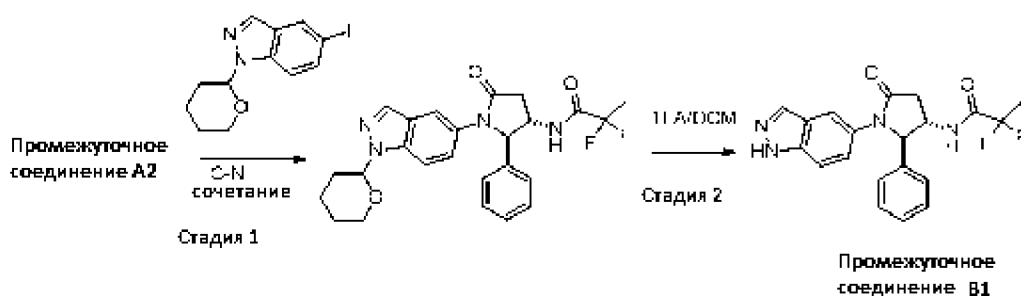
[0190] Стадия 5. К перемешиваемому раствору метил 2-(2-фтор-5-метоксифенил)-5-оксопирролидин-3-карбоксилата (9,0 г, 33,7 ммоль, 1 экв.) в MeOH (180 мл) добавляли раствор 2N NaOH (36 мл) и реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 5% MeOH в

ДХМ, Rf-0,1) реакционную смесь концентрировали и подкисляли раствором 2N HCl с получением твердого вещества, которое отфильтровывали и потом промывали диэтиловым эфиром. В результате сушки в вакууме получали транс-2-(2-фтор-5-метоксифенил)-5-оксопирролидин-3-карбоновую кислоту (7,9 г, 93%).

[0191] 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 реакционную 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 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 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 бензил (транс-2-(2-фтор-5-метоксифенил)-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата (1,5 г, 13%).

[0192] 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 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-(2-фтор-5-метоксифенил)пирролидин-2-она (0,9 г, 96%) в виде смолы коричневого цвета.

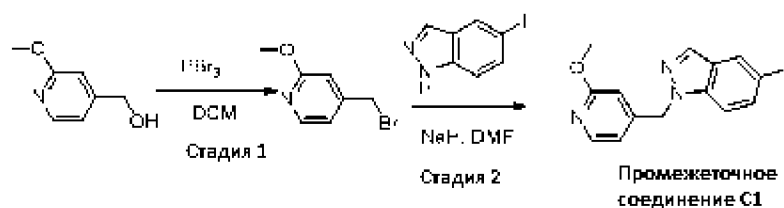
[0193] Синтез транс-N-(1-(1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)-2,2-дифторпропанамида (**промежуточное соединение В1**)



[0194] Стадия 1. Перемешиваемый раствор промежуточного соединения А2 (1,2 г, 4,477 ммоль, 1,0 экв.), 5-иод-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазола (1,8 г, 5,373 ммоль, 1,2 экв.) и K_3PO_4 (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'-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, 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 транс-2,2-дифтор-N-(5-оксо-2-фенил-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-5-ил)пирролидин-3-ил)пропанамида (1,5 г, 72%).

[0195] 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)пропанамида (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 КТ. После 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.

[0196] Синтез 5-иодо-1-((2-метоксипиридин-4-ил)метил)-1H-индазола (**промежуточное соединение С1**)



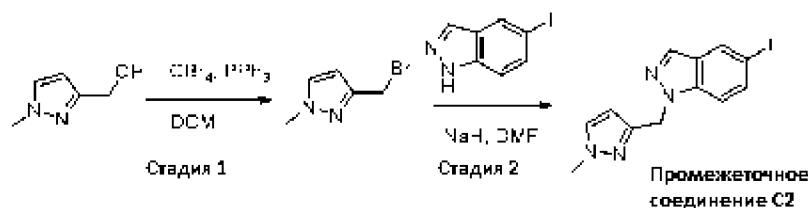
[0197] Стадия 1. К перемешиваемому раствору 2-метоксипиридин-4-ил)метанола (2,0 г, 14,372 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли PBr_3 (1,63 мл, 17,247 ммоль, 1,2 экв.) при $0^\circ C$ и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 5% MeOH в ДХМ, Rf-0,3) реакционную смесь гасили раствором $NaHCO_3$ (150 мл) и продукт экстрагировали ДХМ (3x150 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением 4-(бромметил)-2-метоксипиридина (2,8 г, 96%).

[0198] Стадия 2. К перемешиваемому раствору 5-иод-1H-индазола (2,2 г, 9,018 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (20 мл) добавляли NaH (50%) (0,432 г, 9,018 ммоль, 1,0 экв.) при $0^\circ C$ с последующим добавлением 4-(бромметил)-2-метоксипиридина (2,7 г, 13,527 ммоль, 1,5 экв.) и реакционной смеси давали нагреться до КТ в течение 16 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 5% MeOH/ДХМ, Rf-0,4) реакционную смесь гасили ледяной водой (100 мл), экстрагировали EtOAc (3x100 мл), промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, 230–400 меш; 0–4% MeOH-ДХМ) с получением 5-иод-1-((2-метоксипиридин-4-ил)метил)-1H-индазола (0,7 г, 21%) в виде чистого региоизомера.

[0199] 1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 8,21 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,62-7,67 (м, 1H), 7,55-7,57 (м, 1H), 6,67 (д, 1H), 6,45 (с, 1H), 5,67 (с, 2H), 3,78 (с, 3H).

[0200] Синтез

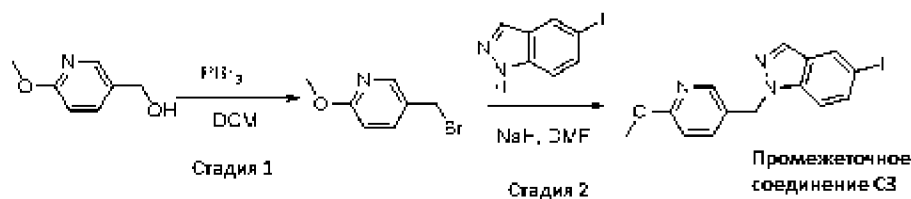
5-иодо-1-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-1Н-индазола

(промежуточное соединение С2)

[0201] Стадия 1. К перемешиваемому раствору (1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метанола (1,2 г, 10,708 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (15 мл) добавляли CBr_4 (7,2 г, 21,417 ммоль, 2,0 экв.) и трифенилфосфин (5,7 г, 21,417 ммоль, 2,0 экв.) при КТ и реакционную смесь затем перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 5% MeOH в ДХМ, Rf-0,3) реакционную смесь разбавляли водой (150 мл), экстрагировали ДХМ (3x150 мл), промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, 230–400 меш; 0–2% MeOH-ДХМ) с получением 3-(бромметил)-1-метил-1Н-пиразола (1,25 г, 67%).

[0202] Стадия 2. К перемешиваемому раствору 5-иод-1Н-индазола (1,34 г, 5,517 ммоль, 0,8 экв.) в ДМФА (20 мл) добавляли NaN (50%) (0,40 г, 8,276 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C с последующим добавлением 3-(бромметил)-1-метил-1Н-пиразола (1,20 г, 6,897 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 5% MeOH/ДХМ, Rf-0,4) реакционную смесь гасили ледяной водой (100 мл), экстрагировали EtOAc (3x100 мл), промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, 230–400 меш; 0–4% MeOH-ДХМ) с получением 5-иод-1-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-1Н-индазола (0,7 г, 30%).

[0203] Синтез 5-иодо-1-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-1Н-индазола **(промежуточное соединение С3)**

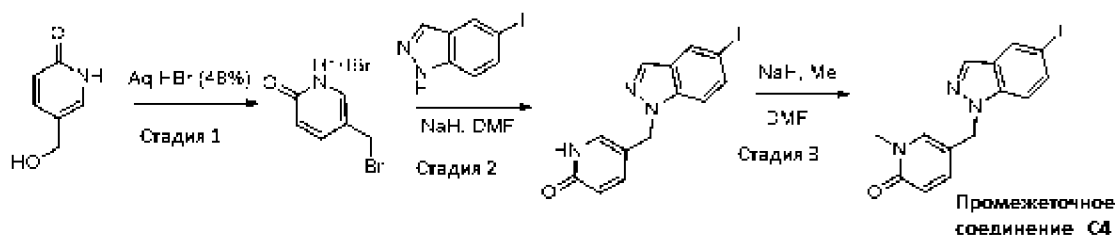


[0204] Стадия 1. К перемешиваемому раствору (6-метоксипиридин-3-ил)метанола (0,60 г, 4,316 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли PBr_3 (0,50 мл, 5,179 ммоль, 1,2 экв.) при $0^\circ C$ и реакционную смесь затем перемешивали при КТ в течение 2 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 5% MeOH в ДХМ, Rf-0,3) реакционную смесь гасили насыщ. раствором $NaHCO_3$ (50 мл), экстрагировали ДХМ (3x50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением 5-(бромметил)-2-метоксипиридина (0,55 г, 63%).

[0205] Стадия 2. К перемешиваемому раствору 5-йод-1H-индазола (0,49 г, 1,990 ммоль, 0,8 экв.) в ДМФА (20 мл) добавляли NaN (50%, 0,14 г, 2,985 ммоль, 1,2 экв.) при $0^\circ C$ с последующим добавлением 5-(бромметил)-2-метоксипиридина (0,50 г, 2,488 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 5% MeOH/ДХМ, Rf-0,4) реакционную смесь гасили ледяной водой (100 мл), экстрагировали EtOAc (3x100 мл), промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, 230–400 меш; 0–4% MeOH-ДХМ) с получением 5-йод-1-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-1H-индазола (0,40 г, 44%).

[0206] 1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 8,14 (с, 1H), 8,08 (м, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,62 (м_с, 1H), 7,52 (м_с, 1H), 7,43 (м_с, 1H), 6,70 (д, 1H), 5,54 (с, 2H), 3,85 (с, 3H).

[0207] Синтез 5-((5-йод-1H-индазол-1-ил)метил)-1-метилпиридин-2(1H)-она
(промежуточное соединение С4)



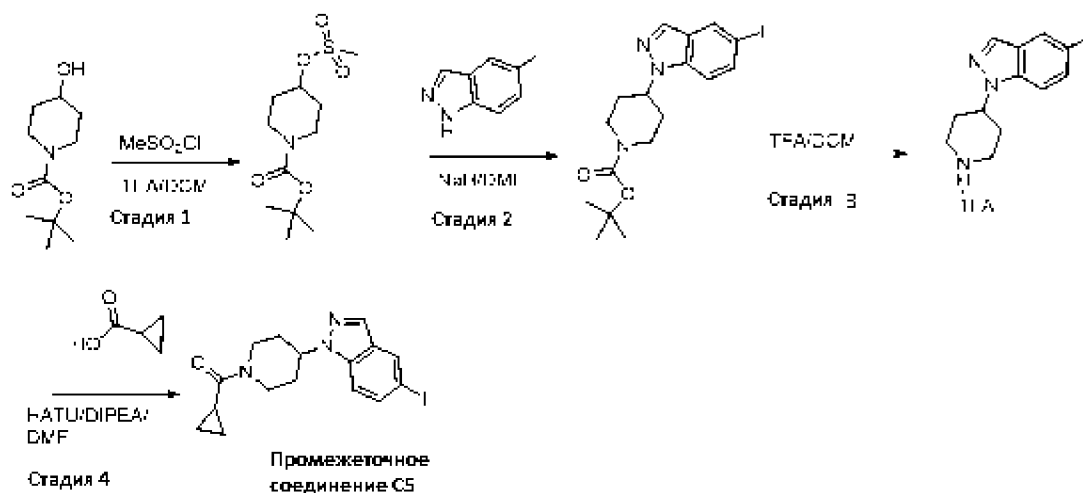
[0208] Стадия 1. 5-(гидроксиметил)-1,2-дигидропиридин-2-он (1,0 г, 7,991 ммоль, 1,0 экв.) в водном HBr (48%) перемешивали при $110^\circ C$ в течение 3 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 5% MeOH в ДХМ, Rf-0,1) растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт подвергали азеотропной перегонке с толуолом с получением гидробромида 5-(бромметил)пиридин-2(1H)-она (2,0 г, 93%).

[0209] Стадия 2. К перемешиваемому раствору 5-иод-1Н-индазола (1,46 г, 5,99 ммоль, 0,75 экв.) в ДМФА (20 мл) добавляли NaN (50%, 1,15 г, 23,97 ммоль, 3,0 экв.) при 0°C с последующим добавлением гидробромида 5-(бромметил)пиридин-2(1Н)-она (2,15 г, 7,99 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь затем перемешивали при КТ в течение 16 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 5% метанол/ДХМ, Rf-0,3) реакционную смесь гасили ледяной водой (150 мл), экстрагировали EtOAc (3x150 мл), промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, 230–400 меш; 0–4% MeOH-ДХМ) с получением 5-((5-иод-1Н-индазол-1-ил)метил)пиридин-2(1Н)-она (0,19 г, 7%).

[0210] Стадия 3. К перемешиваемому раствору 5-((5-иод-1Н-индазол-1-ил)метил)пиридин-2(1Н)-она (0,09 г, 0,256 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли NaN (50%, 24,6 мг, 0,512 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C с последующим добавлением метилиодида (0,04 мл, 0,512 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 5% MeOH/ДХМ, Rf-0,4) реакционную смесь гасили ледяной водой (50 мл), экстрагировали EtOAc (3x50 мл), промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, 230–400 меш; 0–3% MeOH-ДХМ) с получением 5-((5-иод-1Н-индазол-1-ил)метил)-1-метилпиридин-2(1Н)-она (0,09 г, 96%).

[0211] ¹H ЯМР (ДМСО-д₆) δ: 8,18 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,65 (м_с, 2H), 7,29 (дд, 1H), 6,30 (д, 1H), 5,35 (с, 2H), 3,34 (с, 3H).

[0212] Синтез циклопропил(4-(5-иод-1H-индазол-1-ил)пиперидин-1-ил)метанона (промежуточное соединение C5)



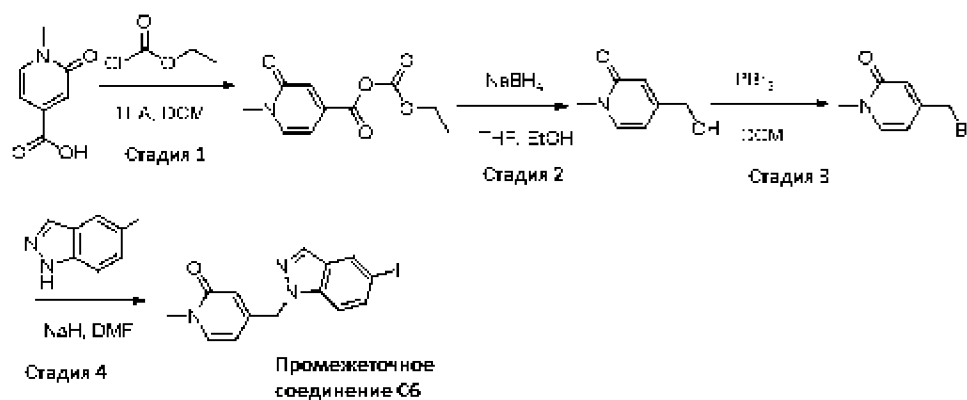
[0213] Стадия 1. К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-гидрокси-1-пиперидин-1-карбоксилата (1,19 г, 4,88 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (20 мл) при 0 °С добавляли ТЭА (1,04 мл, 7,45 ммоль, 1,5 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут. По каплям добавляли метансульфонилхлорид (0,46 мл, 5,96 ммоль, 1,2 экв.) при 0°С. Затем реакционную смесь перемешивали при 0°С в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали водой и насыщ. раствором NH₄Cl. Объединенный органический слой концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, 100–200 меш; 50% EtOAc/гексан; значение R_f 0,5) с получением трет-бутил 4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (1,35 г, 98%).

[0214] Стадия 2. К перемешиваемому раствору 5-иод-1H-индазола (1,19 г, 4,88 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (20 мл) при 0°С добавляли NaH (0,26 г, 5,37 ммоль, 1,1 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Затем по каплям добавляли трет-бутил 4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (1,5 г, 5,37 ммоль, 1,1 экв.), растворенный в ДМФА (10 мл), при 0 °С. Затем реакционную смесь нагревали до 100°С в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали ледяной водой. Объединенные органические слои концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, 100–200 меш; 50% EtOAc/гексан; значение R_f 0,5, разделение изомеров) с получением трет-бутил 4-(5-иод-1H-индазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,82 г, 41%) в виде одного региоизомера.

[0215] Стадия 3. К раствору трет-бутил 4-(5-иод-1Н-индазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,82 г, 1,92 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (20 мл) при 0°C по каплям добавляли ТФК (5 мл) и реакцию перемешивали в течение 1 ч. при КТ. После завершения реакцию перемешивали с получением неочищенного 5-иод-1-(пиперидин-4-ил)-1Н-индазола в виде соли ТФК (0,1 г, неочищенная).

[0216] Стадия 4. К перемешиваемому раствору 5-иод-1-(пиперидин-4-ил)-1Н-индазола (соль ТФК, 0,6 г, 1,83 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (20 мл) добавляли НАТУ (1,0 г, 2,75 ммоль, 1,5 экв.), ДИПЭА (1,6 мл, 9,17 ммоль, 5,0 экв.) и циклопропанкарбоновую кислоту (0,23 г, 2,75 ммоль, 1,5 экв.) и реакцию перемешивали в течение 16 ч. при КТ. После завершения реакцию перемешивали разбавляли EtOAc, 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 циклопропил(4-(5-иод-1Н-индазол-1-ил)пиперидин-1-ил)метанона (0,3 г).

[0217] Синтез 4-((5-иод-1Н-индазол-1-ил)метил)-1-метилпиперидин-2(1Н)-она (промежуточное соединение С6)



[0218] Стадия 1. К перемешиваемому раствору 1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиперидин-4-карбоновой кислоты (3,0 г, 19,60 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (30 мл) добавляли ТЭА (4,1 мл, 29,40 ммоль, 1,5 экв.) и этилхлорформиат (2,24 мл, 23,52 ммоль, 1,2 экв.) и реакцию перемешивали при КТ в течение 2 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 5% MeOH в ДХМ, R_f-0,7) реакцию перемешивали с получением неочищенного (пропионового) 1-метил-2-оксо-1,2-

дигидропиридин-4-карбонового ангидрида, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки (3,0 г, 68%).

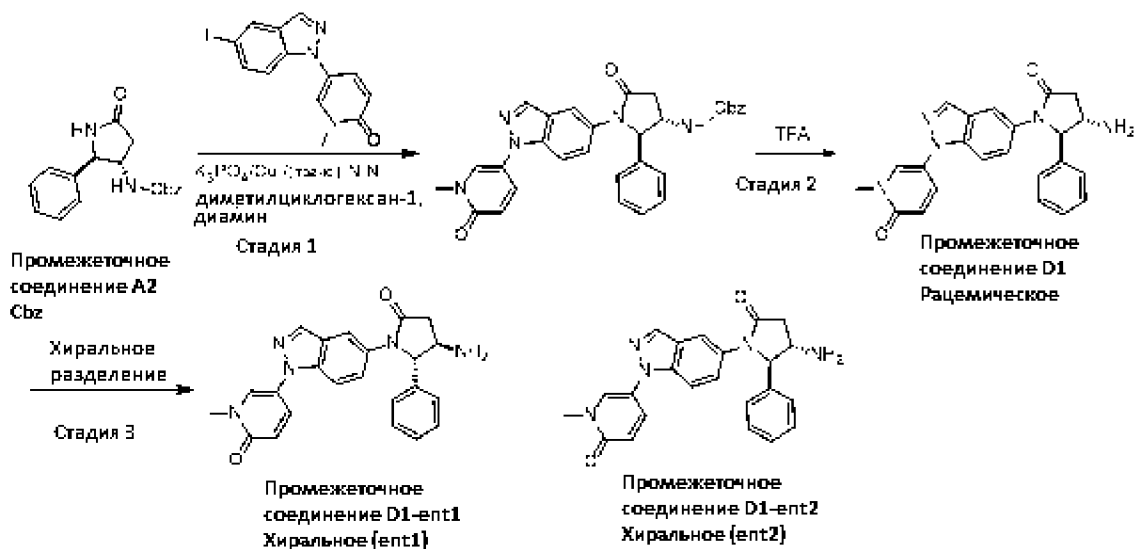
[0219] Стадия 2. К перемешиваемому раствору неочищенного (пропионового) 1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбонового ангидрида (3,0 г, 13,329 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ:EtOH (80 мл, 3:1) добавляли NaBH_4 (2,5 г, 66,648 ммоль, 5,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 50% EtOAc в гексане, Rf-0,1) реакционную смесь гасили ледяной водой (75 мл), экстрагировали 5% MeOH в ДХМ (3x150 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 4-(гидроксиметил)-1-метилпиридин-2(1H)-она, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки (1,7 г, 92%).

[0220] Стадия 3. К перемешиваемому раствору неочищенного 4-(гидроксиметил)-1-метилпиридин-2(1H)-она (1,2 г, 8,63 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (15 мл) добавляли PBr_3 (1,0 мл, 10,36 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C и реакционную смесь затем перемешивали при КТ в течение 2 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 50% EtOAc в гексане, Rf-0,4) реакционную смесь гасили раствором NaHCO_3 (50 мл), экстрагировали ДХМ (3x50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(бромметил)-1-метилпиридин-2(1H)-она (1,0 г, 57%).

[0221] Стадия 4. К перемешиваемому раствору 5-иод-1H-индазола (0,970 г, 3,980 ммоль, 0,8 экв.) в ДМФА (20 мл) добавляли NaN (50%, 0,238 г, 4,975 ммоль, 1,0 экв.) при 0 °C с последующим добавлением 4-(бромметил)-1-метилпиридин-2(1H)-она (1,0 г, 4,975 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь затем перемешивали при КТ в течение 16 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 5% MeOH/ДХМ, Rf-0,4) реакционную смесь гасили ледяной водой (50 мл), экстрагировали EtOAc (3x50 мл), промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, 230–400 меш; 0–3% MeOH-ДХМ) с получением 4-((5-иод-1H-индазол-1-ил)метил)-1-метилпиридин-2(1H)-она (0,360 г, 20%) в виде одного региоизомера.

[0222] ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ : 8,22 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,54-7,66 (м, 3H), 5,94 (с, 1H), 5,90 (д, 1H), 5,51 (с, 2H), 3,33 (с, 3H).

[0223] Синтез 5-(5-((2R,3S)-3-амино-5-оксо-2-фенилпирролидин-1-ил)-1H-индазол-1-ил)-1-метилпиридин-2(1H)-она (**промежуточное соединение D1-ent2**)



[0224] 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 5-(5-иод-1H-индазол-1-ил)-1-метилпиридин-2(1H)-она (1,1 г, 3,22 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (80 мл) 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, 0,65 ммоль, 0,2 экв.) и реакцию смесь дегазировали в атмосфере аргона в течение 30 минут, затем добавляли CuI (61,3 мг, 0,32 ммоль, 0,1 экв.) и реакцию смесь нагревали в герметично закрытой пробирке при 90°C в течение 16 ч. (контроль с помощью ЖХМС). Реакционную смесь фильтровали через слой целита, а слой целита промывали EtOAc (500 мл) и объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 100–200 меш; 3–5% MeOH-ДХМ в качестве элюента) с получением бензил N-[(транс)-1-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-2-фенил-5-оксопирролидин-3-ил]карбамата (750 мг, 44%).

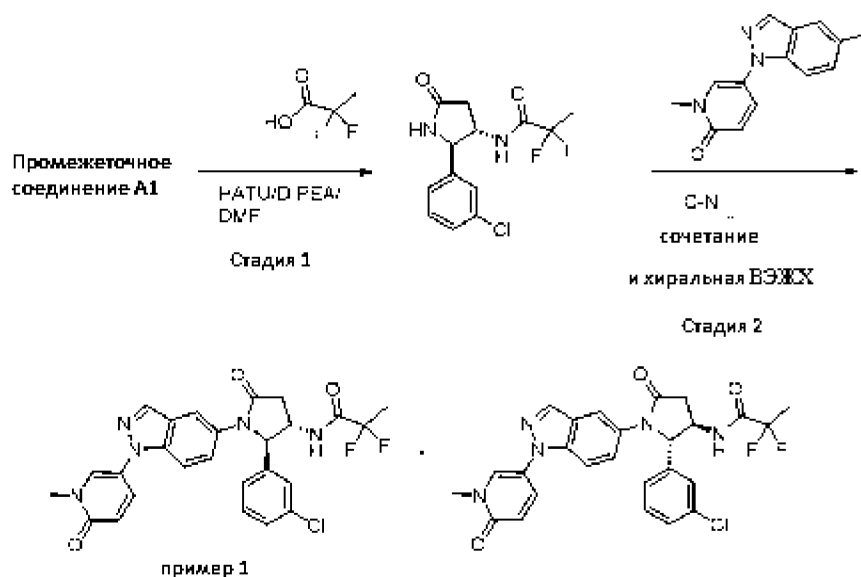
[0225] Стадия 2. Перемешиваемый раствор бензил N-[(транс)-1-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-2-фенил-5-оксопирролидин-3-ил]карбамата (22,0 г, 41,2 ммоль) в ТФК (80 мл) нагревали до 80°C в течение 2 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ЖХМС) реакцию смесь охлаждали до КТ и ТФК удаляли при пониженном давлении в виде азеотропа с толуолом. Остаток подщелачивали (pH~ 8) насыщ. раствором NaHCO₃ и экстрагировали 10% MeOH/ДХМ

(5 x 150 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 100–200 меш; 5–10% MeOH/ДХМ в качестве элюента) с получением (транс)-4-амино-5-(фенил)-1-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)пирролидин-2-она (11,0 г, 67%) в виде твердого вещества серого цвета.

[0226] Стадия 3. Хиральное разделение

[0227] Рацемическое соединение разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ (ИН колонки: CHIRALPAK IB (4,6 x 250 нм), 5 мкм; подвижная фаза: MeOH/DEA (100/0,1); скорость потока: 1 мл/мин.; темп.: 25°C) с получением **промежуточного соединения D1-ent1** (пик 1; 4,915 г; 100% ee) и **промежуточного соединения D1-ent2** (пик 2; 2,763 г; 99,60% ee).

[0228] Пример 1: N-((2R,3S)-2-(3-хлорфенил)-1-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)-2,2-дифторпропанамид



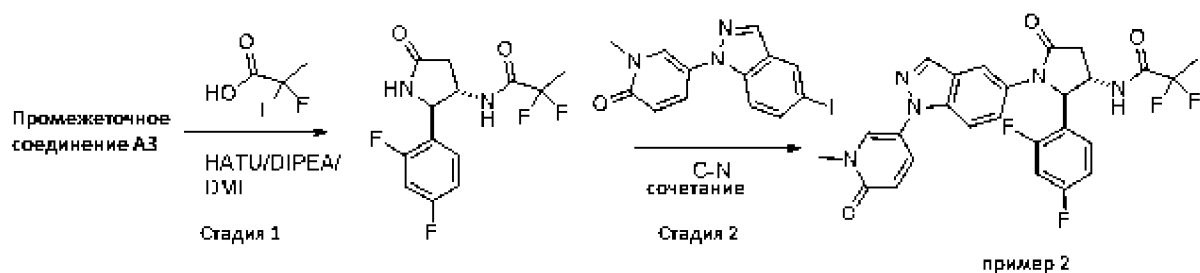
[0229] Стадия 1. К перемешиваемому раствору **промежуточного соединения A1** (0,25 г, 1,19 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли HATU (0,68 г, 1,78 ммоль, 1,5 экв.), ДИПЭА (1,0 мл, 5,95 ммоль, 5,0 экв.) и 2,2-дифторпропановую кислоту (0,17 г, 1,54 ммоль, 1,3 экв.) и реакционную смесь затем перемешивали в течение 16 ч. при КТ. После завершения реакционную 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 транс-N-(2-(3-хлорфенил)-5-оксопирролидин-3-ил)-2,2-дифторпропанамида (0,19 г, 53%).

[0230] Стадия 2. Перемешиваемый раствор транс-N-(2-(3-хлорфенил)-5-оксопирролидин-3-ил)-2,2-дифторпропанамида (0,30 г, 0,99 ммоль, 1,0 экв.), 5-(5-иод-1H-индазол-1-ил)-1-метилпиридин-2(1H)-она (0,41 г, 1,19 ммоль, 1,2 экв.) и K_3PO_4 (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 (0,056 г, 0,40 ммоль, 0,4 экв.) и CuI (0,038 г, 0,20 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; 5% MeOH-ДХМ; значение R_f 0,5) с получением рацемического продукта, и дальнейшее разделение энантиомеров выполняли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ с получением **N-((2R,3S)-2-(3-хлорфенил)-1-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)-2,2-дифторпропанамида** (0,07 г, **RT=15,9 мин.**, название колонки: CHIRALPAK IA (250x4,6 мм) 5 мкм, подвижная фаза: ГЕКСАН/EtOH/ЭА/DEA: 70/15/15/0,1, скорость потока: 1,0 мл/мин.) [и **N-((2S,3R)-2-(3-хлорфенил)-1-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)-2,2-дифторпропанамида** (0,06 г; RT=10,6 мин.; название колонки: CHIRALPAK IA (250x4,6 мм) 5 мкм, подвижная фаза: ГЕКСАН/EtOH/ЭА/DEA: 70/15/15/0,1, скорость потока: 1,0 мл/мин.)].

[0231] 1H ЯМР (DMCO- d_6) δ : 9,46 (д, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,19 (д, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,71 (дд, 1H), 7,62-7,58 (м, 2H), 7,45 (с, 1H), 7,34-7,28 (м, 3H), 6,53 (д, 1H), 5,34 (д, 1H), 4,30 (уш, 1H), 3,49 (с, 3H), 3,14-3,08 (м, 1H) 2,67-2,62 (м, 1H), 1,78 (т, 3H).

[0232] Пример 2: транс-2,2-дифтор-N-(5-оксо-2-(2,4-дифторфенил)-1-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)пирролидин-3-ил)пропанамида

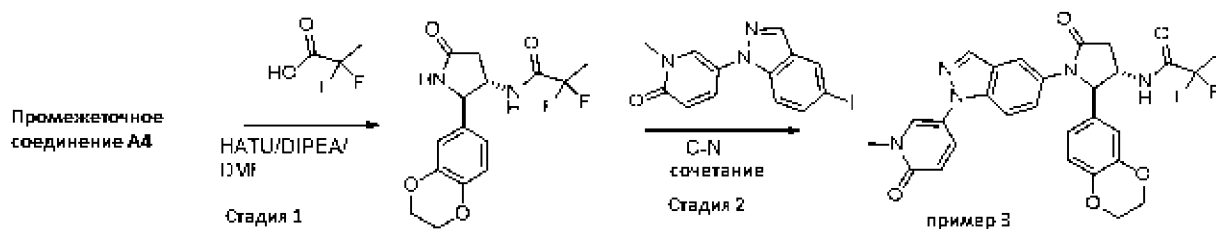


[0233] Стадия 1. Раствор **промежуточного соединения А3** (0,85 г, 4,09 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (12 мл) обрабатывали 2,2-дифторпропановой кислотой (0,57 г, 5,21 ммоль, 1,3 экв.) в присутствии HATU (3,04 г, 8,01 ммоль, 2,0 экв.) и ДИПЭА (3,5 мл, 20,04 ммоль, 2,0 экв.) и смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь затем разделяли между EtOAc и водой, органические экстракты промывали солевым раствором, сушили 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 транс-N-(2-(2,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-3-ил)-2,2-дифторпропанамида (0,7 г, 58%) в виде твердого вещества почти белого цвета.

[0234] Стадия 2. К перемешиваемому раствору транс-N-(2-(2,4-дифторфенил)-5-оксопирролидин-3-ил)-2,2-дифторпропанамида (0,30 г, 0,98 ммоль, 1,0 экв.) и 5-(5-йод-1H-индазол-1-ил)-1-метилпиридин-2(1H)-она (0,35 г, 0,98 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли K_3PO_4 (0,41 г, 1,97 ммоль, 2,0 экв.), CuI (0,038 г, 0,19 ммоль, 0,2 экв.) и транс-N,N'-диметил-циклогексан-1,2-диамин (0,056 г, 0,39 ммоль, 0,4 экв.) при КТ в атмосфере азота и смесь дегазировали потоком азота в течение 5 мин. Полученную смесь нагревали до 90°C в течение 16 ч. Реакционной смеси давали остыть до КТ, а затем ее 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 транс-N-(2-(2,4-дифторфенил)-1-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)-2,2-дифторпропанамида (0,16 г, 31%) в виде твердого вещества почти белого цвета.

[0235] 1H ЯМР (DMCO- d_6) δ : 9,4 (д, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,20 (д, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,71 (дд, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,52-7,43 (м, 2H), 7,20 (т, 1H), 7,00 (т, 1H), 6,53 (д, 1H), 5,50 (д, 1H), 4,49 (т, 1H), 3,49 (с, 3H), 3,14-3,07 (м, 1H), 2,7 (дд, 1H), 1,75 (т, 3H).

[0236] Пример 3: транс-2,2-дифтор-N-(5-оксо-2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-1-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)пирролидин-3-ил)пропанамида

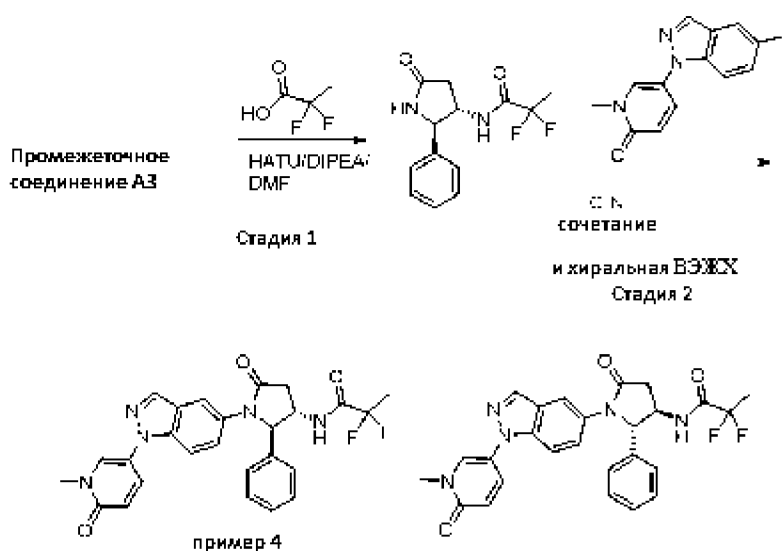


[0237] Стадия 1. К перемешиваемому раствору **промежуточного соединения A4** (0,20 г, 0,87 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли HATU (0,49 г, 1,30 ммоль, 1,5 экв.), ДИПЭА (0,75 мл, 4,30 ммоль, 5,0 экв.) и 2,2-дифтор-пропионовую кислоту (0,12 г, 1,12 ммоль, 1,3 экв.) и реакционную смесь затем перемешивали в течение 16 ч. при КТ. После завершения реакционную 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 транс-N-(2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)-2,2-дифторпропанамида (0,20 г, 71%).

[0238] Стадия 2. Перемешиваемый раствор транс-N-(2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)-2,2-дифторпропанамида (0,20 г, 0,613 ммоль, 1,0 экв.), 5-(5-иод-1H-индазол-1-ил)-1-метилпиридин-2(1H)-она (0,26 г, 0,736 ммоль, 1,2 экв.) и K₃PO₄ (0,26 г, 1,22 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 (0,035 г, 0,245 ммоль, 0,4 экв.) и CuI (0,025 г, 0,122 ммоль, 0,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 90 °С. После завершения реакционную 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 0,3) с получением транс-N-(2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-1-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)-2,2-дифторпропанамида (0,12 г, 36%).

[0239] ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 9,42 (д, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,19 (д, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,72 (дд, 1H), 7,62-7,56 (м, 2H), 6,82 (с, 1H), 6,77 (с, 2H), 6,54 (д, 1H), 5,20 (д, 1H), 4,24-4,20 (м, 1H), 4,16 (с, 4H), 3,50 (с, 3H), 3,10-3,04 (м, 1H) 2,60-2,56 (м, 1H), 1,78 (т, 3H).

[0240] Пример 4: 2,2-дифтор-N-((2R,3S)-1-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)пропанамида



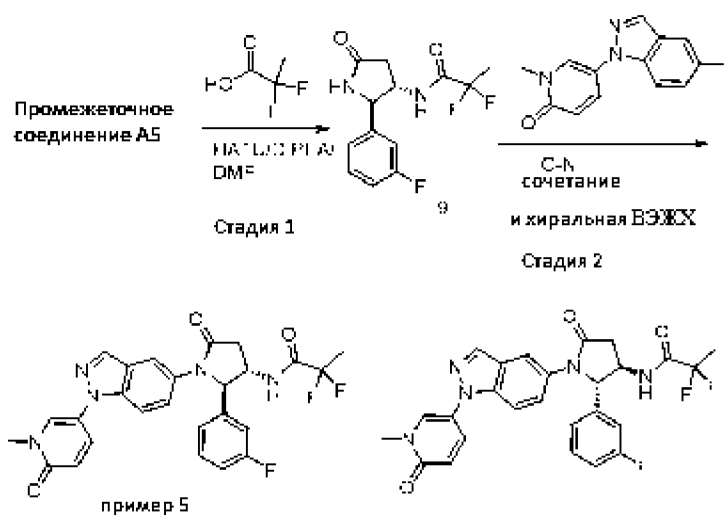
[0241] Стадия 1. К перемешиваемому раствору **промежуточного соединения А2** (1,0 г, 5,68 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (20 мл) добавляли НАТУ (3,2 г, 8,52 ммоль, 1,5 экв.), ДИПЭА (4,9 мл, 28,40 ммоль, 5,0 экв.) и 2,2-дифтор-пропионовую кислоту (0,8 г, 7,38 ммоль, 1,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при КТ. После завершения реакцию смесь разбавляли EtOAc и промывали ледяной водой, насыщ. NaHCO_3 и насыщ. раствором NH_4Cl . 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 транс-2,2-дифтор-N-(5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)пропанамида (1,4 г, 93%).

[0242] Стадия 2. Перемешиваемый раствор транс-2,2-дифтор-N-(5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)пропанамида (0,3 г, 1,11 ммоль, 1,0 экв.), 5-(5-иод-1H-индазол-1-ил)-1-метилпиридин-2(1H)-она (0,47 г, 1,34 ммоль, 1,2 экв.) и K_3PO_4 (0,47 г, 2,23 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, 0,45 ммоль, 0,4 экв.) и CuI (0,04 г, 0,22 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 Rf 0,5) с получением рацемического продукта, и дальнейшее разделение энантимеров выполняли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ с получением **2,2-дифтор-N-((2R,3S)-1-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)пропанамида** (0,10 г; RT=8,06 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-((2S,3R)-1-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)пропанамида** (0,14 г; RT=5,88 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.)].

[0243] ¹H ЯМР (ДМСО-д₆) δ: 9,47 (д, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,18 (д, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,70 (дд, 1H), 7,58 (с, 2H), 7,35-7,29 (м, 4H), 7,24-7,22 (м, 1H), 6,53 (д, 1H), 5,30 (д, 1H), 4,24 (уш, 1H), 3,49 (с, 3H), 3,08-3,06 (м, 1H) 2,64-2,63 (м, 1H), 1,78 (т, 3H).

[0244] Пример 5: 2,2-дифтор-N-((2R,3S)-2-(3-фторфенил)-1-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)пропанамид



[0245] Стадия 1. К перемешиваемому раствору 2,2-дифтор-пропионовой кислоты (0,68 г, 6,185 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли НАТУ (3,9 г, 10,309 ммоль, 2,0 экв.), ДИПЭА (4,5 мл, 25,773 ммоль, 5,0 экв.) и **промежуточное соединение А5**

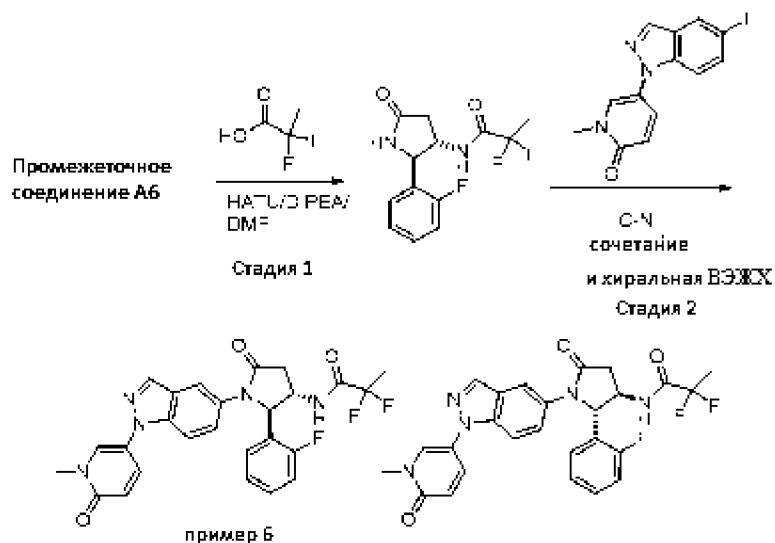
(1,00 г, 5,1545 ммоль, 1,0 экв.) при 0°C и реакционную смесь затем перемешивали при КТ в течение 16 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) реакционную смесь разбавляли EtOAc (25 мл), промывали ледяной водой (3x25 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, 230–400 меш; 0–2% MeOH-ДХМ) с получением **транс-2,2-дифтор-N-(2-(3-фторфенил)-5-оксопирролидин-3-ил)пропанамида** (0,56 г, 38%).

[0246] Стадия 2. Перемешиваемый раствор **транс-2,2-дифтор-N-(2-(3-фторфенил)-5-оксопирролидин-3-ил)пропанамида** (0,55 г, 1,923 ммоль, 1 экв.), **5-(5-иод-1H-индазол-1-ил)-1-метилпиридин-2(1H)-она** (0,81 г, 2,307 ммоль, 1,2 экв.) и K₃PO₄ (0,82 г, 3,846 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** (0,11 г, 0,769 ммоль, 0,4 экв.) и CuI (0,07 г, 0,384 ммоль, 0,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 90°C в герметично закрытой пробирке. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) 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 **транс-2,2-дифтор-N-((2R,3S)-2-(3-фторфенил)-1-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)пропанамида**.

Дальнейшее разделение энантиомеров выполняли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с получением чистого **2,2-дифтор-N-((2S,3R)-2-(3-фторфенил)-1-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)пропанамида** (0,13 г; RT=5,40 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)-2-(3-фторфенил)-1-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)пропанамида** (0,13 г; RT=7,14 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.).

[0247] ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 9,48-9,46 (м, 1H), 8,26-8,19 (м, 2H), 7,86 (с, 1H), 7,72-7,70 (м, 1H), 7,60-7,59 (м, 2H), 7,35-7,33 (м, 1H), 7,23-7,18 (м, 2H), 7,06 (с, 1H), 6,54 (д, 1H), 5,35-5,33 (м, 1H), 4,27-4,33 (с, 1H), 3,49 (с, 3H), 3,14-3,08 (м, 1H), 2,66-2,61 (м, 1H), 1,83-1,73 (м, 3H).

[0248] Пример 6: 2,2-дифтор-N-((2R,3S)-2-(2-фторфенил)-1-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)пропанамид



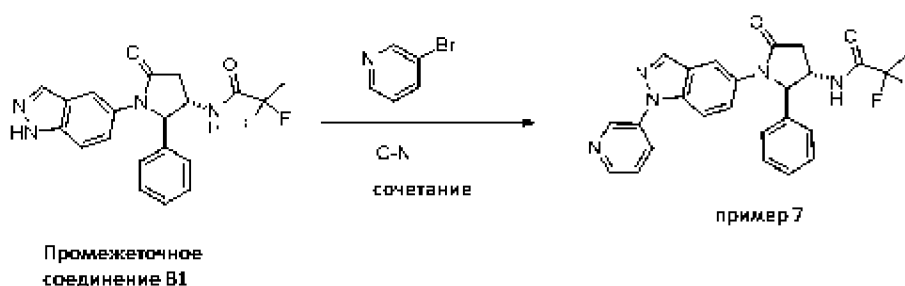
[0249] Стадия 1. К перемешиваемому раствору 2,2-дифторпропановой кислоты (0,68 г, 6,18 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (8 мл) добавляли NHTU (4,00 г, 10,30 ммоль, 2,0 экв.), ДИПЭА (4,5 мл, 25,75 ммоль, 5,0 экв.) и **промежуточное соединение АБ** (1,00 г, 5,15 ммоль, 1,0 экв.) при 0°C и реакцию смесь затем перемешивали при КТ в течение 16 ч. После завершения реакции (контроль с помощью 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 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-фторфенил)-5-оксопирролидин-3-ил)пропанамид (0,51 г, 35%).

[0250] Стадия 2. Перемешиваемый раствор транс-2,2-дифтор-N-(2-(2-фторфенил)-5-оксопирролидин-3-ил)пропанамид (0,25 г, 0,873 ммоль, 1,0 экв.), 5-(5-иод-1H-индазол-1-ил)-1-метилпиридин-2(1H)-она (0,37 г, 1,047 ммоль, 1,2 экв.) и K₃PO₄ (0,37 г, 1,746 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 (0,05 г, 0,349 ммоль, 0,4 экв.) и CuI (0,03 г, 0,175 ммоль, 0,2 экв.) и реакцию смесь перемешивали в течение 16 ч. при 90°C в герметично закрытой пробирке. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 5% MeOH 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; 0–2% MeOH в ДХМ) с получением рацемического транс-2,2-дифтор-N-(2-(2-фторфенил)-1-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)пропанамида, и дальнейшее разделение энантиомеров выполняли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с получением 2,2-дифтор-N-((2S,3R)-2-(2-фторфенил)-1-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)пропанамида (0,06 г, 13%; RT=5,90 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)-2-(2-фторфенил)-1-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)пропанамида** (0,07 г, 16%; RT=9,56 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.).

[0251] ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 9,45-9,43 (м, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,19-8,18 (м, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,72-7,68 (м, 1H), 7,62-7,59 (м, 1H), 7,48-7,45 (м, 1H), 7,42-7,38 (м, 1H), 7,27-7,25 (м, 1H), 7,16-7,08 (м, 2H), 6,54-6,51 (м, 1H), 5,53-5,52 (м, 1H), 4,48-4,46 (м, 1H), 3,49 (с, 3H), 3,16-3,09 (м, 1H), 2,70-2,64 (м, 1H), 1,80-1,71 (м, 3H).

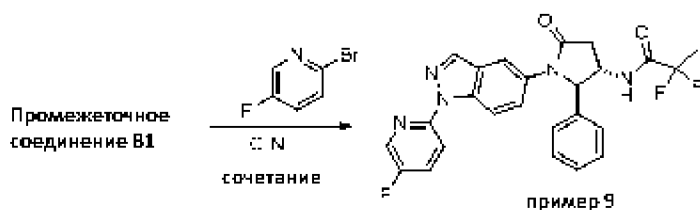
[0252] Пример 7: транс-2,2-дифтор-N-(5-оксо-2-фенил-1-(1-(пиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)пирролидин-3-ил)пропанамид



[0253] Начиная с **промежуточного соединения В1**, **пример 7** был синтезирован по аналогии с методом синтеза, описанным для **примера 9**. Выход: 34%

[0254] ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 9,51-9,50 (м, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,58-8,57 (м, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,18-8,16 (м, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,85-7,82 (м, 1H), 7,69-7,67 (м, 1H), 7,61-7,58 (м, 1H), 7,37-7,23 (м, 5H), 5,34-5,32 (м, 1H), 4,31-4,23 (м, 1H), 3,14-3,08 (м, 1H), 2,65-2,60 (м, 1H), 1,83-1,74 (м, 3H).

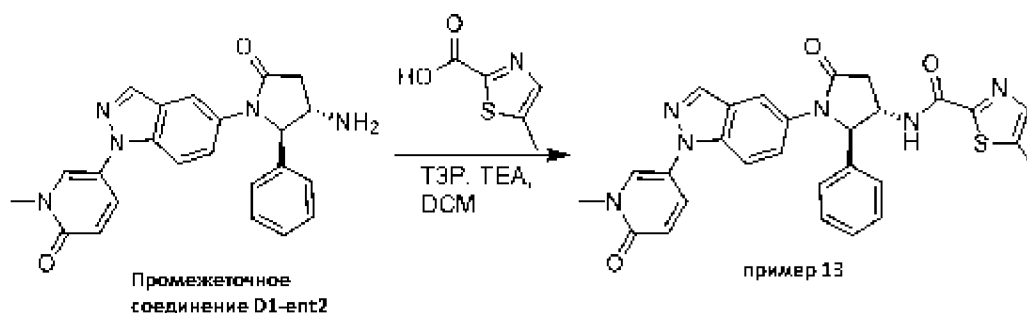
[0255] Пример 9: транс-2,2-дифтор-N-(1-(1-(5-фторпиридин-2-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)пропанамид



[0256] Перемешиваемый раствор **промежуточного соединения В1** (0,200 г, 0,5208 ммоль, 1,0 экв.), 2-бром-5-фторпиридина (0,109 г, 0,624 ммоль, 1,2 экв.) и K_3PO_4 (0,220 г, 1,0416 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 (0,030 г, 0,2083 ммоль, 0,4 экв.) и CuI (0,020 г, 0,1041 ммоль, 0,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при $90^\circ C$ 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; от 0% до 2% MeOH в ДХМ) с получением соединения, и дальнейшую очистку выполняли с помощью препаративной ВЭЖХ с получением транс-2,2-дифтор-N-(1-(1-(5-фторпиридин-2-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)пропанамид (0,057 г, 23%).

[0257] 1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 9,51-9,49 (м, 1H), 8,53-8,50 (м, 2H), 8,39 (с, 1H), 7,99-7,92 (м, 3H), 7,72-7,69 (м, 1H), 7,36-7,29 (м, 4H), 7,23-7,20 (м, 1H), 5,35-5,33 (м, 1H), 4,34-4,26 (м, 1H), 3,14-3,08 (м, 1H), 2,66-2,61 (м, 1H), 1,83-1,73 (м, 3H).

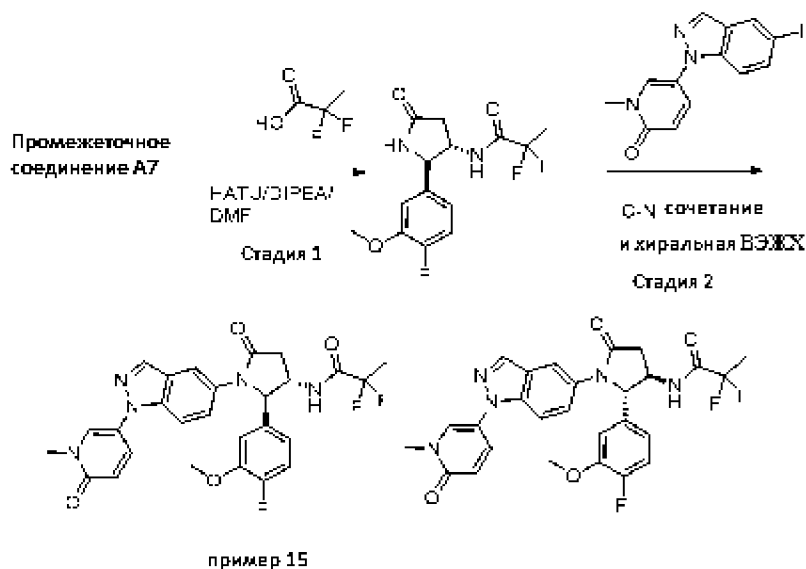
[0258] Пример 13: 5-метил-N-(транс-1-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)тиазол-2-карбоксамид



[0259] Триэтиламин (0,09 мл, 0,626 ммоль, 5,0 экв.) и раствор пропилфосфонового ангидрида (≥ 50 %мас. в EtOAc, ТЗР, 0,15 мл, 0,250 ммоль, 2,0 экв.) добавляли к раствору 5-метилтиазол-2-карбоновой кислоты (20 мг, 0,138 ммоль, 1,1 экв.) в ДХМ (1,3 мл) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. К этому перемешиваемому раствору по каплям медленно добавляли раствор 5-[5-(3-амино-5-оксо-2-фенил-пирролидин-1-ил)индазол-1-ил]-1-метилпиридин-2-она (50 мг, 0,125 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1,3 мл) и полученную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь затем разбавляли ДХМ, добавляли насыщ. раствор NaHCO_3 и фазы разделяли через гидрофобную фритту. После удаления растворителя при пониженном давлении неочищенный остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением 5-(5-((2R,3S)-3-амино-5-оксо-2-фенилпирролидин-1-ил)-1H-индазол-1-ил)-1-метилпиридин-2(1H)-она (39 мг, 59%).

[0260] ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,53 (д, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,17 (д, 1H), 7,85 – 7,81 (м, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,71 (дд, 1H), 7,63 – 7,53 (м, 2H), 7,40 – 7,33 (м, 2H), 7,30 (т, 2H), 7,25 – 7,18 (м, 1H), 6,54 (д, 1H), 5,45 (д, 1H), 4,51 – 4,43 (м, 1H), 3,50 (с, 3H), 3,09 (дд, 1H), 2,81 – 2,72 (м, 1H), 2,52 (д, 3H).

[0261] Пример 15: 2,2-дифтор-N-((2R,3S)-2-(4-фтор-3-метоксифенил)-1-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)пропанамид



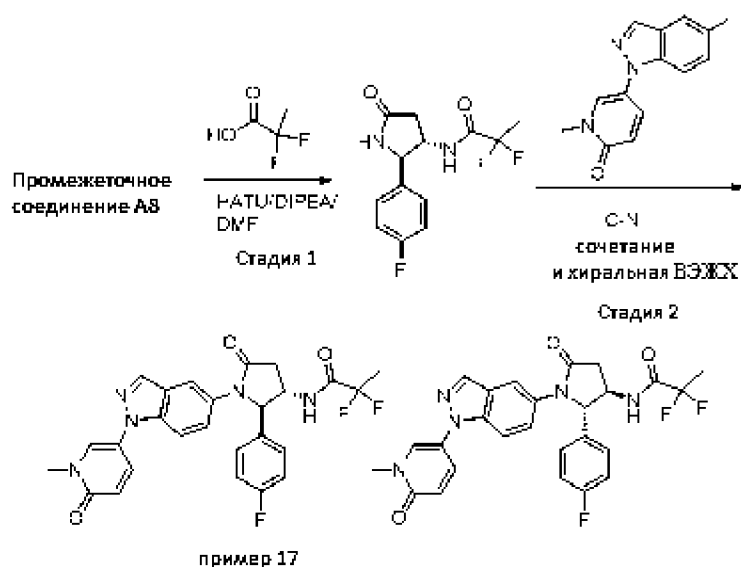
[0262] Стадия 1. К перемешиваемому раствору **промежуточного соединения А7** (3,12 г, 13,92 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (30 мл) добавляли НАТУ (7,90 г, 20,89 ммоль, 1,5 экв.), ДИПЭА (12,0 мл, 69,64 ммоль, 5,0 экв.) и 2,2-дифторпропановую кислоту (2,00 г, 18,10 ммоль, 1,3 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при

КТ. 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 транс-2,2-дифтор-N-(2-(4-фтор-3-метоксифенил)-5-оксопирролидин-3-ил)пропанамида (3,50 г, 80%).

[0263] Стадия 2. Перемешиваемый раствор транс-2,2-дифтор-N-(2-(4-фтор-3-метоксифенил)-5-оксопирролидин-3-ил)пропанамида (0,30 г, 0,95 ммоль, 1,0 экв.), 5-(5-иод-1H-индазол-1-ил)-1-метилпиридин-2(1H)-она (0,40 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 (0,06 г, 0,38 ммоль, 0,4 экв.) и CuI (0,04 г, 0,19 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 концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, 100–200 меш; 5% MeOH-ДХМ; значение R_f 0,5) с получением рацемического транс-2,2-дифтор-N-(2-(4-фтор-3-метоксифенил)-1-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)пропанамида. Дальнейшее разделение энантиомеров выполняли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с получением 2,2-дифтор-N-((2S,3R)-2-(4-фтор-3-метоксифенил)-1-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)пропанамида (0,10 г; RT=10,31 мин., Chiralpak ID (250x4,6 мм) 5 мкм, подвижная фаза: EtOH, скорость потока: 0,5 мл/мин.) и **2,2-дифтор-N-((2R,3S)-2-(4-фтор-3-метоксифенил)-1-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)пропанамида** (0,10 г; RT=13,00 мин., Chiralpak ID (250x4,6 мм) 5 мкм, подвижная фаза: EtOH, скорость потока: 0,5 мл/мин.) в виде твердого вещества почти белого цвета.

[0264] ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 9,43-9,41 (м, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,20 (д, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,73-7,69 (м, 1H), 7,62-7,54 (м, 2H), 7,19-7,17 (м, 1H), 7,12-7,07 (м, 1H), 6,87-6,84 (м, 1H), 6,54-6,52 (м, 1H), 5,29-5,27 (м, 1H), 4,32-4,30 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,49 (с, 3H), 3,12-3,06 (м, 1H), 2,66-2,61 (м, 1H), 1,83-1,73 (м, 3H).

[0265] Пример 17: 2,2-дифтор-N-((2R,3S)-2-(4-фторфенил)-1-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)пропанамид



[0266] Стадия 1. К перемешиваемому раствору 2,2-дифторпропионовой кислоты (0,44 г, 4,020 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (6 мл) добавляли HATU (2,55 г, 6,701 ммоль, 2,0 экв.), ДИПЭА (2,95 мл, 6,701 ммоль, 5,0 экв.) и **промежуточное соединение 8** (0,65 г, 3,350 ммоль, 1,0 экв.) при 0°C и реакцию смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) 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; 2% MeOH-ДХМ) с получением транс-2,2-дифтор-N-(2-(4-фторфенил)-5-оксопирролидин-3-ил)пропанамида (0,60 г, 63%).

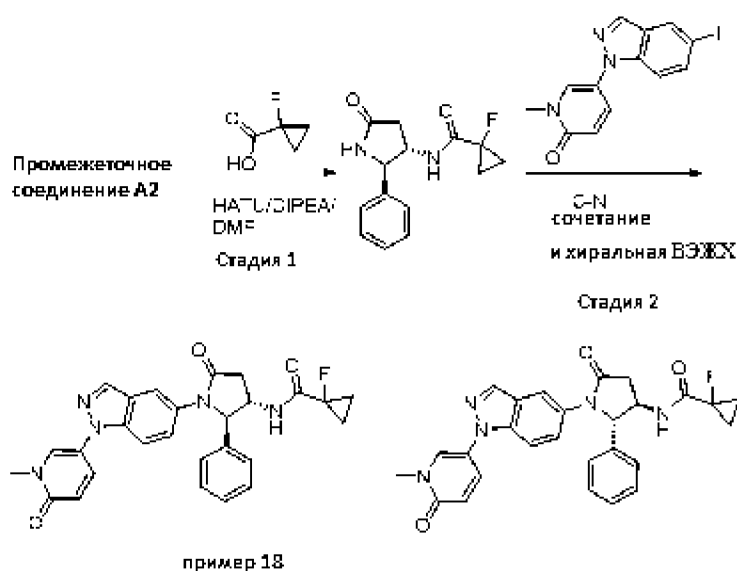
[0267] Стадия 2. Перемешиваемый раствор транс-2,2-дифтор-N-(2-(4-фторфенил)-5-оксопирролидин-3-ил)пропанамида (0,30 г, 1,048 ммоль, 1,0 экв.), 5-(5-иод-1H-индазол-1-ил)-1-метилпиридин-2(1H)-она (0,44 г, 1,258 ммоль, 1,2 экв.) и K₃PO₄ (0,44 г, 2,097 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) дегазировали аргоном в течение 30 мин. Затем добавляли транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (0,06 г, 0,419 ммоль, 0,4 экв.) и CuI (0,04 г, 0,209 ммоль, 0,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 90°C в герметично закрытой пробирке. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) 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; 2% MeOH в ДХМ) с получением рацемического транс-2,2-дифтор-N-(2-(4-фторфенил)-1-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)пропанамида.

Дальнейшее разделение энантиомеров выполняли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с получением 2,2-дифтор-N-((2S,3R)-2-(4-фторфенил)-1-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)пропанамида (0,12 г, 23%; RT=6,17 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)-2-(4-фторфенил)-1-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)пропанамида (0,12 г, 22%; RT=8,46 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.).

[0268] ^1H ЯМР (ДМСO- d_6) δ : 9,46-9,44 (м, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,19-8,18 (м, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,72-7,69 (м, 1H), 7,61-7,53 (м, 2H), 7,42-7,38 (м, 2H), 7,15-7,11 (м, 2H), 6,54 (д, 1H), 5,33-5,31 (м, 1H), 4,32-4,26 (м, 1H), 3,49 (с, 3H), 3,12-3,05 (м, 1H), 2,66-2,61 (м, 1H), 2,49 (с, 1H), 1,82-1,72 (м, 3H).

[0269] Пример 18: 1-фтор-N-((2R,3S)-1-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид



[0270] Стадия 1. К перемешиваемому раствору 1-фторциклопропан-1-карбоновой кислоты (0,71 г, 6,818 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли НАТУ (4,32 г,

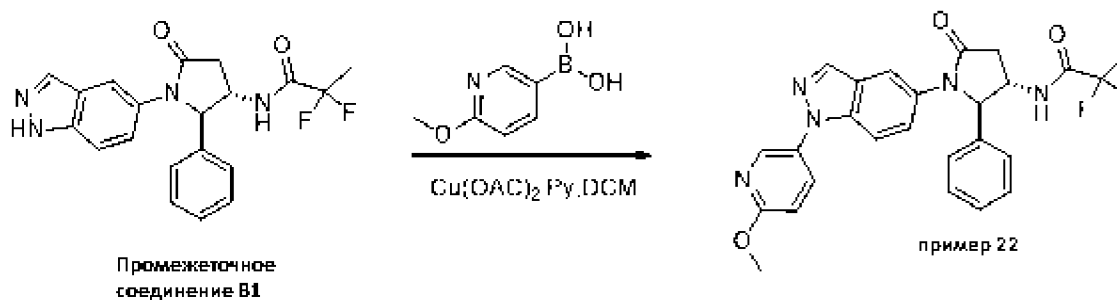
11,364 ммоль, 2,0 экв.), ДИПЭА (5,0 мл, 28,409 ммоль, 5,0 экв.) и **промежуточное соединение А2** (1,00 г, 5,682 ммоль, 1,0 экв.) при 0°C и реакционную смесь затем перемешивали при КТ в течение 16 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 5% MeOH в ДХМ, Rf-0,3) реакционную смесь разбавляли EtOAc (35 мл), промывали ледяной водой (3x25 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, 230–400 меш; 0–3% MeOH-ДХМ) с получением транс-1-фтор-N-(5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид (0,64 г, 43%).

[0271] Стадия 2. Перемешиваемый раствор транс-1-фтор-N-(5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид (0,32 г, 1,220 ммоль, 1,0 экв.), 5-(5-иод-1H-индазол-1-ил)-1-метилпиридин-2(1H)-она (0,51 г, 1,465 ммоль, 1,2 экв.) и K₃PO₄ (0,52 г, 2,441 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 (0,07 г, 0,480 ммоль, 0,4 экв.) и CuI (0,05 г, 0,244 ммоль, 0,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 90°C 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; от 0% до 2% MeOH в ДХМ) с получением рацемического транс-1-фтор-N-(1-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил) циклопропанкарбоксамид. Дальнейшее разделение энантиомеров выполняли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с получением 1-фтор-N-((2S,3R)-1-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид (0,13 г, 22%; RT=6,68 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 **1-фтор-N-((2R,3S)-1-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид** (0,11 г, 18%; RT=8,97 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.).

[0272] ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 9,18-9,17 (м, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,72-7,69 (м, 1H), 7,59 (с, 2H), 7,36-7,34 (м, 2H), 7,31-7,27 (м, 2H), 7,23-7,21 (м, 1H),

6,54-6,51 (м, 1H), 5,35-5,34 (м, 1H), 4,36-4,28 (м, 1H), 3,49 (с, 3H), 3,09-3,03 (м, 1H), 2,67-2,62 (м, 1H), 1,35-1,29 (м, 2H), 1,22-1,19 (м, 2H).

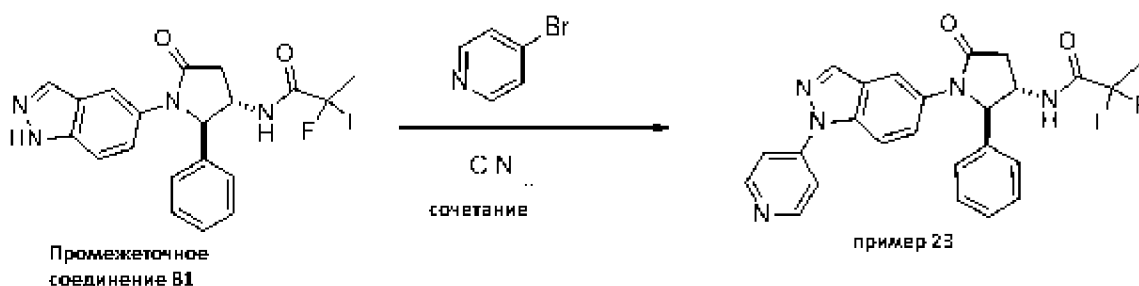
[0273] Пример 22: транс-2,2-дифтор-N-(1-(1-(6-метоксипиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)пропанамид



[0274] К перемешиваемому раствору **промежуточного соединения В1** (0,250 г, 0,651 ммоль, 1,0 экв.), (6-метоксипиридин-3-ил)бороновой кислоты (0,200 г, 1,302 ммоль, 2,0 экв.) и пиридина (0,1 мл, 1,302 ммоль, 2,0 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли Cu(OAc)₂ (0,177 г, 0,976 ммоль, 1,5 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при КТ. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 5% MeOH в ДХМ, Rf-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 Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной колоночной ВЭЖХ с получением транс-2,2-дифтор-N-(1-(1-(6-метоксипиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)пропанамида (0,105 г, 33%).

[0275] ¹H ЯМР (ДМСО-д₆) δ: 9,50-9,49 (м, 1H), 8,51-8,50 (м, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,05-8,02 (м, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,68-7,62 (м, 2H), 7,36-7,29 (м, 4H), 7,24-7,21 (м, 1H), 7,02 (д, 1H), 5,32-5,31 (м, 1H), 4,28-4,26 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,13-3,07 (м, 1H), 2,66-2,59 (м, 1H), 1,83-1,73 (м, 3H).

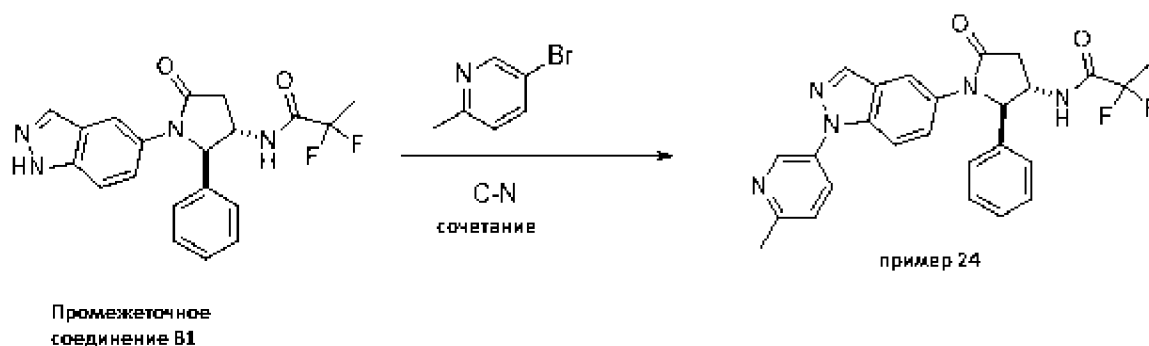
[0276] Пример 23: транс-2,2-дифтор-N-(5-оксо-2-фенил-1-(1-(пиридин-4-ил)-1H-индазол-5-ил)пирролидин-3-ил)пропанамида



[0277] Перемешиваемый раствор **промежуточного соединения В1** (0,200 г, 0,521 ммоль, 1,0 экв.), 4-бромпиридина (0,120 г, 0,624 ммоль, 1,2 экв.) и K_3PO_4 (0,276 г, 1,302 ммоль, 2,5 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) дегазировали аргоном в течение 30 мин. Затем добавляли транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (0,030 г, 0,208 ммоль, 0,4 экв.) и CuI (0,020 г, 0,104 ммоль, 0,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при $90^\circ C$ в герметично закрытой пробирке. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 5% метанол в ДХМ, $R_f=0,4$) 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 сначала очищали колоночной хроматографией (силикагель, 230–400 меш; от 0% до 2% $MeOH$ в ДХМ) с получением желаемого продукта, который дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ с получением транс-2,2-дифтор-N-(5-оксо-2-фенил-1-(1-(пиридин-4-ил)-1H-индазол-5-ил)пирролидин-3-ил)пропанамида (0,052 г, 22%).

[0278] 1H ЯМР ($DMCO-d_6$) δ : 9,52-9,50 (м, 1H), 8,68-8,66 (м, 2H), 8,45 (с, 1H), 8,06-8,03 (м, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,85-7,84 (м, 2H), 7,75-7,72 (м, 1H), 7,37-7,30 (м, 4H), 7,25-7,23 (м, 1H), 5,36-5,34 (м, 1H), 4,32-4,26 (м, 1H), 3,15-3,08 (м, 1H), 2,66-2,60 (м, 1H), 1,83-1,74 (м, 3H).

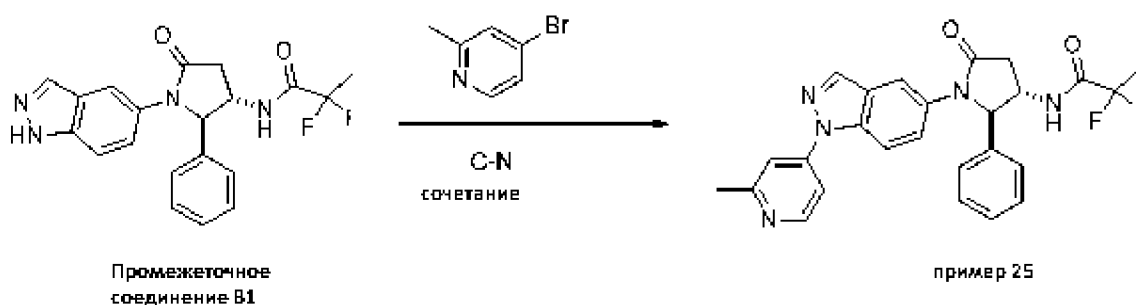
[0279] Пример 24: транс-2,2-дифтор-N-(1-(1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)пропанамид



[0280] Перемешиваемый раствор **промежуточного соединения В1** (0,200 г, 0,521 ммоль, 1,0 экв.), 5-бром-2-метилпиридина (0,106 г, 0,624 ммоль, 1,2 экв.) и K_3PO_4 (0,220 г, 1,042 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 (0,030 г, 0,208 ммоль, 0,4 экв.) и CuI (0,020 г, 0,104 ммоль, 0,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при $90^\circ C$ в герметично закрытой пробирке. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 5% MeOH в ДХМ, R_f 0,4) реакционную смесь фильтровали через слой целита, а слой целита 2-3 раза промывали 1,4-диоксаном. Объединенный органический слой концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, 230–400 меш; от 0% до 2% MeOH в ДХМ) с получением неочищенного соединения, и дальнейшую очистку выполняли с помощью препаративной ВЭЖХ с получением транс-2,2-дифтор-N-(1-(1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)пропанамид (0,041 г, 17%).

[0281] 1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 9,51-9,50 (м, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,04-8,02 (м, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,78-7,75 (м, 1H), 7,67-7,65 (м, 1H), 7,45-7,43 (м, 1H), 7,36-7,29 (м, 3H), 7,24-7,23 (м, 1H), 5,33-5,31 (м, 1H), 4,30-4,24 (м, 1H), 3,14-3,09 (м, 1H), 2,64-2,59 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 1,83-1,73 (м, 3H).

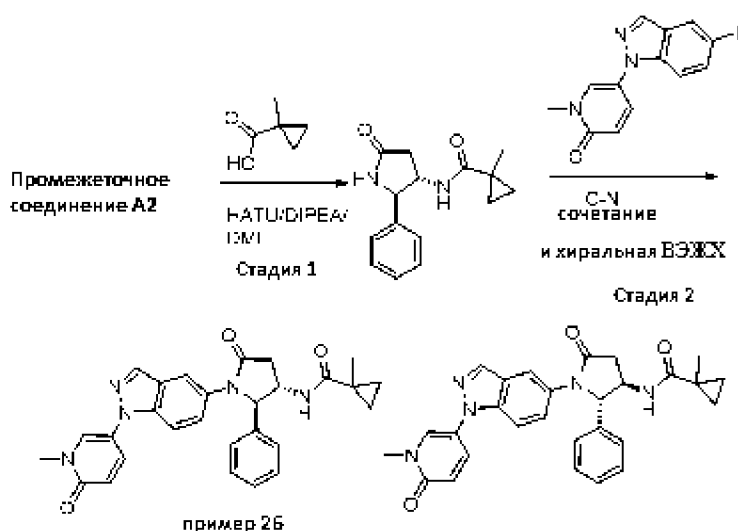
[0282] Пример 25: транс-2,2-дифтор-N-(1-(1-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)пропанамид



[0283] Начиная с **промежуточного соединения B1** и 4-бром-2-метилпиридина, **пример 25** был синтезирован по аналогии с методом синтеза, описанным для **примера 24**.

[0284] ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 9,52-9,50 (м, 1H), 8,53-8,52 (м, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,72-7,63 (м, 3H), 7,37-7,23 (м, 5H), 5,35-5,34 (м, 1H), 4,31-4,26 (м, 1H), 3,15-3,08 (м, 1H), 2,66-2,60 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 1,83-1,74 (м, 3H).

[0285] Пример 26: 1-метил-N-((2R,3S)-1-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропан-1-карбоксамид



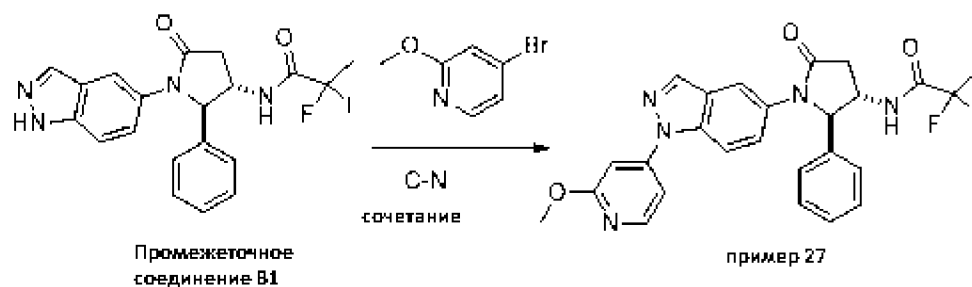
[0286] Стадия 1. К перемешиваемому раствору 1-метилциклопропан-1-карбоновой кислоты (0,68 г, 6,818 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли HATU (4,32 г, 11,363 ммоль, 2,0 экв.), ДИПЭА (5,0 мл, 28,409 ммоль, 5,0 экв.) и **промежуточное соединение A2** (1,00 г, 5,682 ммоль, 1,0 экв.) при 0°C и реакционную смесь затем перемешивали при КТ 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; 0–3% MeOH-ДХМ) с получением транс-1-метил-N-(5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид (0,78 г, 53%).

[0287] Стадия 2. Перемешиваемый раствор транс-1-метил-N-(5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид (0,31 г, 1,20 ммоль, 1,0 экв.), 5-(5-иод-1H-индазол-1-ил)-1-метилпиридин-2(1H)-она (0,51 г, 1,44 ммоль, 1,2 экв.) и K₃PO₄ (0,51 г, 2,40 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 (0,07 г, 0,48 ммоль, 0,4 экв.) и CuI (0,05 г, 0,24 ммоль, 0,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 90°C 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; от 0% до 2% MeOH в ДХМ) с получением рацемического транс-1-метил-N-(1-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид. Дальнейшее разделение энантиомеров выполняли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с получением 1-метил-N-((2S,3R)-1-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид (0,12 г, 21%; RT=6,47 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 **1-метил-N-((2R,3S)-1-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид** (0,09 г, 16%; RT=8,22 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.).

[0288] ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 8,24 (с, 1H), 8,18-8,15 (м, 2H), 7,84 (с, 1H), 7,71-7,70 (м, 1H), 7,59 (с, 2H), 7,34-7,27 (м, 4H), 7,22-7,20 (м, 1H), 6,54 (д, 1H), 5,25-5,23 (м, 1H), 4,24-4,16 (м, 1H), 3,49 (с, 3H), 3,04-2,97 (м, 1H), 2,61-2,56 (м, 1H), 1,30 (с, 3H), 1,01-0,99 (м, 2H), 0,55-0,54 (м, 2H).

[0289] Пример 27: транс-2,2-дифтор-N-(1-(1-(2-метоксипиридин-4-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)пропанамид



[0290] Начиная с **промежуточного соединения V1** и 4-бром-2-метоксипиридина, **пример 27** был синтезирован по аналогии с методом синтеза, описанным для **примера 24**.

[0291] ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 9,51-9,50 (м, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,28-8,26 (м, 1H), 8,01-7,99 (м, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,74-7,72 (м, 1H), 7,48-7,47 (м, 1H), 7,36-7,30 (м, 4H), 7,25-7,23 (м, 1H), 7,16 (с, 1H), 5,35-5,33 (м, 1H), 4,30-4,23 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,15-3,08 (м, 1H), 2,65-2,60 (м, 1H), 1,83-1,74 (м, 3H).

[0292] Пример 31: транс-2,2-дифтор-N-(1-(1-((1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)метил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)пропанамид

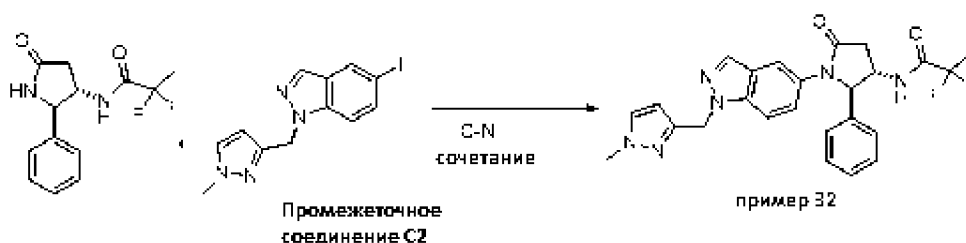


[0293] Перемешиваемый раствор транс-2,2-дифтор-N-(5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)пропанамид (процедура синтеза см. в **примере 4**) (0,200 г, 0,746 ммоль, 1,0 экв.), **промежуточного соединения C1** (0,326 г, 0,985 ммоль, 1,2 экв.) и K₃PO₄ (0,316 г, 1,492 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (15 мл) дегазировали аргоном в течение 30 мин. Затем добавляли транс-2,2-дифтор-N-(5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)пропанамид (0,042 г, 0,298 ммоль, 0,4 экв.) и CuI (0,028 г, 0,149 ммоль, 0,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 90°C 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 препаративной ВЭЖХ с получением транс-2,2-дифтор-N-(1-(1-((1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)метил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)пропанамида (0,130 г, 34%).

[0294] ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 9,47-9,45 (м, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,03-8,02 (м, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,59-7,57 (м, 1H), 7,51-7,49 (м, 1H), 7,34-7,28 (м, 4H), 7,23-7,20 (м, 1H), 6,66 (д, 1H), 6,45 (с, 1H), 5,59 (с, 2H), 5,27-5,26 (м, 1H), 4,27-4,24 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,10-3,04 (м, 1H), 2,63-2,57 (м, 1H), 1,82-1,73 (м, 3H).

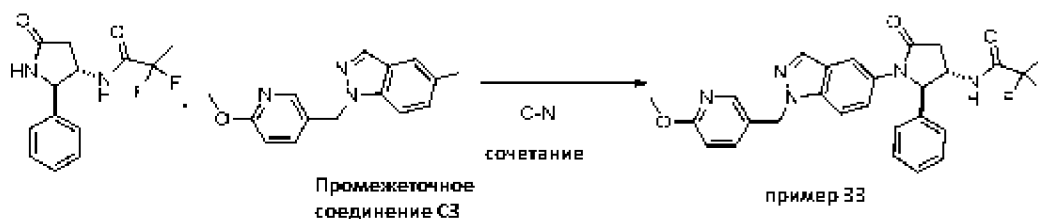
[0295] Пример 32: транс-2,2-дифтор-N-(1-(1-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)пропанамид



[0296] Начиная с **промежуточного соединения C2** и транс-2,2-дифтор-N-(5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)пропанамида, **пример 32** был синтезирован по аналогии с методом синтеза, описанным для **примера 31**.

[0297] ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 9,42-9,44 (м, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,52-7,55 (м, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,43-7,45 (м, 1H), 7,24-7,30 (м, 4H), 7,16-7,19 (м, 1H), 5,97 (с, 1H), 5,42 (с, 2H), 5,22-5,23 (м, 1H), 4,22-4,23 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,00-3,06 (м, 1H), 2,54-2,59 (м, 1H), 1,69-1,79 (м, 3H).

[0298] Пример 33: транс-2,2-дифтор-N-(1-(1-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)пропанамид



[0299] Начиная с **промежуточного соединения С3** и транс-2,2-дифтор-N-(5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)пропанамида, **пример 33** был синтезирован по аналогии с методом синтеза, описанным для **примера 31**.

[0300] ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 9,45-9,47 (м, 1H), 8,15-8,16 (м, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,72-7,73 (м, 1H), 7,67-7,69 (м, 1H), 7,48-7,55 (м, 2H), 7,27-7,33 (м, 4H), 7,20-7,22 (м, 1H), 6,70-6,72 (м, 1H), 5,52 (с, 2H), 5,25-5,26 (м, 1H), 4,23-4,25 (м, 1H), 3,77 (м, 3H), 3,03-3,10 (м, 1H), 2,57-2,62 (м, 1H), 1,72-1,82 (м, 3H).

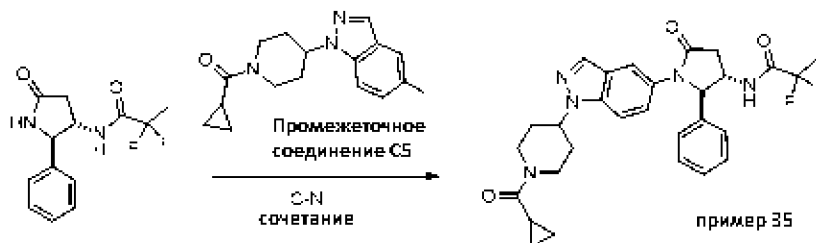
[0301] Пример 34: транс-2,2-дифтор-N-(1-(1-((1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)метил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)пропанамида



[0302] Начиная с **промежуточного соединения С4** и транс-2,2-дифтор-N-(5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)пропанамида, **пример 34** был синтезирован по аналогии с методом синтеза, описанным для **примера 31**.

[0303] ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 9,45-9,47 (м, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,68-7,71 (м, 1H), 7,49-7,51 (м, 1H), 7,21-7,34 (м, 6H), 6,29 (д, 1H), 5,25-5,28 (м, 3H), 4,28-4,22 (м, 1H), 3,37 (с, 3H), 3,03-3,10 (м, 1H), 2,61-2,62 (м, 1H), 1,73-1,82 (м, 3H).

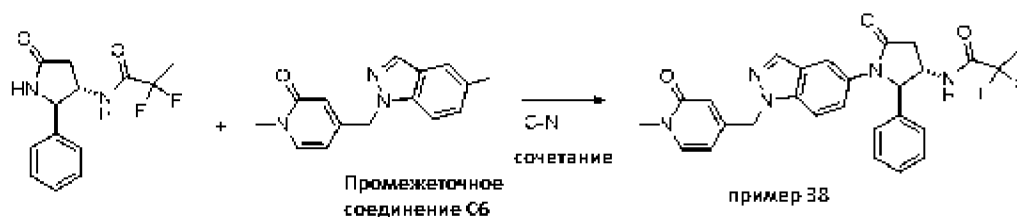
[0304] Пример 35: транс-2,2-дифтор-N-(1-(1-(1-(циклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)пропанамида



[0305] Начиная с **промежуточного соединения С5** и транс-2,2-дифтор-N-(5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)пропанамида, **пример 35** был синтезирован по аналогии с методом синтеза, описанным для **примера 31**.

[0306] ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 9,47-9,45 (м, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,72-7,71 (м, 1H), 7,66-7,64 (м, 1H), 7,52-7,50 (м, 1H), 7,35-7,28 (м, 4H), 7,23-7,21 (м, 1H), 5,28-5,26 (м, 1H), 4,88-4,83 (м, 1H), 4,61-4,56 (м, 2H), 4,27-4,25 (м, 1H), 3,11-3,05 (м, 1H), 2,95-2,93 (м, 1H), 2,63-2,58 (м, 1H), 2,02-1,97 (м, 5H), 1,83-1,73 (м, 4H), 0,73-0,69 (м, 4H).

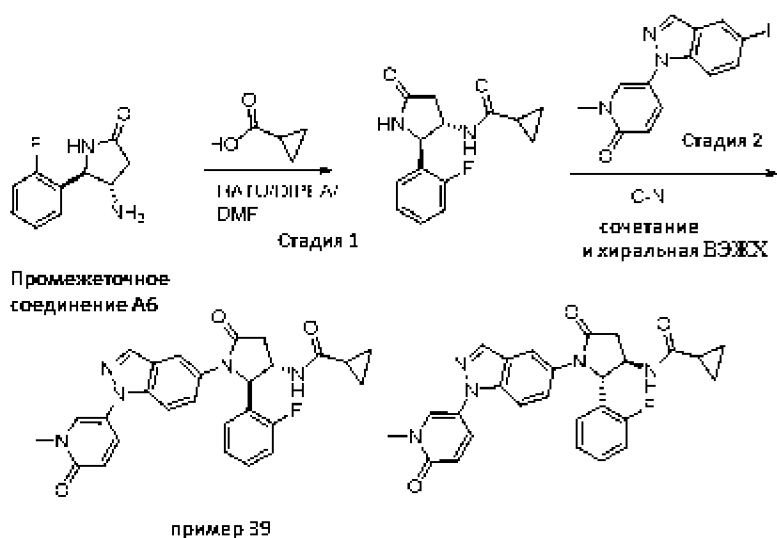
[0307] Пример 38: транс-2,2-дифтор-N-(1-(1-((1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)метил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)пропанамид



[0308] Начиная с **промежуточного соединения С6** и транс-2,2-дифтор-N-(5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)пропанамид, **пример 38** был синтезирован по аналогии с методом синтеза, описанным для **примера 31**.

[0309] ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 9,47-9,45 (м, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,58-7,49 (м, 3H), 7,34-7,28 (м, 4H), 7,23-7,21 (м, 1H), 5,96 (с, 1H), 5,90-5,88 (м, 1H), 5,43 (с, 2H), 5,28-5,26 (м, 1H), 4,26-4,24 (м, 1H), 3,10-3,04 (м, 1H), 2,62-2,57 (м, 1H), 1,82-1,73 (м, 3H).

[0310] Пример 39: N-((2R,3S)-2-(2-фторфенил)-1-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид

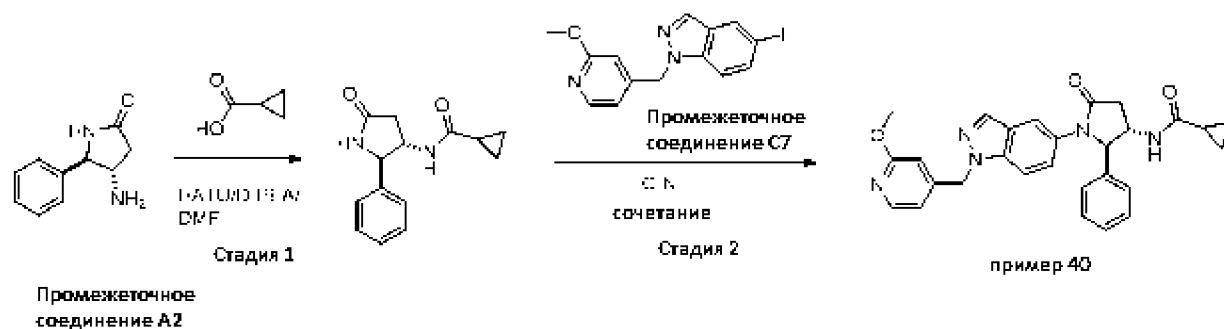


[0311] Стадия 1. К перемешиваемому раствору циклопропанкарбоновой кислоты (0,53 г, 6,18 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (8 мл) добавляли НАТУ (4,00 г, 10,30 ммоль, 2,0 экв.), ДИПЭА (4,5 мл, 25,75 ммоль, 5,0 экв.) и **промежуточное соединение А6** (1,00 г, 5,15 ммоль, 1,0 экв.) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 5% метанол 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 транс-N-(2-(2-фторфенил)-5-оксопирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид (0,56 г, 41%).

[0312] Стадия 2. Перемешиваемый раствор транс-N-(2-(2-фторфенил)-5-оксопирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид (0,250 г, 0,953 ммоль, 1 экв.), 5-(5-иод-1H-индазол-1-ил)-1-метилпиридин-2(1H)-она (0,401 г, 1,144 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°C 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 при пониженном давлении 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 N-((2S,3R)-2-(2-фторфенил)-1-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид (0,042 г, 9%; RT=6,96 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 **N-((2R,3S)-2-(2-фторфенил)-1-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид** (0,042 г, 9%; RT=9,77 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.).

[0313] ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 8,86-8,85 (м, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,71-7,69 (м, 1H), 7,62-7,60 (м, 1H), 7,52-7,49 (м, 1H), 7,39-7,35 (м, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,15-7,09 (м, 2H), 6,54-6,52 (м, 1H), 5,44-5,43 (м, 1H), 4,36-4,31 (м, 1H), 3,49 (с, 3H), 3,13-3,06 (м, 1H), 1,58-1,55 (м, 1H), 0,68 (с, 4H).

[0314] Пример 40: транс-N-(1-(1-((2-метоксипиридин-4-ил)метил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид

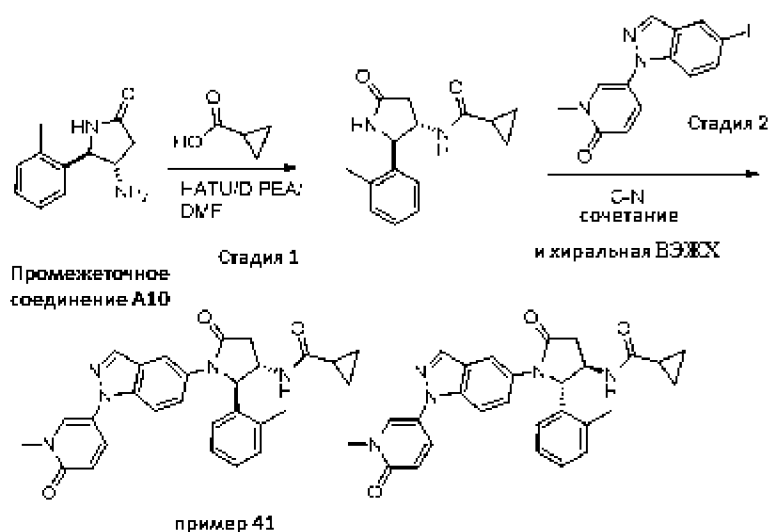


[0315] Стадия 1. К перемешиваемому раствору циклопропанкарбоновой кислоты (2,35 г, 27,27 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (40 мл) добавляли HATU (17,22 г, 45,45 ммоль, 2,0 экв.), ДИПЭА (19,75 мл, 113,64 ммоль, 5,0 экв.) и **промежуточное соединение A2** (4,00 г, 22,73 ммоль, 1,0 экв.) при 0°C и реакционную смесь затем перемешивали при КТ в течение 16 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 5% метанол в ДХМ, Rf-0,3) реакционную смесь разбавляли EtOAc (250 мл), промывали ледяной водой (3x150 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, 230–400 меш; 0–3% MeOH-ДХМ) с получением транс-N-(5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид (2,1 г, 39%).

[0316] Стадия 2. Начиная с **промежуточного соединения C7** и транс-N-(5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид, **пример 40** был синтезирован по аналогии с методом синтеза, описанным для **примера 31**.

[0317] ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 8,87-8,88 (м, 1H), 8,02-8,08 (м, 2H), 7,79 (с, 1H), 7,57-7,60 (м, 2H), 7,22-7,32 (м, 5H), 6,65-6,66 (м, 1H), 6,45 (с, 1H), 5,60 (с, 2H), 5,21-5,19 (м, 1H), 4,15-4,08 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,00-3,06 (м, 1H), 2,32-2,44 (м, 1H), 1,59 (с, 1H), 0,69-0,72 (м, 4H).

[0318] Пример 41: N-((2R,3S)-1-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-(о-толил)пирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид



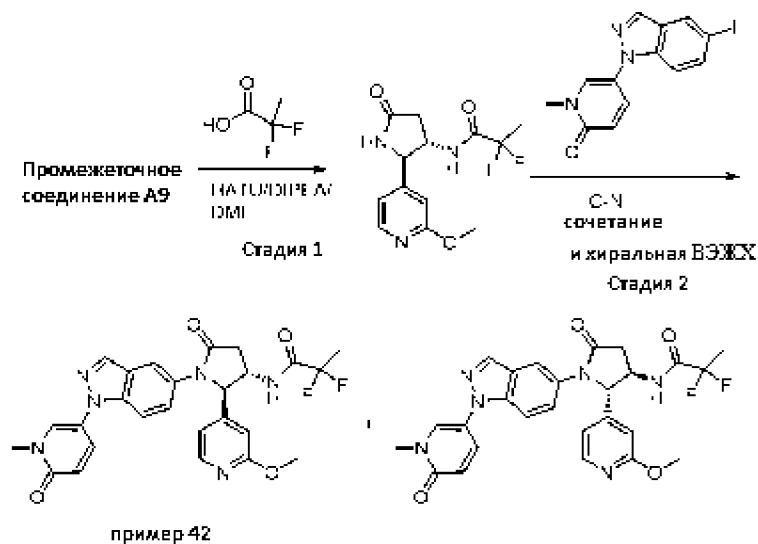
[0319] Стадия 1. К перемешиваемому раствору циклопропанкарбоновой кислоты (0,54 г, 6,31 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (8,0 мл) добавляли HATU (3,90 г, 10,52 ммоль, 2,0 экв.), ДИПЭА (4,7 мл, 26,32 ммоль, 5,0 экв.) и **промежуточное соединение A10** (1,00 г, 5,26 ммоль, 1,0 экв.) при 0°C и реакционную смесь затем перемешивали при КТ 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 транс-N-(5-оксо-2-(о-толил)пирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид (0,60 г, 43%).

[0320] Стадия 2. Перемешиваемый раствор транс-N-(5-оксо-2-(о-толил)пирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид (0,40 г, 1,55 ммоль, 1,0 экв.), 5-(5-иод-1H-индазол-1-ил)-1-метилпиридин-2(1H)-она (0,65 г, 1,86 ммоль, 1,2 экв.) и K₃PO₄ (0,66 г, 3,10 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 (0,09 г, 0,62 ммоль, 0,4 экв.) и CuI (0,06 г, 0,31 ммоль, 0,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 90°C 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; от 0% до 2% MeOH в ДХМ) с получением рацемического продукта. Дальнейшее разделение энантиомеров выполняли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с получением **N-((2S,3R)-1-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-(о-толил)пирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамида** (0,14 г, 19%; RT=6,72 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 **N-((2R,3S)-1-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-(о-толил)пирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамида** (0,10 г, 14%; RT=8,13 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.).

[0321] ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 9,00-8,99 (м, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,72-7,70 (м, 1H), 7,61 (с, 2H), 7,16-7,11 (м, 4H), 6,54 (д, 1H), 5,41-5,40 (м, 1H), 4,18-4,16 (м, 1H), 3,49 (с, 3H), 3,10-3,03 (м, 1H), 2,43-2,41 (м, 4H), 1,61-1,60 (м, 1H), 0,71-0,69 (м, 4H).

[0322] Пример 42: 2,2-дифтор-N-((2R,3S)-2-(2-метоксипиридин-4-ил)-1-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)пропанамид



[0323] 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°C и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ, система ТСХ 5% MeOH в

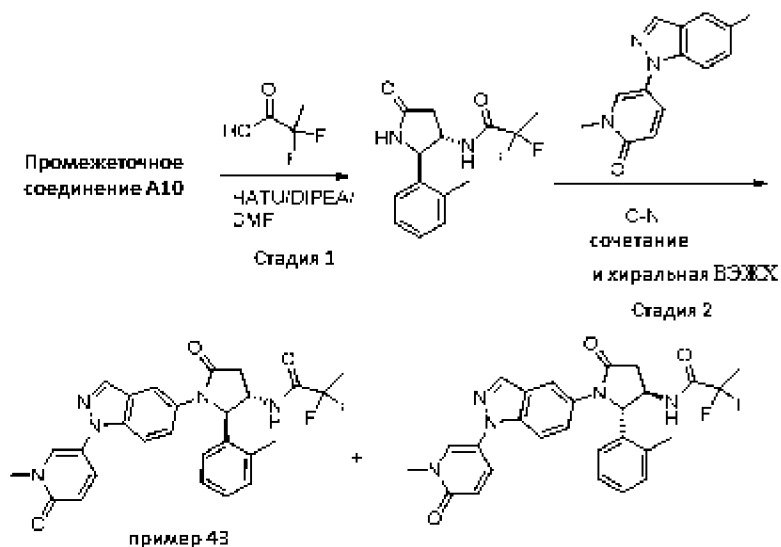
ДХМ, Rf-0,3) реакционную смесь разбавляли EtOAc (25 мл), промывали ледяной водой (3x25 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, 230–400 меш; 0–2% MeOH-ДХМ) с получением транс-2,2-дифтор-N-(2-(2-метоксипиридин-4-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)пропанамида (0,76 г, 52%).

[0324] Стадия 2. Перемешиваемый раствор транс-2,2-дифтор-N-(5-оксо-2-(2-метоксипиридин-4-ил)пирролидин-3-ил)пропанамида (0,378 г, 1,26 ммоль, 1,0 экв.), 5-(5-иод-1H-индазол-1-ил)-1-метилпиридин-2(1H)-она (0,531 г, 1,52 ммоль, 1,2 экв.) и K₃PO₄ (0,370 г, 2,53 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 (0,072 г, 0,51 ммоль, 0,4 экв.) и CuI (0,048 г, 0,25 ммоль, 0,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 90°C 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; от 0% до 7% MeOH в ДХМ) с получением рацемического транс-2,2-дифтор-N-(2-(2-метоксипиридин-4-ил)-1-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)пропанамида.

Дальнейшее разделение энантиомеров выполняли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с получением чистого 2,2-дифтор-N-((2S,3R)-2-(2-метоксипиридин-4-ил)-1-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)пропанамида (0,035 г, 5%; RT=11,93 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)-2-(2-метоксипиридин-4-ил)-1-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)пропанамида** (0,027 г, 4%; RT=14,72 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.).

[0325] ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 9,48-9,46 (м, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,20 (д, 1H), 8,09 (д, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,73-7,70 (м, 1H), 7,63-7,60 (м, 2H), 7,00-6,98 (м, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,54-6,52 (м, 1H), 5,32-5,31 (м, 1H), 4,31-4,29 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,49 (с, 3H), 3,13-3,06 (м, 1H), 2,68-2,62 (м, 1H), 1,83-1,74 (м, 3H).

[0326] Пример 43: 2,2-дифтор-N-((2R,3S)-1-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-(о-толил)пирролидин-3-ил)пропанамида



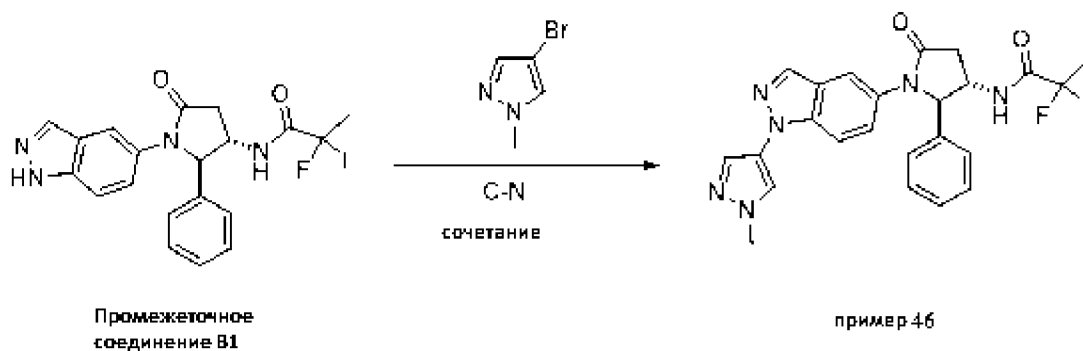
[0327] Стадия 1. К перемешиваемому раствору 2,2-дифторпропановой кислоты (0,70 г, 6,32 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (8 мл) добавляли HATU (3,90 г, 10,52 ммоль, 2,0 экв.), ДИПЭА (4,7 мл, 26,32 ммоль, 5,0 экв.) и **промежуточное соединение A10** (1,00 г, 5,26 ммоль, 1,0 экв.) при 0°C и реакционную смесь затем перемешивали при КТ 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 транс-2,2-дифтор-N-(5-оксо-2-(о-толил)пирролидин-3-ил)пропанамида (0,60 г, 40%).

[0328] Стадия 2. Перемешиваемый раствор транс-2,2-дифтор-N-(5-оксо-2-(о-толил)пирролидин-3-ил)пропанамида (0,25 г, 0,873 ммоль, 1 экв.), 5-(5-иод-1H-индазол-1-ил)-1-метилпиридин-2(1H)-она (0,37 г, 1,04 ммоль, 1,2 экв.) и K₃PO₄ (0,37 г, 1,746 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 (0,050 г, 0,35 ммоль, 0,4 экв.) и CuI (0,033 г, 0,175 ммоль, 0,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 90°C 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; от 0% до 2% MeOH в ДХМ) с получением рацемического транс-2,2-дифтор-N-(1-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-(о-толил)пирролидин-3-ил)пропанамида. Дальнейшее разделение энантиомеров выполняли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с получением 2,2-дифтор-N-((2S,3R)-1-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-(о-толил)пирролидин-3-ил)пропанамида (0,08 г, 17%; RT=5,57 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-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-(о-толил)пирролидин-3-ил)пропанамида** (0,07 г, 15%; RT=7,91 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.).

[0329] ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 9,61-9,60 (м, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,71-7,69 (м, 1H), 7,62-7,55 (м, 2H), 7,15-7,12 (м, 4H), 6,54-6,51 (м, 1H), 5,54-5,52 (м, 1H), 4,30-4,24 (м, 1H), 3,49 (с, 3H), 3,16-3,09 (м, 1H), 2,58-2,54 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 1,83-1,73 (м, 3H).

[0330] Пример 46: N-(транс-1-(1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)-2,2-дифторпропанамид

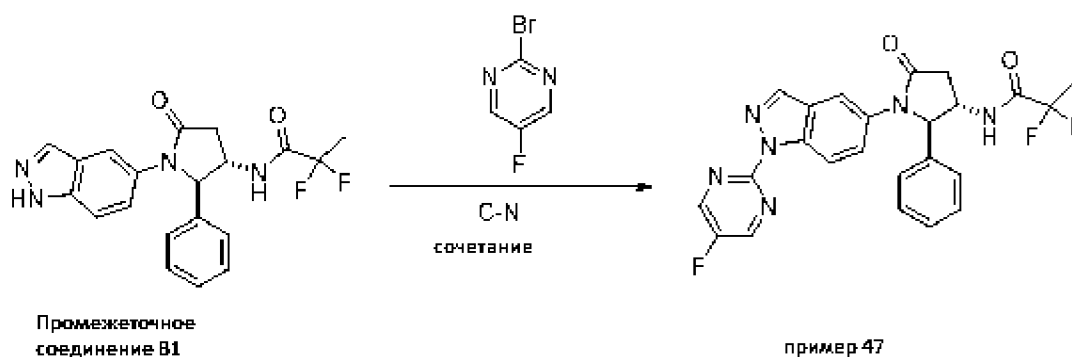


[0331] **Промежуточное соединение В1** (80,0 мг, 0,208 ммоль, 1,0 экв.), иодид меди (7,9 мг, 0,042 ммоль, 0,2 экв.), иодид натрия (93,6 мг, 0,624 ммоль, 3,0 экв.), 4-бром-1-метилпиразол (67,0 мг, 0,416 ммоль, 2,0 экв.) и K_3PO_4 (132,5 мг, 0,624 ммоль, 3,0 экв.) отвешивали во флакон, добавляли мешалку, флакон герметично закрывали и продували азотом. Добавляли 1,4-диоксан (1,5 мл) с последующим добавлением транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (0,012 г, 0,083 ммоль, 0,4 экв.). Смесь нагревали до

110 °С в течение 16 часов. Смесь охлаждали до КТ и затем разбавляли ДХМ и водой. Смесь фильтровали через гидрофобную фритту и затем очищали колоночной хроматографией с получением N-(транс-1-(1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)-2,2-дифторпропанамида (73,4 мг, 76%).

[0332] ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 9,48 (д, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,20 (д, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,64 – 7,56 (м, 2H), 7,35 (д, 2H), 7,31 (т, 2H), 7,24 – 7,20 (м, 1H), 5,30 (д, 1H), 4,34 – 4,24 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,12 – 3,07 (м, 1H), 2,63 (дд, 1H), 1,78 (т, 3H).

[0333] Пример 47: N-(транс-1-(1-(5-фторпиримидин-2-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)-2,2-дифторпропанамид

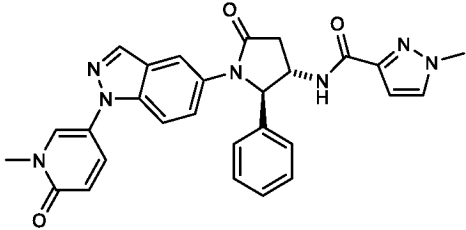
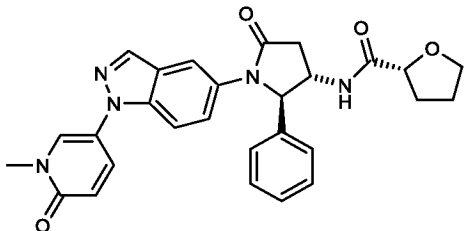
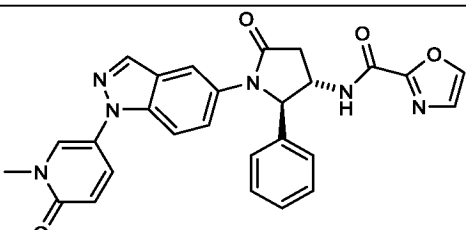
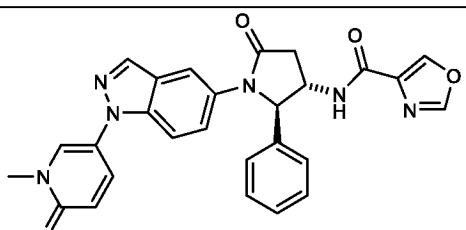
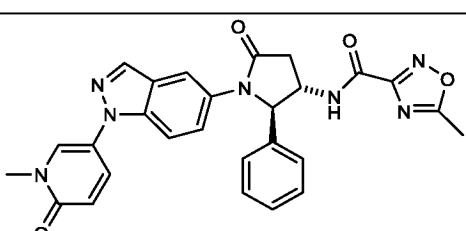


[0334] Начиная с **промежуточного соединения В1**, **пример 47** был синтезирован по аналогии с методом синтеза, описанным для примера 46, замещая 4-бром-1-метилпиразол на 2-бром-5-фторпиримидин и увеличивая продолжительность реакции до 40 часов. **Пример 47** получали с выходом 57% (57,1 мг).

[0335] ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 9,49 (д, 1H), 8,97 (с, 2H), 8,45 (дт, 1H), 8,42 (д, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,72 (дд, 1H), 7,36 (дд, 2H), 7,31 (т, 2H), 7,25 – 7,20 (м, 1H), 5,36 (д, 1H), 4,40 – 4,24 (м, 1H), 3,12 (дд, 1H), 2,66 (дд, 1H), 1,77 (т, 3H).

[0336] Примеры в таблице 1 были синтезированы по аналогии с примером 13.

Пример №	Промежуточное соединение	Структура	Выход (%)	^1H ЯМР
44	промежуточное соединение D1-ent2		100	^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 9,26 (д, 1H), 9,21 (дд, 1H), 8,35 (дд, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,16 (д, 1H), 7,83 (дд, 1H), 7,71 (дд, 1H), 7,61 – 7,53 (м, 2H), 7,41 – 7,36 (м, 2H), 7,29 (т, 2H), 7,24 – 7,17 (м, 1H), 6,54 (д, 1H), 5,46 (д, 1H), 4,56 – 4,48 (м, 1H), 3,50 (с, 3H), 3,09 (дд, 1H), 2,81 – 2,71 (м, 1H)

При- мер №	Промежуточ- ное соединение	Структура	Выход (%)	¹ H ЯМР
45	промежуточное соединение D1- ent2		67	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,88 (д, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,17 (д, 1H), 7,83 (дд, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,71 (дд, 1H), 7,62 – 7,53 (м, 2H), 7,41 – 7,35 (м, 2H), 7,29 (т, 2H), 7,24 – 7,18 (м, 1H), 6,64 (д, 1H), 6,54 (д, 1H), 5,42 (д, 1H), 4,51 – 4,43 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,50 (с, 3H), 3,06 (дд, 1H), 2,73 (дд, 1H)
48	промежуточное соединение D1- ent2		93	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,53 (д, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,17 (д, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,70 (дд, 1H), 7,59 (дт, 1H), 7,52 (дд, 1H), 7,35 – 7,31 (м, 2H), 7,28 (дд, 2H), 7,24 – 7,17 (м, 1H), 6,54 (д, 1H), 5,27 (д, 1H), 4,31 – 4,26 (м, 1H), 4,24 (дд, 1H), 4,01 – 3,92 (м, 1H), 3,84 – 3,77 (м, 1H), 3,50 (с, 3H), 2,99 (дд, 1H), 2,62 (дд, 1H), 2,16 – 2,06 (м, 1H), 1,88 – 1,75 (м, 3H)
49	промежуточное соединение D1- ent2		39	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 9,74 (д, 1H), 8,33 (д, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,17 (д, 1H), 7,86 (т, 1H), 7,71 (дд, 1H), 7,58 (д, 2H), 7,49 (д, 1H), 7,41 – 7,35 (м, 2H), 7,31 (т, 2H), 7,26 – 7,19 (м, 1H), 6,54 (д, 1H), 5,44 (д, 1H), 4,50 – 4,42 (м, 1H), 3,50 (с, 3H), 3,11 (дд, 1H), 2,75 (дд, 1H)
50	промежуточное соединение D1- ent2		76	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 9,11 (д, 1H), 8,65 (д, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,17 (д, 1H), 7,84 (дд, 1H), 7,71 (дд, 1H), 7,62 – 7,53 (м, 2H), 7,41 – 7,35 (м, 2H), 7,30 (т, 2H), 7,21 (тд, 1H), 6,54 (д, 1H), 5,43 (д, 1H), 4,53 – 4,44 (м, 1H), 3,50 (с, 3H), 3,08 (дд, 1H), 2,74 (дд, 1H)
51	промежуточное соединение D1- ent2		50	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 9,79 (д, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,17 (д, 1H), 7,85 (дд, 1H), 7,71 (ддд, 1H), 7,62 – 7,54 (м, 2H), 7,41 – 7,33 (м, 2H), 7,31 (дд, 2H), 7,26 – 7,19 (м, 1H), 6,57 – 6,51 (м, 1H), 5,43 (д, 1H), 4,53 – 4,45 (м, 1H), 3,50 (с, 3H), 3,12 (дд, 1H), 2,72 (дд, 1H), 2,68 (с, 3H)

[0337] Анализ связывания лиганда с глюкокортикоидным рецептором человека (hGR)

[0338] Клеточную линию лимфоцитов человека IM9 (ATCC, Bethesda, MD) культивировали в среде RPMI 1640, содержащей 10% фетальную бычью сыворотку, пенициллин (100 Ед./мл), стрептомицин (100 мкг/мл) и 2 мМ L-глутамин, при 37° и 7% CO₂ в увлажненном инкубаторе. Клетки центрифугировали в течение 10 минут при 1500 g, промывали в ФСБ и регранулировали. Затем клетки ресуспендировали в буфере для гомогенизации, содержащем: 10 мМ TES, 10 мМ молибдат натрия, 1 мМ ЭДТА, рН

7,4, 20 мМ 2-меркаптоэтанол и 10% глицерин. Разрушение клеток осуществляли путем кавитации азотом, применяя ее 2 x 15 минут при 600–750 фунт./кв. дюйм азота в кавитаторе N2 при 0°C. Клеточный препарат затем центрифугировали при 27 000 g в течение 15 минут и полученный супернатант (=цитозоль клеток IM9) центрифугировали при 103 000g в течение 60 минут при 4°C. Количество белка во фракции супернатанта определяли с помощью набора для анализа ВСА и аликвоты быстро замораживали на бане с сухим льдом и ацетоном и хранили при -70°C. Анализы конкурентного связывания проводили в двух повторностях в буфере для гомогенизации общим объемом 200 мкл. С этой целью смешивали 1 мг цитозоля IM9, 0,05 мКи (1,5 нМ) 3H-дексаметазона (1 мкМ) и соединения в соответствии с настоящим изобретением (= немеченные конкуренты дексаметазона; диапазон концентраций). После инкубации при 0°C в течение 16–18 часов реакцию останавливали добавлением 100 мкл смеси древесного угля и декстрана (2% активированный уголь, 0,5% декстран в 10 мМ Трис, 1 мМ ЭДТА, рН 7,4). Последовала еще одна стадия инкубации при 0°C в течение 10 минут, прежде чем образцы центрифугировали в течение 5 минут при 8200g. Наконец, 100 мкл супернатанта анализировали на радиоактивность жидкостно-сцинтилляционной спектрометрией, значения IC50 определяли графически и конвертировали в значения Ki.

[0339] Результаты обобщены в таблице 2 ниже (% ингибирования hGR при 1 мкМ; 40% < A < 60%, 60% < B < 85%, 85% < C).

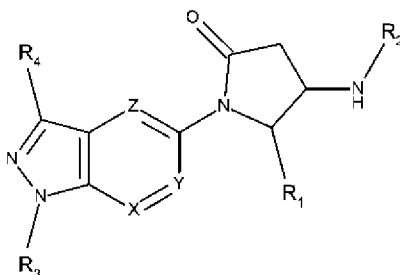
Таблица 2.

ПРИМЕР	% ингибирования hGR при 1 мкМ	ПРИМЕР	% ингибирования hGR при 1 мкМ
1	C	32	B
2	C	33	C
3	C	34	A
4	C	35	B
5	C	38	B
6	C	39	B
7	C	40	A
9	C	41	A
13	C	42	B
15	B	43	C

ПРИМЕР	% ингибирования hGR при 1 мкМ	ПРИМЕР	% ингибирования hGR при 1 мкМ
17	С	44	В
18	С	45	В
22	В	46	С
23	С	47	В
24	В	48	В
25	С	49	С
26	В	50	В
27	В	51	С
31	С		

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, соответствующее 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 3–7-членный гетероциклоалкил; -C₁₋₆-алкилен-(3–7-членный гетероциклоалкил); 5- или 6-членный гетероарил; -C₁₋₆-алкилен-(5- или 6-членный гетероарил); -C(=O)-(3–7-членный гетероциклоалкил); -C(=O)-C₁₋₆-алкилен-(3–7-членный гетероциклоалкил); -C(=O)-(5- или 6-членный гетероарил); -C(=O)-C₁₋₆-алкилен-(5- или 6-членный гетероарил); -S(=O)_{1,2}-(3–7-членный гетероциклоалкил); -S(=O)_{1,2}-C₁₋₆-алкилен-(3–7-членный гетероциклоалкил); -S(=O)_{1,2}-(5- или 6-членный гетероарил) или -S(=O)_{1,2}-C₁₋₆-алкилен-(5- или 6-членный гетероарил);

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

X представляет собой N или **CR₅**; где **R₅** представляет собой -H; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -C₁₋₁₀-алкил или -C₃₋₁₀-циклоалкил;

Y представляет собой N или **CR₆**; где **R₆** представляет собой -H; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -C₁₋₁₀-алкил или -C₃₋₁₀-циклоалкил;

Z представляет собой N или **CR₇**; где **CR₇** 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;

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 гетероциклоалкила); -C(=O)-фенила; -C(=O)-(5 или 6-членного гетероарила); -S(=O)₂-(C₃₋₆-циклоалкила); -S(=O)₂-(3-6-членного гетероциклоалкила); -S(=O)₂-фенила или -S(=O)₂-(5 или 6-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; -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; -OH; =O; -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; -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; -C₃₋₆-циклоалкила; -C₁₋₄-алкилен-C₃₋₆-циклоалкила; 3-6-членного гетероциклоалкила; -C₁₋₄-алкилен-(3-6-членного гетероциклоалкила); фенила или 5- или 6-членного гетероарила;

в форме свободного соединения или его физиологически приемлемой соли.

2. Соединение по п. 1, где

X представляет собой **CR₅**, **Y** представляет собой **CR₆**; а **Z** представляет собой **CR₇**; или

X представляет собой **N**, **Y** представляет собой **CR₆**; а **Z** представляет собой **CR₇**; или

X представляет собой **CR₅**, **Y** представляет собой **N**; а **Z** представляет собой **CR₇**; или

X представляет собой **CR₅**, **Y** представляет собой **CR₆**; а **Z** представляет собой **N**; или

X представляет собой N, **Y** представляет собой N; а **Z** представляет собой **CR₇**;
или

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

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

X представляет собой N; **Y** представляет собой N; а **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

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.

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).

6. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где

R₃ представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил; 5- или 6-членный гетероарил или -C₁₋₆-алкилен-(5- или 6-членный гетероарил).

7. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где

R₄ представляет собой -H.

8. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где

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-дизаололила, 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 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, -CH₃, -CF₃, -CN, =O и -OCH₃.

10. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где

R₃ представляет собой

пиперидинил, незамещенный или замещенный -C(=O)-циклопропилом;

5- или 6-членный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиразолила, пиридила и пиримидинила, 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; или

-CH₂-(5- или 6-членный гетероарил), выбранный из группы, состоящей из -CH₂-пиразолила, -CH₂-пиридила и -CH₂-пиримидинила, 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.

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

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

R₃ представляет собой N-метил-2-оксо-пиридил.

12. Соединение по любому из предыдущих пунктов, выбранное из группы, состоящей из нижеперечисленных соединений:

- 1 N-[(2R,3S)-2-(3-хлорфенил)-1-[1-(1-метил-6-оксо-3-пиридил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]-2,2-дифторпропанамид
- 2 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-2-(2,4-дифторфенил)-1-[1-(1-метил-6-оксо-3-пиридил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
- 3 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)-1-[1-(1-метил-6-оксо-3-пиридил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
- 4 2,2-дифтор-N-[(2R,3S)-1-[1-(1-метил-6-оксо-3-пиридил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид
- 5 2,2-дифтор-N-[(2R,3S)-2-(3-фторфенил)-1-[1-(1-метил-6-оксо-3-пиридил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
- 6 2,2-дифтор-N-[(2R,3S)-2-(2-фторфенил)-1-[1-(1-метил-6-оксо-3-пиридил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
- 7 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-5-оксо-2-фенил-1-[1-(3-пиридил)индазол-5-ил]пирролидин-3-ил]пропанамид
- 9 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(5-фтор-2-пиридил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид
- 13 5-метил-N-[(2R,3S)-1-[1-(1-метил-6-оксо-3-пиридил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]тиазол-2-карбоксамид
- 15 2,2-дифтор-N-[(2R,3S)-2-(4-фтор-3-метоксифенил)-1-[1-(1-метил-6-оксо-3-пиридил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид

- 17 2,2-дифтор-N-[(2R,3S)-2-(4-фторфенил)-1-[1-(1-метил-6-оксо-3-пиридил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
- 18 1-фтор-N-[(2R,3S)-1-[1-(1-метил-6-оксо-3-пиридил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 22 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(6-метокси-3-пиридил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид
- 23 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-5-оксо-2-фенил-1-[1-(4-пиридил)индазол-5-ил]пирролидин-3-ил]пропанамид
- 24 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(6-метил-3-пиридил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид
- 25 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(2-метил-4-пиридил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид
- 26 1-метил-N-[(2R,3S)-1-[1-(1-метил-6-оксо-3-пиридил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 27 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(2-метокси-4-пиридил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид
- 31 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-[(2-метокси-4-пиридил)метил]индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид
- 32 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-[(1-метилпиразол-3-ил)метил]индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид
- 33 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-[(6-метокси-3-пиридил)метил]индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид
- 34 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-[(1-метил-6-оксо-3-пиридил)метил]индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид
- 35 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-[1-(циклопропанкарбонил)-4-пиперидил]индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид
- 38 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-[(1-метил-2-оксо-4-пиридил)метил]индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-

ил]пропанамид

- 39** N-[(2R,3S)-2-(2-фторфенил)-1-[1-(1-метил-6-оксо-3-пиридил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 40** N-[рац-(2R,3S)-1-[1-[(2-метокси-4-пиридил)метил]индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 41** N-[(2R,3S)-1-[1-(1-метил-6-оксо-3-пиридил)индазол-5-ил]-2-(о-толил)-5-оксопирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид
- 42** 2,2-дифтор-N-[(2R,3S)-2-(2-метокси-4-пиридил)-1-[1-(1-метил-6-оксо-3-пиридил)индазол-5-ил]-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
- 43** 2,2-дифтор-N-[(2R,3S)-1-[1-(1-метил-6-оксо-3-пиридил)индазол-5-ил]-2-(о-толил)-5-оксопирролидин-3-ил]пропанамид
- 44** N-[(2R,3S)-1-[1-(1-метил-6-оксо-3-пиридил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]тиазол-4-карбоксамид
- 45** 1-метил-N-[(2R,3S)-1-[1-(1-метил-6-оксо-3-пиридил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пиразол-3-карбоксамид
- 46** 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(1-метилпиразол-4-ил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид
- 47** 2,2-дифтор-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(5-фторпиримидин-2-ил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]пропанамид
- 48** (R)-N-[(2R,3S)-1-[1-(1-метил-6-оксо-3-пиридил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]тетрагидрофуран-2-карбоксамид
- 49** N-[(2R,3S)-1-[1-(1-метил-6-оксо-3-пиридил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]оксазол-2-карбоксамид
- 50** N-[(2R,3S)-1-[1-(1-метил-6-оксо-3-пиридил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]оксазол-4-карбоксамид
- 51** 5-метил-N-[(2R,3S)-1-[1-(1-метил-6-оксо-3-пиридил)индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид

в форме свободного соединения или его физиологически приемлемой соли.

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

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

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.