

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

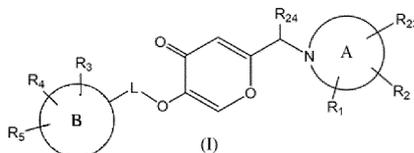
(11) **039309**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | | | |
|---------------------------------------|------------|---------------|--|
| (45) Дата публикации и выдачи патента | 2022.01.12 | (51) Int. Cl. | <i>C07D 405/14</i> (2006.01)
<i>C07D 413/14</i> (2006.01)
<i>C07D 405/06</i> (2006.01)
<i>C07D 409/14</i> (2006.01)
<i>C07D 417/14</i> (2006.01)
<i>C07D 451/02</i> (2006.01)
<i>A61P 35/00</i> (2006.01)
<i>A61K 31/4709</i> (2006.01)
<i>A61K 31/4035</i> (2006.01)
<i>A61K 31/4155</i> (2006.01) |
| (21) Номер заявки | 201991513 | | |
| (22) Дата подачи заявки | 2017.12.21 | | |

**(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРАНА КАК ИНГИБИТОРЫ СУР11А1 (ЦИТОХРОМ Р450
МОНООКСИГЕНАЗЫ 11А1)**

- | | |
|--|-----------------------|
| (31) 20166024 | (56) WO-A2-2004076445 |
| (32) 2016.12.22 | WO-A1-2014202827 |
| (33) FI | WO-A2-03074450 |
| (43) 2019.11.29 | |
| (86) PCT/FI2017/050926 | |
| (87) WO 2018/115591 2018.06.28 | |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец: | |
| ОРИОН КОРПОРЕЙШН (FI) | |
| (72) Изобретатель: | |
| Дин Белл Дэвид, Мякеля Микко,
Пассиниеми Микко, Пиетикяйнен
Пекка, Руммакко Петтери, Тиайнен
Эйя, Вайсмаа Матти, Вольфарт Герд
(FI) | |
| (74) Представитель: | |
| Медведев В.Н. (RU) | |

-
- (57) Описаны соединения формулы (I), где R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₂₃, R₂₄, L, A и B являются такими, как определено в п. 1, или их фармацевтически приемлемые соли.



Соединения формулы (I) обладают эффективностью в качестве ингибиторов цитохром Р450 монооксигеназы 11А1 (СУР11А1). Соединения могут использоваться в качестве лекарственных средств при лечении заболеваний и состояний, зависящих от стероидного рецептора, в частности андрогенного рецептора, таких как рак предстательной железы.

B1**039309****039309****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к терапевтически активным соединениям, которые могут использоваться при лечении состояний или заболеваний, зависимых от стероидного рецептора, в частности андрогенного рецептора (AR), и к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения.

Уровень техники изобретения

Рак предстательной железы во всем мире является наиболее распространенным раком у мужчин. Даже несмотря на то, что 5-летняя выживаемость пациентов с локализованным раком предстательной железы высока, прогноз для тех пациентов, у которых развивается кастрационно-резистентный рак предстательной железы (CRPC) в течение этого 5-летнего периода наблюдения, является плохим.

Сигнальная ось андрогенного рецептора (AR) является критической на всех стадиях рака предстательной железы. На стадии CRPC заболевание характеризуется высокой экспрессией AR, амплификацией AR и постоянной активацией сигнальной оси AR остаточными тканевыми/опухолевыми андрогенами и другими стероидными гормонами и промежуточными соединениями биосинтеза стероидов. В связи с этим лечение рака предстательной железы на поздней стадии включает андрогендепривационную терапию (ADT), такую как гормональная манипуляция с использованием агонистов/антагонистов гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH) или хирургическая кастрация, использование антагонистов AR или ингибиторов CYP17A1 (таких как абиратерона ацетат в сочетании с преднизолоном).

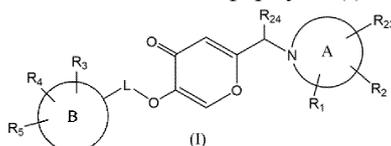
Хотя терапия может первоначально приводить к регрессии заболевания, в конечном счете у большинства пациентов развивается заболевание, которое является резистентным к доступным в настоящее время способам лечения. Повышенный уровень прогестерона у пациентов, получавших абиратерона ацетат, предположительно является одним из механизмов резистентности. Несколько неклинических и клинических исследований показали повышение количества ферментов, которые катализируют биосинтез стероидов на поздней стадии CRPC. Совсем недавно было опубликовано, что 11β -ОН андростендион может быть метаболизирован в 11-кетотестостерон (11-K-T) и 11-кетодегидротестостерон (11-K-DHT), которые могут связывать и активировать AR так же эффективно, как тестостерон и дигидротестостерон. Было показано, что эти стероиды обнаруживаются в высоких концентрациях в плазме и тканях у пациентов с раком предстательной железы, что позволяет предположить их роль в качестве агонистов AR при CRPC. Кроме того, было обращено внимание на то, что резистентность рака предстательной железы к ингибированию CYP17A1 может все еще оставаться стероидно-зависимой и чувствительной к терапии, которая может дополнительно подавлять внутриопухолевый синтез стероидов *de novo* до CYP17A1, как например, терапия, основанная на ингибировании CYP11A1 (Cai, C. et al, Cancer Res., 71(20), 6503-6513, 2011).

Цитохром P450-зависимая монооксигеназа 11A1 (CYP11A1), также называемая ферментом расщепления боковой цепи холестерина, является митохондриальной монооксигеназой, которая катализирует превращение холестерина в прегненолон, предшественник всех стероидных гормонов. За счет ингибирования CYP11A1, ключевого фермента биосинтеза стероидов до CYP17A1, можно достичь полного блокирования всего биосинтеза стероидов. Поэтому ингибиторы CYP11A1 могут обладать большим потенциалом в лечении зависимого от стероидных гормонов рака, такого как рак предстательной железы, даже на поздних стадиях заболевания, и особенно у тех пациентов, у которых наблюдается гормональная резистентность. Недавно было показано, что соединение, обладающее ингибирующим действием по отношению к CYP11A1, значительно ингибирует рост опухоли *in vivo* в мышинных ксенотрансплантантных моделях CRPC (Oksala, R. et al, Annals of Oncology, (2017) 28 (suppl. 5): реферат/постер 28P).

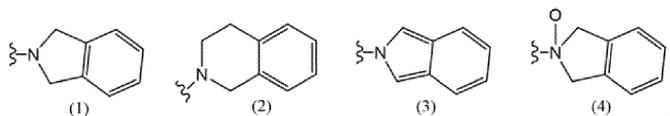
Сущность изобретения

Обнаружено, что соединения формулы (I) являются мощными ингибиторами CYP11A1. В связи с этим, соединения данного изобретения могут использоваться в качестве лекарственных средств при лечении состояний и заболеваний, зависимых от стероидных гормонов, где желательно ингибирование CYP11A1. Такие состояния и заболевания включают, без ограничения, эндокринные раковые заболевания и такие заболевания, как рак предстательной железы и рак молочной железы. В частности, соединения данного изобретения применимы при лечении AR-зависимых состояний и заболеваний, включая рак предстательной железы.

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I)



где кольцо B представляет собой 4-10-членное моноциклическое или бициклическое кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, кольцо A представляет собой любую из следующих групп:



L отсутствует, представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, или в случае, когда кольцо А представляет собой (1), L также может быть $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-$;

R_1 представляет собой водород, C_{1-7} алкил, C_{1-7} алкокси, галоген, циано, нитро, галоген- C_{1-7} алкил, галоген- C_{1-7} алкокси или C_{1-7} алкилтио;

R_2 представляет собой водород, C_{1-7} алкил, галоген, гидроксид, галоген- C_{1-7} алкил, нитро, галоген- C_{1-7} алкокси или тиол;

или R_1 и R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированное 1,3-диоксольное кольцо;

R_3 представляет собой водород, галоген, нитро, циано, оксо, C_{1-7} алкил, C_{2-7} алкенил, C_{3-7} циклоалкил, гидроксид- C_{3-7} циклоалкил, C_{1-7} алкокси, гидроксид- C_{1-7} алкил, галоген- C_{1-7} алкил, циано- C_{1-7} алкил, C_{1-7} алкокси- C_{1-7} алкил, C_{1-7} алкилтио, аминокарбонил- C_{2-7} алкенил, галоген- C_{1-7} алкилтио, C_{1-7} алкоксикарбонил- C_{1-7} алкил, C_{1-7} алкоксикарбонил- C_{2-7} алкенил, $=\text{NSO}_2\text{R}_{20}$, $-\text{S}(\text{O})-\text{C}_{1-7}$ алкил, $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}_{14})(\text{R}_{22})$, $-\text{S}(\text{NR}_{15})(\text{C}_{1-7}$ алкил), $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_{18}\text{R}_{19}$, $-\text{D}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_6\text{R}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{D}-\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{SO}_2\text{R}_{11}$, необязательно замещенный 3-10-членный карбоцикл, необязательно замещенный 3-10-членный карбоцикл- C_{1-7} алкил, необязательно замещенный 4-10-членный гетероцикл или необязательно замещенный 4-10-членный гетероцикл- C_{1-7} алкил;

R_4 представляет собой водород, галоген, гидроксид, C_{1-7} алкил, галоген- C_{1-7} алкил или оксо;

R_5 представляет собой водород, галоген или C_{1-7} алкил;

R_6 представляет собой водород, C_{1-7} алкил, C_{2-7} алкенил, C_{3-7} циклоалкил, гидроксид- C_{1-7} алкил, циано- C_{1-7} алкил, $-\text{C}_{1-7}$ алкил- $\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-7}$ алкил или необязательно замещенный 4-10-членный гетероцикл;

R_8 представляет собой водород, C_{1-7} алкил, C_{2-7} алкенил, C_{3-7} циклоалкил, C_{1-7} алкокси, галоген- C_{1-7} алкил, C_{1-7} алкокси- C_{1-7} алкил, C_{1-7} алкилкарбонил, C_{1-7} алкоксикарбонил, $-\text{C}_{1-7}$ алкил- $\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-7}$ алкил, C_{1-7} алкил- $\text{SO}_2(\text{C}_{1-7}$ алкил), $-\text{N}=\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-7}$ алкил)(C_{1-7} алкил) или необязательно замещенный 4-10-членный гетероцикл;

R_9 представляет собой водород, C_{1-7} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{1-7} алкилкарбонил, $-\text{SO}_2(\text{C}_{1-7}$ алкил) или $-\text{SO}_2(\text{C}_{3-7}$ циклоалкил);

R_{11} представляет собой C_{1-7} алкил, C_{2-7} алкенил, C_{3-7} циклоалкил, галоген- C_{1-7} алкил, циано- C_{1-7} алкил, C_{1-7} алкокси- C_{1-7} алкил, $-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$, необязательно замещенный 3-10-членный карбоцикл или необязательно замещенный 4-10-членный гетероцикл;

R_{12} представляет собой водород, C_{1-7} алкил, гидроксид- C_{1-7} алкил, циано- C_{1-7} алкил, C_{1-7} алкокси, C_{1-7} алкокси- C_{1-7} алкил или C_{1-7} алкилкарбонил;

R_7 , R_{10} , R_{13} , R_{18} и R_{19} независимо представляют собой водород, C_{1-7} алкил или C_{3-7} циклоалкил;

R_{14} представляет собой водород, C_{1-7} алкил, C_{1-7} алкилкарбонил или $-\text{SO}_2\text{R}_{21}$;

R_{15} представляет собой водород, C_{1-7} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{1-7} алкилкарбонил, $-\text{SO}_2\text{R}_{17}$;

R_{17} представляет собой C_{1-7} алкил или необязательно замещенный 3-10-членный карбоцикл;

R_{20} и R_{21} независимо представляют собой C_{1-7} алкил, C_{3-7} циклоалкил или необязательно замещенный 3-10-членный карбоцикл;

R_{22} представляет собой C_{1-7} алкил или C_{3-7} циклоалкил;

R_{23} представляет собой водород или оксо;

R_{24} представляет собой водород или C_{1-7} алкил;

D отсутствует, представляет собой C_{1-7} алкил или C_{2-7} алкенил;

при этом необязательное замещение в каждом случае выбрано из 1-3 заместителей, независимо выбранных из C_{1-7} алкила, галогена, гидроксид, C_{1-7} алкокси, C_{1-7} алкокси- C_{1-7} алкила, C_{1-7} алкоксикарбонил или оксо; и

при этом гетероциклическая группа в каждом случае имеет 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

или к его фармацевтически приемлемой соли;

при условии, что соединение не представляет собой

2- [(3, 4-дигидро-2 (1H)-изохиолинил) метил] -5- [(2, 5-диметилфенил) метокси] -4H-пиран-4-он;

5- [(2, 4-дихлорфенил) метокси] -2- [(3, 4-дигидро-2 (1H)-изохиолинил) метил] -4H-пиран-4-он;

5- [(3-хлорфенил) метокси] -2- [(3, 4-дигидро-2 (1H)-изохиолинил) метил] -4H-пиран-4-он;

2- [(3, 4-дигидро-2 (1H)-изохиолинил) метил] -5- [(4-метилфенил) метокси] -4H-пиран-4-он;

5- [(3, 4-дихлорфенил) метокси] -2- [(3, 4-дигидро-2 (1H)-изохиолинил) метил] -4H-пиран-4-он;

2- [(3, 4-дигидро-2 (1H)-изохиолинил) метил] -5- [(3-фторфенил) метокси] -4H-пиран-4-он;

2- [(3, 4-дигидро-2 (1H)-изохиолинил) метил] -5- (1-нафталинилметокси) -4H-пиран-4-он;

2- [(3, 4-дигидро-2 (1H)-изохиолинил) метил] -5- [[3-(трифторметил) фенил] метокси] -4H-пиран-4-он;

5- [(2-хлорфенил) метокси] -2- [(3, 4-дигидро-2 (1H)-изохиолинил) метил] -4H-пиран-4-он;

5- [(2-хлор-6-фторфенил) метокси] -2- [(3, 4-дигидро-2 (1H)-изохиолинил) метил] -4H-пиран-4-он;

5- [(4-хлорфенил) метокси] -2- [(3, 4-дигидро-2 (1H)-изохиолинил) метил] -4H-пиран-4-он;

5- [(4-бромфенил) метокси] -2- [(3, 4-дигидро-2 (1H)-изохиолинил) метил] -4H-пиран-4-он;

2- [(3, 4-дигидро-2 (1H)-изохиолинил) метил] -5- [(2-фторфенил) метокси] -4H-пиран-4-он;

2- [(3, 4-дигидро-2 (1H)-изохиолинил) метил] -5- [(2-метилфенил) метокси] -4H-пиран-4-он;

2- [(3, 4-дигидро-2 (1H)-изохиолинил) метил] -5- (фенилметокси) -4H-пиран-4-он;

2- [(3, 4-дигидро-2 (1H)-изохиолинил) метил] -5- [[4-(трифторметил) фенил] метокси] -4H-пиран-4-он;

метил-4- ((6- ((3, 4-дигидроизохиолин-2 (1H)-ил) метил) -4-оксо-4H-пиран-3-ил) окси) метил) бензоат;

2- [(3, 4-дигидро-2 (1H)-изохиолинил) метил] -5- [(4-фторфенил) метокси] -4H-пиран-4-он;

2- [(3, 4-дигидро-2 (1H)-изохиолинил) метил] -5- [(3, 5-диметоксифенил) метокси] -4H-пиран-4-он;

2- [(3, 4-дигидро-2 (1H)-изохиолинил) метил] -5- [(3-нитрофенил) метокси] -4H-пиран-4-он;

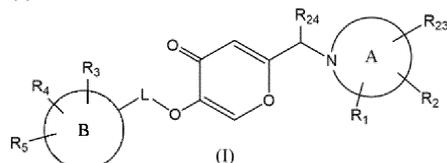
метил-5- ((6- ((3, 4-дигидроизохиолин-2 (1H)-ил) метил) -4-оксо-4H-пиран-3-ил) окси) метил) фуран-2-карбоксилат;

2- [(3, 4-дигидро-2 (1H)-изохиолинил) метил] -5- (2-фенилэтокси) -4H-пиран-4-он;

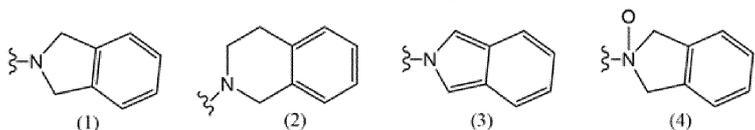
2- [(3, 4-дигидро-2 (1H)-изохиолинил) метил] -5- [(3-метилфенил) метокси] -4H-пиран-4-он; или

2- [(3, 4-дигидро-2 (1H)-изохиолинил) метил] -5- [(4-нитрофенил) метокси] -4H-пиран-4-он.

В соответствии с одним вариантом осуществления изобретение предлагает способ лечения или предотвращения зависимых от стероидного рецептора, в частности андрогенного рецептора (AR), состояний и заболеваний, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I)



где кольцо В представляет собой 4-10-членное моноциклическое или бициклическое кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, кольцо А представляет собой любую из следующих групп:



L отсутствует, представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$, или в случае, когда кольцо А представляет собой (1), L также может быть $-\text{C}(\text{O})\text{-CH}_2-$;

R_1 представляет собой водород, C_{1-7} алкил, C_{1-7} алкокси, галоген, циано, нитро, галоген- C_{1-7} алкил, галоген- C_{1-7} алкокси или C_{1-7} алкилтио;

R_2 представляет собой водород, C_{1-7} алкил, галоген, гидроксид, галоген- C_{1-7} алкил, нитро, галоген- C_{1-7} алкокси или тиол;

или R_1 и R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированное 1,3-диоксольное кольцо;

R_3 представляет собой водород, галоген, нитро, циано, оксо, C_{1-7} алкил, C_{2-7} алкенил, C_{3-7} циклоалкил, гидроксид- C_{3-7} циклоалкил, C_{1-7} алкокси, гидроксид- C_{1-7} алкил, галоген- C_{1-7} алкил, циано- C_{1-7} алкил, C_{1-7} алкокси- C_{1-7} алкил, C_{1-7} алкилтио, аминокарбонил- C_{2-7} алкенил, галоген- C_{1-7} алкилтио, C_{1-7} алкоксикарбонил- C_{1-7} алкил, C_{1-7} алкоксикарбонил- C_{2-7} алкенил, $=\text{NSO}_2\text{R}_{20}$, $-\text{S}(\text{O})\text{-C}_{1-7}$ алкил, $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}_{14})(\text{R}_{22})$, $-\text{S}(\text{NR}_{15})(\text{C}_{1-7}$ алкил), $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_{18}\text{R}_{19}$, $-\text{D-C}(\text{O})\text{-NR}_6\text{R}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{D-NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{SO}_2\text{R}_{11}$, необязательно замещенный 3-10-членный карбоцикл, необязательно замещенный 3-10-членный карбоцикл- C_{1-7} алкил, необязательно замещенный 4-10-членный гетероцикл или необязательно замещенный 4-10-членный гетероцикл- C_{1-7} алкил;

R_4 представляет собой водород, галоген, гидроксид, C_{1-7} алкил, галоген- C_{1-7} алкил или оксо;

R_5 представляет собой водород, галоген или C_{1-7} алкил;

R_6 представляет собой водород, C_{1-7} алкил, C_{2-7} алкенил, C_{3-7} циклоалкил, гидроксид- C_{1-7} алкил, циано- C_{1-7} алкил, $-\text{C}_{1-7}$ алкил- $\text{O-C}(\text{O})\text{C}_{1-7}$ алкил или необязательно замещенный 4-10-членный гетероцикл;

R_8 представляет собой водород, C_{1-7} алкил, C_{2-7} алкенил, C_{3-7} циклоалкил, C_{1-7} алкокси, галоген- C_{1-7} алкил, C_{1-7} алкокси- C_{1-7} алкил, C_{1-7} алкилкарбонил, C_{1-7} алкоксикарбонил, $-\text{C}_{1-7}$ алкил- $\text{O-C}(\text{O})\text{-C}_{1-7}$ алкил, $-\text{C}_{1-7}$ алкил- $\text{SO}_2(\text{C}_{1-7}$ алкил), $-\text{N}=\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-7}$ алкил)(C_{1-7} алкил) или необязательно замещенный 4-10-членный гетероцикл;

R_9 представляет собой водород, C_{1-7} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{1-7} алкилкарбонил, $-\text{SO}_2(\text{C}_{1-7}$ алкил) или $-\text{SO}_2(\text{C}_{3-7}$ циклоалкил);

R_{11} представляет собой C_{1-7} алкил, C_{2-7} алкенил, C_{3-7} циклоалкил, галоген- C_{1-7} алкил, циано- C_{1-7} алкил, C_{1-7} алкокси- C_{1-7} алкил, $-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$, необязательно замещенный 3-10-членный карбоцикл или необязательно замещенный 4-10-членный гетероцикл;

R_{12} представляет собой водород, C_{1-7} алкил, гидроксид- C_{1-7} алкил, циано- C_{1-7} алкил, C_{1-7} алкокси, C_{1-7} алкокси- C_{1-7} алкил или C_{1-7} алкилкарбонил;

R_7 , R_{10} , R_{13} , R_{18} и R_{19} независимо представляют собой водород, C_{1-7} алкил или C_{3-7} циклоалкил;

R_{14} представляет собой водород, C_{1-7} алкил, C_{1-7} алкилкарбонил или $-\text{SO}_2\text{R}_{21}$;

R_{15} представляет собой водород, C_{1-7} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{1-7} алкилкарбонил, $-\text{SO}_2\text{R}_{17}$;

R_{17} представляет собой C_{1-7} алкил или необязательно замещенный 3-10-членный карбоцикл;

R_{20} и R_{21} независимо представляют собой C_{1-7} алкил, C_{3-7} циклоалкил или необязательно замещенный 3-10-членный карбоцикл;

R_{22} представляет собой C_{1-7} алкил или C_{3-7} циклоалкил;

R_{23} представляет собой водород или оксо;

R_{24} представляет собой водород или C_{1-7} алкил;

D отсутствует, представляет собой C_{1-7} алкил или C_{2-7} алкенил;

при этом необязательное замещение в каждом случае выбрано из 1-3 заместителей, независимо выбранных из C_{1-7} алкила, галогена, гидроксид, C_{1-7} алкокси, C_{1-7} алкокси- C_{1-7} алкила, C_{1-7} алкоксикарбонил или оксо; и

при этом гетероциклическая группа в каждом случае имеет 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

или его фармацевтически приемлемой соли.

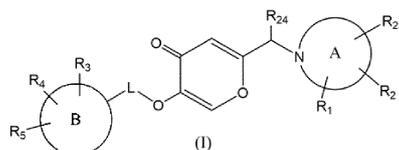
В соответствии с одним вариантом осуществления изобретение предлагает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) как определено в любом из указанных выше вариантов осуществления, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

В соответствии с одним вариантом осуществления изобретение предлагает способ лечения или предотвращения зависимых от стероидного рецептора, в частности андрогенного рецептора (AR) состояний и заболеваний. Такие состояния и заболевания включают, без ограничения, эндокринные раковые заболевания и такие заболевания, как рак предстательной железы и рак молочной железы. Способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), как определено в любом из приведенных выше вариантов осуществления.

Подробное описание изобретения

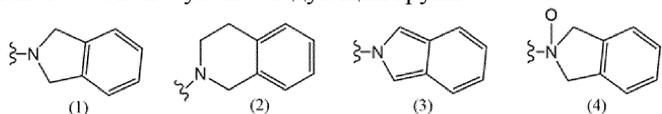
Настоящая заявка предлагает новые производные 4Н-пиран-4-она формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, которые могут быть использованы в качестве ингибиторов CYP11A1.

Один из вариантов осуществления настоящего изобретения относится к соединению формулы (I)



где кольцо В представляет собой 4-10-членное моноциклическое или бициклическое кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S,

кольцо А представляет собой любую из следующих групп:



L отсутствует, представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, или в случае, когда кольцо А представляет собой (1), L также может быть $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-$;

R_1 представляет собой водород, C_{1-7} алкил, C_{1-7} алкокси, галоген, циано, нитро, галоген- C_{1-7} алкил, галоген- C_{1-7} алкокси или C_{1-7} алкилтио;

R_2 представляет собой водород, C_{1-7} алкил, галоген, гидроксиль, галоген- C_{1-7} алкил, нитро, галоген- C_{1-7} алкокси или тиол;

или R_1 и R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированное 1,3-диоксольное кольцо;

R_3 представляет собой водород, галоген, нитро, циано, оксо, C_{1-7} алкил, C_{2-7} алкенил, C_{3-7} циклоалкил, гидроксиль- C_{3-7} циклоалкил, C_{1-7} алкокси, гидроксиль- C_{1-7} алкил, галоген- C_{1-7} алкил, циано- C_{1-7} алкил, C_{1-7} алкокси- C_{1-7} алкил, C_{1-7} алкилтио, аминокарбонил- C_{2-7} алкенил, галоген- C_{1-7} алкилтио, C_{1-7} алкоксикарбонил- C_{1-7} алкил, C_{1-7} алкоксикарбонил- C_{2-7} алкенил, $=\text{NSO}_2\text{R}_{20}$, $-\text{S}(\text{O})-\text{C}_{1-7}$ алкил, $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}_{14})(\text{R}_{22})$, $-\text{S}(\text{NR}_{15})(\text{C}_{1-7}$ алкил), $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_{18}\text{R}_{19}$, $-\text{D}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_6\text{R}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{D}-\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{SO}_2\text{R}_{11}$, необязательно замещенный 3-10-членный карбоцикл, необязательно замещенный 3-10-членный карбоцикл- C_{1-7} алкил, необязательно замещенный 4-10-членный гетероцикл или необязательно замещенный 4-10-членный гетероцикл- C_{1-7} алкил;

R_4 представляет собой водород, галоген, гидроксиль, C_{1-7} алкил, галоген- C_{1-7} алкил или оксо;

R_5 представляет собой водород, галоген или C_{1-7} алкил;

R_6 представляет собой водород, C_{1-7} алкил, C_{2-7} алкенил, C_{3-7} циклоалкил, гидроксиль- C_{1-7} алкил, циано- C_{1-7} алкил, $-\text{C}_{1-7}$ алкил-О-

$\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-7}$ алкил или необязательно замещенный 4-10-членный гетероцикл;

R_8 представляет собой водород, C_{1-7} алкил, C_{2-7} алкенил, C_{3-7} циклоалкил, C_{1-7} алкокси, галоген- C_{1-7} алкил, C_{1-7} алкокси- C_{1-7} алкил, C_{1-7} алкилкарбонил, C_{1-7} алкоксикарбонил, $-\text{C}_{1-7}$ алкил-О- $\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-7}$ алкил, $-\text{C}_{1-7}$ алкил- $\text{SO}_2(\text{C}_{1-7}$ алкил), $-\text{N}=\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-7}$ алкил)(C_{1-7} алкил) или необязательно замещенный 4-10-членный гетероцикл;

R_9 представляет собой водород, C_{1-7} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{1-7} алкилкарбонил, $-\text{SO}_2(\text{C}_{1-7}$ алкил) или $-\text{SO}_2(\text{C}_{3-7}$ циклоалкил);

R_{11} представляет собой C_{1-7} алкил, C_{2-7} алкенил, C_{3-7} циклоалкил, галоген- C_{1-7} алкил, циано- C_{1-7} алкил, C_{1-7} алкокси- C_{1-7} алкил, $-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$, необязательно замещенный 3-10-членный карбоцикл или необязательно замещенный 4-10-членный гетероцикл;

R_{12} представляет собой водород, C_{1-7} алкил, гидроксиль- C_{1-7} алкил, циано- C_{1-7} алкил, C_{1-7} алкокси, C_{1-7} алкокси- C_{1-7} алкил или C_{1-7} алкилкарбонил;

R_7 , R_{10} , R_{13} , R_{18} и R_{19} независимо представляют собой водород, C_{1-7} алкил или C_{3-7} циклоалкил;

R₁₄ представляет собой водород, C₁₋₇-алкил, C₁₋₇-алкилкарбонил или -SO₂R₂₁;

R₁₅ представляет собой водород, C₁₋₇-алкил, C₃₋₇-циклоалкил, C₁₋₇-алкилкарбонил, -SO₂R₁₇;

R₁₇ представляет собой C₁₋₇-алкил или необязательно замещенный 3-10-членный карбоциклил;

R₂₀ и R₂₁ независимо представляют собой C₁₋₇-алкил, C₃₋₇-циклоалкил или необязательно замещенный 3-10-членный карбоциклил;

R₂₂ представляет собой C₁₋₇-алкил или C₃₋₇-циклоалкил;

R₂₃ представляет собой водород или оксо;

R₂₄ представляет собой водород или C₁₋₇-алкил;

D отсутствует, представляет собой C₁₋₇-алкил или C₂₋₇-алкенил;

при этом необязательное замещение в каждом случае выбрано из 1-3 заместителей, независимо выбранных из C₁₋₇-алкила, галогена, гидрокси, C₁₋₇-алкокси, C₁₋₇-алкокси-C₁₋₇-алкила, C₁₋₇-алкоксикарбонила или оксо; и

при этом гетероциклическая группа в каждом случае имеет 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; или к его фармацевтически приемлемой соли; при условии, что соединение не представляет собой

2- [(3, 4-дигидро-2 (1H)-изохинолинил) метил]-5- [(2, 5-диметилфенил) метокси]-4Н-пиран-4-он;

5- [(2, 4-дихлорфенил) метокси]-2- [(3, 4-дигидро-2 (1H)-изохинолинил) метил]-4Н-пиран-4-он;

5- [(3-хлорфенил) метокси]-2- [(3, 4-дигидро-2 (1H)-изохинолинил) метил]-4Н-пиран-4-он;

2- [(3, 4-дигидро-2 (1H)-изохинолинил) метил]-5- [(4-метилфенил) метокси]-4Н-пиран-4-он;

5- [(3, 4-дихлорфенил) метокси]-2- [(3, 4-дигидро-2 (1H)-изохинолинил) метил]-4Н-пиран-4-он;

2- [(3, 4-дигидро-2 (1H)-изохинолинил) метил]-5- [(3-фторфенил) метокси]-4Н-пиран-4-он;

2- [(3, 4-дигидро-2 (1H)-изохинолинил) метил]-5- (1-нафталинилметокси)-4Н-пиран-4-он;

2- [(3, 4-дигидро-2 (1H)-изохинолинил) метил]-5- [(3-(трифторметил) фенил) метокси]-4Н-пиран-4-он;

5- [(2-хлорфенил) метокси]-2- [(3, 4-дигидро-2 (1H)-изохинолинил) метил]-4Н-пиран-4-он;

5- [(2-хлор-6-фторфенил) метокси]-2- [(3, 4-дигидро-2 (1H)-изохинолинил) метил]-4Н-пиран-4-он;

5- [(4-хлорфенил) метокси]-2- [(3, 4-дигидро-2 (1H)-изохинолинил) метил]-4Н-пиран-4-он;

5- [(4-бромфенил) метокси]-2- [(3, 4-дигидро-2 (1H)-изохинолинил) метил]-4Н-пиран-4-он;

2- [(3, 4-дигидро-2 (1H)-изохинолинил) метил]-5- [(2-фторфенил) метокси]-4Н-пиран-4-он;

2- [(3, 4-дигидро-2 (1H)-изохинолинил) метил]-5- [(2-метилфенил) метокси]-4Н-пиран-4-он;

2- [(3, 4-дигидро-2 (1H)-изохинолинил) метил]-5- (фенилметокси)-4Н-пиран-4-он;

2- [(3, 4-дигидро-2 (1H)-изохинолинил) метил]-5- [(4-(трифторметил) фенил) метокси]-4Н-пиран-4-он;

метил-4-((6-((3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метил)-4-оксо-4H-пиран-3-ил)окси)метил)бензоат;

2-[(3,4-дигидро-2(1H)-изохинолинил)метил]-5-[4-фторфенил)метокси]-4H-пиран-4-он;

2-[(3,4-дигидро-2(1H)-изохинолинил)метил]-5-[3,5-диметоксифенил)метокси]-4H-пиран-4-он;

2-[(3,4-дигидро-2(1H)-изохинолинил)метил]-5-[3-нитрофенил)метокси]-4H-пиран-4-он;

метил-5-((6-((3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метил)-4-оксо-4H-пиран-3-ил)окси)метил)фуран-2-карбоксилат;

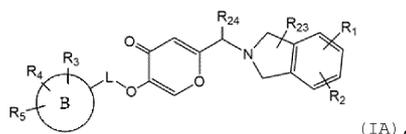
2-[(3,4-дигидро-2(1H)-изохинолинил)метил]-5-(2-фенилэтокси)-4H-пиран-4-он;

2-[(3,4-дигидро-2(1H)-изохинолинил)метил]-5-[3-метилфенил)метокси]-4H-пиран-4-он; или

2-[(3,4-дигидро-2(1H)-изохинолинил)метил]-5-[4-нитрофенил)метокси]-4H-пиран-4-он.

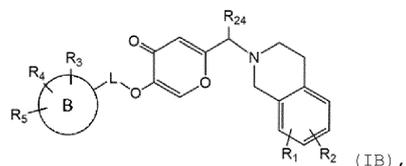
Следует понимать, что левая связь в линкере L присоединена к кольцу В формулы (I).

В соответствии с одним вариантом осуществления соединения по настоящему изобретению представлено формулой (IA):



где R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₂₃, R₂₄, L и В являются такими, как определено в любом из вышеприведенных вариантов осуществления формулы (I), или его фармацевтически приемлемой солью.

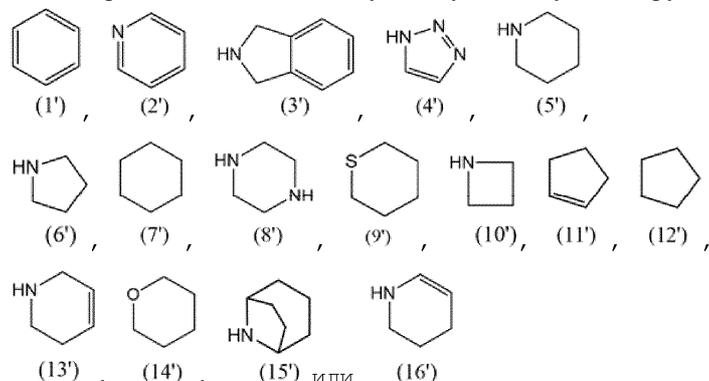
В соответствии с одним вариантом осуществления соединения по настоящему изобретению представлено формулой (IB):



где R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₂₄, L и В являются такими, как определено в любом из вышеприведенных вариантов осуществления формулы (I), или его фармацевтически приемлемой солью.

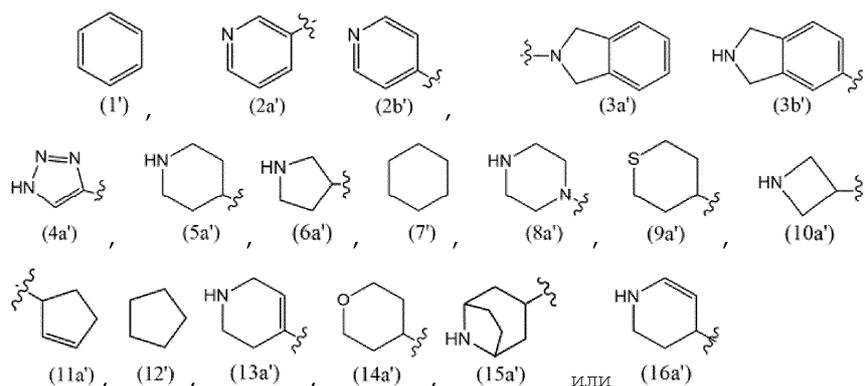
В соответствии с одним из вариантов осуществления специально предусмотрено соединение формулы (I), где L представляет собой -CH₂- или -CH₂-CH₂-, например, L представляет собой -CH₂-, или в качестве другого примера L представляет собой -CH₂-CH₂-.

В соответствии с одним из вариантов осуществления специально предусмотрено соединение формулы (I), в котором кольцо В представляет собой любую одну из следующих групп:



где R₃, R₄ и R₅, как определено в любом из приведенных выше вариантов осуществления формулы (I), присоединены к указанным выше В-кольцам.

В подклассе указанного выше варианта осуществления находятся соединения, в которых кольцо В представляет собой любую одну из следующих групп:



и где R_3 , R_4 и R_5 , как определено в любом из приведенных выше вариантов осуществления формулы (I), присоединены к указанным выше В-кольцам, и где волнистая линия обозначает участок присоединения к L.

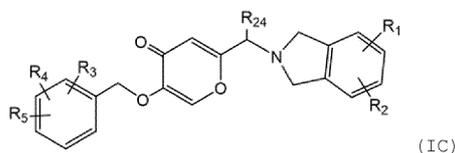
В соответствии с еще одним вариантом осуществления специально предусмотрены соединения, в которых кольцо В представляет собой кольцо (1'), (5'), (7'), (9'), (13') или (14'), как определено выше.

В подклассе указанного выше варианта осуществления находятся соединения, в которых кольцо В представляет собой (1'), (5a'), (7'), (9a'), (13a') или (14a'), как определено выше.

В соответствии с одним вариантом осуществления специально предусмотрены соединения, в которых R_3 представляет собой водород, C_{1-7} алкил, C_{2-7} алкенил, гидрокси- C_{1-7} алкил, циано, C_{1-7} алкилтио, C_{1-7} алкоксикарбонил- C_{2-7} алкенил, $-D-C(O)-NR_6R_7$, $-C(O)R_8$, $-SO_2R_{11}$, $-D-NR_9R_{10}$, $-S(O)(NR_{14})(R_{22})$, $-S(NR_{15})(C_{1-7}алкил)$, $-C(S)NR_{18}R_{19}$, необязательно замещенный 3-10-членный карбоциклл, необязательно замещенный 4-10-членный гетероциклл или необязательно замещенный 4-10-членный гетероциклл- C_{1-7} алкил; при этом необязательное замещение в каждом случае выбрано из 1-3 заместителей, независимо выбранных из C_{1-7} алкила, галогена, гидрокси, C_{1-7} алкокси, C_{1-7} алкокси- C_{1-7} алкила, C_{1-7} алкоксикарбонила или оксо, и при этом гетероциклическая группа в каждом случае имеет 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

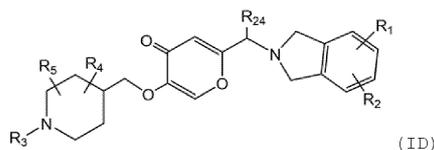
В соответствии с одним вариантом осуществления специально предусмотрены соединения, в которых R_4 и R_5 представляют собой водород.

В соответствии с одним вариантом осуществления соединение по настоящему изобретению представлено формулой (IC):



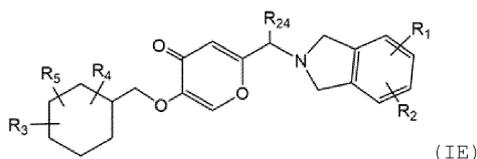
где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 и R_{24} являются такими, как определено в любом из вышеприведенных вариантов осуществления формулы (I), или его фармацевтически приемлемой солью.

В соответствии с одним вариантом осуществления соединение по настоящему изобретению представлено формулой (ID):



где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 и R_{24} являются такими, как определено в любом из вышеприведенных вариантов осуществления формулы (I), или его фармацевтически приемлемой солью.

В соответствии с одним вариантом осуществления соединение по настоящему изобретению представлено формулой (IE):



где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 и R_{24} являются такими, как определено в любом из вышеприведенных вариантов осуществления формулы (I), или его фармацевтически приемлемой солью.

В соответствии с одним вариантом осуществления специально предусмотрены соединения, как определено в любом из вышеприведенных вариантов осуществления, где

R_1 представляет собой водород, C_{1-7} алкил, C_{1-7} алкокси, галоген, циано, нитро, галоген- C_{1-7} алкил, галоген- C_{1-7} алкокси или C_{1-7} алкилтио;

R₂ представляет собой водород или галоген;

R₃ представляет собой водород, C₁₋₇алкил, C₂₋₇алкенил, гидрокси-C₁₋₇алкил, циано, тио, C₁₋₇алкокси-карбонил-C₂₋₇алкенил, -D-C(O)-NR₆R₇, -C(O)R₈, -SO₂R₁₁, -D-NR₉R₁₀, -S(O)(NR₁₄)(R₂₂), -S(NR₁₅)(C₁₋₇алкил), -C(S)NR₁₈R₁₉, 3-6-членный карбоциклил, который необязательно замещен 1-2 гидроксильными заместителями, 4-6-членный гетероциклил, который необязательно замещен 1-2 заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, C₁₋₇алкоксикарбонила или оксо, или 4-6-членный гетероциклил-C₁₋₇алкил, необязательно замещенный 1-2 оксозаместителями;

R₄ представляет собой водород, C₁₋₇алкил, гидрокси или галоген;

R₅ представляет собой водород или галоген;

R₆ представляет собой C₁₋₇алкил, C₃₋₇циклоалкил, гидрокси-C₁₋₇алкил, -C₁₋₇алкил-O-C(O)C₁₋₇алкил;

R₇ представляет собой водород или C₁₋₇алкил;

R₈ представляет собой водород, C₁₋₇алкил, C₂₋₇алкенил, C₃₋₇циклоалкил, C₁₋₇алкокси, галоген-C₁₋₇алкил, C₁₋₇алкокси-C₁₋₇алкил, C₁₋₇алкилкарбонил, C₁₋₇алкоксикарбонил, -C₁₋₇алкил-O-C(O)-C₁₋₇алкил, -C₁₋₇алкил-SO₂(C₁₋₇алкил), -N=S(O)(C₁₋₇алкил)(C₁₋₇алкил) или 4-6-членный гетероциклил, который необязательно замещен 1-2 галогеновыми заместителями;

R₉ представляет собой C₁₋₇алкилкарбонил, -SO₂(C₁₋₇алкил) или -SO₂(C₃₋₇циклоалкил);

R₁₀ представляет собой водород, C₁₋₇алкил или C₃₋₇циклоалкил;

R₁₁ представляет собой C₁₋₇алкил, C₃₋₇циклоалкил, галоген-C₁₋₇алкил, циано-C₁₋₇алкил, C₁₋₇алкокси-C₁₋₇алкил, -NR₁₂R₁₃, 3-6-членный карбоциклил, который необязательно замещен 1-2 заместителями, выбранными из галогена или C₁₋₇алкила, или 4-6-членный гетероциклил, который необязательно замещен 1-2 заместителями, выбранными из галогена или C₁₋₇алкила;

R₁₂ представляет собой C₁₋₇алкил, гидрокси-C₁₋₇алкил, циано-C₁₋₇алкил, C₁₋₇алкокси-C₁₋₇алкил или C₁₋₇алкилкарбонил;

R₁₃ представляет собой водород или C₁₋₇алкил;

R₁₄ представляет собой водород, C₁₋₇алкил, C₁₋₇алкилкарбонил или -SO₂R₂₁;

R₁₅ представляет собой водород, C₁₋₇алкил, -SO₂R₁₇;

R₁₇ представляет собой C₁₋₇алкил или 3-6-членный карбоциклил, который необязательно замещен 1-2 C₁₋₇алкильными заместителями;

R₁₈ и R₁₉ независимо представляют собой водород или C₁₋₇алкил;

R₂₁ представляет собой 3-6-членный карбоциклил, необязательно замещенный 1-2 C₁₋₇алкильными заместителями;

R₂₂ представляет собой C₁₋₇алкил или C₃₋₇циклоалкил;

R₂₄ представляет собой водород или C₁₋₇алкил;

при этом гетероциклическая группа в каждом случае имеет 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

или их фармацевтически приемлемая соль.

В одном подклассе находятся соединения, представленные формулой (IC), где

R₁ представляет собой водород, C₁₋₇алкокси, галоген, нитро, галоген-C₁₋₇алкил, галоген-C₁₋₇алкокси или C₁₋₇алкилтио;

R₂ представляет собой водород или галоген;

R₃ представляет собой C₂₋₇алкенил, гидрокси-C₁₋₇алкил, циано, C₁₋₇алкоксикарбонил-C₂₋₇алкенил, -D-C(O)-NR₆R₇, -C(O)R₈, -SO₂R₁₁, -D-NR₉R₁₀, -S(O)(NR₁₄)(R₂₂), -S(NR₁₅)(C₁₋₇алкил), 3-6-членный карбоциклил, который необязательно замещен 1-2 гидроксизаместителями, или 4-6-членный гетероциклил, который необязательно замещен 1-2 заместителями, выбранными из галогена или гидрокси;

R₄ представляет собой водород, гидрокси или галоген;

R₅ представляет собой водород или галоген;

R₆ представляет собой C₁₋₇алкил, гидрокси-C₁₋₇алкил или -C₁₋₇алкил-O-C(O)C₁₋₇алкил;

R₇ представляет собой водород или C₁₋₇алкил;

R₈ представляет собой C₁₋₇алкил, галоген-C₁₋₇алкил, -N=S(O)(C₁₋₇алкил)(C₁₋₇алкил) или 4-6-членный гетероциклил, который необязательно замещен 1-2 галогеновыми заместителями;

R₉ представляет собой C₁₋₇алкилкарбонил или -SO₂(C₁₋₇алкил);

R₁₀ представляет собой водород или C₁₋₇алкил;

R₁₁ представляет собой C₁₋₇алкил, C₃₋₇циклоалкил, галоген-C₁₋₇алкил, C₁₋₇алкокси-C₁₋₇алкил, -NR₁₂R₁₃ или 4-6-членный гетероциклил;

R₁₂ представляет собой C₁₋₇алкил, гидрокси-C₁₋₇алкил, циано-C₁₋₇алкил, C₁₋₇алкокси-C₁₋₇алкил или C₁₋₇алкилкарбонил;

R₁₃ представляет собой водород или C₁₋₇алкил;

R₁₄ представляет собой водород, C₁₋₇алкил или C₁₋₇алкилкарбонил;

R₁₅ представляет собой водород или -SO₂R₁₇;

R₁₇ представляет собой 3-6-членный карбоциклил, который необязательно замещен 1-2 C₁₋₇алкильными заместителями;

R₂₂ представляет собой C₁₋₇алкил или C₃₋₇циклоалкил;

R₂₄ представляет собой водород или C₁₋₇алкил;
 D отсутствует, представляет собой C₁₋₇алкил или C₂₋₇алкенил;
 при этом гетероциклическая группа в каждом случае имеет 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

или их фармацевтически приемлемая соль.

В подклассе указанного выше варианта осуществления находятся соединения, в которых

R₁ представляет собой водород, C₁₋₇алкокси, галоген, нитро, галоген-C₁₋₇алкил или галоген-C₁₋₇алкокси;

R₂ и R₁₀ представляют собой водород;

R₃ представляет собой C₂₋₇алкенил, гидрокси-C₁₋₇алкил, циано, C₁₋₇алкоксикарбонил-C₂₋₇алкенил, -D-C(O)-NR₆R₇, -C(O)R₈, -SO₂R₁₁, -D-NR₉R₁₀, -S(O)(NR₁₄)(R₂₂), -S(NR₁₅)(C₁₋₇алкил), оксазолил, циклобутил, необязательно замещенный гидроксизаместителем, или оксетанил, необязательно замещенный гидроксизаместителем;

R₄ и R₅ представляют собой водород или галоген;

R₆ представляет собой C₁₋₇алкил или гидрокси-C₁₋₇алкил;

R₇, R₁₃, R₁₄ и R₂₄ представляют собой водород или C₁₋₇алкил;

R₈ представляет собой C₁₋₇алкил, пирролидинил, оксетанил, или азетидинил, необязательно замещенный 1-2 галогеновыми заместителями, -N=S(O)(C₁₋₇алкил)(C₁₋₇алкил);

R₉ представляет собой -SO₂(C₁₋₇алкил);

R₁₁ представляет собой C₁₋₇алкил, C₃₋₇циклоалкил, галоген-C₁₋₇алкил, C₁₋₇алкокси-C₁₋₇алкил, -NR₁₂R₁₃, пирролидинил, пиперидинил, азетидинил или морфолинил;

R₁₂ представляет собой C₁₋₇алкил, гидрокси-C₁₋₇алкил, циано-C₁₋₇алкил, C₁₋₇алкокси-C₁₋₇алкил или C₁₋₇алкилкарбонил;

R₁₅ представляет собой водород или -SO₂R₁₇;

R₁₇ представляет собой фенил, необязательно замещенный C₁₋₇алкильным заместителем;

R₂₂ представляет собой C₁₋₇алкил или C₃₋₇циклоалкил;

D отсутствует, представляет собой C₁₋₇алкил или C₂₋₇алкенил;

или их фармацевтически приемлемая соль.

В еще одном подклассе указанного выше варианта осуществления находятся соединения, в которых

R₁ представляет собой водород, C₁₋₇алкокси, галоген, галоген-C₁₋₇алкил или галоген-C₁₋₇алкокси;

R₂ и R₁₀ представляют собой водород;

R₃ представляет собой гидрокси-C₁₋₇алкил, циано, C₁₋₇алкоксикарбонил-C₂₋₇алкенил, -D-C(O)-NR₆R₇, -C(O)R₈, -SO₂R₁₁, -D-NR₉R₁₀, -S(O)(NR₁₄)(R₂₂), -S(NR₁₅)(C₁₋₇алкил), оксазолил, циклобутил, необязательно замещенный гидроксизаместителем, или оксетанил, необязательно замещенный гидроксизаместителем;

R₄ и R₅ представляют собой водород или галоген;

R₆ представляет собой C₁₋₇алкил;

R₇, R₁₃, R₁₄ и R₂₄ представляют собой водород или C₁₋₇алкил;

R₈ представляет собой пирролидинил, азетидинил или -N=S(O)(C₁₋₇алкил)(C₁₋₇алкил);

R₉ представляет собой -SO₂(C₁₋₇алкил);

R₁₁ представляет собой C₁₋₇алкил, галоген-C₁₋₇алкил, -NR₁₂R₁₃ или пирролидинил;

R₁₂ представляет собой C₁₋₇алкил, гидрокси-C₁₋₇алкил, циано-C₁₋₇алкил, C₁₋₇алкокси-C₁₋₇алкил или C₁₋₇алкилкарбонил;

R₁₅ представляет собой -SO₂R₁₇;

R₁₇ представляет собой фенил, необязательно замещенный C₁₋₇алкильным заместителем;

R₂₂ представляет собой C₁₋₇алкил или C₃₋₇циклоалкил;

D отсутствует, представляет собой C₁₋₇алкил или C₂₋₇алкенил;

или их фармацевтически приемлемая соль.

В еще одном подклассе указанного выше варианта осуществления находятся соединения, в которых

R₁ представляет собой водород, галоген, галоген-C₁₋₇алкил или галоген-C₁₋₇алкокси;

R₂, R₄, R₅ и R₁₀ представляют собой водород;

R₃ представляет собой гидрокси-C₁₋₇алкил, -D-C(O)-NR₆R₇, -C(O)R₈, -SO₂R₁₁, -D-NR₉R₁₀, -S(O)(NR₁₄)(R₂₂) или оксетанил, необязательно замещенный гидроксизаместителем;

R₆ и R₇ представляют собой C₁₋₇алкил;

R₈ представляет собой пирролидинил или -N=S(O)(C₁₋₇алкил)(C₁₋₇алкил);

R₉ представляет собой -SO₂(C₁₋₇алкил);

R₁₁ представляет собой C₁₋₇алкил, -NR₁₂R₁₃ или пирролидинил;

R₁₂ представляет собой C₁₋₇алкил, гидрокси-C₁₋₇алкил или C₁₋₇алкокси-C₁₋₇алкил;

R₁₃ и R₁₄ представляют собой водород или C₁₋₇алкил;

R₂₂ представляет собой C₁₋₇алкил или C₃₋₇циклоалкил;

D представляет собой C₁₋₇алкил или C₂₋₇алкенил;

или их фармацевтически приемлемая соль.

В одном подклассе находятся соединения, представленные формулой (ID), где R_1 представляет собой водород, C_{1-7} -алкил, циано, галоген, нитро, галоген- C_{1-7} алкил, галоген- C_{1-7} алкокси или C_{1-7} -алкилтио;

R_2 представляет собой водород или галоген;

R_3 представляет собой $-D-C(O)-NR_6R_7$, $-C(O)R_8$, $-SO_2R_{11}$ или $-C(S)NR_{18}R_{19}$;

R_4 представляет собой водород, C_{1-7} -алкил, гидроксид или галоген;

R_5 представляет собой водород;

R_6 представляет собой C_{1-7} -алкил или C_{3-7} -циклоалкил;

R_7 и R_{24} представляют собой водород или C_{1-7} -алкил;

R_8 представляет собой водород, C_{1-7} -алкил, C_{2-7} -алкенил, C_{3-7} -циклоалкил, галоген- C_{1-7} -алкил, C_{1-7} -алкилкарбонил, C_{1-7} -алкоксикарбонил, C_{1-7} -алкокси- C_{1-7} -алкил, $-C_{1-7}$ -алкил- $O-C(O)-C_{1-7}$ -алкил, $-C_{1-7}$ -алкил- $SO_2(C_{1-7}$ -алкил) или 4-10-членный гетероцикл;

R_{11} представляет собой C_{1-7} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, галоген- C_{1-7} -алкил, циано- C_{1-7} -алкил, C_{1-7} -алкокси- C_{1-7} -алкил, $-NR_{12}R_{13}$, 3-6-членный карбоцикл, который необязательно замещен 1-2 галогеновыми заместителями, или 4-6-членный гетероцикл, который необязательно замещен 1-2 заместителями, выбранными из галогена или C_{1-7} -алкила;

R_{12} и R_{13} представляют собой C_{1-7} -алкил;

R_{18} и R_{19} независимо представляют собой водород или C_{1-7} -алкил;

D отсутствует;

при этом гетероциклическая группа в каждом случае имеет 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

или их фармацевтически приемлемая соль.

В подклассе указанного выше варианта осуществления находятся соединения, в которых

R_1 представляет собой водород, C_{1-7} -алкил, галоген, галоген- C_{1-7} -алкил или галоген- C_{1-7} -алкокси;

R_2 и R_5 представляют собой водород;

R_3 представляет собой $-D-C(O)-NR_6R_7$, $-C(O)R_8$, $-SO_2R_{11}$, или $-C(S)NR_{18}R_{19}$, или оксетанил, необязательно замещенный гидроксизаместителем;

R_4 представляет собой водород, C_{1-7} -алкил или галоген;

R_6 представляет собой C_{1-7} -алкил;

R_7 представляет собой водород или C_{1-7} -алкил;

R_8 представляет собой C_{1-7} -алкил, C_{2-7} -алкенил, C_{3-7} -циклоалкил, галоген- C_{1-7} -алкил, C_{1-7} -алкилкарбонил, C_{1-7} -алкоксикарбонил, C_{1-7} -алкокси- C_{1-7} -алкил, $-C_{1-7}$ -алкил- $O-C(O)-C_{1-7}$ -алкил, $-C_{1-7}$ -алкил- $SO_2(C_{1-7}$ -алкил), азетидинил, морфолинил, фуранил или пирролидинил;

R_{11} представляет собой C_{1-7} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, галоген- C_{1-7} -алкил, циано- C_{1-7} -алкил, C_{1-7} -алкокси- C_{1-7} -алкил, $-NR_{12}R_{13}$, пирролидинил, фенил, необязательно замещенный галогеновым заместителем, оксетанил или пирозолил, необязательно замещенный C_{1-7} -алкильным заместителем;

R_{12} и R_{13} представляют собой C_{1-7} -алкил;

R_{18} и R_{19} независимо представляют собой водород или C_{1-7} -алкил;

R_{24} представляет собой водород или C_{1-7} -алкил;

D отсутствует;

или их фармацевтически приемлемая соль.

В еще одном подклассе указанного выше варианта осуществления находятся соединения, в которых

R_1 представляет собой водород, C_{1-7} -алкил, галоген, галоген- C_{1-7} -алкил или галоген- C_{1-7} -алкокси;

R_2 , R_5 и R_7 представляют собой водород;

R_3 представляет собой $-D-C(O)-NR_6R_7$, $-C(O)R_8$ или $-SO_2R_{11}$;

R_4 представляет собой водород или C_{1-7} -алкил;

R_6 представляет собой C_{1-7} -алкил;

R_8 представляет собой C_{1-7} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, галоген- C_{1-7} -алкил, C_{1-7} -алкилкарбонил, $-C_{1-7}$ -алкил- $O-C(O)-C_{1-7}$ -алкил, $-C_{1-7}$ -алкил- $SO_2(C_{1-7}$ -алкил), морфолинил или пирролидинил;

R_{11} представляет собой C_{1-7} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, циано- C_{1-7} -алкил, C_{1-7} -алкокси- C_{1-7} -алкил, $-NR_{12}R_{13}$, оксетанил или пирозолил, необязательно замещенный C_{1-7} -алкильным заместителем;

R_{12} и R_{13} представляют собой C_{1-7} -алкил;

R_{24} представляет собой водород или C_{1-7} -алкил;

D отсутствует;

или их фармацевтически приемлемая соль.

В еще одном подклассе указанного выше варианта осуществления находятся соединения, в которых

R_1 представляет собой водород, галоген, галоген- C_{1-7} -алкил или галоген- C_{1-7} -алкокси;

R_2 , R_4 , R_5 и R_7 представляют собой водород;

R_3 представляет собой $-D-C(O)-NR_6R_7$, $-C(O)R_8$ или $-SO_2R_{11}$;

R_6 , R_{12} и R_{13} представляют собой C_{1-7} -алкил;

R_8 представляет собой C_{1-7} -алкил или галоген- C_{1-7} -алкил;

R_{11} представляет собой C_{1-7} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{1-7} -алкокси- C_{1-7} -алкил, $-NR_{12}R_{13}$ или оксетанил;

R_{24} представляет собой водород;

D отсутствует;

или их фармацевтически приемлемая соль.

В одном подклассе находятся соединения, представленные формулой (IE), где

R_1 , R_2 , R_4 , R_5 и R_{24} представляют собой водород;

R_3 представляет собой водород, $-D-C(O)-NR_6R_7$, $-C(O)R_8$, $-SO_2R_{11}$, $-D-NR_9R_{10}$, $-S(O)(NR_{14})(R_{22})$, 4-6-членный гетероцикл, который необязательно замещен 1-2 оксозаместителями, или 4-6-членный гетероцикл- C_{1-7} алкил, необязательно замещенный 1-2 оксозаместителями;

R_6 , R_{11} и R_{22} представляют собой C_{1-7} алкил;

R_7 представляет собой водород или C_{1-7} алкил;

R_8 представляет собой C_{1-7} алкил, C_{1-7} алкокси или 4-6-членный гетероцикл;

R_9 представляет собой $-SO_2(C_{1-7}$ алкил);

R_{10} представляет собой водород, C_{1-7} алкил или C_{3-7} циклоалкил;

R_{14} представляет собой водород или $-SO_2R_{21}$;

R_{21} представляет собой 3-6-членный карбоцикл, необязательно замещенный 1-2 C_{1-7} алкилом;

D отсутствует или представляет собой C_{1-7} алкил;

при этом гетероциклическая группа в каждом случае имеет 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

или их фармацевтически приемлемая соль.

В еще одном подклассе указанного выше варианта осуществления находятся соединения, в которых

R_1 , R_2 , R_4 , R_5 и R_{24} представляют собой водород;

R_3 представляет собой $-D-C(O)-NR_6R_7$, $-C(O)R_8$, $-SO_2R_{11}$, $-D-NR_9R_{10}$, $-S(O)(NR_{14})(R_{22})$, 1,1-диоксидоизотиазолидинил или 1,1-диоксидоизотиазолидинил- C_{1-7} алкил;

R_6 , R_{11} и R_{22} представляют собой C_{1-7} алкил;

R_7 представляет собой C_{1-7} алкил;

R_8 представляет собой C_{1-7} алкил или азетидинил;

R_9 представляет собой $-SO_2(C_{1-7}$ алкил);

R_{10} представляет собой водород, C_{1-7} алкил или C_{3-7} циклоалкил;

R_{14} представляет собой $-SO_2R_{21}$;

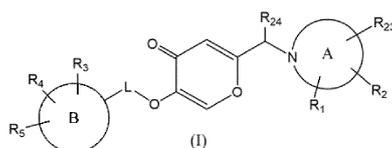
R_{21} представляет собой фенил, необязательно замещенный C_{1-7} алкильным заместителем;

D отсутствует или представляет собой C_{1-7} алкил;

или их фармацевтически приемлемая соль.

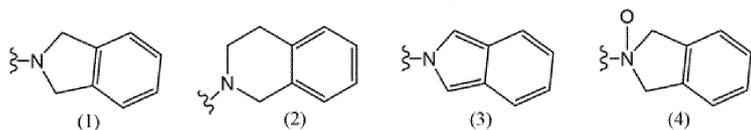
В соответствии с одним вариантом осуществления изобретение предлагает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) как определено в любом из указанных выше вариантов осуществления, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления настоящее изобретение предлагает способ лечения зависимых от стероидного рецептора, в частности андрогенного рецептора (AR), состояний и заболеваний, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I)



где кольцо B представляет собой 4-10-членное моноциклическое или бициклическое кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S;

кольцо A представляет собой любую из следующих групп:



L отсутствует, представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ или $-CH_2-CH_2-CH_2-$, или в случае, когда кольцо A представляет собой (1), L также может быть $-C(O)-CH_2-$;

R_1 представляет собой водород, C_{1-7} алкил, C_{1-7} алкокси, галоген, циано, нитро, галоген- C_{1-7} алкил, галоген- C_{1-7} алкокси или C_{1-7} алкилтио;

R_2 представляет собой водород, C_{1-7} алкил, галоген, гидрокси, галоген- C_{1-7} алкил, нитро, галоген- C_{1-7} алкокси или тиол;

или R_1 и R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированное 1,3-диоксольное кольцо;

R_3 представляет собой водород, галоген, нитро, циано, оксо, C_{1-7} алкил, C_{2-7} алкенил, C_{3-7} циклоалкил, гидрокси- C_{3-7} циклоалкил, C_{1-7} алкокси, гидрокси- C_{1-7} алкил, галоген- C_{1-7} алкил, циано- C_{1-7} алкил, C_{1-7} ал-

кокси- C_{1-7} алкил, C_{1-7} алкилтио, аминокарбонил- C_{2-7} алкенил, галоген- C_{1-7} алкилтио, C_{1-7} алкоксикарбонил- C_{1-7} алкил, C_{1-7} алкоксикарбонил- C_{2-7} алкенил, $=NSO_2R_{20}$, $-S(O)-C_{1-7}$ алкил, $-S(O)(NR_{14})(R_{22})$, $-S(NR_{15})(C_{1-7}$ алкил), $-C(S)NR_{18}R_{19}$, $-D-C(O)NR_6R_7$, $-C(O)R_8$, $-D-NR_9R_{10}$, $-SO_2R_{11}$, необязательно замещенный 3-10-членный карбоциклл, необязательно замещенный 3-10-членный карбоциклл- C_{1-7} алкил, необязательно замещенный 4-10-членный гетероциклл или необязательно замещенный 4-10-членный гетероциклл- C_{1-7} алкил;

R_4 представляет собой водород, галоген, гидрокси, C_{1-7} алкил, галоген- C_{1-7} алкил или оксо;

R_5 представляет собой водород, галоген или C_{1-7} алкил;

R_6 представляет собой водород, C_{1-7} алкил, C_{2-7} алкенил, C_{3-7} циклоалкил, гидрокси- C_{1-7} алкил, циано- C_{1-7} алкил, $-C_{1-7}$ алкил- $O-C(O)C_{1-7}$ алкил или необязательно замещенный 4-10-членный гетероциклл;

R_8 представляет собой водород, C_{1-7} алкил, C_{2-7} алкенил, C_{3-7} циклоалкил, C_{1-7} алкокси, галоген- C_{1-7} алкил, C_{1-7} алкокси- C_{1-7} алкил, C_{1-7} алкилкарбонил, C_{1-7} алкоксикарбонил, $-C_{1-7}$ алкил- $O-C(O)-C_{1-7}$ алкил, $-C_{1-7}$ алкил- $SO_2(C_{1-7}$ алкил), $-N=S(O)(C_{1-7}$ алкил)(C_{1-7} алкил) или необязательно замещенный 4-10-членный гетероциклл;

R_9 представляет собой водород, C_{1-7} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{1-7} алкилкарбонил, $-SO_2(C_{1-7}$ алкил) или $-SO_2(C_{3-7}$ циклоалкил);

R_{11} представляет собой C_{1-7} алкил, C_{2-7} алкенил, C_{3-7} циклоалкил, галоген- C_{1-7} алкил, циано- C_{1-7} алкил, C_{1-7} алкокси- C_{1-7} алкил, $-NR_{12}R_{13}$, необязательно замещенный 3-10-членный карбоциклл или необязательно замещенный 4-10-членный гетероциклл;

R_{12} представляет собой водород, C_{1-7} алкил, гидрокси- C_{1-7} алкил, циано- C_{1-7} алкил, C_{1-7} алкокси, C_{1-7} алкокси- C_{1-7} алкил или C_{1-7} алкилкарбонил;

R_7 , R_{10} , R_{13} , R_{18} и R_{19} независимо представляют собой водород, C_{1-7} алкил или C_{3-7} циклоалкил;

R_{14} представляет собой водород, C_{1-7} алкил, C_{1-7} алкилкарбонил или $-SO_2R_{21}$;

R_{15} представляет собой водород, C_{1-7} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{1-7} алкилкарбонил, $-SO_2R_{17}$;

R_{17} представляет собой C_{1-7} алкил или необязательно замещенный 3-10-членный карбоциклл;

R_{20} и R_{21} независимо представляют собой C_{1-7} алкил, C_{3-7} циклоалкил или необязательно замещенный 3-10-членный карбоциклл;

R_{22} представляет собой C_{1-7} алкил или C_{3-7} циклоалкил;

R_{23} представляет собой водород или оксо;

R_{24} представляет собой водород или C_{1-7} алкил;

D отсутствует, представляет собой C_{1-7} алкил или C_{2-7} алкенил;

при этом необязательное замещение в каждом случае выбрано из 1-3 заместителей, независимо выбранных из C_{1-7} алкила, галогена, гидрокси, C_{1-7} алкокси, C_{1-7} алкокси- C_{1-7} алкила, C_{1-7} алкоксикарбонила или оксо; и

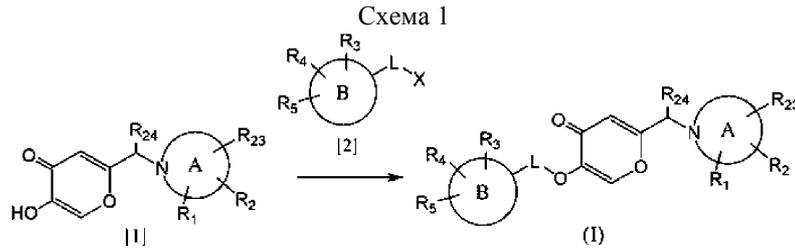
при этом гетероциклильная группа в каждом случае имеет 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

или его фармацевтически приемлемой соли.

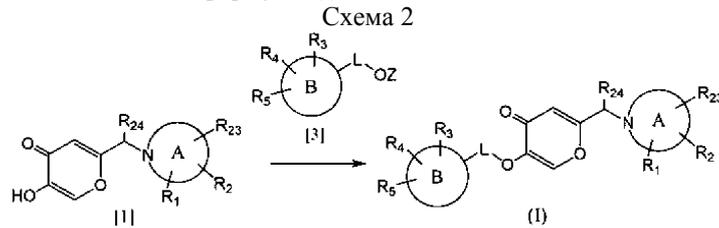
В соответствии с одним вариантом осуществления зависимое от стероидного рецептора заболевание или состояние представляет собой зависимое от андрогенного рецептора заболевание или состояние, включающее эндокринные раковые заболевания и такие заболевания, как например, рак предстательной железы или рак молочной железы, в частности кастрационно-резистентный рак предстательной железы (CRPC). В соответствии с одним вариантом осуществления изобретения подлежащий лечению CRPC является резистентным к лечению ингибитором CYP17A1. В соответствии с другим вариантом осуществления зависимое от андрогенного рецептора заболевание или состояние представляет собой эндокринный рак, который зависит от активации CYP11A1.

Соединения данного изобретения могут быть получены разнообразными методами синтеза, аналогично способам, известным в литературе, с использованием подходящих исходных материалов. Соединения формулы (I) могут быть получены, например, аналогично или в соответствии со следующими схемами реакций. Некоторые соединения, включенные в формулу (I), могут быть получены путем превращения функциональных групп других соединений формулы (I), полученных в соответствии со следующими схемами, посредством хорошо известных стадий реакции, таких как окисление, восстановление, гидролиз, ацилирование, алкилирование, амидирование, аминирование, сульфирование и другие. Следует отметить, что любые подходящие удаляемые группы, например, N-защитные группы, такие как трет-бутоксикарбонильная (t-BOC) группа или фенилсульфонильная группа, могут использоваться хорошо известным образом во время синтеза, чтобы улучшить селективность стадий реакции.

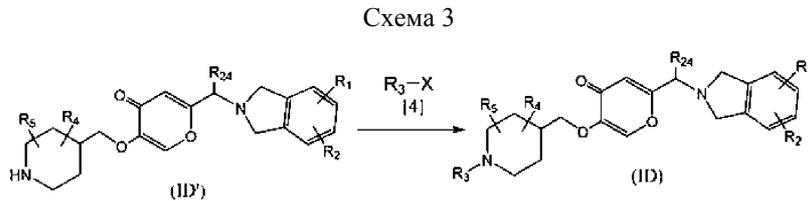
Соединения формулы (I) могут быть получены, например, согласно схеме 1, где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_{23} , R_{24} , L, A и B являются такими, как определено выше, и X представляет собой галоген. В способе схемы 1 производное [1] 5-гидрокси-4Н-пиран-4-она соединяется с производным [2] кольца B, где галоген выступает в качестве удаляемой группы в подходящем растворителе в присутствии основания при повышенной температуре, например, при использовании K_2CO_3 в DMF, K_2CO_3 в ДМСО, NaOH/KOH в MeOH/EtOH, NaH в DMF или K_2CO_3 в THF/1,4-диоксане, с образованием соединения формулы (I).



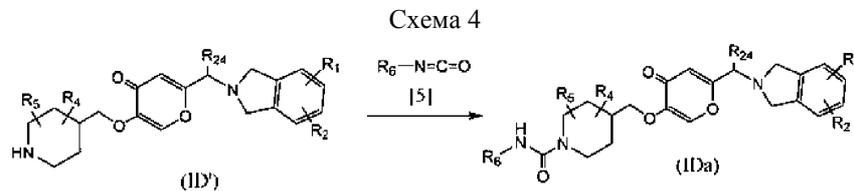
В качестве альтернативы, соединения формулы (I) могут быть получены согласно схеме 2, где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_{23} , R_{24} , L , A и B являются такими, как определено выше, и Z представляет собой мезильную или тозилную группу. В способе схемы 2 производное [1] 5-гидрокси-4Н-пиран-4-она соединяется с производным [3] кольца B , где мезилат или тозилат выступает в качестве удаляемой группы, в подходящем растворителе в присутствии основания при повышенной температуре, например, при использовании K_2CO_3 в DMF, K_2CO_3 в ДМСО, $NaOH/KOH$ в $MeOH/EtOH$, NaN в DMF или K_2CO_3 в THF/1,4-диоксане, с образованием соединения формулы (I).



Соединения формулы (ID), где R_3 связан с пиперидиновым кольцом через ацильную или сульфонильную группу, могут быть получены, например, согласно схеме 3, где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 и R_{24} являются такими, как определено выше, и X представляет собой галоген. В способе схемы 3 соединение формулы (ID') соединяется с галогенсодержащим соединением [4] в подходящем растворителе, таком как CH_2Cl_2 , в присутствии подходящего основания, такого как триэтиламин, с образованием соединения формулы (ID).

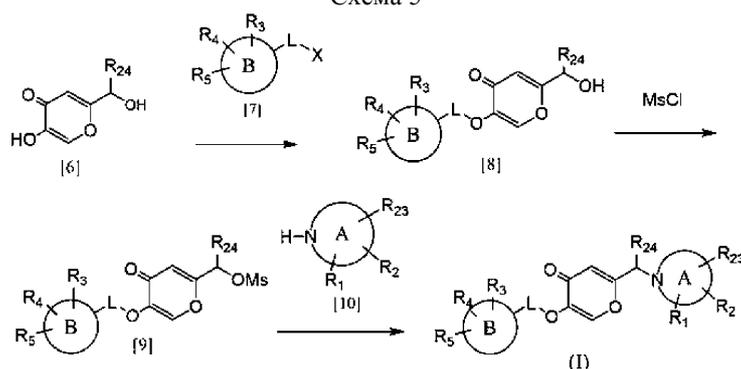


Соединения формулы (ID), где R_3 представляет собой $-C(O)-NHR_6$, могут быть получены, например, в соответствии со схемой 4, где R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_7 и R_{24} являются такими, как определено выше. В способе схемы 4 соединение формулы (ID') соединяется с изоцианатным соединением [5] в подходящем растворителе, таком как CH_2Cl_2 или DMF, в присутствии подходящего основания, такого как триэтиламин или DIPEA, с образованием соединения формулы (IDa). Соединения формулы (ID), где R_3 представляет собой $-C(S)NHR_{10}$, могут быть получены аналогичным образом, с использованием $R_{10}-N=C=S$ в качестве реагента.



Соединения формулы (I) также могут быть получены согласно схеме 5, где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_{23} , R_{24} , L , A и B являются такими, как определено выше, и X представляет собой галоген. В способе схемы 5 соединение формулы [6] соединяется с соединением формулы [7] в подходящем растворителе, таком как DMF, в присутствии основания, такого как K_2CO_3 , при повышенной температуре, с образованием соединения формулы [8]. Затем соединение формулы [8] можно подвергнуть реакции с метансульфонилхлоридом в подходящем растворителе, таком как DCM, при охлаждении в присутствии подходящего основания, такого как триэтиламин, с образованием соединения формулы [9]. Соединения формулы (I) могут быть получены путем сочетания соединения формулы [9] с соединением формулы [10] в подходящем растворителе, таком как ДМСО или DMF, в присутствии основания, такого как K_2CO_3 , при повышенной температуре.

Схема 5



Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют такое же значение, какое обычно понимается специалистом в области техники, к которой принадлежит данное изобретение. Для облегчения понимания настоящего изобретения в настоящем документе используются следующие определения.

Термин "субъект", используемый в настоящем документе, относится к людям и животным.

Термин "стероидный рецептор" относится к рецептору, который связывается и активируется стероидным гормоном. Примеры стероидных рецепторов включают, без ограничения, андрогенные, глюкокортикоидные и прогестероновые рецепторы.

Термин "эндокринный рак" относится частично или полностью к нерегулируемому росту одного или более клеточных компонентов эндокринной системы, включая, без ограничения, рак одного или более надпочечников.

Используемый здесь термин "галоген" или "галоген", сам по себе или как часть другой группы, относится к хлору, бром, фтору или йоду.

Используемый здесь термин " C_{1-7} алкил", сам по себе или как часть другой группы, относится к насыщенной углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, имеющей 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 атомов углерода. Типичные примеры C_{1-7} алкила включают, без ограничения, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил и н-гексил. Одним предпочтительным вариантом " C_{1-7} алкила" является C_{1-3} алкил. Термин " C_{1-3} алкил" относится к предпочтительному варианту " C_{1-7} алкила", имеющему 1, 2 или 3 атома углерода.

Используемый здесь термин " C_{2-7} алкенил", сам по себе или как часть другой группы, относится к алифатической углеводородной группе, имеющей 2, 3, 4, 5, 6 или 7 атомов углерода и содержащей одну или несколько двойных связей. Типичные примеры включают без ограничения этенил, пропенил и циклогексенил.

Используемый здесь термин " C_{3-7} циклоалкил", сам по себе или как часть другой группы, относится к насыщенной циклической углеводородной группе, содержащей 3, 4, 5, 6 или 7 атомов углерода. Типичные примеры циклоалкила включают, без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Используемый здесь термин " C_{3-7} циклоалкил- C_{1-7} алкил" относится к C_{3-7} циклоалкильной группе, как определено в данном документе, присоединенной к фрагменту родительской молекулы через C_{1-7} алкильную группу, как определено в данном документе.

Используемый здесь термин "гидрокси", сам по себе или как часть другой группы, относится к -ОН группе.

Используемый здесь термин "циано", сам по себе или как часть другой группы, относится к -CN группе.

Используемый здесь термин "карбоксо", сам по себе или как часть другой группы, относится к группе -COOH.

Используемый здесь термин "карбонил", сам по себе или как часть другой группы, относится к атому углерода, связанному двойной связью с атомом кислорода (C=O).

Используемый здесь термин "оксо", сам по себе или как часть другой группы, относится к атому кислорода, связанному с другим атомом двойной связью (=O).

Используемый здесь термин " C_{1-7} алкокси", сам по себе или как часть другой группы, относится к C_{1-7} алкилу, как определено в данном документе, присоединенному к фрагменту родительской молекулы через атом кислорода. Типичные примеры C_{1-7} алкокси включают, без ограничения ими, метокси, этокси, пропокси, бутокси, изобутокси, втор-бутокси и трет-бутокси.

Используемый здесь термин "гидрокси- C_{1-7} алкил" относится по меньшей мере к одной гидроксильной группе, как определено в данном документе, присоединенной к фрагменту родительской молекулы через C_{1-7} алкильную группу, как определено в данном документе. Типичные примеры гидрокси- C_{1-7} алкила включают, без ограничения, гидроксиметил, 2,2-дигидроксиэтил, 1-гидроксиэтил, 3-гидроксипропил, 1-гидроксипропил, 1-метил-1-гидроксиэтил и 1-метил-1-гидроксипропил.

Используемый здесь термин "галоген- C_{1-7} алкил" относится по меньшей мере к одному галогену, как определено в данном документе, присоединенному к фрагменту родительской молекулы через C_{1-7} алкильную группу, как определено в данном документе. Типичные примеры галоген- C_{1-7} алкила включают, без ограничения, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-хлорэтил и 3-бромпропил.

Используемый здесь термин "циано- C_{1-7} алкил" относится к цианогруппе, как определено в данном документе, присоединенной к фрагменту родительской молекулы через C_{1-7} алкильную группу, как определено в данном документе. Типичные примеры циано- C_{1-7} алкила включают, без ограничения, цианометил, 1-цианоэтил, 1-цианопропил и 2-цианопропил.

Используемый здесь термин "галоген- C_{1-7} алкокси" относится по меньшей мере к одному галогену, как определено в данном документе, присоединенному к фрагменту родительской молекулы через C_{1-7} алкоксигруппу, как определено в данном документе.

Используемый здесь термин "фенил- C_{1-7} алкил" относится по меньшей мере к одной фенильной группе, присоединенной к фрагменту родительской молекулы через C_{1-7} алкильную группу, как определено в данном документе.

Используемый здесь термин " C_{1-7} алкилкарбонил", сам по себе или как часть другой группы, относится к C_{1-7} алкильной группе, как определено в данном документе, присоединенной к фрагменту родительской молекулы через карбонильную группу, как определено в данном документе.

Используемый здесь термин " C_{1-7} алкокси- C_{1-7} алкил", сам по себе или как часть другой группы, относится по меньшей мере к одной C_{1-7} алкоксигруппе, как определено в данном документе, присоединенной к фрагменту родительской молекулы через C_{1-7} алкильную группу, как определено в данном документе.

Используемый здесь термин "гидрокси- C_{1-7} алкокси", сам по себе или как часть другой группы, относится по меньшей мере к одной гидроксигруппе, как определено в данном документе, присоединенной к фрагменту родительской молекулы через C_{1-7} алкоксигруппу, как определено в данном документе.

Используемый здесь термин "гидрокси- C_{1-7} алкокси- C_{1-7} алкил" относится к гидрокси- C_{1-7} алкоксигруппе, как определено в данном документе, присоединенной к фрагменту родительской молекулы через C_{1-7} алкильную группу, как определено в данном документе.

Используемый здесь термин "4-10-членный гетероцикл" относится к насыщенному, частично насыщенному или ароматическому кольцу с 4-10 атомами кольца, из которых 1-4 атома являются гетероатомами, выбранными из группы, состоящей из N, O и S. Одним из вариантов "4-10-членного гетероцикла" является "4-6-членный гетероцикл", который относится к насыщенному, частично насыщенному или ароматическому кольцу с 4-6 атомами кольца, из которых 1-4 атома являются гетероатомами, выбранными из группы, состоящей из N, O и S. Типичные примеры 4-10-членного гетероциклического кольца включают, без ограничения, оксетанильное, азетидинильное, пиразолильное, 1,2,4-триазол-1-ильное, 1,2,3-триазол-1-ильное, пиримидинильное, пиридинильное, пиперидинильное, тетразолильное, пиперазинильное, фуранильное, морфолинийное, пирролидинильное, тиазолильное, изоксазолильное, пирразинильное, тетрагидропиранильное, 1,2,4-оксадиазолильное, оксазолильное, имидазолильное, индольное и 4,5-дигидроимидазолильное кольца.

Используемый здесь термин "3-10-членный карбоцикл" относится к насыщенному, частично насыщенному или ароматическому кольцу с 3-10 атомами кольца, состоящими только из атомов углерода. Одним из вариантов "3-10-членного карбоцикла" является "3-6-членный карбоцикл", который относится к насыщенному, частично насыщенному или ароматическому кольцу с 3-6 атомами кольца, состоящими только из атомов углерода. Типичные примеры 3-10-членного карбоциклического кольца включают, без ограничения, фенильное, циклогексильное, циклогексенильное, циклопентильное, циклопентенильное и циклобутильное кольца.

Используемый здесь термин "4-10-членный гетероцикл- C_{1-7} алкил" относится к "4-10-членной гетероциклильной" группе, как определено в данном документе, присоединенной к фрагменту родительской молекулы через C_{1-7} алкильную группу, как определено в данном документе.

Используемый здесь термин "3-10-членный карбоцикл- C_{1-7} алкил" относится к "3-10-членной карбоциклильной" группе, как определено в данном документе, присоединенной к фрагменту родительской молекулы через C_{1-7} алкильную группу, как определено в данном документе.

Используемый здесь термин "замещенный" в связи с различными остатками относится, если не определено иное, к галогеновым заместителям, таким как фтор, хлор, бром, йод, или к C_{1-7} алкильным, C_{3-7} циклоалкильным, гидрокси, amino, нитро, циано, тиол- C_{1-7} алкильным, метилсульфонильным, C_{1-7} алкокси, галоген- C_{1-7} алкильным, гидрокси- C_{1-7} алкильным или amino- C_{1-7} алкильным заместителям. Предпочтительными являются галогеновые, C_{1-7} алкильные, гидрокси, amino, галоген- C_{1-7} алкильные, C_{1-7} алкокси и метилсульфонильные заместители. В одной группе предпочтительных заместителей находятся 1-2 заместителя, выбранные из C_{1-7} алкильных или галогеновых заместителей, в частности C_{1-3} алкильных или галогеновых заместителей, в частности, метильных, этильных, хлор-, фтор- или бромзаместителей.

"Замещенные" группы могут содержать 1-3, предпочтительно 1 или 2 приведенных выше заместителей, если не указано иное.

Оптически активные энантимеры или диастереомеры соединений формулы (I) можно получить,

например, разделением рацемического конечного продукта известными способами или с помощью использования подходящих оптически активных исходных материалов. Аналогичным образом, рацемические соединения формулы (I) можно получить при использовании рацемических исходных материалов.

Разделение рацемических соединений формулы (I) или их рацемического исходного материала можно осуществить, например, превращением рацемического соединения в смесь его диастереомерных солей взаимодействием с оптически активной кислотой и последующим разделением диастереомеров кристаллизацией. Типичные примеры указанных оптически активных кислот включают, без ограничения, D-винную кислоту и дибензоил-D-винную кислоту. В качестве альтернативы для разделения рацемической смеси можно использовать препаративную хиральную хроматографию.

Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в области фармацевтики. Неограничивающие примеры подходящих солей включают соли металлов, соли аммония, соли органического основания, соли неорганической кислоты, соли органической кислоты и соли основной или кислой аминокислоты. Неограничивающие примеры солей металлов включают соли щелочных металлов, такие как соль натрия и соль калия; соли щелочноземельных металлов, такие как соль кальция и соль магния. Неограничивающие примеры солей неорганических или органических кислот включают хлориды, бромиды, сульфаты, нитраты, фосфаты, сульфонаты, метансульфонаты, формиаты, тартраты, малеаты, цитраты, бензоаты, салицилаты, аскорбаты, ацетаты, оксалаты, фумараты, гемифумараты и сукцинаты. Фармацевтически приемлемые сложные эфиры, когда это применимо, могут быть получены известными способами с использованием фармацевтически приемлемых кислот, которые являются общепринятыми в области фармацевтических препаратов и сохраняют фармакологические свойства в свободной форме. Неограничивающие примеры таких сложных эфиров включают сложные эфиры алифатических или ароматических спиртов, например метиловые, этиловые, пропиловые, изопропиловые, бутиловые, изобутиловые, вторбутиловые, трет-бутиловые сложные эфиры. Сложные фосфатные эфиры и сложные карбонатные эфиры также находятся в пределах объема изобретения.

Определение формулы (I), приведенное выше, включает все возможные изотопы и изомеры, например, стереоизомеры, соединений, включая геометрические изомеры, например, Z- и E-изомеры (цис- и транс-изомеры), и оптические изомеры, например, диастереомеры и энантиомеры, и пролекарства на основе сложных эфиров, например, фосфатных сложных эфиров и карбонатных сложных эфиров.

Специалистам в данной области должно быть понятно, что соединения по настоящему изобретению могут содержать по меньшей мере один хиральный центр. Соответственно, соединения могут существовать в оптически активной или рацемической формах. Следует понимать, что формула (I) включает любую рацемическую или оптически активную форму, или их смеси. В одном из вариантов осуществления соединения являются чистыми (R)-изомерами. В другом варианте осуществления соединения являются чистыми (S)-изомерами. В еще одном варианте осуществления соединения представляют собой смесь (R)- и (S)- изомеров. В другом варианте осуществления соединения представляют собой рацемическую смесь, содержащую равные количества (R)- и (S)-изомеров. Соединения могут содержать два хиральных центра. В таком случае, согласно одному варианту осуществления, соединения представляют собой смесь диастереомеров. В соответствии с другим вариантом осуществления соединения данного изобретения представляют собой смесь энантиомеров. В соответствии с еще одним вариантом осуществления соединения являются чистыми энантиомерами. Индивидуальные изомеры можно получить с использованием соответствующих изомерных форм исходного материала, или их можно разделить после получения конечного соединения согласно общепринятым способам разделения. Для разделения оптических изомеров, например, энантиомеров или диастереомеров, из их смеси, можно использовать обычные способы разделения, например, фракционную кристаллизацию.

Настоящие соединения также могут существовать в виде таутомеров или их равновесных смесей, где протон соединения перемещается от одного атома к другому. Примеры таутомерии включают, без ограничения, амидо-имидо, кето-енол, фенол-кето, оксим-нитрозо, нитро-аци, имин-енамин, аннулярную таутомерию гетероциклических колец и тому подобное. Таутомерные формы предназначены для включения в соединения формулы (I), даже если изображена только одна таутомерная форма.

Примеры предпочтительных соединений одной группы формулы (I) включают

- метил-(Е)-3-(4-((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)фенил)акрилат (соединение 2);
- 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-(4-(пирролидин-1-илсульфонил)бензил)окси)-4Н-пиран-4-он (соединение 5);
- 4-((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)-N-метилбензолсульфонамид (соединение 8);
- 4-((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)-N,N-диметилбензолсульфонамид (соединение 10);
- 4-((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)-N-(2-метоксиэтил)бензолсульфонамид (соединение 11);
- N-(2-гидроксиэтил)-4-((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)-N-метилбензолсульфонамид (соединение 12);
- N-(2-гидроксиэтил)-4-((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)бензолсульфонамид (соединение 15);
- N-этил-N-(2-гидроксиэтил)-4-((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)бензолсульфонамид (соединение 21);
- 5-(4-(дифторметил)сульфонил)бензил)окси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 22);
- N-(2-цианоэтил)-4-((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)-N-метилбензолсульфонамид (соединение 23);
- 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-(1-(оксетан-3-илсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (соединение 36);
- 5-(4-(метилсульфонил)бензил)окси)-2-(5-(трифторметокси)изоиндолин-2-ил)метил)-4Н-пиран-4-он (соединение 37);
- 2-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метил)-5-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензил)окси)-4Н-пиран-4-он (соединение 44);
- 2-изоиндолин-2-илметил)-5-(4-(проп-1-ен-2-ил)бензил)окси)-4Н-пиран-4-он (соединение 47);

5- ((4- (2-гидроксипропан-2-ил) бензил) окси) -2- (изоиндолин-2-илметил) -4Н-пиран-4-он (соединение 49) ;

5- (циклогексилметокси) -2- (изоиндолин-2-илметил) -4Н-пиран-4-он (соединение 65) ;

5- ((1- (оксетан-3-илсульфонил) пиперидин-4-ил) метокси) -2- ((5- (трифторметил) изоиндолин-2-ил) метил) -4Н-пиран-4-он (соединение 69а) ;

N- ((4- (((6- (изоиндолин-2-илметил) -4-оксо-4Н-пиран-3-ил) окси) метил) фенил) сульфонил) -N-метилацетамид (соединение 70) ;

5- ((4- (циклобутансульфонимидоил) бензил) окси) -2- (изоиндолин-2-илметил) -4Н-пиран-4-он (соединение 71) ;

5- ((4- (циклопропилсульфонил) бензил) окси) -2- (изоиндолин-2-илметил) -4Н-пиран-4-он (соединение 72) ;

5- ((4- (изобутилсульфонил) бензил) окси) -2- (изоиндолин-2-илметил) -4Н-пиран-4-он (соединение 73) ;

5- ((4- (S-метилсульфинимидоил) бензил) окси) -2- ((5- (трифторметил) изоиндолин-2-ил) метил) -4Н-пиран-4-он (соединение 74) ;

4- ({ [6- (1, 3-дигидро-2Н-изоиндол-2-илметил) -4-оксо-4Н-пиран-3-ил] окси} метил) -N- [диметил (оксидо) - λ^6 -сульфанилиден] бензамид (соединение 83) ;

N- [диметил (оксидо) - λ^6 -сульфанилиден] -4- [({6- [(5-фтор-1, 3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил) метил] -4-оксо-4Н-пиран-3-ил} окси) метил] бензамид (соединение 84) ;

5- ((4- (S-метилсульфонимидоил) бензил) окси) -2- ((5- (трифторметил) изоиндолин-2-ил) метил) -4Н-пиран-4-он (соединение 89) ;

5- ((4- (S-метилсульфонимидоил) бензил) окси) -2- ((5- (трифторметокси) изоиндолин-2-ил) метил) -4Н-пиран-4-он (соединение 90) ;

2- (1- (изоиндолин-2-ил) этил) -5- ((4- (S-метилсульфонимидоил) бензил) окси) -4Н-пиран-4-он (соединение 91) ;

5- ((4- (N, S-диметилсульфонимидоил) бензил) окси) -2- (изоиндолин-2-илметил) -4Н-пиран-4-он (соединение 92) ;

N- { [4- ({ [6- (1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-илметил) -4-оксо-4Н-пиран-3-ил] окси) метил] фенил] (метил) -λ⁴-сульфанилиден} -4-метилбензолсульфонамид (соединение 93);

5- ((4- (азетидин-1-карбонил) -2-фторбензил) окси) -2- (изоиндолин-2-илметил) -4Н-пиран-4-он (соединение 95);

2- (изоиндолин-2-илметил) -5- ((4- (пропан-2-илсульфонимидоил) бензил) окси) -4Н-пиран-4-он (соединение 103);

5- ((5-фтор-1- (метилсульфонил) -1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил) метокси) -2- (изоиндолин-2-илметил) -4Н-пиран-4-он (соединение 104);

2- (изоиндолин-2-илметил) -5- ((4- (оксазол-2-ил) бензил) окси) -4Н-пиран-4-он (соединение 109);

5- ((4- (1-гидроксициклобутил) бензил) окси) -2- (изоиндолин-2-илметил) -4Н-пиран-4-он (соединение 111);

N- (4- (((6- (изоиндолин-2-илметил) -4-оксо-4Н-пиран-3-ил) окси) метил) бензил) метансульфонамид (соединение 113);

5- ((4- (3-гидроксиоксетан-3-ил) бензил) окси) -2- (изоиндолин-2-илметил) -4Н-пиран-4-он (соединение 114);

2- ((5-фторизоиндолин-2-ил) метил) -5- ((4- (3-гидроксиоксетан-3-ил) бензил) окси) -4Н-пиран-4-он (соединение 115);

5- ((4- (3-гидроксиоксетан-3-ил) бензил) окси) -2- ((5- (трифторметил) изоиндолин-2-ил) метил) -4Н-пиран-4-он (соединение 116);

2- (изоиндолин-2-илметил) -5- ((4- (пирролидин-1-карбонил) бензил) окси) -4Н-пиран-4-он (соединение 122);

5- ((4- (азетидин-1-карбонил) бензил) окси) -2- (изоиндолин-2-илметил) -4Н-пиран-4-он (соединение 129);

2- ((5-бромизоиндолин-2-ил) метил) -5- ((4- (пирролидин-1-карбонил) бензил) окси) -4Н-пиран-4-он (соединение 130);

N- (трет-бутил) -4- (((6- (изоиндолин-2-илметил) -4-оксо-4Н-пиран-3-ил) окси) метил) бензамид (соединение 131);

4- (((6-изоиндолин-2-илметил) -4-оксо-4Н-пиран-3-ил) окси) метил) -N,N-диизопропилбензамид (соединение 134);

4- (((6- ((5-хлоризоиндолин-2-ил) метил) -4-оксо-4Н-пиран-3-ил) окси) метил) -N,N-диметилбензамид (соединение 137);

4-((6-((5-метоксиизоиндолин-2-ил)метил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)-N,N-диметилбензамид (соединение 138);

N,N-диметил-4-((4-оксо-6-((5-(трифторметил)изоиндолин-2-ил)метил)-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)бензамид (соединение 139);

(Е)-3-(4-((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)фенил)-N,N-диметилакриламид (соединение 146);

5-((4-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)бензил)окси)-2-((5-метоксиизоиндолин-2-ил)метил)-4Н-пиран-4-он (соединение 162);

3,5-дифтор-4-((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)-N,N-диметилбензамид (соединение 172);

N-((4-((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)циклогексил)метил)метансульфонамид (соединение 173);

5-((4-((1,1-диоксидоизотиазолидин-2-ил)метил)циклогексил)метокси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 176);

5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-2-((5-(трифторметил)изоиндолин-2-ил)метил)-4Н-пиран-4-он (соединение 184);

2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (соединение 185);

2-((5-фторизоиндолин-2-ил)метил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (соединение 186);

5-((1-(циклопропилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 187);

5-((1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 188);

5-((1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-2-((5-фторизоиндолин-2-ил)метил)-4Н-пиран-4-он (соединение 189);

5-((1-(циклопропилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-2-((5-фторизоиндолин-2-ил)метил)-4Н-пиран-4-он (соединение 190);

5-((1-(этилсульфонил)-4-метилпиперидин-4-ил)метокси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 192);

2-(1-изоиндолин-2-ил)этил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (соединение 195);

- 2- (изоиндолин-2-илметил) -5- ((тетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил) метокси) -4Н-пиран-4-он (соединение 196) ;
- 5- ((1- (метилсульфонил) пиперидин-4-ил) метокси) -2- ((5- (трифторметокси) изоиндолин-2-ил) метил) -4Н-пиран-4-он (соединение 205) ;
- 2- ((5-метилизиндолин-2-ил) метил) -5- ((1- (метилсульфонил) пиперидин-4-ил) метокси) -4Н-пиран-4-он (соединение 211) ;
- 2- (изоиндолин-2-илметил) -5- (3- (1- (метилсульфонил) пиперидин-4-ил) пропокси) -4Н-пиран-4-он (соединение 213) ;
- 2- (изоиндолин-2-илметил) -5- ((1- (пирролидин-1-карбонил) пиперидин-4-ил) метокси) -4Н-пиран-4-он (соединение 215) ;
- 5- (((1r, 4r) -4- (1, 1-диоксидоизотиазолидин-2-ил) циклогексил) метокси) -2- (изоиндолин-2-илметил) -4Н-пиран-4-он (соединение 216) ;
- 4- (((6- (изоиндолин-2-илметил) -4-оксо-4Н-пиран-3-ил) окси) метил) -N, N-диметилциклогексан-1-карбоксамид (соединение 217) ;
- N-циклопропил-N- (4- ((6- (изоиндолин-2-илметил) -4-оксо-4Н-пиран-3-ил) окси) метил) циклогексил) метансульфонамид (соединение 219) ;
- 5- ((1-бутирилпиперидин-4-ил) метокси) -2- (изоиндолин-2-илметил) -4Н-пиран-4-он (соединение 221) ;
- 5- ((1- (2, 2-дифторпропаноил) пиперидин-4-ил) метокси) -2- (изоиндолин-2-илметил) -4Н-пиран-4-он (соединение 222) ;
- 2- ((5-фторизоиндолин-2-ил) метил) -5- ((1-пропионилпиперидин-4-ил) метокси) -4Н-пиран-4-он (соединение 224) ;
- 4- (((6- (изоиндолин-2-илметил) -4-оксо-4Н-пиран-3-ил) окси) метил) -N, N-диметилпиперидин-1-сульфонамид (соединение 225) ;
- 5- ((1- (циклопропанкарбонил) пиперидин-4-ил) метокси) -2- (изоиндолин-2-илметил) -4Н-пиран-4-он (соединение 226) ;
- 4- (((6- (изоиндолин-2-илметил) -4-оксо-4Н-пиран-3-ил) окси) метил) -N-изопропилпиперидин-1-карбоксамид (соединение 229) ;

4-((6-(5-фторизоиндолин-2-ил)метил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)-N,N-диметилпиперидин-1-сульфонамид (соединение 230);

2-(изоиндолин-2-илметил)-5-(1-(морфолин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (соединение 232);

5-(4-(азетидин-1-карбонил)циклогексил)метокси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 234);

2-(изоиндолин-2-илметил)-5-(1-(2-(метилсульфонил)ацетил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (соединение 238);

5-((1r,4r)-4-ацетилциклогексил)метокси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 244);

5-(1-пропионилпиперидин-4-ил)метокси)-2-(5-(трифторметил)изоиндолин-2-ил)метил)-4Н-пиран-4-он (соединение 244a);

2-(5-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4-оксо-4Н-пиран-2-ил)метил)изоиндолин-5-карбонитрил (соединение 245a);

1-(4-((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-4-метилпентан-1,2-дион (соединение 249);

2-(изоиндолин-2-илметил)-5-(1-пивалоилпиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (соединение 251);

2-(4-((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)сульфонил)ацетонитрил (соединение 254);

2-(изоиндолин-2-илметил)-5-(1-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (соединение 255);

2-(4-((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтилацетат (соединение 257);

2-(изоиндолин-2-илметил)-5-(1-пропионилпиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (соединение 261);

2-(изоиндолин-2-илметил)-5-(1-(2-метоксиэтил)сульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (соединение 262);

5- ((1-(изобутилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 271);

5- ((1-изобутирилпиперидин-4-ил)метокси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 272);

4- ((6-((5-бромизоиндолин-2-ил)метил)-4-оксо-4Н-пиран-3-илокси)метил)бензонитрил (соединение 278);

5- ((4-(S-метилсульфонимидоил)бензил)окси)-2-((5-(трифторметил)изоиндолин-2-ил)метил)-4Н-пиран-4-он (соединение 285);

5- ((4-(R-метилсульфонимидоил)бензил)окси)-2-((5-(трифторметил)изоиндолин-2-ил)метил)-4Н-пиран-4-он (соединение 286);

и их таутомеры и фармацевтически приемлемые соли.

Примеры предпочтительных соединений другой группы формулы (I) включают

2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((4-(метилсульфонил)бензил)окси)-4Н-пиран-4-он (соединение 1);

N,N-диэтил-4-(((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)бензолсульфонамид (соединение 4);

2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((4-(морфолиносульфонил)бензил)окси)-4Н-пиран-4-он (соединение 6);

2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((4-(пиперидин-1-илсульфонил)бензил)окси)-4Н-пиран-4-он (соединение 7);

5-((4-(азетидин-1-илсульфонил)бензил)окси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 9);

4-(((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)-N-(2-метоксиэтил)-N-метилбензолсульфонамид (соединение 20);

5-((4-(этилсульфонил)бензил)окси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 24);

2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((4-(изопропилсульфонил)бензил)окси)-4Н-пиран-4-он (соединение 25);

2-((5,6-дифторизоиндолин-2-ил)метил)-5-((4-(метилсульфонил)бензил)окси)-4Н-пиран-4-он (соединение 26);

2- (изоиндолин-2-илметил) -5- ((4- (2-метоксиэтил) сульфонил) бензил) окси) -4Н-пиран-4-он (соединение 28) ;

2- ((5-фторизоиндолин-2-ил) метил) -5- ((4- (2-метоксиэтил) сульфонил) бензил) окси) -4Н-пиран-4-он (соединение 29) ;

5- ((1- ((5-хлортиофен-3-ил) сульфонил) азетидин-3-ил) метокси) -2- (изоиндолин-2-илметил) -4Н-пиран-4-он (соединение 30) ;

5- ((4-ацетилбензил) окси) -2- (изоиндолин-2-илметил) -4Н-пиран-4-он (соединение 31) ;

5- ((2-фтор-4- (метилсульфонил) бензил) окси) -2- (изоиндолин-2-илметил) -4Н-пиран-4-он (соединение 34) ;

5- ((4- (4-бром-1Н-пиразол-1-ил) бензил) окси) -2- (изоиндолин-2-илметил) -4Н-пиран-4-он (соединение 39) ;

2- ((3, 4-дигидроизохинолин-2 (1Н) -ил) метил) -5- ((4- (2-гидрокси-2-метилпропил) бензил) окси) -4Н-пиран-4-он (соединение 46) ;

4- (((6- ((6-метокси-3, 4-дигидроизохинолин-2 (1Н) -ил) метил) -4-оксо-4Н-пиран-3-ил) окси) метил) бензонитрил (соединение 53) ;

3-фтор-4- (((6- (изоиндолин-2-илметил) -4-оксо-4Н-пиран-3-ил) окси) метил) бензамид (соединение 56) ;

3-фтор-4- (((6- (изоиндолин-2-илметил) -4-оксо-4Н-пиран-3-ил) окси) метил) -N, N-диметилбензамид (соединение 61) ;

2- ((5-фторизоиндолин-2-ил) метил) -5- ((4- (метилсульфонил) бензил) окси) -4Н-пиран-4-он (соединение 63) ;

2- ((5-хлоризоиндолин-2-ил) метил) -5- ((4- (метилсульфонил) бензил) окси) -4Н-пиран-4-он (соединение 64) ;

2- (изоиндолин-2-илметил) -5- ((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) метокси) -4Н-пиран-4-он (соединение 67) ;

5- ((4- (метилсульфонил) бензил) окси) -2- ((5-нитроизоиндолин-2-ил) метил) -4Н-пиран-4-он (соединение 68) ;

N- (2- (4- ((6- (изоиндолин-2-илметил) -4-оксо-4Н-пиран-3-ил) окси) метил) фенил) пропан-2-ил) ацетамид (соединение 69) ;

2- (изоиндолин-2-илметил) -5- ((4- (метилсульфинил) бензил) окси) -4Н-пиран-4-он (соединение 81) ;

- 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-(4-(метилтио)бензил)окси)-4Н-пиран-4-он (соединение 82);
- 4-((6-(5,6-дифторизоиндолин-2-ил)метил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)-N,N-диметилбензамид (соединение 82a);
- 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-(4-(S-метилсульфинимидоил)бензил)окси)-4Н-пиран-4-он (соединение 85);
- 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-(4-(S-метилсульфонимидоил)бензил)окси)-4Н-пиран-4-он (соединение 86);
- 2-(5-фторизоиндолин-2-ил)метил)-5-(4-(S-метилсульфонимидоил)бензил)окси)-4Н-пиран-4-он (соединение 88);
- N-{[4-({[6-(1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил]окси}метил)фенил](метил)оксидо-λ⁶-сульфанилиден} (соединение 94);
- 5-(4-(N-этил-S-метилсульфонимидоил)бензил)окси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 97);
- 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-(1-(метилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (соединение 98);
- 5-(1-(этилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)метокси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 99);
- 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-(1-(изопропилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (соединение 100);
- 5-(4-(этилсульфонимидоил)бензил)окси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 101);
- 5-(4-(этилсульфонимидоил)бензил)окси)-2-(5-фторизоиндолин-2-ил)метил)-4Н-пиран-4-он (соединение 102);
- 5-(4-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)бензил)окси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 107);
- 5-(4-(1Н-пиразол-1-ил)бензил)окси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 108);
- 4-((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)-N,N-диметилбензамид (соединение 120);
- 2-(3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)метил)-5-(4-метоксибензил)окси)-4Н-пиран-4-он (соединение 121);

4-((6-(6-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метил)-4-оксо-4H-пиран-3-ил)окси)метил)-N,N-диметилбензамид (соединение 124);

N,N-диэтил-4-((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4H-пиран-3-ил)окси)метил)бензамид (соединение 126);

4-((6-(5-фторизоиндолин-2-ил)метил)-4-оксо-4H-пиран-3-ил)окси)метил)-N,N-диметилбензамид (соединение 127);

2-(изоиндолин-2-илметил)-5-(4-(пиперидин-1-карбонил)бензил)окси)-4H-пиран-4-он (соединение 128);

N-(трет-бутил)-4-((6-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метил)-4-оксо-4H-пиран-3-ил)окси)метил)бензамид (соединение 135);

2-(4-((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4H-пиран-3-ил)окси)метил)фенил)-N,N-диметилацетамид (соединение 136);

4-((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4H-пиран-3-ил)окси)метил)-N-изопропилбензамид (соединение 140);

N-гексил-4-((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4H-пиран-3-ил)окси)метил)бензамид (соединение 142);

2-(4-((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4H-пиран-3-ил)окси)метил)бензамидо)-2-метилпропилацетат (соединение 143);

N-(2-гидроксиэтил)-4-((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4H-пиран-3-ил)окси)метил)-N-метилбензамид (соединение 147);

5-(4-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)бензил)окси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4H-пиран-4-он (соединение 158);

5-(4-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)бензил)окси)-2-(5-фторизоиндолин-2-ил)метил)-4H-пиран-4-он (соединение 161);

2-(5-хлоризоиндолин-2-ил)метил)-5-(4-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)бензил)окси)-4H-пиран-4-он (соединение 163);

5-([1,1'-бифенил]-4-илметокси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4H-пиран-4-он (соединение 164);

2-(изоиндолин-2-илметил)-5-(4-(пиридин-2-ил)бензил)окси)-4H-пиран-4-он (соединение 165);

5-(4-(этилсульфонимидоил)бензил)окси)-2-(5-нитроизоиндолин-2-ил)метил)-4H-пиран-4-он (соединение 168);

N-бутил-4-((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4H-пиран-3-ил)окси)метил)бензамид (соединение 169);

2,6-дифтор-4-((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)-N,N-диметилбензамид (соединение 174);

2-(изоиндолин-2-илметил)-5-(((1R,5S)-8-(метилсульфонил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (соединение 177);

5-((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)изоиндолин-1-он (соединение 180);

4-((6-((5-фторизоиндолин-2-ил)метил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (соединение 181);

2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((4-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (соединение 191);

N-(4-((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)-1-оксидотетрагидро-2Н-тиопиран-1-илиден)-4-метилбензолсульфонамид (соединение 194);

2-(изоиндолин-2-илметил)-5-(2-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)этокси)-4Н-пиран-4-он (соединение 198);

(R)-трет-бутил-3-((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат (соединение 199);

(S)-трет-бутил-3-((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат (соединение 200);

5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-2-((5-(метилтио)изоиндолин-2-ил)метил)-4Н-пиран-4-он (соединение 208);

2-((5,7-дигидро-6Н-[1,3]диоксоло[4,5-f]изоиндол-6-ил)метил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (соединение 209);

2-((5,6-дифторизоиндолин-2-ил)метил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (соединение 210);

2-(изоиндолин-2-илметил)-5-(3-(пиридин-4-ил)пропокси)-4Н-пиран-4-он (соединение 214);

N-(4-((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)циклогексил)-N-метилметансульфонамид (соединение 218);

2- (изоиндолин-2-илметил) -5- ((4- (метилсульфонил) циклогексил) метокси) -4Н-пиран-4-он (соединение 220) ;

5- ((1- (2, 2-дифторпропаноил) пиперидин-4-ил) метокси) -2- ((5- фторизоиндолин-2-ил) метил) -4Н-пиран-4-он (соединение 223) ;

4- (((6- (изоиндолин-2-илметил) -4-оксо-4Н-пиран-3-ил) окси) метил) -N-метилциклогексанкарбоксамид (соединение 227) ;

4- (((6- (изоиндолин-2-илметил) -4-оксо-4Н-пиран-3-ил) окси) метил) -N-метилпиперидин-1-карбоксамид (соединение 228) ;

5- ((1- (азетидин-1-карбонил) пиперидин-4-ил) метокси) -2- (изоиндолин-2-илметил) -4Н-пиран-4-он (соединение 231) ;

2- (изоиндолин-2-илметил) -5- ((4- (оксетан-3-илсульфонил) бензил) окси) -4Н-пиран-4-он (соединение 233) ;

5- ((4-фтор-1- (метилсульфонил) пиперидин-4-ил) метокси) -2- (изоиндолин-2-илметил) -4Н-пиран-4-он (соединение 235) ;

5- ((4-фтор-1- (изопропилсульфонил) пиперидин-4-ил) метокси) -2- (изоиндолин-2-илметил) -4Н-пиран-4-он (соединение 236) ;

5- ((4-фтор-1- (метилсульфонил) пиперидин-4-ил) метокси) -2- ((5- фторизоиндолин-2-ил) метил) -4Н-пиран-4-он (соединение 237) ;

N- { [4- ({ [6- (1, 3-дигидро-2Н-изоиндол-2-илметил) -4-оксо-4Н-пиран-3-ил] окси } метил) циклогексил] (метил) оксидо- λ^6 -сульфанилиден} -4-метилбензолсульфонамид (соединение 239) ;

2- ((5-хлоризоиндолин-2-ил) метил) -5- ((1- (метилсульфонил) пиперидин-4-ил) метокси) -4Н-пиран-4-он (соединение 241) ;

N-циклопропил-4- (((6- (изоиндолин-2-илметил) -4-оксо-4Н-пиран-3-ил) окси) метил) пиперидин-1-карбоксамид (соединение 247) ;

N- (трет-бутил) -4- (((6- (изоиндолин-2-илметил) -4-оксо-4Н-пиран-3-ил) окси) метил) пиперидин-1-карбоксамид (соединение 248) ;

4- (((6- (изоиндолин-2-илметил) -4-оксо-4Н-пиран-3-ил) окси) метил) -N-метилпиперидин-1-карботиоамид (соединение 250) ;

5- ((1-ацетилпиперидин-4-ил) метокси) -2- (изоиндолин-2-илметил) -4Н-пиран-4-он (соединение 252) ;

5- ((1- ((4-фторфенил) сульфони) пиперидин-4-ил) метокси) -2- (изоиндолин-2-илметил) -4Н-пиран-4-он (соединение 256) ;

5- ((1-акрилоилпиперидин-4-ил) метокси) -2- (изоиндолин-2-илметил) -4Н-пиран-4-он (соединение 258) ;

5- ((1- (фуран-2-карбонил) пиперидин-4-ил) метокси) -2- (изоиндолин-2-илметил) -4Н-пиран-4-он (соединение 260) ;

2- (изоиндолин-2-илметил) -5- ((1- (пирролидин-1-илсульфонил) пиперидин-4-ил) метокси) -4Н-пиран-4-он (соединение 267) ;

5- ((1- (азетидин-1-илсульфонил) пиперидин-4-ил) метокси) -2- (изоиндолин-2-илметил) -4Н-пиран-4-он (соединение 268) ;

этил-2- (4- ((6- (изоиндолин-2-илметил) -4-оксо-4Н-пиран-3-ил) окси) метил) пиперидин-1-ил) -2-оксоацетат (соединение 269) ;

2- (изоиндолин-2-илметил) -5- ((1- (изопропилсульфонил) пиперидин-4-ил) метокси) -4Н-пиран-4-он (соединение 270) ;

2- (изоиндолин-2-илметил) -5- ((1- (2, 2, 2-трифторацетил) пиперидин-4-ил) метокси) -4Н-пиран-4-он (соединение 273) ;

цис-N- (3- ((6- (изоиндолин-2-илметил) -4-оксо-4Н-пиран-3-ил) окси) метил) циклопентил) метансульфонамид (соединение 276) ;

2- ((5-метилизоиндолин-2-ил) метил) -5- ((4- (метилсульфонил) бензил) окси) -4Н-пиран-4-он (соединение 279) ;

5- ((4- (метилсульфонил) бензил) окси) -2- ((5- (метилтио) изоиндолин-2-ил) метил) -4Н-пиран-4-он (соединение 280) ;

N- (1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил) -4- ((6- (изоиндолин-2-илметил) -4-оксо-4Н-пиран-3-ил) окси) метил) бензамид (соединение 283) ;

4- ((6- (изоиндолин-2-илметил) -4-оксо-4Н-пиран-3-ил) окси) метил) пиперидин-1-карбальдегид (соединение 284) ;

5- ((1- (метилсульфонил) -1, 2, 3, 4-тетрагидропиперидин-4-ил) метокси) -2- ((5- (трифторметил) изоиндолин-2-ил) метил) -4Н-пиран-4-он (соединение 291) ;

и их таутомеры и фармацевтически приемлемые соли.

Примеры предпочтительных соединений еще одной группы формулы (I) включают:

2- (изоиндолин-2-илметил) -5- ((4- ((трифторметил) тио) бензил) окси) -4Н-пиран-4-он (соединение 3) ;

- 4- ((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)бензолсульфонамид (соединение 13);
- 2- ((3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)метил)-5-((4-(метилсульфонил)бензил)окси)-4Н-пиран-4-он (соединение 14);
- 5-((2-хлор-4-(метилсульфонил)бензил)окси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 16);
- 5-((3-фтор-4-(метилсульфонил)бензил)окси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 17);
- 5-((2-хлор-4-(метилсульфонил)бензил)окси)-2-((3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)метил)-4Н-пиран-4-он (соединение 18);
- 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((4-(метилсульфонил)-2-(трифторметил)бензил)окси)-4Н-пиран-4-он (соединение 19);
- 2-((4-фторизоиндолин-2-ил)метил)-5-((4-(метилсульфонил)бензил)окси)-4Н-пиран-4-он (соединение 27);
- 4-((6-((4-фторизоиндолин-2-ил)метил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)-N,N-диметилбензамид (соединение 32);
- 2-((4-фторизоиндолин-2-ил)метил)-5-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензил)окси)-4Н-пиран-4-он (соединение 33);
- 5-((1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)метокси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 35);
- 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((4-нитробензил)окси)-4Н-пиран-4-он (соединение 38);
- этил-1-(4-((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат (соединение 40);
- 4-((6-((3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)метил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)бензонитрил (соединение 41);
- 2-((3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)метил)-5-((4-метилбензил)окси)-4Н-пиран-4-он (соединение 42);
- 4-((6-((3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)метил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)бензамид (соединение 43);
- 4-((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)бензонитрил (соединение 45);
- 4-((6-((3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)метил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)-N-метилбензамид (соединение 48);
- 3-((6-((3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)метил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)бензонитрил (соединение 50);

- 4-((6-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метил)-4-оксо-4H-пиран-3-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрил (соединение 51);
- 5-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензил)окси)-2-(6-метокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метил)-4H-пиран-4-он (соединение 52);
- 4-((6-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метил)-4-оксо-4H-пиран-3-ил)окси)метил)-3-фторбензамид (соединение 55);
- 4-((6-(изоиндолин-2-ил)метил)-4-оксо-4H-пиран-3-ил)окси)метил)бензамид (соединение 57);
- 5-((4-бромбензил)окси)-2-(изоиндолин-2-ил)метил)-4H-пиран-4-он (соединение 58);
- 5-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензил)окси)-2-(1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метил)-4H-пиран-4-он (соединение 59);
- метил-4-((6-(изоиндолин-2-ил)метил)-4-оксо-4H-пиран-3-ил)окси)метил)бензоат (соединение 60);
- 4-((6-(изоиндолин-2-ил)метил)-4-оксо-4H-пиран-3-ил)окси)метил)-N-метилбензамид (соединение 62);
- 2-((5,7-дигидро-6H-[1,3]диоксоло[4,5-f]изоиндол-6-ил)метил)-5-(4-(метилсульфонил)бензил)окси)-4H-пиран-4-он (соединение 66);
- 2-(изоиндолин-2-ил)метил)-5-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)-4H-пиран-4-он (соединение 75);
- 2-(изоиндолин-2-ил)метил)-5-(6-метоксипиридин-3-ил)метокси)-4H-пиран-4-он (соединение 76);
- N,N-диметил-4-((6-(1-метилизоиндолин-2-ил)метил)-4-оксо-4H-пиран-3-ил)окси)метил)бензамид (соединение 77);
- 4-((6-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метил)-4-оксо-4H-пиран-3-ил)окси)метил)-2-фтор-N,N-диметилбензамид (соединение 78);
- 2-фтор-4-((6-(изоиндолин-2-ил)метил)-4-оксо-4H-пиран-3-ил)окси)метил)-N-метилбензамид (соединение 79);
- 4-((6-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метил)-4-оксо-4H-пиран-3-ил)окси)метил)-2-фтор-N-метилбензамид (соединение 80);
- 2-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метил)-5-(4-(S-метилсульфонимидоил)бензил)окси)-4H-пиран-4-он (соединение 87);

- 4-((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)-N-(2-оксотетрагидротиофен-3-ил)бензамид (соединение 96);
- 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((3-нитробензил)окси)-4Н-пиран-4-он (соединение 105);
- 5-((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)-2-метилизиндолин-1-он (соединение 106);
- 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((2-метоксипиридин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (соединение 110);
- 4-(2-((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)этил)-N,N-диметилбензамид (соединение 112);
- 2-((3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)метил)-5-((4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)бензил)окси)-4Н-пиран-4-он (соединение 117);
- 2-хлор-4-((6-((3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)метил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)бензонитрил (соединение 118);
- 4-((6-((3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)метил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)-N,N-диметилбензамид (соединение 119);
- 5-((4-(гидрокси)метил)бензил)окси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 123);
- 2-((1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)метил)-5-((4-(пирролидин-1-карбонил)бензил)окси)-4Н-пиран-4-он (соединение 125);
- (S)-N,N-диметил-4-((6-((1-метилизиндолин-2-ил)метил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)бензамид (соединение 132);
- (R)-N,N-диметил-4-((6-((1-метилизиндолин-2-ил)метил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)бензамид (соединение 133);
- 4-((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)-N-(проп-2-ин-1-ил)бензамид (соединение 141);
- 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((4-винилбензил)окси)-4Н-пиран-4-он (соединение 144);
- N-(4-гидроксибутил)-4-((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)бензамид (соединение 145);
- (E)-3-(4-((6-((3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)метил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)фенил)-N-метилакриламид (соединение 148);

2-((3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метил)-5-((4-(3-гидроксиперидин-1-карбонил)бензил)окси)-4Н-пиран-4-он (соединение 149);

5-((4-(азетидин-1-карбонил)бензил)окси)-2-((5-фторизоиндолин-2-ил)метил)-4Н-пиран-4-он (соединение 150);

N-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)-4-(((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)бензамид (соединение 151);

5-((4-(4-гидроксиперидин-1-карбонил)бензил)окси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 152);

5-(2-(4-бензилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтокси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 153);

5-(2-(4-(4-хлорфенил)пиперазин-1-ил)-2-оксоэтокси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 154);

5-(2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-2-оксоэтокси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 155);

2-(изоиндолин-2-илметил)-5-(2-оксо-2-(4-(фенилсульфонил)пиперазин-1-ил)этокси)-4Н-пиран-4-он (соединение 156);

2-(изоиндолин-2-илметил)-5-(2-оксо-2-(4-тозилпиперазин-1-ил)этокси)-4Н-пиран-4-он (соединение 157);

2-(изоиндолин-2-илметил)-5-(2-(4-(3-(метоксиметил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-оксоэтокси)-4Н-пиран-4-он (соединение 159);

5-((4-(3-гидроксиперидин-1-карбонил)бензил)окси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 160);

2-((3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метил)-5-((4-(этилсульфонимидоил)бензил)окси)-4Н-пиран-4-он (соединение 166);

6-(((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)-N,N-диметилникотинамид (соединение 170);

2-фтор-4-(((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)бензамид (соединение 171);

метил-(1r,4r)-4-(((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)циклогексан-1-карбоксилат (соединение 178);

- 2-((3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4H-пиран-4-он (соединение 179);
- трет-бутил-3-(((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4H-пиран-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат (соединение 182);
- 3-(((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4H-пиран-3-ил)окси)метил)-N,N-диметилпирролидин-1-карбоксамид (соединение 183);
- 5-((3-гидрокси-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4H-пиран-4-он (соединение 193);
- трет-бутил-4-(2-((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4H-пиран-3-ил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилат (соединение 197);
- (S)-трет-бутил-3-(((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4H-пиран-3-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат (соединение 201);
- (R)-трет-бутил-3-(((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4H-пиран-3-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат (соединение 202);
- трет-бутил-4-((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4H-пиран-3-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (соединение 203);
- 5-(2-(1-ацетилпиперидин-4-ил)этокси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4H-пиран-4-он (соединение 206);
- 5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-2-((5-нитроизоиндолин-2-ил)метил)-4H-пиран-4-он (соединение 207);
- 2-((1,1-диметилизоиндолин-2-ил)метил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4H-пиран-4-он (соединение 212);
- 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((4-(S-метилсульфонимидоил)циклогексил)метокси)-4H-пиран-4-он (соединение 240);
- 5-((1-имино-1-оксидоhexahydro-1-λ⁶-тиопиран-4-ил)метокси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4H-пиран-4-он (соединение 242);
- N-(4-(((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4H-пиран-3-ил)окси)метил)-1-оксидотетрагидро-2H-1λ⁶-тиопиран-1-илиден)ацетамид (соединение 243);
- 2-((4,5-дифторизоиндолин-2-ил)метил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4H-пиран-4-он (соединение 245);

2-изоиндолин-2-илметил)-5-(1-(2,2,2-трифторэтил)сульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (соединение 253);

5-(3-аминобензил)окси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 263);

4/5-((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)-N,N-диметил-1Н-1,2,3-триазол-1-карбоксамид (соединение 264);

4/5-((6-(3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)метил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)-N,N-диметил-1Н-1,2,3-триазол-1-карбоксамид (соединение 265);

цис-N-(4-((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)циклопент-2-ен-1-ил)циклопропансульфонамид (соединение 274);

цис-N-(4-((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)циклопент-2-ен-1-ил)-3-метилбутанамид (соединение 275);

(R)-2-(изоиндолин-2-илметил)-5-(1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (соединение 277);

2-(4-хлоризоиндолин-2-ил)метил)-5-(4-(метилсульфонил)бензил)окси)-4Н-пиран-4-он (соединение 281);

N-(3-гидроксипропил)-4-((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)бензамид (соединение 282);

5-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-2-(5-(трифторметил)-2Н-изоиндол-2-ил)метил)-4Н-пиран-4-он (соединение 287);

2-(5-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4-оксо-4Н-пиран-2-ил)метил)изоиндолин-2-оксид (соединение 289);

2-(5-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4-оксо-4Н-пиран-2-ил)метил)-5-(трифторметил)изоиндолин-2-оксид (соединение 290);

и их таутомеры и фармацевтически приемлемые соли.

Примеры соединений в одной особенно предпочтительной группе соединений формулы (I) включают

- N-этил-N-(2-гидроксиэтил)-4-((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)бензолсульфонамид (соединение 21);
- 5-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензил)окси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 49);
- 4-({[6-(1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил]окси}метил)-N-[диметил(оксидо)-λ⁶-сульфанилиден]бензамид (соединение 83);
- 5-(4-(S-метилсульфонимидоил)бензил)окси)-2-(5-(трифторметокси)изоиндолин-2-ил)метил)-4Н-пиран-4-он (соединение 90);
- 2-(1-(изоиндолин-2-ил)этил)-5-(4-(S-метилсульфонимидоил)бензил)окси)-4Н-пиран-4-он (соединение 91);
- 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-(4-(пирролидин-1-карбонил)бензил)окси)-4Н-пиран-4-он (соединение 122);
- 5-(4-(1,1-диоксидоизотиазолидин-2-ил)метил)циклогексил)метокси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 176);
- 5-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-2-(5-(трифторметил)изоиндолин-2-ил)метил)-4Н-пиран-4-он (соединение 184);
- 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (соединение 185);
- 5-(1-(циклопропилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 187);
- 5-(1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 188);
- 5-(1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-2-(5-фторизоиндолин-2-ил)метил)-4Н-пиран-4-он (соединение 189);
- 2-(1-изоиндолин-2-ил)этил)-5-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (соединение 195);
- 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-(3-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)пропокси)-4Н-пиран-4-он (соединение 213);
- 5-((1r,4r)-4-(1,1-диоксидоизотиазолидин-2-ил)циклогексил)метокси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 216);

4-((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)-N,N-диметилциклогексан-1-карбоксамид (соединение 217);

4-((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)-N,N-диметилпиперидин-1-сульфонамид (соединение 225);

5-((1r,4r)-4-ацетилциклогексил)метокси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 244);

5-((1-пропионилпиперидин-4-ил)метокси)-2-((5-(трифторметил)изоиндолин-2-ил)метил)-4Н-пиран-4-он (соединение 244a);

2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-пропионилпиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (соединение 261);

4-((6-((5-бромизоиндолин-2-ил)метил)-4-оксо-4Н-пиран-3-илокси)метил)бензонитрил (соединение 278);

и их таутомеры и фармацевтически приемлемые соли.

Соединения по изобретению можно вводить пациенту в терапевтически эффективных количествах, которые колеблются обычно примерно от 1 мг до примерно 2000 мг, более типично от примерно 10 мг до примерно 1500 мг в сутки в зависимости от возраста, пола, массы тела, этнической группы, состояния пациента, подлежащего лечению состояния, пути введения и используемого активного ингредиента. Соединения по изобретению могут быть приготовлены в виде лекарственных форм с использованием принципов, известных в данной области техники. Соединение можно вводить пациенту как таковое или в комбинации с подходящими фармацевтическими эксципиентами в виде таблеток, гранул, капсул, суппозиторий, эмульсий, суспензий или растворов. Выбор подходящих ингредиентов для композиции является обычной практикой для специалистов в данной области. Также можно использовать подходящие носители, растворители, гелеобразующие ингредиенты, диспергирующие ингредиенты, антиоксиданты, красители, подсластители, смачивающие соединения и другие ингредиенты, обычно используемые в данной области. Композиции, содержащие активное соединение, могут вводиться энтерально или парентерально, причем пероральный путь является предпочтительным способом введения. Содержание активного соединения в композиции составляет от примерно 0,5 до 100%, предпочтительно от примерно 0,5% до примерно 20% от общей массы композиции.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить субъекту в качестве единственного активного ингредиента или в комбинации с одним или более другими активными ингредиентами для лечения конкретного заболевания.

При лечении зависимого от стероидного рецептора заболевания или состояния, такого как эндокринный рак и заболевания, включающие рак предстательной железы и рак молочной железы, комбинация лекарственных средств и/или других способов лечения (например, радиационной терапии) часто является предпочтительной. Второй (или третий) вводимый агент может иметь такой же или иной механизм действия, чем основной терапевтический агент.

Соответственно, соединение по изобретению можно вводить в сочетании с другими противораковыми средствами, пригодными для лечения раковых заболеваний, таких как рак предстательной железы или рак молочной железы. Например, соединение по изобретению может быть упаковано вместе с инструкциями о том, что это соединение следует использовать в сочетании с другими противораковыми агентами и средствами для лечения рака. Настоящее изобретение также включает комбинации соединения по изобретению и одного или нескольких дополнительных агентов в форме набора, например, когда они упакованы вместе или помещены в отдельные упаковки, которые должны продаваться вместе в виде набора, или когда они упакованы для составления смеси.

В соответствии с одним вариантом осуществления изобретения терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) вводится совместно с глюкокортикоидом и/или минералокортикоидом и, необязательно, с одним или несколькими противораковыми агентами.

Примеры подходящих глюкокортикоидов включают, без ограничения, гидрокортизон, преднизон, преднизолон, метилпреднизолон и дексаметазон. Примеры подходящих минералокортикоидов включают, без ограничения, флудрокортизон, дезоксикортикостерон, 11-дезоксикортизон и дезоксикортикостеронацетат.

Необязательные другие противораковые агенты, которые могут быть введены в дополнение к соединению формулы (I), включают без ограничения нестероидные антагонисты андрогенных рецепторов (например, энзалутамид, апалутамид и даролутамид);

ингибиторы стероидогенеза (например, ингибиторы CYP17A1, такие как абиратерона ацетат и севитеронел);

химиотерапевтические агенты (например, доцетаксел и паклитаксел);

антиэстрогены (например, тамоксифен и фулвестрант);

эпигенетические модуляторы (например, ингибиторы BET и ингибиторы HDAC);

ингибиторы mTOR (например, эверолимус);

ингибиторы АКТ (например, AZ5363);

радиофармацевтические препараты (например, альфарадин);

аналоги GnRH/LHRH (такие как лейпрорелин);

ингибиторы PI3K (например, иделалисиб) и

ингибиторы CDK4/6 (например, рибоциклиб).

Согласно одному варианту осуществления изобретения терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) вводится нуждающемуся в этом субъекту в дополнение к терапевтически эффективному количеству одного или более противораковых агентов, выбранных из группы, включающей:

нестероидные антагонисты андрогенных рецепторов (например, энзалутамид, апалутамид и даролутамид);

ингибиторы стероидогенеза (например, ингибиторы CYP17A1, такие как абиратерона ацетат и севитеронел);

химиотерапевтические агенты (например, доцетаксел и паклитаксел);

антиэстрогены (например, тамоксифен и фулвестрант);

эпигенетические модуляторы (например, ингибиторы BET и ингибиторы HDAC);

ингибиторы mTOR (например, эверолимус);

ингибиторы АКТ (например, AZ5363);

радиофармацевтические препараты (например, альфарадин);

аналоги GnRH/LHRH (такие как лейпрорелин);

ингибиторы PI3K (например, иделалисиб) и

ингибиторы CDK4/6 (например, рибоциклиб).

Согласно одному варианту осуществления изобретения терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) вводится нуждающемуся в этом субъекту в дополнение к терапевтически эффективному количеству ингибитора стероидогенеза (например, ингибитора CYP17A1). Примеры подходящих ингибиторов CYP17A1 включают без ограничения абиратерона ацетат и севитеронел.

Согласно другому варианту осуществления изобретения терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) вводится нуждающемуся в этом субъекту в дополнение к терапевтически эффективному количеству нестероидного антагониста андрогенного рецептора. Примеры подходящих нестероидных антагонистов андрогенных рецепторов (AR) включают, без ограничения, энзалутамид, апалутамид и даролутамид.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, содержащей соединение формулы (I) и по меньшей мере один дополнительный активный ингредиент, выбранный из группы, включающей

глюкокортикоид,

минералокортикоид,

ингибитор стероидогенеза (например, ингибитор CYP17A1),

нестероидный антагонист андрогенного рецептора,

химиотерапевтические агенты (например, доцетаксел и паклитаксел),

антиэстрогены (например, тамоксифен и фулвестрант),

эпигенетические модуляторы (например, ингибиторы BET и ингибиторы HDAC),

ингибиторы mTOR (например, эверолимус);

ингибиторы АКТ (например, AZ5363);

радиофармацевтические препараты (например, альфарадин);

аналоги GnRH/LHRH (такие как лейпрорелин);

ингибиторы PI3K (например, иделалисиб) и

ингибиторы CDK4/6 (например, рибоциклиб)

для одновременного, раздельного или последовательного введения.

Другие вышеупомянутые терапевтические агенты, когда их применяют в комбинации с соединением по изобретению, могут быть использованы, например, в количествах, указанных в настольном справочнике врача (Physicians' Desk Reference, PDR) или иным образом определенных специалистом в данной области.

Соединения данного изобретения могут быть получены разнообразными методами синтеза, аналогично способам, известным в литературе, с использованием подходящих исходных материалов. Настоящее изобретение будет объяснено более подробно с помощью следующих экспериментов и примеров. Эксперименты и примеры предназначены только для иллюстративных целей и не ограничивают объем изобретения, определенный в формуле изобретения.

Примеры

Промежуточное соединение 1. Метил-4-((2-метоксиэтил)тио)бензоат



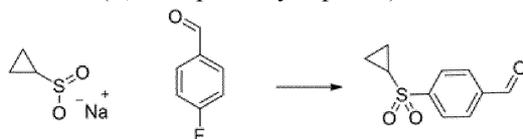
К раствору метил-4-меркаптобензоата (2 г, 10,98 ммоль) в MeOH (35 мл) добавляли K_2CO_3 (2,27 г, 16,48 ммоль), после чего добавляли 1-бром-2-метоксиэтан (1,54 г, 16,48 ммоль) при КТ. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой, сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2,19 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. 1H -ЯМР (400 МГц; $CDCl_3$): δ 7,95 (д, 2H), 7,33 (д, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,64 (т, 2H), 3,37 (с, 3H), 3,18 (т, 2H).

Промежуточное соединение 2. Метил-4-((2-метоксиэтил)сульфонил)бензоат



К раствору метил-4-((2-метоксиэтил)тио)бензоата (2,19 г, 9,15 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли m-CPBA (~70% по данным анализа, 7,89 г, 32,1 ммоль) при 0°C, после чего перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили 10% водным раствором NaOH и экстрагировали DCM. Органический слой промывали водой, сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,86 г указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. 1H -ЯМР (400 МГц; $CDCl_3$): δ 8,22 (д, 2H), 8,02 (д, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,75 (т, 2H), 3,42 (т, 2H), 3,20 (т, 3H).

Промежуточное соединение 3. 4-(Циклопропилсульфонил)бензальдегид



К раствору 4-фторбензальдегида (0,09 мл, 0,8 ммоль) в DMSO (5 мл) добавляли натриевую соль циклопропансульфиновой кислоты (0,13 г, 1,0 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 140°C в течение 1 ч. К смеси добавляли воду и продукт экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой, сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 0,15 г указанного в заголовке соединения. ЖХМС: m/z 211,1 $[M+H]^+$.

Следующие промежуточные соединения получали в соответствии с методикой, описанной для промежуточного соединения 3, из исходного материала, указанного в таблице.

№	Структура	ЖХМС	Исходный материал
4		ЖХМС: m/z 227,2 ($M+H$) ⁺ .	натриевая соль изобутилсульфиновой кислоты
5		ЖХМС: m/z 199,2 ($M+H$) ⁺	натриевая соль метансульфиновой кислоты

Промежуточное соединение 6. Метил-4-(диметилкарбамоил)циклогексан-1-карбоксилат

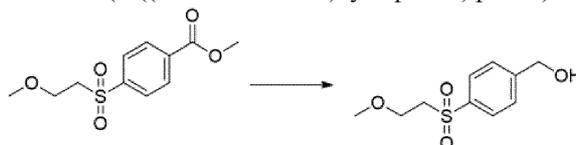


К раствору 4-(метоксикарбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты (2,0 г, 10,7 ммоль) в DCM (25 мл) добавляли DMF (1 каплю) и оксалилхлорид (2,32 мл, 26,8 ммоль) при 0°C, после чего перемешивали при КТ в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растворяли в DCM (25 мл) и охлаждали до 0°C. К вышеуказанному раствору добавляли диметиламин (30 мл), после чего перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения. МС: m/z 213 $[M+H]^+$.

Следующие промежуточные соединения получали в соответствии с методикой, описанной для промежуточного соединения 6, из исходного материала, указанного в таблице.

№	Структура	ЖХМС	Исходный материал
7		ЖХМС: m/z 200,1 [M+H] ⁺	4- (метоксикарбонил) циклогексан -1-карбоновая кислота и метиламин
8		ЖХМС: m/z 226,1 [M+H] ⁺	4- (метоксикарбонил) циклогексан -1-карбоновая кислота и азетидин

Промежуточное соединение 9. (4-((2-Метоксиэтил)сульфонил)фенил)метанол



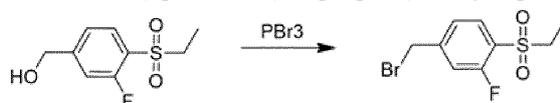
К раствору метил-4-((2-метоксиэтил)сульфонил)бензоата (1,86 г, 6,84 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли NaBH₄ (1,3 г, 34,24 ммоль) при 0°C, после чего перемешивали при КТ в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой, сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,18 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. ¹H-ЯМР (400 МГц; CDCl₃): δ 8,91 (д, 2H), 8,55 (д, 2H), 5,0 (т, 1H), 4,82 (с, 2H), 3,74 (т, 2H), 3,38 (т, 2H), 3,24 (с, 3H).

Следующие промежуточные соединения получали в соответствии с методикой, описанной для промежуточного соединения 9, из исходного материала, указанного в таблице.

№	Структура	ЖХМС	Исходный материал
10		ЖХМС: m/z 201 [M+H] ⁺	4- (этилсульфонил) бензальдегид
11		ЖХМС: m/z 215 [M+H] ⁺	4- (изопропилсульфонил) бензальдегид
12		ЖХМС: m/z 205,0 (M+H) ⁺	3-фтор-4- (метилсульфонил) бензальдегид
13		ЖХМС: m/z 205,2 (M+H) ⁺	2-фтор-4- (метилсульфонил) бензальдегид
14		ЖХМС: m/z 213,2 (M+H) ⁺	4- (циклопропилсульфонил) бензальдегид

15		ЖХМС: m/z 229,2 (M+H) ⁺	4- (изобутилсульфонил) бензальдегид
16		ЖХМС: m/z 201,2 (M+H) ⁺	3-метил-4- (метилсульфонил) бензальдегид
17		ЖХМС: m/z 234,3 (M+H) ⁺	(1r, 4r)-метил-4- (1,1- диоксиоизотиазолиди н-2- ил) циклогексанкарбок силат
18		ЖХМС: m/z 222,3 (M+H) ⁺	(1r, 4r)-метил-4- (N- метилметилсульфонами до) циклогексанкарбок силат
19		ЖХМС: m/z 248,3 (M+H) ⁺	этил-4- (N- циклопропилметилсуль фонамидо) циклогексан карбоксилат
20		ЖХМС: m/z 173 (M+H) ⁺	этил-1- (метилкарбамоил) пипе ридин-4-карбоксилат
21		МС: m/z 213	4- пиперидинкарбоновая кислота, 1- (пирролидинилкарбони л) сложный этиловый эфир
22		МС: m/z 171	метил-4- (метилкарбамоил) цикл огексан-1- карбоксилат
23		МС: m/z 185	метил-4- (диметилкарбамоил) ци клогексан-1- карбоксилат
24		МС: m/z 197	метил-4- (азетидин-1- карбонил) циклогексан -1-карбоксилат
25		МС: m/z 212,2	метил-4- (пирролидин- 1- карбонил) циклогексан -1-карбоксилат

Промежуточное соединение 26. 4-(Бромметил)-2-фтор-1-(этилсульфонил)бензол



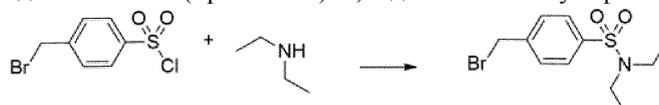
К раствору (3-фтор-4-(этилсульфонил)фенил)метанола (3,90 г, 19,11 ммоль) в сухом DCM (50 мл) добавляли PBr₃ (3,63 мл, 38,23 ммоль) при 0°C, после чего перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили холодной водой, нейтрализовали водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали DCM. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением 1,72 г указанного в заголовке соединения в виде белого твердого ве-

щества. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц; DMCO-d_6): δ 7,84-7,88 (т, 1H), 7,62-7,65 (д, 1H), 7,53-7,55 (д, 1H), 4,77 (с, 2H), 3,32 (с, 3H). МС: m/z 268 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Следующие промежуточные соединения получали в соответствии с методикой, описанной для промежуточного соединения 26, из исходного материала, указанного в таблице.

№	Структура	ЖХМС	Исходный материал
27		ЖХМС: m/z 268,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$	3-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)метанол
28		ЖХМС: m/z 268,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$	(2-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)метанол
29		ЖХМС: m/z 226,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$	4-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-тиопиран-1,1-диоксид
30		ЖХМС: m/z 293 $[\text{M}+\text{H}]^+$	(4-(2-метоксиэтил)сульфонил)фенил)метанол

Промежуточное соединение 31. 4-(Бромметил)-N,N-диэтилбензолсульфонамид

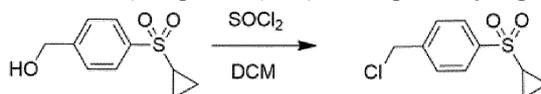


К раствору диэтиламина (0,05 г, 0,74 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C добавляли 4-(бромметил)бензолсульфонилхлорид (0,2 г, 0,74 ммоль) и TEA (0,1 мл, 0,74 ммоль) при КТ, после чего перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали DCM. Органический слой промывали водой, сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Нечистый продукт очищали колоночной хроматографией с получением 0,10 г указанного в заголовке соединения. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMCO-d_6) δ ч/млн 1,04 (т, $J=7,12$ Гц, 6H) 3,16 (кв, $J=7,11$ Гц, 4H) 4,77 (с, 2H) 7,57-7,68 (м, 2H) 7,78 (д, $J=8,60$ Гц, 2H).

Следующие промежуточные соединения получали в соответствии с методикой, описанной для промежуточного соединения 31, из исходного материала, указанного в таблице.

№	Структура	ЖХМС	Исходный материал
32		ЖХМС: m/z 320,1 $(\text{M}+\text{H})^+$	2-(метиламино)этанол
33		ЖХМС: m/z 322,3 $(\text{M}+\text{H})^+$	N-(2-метоксиэтил)метиламин
34		ЖХМС: m/z 323,5 $(\text{M}+\text{H})^+$	2-(этиламино)этанол

Промежуточное соединение 35. 1-(Хлорметил)-4-(циклопропилсульфонил)бензол

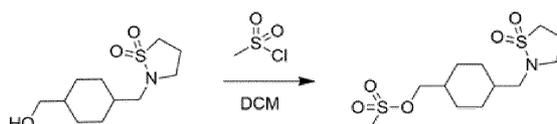


К раствору 4-(циклопропилсульфонил)фенил)метанола (0,18 г, 0,848 ммоль) в DCM (5,0 мл) и DMF (0,1 мл) добавляли SOCl_2 (1,0 мл, 1,5 ммоль) по каплям при 0°C, после чего нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Добавляли воду и реакционную смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали водой и насыщенным раствором NaHCO_3 . После сушки Na_2SO_4 растворитель выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией с получением 0,17 г указанного в заголовке соединения. ЖХМС: m/z 213,2 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Следующие промежуточные соединения получали в соответствии с методикой, описанной для промежуточного соединения 35, из исходного материала, указанного в таблице.

№	Структура	ЖХМС	Исходный материал
36		ЖХМС: m/z 247,2 (M+H) ⁺	(4-(изобутилсульфонил) фенил) метанол
37		ЖХМС: m/z 219,2 (M+H) ⁺	(3-метил-4-(метилсульфонил) фенил) метанол

Промежуточное соединение 38. (4-((1,1-Диоксидоизотиазолидин-2-ил)метил)циклогексил)метилметансульфонат

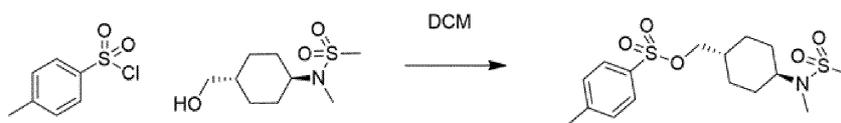


К раствору 2-((4-(гидроксиметил)циклогексил)метил)изотиазолидин-1,1-диоксида (1,6 г, 6,47 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C добавляли Et₃N (3,0 мл, 19,0 ммоль), DMAP (0,07 г, 0,6 ммоль), затем MsCl (1,4 мл, 17,5 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч, гасили водой и экстрагировали DCM. Органический слой промывали водой, сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС: m/z 326,2 (M+H)⁺

Следующие промежуточные соединения получали в соответствии с методикой, описанной для промежуточного соединения 38, из исходного материала, указанного в таблице.

№	Структура	ЖХМС	Исходный материал
39		ЖХМС: m/z 300,4 (M+H) ⁺	4-(аминометил) циклогексанметанол
40		ЖХМС: m/z 292,1 (M+H) ⁺	2-((1R,4R)-4-(гидроксиметил) циклогексил) метил изотиазолидин-1,1-диоксид
41		ЖХМС: m/z 298,2 (M+H) ⁺	(1R,3r,5S)-8-(азабичкло[3.2.1]октан-3-ил)метанолгидрохлорид

Промежуточное соединение 42. ((1r,4r)-4-(N-Метилметилсульфонамидо)циклогексил)метил-4-метилбензолсульфонат

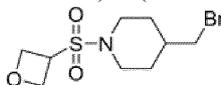


К раствору N-(4-(гидроксиметил)циклогексил)-N-метилметансульфонамида (0,302 г, 1,365 ммоль) в пиридине (3 мл) при 0°C добавляли TsCl (0,31 г, 1,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч, затем гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали DCM. Органический слой промывали водой, сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС: m/z 375,5 (M+H)⁺.

Следующие промежуточные соединения получали в соответствии с методикой, описанной для промежуточного соединения 42, из исходного материала, указанного в таблице.

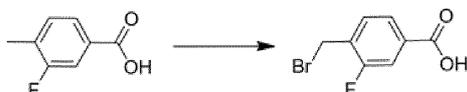
го в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц; DMSO-d_6): δ 3,70 (с, 1H), 3,50 (д, 2H), 3,25 (д, 2H), 2,84-2,93 (м, 2H), 1,86-1,97 (м, 3H), 1,36-1,46 (м, 2H).

Промежуточное соединение 55. 4-(Бромметил)-1-(оксетан-3-илсульфонил)пиперидин



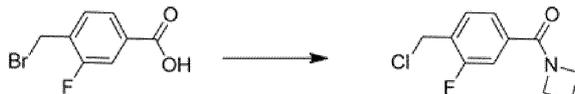
К раствору 4-(бромметил)пиперидингидробромида (4,16 г, 16 ммоль) в DCM (200 мл) добавляли Et_3N (3,23 мл, 44 ммоль) и оксетан-3-сульфонилхлорид (2,3 г, 14 ммоль), после чего перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали DCM. Органический слой сушили безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 30% EtOAc в гексане в качестве элюента, с получением 0,780 г указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц; DMSO): δ 4,76-4,80 (м, 1H), 4,67-4,74 (м, 3H), 3,6 (д, 2H), 3,46 (д, 2H), 2,75 (т, 1H), 1,72-1,81 (м, 3H), 1,08-1,23 (м, 2H).

Промежуточное соединение 56. 4-(Бромметил)-3-фторбензойная кислота



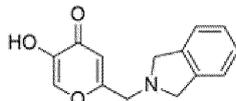
К раствору 3-фтор-4-метилбензойной кислоты (5,0 г, 34,67 ммоль) в бензоле (50 мл) добавляли бензоилпероксид (0,8 г, 3,46 ммоль) и NBS (6,0 г, 34,6 ммоль), после чего нагревали при 85°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, осажденное твердое вещество отфильтровывали, промывали водой, затем гексаном и после этого сушили с получением 4,6 г указанного в заголовке соединения. ^1H -ЯМР (400 МГц; CDCl_3): δ 7,8 (д, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,51 (т, 1H), 1,79 (с, 2H). MS: m/z 231 $[\text{M-H}]^+$.

Промежуточное соединение 57. Азетидин-1-ил(4-(хлорметил)-3-фторфенил)метанон



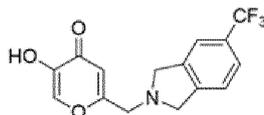
К раствору 4-(бромметил)-3-фторбензойной кислоты (4,5 г, 19,4 ммоль) в DCM (60 мл) при 0°C добавляли азетидингидрохлорид (2,17 г, 23,3 ммоль), DIPEA (17 мл, 97,4 ммоль) и T_3P (17,5 мл, 58,4 ммоль) при КТ, после чего перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали DCM. Органический слой промывали водой, сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 30% EtOAc в гексане в качестве элюента, с получением 1,2 г указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц; CDCl_3): δ 7,49-7,35 (м, 4H), 4,64 (с, 2H), 4,29-4,24 (м, 4H), 2,09 (м, 2H). MS: m/z 228 $[\text{M+H}]^+$.

Промежуточное соединение 58. 5-Гидрокси-2-(изоиндолин-2-илметил)-4H-пиран-4-он



К перемешиваемому раствору 2-(хлорметил)-5-гидрокси-4H-пиран-4-она (2,0 г, 12,5 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляли DIPEA (3,22 мл, 25,0 ммоль) и изоиндолин (1,78 г, 25,0 ммоль) при КТ. Когда реакция завершалась, осажденное твердое вещество фильтровали и промывали EtOAc. Указанное в заголовке соединение собирали в виде твердого вещества бледно-коричневого цвета (1,1 г). ЖХМС: m/z 244,1 $[\text{M+H}]^+$.

Промежуточное соединение 59. 5-Гидрокси-2-((5-(трифторметил)изоиндолин-2-ил)метил)-4H-пиран-4-он

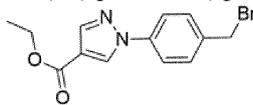


К перемешиваемому раствору 2-(аминометил)-5-гидрокси-4H-пиран-4-она (5,6 г, 17,0 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) добавляли 1,2-бис(бромметил)-4-(трифторметил)бензол (2,4 г, 17,0 ммоль) и DIPEA (23,78 мл, 136,2 ммоль) при КТ. Реакционную смесь нагревали до 90°C до завершения реакции. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток перемешивали в EtOAc. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенное соединение дополнительно очищали полупрепаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (0,85 г). ЖХМС: m/z 312,1 $[\text{M+H}]^+$.

Промежуточное соединение 60. 2-((5-Фторизоиндолин-2-ил)метил)-5-гидрокси-4H-пиран-4-он

слои сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения (0,569 г, выход неочищенного продукта). Этот материал использовали как есть на следующей стадии. ЖХМС: m/z 315,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Промежуточное соединение 64. Этил-1-(4-(бромметил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксилат



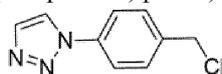
а) Этил-1-(*p*-толил)-1H-пиразол-4-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получали из 4-йодотолуола (0,436 г, 2,0 ммоль), моногидрата ацетата меди (II) (0,02 г, 0,1 ммоль), 4-этоксикарбонилпиразола (0,392 г, 2,80 ммоль) и Cs_2CO_3 (1,30 г, 4 ммоль) в DMF (5 мл), как описано на стадии (а) для промежуточного соединения 66. Указанное в заголовке соединение очищали колоночной хроматографией (0,11 г). ЖХМС: m/z 231,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

б) Этил-1-(4-(бромметил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксилат.

В круглодонную колбу загружали этил-1-(*p*-толил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (0,11 г, 0,48 ммоль), ацетонитрил (4 мл), *N*-бромсукцинимид (0,102 г, 0,57 ммоль) и 2,2'-азобис(2-метилпропионитрил) (0,016 г, 0,1 ммоль). Раствор нагревали с обратным холодильником до завершения реакции (ЖХМС). Реакцию гасили насыщенным NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои сушили Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (0,12 г). ЖХМС: m/z 309,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Промежуточное соединение 65. 1-(4-(Хлорметил)фенил)-1H-1,2,3-триазол



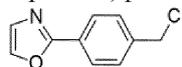
а) (4-(1H-1,2,3-Триазол-1-ил)фенил)метанол.

Во флакон загружали *p*-йодбензиловый спирт (0,234 г, 1 ммоль), ДМСО (4 мл), *L*-пролин (0,023 г, 0,200 ммоль), йодид меди (I) (0,019 г, 0,100 ммоль), *L*-аскорбат натрия (0,040 г, 0,200 ммоль), азид натрия (0,098 г, 1,500 ммоль), триметилсилацетилен (0,285 мл, 2,000 ммоль), H_2O (0,5 мл) и карбонат калия (0,207 г, 1,500 ммоль). Газообразный азот пропускали через раствор и смесь нагревали до 80°C. По окончании реакции (ЖХМС) добавляли 10% аммиачный раствор, затем EtOAc . Водный слой экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои промывали водой, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали досуха. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (0,055 г). ЖХМС: m/z 176,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

б) 1-(4-(Хлорметил)фенил)-1H-1,2,3-триазол.

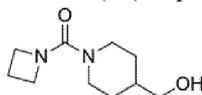
Высушенную в сушильном шкафу круглодонную колбу загружали (4-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)метанолом (0,11 г, 0,628 ммоль) и CH_2Cl_2 (3 мл). При 0°C добавляли каплю DMF (~0,05 мл), а затем SOCl_2 (0,069 мл, 0,94 ммоль). Раствор выдерживали при 0°C в течение 10 мин, после чего давали нагреться до КТ. После завершения реакции (ЖХМС), растворитель выпаривали под вакуумом. Остаток растворяли в насыщенном NaHCO_3 и EtOAc . Водный слой экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (0,049 г). ЖХМС: m/z 194,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Промежуточное соединение 66. 2-(4-(Хлорметил)фенил)оксазол



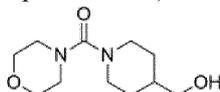
Указанное в заголовке соединение получали из (4-(оксазол-2-ил)фенил)метанола (0,13 г, 0,74 ммоль), SOCl_2 (0,081 мл, 1,11 ммоль) и капли DMF (~0,05 мл) в CH_2Cl_2 (3 мл) согласно методике, описанной на стадии (b) для промежуточного соединения 65 (0,122 г). ЖХМС: m/z 194,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Промежуточное соединение 67. Азетидин-1-ил(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метанол



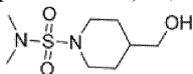
В круглодонную колбу загружали пиперидин-4-илметанол (0,230 г, 2 ммоль), ацетонитрил (10 мл) и $\text{N,N}'$ -карбонилдиимидазол (0,357 г, 2,200 ммоль). Смеси давали возможность прореагировать при КТ в течение 2 ч. Добавляли DIPEA (0,35 мл, 2,0 ммоль), затем азетидин (0,270 мл, 4,00 ммоль) и смесь нагревали до 60°C до завершения реакции (ЖХМС). Добавляли смесь 1:1 насыщенного NaHCO_3 , насыщенного солевого раствора и EtOAc . Водный слой экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения (0,41 г). ЖХМС: m/z 199,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Промежуточное соединение 68. (4-(Гидроксиметил)пиперидин-1-ил)(морфолино)метанол



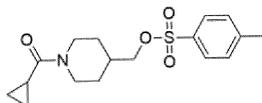
В круглодонную колбу загружали пиперидин-4-илметанол (0,230 г, 2 ммоль), дихлорметан (10 мл), Et₃N (0,5 мл, 3,6 ммоль) и 4-морфолинкарбонилхлорид (0,257 мл, 2,20 ммоль), и смеси давали реагировать при КТ до завершения реакции (ЯМР). Смесь выпаривали досуха, после чего добавляли насыщенный NaHCO₃ и EtOAc. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (0,2 г). ЖХМС: m/z 229,3 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 69. 4-(Гидроксиметил)-N,N-диметилпиперидин-1-сульфонамид



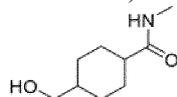
В круглодонную колбу загружали пиперидин-4-илметанол (0,65 г, 5,6 ммоль), CH₂Cl₂ (15 мл) и Et₃N (1 мл, 7,2 ммоль). Добавляли диметилсульфамоилхлорид (0,55 мл, 5,1 ммоль) при 0°C, после чего раствору давали нагреться до КТ. После завершения реакции (ТСХ), раствор концентрировали под вакуумом. Остаток пропускали через слой силикагеля с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,81 г). ЖХМС: m/z 223,2 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 70. (1-(Циклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)метил 4-метилбензолсульфонат



В высушенную в сушильном шкафу круглодонную колбу загружали пиперидин-4-илметанол (0,346 г, 3 ммоль), CH₂Cl₂ (10 мл) и Et₃N (1,67 мл, 12 ммоль). Добавляли циклопропанкарбонилхлорид (0,28 мл, 3,9 ммоль) при 0°C. Раствор оставляли реагировать при КТ. Когда образование амида было завершено (ТСХ), добавляли p-толуолсульфонилхлорид (0,858 г, 4,50 ммоль) при КТ. После завершения реакции (ЖХМС) растворитель выпаривали под вакуумом. Остаток растворяли в насыщенном NaHCO₃ и EtOAc. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (0,548 г). ЖХМС: m/z 338,4 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 71. 4-(Гидроксиметил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид



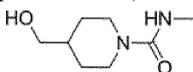
а) Метил-4-(метилкарбамоил)циклогексан-1-карбоксилат.

К раствору 4-(метоксикарбонил)-циклогексан-1-карбоновой кислоты (1,2 г, 6,4 ммоль) в CH₂Cl₂ (25 мл) добавляли DMF (1 каплю), затем (COCl)₂ (1,4 мл, 16,1 ммоль) при 0°C, после чего смесь перемешивали при КТ. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления избытка (COCl)₂. Остаток растворяли в CH₂Cl₂ (25 мл) и охлаждали до 0°C. К указанному выше раствору добавляли MeNH₂ (17 мл), после чего перемешивали при КТ до завершения реакции. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (0,5 г). ЖХМС: m/z 200 (M+H)⁺.

б) 4-(Гидроксиметил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид.

К раствору метил-4-(метилкарбамоил)циклогексан-1-карбоксилата (0,4 г, 2,0 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли NaBH₄ (0,57 г, 20,1 ммоль) при 0°C, после чего перемешивали при КТ до завершения реакции. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости (0,3 г). ЖХМС: m/z 172 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 72. 4-(Гидроксиметил)-N-метилпиперидин-1-карбоксамид



а) Этил-1-(метилкарбамоил)пиперидин-4-карбоксилат.

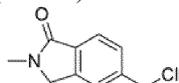
К раствору этилпиперидин-4-карбоксилата (10,6 г, 68,0 ммоль) в THF (25 мл) добавляли Et₃N (13,7 мл, 136,1 ммоль) и фенилметилкарбамат (10,4 г, 68,0 ммоль), после чего нагревали при 80°C. По окончании реакции смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (9,8 г). ЖХМС: m/z 215 (M+H)⁺.

б) 4-(Гидроксиметил)-N-метилпиперидин-1-карбоксамид.

К раствору этил-1-(метилкарбамоил) пиперидин-4-карбоксилата (3,0 г, 14,0 ммоль) в MeOH (100 мл) при 0°C добавляли NaBH₄ (4,2 г, 112,0 ммоль), после чего перемешивали при КТ до завершения реакции. Реакционную смесь гасили холодной водой и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соеди-

нения в виде липкой массы (1,21 г). МС: m/z 173 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 73. 5-(Хлорметил)-2-метилизоиндолин-1-он

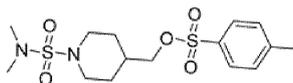


К перемешиваемому раствору 5-(гидроксиметил)-2-метилизоиндолин-1-она (2,5 г, 14,1 ммоль) в CH₂Cl₂ (150 мл) добавляли Et₃N (8,86 мл, 63,5 ммоль) при 0°C. Добавляли MsCl (1,64 мл, 21,2 ммоль) и раствор перемешивали при 0°C в течение 2 ч, после чего его нагревали до КТ. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали CH₂Cl₂. Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения в виде почти белого твердого вещества (500 мг). ЖХМС: m/z 196,1 (M+H)⁺.

Следующие промежуточные соединения получали как описано для промежуточного соединения 73 из исходного материала, указанного в таблице.

№	Структура	ЖХМС	Исходный материал
74		ЖХМС: m/z 265,3 (M+H) ⁺	4-(гидроксиметил)-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид
75		ЖХМС: m/z 251,3 (M+H) ⁺	3-(гидроксиметил)-N,N-диметилпирролидин-1-карбоксамид

Промежуточное соединение 76. (1-(N,N-Диметилсульфамоил)пиперидин-4-ил)метил-4-метилбензолсульфонат



Указанное в заголовке соединение получали из 4-(гидроксиметил)-N,N-диметилпиперидин-1-сульфонамида (0,58 г, 2,6 ммоль), *p*-толуолсульфонилхлорида (0,572 г, 3,0 ммоль) и Et₃N (0,545 мл, 3,91 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл), в соответствии с методикой, описанной для промежуточного соединения 73.

Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения в виде почти белого твердого вещества (0,44 г). ЖХМС: m/z 377,5 (M+H)⁺.

Следующие промежуточные соединения получали как описано для промежуточного соединения 76 из исходного материала, указанного в таблице.

№	Структура	ЖХМС	Исходный материал
77		ЖХМС: m/z 353,4 (M+H) ⁺	азетидин-1-ил (4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метанон
78		ЖХМС: m/z 383,4 (M+H) ⁺	(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил) (морфолино)метанон

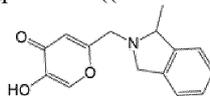
Следующее промежуточное соединение получали в соответствии с методикой, описанной для промежуточного соединения 38, из исходного материала, указанного в таблице.

№	Структура	ЖХМС	Исходный материал
79		ЖХМС: m/z 242,1 (M+H) ⁺	5-(гидроксиметил)изоиндолин-1-он

Следующие промежуточные соединения получали в соответствии с методикой, описанной для промежуточного соединения 42, из исходного материала, указанного в таблице.

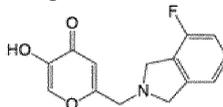
№	Структура	ЖХМС	Исходный материал
80		ЖХМС: m/z 326,3 (M+H) ⁺	4-(гидроксиметил)-N-метилциклотексан-1-карбоксамид
81		ЖХМС: m/z 327,3 (M+H) ⁺	4-(гидроксиметил)-N-метилпиперидин-1-карбоксамид
82		ЖХМС: m/z 355,3 (M+H) ⁺	4-(гидроксиметил)-N-изопропилпиперидин-1-карбоксамид

Промежуточное соединение 83. 5-Гидрокси-2-((1-метилизоиндолин-2-ил)метил)-4Н-пиран-4-он



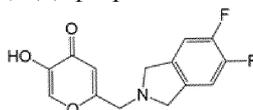
К перемешиваемому раствору 2,3-дигидро-1-метил-1Н-изоиндолгидрохлорида (480 мг, 2,83 ммоль) в CH_3CN (10 мл) добавляли DIPEA (1,77 мл, 9,91 ммоль) и 2-(хлорметил)-5-гидрокси-4Н-пиран-4-он (453 мг, 2,83 ммоль) при КТ. Когда реакция завершилась, твердое вещество фильтровали и промывали охлажденным CH_3CN . Указанное в заголовке соединение собирали в виде розового твердого вещества (235 мг). ЖХМС: m/z : 258 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Промежуточное соединение 84. 2-((4-Фторизоиндолин-2-ил)метил)-5-гидрокси-4Н-пиран-4-он



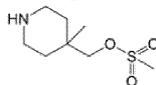
Это соединение получали способом, описанным для промежуточного соединения 83, используя 4-фтор-2,3-дигидро-1Н-изоиндолгидрохлорид (2,90 г, 16,8 ммоль), 2-(хлорметил)-5-гидрокси-4Н-пиран-4-он (2,24 г, 14,0 ммоль), DIPEA (5,2 мл, 29,4 ммоль) и ацетонитрил (50 мл). Выход: 1,0 г. ЖХМС: m/z 288,6 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Промежуточное соединение 85. 2-((5,6-Дифторизоиндолин-2-ил)метил)-5-гидрокси-4Н-пиран-4-он



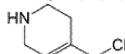
К перемешиваемому раствору 2-(аминометил)-5-гидрокси-4Н-пиран-4-он (2,35 г, 16,7 ммоль) в CH_3CN (100 мл) добавляли DIPEA (23,8 мл, 136 ммоль) и 1,2-бис(бромметил)-4,5-дифторбензол (5,0 г, 16,7 ммоль) при КТ. Реакционную смесь нагревали при 90°C. Когда реакция завершилась, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток перемешивали в EtOAc (100 мл). Белое твердое вещество выпадало в осадок, его отфильтровывали с получением указанного в заголовке соединения (1,10 г). ЖХМС: m/z : 280 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Промежуточное соединение 86. (4-Метилпиперидин-4-ил)метилметансульфонат трифторацетат



К раствору трет-бутил-4-метил-4-(((метилсульфонил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (1,37 г, 4,46 ммоль) в DCM (17 мл) при 0°C добавляли трифторуксусную кислоту (17,2 мл, 0,22 моль). Смесь перемешивали в течение 30 мин и затем выпаривали досуха. Остаток дважды тритуровали с Et_2O с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,2 г). ЖХМС: m/z 208,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Промежуточное соединение 87. 4-(Хлорметил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин трифторацетат



а) трет-Бутил-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат

К раствору трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (5 г, 25,1 ммоль) в THF (50 мл) при -78°C добавляли LiHMDS (1,0 М в THF, 27,5 мл, 27,5 ммоль), после чего перемешивали в течение 30 мин. Раствор 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-(((трифторметил)сульфонил)метансульфонамида (9,7 г, 27,6 ммоль) в THF (15 мл) добавляли при -78°C и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при -78°C. Реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением 6,6 г указанного в заголовке соединения в виде бледной жидкости. ¹H-ЯМР (400 МГц; DMSO-d_6): δ 6,01 (д, 1H), 3,98 (т, 2H), 3,55 (д, 2H), 2,38 (т, 2H), 1,40 (с, 9H).

б) 1-(трет-Бутил)4-метил-3,6-дигидропиридин-1,4(2Н)-дикарбоксилат.

К смеси трет-бутил-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (5,6 г, 16,8 ммоль), Et_3N (4,7 мл, 33,0 ммоль) в DMF (69 мл) и MeOH (52 мл) добавляли PPh_3 (0,2 г, 1,0 ммоль) и $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,1 г, 0,5 ммоль) при КТ в атмосфере азота, после чего перемешивали в атмосфере CO в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением 2,0 г указанного в заголовке соединения в виде зеленоватой жидкости. ¹H-ЯМР (400 МГц; DMSO-d_6): δ 6,85 (д, 1H), 4,00 (т, 2H), 3,67 (с, 3H), 3,42 (д, 2H), 2,25 (т, 2H), 1,41 (с, 9H).

в) трет-Бутил-4-(гидроксиметил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат.

К раствору 1-(трет-бутил)4-метил-3,6-дигидропиридин-1,4(2Н)-дикарбоксилата (1,7 г, 7,3 ммоль) в DCM (20 мл) при -78°C добавляли DIBAL-H (1,0 М в толуоле, 10,5 мл, 10,5 ммоль), после чего перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили водой и экстрагировали

DCM. Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,5 г указанного в заголовке соединения в виде зеленоватой вязкой жидкости. ЖХМС: m/z 214 (M+H)⁺.

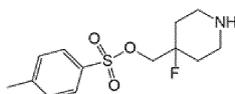
д) трет-Бутил-4-(хлорметил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат.

К раствору трет-бутил-4-(гидроксиметил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (1,3 г, 6,3 ммоль) в DCM (20 мл) при 0°C добавляли Et₃N (1,9 мл, 18,0 ммоль) и TsCl (1,8 г, 9,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали на колотый лед и экстрагировали DCM. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением 1,1 г указанного в заголовке соединения. ¹H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-d₆): δ 5,85 (д, 1H), 4,19 (с, 2H), 3,79-3,81 (м, 2H), 3,42 (т, 2H), 2,05-2,15 (м, 2H), 1,40 (с, 9H).

е) 4-(Хлорметил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин трифторацетат.

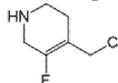
Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным для промежуточного соединения 86, при использовании трет-бутил-4-(хлорметил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (0,10 г, 0,43 ммоль), TFA (1,7 мл, 22 ммоль) и DCM (1,6 мл). Выход: 0,076 г. ЖХМС: m/z 132,0 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 88. (4-Фторпиперидин-4-ил)метил-4-метилбензолсульфонат, трифторацетат



Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным для промежуточного соединения 86, при использовании трет-бутил-4-фтор-4-((тозилокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (0,30 г, 0,77 ммоль), TFA (3 мл, 39 ммоль) и DCM (4,5 мл). Выход: 0,264 г. ЖХМС: m/z 288,6 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 89. 4-(Хлорметил)-5-фтор-1,2,3,6-тетрагидропиридин трифторацетат



а) Этил-1-бензил-5-фтор-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-карбоксилат.

К раствору этил-1-бензил-5-гидрокси-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-карбоксилата (25,0 г, 84,0 ммоль) в DCM (500 мл) при 0°C добавляли DAST (33,3 мл, 252 ммоль), после чего перемешивали при КТ в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили холодным насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагировали DCM. Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением 9,8 г указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. ЖХМС: m/z 264 (M+H)⁺.

б) Этил-5-фтор-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-карбоксилат.

К раствору этил-1-бензил-5-фтор-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-карбоксилата (9,8 г, 37,0 ммоль) в ДХЭ (200 мл) при 0°C добавляли 1-хлорэтилхлорформиат (20,0 мл, 186 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли MeOH (200 мл), после чего нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Остаток нейтрализовали Et₃N до pH 7 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением 4,5 г указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: m/z 174 (M+H)⁺.

с) 1-(трет-Бутил)-4-этил-5-фтор-3,6-дигидропиридин-1,4(2H)-дикарбоксилат.

К раствору этил-5-фтор-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-карбоксилата (4,5 г, 26,0 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли Et₃N (10,8 мл, 78,0 ммоль) и Вос₂O (11,3 мл, 52,0 ммоль) при 0°C и перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакцию гасили водой и экстрагировали DCM. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением 3,5 г указанного в заголовке соединения в виде желтой жидкости. ¹H-ЯМР (400 МГц; CDCl₃): δ 4,27 (кв, 2H), 4,12 (д, 2H), 3,48 (д, 2H), 2,43 (с, 2H), 1,47 (с, 9H), 1,32 (т, 3H).

д) трет-Бутил-5-фтор-4-(гидроксиметил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат.

К раствору 1-(трет-бутил)-4-этил-5-фтор-3,6-дигидропиридин-1,4(2H)-дикарбоксилата (3,5 г, 12,8 ммоль) в THF (60 мл) добавляли ЛАН (1,0 М в THF, 12,8 мл, 12,8 ммоль) при -20°C, после чего перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили льдом и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением 1,2 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. ¹H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-d₆): δ 4,76 (т, 1H), 4,02 (д, 2H), 3,87 (с, 2H), 3,38 (д, 2H), 2,13 (д, 2H), 1,40 (с, 9H).

е) трет-Бутил-4-(хлорметил)-5-фтор-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат.

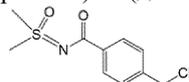
К раствору трет-бутил-5-фтор-4-(гидроксиметил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (1,2 г, 5,1 ммоль) в DCM (25 мл) при 0°C добавляли Et₃N (2,1 мл, 15,0 ммоль) и TsCl (1,4 г, 7,7 ммоль). Реакци-

онную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакцию гасили водой и экстрагировали DCM. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением 0,4 г указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц; CDCl_3): δ 4,29 (с, 2H), 3,96 (с, 2H), 3,43 (т, 2H), 2,20 (д, 2H), 1,41 (с, 9H).

f) 4-(Хлорметил)-5-фтор-1,2,3,6-тетрагидропиридин трифторацетат.

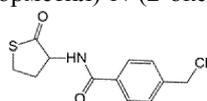
Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным для промежуточного соединения 86, используя трет-бутил-4-(хлорметил)-5-фтор-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (0,15 г, 0,60 ммоль), TFA (2,3 мл, 30 ммоль) и DCM (2,5 мл). Выход: 0,147 г. ЖХМС: m/z 150,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 90. 4-(Хлорметил)-N-(диметилсульфо- λ^4 -сульфанилиден)-бензамид



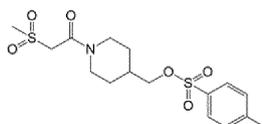
К смеси NaH (60% дисперсия, 0,063 г, 1,6 ммоль) в DCM (10 мл) в атмосфере азота при КТ добавляли S,S-диметилсульфоксимин (0,15 г, 1,6 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли 4-(хлорметил)бензоилхлорид (0,30 г, 1,6 ммоль), и перемешивание продолжали в течение 1 ч. Добавляли ледяную воду и продукт экстрагировали DCM. Органическую фазу промывали NaOH и насыщенным соевым раствором, сушили и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (0,236 г, выход неочищенного продукта). ЖХМС: m/z 246,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 91. 4-(Хлорметил)-N-(2-оксотетрагидро-3-ил)бензамид



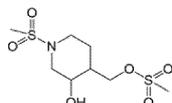
К раствору 4-(хлорметил)бензоилхлорида (0,60 г, 3,17 ммоль) в ТГФ (8 мл) добавляли DL-гомоцистеинтиолактон гидрохлорид (0,49 г, 3,17 ммоль) в атмосфере азота и смесь охлаждали на бане с ледяной водой. Добавляли Et_3N (1,1 мл, 7,9 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 2 ч. THF выпаривали, к остатку добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали 1 М HCl, 1 М NaOH и насыщенным соевым раствором, сушили и выпаривали, с получением указанного в заголовке соединения (0,66 г, выход неочищенного продукта). ЖХМС: m/z 270,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 92. (1-(2-(Метилсульфонил)ацетил)пиперидин-4-ил)метил-4-метилбензолсульфонат



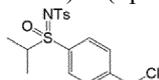
К раствору пентахлорида фосфора (0,232 г, 1,11 ммоль) в DCM (6 мл) добавляли метансульфонилуксусную кислоту (0,154 г, 1,11 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин. Пиперидин-4-илметил-4-метилбензолсульфонат (0,200 г, 0,743 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли при КТ и затем смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Добавляли воду и продукт экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали 0,5 М NaOH, 1 М HCl и насыщенным соевым раствором, сушили и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (0,122 г, выход неочищенного продукта). ЖХМС: m/z 390,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 93. (3-Гидрокси-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метилметансульфонат



К раствору 4-(гидрокси-1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ила (0,070 г, 0,53 ммоль) в ACN (10 мл) при 0°C добавляли K_2CO_3 (0,15 г, 1,07 ммоль) и метансульфонилхлорид (0,122 г, 1,07 ммоль) в ACN (1 мл) в две стадии. Для улучшения растворимости добавляли 1 мл DMF. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч и затем выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения (0,10 г, выход неочищенного продукта). ЖХМС: m/z 288,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 94. 1-(Хлорметил)-4-(пропан-2-илсульфонимидоил)бензолтозил



а) 4-(Изопропилтио)бензальдегид.

К раствору пропан-2-тиола (3,3 г, 44,9 ммоль) в ДМСО (100 мл) при 0°C добавляли K_2CO_3 (11,0 г, 80,0 ммоль) и 4-фторбензальдегид (5,0 г, 40,0 ммоль), после чего нагревали при 100°C в течение 16 ч. Смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой, сушили и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (6,4 г). ЖХМС:

m/z 181 (M+1)⁺.

b) 4-(Изопропилтио)фенил)метанол.

К раствору 4-(изопропилтио)бензальдегида (6,4 г, 35,0 ммоль) в MeOH (120 мл) добавляли NaBH₄ (2,0 г, 53,0 ммоль) при 0°C, после чего перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакцию гасили ледяной водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (5,5 г). ЖХМС: m/z 183 (M+1)⁺.

c) 4-(Хлорметил)фенил(изопропил)сульфан.

К раствору 4-(изопропилтио)фенил)метанола (5,5 г, 30,0 ммоль) в сухом DCM (100 мл) при 0°C добавляли SOCl₂ (3,8 г, 33,0 ммоль), после чего перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакцию гасили водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали DCM. Органический слой промывали водой, сушили и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (5,7 г). ¹H-ЯМР (400 МГц; DMSO-d₆): 7,36 (д, 2H), 7,30 (д, 2H), 4,56 (с, 2H), 3,38-3,41 (м, 1H), 1,30 (д, 6H).

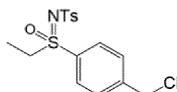
d) N-((4-(Хлорметил)фенил)изопропил)-λ⁴-сульфанилиден)-4-метилбензолсульфонамид.

К раствору 4-(хлорметил)фенил(изопропил)сульфана (5,7 г, 28,0 ммоль) в ACN (100 мл) добавляли 4-метилбензолсульфонамид (4,8 г, 28,0 ммоль), йодбензолдиацетат (14,4 г, 44,0 ммоль) и ацетилацетонат Fe (III) (0,7 г, 1,9 ммоль) при КТ, после чего перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (8,5 г). ЖХМС: m/z 370 (M+1)⁺.

e) 1-(Хлорметил)-4-(пропан-2-илсульфонимидоил)бензолтозил.

К раствору N-((4-(хлорметил)фенил)изопропил)-λ⁴-сульфанилиден)-4-метилбензолсульфонамида (8,0 г, 21,0 ммоль) в DCM (150 мл) добавляли m-CPBA (70% в воде, 11,1 г, 65,0 ммоль), K₂CO₃ (11,5 г, 84,0 ммоль), после чего перемешивали при КТ в течение 2 дней. Реакционную смесь гасили водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали DCM. Органический слой промывали водой, сушили и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г). ЖХМС: m/z 384 (M+1)⁺.

Промежуточное соединение 95. N-((4-(Хлорметил)фенил)этил)(оксо)-λ⁴-сульфанилиден)-4-метилбензолсульфонамид



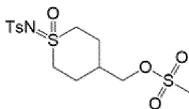
a) N-((4-(Хлорметил)фенил)этил)-λ⁴-сульфанилиден)-4-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным на стадии (d) для промежуточного соединения 94, используя в качестве исходных материалов 4-(хлорметил)фенил(этил)сульфан (11,0 г, 59,1 ммоль) и 4-метилбензолсульфонамид (10,0 г, 59,1 ммоль). Выход: 14,8 г. ЖХМС: m/z 356 (M+1)⁺.

b) N-((4-(Хлорметил)фенил)этил)(оксо)-λ⁴-сульфанилиден)-4-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным на стадии (e) промежуточного соединения 94, используя в качестве исходных материалов N-((4-(хлорметил)фенил)этил)-λ⁴-сульфанилиден)-4-метилбензолсульфонамид (14,5 г, 40,0 ммоль) и m-CPBA (70% в воде, 14,0 г, 80,0 ммоль). Выход: 7,1 г. ЖХМС: m/z 372 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 96. 1-Окси-1-(тозилимино)тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)метилметансульфонат



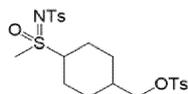
a) [1-({(4-Метилфенил)сульфонил}окси)имино]гексагидро-1λ⁴-тиопиран-4-ил)метилметансульфонат.

Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным на стадии (d) для промежуточного соединения 94, используя в качестве исходных материалов (тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)метилметансульфонат (2,1 г, 10,0 ммоль), 4-метилбензолсульфонамид (2,56 г, 15,0 ммоль), йодбензолдиацетат (5,12 г, 16,0 ммоль) и ацетилацетонат Fe (III) (0,25 г, 0,7 ммоль). Выход: 0,94 г. ЖХМС: m/z 380,1 (M+1)⁺.

b) (1-Окси-1-(тозилимино)тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)метилметансульфонат.

Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным на стадии (e) для промежуточного соединения 94, используя в качестве исходных материалов [1-({(4-метилфенил)сульфонил}окси)имино]гексагидро-1λ⁴-тиопиран-4-ил)метилметансульфонат (0,86 г, 2,27 ммоль), m-CPBA (77% в воде, 1,0 г, 4,5 ммоль) и K₂CO₃ (0,94 г, 6,8 ммоль). Выход: 0,31 г. ЖХМС: m/z 396,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 97. 4-(S-Метил-N-тозилсульфонимидоил)циклогексил)метил-4-метилбензолсульфонат



а) 4-(Метилтио)циклогексил)метанол.

К раствору метил-4-(метилтио)циклогексан-1-карбоксилата (6,0 г, 31,9 ммоль) в THF (100 мл) добавляли LiBH_4 (2,0 М в THF, 40 мл, 95,7 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакцию гасили водным раствором NH_4Cl и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 4,0 г. МС: m/z 161 $(\text{M}+\text{H})^+$.

б) 4-(Метилтио)циклогексил)метил-4-метилбензолсульфонат.

К раствору 4-(метилтио)циклогексил)метанола (4,0 г, 29,3 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли Et_3N (12 мл, 87,9 ммоль) и TsCl (8,4 г, 44,0 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакцию гасили ледяной водой и экстрагировали DCM. Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 7,5 г. ^1H -ЯМР (400 МГц; DMSO-d_6): δ 7,78 (д, 2H), 7,48 (д, 2H), 3,83 (д, 2H), 2,89-2,90 (м, 1H), 2,44 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,60 (кв, 4H), 1,58 (с, 1H), 1,41 (кв, 2H), 1,33 (кв, 2H).

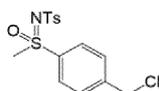
с) 4-(S-Метил-N-тозилсульфинимидоил)циклогексил)метил-4-метилбензолсульфонат.

Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным на стадии (d) для промежуточного соединения 94, используя в качестве исходных материалов 4-(метилтио)циклогексил)метил-4-метилбензолсульфонат (5,0 г, 15,9 ммоль), 4-метилбензолсульфонамид (4,0 г, 23,8 ммоль), йодбензолди-ацетат (8,2 г, 25,4 ммоль) и ацетилацетонат Fe(III) (0,36 г, 1,1 ммоль). Выход: 2,5 г. ЖХМС: m/z 484 $(\text{M}+\text{H})^+$.

д) 4-(S-Метил-N-тозилсульфинимидоил)циклогексил)метил-4-метилбензолсульфонат.

К раствору 4-(S-метил-N-тозилсульфинимидоил)циклогексил)метил-4-метилбензолсульфоната (1,5 г, 3,1 ммоль) в этаноле: ACN (1:3) (20 мл) добавляли H_2O_2 (30% в воде, 0,8 мл, 6,8 ммоль) и K_2CO_3 (2,5 г, 18,8 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС: m/z 498 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Промежуточное соединение 98. N-((4-(Хлорметил)фенил)(метил)(оксо)- λ^4 -сульфанилиден)-4-метилбензолсульфонамид



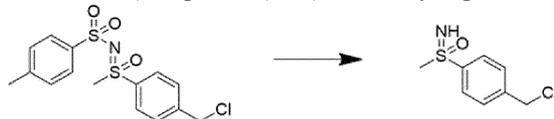
а) N-((4-(Хлорметил)фенил)метил)- λ^4 -сульфанилиден)-4-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным на стадии (d) для промежуточного соединения 94, используя в качестве исходных материалов 4-(метилтио)бензилхлорид (2,5 г, 14,5 ммоль), 4-метилбензолсульфонамид (3,7 г, 21,7 ммоль), йодбензолди-ацетат (7,5 г, 23,1 ммоль) и ацетилацетонат Fe (III) (0,36 г, 1,0 ммоль). Выход: 3,3 г. ЖХМС: m/z 342,1 $(\text{M}+1)^+$.

б) N-((4-(Хлорметил)фенил)(метил)(оксо)- λ^4 -сульфанилиден)-4-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным на стадии (e) для промежуточного соединения 94, используя в качестве исходных материалов N-((4-(хлорметил)фенил)метил)- λ^4 -сульфанилиден)-4-метилбензолсульфонамид (3,3 г, 9,7 ммоль), m-CPBA (77% в воде, 4,37 г, 19,5 ммоль) и K_2CO_3 (4,0 г, 29 ммоль). Выход: 3,0 г (белое твердое вещество). ЖХМС: m/z 358,1 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Промежуточное соединение 99. 1-(Хлорметил)-4-(S-метилсульфинимидоил)бензол.



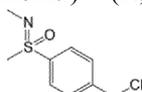
Раствор 1-(хлорметил)-4-(метилсульфинимидоил)бензолтозила (0,70 г, 1,95 ммоль) в серной кислоте (3,0 мл) перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь вливали в воду, подщелачивали 2 М раствором NaOH и экстрагировали DCM.

Органический слой промывали водой, сушили Na_2SO_4 и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС: m/z 205,9 $(\text{M}+\text{H})^+$

Следующие промежуточные соединения получали в соответствии с методикой, описанной для промежуточного соединения 99, из исходного материала, указанного в таблице.

№	Структура	ЖХМС	Исходный материал
100		ЖХМС: m/z 244,4 (M+H) ⁺	1-(хлорметил)-4-(S-циклобутил-N-(п-толилсульфонил)сульфоксимин)бензол
101		ЖХМС: m/z 218,7 (M+H) ⁺	1-(хлорметил)-4-(этилсульфонимидоил)бензолтозил
102		ЖХМС: m/z 233,2 (M+H) ⁺	1-(хлорметил)-4-(пропан-2-илсульфонимидоил)бензолтозил
103		ЖХМС: m/z 219,1 (M+H) ⁺	N-(4-(хлорметил)фенил)(этил)(оксо)-λ4-сульфанилиден)-4-метилбензолсульфонамид
104		ЖХМС: m/z 189,0 (M+H) ⁺	N-(4-(хлорметил)фенил)метил)-λ4-сульфанилиден)-4-метилбензолсульфонамид
105		ЖХМС: m/z 346,7 (M+H) ⁺	(4-(S-метил-N-тозилсульфонимидоил)циклогексил)метил-4-метилбензолсульфонат
106		ЖХМС: m/z 205,9 (M+H) ⁺	N-(4-(хлорметил)фенил)(метил)(оксо)-λ4-сульфанилиден)-4-метилбензолсульфонамид

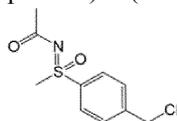
Промежуточное соединение 107. 1-(Хлорметил)-4-(N,S-диметилсульфонимидоил)бензол



К раствору 1-(хлорметил)-4-(S-метилсульфонимидоил)бензола (промежуточное соединение 107) (0,038 г, 0,18 ммоль) в DCM (4 мл) в атмосфере азота добавляли триметилоксонийтетрафторборат (0,041 г, 0,28 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 5 ч.

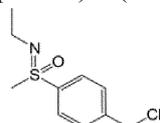
Реакцию гасили насыщенным раствором NaHCO₃ и смесь экстрагировали DCM. Органическую фазу сушили, фильтровали и выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения (выход 0,025 г). ЖХМС: m/z 218,2 (M+1)⁺.

Промежуточное соединение 108. 1-(Хлорметил)-4-(N-ацетил-S-метилсульфонимидоил)бензол



К раствору 1-(хлорметил)-4-(S-метилсульфонимидоил)бензола (промежуточное соединение 106) (0,097 г, 0,47 ммоль) в DCM (5 мл) в атмосфере азота добавляли Et₃N (0,072 г, 0,71 ммоль), после чего охлаждали до 0°C. Добавляли ацетилхлорид (0,037 г, 0,047 ммоль) с последующим перемешиванием при 0°C в течение 3 ч. Реакцию гасили ледяной водой и водный слой экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали 0,5 М HCl, насыщали NaHCO₃ и насыщенным соевым раствором, сушили, фильтровали и выпаривали досуха, с получением указанного в заголовке соединения (выход 0,162 г). ЖХМС: m/z 246,1 (M+1)⁺.

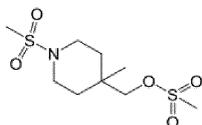
Промежуточное соединение 109. 1-(Хлорметил)-4-(N-этил-S-метилсульфонимидоил)бензол



К раствору промежуточного соединения 108 (0,109 г, 0,44 ммоль) в DCM (3 мл) в атмосфере азота при 0°C добавляли боран-метилсульфидный комплекс (0,067 г, 0,89 ммоль), после чего перемешивали в

течение 4 ч. Добавляли MeOH (1 мл) и воду (2 мл) и продукт экстрагировали EtOAc. Органическую фазу сушили, фильтровали и выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения (выход 0,055 г). ЖХМС: m/z 232,1 (M+1)⁺.

Промежуточное соединение 110. (4-Метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метилметансульфонат

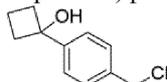


К суспензии (4-метилпиперидин-4-ил)метилметансульфонат трифторацетата (промежуточное соединение 86) (0,40 г, 1,24 ммоль) в DCM (25 мл) добавляли Et₃N (0,52 мл, 3,73 ммоль) и метансульфонилхлорид (0,096 мл, 1,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ. После завершения реакции добавляли EtOAc и смесь промывали насыщенным NaHCO₃, 0,5 М HCl и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили и выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения (0,25 г). ЖХМС: m/z 286,2 (M+1)⁺.

Следующие промежуточные соединения получали в соответствии с методикой, описанной для промежуточного соединения 110, из исходного материала, указанного в таблице.

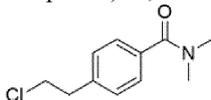
№	Структура	ЖХМС	Исходные материалы
111		ЖХМС: m/z 298,3 (M+H) ⁺	циклопропансульфонилхлорид ; пиперидин-4- илметилметансульфонат, трифторацетат
112		ЖХМС: m/z 286,3 (M+H) ⁺ .	этансульфонилхлорид; пиперидин-4- илметилметансульфонат, трифторацетат
113		ЖХМС: m/z 366,1 (M+H) ⁺	метансульфонилхлорид, промежуточное соединение 88
114		ЖХМС: m/z 394,7 (M+1) ⁺	изопропилсульфонилхлорид, промежуточное соединение 88
115		ЖХМС: m/z 300,3 (M+1) ⁺	этансульфонилхлорид, промежуточное соединение 86
116		ЖХМС: m/z 210,1 (M+1) ⁺	метансульфонилхлорид, трет-бутил-4- (хлорметил) - 3,6-дигидропиперидин-1 (2Н) - карбоксилат
117		ЖХМС: m/z 224,2 (M+1) ⁺	этансульфонилхлорид, трет-бутил-4- (хлорметил) - 3,6-дигидропиперидин-1 (2Н) - карбоксилат
118		ЖХМС: m/z 238,1 (M+1) ⁺	изопропилсульфонилхлорид, трет-бутил-4- (хлорметил) - 3,6-дигидропиперидин-1 (2Н) - карбоксилат
119		ЖХМС: m/z 228,0 (M+1) ⁺	метансульфонилхлорид, промежуточное соединение 89
120		ЖХМС: m/z 211,1 (M+1) ⁺	(тетрагидро-2Н-тиопиран-4- ил)метанол

Промежуточное соединение 121. 1-(4-(Хлорметил)фенил)циклобутанол



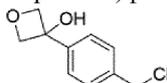
К перемешиваемому раствору 4-бромбензилхлорида (5,0 г, 24,3 ммоль) в THF (50 мл) добавляли $n\text{-BuLi}$ (18 мл, 29,2 ммоль) и циклобутанон (2,2 мл, 29,2 ммоль) при -78°C , после чего перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Очистка колоночной хроматографией давала указанное в заголовке соединение (1,2 г). ^1H -ЯМР (Хлороформ- d): δ 7,50 (д, 2H), 7,40 (д, 2H), 4,59 (с, 2H), 2,52-2,59 (м, 2H), 2,33-2,41 (м, 2H), 1,98-2,05 (м, 1H), 1,66-1,77 (м, 1H). ЖХМС: m/z 179 $[(\text{M}-\text{H}_2\text{O})+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 122. 4-(2-Хлорэтил)- N,N -диметилбензамид



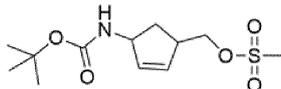
К охлажденной на льду смеси p -(бета-хлорэтил)бензойной кислоты (0,554 г, 3 ммоль), диметиламингидрохлорида (0,306 г, 3,75 ммоль) и триэтиламина (2,4 мл, 17,22 ммоль) в DMF (6 мл) добавляли по каплям 1-пропанфосфоновой кислоты циклический ангидрид (50% в EtOAc , 2,4 мл, 4,07 ммоль). Смесь перемешивали при КТ до завершения реакции (анализировали ЖХМС). Смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические фазы промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,583 г). ^1H -ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d): δ 7,36-7,41 (м, 2H), 7,23-7,27 (м, 2H), 3,72 (т, 2H), 3,11 (ушир. с, 3H), 3,09 (т, 2H), 2,99 (ушир. с, 3H); ЖХМС: m/z 212,1 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Промежуточное соединение 123. 3-(4-(Хлорметил)фенил)оксетан-3-ол



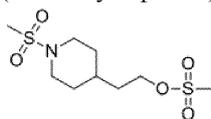
К перемешиваемому раствору 4-бромбензилхлорида (7 г, 34,06 ммоль) в THF (110 мл) добавляли $n\text{-BuLi}$ (2,2 М, 18,60 мл, 40,87 ммоль) и 3-оксетанон (2,94 г, 40,87 ммоль) при -78°C , после чего перемешивали в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Очистка колоночной хроматографией давала указанное в заголовке соединение (1,21 г). ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 7,68 (д, 2H), 7,45 (д, 2H), 6,36 (bs, 1H), 4,75-4,77 (м, 4H), 4,66 (д, 2H); ЖХМС: m/z 181 $[(\text{M}-\text{H}_2\text{O})+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 124. цис-(4-((трет-Бутоксикарбонил)амино)циклопент-2-ен-1-ил)метилметансульфонат



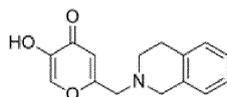
К охлажденному на льду раствору цис-трет-бутил-(4-(гидроксиметил)циклопент-2-ен-1-ил)карбамата (1,0 г, 4,69 ммоль) и триэтиламина (1,0 мл, 7,17 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли метансульфонилхлорид (0,5 мл, 6,46 ммоль) в DCM (2 мл). Смесь перемешивали при $5-20^\circ\text{C}$ до завершения реакции (анализировали ЖХМС). Смесь разбавляли водой и насыщенным раствором NH_4Cl , промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, с получением указанного в заголовке соединения (1,36 г). ^1H -ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d): δ 5,77-5,86 (м, 2H), 4,50-4,85 (м, 2H), 4,12-4,23 (м, 2H), 3,02 (с, 3H), 2,98-3,07 (м, 1H), 2,59 (дт, 1H), 1,45 (с, 9H), 1,35 (дт, 1H).

Промежуточное соединение 125. 2-(1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил)этилметансульфонат



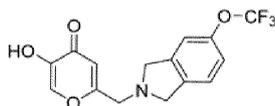
К смеси 4-пиперидинэтанола (1,0 г, 7,74 моль) и карбоната калия (3,53 г, 25,5 ммоль) в сухом ACN (20 мл) добавляли по каплям метансульфонилхлорид (1,5 мл, 19,38 ммоль). Смесь перемешивали при КТ до завершения реакции (анализировали ЖХМС). Смесь выливали в воду и перемешивали в течение ночи. Осажденный продукт фильтровали, промывали водой и сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (1,06 г). ^1H -ЯМР (Хлороформ- d): δ 4,30 (т, 2H), 3,78-3,86 (м, 2H), 3,02 (с, 3H), 2,77 (с, 3H), 2,66 (тд, 2H), 1,81-1,88 (м, 2H), 1,74 (кв, 2H), 1,56-1,68 (м, 1H), 1,30-1,42 (м, 2H).

Промежуточное соединение 126. 2-([3,4-Дигидроизохинолин-2(1H)-ил]метил)-5-гидрокси-4Н-пипран-4-он



К перемешиваемому раствору 2-(хлорметил)-5-гидрокси-4Н-пиран-4-она (5,0 г, 158,0 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляли DIPEA (15,0 мл, 94,92 ммоль) и 1,2,3,4-тетрагидроизохинолен (5,05 г, 37,96 ммоль) при КТ, после чего перемешивали в течение 16 ч. Осажденное твердое вещество фильтровали, промывали EtOAc и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,6 г). ¹Н-ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,06 (с, 1Н), 8,05 (с, 1Н), 7,0-7,11 (м, 4Н), 6,40 (с, 1Н), 3,62 (с, 1Н), 3,58 (с, 2Н), 2,81-2,84 (м, 1Н), 2,74-2,76 (м, 2Н). ЖХМС: m/z 258,2 (M+H)⁺

Промежуточное соединение 127. 5-Гидрокси-2-((5-(трифторметокси)изоиндолин-2-ил)метил)-4Н-пиран-4-он



а) трет-Бутил-5-(((метилтио)карбонотиоил)окси)изоиндолин-2-карбоксилат.

К раствору трет-бутил-5-гидроксиизоиндолин-2-карбоксилата (3,0 г, 12,7 ммоль) в DMF (60 мл) добавляли NaN (60% в минеральном масле, 0,8 г, 19,1 ммоль) при 0°C, после чего перемешивали в течение 30 мин. К этой реакционной смеси добавляли CS₂ (1,0 мл, 16,5 ммоль) с последующим перемешиванием в течение 1 ч. К смеси добавляли MeI (1,1 мл, 16,5 ммоль) с последующим перемешиванием при КТ в течение 16 ч. Реакцию гасили ледяной водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой, сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (4,4 г). ¹Н-ЯМР (400 МГц; CDCl₃): δ 7,39 (д, 1Н), 7,16 (с, 1Н), 7,08 (д, 1Н), 4,5 (д, 4Н), 2,68 (с, 3Н), 1,45 (с, 9Н); ЖХМС: m/z 324 (M-H)⁺.

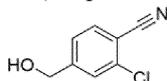
б) 5-(Трифторметокси)изоиндолин.

К раствору трет-бутил-5-(((метилтио)карбонотиоил)окси)изоиндолин-2-карбоксилата (4,4 г, 13,5 ммоль) в комплексе фтористый водород - пиридин (31,0 мл, 108,0 ммоль) добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (11,6 г, 40,6 ммоль) при 0°C, после чего перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакцию гасили ледяной водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой, сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Очистка колоночной хроматографией давала указанное в заголовке соединения (1,3 г). ¹Н-ЯМР (400 МГц; DMCO-d₆): δ 9,36 (с, 1Н), 7,55 (д, 1Н), 7,47 (с, 1Н), 7,38 (д, 1Н), 4,53 (д, 4Н); ЖХМС: m/z 204 (M+H)⁺.

с) 5-Гидрокси-2-((5-(трифторметокси)изоиндолин-2-ил)метил)-4Н-пиран-4-он.

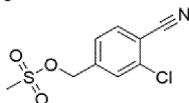
К раствору 2-(хлорметил)-5-гидрокси-4Н-пиран-4-она (0,788 г, 4,9 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли 5-(трифторметокси)изоиндолин (1,0 г, 4,9 ммоль) и DIPEA (4,5 мл, 24,5 ммоль) при КТ, после чего перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Очистка колоночной хроматографией давала указанное в заголовке соединения (0,4 г). ¹Н-ЯМР (400 МГц; DMCO-d₆): δ 9,11 (с, 1Н), 8,05 (с, 1Н), 7,20 (с, 1Н), 7,18 (д, 1Н), 6,41 (с, 1Н), 3,96 (д, 4Н), 3,7 (с, 2Н); МС: m/z 328 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 128. 2-Хлор-4-(гидроксиметил)бензонитрил



К раствору 2-хлор-4-формилбензонитрила (0,25 г, 1,510 ммоль) в THF (15 мл) добавляли борогидрид натрия (0,228 г, 6,04 ммоль) 5 порциями за 15 мин. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 15 мин. Смесь охлаждали на ледяной бане и к раствору добавляли насыщенный раствор NH₄Cl (5 мл) с последующим добавлением EtOAc (10 мл). Полученную смесь фильтровали через 5 мм слой Celite®. Celite® промывали EtOAc (10 мл) и объединенные органические слои промывали раствором NH₄Cl, сушили Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (0,12 г). ¹Н-ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ч/млн 7,66 (д, 1Н), 7,54-7,56 (м, 1Н), 7,36 (д, 1Н), 4,78 (с, 2Н).

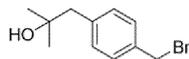
Промежуточное соединение 129. 3-Хлор-4-цианобензилметансульфонат



К раствору 2-хлор-4-(гидроксиметил)бензонитрила (0,119 г, 0,710 ммоль) и триэтиламина (0,109 мл, 0,781 ммоль) в DCM (2 мл) при 0-5°C добавляли по каплям метансульфонилхлорид (0,060 мл, 0,781 ммоль) в DCM (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Добавляли воду (15 мл) и водный слой экстрагировали DCM. Органические слои объединяли, промывали насыщенным раствором NaHCO₃, водой и насыщенным солевым раствором, сушили Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (0,12 г). ¹Н-ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ч/млн 7,72 (д,

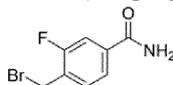
1H), 7,51-7,64 (м, 1H), 7,33-7,49 (м, 1H), 3,08 (с, 3H).

Промежуточное соединение 130. 1-(4-(Бромметил)фенил)-2-метилпропан-2-ол



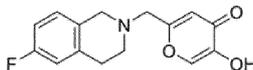
К раствору метил-2-(4-(бромметил)фенил)ацетата (1 г, 4,11 ммоль) в THF (10 мл) при -78°C добавляли по каплям 3 М раствор метилмагнийбромида (3,93 мл, 11,79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч, при 0°C в течение 4 ч и при КТ в течение 16 ч. Добавляли насыщенный раствор NH_4Cl и воду, и водный слой экстрагировали Et_2O . Органические слои объединяли, промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (0,81 г). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ ч/млн 7,29-7,35 (м, 2H), 7,15-7,23 (м, 2H), 4,67-4,75 (м, 2H), 2,63-2,65 (м, 2H), 1,05 (с, 6H).

Промежуточное соединение 131. 4-(Бромметил)-3-фторбензамид



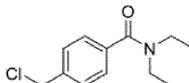
К суспензии 4-(бромметил)-3-фторбензонитрил (1 г, 4,67 ммоль) и воды (0,185 мл, 10,28 ммоль) добавляли серную кислоту (4,58 мл, 93 ммоль), после чего перемешивали при 100°C в течение 1 ч, охлаждали до 50°C , и выливали на лед. Смесь перемешивали и выпавший в осадок материал фильтровали, промывали водой и сушили в вакуумном сушильном шкафу при 40°C в течение 16 ч, с получением указанного в заголовке соединения (0,94 г). ЖХМС: m/z 232,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 132. 2-((6-Фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метил)-5-гидрокси-4H-пиран-4-он



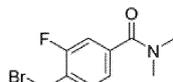
К раствору 6-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (0,301 г, 1,993 ммоль) и 2-(хлорметил)-5-гидрокси-4H-пиран-4-она (0,32 г, 1,993 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (5 мл) при 0°C добавляли по каплям ТЕА (0,972 мл, 6,98 ммоль). Раствор перемешивали при 60°C в течение 3 ч и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 . Водный слой экстрагировали DCM, органические слои объединяли, промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (70 мг). ЖХМС: m/z 276,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 133. 4-(Хлорметил)-N,N-диэтилбензамид



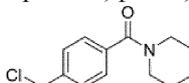
К суспензии гидрида натрия (0,099 г, 2,476 ммоль) и 4-(хлорметил)бензамида (0,14 г, 0,825 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли по каплям йодэтан (0,664 мл, 8,25 ммоль) в DMF (2 мл) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч и гасили водой с образованием осадка. Осадок фильтровали, промывали водой и сушили с получением указанного в заголовке соединения (0,14 г). ^1H -ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ч/млн 7,28-7,44 (м, 4H), 4,42-4,64 (м, 2H), 3,38-3,62 (м, 2H), 3,15-3,38 (м, 2H), 1,05-1,30 (м, 6H).

Промежуточное соединение 134. 4-(Бромметил)-3-фтор-N,N-диметилбензамид



К раствору 4-(бромметил)-3-фторбензамида (0,2 г, 0,862 ммоль) и NaN (0,103 г, 2,59 ммоль) в DMF (1 мл) при 0°C добавляли йодметан (0,537 мл, 8,62 ммоль) в DMF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и выливали на лед. Водный слой экстрагировали EtOAc . Органические слои объединяли, промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (0,10 г). ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ч/млн 7,39 (т, 1H), 7,08-7,17 (м, 2H), 4,38-4,51 (м, 2H), 3,10 (ушир. с, 3H), 2,99 (ушир. с, 3H).

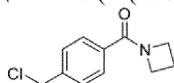
Промежуточное соединение 135. 4-(Хлорметил)фенил(пиперидин-1-ил)метанон



К суспензии 4-(хлорметил)бензоилхлорида (0,88 г, 4,66 ммоль) и пиперидингидрохлорида (0,566 г, 4,66 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C добавляли по каплям триэтиламин (1,363 мл, 9,78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и при 20°C в течение 1 ч, и промывали 1 М NaOH , 1 М HCl , насыщенным соевым раствором и водой. Органический слой сушили Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (0,98 г). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ

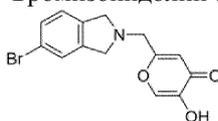
ч/млн 7,48-7,52 (м, 2Н), 7,35-7,41 (м, 2Н), 4,80 (с, 2Н), 3,25 (ушир. с, 2Н), 1,37-1,65 (м, 8Н).

Промежуточное соединение 136. Азетидин-1-ил(4-(хлорметил)фенил)метанон



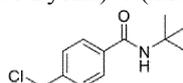
К суспензии 4-(хлорметил)бензоилхлорида (2,1 г, 9,22 ммоль) и азетидингидрохлорида (0,863 г, 9,22 ммоль) в DCM (20 мл) при 0°C добавляли по каплям триэтиламин (2,70 мл, 19,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и промывали 1 М NaOH, 1 М HCl, насыщенным соевым раствором и водой. Органический слой сушили Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (1,52 г). ЖХМС: m/z 210,1 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 137. 2-((5-Бромизоиндолин-2-ил)метил)-5-гидрокси-4Н-пиран-4-он



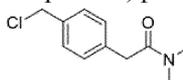
К раствору 5-бромизоиндолина (1,21 г, 6,11 ммоль) и 2-(хлорметил)-5-гидрокси-4Н-пиран-4-она (0,981 г, 6,11 ммоль) в DMF (10 мл) при 0°C по каплям добавляли DIPEA (2,66 мл, 15,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2,5 ч и выливали на лед. Водный слой экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (0,22 г). ЖХМС: m/z 322,2 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 138. N-(трет-Бутил)-4-(хлорметил)бензамид



К суспензии 4-(бромметил)фенилуксусной кислоты (0,82 г, 3,72 ммоль) и оксалилхлорида (1,351 мл, 18,60 ммоль) добавляли 1 каплю DMF. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Избыток оксалилхлорида выпаривали. Добавляли DCM (15 мл) и 2-метилпропан-2-амингидрохлорид (0,408 г, 3,72 ммоль), затем добавляли DIPEA (1,620 мл, 9,30 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли воду и слои разделяли. Водный слой экстрагировали DCM. Органические слои объединяли, промывали 1 М NaOH, 1 М HCl и насыщенным соевым раствором, сушили Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (0,85 г). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 7,76-7,78 (м, 2Н), 7,47-7,50 (м, 2Н), 4,80 (с, 2Н), 1,37 (с, 9Н).

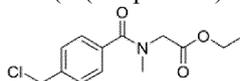
Промежуточное соединение 139. 2-(4-(Хлорметил)фенил)-N,N-диметилацетамид



К суспензии 4-(бромметил)фенилуксусной кислоты (2 г, 8,73 ммоль) и оксалилхлорида (3 мл, 34,9 ммоль) добавляли 1 каплю DMF. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч.

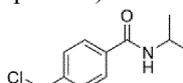
Избыток оксалилхлорида выпаривали. Добавляли DCM (20 мл) и диметиламингидрохлорид (0,783 г, 9,60 ммоль), затем добавляли триэтиламин (2,74 мл, 19,64 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3,5 ч. Добавляли воду (20 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали DCM. Органические слои объединяли, промывали 1 М NaOH, 1 М HCl и насыщенным соевым раствором, сушили Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (0,64 г). ЖХМС: m/z 212,2 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 140. Этил-2-(4-(хлорметил)-N-метилбензамидо)ацетат



К суспензии альфа-бром-п-толуиловой кислоты (1 г, 4,65 ммоль) и оксалилхлорида (1,35 мл, 18,60 ммоль) добавляли 1 каплю DMF. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Избыток оксалилхлорида выпаривали. Добавляли DCM (40 мл) и гидрохлорид сложного этилового эфира саркозина (0,714 г, 4,65 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли DIPEA (2,03 мл, 11,63 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (0,14 г). ЖХМС: m/z 270,2 (M+H)⁺.

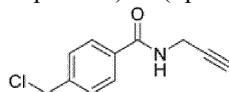
Промежуточное соединение 141. 4-(Хлорметил)-N-изопропилбензамид



К суспензии пропан-2-амингидрохлорида (0,531 г, 5,55 ммоль) и 4-(хлорметил) бензоилхлорида (1 г, 5,29 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли по каплям TEA (1,659 мл, 11,90 ммоль) при 5°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. К смеси добавляли воду, слои разделяли и водный слой

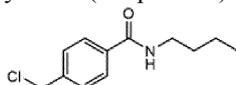
экстрагировали DCM. Органические слои объединяли, промывали 1 М NaOH, 1 М HCl и насыщенным соевым раствором, сушили Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (1,05 г). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 8,23 (ушир. д, J=7,5 Гц, 1H), 7,81-7,87 (м, 2H), 7,48-7,53 (м, 2H), 4,80 (с, 2H), 4,09 (дт, J=7,7, 6,6 Гц, 1H), 1,16 (д, J=6,6 Гц, 6H).

Промежуточное соединение 142. 4-(Хлорметил)-N-(проп-2-ин-1-ил)бензамид



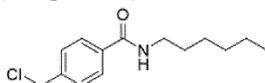
К суспензии проп-2-ин-1-амингидрохлорида (0,508 г, 5,55 ммоль) и 4-(хлорметил)бензоилхлорида (1 г, 5,29 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли по каплям TEA (1,659 мл, 11,90 ммоль) при 5°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 45 мин. К смеси добавляли воду, слои разделяли и водный слой экстрагировали DCM. Органические слои объединяли, промывали 1 М NaOH, 1 М HCl и насыщенным соевым раствором, сушили Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (0,82 г). ЖХМС: m/z 208,1 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 143. N-Бутил-4-(хлорметил)бензамид



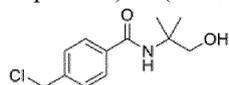
К суспензии бутан-1-амингидрохлорида (0,609 г, 5,55 ммоль) и 4-(хлорметил)бензоилхлорида (1 г, 5,29 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли по каплям TEA (1,659 мл, 11,90 ммоль) при 5°C, после чего перемешивали при 0°C в течение 45 мин. К смеси добавляли воду, слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, промывали 1 М NaOH, 1 М HCl и насыщенным соевым раствором, сушили Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт тритуировали с гептаном: МТВЕ с получением указанного в заголовке соединения (1,01 г). ЖХМС: m/z 226,2 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 144. 4-(Хлорметил)-N-гексилбензамид



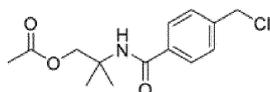
К суспензии 4-(хлорметил)бензоилхлорида (1 г, 5,29 ммоль) и гексан-1-амингидрохлорида (0,765 г, 5,55 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли по каплям TEA (1,659 мл, 11,90 ммоль) при 5°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 45 мин. К смеси добавляли воду, слои разделяли и водный слой экстрагировали DCM. Органические слои объединяли, промывали 1 М NaOH, 1 М HCl и насыщенным соевым раствором, сушили Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (1,24 г). ЖХМС: m/z 254,2 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 145. 4-(Хлорметил)-N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)бензамид



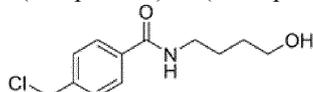
К суспензии 4-(хлорметил)бензоилхлорида (0,92 г, 4,87 ммоль) и 2-амино-2-метилпропан-1-олгидрохлорида (0,64 г, 5,11 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли по каплям TEA (1,526 мл, 10,95 ммоль) при 5°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. К смеси добавляли воду, слои разделяли и водный слой экстрагировали DCM. Органические слои объединяли, промывали 1 М NaOH, 1 М HCl и насыщенным соевым раствором, сушили Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (0,80 г). ЖХМС: m/z 242,2 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 146. 2-(4-(Хлорметил)бензамидо)-2-метилпропилацетат



К раствору 4-(хлорметил)-N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)бензамида (0,367 г, 1,518 ммоль) в пиридине (5 мл) при 0°C добавляли по каплям уксусный ангидрид (0,215 мл, 2,277 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин и затем при 20°C в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли под вакуумом и остаток растворяли в DCM. Раствор промывали 1 М HCl, 5% NaHCO₃ и насыщенным соевым раствором, сушили Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (0,26 г). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 7,84 (с, 1H), 7,76-7,81 (м, 2H), 7,47-7,53 (м, 2H), 4,80 (с, 2H), 4,25 (с, 2H), 3,86 (с, 1H), 2,02 (с, 3H), 1,36 (с, 6H).

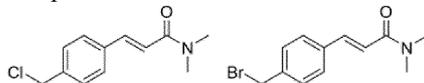
Промежуточное соединение 147. 4-(Хлорметил)-N-(4-гидроксibuтил)бензамид



К суспензии 4-(хлорметил)бензоилхлорида (1 г, 5,29 ммоль) и 4-аминобутан-1-олгидрохлорида (0,664 г, 5,29 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли по каплям TEA (1,659 мл, 11,90 ммоль) при 0°C. Реакци-

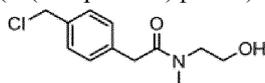
онную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. К смеси добавляли воду, слои разделяли и водный слой экстрагировали DCM. Органические слои объединяли, промывали 1 М NaOH, 1 М HCl и насыщенным соевым раствором, сушили Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. К остатку добавляли простой диэтиловый эфир. Смесь перемешивали, фильтровали и сушили с получением указанного в заголовке соединения (0,44 г). ЖХМС: m/z 242,2 (M+H)⁺.

Промежуточные соединения 148 и 149. (E)-3-(4-(Хлорметил)фенил)-N,N-диметилакриламид и (E)-3-(4-(бромметил)фенил)-N,N-диметилакриламид



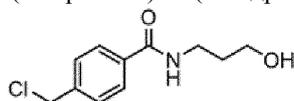
К суспензии (E)-3-(4-(бромметил)фенил)акриловой кислоты (0,76 г, 3,15 ммоль) и оксалилхлорида (1,083 мл, 12,6 ммоль) добавляли 1 каплю DMF. Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Избыток оксалилхлорида выпаривали. Добавляли DCM (20 мл) и диметиламингидрохлорид (0,27 г, 3,31 ммоль) с последующим добавлением триэтиламина (0,989 мл, 7,09 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли воду (20 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали DCM. Органические слои объединяли и промывали 1 М NaOH, 1 М HCl и насыщенным соевым раствором, сушили Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали, получая указанное в заголовке соединение в виде смеси (E)-3-(4-(хлорметил)фенил)-N,N-диметилакриламида и (E)-3-(4-(бромметил)фенил)-N,N-диметилакриламида (0,33 г). ЖХМС: m/z 224,2 (M+H)⁺. ЖХМС: m/z 270,1 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 150. 2-(4-(Хлорметил)фенил)-N-(2-гидроксиэтил)-N-метилацетамид



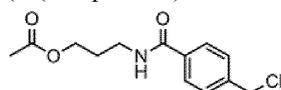
К суспензии 4-(бромметил)фенилуксусной кислоты (2 г, 8,73 ммоль) и оксалилхлорида (3 мл, 34,9 ммоль) добавляли 1 каплю DMF. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Избыток оксалилхлорида выпаривали. Добавляли DCM (15 мл) и N-метилэтанолламин HCl (0,974 г, 8,73 ммоль), затем добавляли ТЕА (2,738 мл, 19,64 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли воду и слои разделяли. Водный слой экстрагировали DCM. Органические слои объединяли и промывали 1 М NaOH, 1 М HCl и насыщенным соевым раствором, сушили Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (0,23 г). ЖХМС: m/z 242,2 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 151. 4-(Хлорметил)-N-(3-гидроксипропил)бензамид



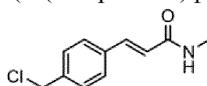
К раствору 4-(хлорметил)бензоилхлорида (2,97 г, 15,71 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли 3-амино-1-пропанол (1,180 г, 15,71 ммоль) в DCM (20 мл), после чего добавляли по каплям ТЕА (2,409 мл, 17,28 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 45 мин. К смеси добавляли воду, слои разделяли и водный слой экстрагировали DCM. Органические слои объединяли, промывали 1 М NaOH, 1 М HCl и насыщенным соевым раствором, сушили Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с последующим тритированием простым диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (1,79 г). ЖХМС: m/z 228,2 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 152. 3-(4-(Хлорметил)бензамидо)пропилацетат



К раствору 4-(хлорметил)-N-(3-гидроксипропил)бензамида (1,79 г, 7,86 ммоль) в пиридине (15 мл) добавляли уксусный ангидрид (1,115 мл, 11,79 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин и при 20°C в течение 30 мин. Растворитель выпаривали и к остатку добавляли воду. Водный слой экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, промывали 1 М HCl, водой, 5% NaHCO₃ и насыщенным соевым раствором, сушили Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (1,29 г). ЖХМС: m/z 270,2 (M+H)⁺.

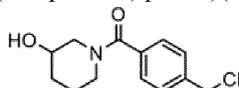
Промежуточное соединение 155. (E)-3-(4-(Хлорметил)фенил)-N-метилакриламид



К суспензии (E)-3-(4-(бромметил)фенил)акриловой кислоты (1,0 г, 4,15 ммоль) и оксалилхлорида (1,424 мл, 16,59 ммоль) добавляли 1 каплю DMF, после чего перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Избыток оксалилхлорида выпаривали и добавляли DCM (20 мл) и метиламингидрохлорид (0,28 г, 4,15 ммоль) с последующим добавлением триэтиламина (1,301 мл, 9,33 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч.

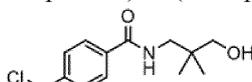
Добавляли воду (20 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали DCM. Органические слои объединяли и промывали 1 М NaOH, 1 М HCl и насыщенным соевым раствором, сушили Na₂SO₄, фильтровали, выпаривали и тритуровали в простом диэтиловом эфире, с получением указанного в заголовке соединения (0,42 г). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 8,01-8,11 (м, 1H), 7,51-7,58 (м, 2H), 7,44-7,50 (м, 2H), 7,37-7,44 (м, 1H), 6,52-6,69 (м, 1H), 4,71-4,79 (м, 2H), 2,68-2,75 (м, 3H).

Промежуточное соединение 156. (4-(Хлорметил)фенил)(3-гидроксипиперидин-1-ил)метанон



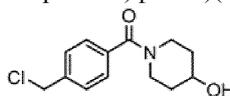
К суспензии 4-(хлорметил)бензоилхлорида (1 г, 5,29 ммоль) и пиперидин-3-олгидрохлорида (0,728 г, 5,29 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли по каплям TEA (0,811 мл, 5,82 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. К смеси добавляли воду, слои разделяли и водный слой экстрагировали DCM. Органические слои объединяли, промывали 1 М NaOH, 1 М HCl и насыщенным соевым раствором, сушили Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. К остатку добавляли гептан, после чего перемешивали, фильтровали и сушили с получением указанного в заголовке соединения (0,62 г). ЖХМС: m/z 254,2 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 157. 4-(Хлорметил)-N-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)бензамид



К суспензии 4-(хлорметил)бензоилхлорида (2,058 г, 10,89 ммоль) и 3-амино-2,2-диметилпропан-1-олгидрохлорида (1,520 г, 10,89 ммоль) в DCM (25 мл) добавляли по каплям TEA (1,669 мл, 11,98 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. К смеси добавляли воду, слои разделяли и водный слой экстрагировали DCM. Органические слои объединяли, промывали 1 М NaOH, 1 М HCl и насыщенным соевым раствором, сушили Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (0,67 г). ЖХМС: m/z 256,2 (M+H)⁺.

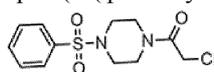
Промежуточное соединение 158. (4-(Хлорметил)фенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон



К суспензии 4-(хлорметил)бензоилхлорида (3,3 г, 17,46 ммоль) и пиперидин-4-олгидрохлорида (2,376 г, 17,27 ммоль) в DCM (35 мл) добавляли по каплям TEA (5,41 мл, 38,9 ммоль) при 0°C.

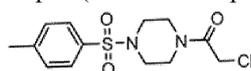
Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. К смеси добавляли воду, слои разделяли и водный слой экстрагировали DCM. Органические слои объединяли, промывали 1 М NaOH, 1 М HCl и насыщенным соевым раствором, сушили Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (3,62 г). ЖХМС: m/z 254,3 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 159. 2-Хлор-1-(4-(фенилсульфонил)пиперазин-1-ил)этанон



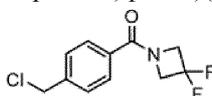
К раствору 1-(фенилсульфонил)пиперазина (1 г, 4,42 ммоль) и TEA (1,355 мл, 9,72 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли хлорацетилхлорид (0,422 мл, 5,30 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 50 мин, промывали водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (1,12 г). ЖХМС: m/z 303,3 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 160. 2-Хлор-1-(4-тозилпиперазин-1-ил)этанон



К раствору 1-тозилпиперазина (1 г, 4,16 ммоль) и TEA (0,696 мл, 4,99 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли хлорацетилхлорид (0,397 мл, 4,99 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 50 мин, промывали водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (1,30 г). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 7,59-7,66 (м, 2H), 7,44-7,49 (м, 2H), 4,34 (с, 2H), 3,47-3,59 (м, 4H), 2,80-3,00 (м, 4H), 2,41 (с, 3H).

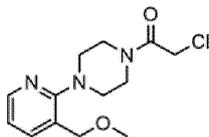
Промежуточное соединение 161. (4-(Хлорметил)фенил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанон



К суспензии 4-(хлорметил)бензоилхлорида (1,0 г, 5,29 ммоль) и 3,3-дифторазетидингидрохлорида (0,685 г, 5,29 ммоль) в трет-бутилметилом простом эфире (15 мл) при 0°C добавляли по каплям три-

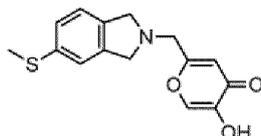
этиламин (1,659 мл, 11,90 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Воду добавляли к реакционной смеси и органическую фазу экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, промывали 1 М NaOH, 1 М HCl, насыщенным соевым раствором и водой. Органический слой сушили Na₂SO₄, фильтровали и большую часть растворителей выпаривали. Добавляли простой диэтиловый эфир и гептан и выпавший осадок отфильтровывали, промывали гептаном и сушили с получением указанного в заголовке соединения (0,9 г). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 7,67-7,73 (м, 2H), 7,51-7,57 (м, 2H), 4,82 (с, 2H), 4,61-4,81 (м, 2H), 4,38-4,58 (м, 2H).

Промежуточное соединение 162. 2-Хлор-1-(4-(3-(метоксиметил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этанон



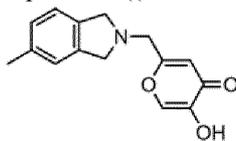
К раствору 1-(3-(метоксиметил)пиридин-2-ил)пиперазингидрохлорида (0,75 г, 3,08 ммоль) и ТЕА (0,944 мл, 6,77 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли хлорацетилхлорид (0,294 мл, 3,69 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 50 мин, промывали водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (0,59 г). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 8,21 (дд, J=4,8, 1,9 Гц, 1H), 7,72 (дд, J=7,4, 1,9 Гц, 1H), 7,05 (дд, J=7,5, 4,8 Гц, 1H), 4,43 (с, 2H), 4,42 (с, 2H), 4,27 (с, 2H), 3,57-3,64 (м, 4H), 3,11-3,18 (м, 2H), 3,03-3,11 (м, 2H).

Промежуточное соединение 163. 5-Гидрокси-2-((5-(метилтио)изоиндолин-2-ил)метил)-4Н-пиран-4-он



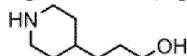
К раствору 5-(метилтио)изоиндолина HCl (0,1 г, 0,496 ммоль) и 2-(хлорметил)-5-гидрокси-4Н-пиран-4-она (0,080 г, 0,496 ммоль) в ДМСО (1 мл) при 60°C по каплям добавляли DIPEA (0,181 мл, 1,041 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 35 мин и выливали на лед. Водный слой экстрагировали DCM. Органические слои объединяли, сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт тритуровали в простом диэтиловом эфире с получением указанного в заголовке соединения (0,12 г). ¹H-ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ч/млн 7,85 (с, 1H), 7,11-7,18 (м, 3H), 6,56 (с, 1H), 4,17-4,24 (м, 1H), 3,98-4,04 (м, 4H), 3,79 (с, 2H), 2,47 (с, 3H).

Промежуточное соединение 164. 5-Гидрокси-2-((5-метилизоиндолин-2-ил)метил)-4Н-пиран-4-он



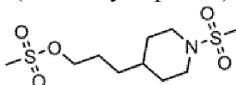
Раствор 5-метилизоиндолина (0,207 г, 1,557 ммоль), 2-(хлорметил)-5-гидрокси-4Н-пиран-4-она (0,25 г, 1,557 ммоль) и DIPEA (0,298 мл, 1,713 ммоль) в ДМСО (2 мл) перемешивали при 75°C в течение 1 ч, и выливали в воду. Осадок фильтровали, промывали водой и сушили с получением указанного в заголовке соединения (0,28 г). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 8,98-9,12 (м, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,10-7,13 (м, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,97-7,02 (м, 1H), 6,41 (с, 1H), 3,90 (с, 4H), 3,77 (с, 2H), 2,28 (с, 3H).

Промежуточное соединение 165. 3-(Пиперидин-4-ил)пропан-1-ол, HCl



Суспензию 4-пиперидинпропанола (3,29 г, 24 ммоль), оксида платины (IV) (0,545 г, 2,400 ммоль), 37% HCl (6,00 мл, 24 ммоль) и этанола (35 мл) встряхивали в аппарате Парра при давлении водорода 8 кПа в течение 3,5 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения (5,80 г). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 9,09-9,32 (м, 1H), 8,85-9,09 (м, 1H), 3,35-3,40 (м, 2H), 3,15-3,23 (м, 2H), 2,73-2,84 (м, 2H), 1,71-1,80 (м, 2H), 1,27-1,51 (м, 5H), 1,19-1,25 (м, 2H).

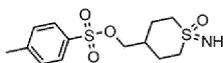
Промежуточное соединение 166. 3-(1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил)пропилметансульфонат



К суспензии 3-(пиперидин-4-ил)пропан-1-олгидрохлорида (1 г, 5,57 ммоль) и K₂CO₃ (3,31 г, 23,93 ммоль) в ACN (10 мл) добавляли по каплям метансульфонилхлорид (12,92 мл, 16,70 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат

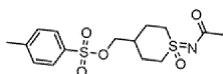
выпаривали досуха. Остаток перемешивали в насыщенном солевом растворе, фильтровали, промывали насыщенным соевым раствором и водой и сушили с получением указанного в заголовке соединения (0,68 г). ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ч/млн 4,19-4,26 (м, 2Н), 3,76-3,83 (м, 2Н), 3,02 (с, 3 Н), 2,77 (с, 3 Н), 2,59-2,69 (м, 2Н), 1,74-1,85 (м, 4 Н), 1,26-1,45 (м, 5Н).

Промежуточное соединение 167. (1-Имино-1-оксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)метил-4-метилбензолсульфонат



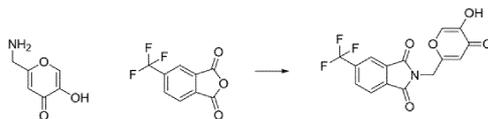
Смесь (1-оксидо-1-(тозилимино)тетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (0,4 г, 0,848 ммоль) и серной кислоты (1,260 мл, 25,4 ммоль) перемешивали при 20°C в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли лед, а затем доводили рН до 10 с помощью NaOH. Водный слой экстрагировали DCM, органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (0,23 г). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 7,77-7,81 (м, 2Н), 7,47-7,51 (м, 2Н), 3,90-3,97 (м, 2Н), 3,66 (с, 1Н), 2,87-3,05 (м, 4Н), 2,43 (с, 3Н), 1,80-1,99 (м, 3Н), 1,49-1,64 (м, 2Н).

Промежуточное соединение 168. (1-(Ацетилимино)-1-оксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)метил-4-метилбензолсульфонат



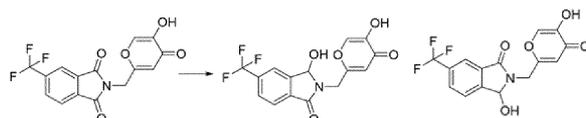
К раствору (1-имино-1-оксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (0,28 г, 0,882 ммоль) и ТЕА (0,307 мл, 2,205 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли ацетилхлорид (0,069 мл, 0,970 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч, промывали 1 М HCl, 1 М NaOH и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (0,31 г). ЖХМС: m/z 360,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 169. 2-((5-Гидрокси-4-оксо-4Н-пиран-2-ил)метил)-5-(трифторметил)изоиндолин-1,3-дион



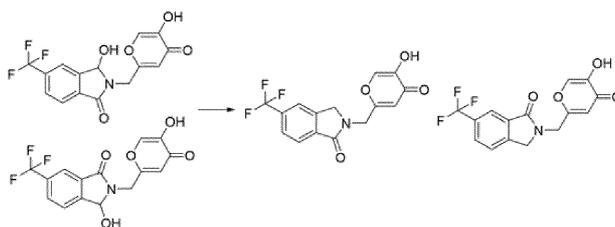
Раствор 2-(аминометил)-5-гидрокси-4Н-пиран-4-она (1,1 г, 7,91 ммоль) и 5-(трифторметил)изоиндолин-1,3-диона (1,7 г, 7,91 ммоль) в уксусной кислоте (12 мл) перемешивали при нагревании в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в воду. Полученный осадок отфильтровывали и сушили с получением 2,45 г указанного в заголовке соединения. ЖХМС: m/z 340,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 170. Смесь 3-гидрокси-2-((5-гидрокси-4-оксо-4Н-пиран-2-ил)метил)-5-(трифторметил)изоиндолин-1-она и 3-гидрокси-2-((5-гидрокси-4-оксо-4Н-пиран-2-ил)метил)-6-(трифторметил)изоиндолин-1-она



2-((5-Гидрокси-4-оксо-4Н-пиран-2-ил)метил)-5-(трифторметил)изоиндолин-1,3-дион 2,82 г, 8,31 ммоль в метаноле (50 мл) обрабатывали NaBH_4 (0,94 г, 24,94 ммоль) при 0°C в течение 1 ч. После выпаривания растворителя добавляли воду (20 мл). Продукт экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой, сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением 1,2 г указанной в заголовке смеси. ЖХМС: m/z 342,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

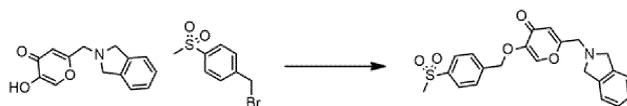
Промежуточное соединение 171. Смесь 2-((5-гидрокси-4-оксо-4Н-пиран-2-ил)метил)-5-(трифторметил)изоиндолин-1-она и 2-((5-гидрокси-4-оксо-4Н-пиран-2-ил)метил)-6-(трифторметил)изоиндолин-1-она



К смеси 3-гидрокси-2-((5-гидрокси-4-оксо-4Н-пиран-2-ил)метил)-5-(трифторметил)изоиндолин-1-она и 3-гидрокси-2-((5-гидрокси-4-оксо-4Н-пиран-2-ил)метил)-6-(трифторметил)изоиндолин-1-она (230 мг, 0,67 ммоль) добавляли TFAA (5 мл) и триэтилсилан (0,60 мл, 3,81 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч, затем выливали в воду (10 мл) и подщелачивали 2 М NaOH. Продукт экстра-

гировали DCM. Органический слой промывали водой, сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением 0,20 г указанной в заголовке смеси. ЖХМС: m/z 326,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 1. 2-(Изоиндолин-2-илметил)-5-((4-(метилсульфонил)бензил)окси)-4Н-пиран-4-он (соединение 1)



К раствору 5-гидрокси-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-она (0,20 г, 0,82 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли 4-метилсульфонилбензилбромид (0,20 г, 0,82 ммоль) и K_2CO_3 (0,23 г, 1,6 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч.

Смесь охлаждали до КТ, добавляли воду (10 мл) и продукт экстрагировали EtOAc . Объединенные экстракты промывали водой, сушили Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением 0,21 г указанного в заголовке соединения. ^1H -ЯМР (Хлороформ- d) δ : 7,95-7,98 (м, 2H), 7,62-7,65 (м, 3H), 7,21 (д, 4H), 6,52 (с, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,04 (с, 4H), 3,77 (с, 2H), 3,06 (с, 3H). ЖХМС: m/z 413,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Следующие соединения получали в соответствии с методикой, описанной для соединения 1 примера 1, используя в качестве исходных соединений 5-гидрокси-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он или 5-гидрокси-2-((3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метил)-4Н-пиран-4-он или его производное и другой подходящий исходный материал. Характеризующие данные, исходный материал и возможные отклонения в условиях реакции (растворитель, основание, температура реакции, время реакции, способ очистки), если таковые имеются, указаны в таблице.

Использованные способы очистки:

A=Кристаллизация;

B=Колоночная хроматография;

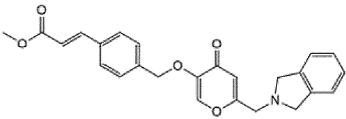
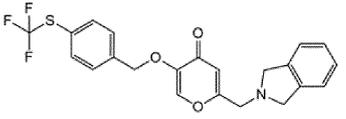
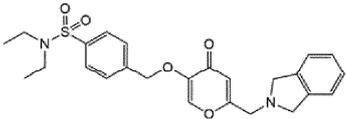
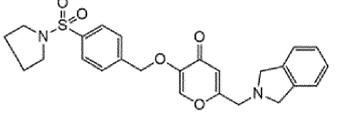
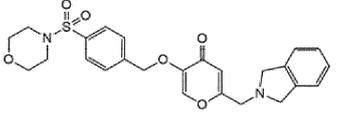
C=Осаждение в водной среде;

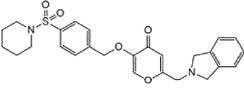
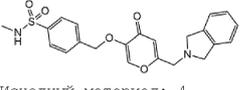
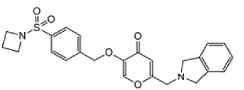
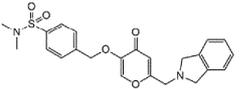
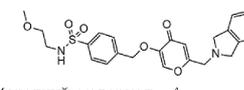
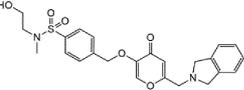
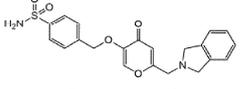
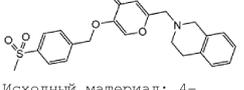
D=Полупрепаративная ВЭЖХ;

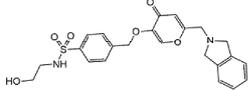
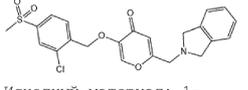
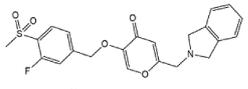
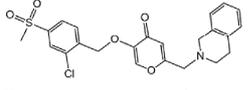
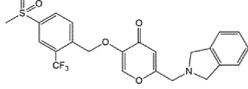
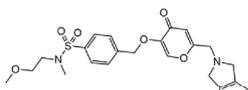
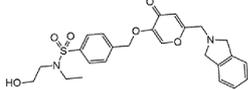
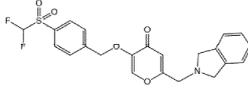
E=Тритурирование;

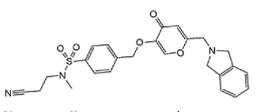
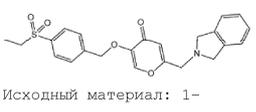
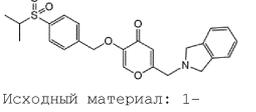
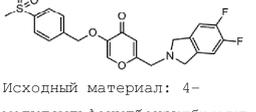
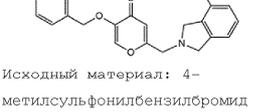
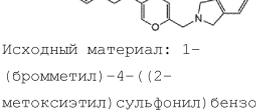
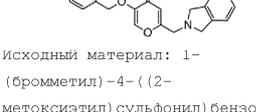
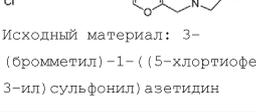
F=Образование соли;

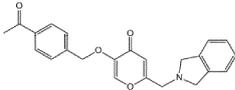
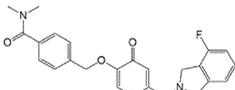
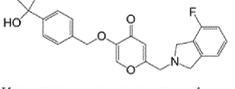
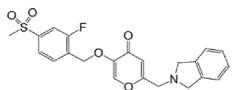
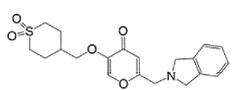
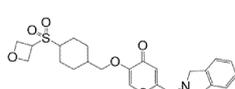
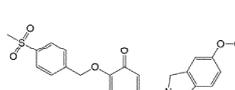
G=Без дополнительной очистки.

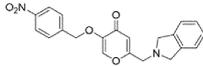
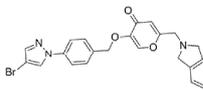
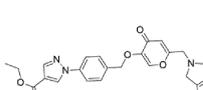
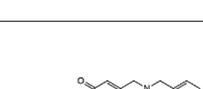
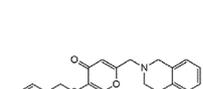
№	Структура и исходный материал	Отклонения условий реакции / ¹ H-ЯМР (400 МГц)/ЖХМС
2	 <p>Исходный материал: метил-п-бромметилциннамат</p>	¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,68 (д, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,51-7,55 (м, 2H), 7,43 (д, 2H), 7,17-7,22 (м, 4H), 6,50 (с, 1H), 6,45 (д, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,03 (с, 4H), 3,81 (с, 3H), 3,75 (с, 2H).
3	 <p>Исходный материал: 4-(трифторметилтио) бензилбромид</p>	ЖХМС: m/z 419,6 (M+H) ⁺ . ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,66 (д, 2H), 7,59-7,62 (м, 1H), 7,59-7,62 (м, 1H), 7,48 (д, 2H), 7,18-7,26 (м, 4H), 6,51 (с, 1H), 5,12 (с, 2H), 4,04 (с, 4H). ЖХМС: m/z 434,3 (M+H) ⁺ .
4	 <p>Исходный материал: 4-(бромметил)-N,N-диэтилбензолсульфонамид</p>	Условия: THF, 80°C. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,79-7,83 (м, 2H), 7,62- 7,64 (м, 1H), 7,53-7,57 (м, 2H), 7,19-7,22 (м, 4H), 6,52 (с, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,04 (с, 4H), 3,77 (с, 2H), 3,20-3,27 (м, 4H), 1,11- 1,16 (м, 6H). ЖХМС: m/z 469,4 (M+H) ⁺ .
5	 <p>Исходный материал: 1-((4-(бромметил)фенил)сульфонил)пирролидин</p>	Условия: 80°C. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,84 (д, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,59 (д, 2H), 7,19-7,25 (м, 4H), 6,53 (с, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,05 (с, 4H), 3,78 (с, 2H), 3,21-3,29 (м, 4H), 1,72-1,82 (м, 4H). ЖХМС: m/z 467,4 (M+H) ⁺ .
6	 <p>Исходный материал: 4-((4-(бромметил)фенил)сульфонил)морфолин</p>	Условия: 80°C. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,77 (ушир. д, 2H), 7,60- 7,67 (м, 3H), 7,18-7,25 (м, 4H), 6,53 (с, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,05 (с, 4H), 3,76 (ушир. д, 6H), 3,01 (ушир. с, 4H). ЖХМС: m/z 483,4

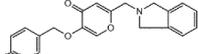
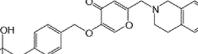
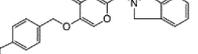
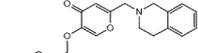
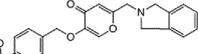
		(M+H) ⁺ . Условия: 80°C. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,77 (д, 2H), 7,71 (с, 1H), 7,56 (д, 2H), 7,29-7,38 (м, 4H), 6,67 (с, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,47-4,68 (м, 4H), 4,18 (ушир. с, 2H), 2,95- 3,03 (м, 4H), 1,65 (м, 4H), 1,44 (ушир. д, 2H). ЖХМС: m/z 461,4 (M+H) ⁺ .
7	 Исходный материал: 1-(4-(4- (бромметил)фенил)сульфонил)пип- еридин	Условия: 80°C. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,85-7,88 (м, 2H), 7,63- 7,65 (м, 1H), 7,56-7,60 (м, 2H), 7,18-7,22 (м, 4H), 6,53 (с, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,71 (м, 1H), 4,04 (с, 4H), 3,77 (с, 2H), 2,66 (д, 3H). ЖХМС: m/z 427,3 (M+H) ⁺ .
8	 Исходный материал: 4-((бромметил)-N- метилбензолсульфонамид	Условия: 80°C. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,84-7,88 (м, 2H), 7,62- 7,67 (м, 3H), 7,20-7,22 (м, 4H), 6,54 (с, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,05 (с, 4H), 3,74- 3,85 (м, 6H), 2,09 (м, 2H). ЖХМС: m/z 453,4 (M+H) ⁺ .
9	 Исходный материал: 1-(4-(4- (бромметил)фенил)сульфонил)азе- тидин	Условия: 80°C. ¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,27 (с, 1H), 7,77-7,81 (м, 2H), 7,69 (д, 2H), 7,18-7,26 (м, 4H), 6,44 (с, 1H), 5,08 (с, 2H), 3,96 (с, 4H), 3,81 (с, 2H), 2,61 (с, 6H). ЖХМС:
10	 Исходный материал: 4-((бромметил)-N,N- диметилбензолсульфонамид	m/z 441,3 (M+H) ⁺ . Условия: 80°C. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,85-7,88 (м, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,57 (д, 2H), 7,19- 7,22 (м, 4H), 6,53 (с, 1H), 5,08-5,15 (м, 3H), 4,04 (с, 4H), 3,77 (с, 2H), 3,40 (м, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,07- 3,15 (м, 2H). ЖХМС: m/z 471,3 (M+H) ⁺ .
11	 Исходный материал: 4-((бромметил)-N-(2- метоксиэтил)бензолсульфонамид	Условия: 80°C. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,80-7,83 (м, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,58-7,62 (м, 2H), 7,20-7,22 (м, 4H), 6,53 (с, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,04 (с, 4H), 3,74-3,79 (м, 5H), 3,15-3,20 (м, 3H), 2,85 (с, 3H). ЖХМС: m/z 371,3 (M+H) ⁺ .
12	 Исходный материал: 4-((бромметил)-N-(2-гидроксиэтил)- N-метилбензолсульфонамид	Условия: 80°C. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,93-7,96 (м, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,58 (д, 2H), 7,21 (д, 4H), 6,52 (с, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,76 (с, 2H), 4,04 (с, 4H), 3,77 (с, 2H). ЖХМС: m/z 413,3 (M+H) ⁺ .
13	 Исходный материал: 4-((бромметил)бензолсульфонамид	¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,96 (д, 2H), 7,61-7,66 (м, 3H), 6,97-7,17 (м, 4H), 6,53 (с, 1H), 5,18 (с, 2H), 3,71 (с, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,05 (с, 3H), 2,80-2,97 (м,
14	 Исходный материал: 4- метилсульфонилбензилбромид	

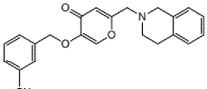
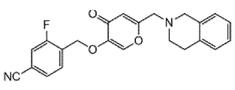
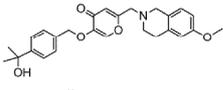
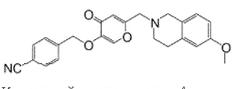
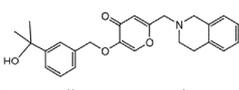
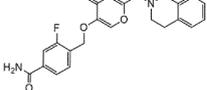
		4Н). ЖХМС: m/z 426,4 (M+H) ⁺ .
15	 <p>Исходный материал: 4-(бромметил)-N-(2-гидроксиэтил)бензолсульфонамид</p>	¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,85-7,94 (м, 2H), 7,75 (ушир. д, 1H), 7,60 (ушир. д, 2H), 7,23 (ушир. с, 4H), 6,55 (ушир. д, 1H), 5,12 (ушир. д, 2H), 4,06 (ушир. д, 4H), 3,81 (ушир. д, 2H), 3,60 (ушир. д, 2H), 3,38 (ушир. д, 1H), 2,97-3,12 (м, 2H). ЖХМС: m/z 457,4 (M+H) ⁺ .
16	 <p>Исходный материал: 1-(бромметил)-2-хлор-4-(метилсульфонил)бензол</p>	¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,96-8,00 (м, 1H), 7,88 (д, 2H), 7,71 (с, 1H), 7,19-7,23 (м, 4H), 6,54 (с, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,05 (с, 4H), 3,79 (с, 2H), 3,07 (с, 3H). ЖХМС: m/z 446,4 (M+H) ⁺ .
17	 <p>Исходный материал: 4-(бромметил)-2-фтор-1-(метилсульфонил)бензол</p>	¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,97 (м, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,33-7,41 (м, 2H), 7,20-7,22 (м, 4H), 6,53 (с, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,05 (с, 4H), 3,78 (с, 2H), 3,22 (с, 3H). ЖХМС: m/z 430,4 (M+H) ⁺ .
18	 <p>Исходный материал: 1-(бромметил)-2-хлор-4-(метилсульфонил)бензол</p>	¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,97 (м, 1H), 7,87 (д, 2H), 7,70 (с, 1H), 6,96-7,18 (м, 4H), 6,55 (с, 1H), 5,24 (с, 2H), 3,72 (с, 2H), 3,57 (с, 2H), 3,07 (с, 3H), 2,81-3,06 (м, 4H). ЖХМС: m/z 460,4 (M+H) ⁺ .
19	 <p>Исходный материал: 4-(метилсульфонил)-2-(трифторметил)бензилбромид</p>	¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 8,25 (с, 1H), 8,10-8,20 (м, 2H), 7,69 (с, 1H), 7,19-7,22 (м, 4H), 6,55 (с, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,05 (с, 4H), 3,79 (с, 2H), 3,10 (с, 3H). ЖХМС: m/z 380,4 (M+H) ⁺ .
20	 <p>Исходный материал: 4-(бромметил)-N-(2-метоксиэтил)-N-метилбензолсульфонамид</p>	Условия: 50°C. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,80 (д, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,58 (д, 2H), 7,18-7,24 (м, 4H), 6,53 (с, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,04 (с, 4H), 3,77 (с, 2H), 3,55 (м, 2H), 3,32 (с, 3H), 3,23 (м, 2H), 2,85 (с, 3H). ЖХМС: m/z 485,6 (M+H) ⁺ .
21	 <p>Исходный материал: 4-(бромметил)-N-этил-N-(2-гидроксиэтил)бензолсульфонамид</p>	Условия: 50°C. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,82 (д, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,57 (д, 2H), 7,17-7,23 (м, 4H), 6,52 (с, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,03 (с, 4H), 3,77 (с, 2H), 3,73 (м, 2H), 3,23-3,31 (м, 4H), 1,13 (м, 3H). ЖХМС: m/z 485,6 (M+H) ⁺ .
22	 <p>Исходный материал: 1-(бромметил)-4-(дифторметил)сульфонилбензол</p>	Условия: 50°C. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 8,00 (д, 2H), 7,72 (д, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,18-7,24 (м, 4H), 6,54 (с, 1H), 6,05-6,36 (м, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,05 (с, 4H), 3,78 (с, 2H). ЖХМС: m/z 448,5 (M+H) ⁺ .

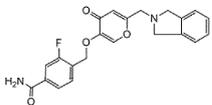
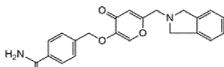
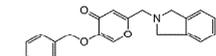
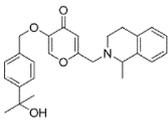
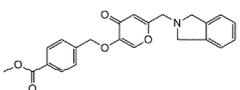
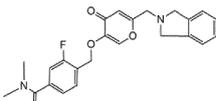
23	 <p>Исходный материал: 4-(бромметил)-N-(2-цианоэтил)-N-метилбензолсульфонамид</p>	<p>Условия: 50°C.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,80 (д, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,62 (д, 2H), 7,17-7,24 (м, 4H), 6,52 (с, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,04 (с, 4H), 3,77 (с, 2H), 3,33 (м, 2H), 2,88 (с, 3H), 2,67 (м, 2H). ЖХМС: m/z 480,5 (M+H)⁺.</p>
24	 <p>Исходный материал: 1-(бромметил)-4-(этилсульфонил)бензол</p>	<p>Условия: 50°C.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,90-7,94 (м, 2H), 7,60-7,67 (м, 3H), 7,18-7,24 (м, 4H), 6,53 (с, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,04 (с, 4H), 3,77 (с, 2H), 3,12 (м, 2H), 1,28 (м, 3H). ЖХМС: m/z 426,5 (M+H)⁺.</p>
25	 <p>Исходный материал: 1-(бромметил)-4-(пропан-2-сульфонил)бензол</p>	<p>Условия: 50°C.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,87-7,92 (м, 2H), 7,60-7,65 (м, 3H), 7,18-7,22 (м, 4H), 6,53 (с, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,04 (с, 4H), 3,77 (с, 2H), 3,14-3,24 (м, 1H), 1,30 (д, 6H). ЖХМС: m/z 440,5 (M+H)⁺.</p>
26	 <p>Исходный материал: 4-метилсульфонилбензилбромид</p>	<p>Условия: 50°C.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,96 (д, 2H), 7,61-7,66 (м, 3H), 7,00 (м, 2H), 6,50 (с, 1H), 5,18 (с, 2H), 3,99 (с, 4H), 3,75 (с, 2H), 3,06 (с, 3H). ЖХМС: m/z 448,4 (M+H)⁺.</p>
27	 <p>Исходный материал: 4-метилсульфонилбензилбромид</p>	<p>Условия: 50°C.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,94-7,99 (м, 2H), 7,62-7,66 (м, 3H), 7,17-7,26 (м, 1H), 6,87-7,01 (м, 2H), 6,52 (с, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,09 (д, 4H), 3,78 (с, 2H), 3,06 (с, 3H). ЖХМС: m/z 430,4 (M+H)⁺.</p>
28	 <p>Исходный материал: 1-(бромметил)-4-((2-метоксиэтил)сульфонил)бензол</p>	<p>Условия: 50°C.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,91-7,95 (м, 2H), 7,60-7,65 (м, 3H), 7,19-7,23 (м, 4H), 6,53 (с, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,04 (с, 4H), 3,71-3,79 (м, 4H), 3,39 (м, 2H), 3,24 (с, 3H). ЖХМС: m/z 456,5 (M+H)⁺.</p>
29	 <p>Исходный материал: 1-(бромметил)-4-((2-метоксиэтил)сульфонил)бензол</p>	<p>Условия: 50°C.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,93 (д, 2H), 7,60-7,65 (м, 3H), 7,10-7,17 (м, 1H), 6,87-6,94 (м, 2H), 6,52 (с, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,01 (ушир. д, 4H), 3,72-3,78 (м, 4H), 3,39 (м, 2H), 3,24 (с, 3H). ЖХМС: m/z 474,5 (M+H)⁺.</p>
30	 <p>Исходный материал: 3-(бромметил)-1-((5-хлортиофен-3-ил)сульфонил)азетидин</p>	<p>Условия: 50°C.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,63 (с, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,20-7,22 (м, 4H), 7,02 (д, 1H), 6,48 (с, 1H), 4,05 (с, 4H), 3,98-4,01 (м, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,81 (м, 2H),</p>

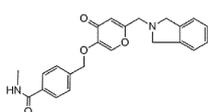
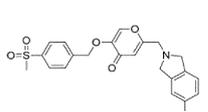
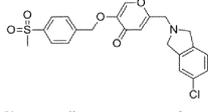
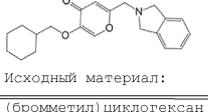
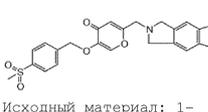
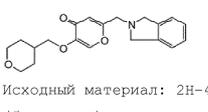
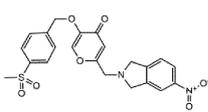
		3,78 (с, 2H), 2,81-2,97 (м, 1H). ЖХМС: m/z 493,4 (M+H) ⁺ .
31	 <p>Исходный материал: 1-[4-(бромметил)фенил]этанон</p>	Условия: ДМСО, 80°C. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,94-7,99 (м, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,51 (д, 2H), 7,14-7,23 (м, 4H), 6,51 (с, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,03 (с, 4H), 3,75 (с, 2H), 2,61 (д, 3H). ЖХМС: m/z 376,46 (M+H) ⁺ .
32	 <p>Исходный материал: 4-(бромметил)-N,N-диметилбензамид</p>	Условия: 50°C. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,57 (с, 1H), 7,46-7,41 (м, 4H), 7,22-7,17 (м, 1H), 6,68 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,92-6,88 м, 1H), 6,50 (с, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,11-4,05 (м, 4H), 3,76 (д, J=0,52 Гц, 2H), 3,11 (с, 3H), 2,97 (с, 3H); ЖХМС: m/z 423,1 (M+1) ⁺ .
33	 <p>Исходные материалы: 4-(бромметил)-α,α-диметилбензолметанол</p>	Условия: 50°C. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,57 (с, 1H), 7,51-7,48 (м, 2H), 7,39-7,36 (м, 2H), 7,27-7,17 (м, 1H), 6,98 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,92-6,87 (м, 1H), 6,49 (с, 1H), 5,07 (с, 2H), 4,11-4,05 (м, 4H), 3,76 (с, 2H), 1,70 (с, 1H), 1,54 (с, 6H); ЖХМС: m/z 410,1 (M+1) ⁺ .
34	 <p>Исходный материал: 1-(бромметил)-2-фтор-4-(метилсульфонил)бензол</p>	Условия: В и Е (EtOH) ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,79 (м, 2H), 7,70 (с, 1H), 7,67 (м, 1H), 7,21 (м, 4H), 6,53 (с, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,05 (с, 4H), 3,78 (с, 2H), 3,07 (с, 3H); ЖХМС: m/z 430,2 (M+1) ⁺ .
35	 <p>Исходный материал: 4-(бромметил)тетрагидро-2H-тиопиран 1,1-диоксид</p>	¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,63 (с, 1H), 7,21 (м, 4H), 6,50 (с, 1H), 4,05 (с, 4H), 3,80 (д, 2H), 3,78 (с, 2H), 3,11 (м, 2H), 3,02 (м, 2H), 2,31 (м, 2H), 2,12 (м, 1H), 1,97 (м, 2H); ЖХМС: m/z 390,3 (M+1) ⁺ .
36	 <p>Исходный материал: 4-(бромметил)-1-(оксетан-3-илсульфонил)пиперидин</p>	¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,60 (с, 1H), 7,21 (м, 4H), 6,49 (с, 1H), 4,94 (м, 2H), 4,87 (м, 2H), 4,42 (тт, 1H), 4,04 (с, 4H), 3,88 (ушир. д, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,74 (д, 2H), 2,82 (тд, 2H), 2,00 (м, 3H), 1,38 (ушир. дд, 2H); ЖХМС: m/z 461,3 (M+1) ⁺ .
37	 <p>Исходный материал: 4-метилсульфонилбензилбромид</p>	Условия: ДМСО, С и А (EtOH). ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,96 (д, 2H), 7,64 (д, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,21 (д, 1H), 7,10-7,06 (м, 2H), 6,52 (с, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,05 (с, 2H), 4,03 (с, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,06 (с, 3H);

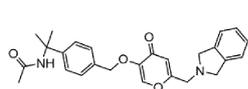
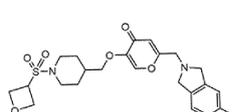
		ЖХМС: m/z 496,4 (M+1) ⁺ . Условия: 60°C, С. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 8,21-8,27 (м, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,61 (м, 2H), 7,17-7,24 (м, 4H), 6,53 (с, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,04 (с, 4H), 3,77 (с, 2H). ЖХМС: m/z 379,5 (M+H) ⁺ .
38	 Исходный материал: 1-(бромметил)-4-нитробензол	¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,94 (д, 1H), 7,62-7,68 (м, 3H), 7,59 (с, 1H), 7,48-7,54 (м, 2H), 7,15-7,25 (м, 4H), 6,51 (с, 1H), 5,12 (с, 2H), 4,03 (с, 4H), 3,75 (с, 2H). ЖХМС: m/z 478,9 (M+H) ⁺ .
39	 Исходный материал: этил-1-(4-(бромметил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксилат	¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 8,41 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,68-7,77 (м, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,49-7,57 (м, 2H), 7,15-7,24 (м, 4H), 6,51 (с, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,34 (кв, 2H), 4,03 (с, 4H), 3,76 (с, 2H), 1,38 (т, 3H). ЖХМС: m/z 472,6 (M+H) ⁺ .
40	 Исходный материал: 4-(бромметил)бензонитрил	Условия: MeOH:вода, NaOH, нагревание с обратным холодильником, В и Е. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,65-7,70 (м, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,52-7,56 (м, 2H), 7,09-7,18 (м, 3H), 6,96-7,02 (м, 1H), 6,53 (с, 1H), 5,14 (с, 2H), 3,71 (с, 2H), 3,54-3,56 (м, 2H), 2,89-2,96 (м, 2H), 2,80-2,86 (м, 2H), 1,57 (с, 3H); ЖХМС: m/z 373,4 (M+H) ⁺ .
41	 Исходный материал: 1-(бромметил)-4-метилбензол	Условия: THF, нагревание с обратным холодильником, В и А. ¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,19 (с, 1H), 7,30 (м, J=7,7 Гц, 2H), 7,20 (м, J=7,6 Гц, 2H), 7,07-7,14 (м, 3H), 6,98-7,07 (м, 1H), 6,40 (с, 1H), 4,89 (с, 2H), 3,60 (ушир. д, 4H), 2,66-2,87 (м, 4H), 2,31 (с, 3H); ЖХМС: m/z 362,4 (M+H) ⁺ .
42	 Исходный материал: 4-(бромметил) бензамид	Условия: THF, нагревание с обратным холодильником, А. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,82 (м, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,49 (м, 2H), 7,08-7,17 (м, 3H), 6,94-7,04 (м, 1H), 6,52 (с, 1H), 5,98-6,32 (м, 1H), 5,54-5,86 (м, 1H), 5,13 (с, 2H), 3,70 (с, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,88-2,96 (м, 2H), 2,77-2,87 (м, 2H); ЖХМС: m/z 391,3 (M+H) ⁺ .
43	 Исходный материал: 4-(бромметил)-α,α-диметилбензолметанол	Условия: THF, нагревание с обратным холодильником, В и Е. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,56 (с, 1H), 7,47-7,51 (м, 2H), 7,35-7,40 (м, 2

		Н), 7,04-7,17 (м, 4 Н), 6,99 (д, J=6,6 Гц, 1 Н), 6,50 (с, 1 Н), 5,06 (с, 2 Н), 3,69 (с, 2 Н), 3,52 (с, 2 Н), 2,87-2,97 (м, 2 Н), 2,77-2,86 (м, 2 Н); ЖХМС: m/z 406,4 (M+H) ⁺ .
45	 <p>Исходный материал: 4-(бромметил) бензонитрил</p>	Условия: THF, нагревание с обратным холодильником. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ ч/млн 7,64-7,69 (м, 2 Н), 7,63 (с, 1 Н), 7,52-7,56 (м, 2 Н), 7,11-7,23 (м, 4 Н), 6,52 (с, 1 Н), 5,14 (с, 2 Н), 4,04 (с, 4 Н), 3,77 (с, 2 Н); ЖХМС: m/z 359,2 (M+H) ⁺ .
46	 <p>Исходный материал: 1-(4-(бромметил)фенил)-2-метилпропан-2-ол</p>	Условия: THF, нагревание с обратным холодильником. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,58 (с, 1 Н), 7,31-7,38 (м, 2 Н), 7,20-7,25 (м, 1 Н), 7,07-7,17 (м, 3 Н), 6,99 (д, J=6,6 Гц, 1 Н), 6,50 (с, 1 Н), 5,04 (с, 2 Н), 3,69 (с, 2 Н), 3,53 (с, 2 Н), 2,87-2,96 (м, 2 Н), 2,78-2,86 (м, 2 Н), 2,76 (с, 2 Н), 1,39 (с, 1 Н), 1,19-1,23 (м, 6 Н); ЖХМС: m/z 420,4 (M+H) ⁺ .
47	 <p>Исходный материал: 2-(4-(бромметил)фенил)пропан-2-ол</p>	Условия: THF, нагревание с обратным холодильником, D. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,55 (с, 1 Н), 7,41-7,49
		(м, 1 Н), 7,33-7,40 (м, 1 Н), 7,16-7,24 (м, 4 Н), 6,49 (с, 1 Н), 5,37 (с, 1 Н), 5,05-5,12 (м, 3 Н), 4,02 (с, 4 Н), 3,74 (с, 2 Н), 2,14 (с, 3 Н), 1,51-1,68 (м, 2 Н); ЖХМС: m/z 374,8 (M+H) ⁺ .
48	 <p>Исходный материал: 4-(бромметил)-N-метилбензамид</p>	Условия: THF/DMF, нагревание с обратным холодильником, С. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,69-7,82 (м, 2 Н), 7,57 (с, 1 Н), 7,41-7,52 (м, 2 Н), 7,07-7,18 (м, 3 Н), 6,93-7,02 (м, 1 Н), 6,51 (с, 1 Н), 6,09-6,24 (м, 1 Н), 5,12 (с, 2 Н), 3,70 (с, 2 Н), 3,53 (с, 2 Н), 3,01 (д, J=4,9 Гц, 3 Н), 2,88-2,96 (м, 2 Н), 2,79-2,86 (м, 2 Н); ЖХМС: m/z 405,4 (M+H) ⁺ .
49	 <p>Исходный материал: 4-(бромметил)-α,α-диметилбензолметанол</p>	Условия: 70°C. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,56 (с, 1 Н), 7,49 (м, J=8,4 Гц, 2 Н), 7,37 (м, J=8,5 Гц, 2 Н), 7,17-7,23 (м, 4 Н), 6,49 (с, 1 Н), 5,06 (с, 2 Н), 4,02 (с, 4 Н), 3,74 (с, 2 Н), 1,57 (с, 6 Н); ЖХМС: m/z 392,5 (M+H) ⁺ .

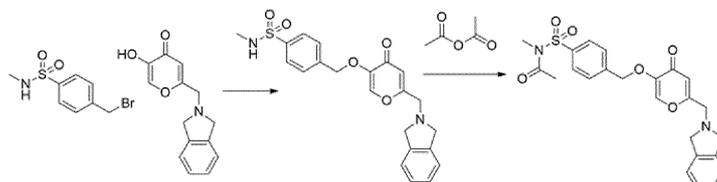
50	 <p>Исходный материал: 3-(бромметил) бензонитрил</p>	<p>Условия: THF, нагревание с обратным холодильником, С.</p> <p>^1H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,71-7,75 (м, 1 H), 7,66-7,70 (м, 1 H), 7,59-7,66 (м, 2 H), 7,46-7,53 (м, 1 H), 7,09-7,25 (м, 3 H), 6,96-7,05 (м, 1 H), 6,53 (с, 1 H), 5,11 (с, 2 H), 3,71 (с, 2 H), 3,55 (с, 2 H), 2,90-2,96 (м, 2 H), 2,79-2,87 (м, 2 H); ЖХМС: m/z 373,5 (M+H)⁺.</p>
51	 <p>Исходный материал: 4-(бромметил)-3-фторбензамид</p>	<p>Условия: THF, нагревание с обратным холодильником, С, Е и В.</p> <p>^1H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,70-7,75 (м, 1 H), 7,70 (с, 1 H), 7,47-7,52 (м, 1 H), 7,35-7,40 (м, 1 H), 7,09-7,18 (м, 3 H), 6,96-7,03 (м, 1 H), 6,53 (с, 1 H), 5,20 (с, 2 H), 3,71 (с, 2 H), 3,56 (с, 2 H), 2,90-2,96 (м, 2 H), 2,80-2,87 (м, 2 H); ЖХМС: m/z 391,3 (M+H)⁺.</p>
52	 <p>Исходный материал: 4-(бромметил)-α,α-диметилбензолметанол</p>	<p>Условия: THF, нагревание с обратным холодильником, С.</p> <p>^1H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,56 (с, 1 H), 7,26-7,52 (м, 5 H), 6,86-6,93 (м, 1 H), 6,68-6,72 (м, 1 H), 6,63 (с, 1 H), 6,49 (с, 1 H), 5,04-5,14 (м, 2 H),</p>
		<p>3,72-3,83 (м, 3 H), 3,57-3,68 (м, 2 H), 3,51 (с, 2 H), 2,86-2,92 (м, 2 H), 2,73-2,84 (м, 2 H), 1,53-1,59 (м, 6 H); ЖХМС: m/z 436,4 (M+H)⁺.</p>
53	 <p>Исходный материал: 4-(бромметил) бензонитрил</p>	<p>Условия: THF, нагревание с обратным холодильником, С, Е, В и D.</p> <p>^1H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,25 (с, 1 H), 7,89 (с, 1 H), 7,87 (с, 1 H), 7,60-7,64 (м, 2 H), 6,92-6,97 (м, 1 H), 6,66-6,71 (м, 2 H), 6,42 (с, 1 H), 5,07 (с, 2 H), 3,70 (с, 3 H), 3,57 (с, 2 H), 3,55 (с, 2 H), 2,65-2,86 (м, 4 H); ЖХМС: m/z 403,3 (M+H)⁺.</p>
54	 <p>Исходный материал: 4-(бромметил)-α,α-диметилбензолметанол</p>	<p>Условия: 70°C. ^1H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,55-7,61 (м, 1 H), 7,53 (с, 1 H), 7,40-7,48 (м, 1 H), 7,23-7,36 (м, 2 H), 7,08-7,17 (м, 3 H), 6,95-7,02 (м, 1 H), 6,50 (с, 1 H), 5,07 (с, 2 H), 3,69 (с, 2 H), 3,52 (с, 2 H), 2,87-2,97 (м, 2 H), 2,76-2,87 (м, 2 H), 1,96 (с, 1 H), 1,55-1,59 (м, 6 H); ЖХМС: m/z 406,4 (M+H)⁺.</p>
55		<p>Условия: 70°C, С, В и Е.</p> <p>^1H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,65 (с, 1 H), 7,52-7,65 (м, 3 H), 7,09-7,17 (м, 3</p>

	Исходный материал: 4-(бромметил)-3-фторбензамид	^1H , 6,97-7,02 (м, 1 H), 6,53 (с, 1 H), 5,83-6,28 (м, 1 H), 5,32-5,77 (м, 1 H), 5,18 (с, 2 H), 3,71 (с, 2 H), 3,55 (с, 2 H), 2,90-2,97 (м, 2 H), 2,80-2,87 (м, 2 H); m/z 409,3 (M+H) ⁺ .
56	 Исходный материал: 4-(бромметил)-3-фторбензамид	Условия: 70°C, С. ^1H -ЯМР (Хлороформ-d) δ : 7,65 (с, 1 H), 7,61-7,64 (м, 1 H), 7,54-7,61 (м, 2 H), 7,18-7,26 (м, 4 H), 6,52 (с, 1 H), 6,04 (ушир. с, 1 H), 5,60 (ушир. с, 1 H), 5,20 (с, 2 H), 4,04 (с, 4 H), 3,77 (с, 2 H); ЖХМС: m/z 395,6 (M+H) ⁺ .
57	 Исходный материал: 4-(бромметил)бензамид	^1H -ЯМР (ДМСО-d ₆) δ : 8,23 (с, 1 H), 7,96-8,03 (м, 1 H), 7,85-7,94 (м, 2 H), 7,44-7,54 (м, 2 H), 7,34-7,40 (м, 1 H), 7,17-7,27 (м, 4 H), 6,43 (с, 1 H), 5,02 (с, 2 H), 3,95 (с, 4 H), 3,79 (с, 2 H); ЖХМС: m/z 377,6 (M+H) ⁺ .
58	 Исходный материал: 1-бром-4-(хлорметил)бензол	Условия: 70°C, В и Е. ^1H -ЯМР (Хлороформ-d) δ : 7,56 (с, 1 H), 7,47-7,52 (м, 2 H), 7,27-7,30 (м, 2 H), 7,16-7,24 (м, 4 H), 6,48-6,51 (м, 1 H), 5,04 (с, 2 H), 4,03 (с, 4 H), 3,74-3,76 (м, 2 H); ЖХМС: m/z 412,4 (M+H) ⁺ .
59	 Исходный материал: 4-(бромметил)- α , α -диметилбензолметанол	Условия: 70°C, Е. ^1H -ЯМР (Хлороформ-d) δ : 7,54 (с, 1 H), 7,46-7,52 (м, 2 H), 7,35-7,40 (м, 2 H), 7,03-7,18 (м, 4 H), 6,54 (с, 1 H), 5,06 (с, 2 H), 3,83-3,89 (м, 1 H), 3,57 (с, 2 H), 3,09-3,18 (м, 1 H), 2,84-2,96 (м, 1 H), 2,70-2,83 (м, 2 H), 1,71 (с, 1 H), 1,58 (с, 6 H), 1,35-1,40 (м, 3 H); ЖХМС: m/z 420,5 (M+H) ⁺ .
60	 Исходный материал: 4-(бромметил)бензойная кислота, сложный метиловый эфир	Условия: 70°C, D. ^1H -ЯМР (ДМСО-d ₆) δ : 8,24 (с, 1 H), 7,98-8,02 (м, 2 H), 7,55-7,59 (м, 2 H), 7,16-7,26 (м, 4 H), 6,43 (с, 1 H), 5,06 (с, 2 H), 3,95 (с, 3 H), 3,89 (с, 1 H), 3,86 (с, 3 H), 3,77-3,83 (м, 2 H); ЖХМС: m/z 392,3 (M+H) ⁺ .
61	 Исходный материал: 4-(бромметил)-3-фтор-N,N-диметилбензамид	Условия: 70°C, D. ^1H -ЯМР (Хлороформ-d) δ : 7,65 (с, 1 H), 7,54-7,59 (м, 1 H), 7,21-7,23 (м, 4 H), 7,19-7,21 (м, 1 H), 7,14-7,17 (м, 1 H), 6,53 (с, 1 H), 5,15 (с, 2 H), 4,10 (с, 4 H), 3,82 (с, 2 H), 3,11 (ушир. с, 3 H), 2,98 (ушир. с, 3 H); ЖХМС: m/z 423,4 (M+H) ⁺ .

62	 <p>Исходный материал: 4-(бромметил)-N-метилбензамид</p>	<p>Условия: 85°C, С.</p> <p>¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,37-8,51 (м, 1 Н), 8,23 (с, 1 Н), 7,82-7,88 (м, 2 Н), 7,46-7,52 (м, 2 Н), 7,16-7,27 (м, 4 Н), 6,42 (с, 1 Н), 5,01 (с, 2 Н), 3,95 (с, 4 Н), 3,79 (с, 2 Н), 2,73-2,89 (м, 3 Н); ЖХМС: m/z 391,4 (M+H)⁺.</p>
63	 <p>Исходный материал: 1-(бромметил)-4-(метилсульфонил)бензол</p>	<p>Условия: 85°C, С.</p> <p>¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,32 (с, 1 Н), 8,00-8,10 (м, 2 Н), 7,71-7,81 (м, 2 Н), 7,27-7,35 (м, 1 Н), 7,12-7,20 (м, 1 Н), 7,03-7,11 (м, 1 Н), 6,49 (с, 1 Н), 5,15 (с, 2 Н), 3,99 (ушир. д, J=13,3 Гц, 4 Н), 3,85 (с, 2 Н), 3,26-3,31 (м, 3 Н); ЖХМС: m/z 430,3 (M+H)⁺.</p>
64	 <p>Исходный материал: 1-(бромметил)-4-(метилсульфонил)бензол</p>	<p>Условия: 80°C, А.</p> <p>¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,26 (с, 1 Н), 7,92-8,00 (м, 2 Н), 7,65-7,73 (м, 2 Н), 7,33 (с, 1 Н), 7,26 (с, 2 Н), 6,43 (с, 1 Н), 5,09 (с, 2 Н), 3,94 (ушир. д, J=6,9 Гц, 4 Н), 3,79 (с, 2 Н), 3,22 (с, 3 Н); ЖХМС: m/z 446,3 (M+H)⁺.</p>
65	 <p>Исходный материал:</p>	<p>Условия: 65°C, С. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,12 (с, 1 Н), 7,18-7,26 (м, 4 Н), 6,37 (с, 1 Н), 3,95 (с, 4 Н), 3,78 (с, 2 Н), 3,57-3,67 (м, 2 Н), 1,61-1,81 (м, 6 Н), 1,12-1,29 (м, 3 Н), 0,94-1,07 (м, 2 Н); ЖХМС: m/z 340,7</p>
66	 <p>Исходный материал: 1-(бромметил)-4-(метилсульфонил)бензол</p>	<p>Условия: 80°C, D.</p> <p>¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,26 (с, 1 Н), 7,94-7,98 (м, 2 Н), 7,67-7,71 (м, 2 Н), 6,82 (с, 2 Н), 6,42 (с, 1 Н), 5,97 (с, 2 Н), 5,09 (с, 2 Н), 3,85 (с, 4 Н), 3,76 (с, 2 Н), 3,22-3,24 (м, 3 Н); ЖХМС: m/z 456,3 (M+H)⁺.</p>
67	 <p>Исходный материал: 2H-4-(бромметил)тетрагидропиран</p>	<p>Условия: 140°C, D.</p> <p>¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,14-8,15 (м, 1 Н), 7,18-7,26 (м, 4 Н), 6,38 (с, 1 Н), 3,95 (с, 4 Н), 3,83-3,89 (м, 2 Н), 3,78 (с, 2 Н), 3,66-3,70 (м, 2 Н), 3,28-3,36 (м, 3 Н), 1,60-1,68 (м, 2 Н), 1,22-1,33 (м, 2 Н); ЖХМС: m/z 342,7</p>
68	 <p>Исходный материал: 1-(бромметил)-4-(метилсульфонил)бензол</p>	<p>Условия: Е и А.</p> <p>¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,27 (с, 1 Н), 8,15 (с, 1 Н), 8,10-8,14 (м, 1 Н), 7,93-7,99 (м, 2 Н), 7,68-7,75 (м, 2 Н), 7,51-7,55 (м, 1 Н), 6,46 (с, 1 Н), 5,10 (с, 2 Н), 4,07 (с, 4 Н), 3,84 (с, 2 Н), 3,23 (с, 3 Н); ЖХМС: m/z 457,5</p>

69	 <p>Исходный материал: N-(2-(4-(бромметил)фенил)пропан-2-ил)ацетамид</p>	<p>Условия: 80°C, D. ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 8,22 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,31-7,33 (м, 4H), 7,19-7,26 (м, 4H), 6,40 (с, 1H), 4,89 (с, 2H), 3,95 (с, 4H), 3,78-3,80 (м, 2H), 1,82 (с, 2H), 1,53 (с, 6H); ЖХМС: m/z 433,5 (M+H)⁺.</p>
69 а	 <p>Исходный материал: 4-(бромметил)-1-(оксетан-3-илсульфонил)пиперидин</p>	<p>Условия: ДМСО, 80°C, В. ¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,60 (с, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,31 (д, 1H), 6,49 (с, 1H), 4,84-4,96 (м, 4H), 4,42 (м, 1H), 4,09 (с, 4H), 3,88 (ушир. д, 2H), 3,79 (с, 2H), 3,74 (д, 2H), 2,82 (м, 2H), 2,00-2,09 (м, 1H), 1,97 (ушир. д, 2H), 1,32-1,44 (м, 2H) ЖХМС: m/z 529,2 (M+H)⁺.</p>

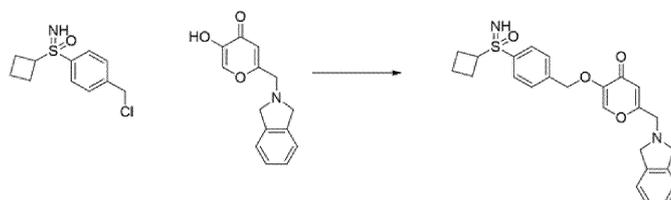
Пример 2. N-((4-(((6-(Изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)фенил)сульфонил)-N-метилацетамид (соединение 70)



К раствору 5-гидрокси-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-она (0,36 г, 1,5 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли 4-метилсульфонилбензилбромид (0,40 г, 1,5 ммоль) и K₂CO₃ (0,41 г, 2,9 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до КТ, добавляли воду (10 мл) и продукт экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промывали водой, сушили Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением 0,14 г 4-(((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)-N-метилбензолсульфонамида.

К раствору 4-(((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)-N-метилбензолсульфонамида (0,02 г, 0,05 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли уксусный ангидрид (0,24 г, 2,4 ммоль) и хлорид цинка (6,1 мг, 0,05 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 0,5 ч. Добавляли воду (5 мл), продукт экстрагировали DCM. Объединенные экстракты промывали водой, сушили Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией с получением 0,002 г N-((4-(((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)фенил)сульфонил)-N-метилацетамида. ¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,88-7,92 (м, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,63 (д, 2H), 7,20-7,23 (м, 4H), 6,54 (с, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,05 (с, 4H), 3,78 (с, 2H), 3,30 (с, 3H), 2,39 (с, 3H). ЖХМС: m/z 469,5 (M+H)⁺.

Пример 3. 5-((4-(Циклобутансульфонимидоил)бензил)окси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 71)



К раствору 5-гидрокси-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-она (0,11 г, 0,46 ммоль) в ДМСО (4 мл) добавляли 1-(хлорметил)-4-(циклобутансульфонимидоил)бензол (0,14 г, 0,55 ммоль) и K₂CO₃ (0,14 г, 1,0 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до КТ, добавляли воду (10 мл) и продукт экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промывали водой, сушили Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением 0,02 г 5-((4-(циклобутансульфонимидоил)бензил)окси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-она. ¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,94 (д, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,59 (д, 2H), 7,18-7,24 (м, 4H), 6,54 (с, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,07 (с, 4H), 3,87-3,95 (м, 1H), 3,80 (с, 2H), 2,58-2,68 (м, 1H), 2,39-2,51 (м, 1H), 2,21-2,33 (м, 1H), 1,89-2,07 (м, 3H).

Следующие соединения получали в соответствии с методикой, описанной для соединения 71 примера 3, используя в качестве исходных соединений 5-гидрокси-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он или 5-гидрокси-2-((3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)метил)-4Н-пиран-4-он или его производное и другой подходящий исходный материал. Характеризующие данные, исходный материал и возможные отклонения в условиях реакции (растворитель, температура реакции, время реакции, способ очистки), если таковые имеются, указаны в таблице.

Использованные способы очистки:

A=Кристаллизация;

B=Колоночная хроматография;

C=Осаждение в водной среде;

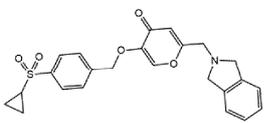
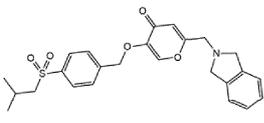
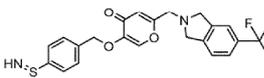
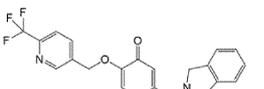
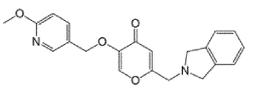
D=Полупрепаративная ВЭЖХ;

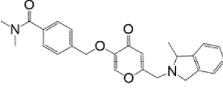
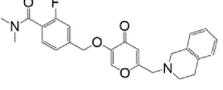
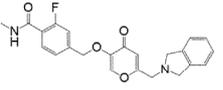
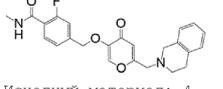
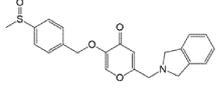
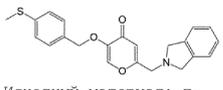
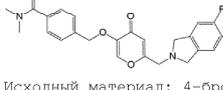
E=Тритурирование;

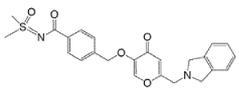
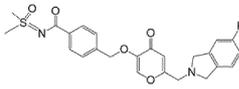
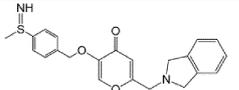
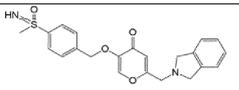
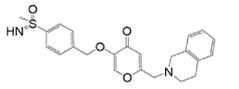
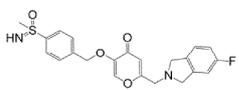
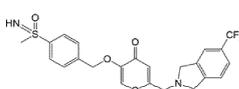
F=Образование соли;

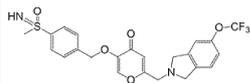
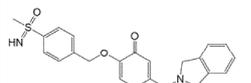
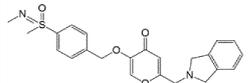
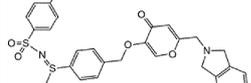
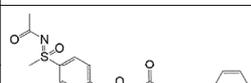
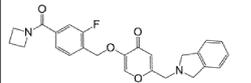
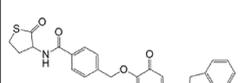
G=Без дополнительной очистки.

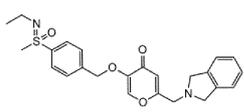
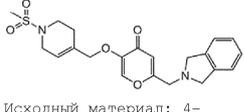
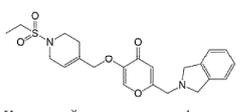
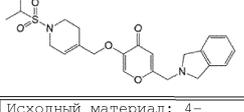
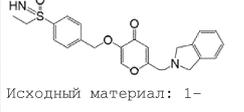
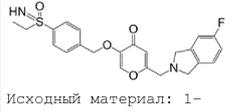
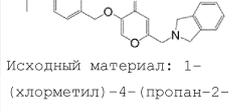
Альтернативные способы получения: NaOH/КОН в MeOH/EtOH, NaN в DMF, K₂CO₃ в THF/1,4-диоксане.

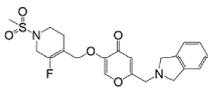
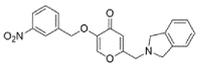
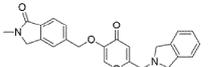
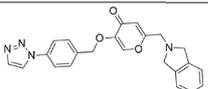
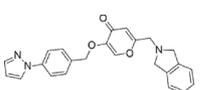
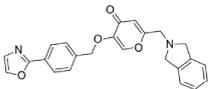
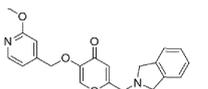
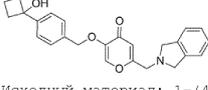
№	Структура и исходный материал	Отклонения условий реакции / ¹ H-ЯМР (400 МГц)/ЖХМС
72	 Исходный материал: 1-(хлорметил)-4-(циклопропилсульфонил) бензол	Условия: DMF, 50°C. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,89-7,94 (м, 2H), 7,60-7,65 (м, 3H), 7,19-7,23 (м, 4H), 6,53 (с, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,04 (с, 4H), 3,77 (с, 2H), 2,46 (м, 1H), 1,32-1,41 (м, 2H), 1,00-1,09 (м, 2H). ЖХМС: m/z 438,5
		(M+H) ⁺ .
73	 Исходный материал: 1-(хлорметил)-4-(изобутилсульфонил) бензол	Условия: DMF, 50°C. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,90-7,95 (м, 2H), 7,61-7,64 (м, 3H), 7,19-7,23 (м, 3H), 7,19-7,23 (м, 1H), 6,53 (с, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,04 (с, 4H), 3,77 (с, 2H), 2,99 (д, 2H), 2,23 (дм, 1H), 1,06 (д, 6H). ЖХМС: m/z 434,5 (M+H) ⁺ .
74	 Исходный материал: (4-(хлорметил)фенил)(метил)-λ4-сульфанимин	Условия: ДМСО, 80°C, В. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,57-7,69 (м, 6H), 7,49 (д, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,31 (д, 1H), 6,51 (с, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,08 (с, 4H), 3,78 (с, 2H), 2,73 (с, 3H)
75	 Исходный материал: 5-(хлорметил)-2-(трифторметил) пиридин	Условия: 50°C, С. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 8,75-8,74 (м, 1H), 8,04-8,01 (м, 1H), 7,71 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,24-7,19 (м, 4H), 6,54 (с, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,05 (с, 4H), 3,79 (с, 2H); ЖХМС: m/z 404,4 (M+2) ⁺ .
76	 Исходный материал: 5-(хлорметил)-2-метоксипиридин	Условия: 50°C. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 8,14 (д, 1H), 7,81-7,56 (м, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,23-7,19 (м, 4H), 6,80-6,75 (м, 1H), 6,50 (с, 1H), 5,02 (с, 2H), 4,03 (с, 4H), 3,94 (с, 3H), 3,75 (с, 2H); ЖХМС:

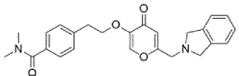
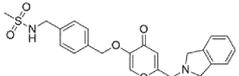
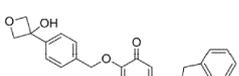
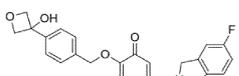
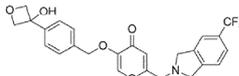
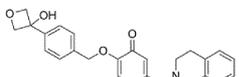
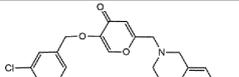
		m/z 365,3 (M+1) ⁺ .
77	 <p>Исходный материал: 4-(хлорметил)-N,N-диметилбензамид</p>	<p>Условия: 50°C, E (Et₂O).</p> <p>¹H-ЯМР (Метанол-d₄) δ: 8,11 (с, 1 H), 7,57 (д, 2 H), 7,46 (д, 2 H), 7,23 (м, 4 H), 6,60 (с, 1 H), 5,10 (с, 2 H), 4,22 (д, 1 H), 4,06 (м, 2 H), 3,79 (дд, 1 H), 3,69 (д, 1 H), 3,11 (с, 3 H), 3,00 (с, 3 H), 1,44 (д, 3 H); ЖХМС: m/z 419,4 (M+1)⁺.</p>
78	 <p>Исходный материал: 4-(хлорметил)-2-фтор-N-метилбензамид</p>	<p>Условия: 60°C, C и E (Et₂O).</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,60 (с, 1H), 7,37-7,42 (м, 1H), 7,16-7,25 (м, 2H), 7,08-7,16 (м, 3H), 6,97-7,02 (м, 1H), 6,47-6,57 (м, 1H), 5,09 (с, 2H), 3,71 (с, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,13 (с, 3H), 2,90-2,97 (м, 5H), 2,81-2,86 (м, 2H); ЖХМС: m/z 437,3 (M+1)⁺.</p>
79	 <p>Исходный материал: 4-(хлорметил)-2-фтор-N-метилбензамид</p>	<p>Условия: 60°C, C и E (Et₂O).</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 8,11 (м, 1 H), 7,61 (м, 1 H), 7,26 (м, 2 H), 7,21 (м, 4 H), 6,72 (ушир. д, 1 H), 6,52 (с, 1 H), 5,12 (с, 2 H), 4,04 (с, 4 H), 3,76 (с, 2 H), 3,04 (дд, 3 H); ЖХМС: m/z 409,3 (M+1)⁺.</p>
80	 <p>Исходный материал: 4-(хлорметил)-2-фтор-N-метилбензамид</p>	<p>Условия: 60°C, C.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 8,11 (м, 1 H), 7,61 (с, 1 H), 7,26 (м, 2 H), 7,13 (м, 3 H), 6,99 (дд, 1 H), 6,72 (ушир. д, 1 H), 6,53 (с, 1 H), 5,12 (с, 2 H), 3,71 (с, 2 H), 3,54 (с, 2 H), 3,04 (дд, 3 H), 2,93 (м, 2 H), 2,83 (м, 2 H); ЖХМС: m/z 423,3 (M+1)⁺.</p>
81	 <p>Исходный материал: 1-(хлорметил)-4-(метилсульфинил)бензол</p>	<p>Условия: 60°C.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,66 (м, 2 H), 7,60 (м, 3 H), 7,21 (м, 4 H), 6,52 (с, 1 H), 5,14 (с, 2 H), 4,04 (с, 4 H), 3,77 (с, 2 H), 2,73 (с, 3 H); ЖХМС: m/z 396,3 (M+1)⁺.</p>
82	 <p>Исходный материал: p-(метилтио)бензилхлорид</p>	<p>Условия: 60°C.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,55 (с, 1 H), 7,26 (м, 4 H), 7,20 (м, 4 H), 6,49 (с, 1 H), 5,04 (с, 2 H), 4,03 (с, 4 H), 3,74 (с, 2 H), 2,48 (с, 3 H); ЖХМС: m/z 380,3 (M+1)⁺.</p>
82a	 <p>Исходный материал: 4-бром-N,N-диметилбензамид</p>	<p>Условия: 50°C.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,56 (с, 1 H), 7,43 (м, 4 H), 7,00 (т, 2 H), 6,48 (с, 1 H), 5,11 (с, 2 H), 3,98 (с, 4 H), 3,74 (с, 2 H), 3,11 (с, 3 H), 2,97 (с, 3 H); ЖХМС: m/z 441,4 (M+1)⁺.</p>

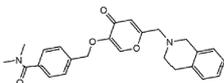
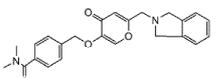
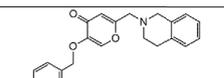
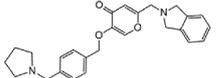
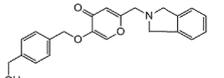
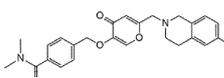
83	 <p>Исходный материал: 4-(хлорметил)-N-(диметилсульфонилен) бензамид</p>	<p>Условия: 60°C.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 8,12 (д, 2 H), 7,54 (с, 1 H), 7,44 (д, 2 H), 7,22 (м, 4 H), 6,51 (с, 1 H), 5,14 (с, 2 H), 4,10 (ушир. с, 4 H), 3,79 (с, 2 H), 3,39 (с, 6 H); ЖХМС: m/z 453,2 (M+1)⁺.</p>
84	 <p>Исходный материал: 4-(хлорметил)-N-(диметилсульфонилен) бензамид</p>	<p>Условия: 60°C, В и Е (EtOH).</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 8,12 (м, 2 H), 7,53 (с, 1 H), 7,44 (м, 2 H), 7,13 (дд, 1 H), 6,90 (м, 2 H), 6,49 (с, 1 H), 5,15 (с, 2 H), 4,00 (с, 2 H), 3,97 (с, 2 H), 3,73 (м, 2 H), 3,39 (с, 6 H); ЖХМС: m/z 471,3 (M+1)⁺.</p>
85	 <p>Исходный материал: 4-метил-N-[(S)-метил(4-хлорметилфенил)-сульфонилен] бензолсульфонамид</p>	<p>Условия: 60°C, С.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,66 (м, 2 H), 7,60 (м, 3 H), 7,21 (м, 4 H), 6,52 (с, 1 H), 5,14 (с, 2 H), 4,04 (с, 4 H), 3,77 (с, 2 H), 2,73 (с, 3 H), 1,66 (с, 1H); ЖХМС: m/z 396,4 (M+2)⁺.</p>
86	 <p>Исходный материал: 1-(хлорметил)-4-(S-метилсульфонимидоил) бензол</p>	<p>Условия: 60°C, С.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 8,02 (м, 2 H), 7,62 (м, 3 H), 7,21 (м, 4 H), 6,52 (с, 1 H), 5,17 (с, 2 H), 4,04 (с, 4 H), 3,77 (с, 2 H),</p>
		<p>3,11 (с, 3 H), 2,69 (ушир. с, 1 H); ЖХМС: m/z 411,3 (M+1)⁺.</p>
87	 <p>Исходный материал: 1-(хлорметил)-4-(S-метилсульфонимидоил) бензол</p>	<p>Условия: 60°C, С.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 8,02 (м, 2 H), 7,62 (м, 3 H), 7,13 (м, 3 H), 6,99 (дд, 1 H), 6,53 (с, 1 H), 5,17 (с, 2 H), 3,71 (с, 2 H), 3,55 (с, 2 H), 3,11 (с, 3 H), 2,93 (м, 2 H), 2,84 (м, 2 H), 2,69 (ушир. с, 1 H); ЖХМС: m/z 425,4 (M+1)⁺.</p>
88	 <p>Исходный материал: 1-(хлорметил)-4-(S-метилсульфонимидоил) бензол</p>	<p>Условия: 60°C, С и А (IPA).</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 8,02 (д, 2 H), 7,62 (м, 3 H), 7,13 (пл, 1 H), 6,91 (м, 2 H), 6,51 (с, 1 H), 5,17 (с, 2 H), 4,02 (ушир. с, 2 H), 3,99 (ушир. с, 2 H), 3,76 (с, 2 H), 3,11 (с, 3 H), 2,70 (ушир. с, 1 H); ЖХМС: m/z 429,2 (M+1)⁺.</p>
89	 <p>Исходный материал: 1-(хлорметил)-4-(S-метилсульфонимидоил) бензол</p>	<p>Условия: 60°C.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 8,04-8,01 (м, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,63-7,60 (м, 2H), 7,48-7,51 (м, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,33-7,30 (м, 1H), 6,52 (с, 1H), 5,12 (с, 2H), 4,09 (с, 4H), 3,79 (с, 2H), 3,11 (с, 3H), 2,69 (с, 1H); ЖХМС: m/z 479,3 (M+1)⁺.</p>

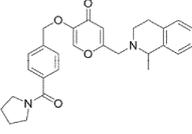
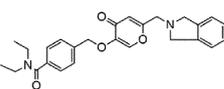
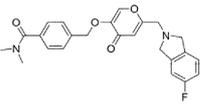
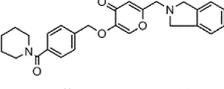
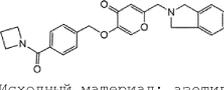
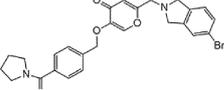
90	 <p>Исходный материал: 1-(хлорметил)-4-(S-метилсульфонимидоил) бензол</p>	<p>Условия: С.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 8,03 (д, 2H), 7,58-7,65 (м, 3H), 7,21 (д, 1H), 7,05-7,11 (м, 2H), 6,51 (с, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,04 (ушир. д, 4H), 3,77 (с, 2H), 3,11 (д, 3H), 2,70 (с, 1H); ЖХМС: m/z 495,3 (M+1)⁺.</p>
91	 <p>Исходный материал: 1-(хлорметил)-4-(S-метилсульфонимидоил) бензол</p>	<p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 8,03 (м, 2 H), 7,66 (д, 1 H), 7,62 (д, 2 H), 7,20 (м, 4 H), 6,49 (с, 1 H), 5,17 (с, 2 H), 3,98 (м, 4 H), 3,64 (кв, 1 H), 3,11 (с, 3 H), 2,7 (ушир., 1H), 1,51 (д, 3 H); ЖХМС: m/z 425,3 (M+1)⁺.</p>
92	 <p>(формиат)</p> <p>Исходный материал: N,S-диметил-S-(4-хлорметилфенил)сульфоксимин</p>	<p>Условия: 60°C, D.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 8,08 (с, 1 H), 7,93 (м, 2 H), 7,68 (с, 1 H), 7,65 (м, 2 H), 7,22 (м, 4 H), 6,56 (с, 1 H), 5,16 (с, 2 H), 4,09 (с, 4 H), 3,82 (с, 2 H), 3,16 (с, 3 H), 2,63 (с, 3 H); ЖХМС: m/z 425,4 (M+1)⁺.</p>
93	 <p>Исходный материал: N-(4-(хлорметил)фенил)метил-λ4-сульфанилиден)-4-метилбензолсульфонамид</p>	<p>Условия: 60°C, С и Е (ELON).</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,73 (м, 4 H), 7,63 (с, 1 H), 7,57 (м, 2 H), 7,20 (м, 6 H), 6,52 (с, 1 H), 5,11 (с, 2 H), 4,04 (с, 4 H),</p>
	<p>сульфанилиден)-4-метилбензолсульфонамид</p>	<p>3,78 (с, 2 H), 2,83 (м, 3 H), 2,36 (с, 3 H); ЖХМС: m/z 549,5 (M+1)⁺.</p>
94	 <p>Исходный материал: 1-(хлорметил)-4-(N-ацетил-S-метилсульфонимидоил) бензол</p>	<p>Условия: 60°C.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,99 (м, 2 H), 7,65 (м, 3 H), 7,21 (м, 4 H), 6,53 (с, 1 H), 5,18 (с, 2 H), 4,05 (с, 4 H), 3,78 (с, 2 H), 3,33 (с, 3 H), 2,16 (с, 3 H); ЖХМС: m/z 453,5 (M+1)⁺.</p>
95	 <p>Исходный материал: азетидин-1-ил(4-(хлорметил)-3-фторфенил)метанон</p>	<p>Условия: 60°C, С.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,64 (с, 1 H), 7,57 (м, 1 H), 7,39 (м, 2 H), 7,21 (м, 4 H), 6,51 (с, 1 H), 5,16 (с, 2 H), 4,26 (м, 4 H), 4,04 (с, 4 H), 3,77 (с, 2 H), 2,36 (м, 2 H); ЖХМС: m/z 435,5 (M+1)⁺.</p>
96	 <p>Исходный материал: 4-(хлорметил)-N-(2-оксотетрагидротиофен-3-ил) бензамид</p>	<p>Условия: 60°C.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,81 (д, 2 H), 7,56 (с, 1 H), 7,49 (д, 2 H), 7,21 (с, 4 H), 6,61 (ушир. д, 1 H), 6,51 (с, 1 H), 5,15 (с, 2 H), 4,67 (дт, 1 H), 4,03 (с, 4 H), 3,75 (с, 2 H), 3,43 (м, 1 H), 3,32 (м, 1 H), 3,11 (м, 1 H), 2,03 (кв.д, 1 H); ЖХМС: m/z 477,4 (M+1)⁺.</p>

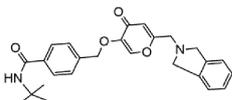
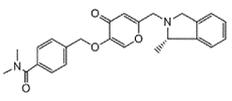
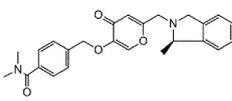
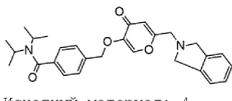
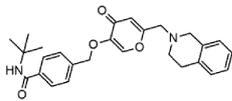
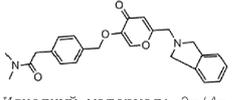
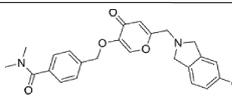
97	 <p>Исходный материал: 1-(хлорметил)-4-(N-этил-S-метилсульфонимидоил) бензол</p>	<p>Условия: 60°C.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,92 (м, 2 H), 7,65 (с, 1 H), 7,62 (м, 2 H), 7,21 (м, 4 H), 6,53 (с, 1 H), 5,16 (с, 2 H), 4,04 (с, 4 H), 3,77 (с, 2 H), 3,08 (м, 3 H), 3,02 (м, 1 H), 2,85 (дкв, 1 H), 1,18 (т, 3 H); ЖХМС: m/z 439,1 (M+1)⁺.</p>
98	 <p>Исходный материал: 4-(хлорметил)-1-(метилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин</p>	<p>Условия: 60°C, С.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,65 (с, 1 H), 7,21 (м, 4 H), 6,50 (с, 1 H), 5,83 (м, 1 H), 4,45 (с, 2 H), 4,05 (с, 4 H), 3,82 (м, 2 H), 3,78 (с, 2 H), 3,42 (т, 2 H), 2,82 (с, 3 H), 2,36 (ушир. д, 2 H); ЖХМС: m/z 417,8 (M+1)⁺.</p>
99	 <p>Исходный материал: 4-(хлорметил)-1-(этилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин</p>	<p>Условия: 60°C, С.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,65 (с, 1H), 7,24-7,18 (м, 4H), 6,49 (с, 1H), 5,83-5,80 (м, 1H), 4,43 (с, 2H), 4,05 (с, 4H), 3,88-3,85 (м, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,47 (т, 2H, J=5,7 Гц), 2,98 (кв, 2H, J=7,3 Гц), 2,35-2,30 (м, 2H), 1,36 (т, 3H, J=7,4 Гц); ЖХМС: m/z 431,9 (M+1)⁺.</p>
100	 <p>Исходный материал: 4-(хлорметил)-1-(изопропилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин</p>	<p>Условия: 60°C.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,64 (с, 1H), 7,23,7,18 (м, 4H), 6,49 (с, 1H), 5,83-</p>
	<p>Исходный материал: 4-(хлорметил)-1-(изопропилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин</p>	<p>5,80 (м, 1H), 4,43 (с, 2H), 4,04 (с, 4H), 3,92-3,89 (м, 2H), 3,78 (с, 2H), 3,50 (т, 2H, J=5,7 Гц), 3,23-3,16 (м, 1H), 2,39-2,29 (м, 2H), 1,34 (д, 6H, J=6,8 Гц); ЖХМС: m/z 446,0 (M+1)⁺.</p>
101	 <p>Исходный материал: 1-(хлорметил)-4-(этилсульфонимидоил) бензол</p>	<p>Условия: 60°C.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,99-7,96 (м, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,62-7,59 (м, 2H), 7,23-7,19 (м, 4H), 6,52 (с, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,04 (с, 4H), 3,77 (с, 2H), 3,20-3,14 (м, 2H), 2,4 (ушир., 1H), 1,28-1,24 (м, 3H); ЖХМС: m/z 425,3 (M+1)⁺.</p>
102	 <p>Исходный материал: 1-(хлорметил)-4-(этилсульфонимидоил) бензол</p>	<p>Условия: 60°C.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,99-7,96 (м, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,62-7,59 (м, 2H), 7,15-7,11 (м, 1H), 6,94-6,88 (м, 2H), 6,51 (с, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,03-3,98 (м, 4H), 3,76 (с, 2H), 3,30-3,14 (м, 2H), 2,7 (ушир., 1H), 1,28-1,24 (м, 3H); ЖХМС: m/z 443,3 (M+1)⁺.</p>
103	 <p>Исходный материал: 1-(хлорметил)-4-(пропан-2-илсульфонимидоил) бензол</p>	<p>Условия: 50°C.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,97-7,93 (м, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,61-7,58 (м, 2H), 7,23-7,18 (м, 4H), 6,62 (с, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,06-4,03 (м, 4H), 3,77 (д, 2H,</p>

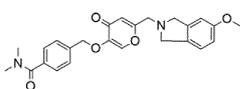
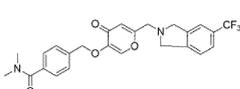
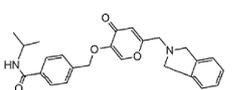
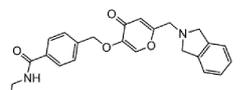
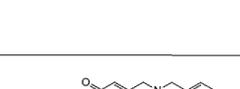
		J= 0,52 Гц), 3,29-3,18 (м, 1H), 1,33-1,25 (м, 7H); ЖХМС: m/z 439,2 (M+1) ⁺ .
104	 <p>Исходный материал: 4-(хлорметил)-5-фтор-1-(метилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин</p>	Условия: 60°C, С. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,66 (с, 1H), 7,24-7,18 (м, 4H), 6,50 (с, 1H), 4,62 (с, 2H), 4,05 (с, 4H), 3,88 (с, 2H), 3,78 (с, 2H), 3,40 (м, 2H), 2,86 (с, 3H), 2,40-2,53 (м, 2H); ЖХМС: m/z 435,8 (M+1) ⁺ .
105	 <p>Исходный материал: 1-(хлорметил)-3-нитробензол</p>	Условия: DMF, 60°C, С. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 8,24-8,32 (м, 1H), 8,20 (ушир. д, 1H), 7,72-7,87 (м, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,57 (м, 1H), 7,21 (с, 4H), 6,53 (с, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,04 (с, 4H), 3,77 (с, 2H). ЖХМС: m/z 379,3 (M+H) ⁺ .
106	 <p>Исходный материал: 5-(хлорметил)-2-метилиндолин-1-он</p>	Условия: DMF, КТ, С. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,83 (д, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,57 (м, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,16-7,24 (м, 4H), 6,52 (с, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,38 (с, 2H), 4,04 (с, 4H), 3,76 (с, 2H), 3,20 (с, 3H). ЖХМС: m/z 403,4 (M+H) ⁺ .
107	 <p>Исходный материал: 1-(4-(хлорметил)фенил)-1H-1,2,3-триазол</p>	Условия: DMF, 60°C. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 8,00 (д, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,74-7,79 (м, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,60 (д, 2H), 7,17-
		7,24 (м, 4H), 6,52 (с, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,04 (с, 4H), 3,77 (с, 2H). ЖХМС: m/z 401,5 (M+H) ⁺ .
108	 <p>Исходный материал: 1-(4-(хлорметил)фенил)-1H-пирозол</p>	Условия: DMF, 60°C. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,93 (д, 1H), 7,67-7,75 (м, 3H), 7,58 (с, 1H), 7,50 (д, 2H), 7,16-7,23 (м, 4H), 6,51 (с, 1H), 6,45-6,49 (м, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,03 (с, 4H), 3,75 (с, 2H). ЖХМС: m/z 400,5 (M+H) ⁺ .
109	 <p>Исходный материал: 2-(4-(хлорметил)фенил)оксазол</p>	Условия: DMF, 60°C. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 8,06 (д, 2H), 7,72 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,51 (д, 2H), 7,24 (с, 1H), 7,20 (д, 4H), 6,51 (с, 1H), 5,09-5,17 (м, 2H), 4,03 (с, 4H), 3,75 (с, 2H). ЖХМС: m/z 401,5 (M+H) ⁺ .
110	 <p>Исходный материал: 4-(хлорметил)-2-метоксипиридин</p>	Условия: С. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 8,16 (д, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,18-7,24 (м, 4H), 6,89-6,92 (м, 1H), 6,76-6,78 (м, 1H), 6,51 (м, 1H), 5,07 (с, 2H), 4,04 (с, 4H), 3,94 (с, 3H), 3,76 (д, 2H). ЖХМС: m/z 365,3 (M+H) ⁺ .
111	 <p>Исходный материал: 1-(4-(хлорметил)фенил)-1H-пирозол</p>	¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,56 (с, 1H), 7,48-7,52 (м, 2H), 7,38-7,42 (м, 2H), 7,16-7,23 (м, 4H), 6,48 (м,

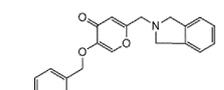
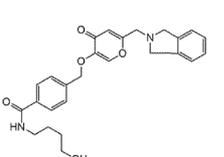
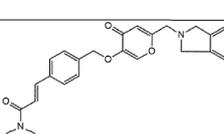
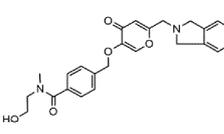
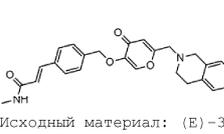
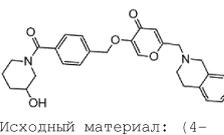
	(хлорметил) фенил циклобутанол	^1H , 5,07 (с, 2H), 4,01 (с, 4H), 3,73 (д, 2H), 2,49–2,58 (м, 2H), 2,31–2,41 (м, 2H), 1,96–2,06 (м, 1H), 1,62–1,74 (м, 1H). ЖХМС: m/z 404,4 (M+H) ⁺
112	 Исходный материал: 4-(2-хлорэтил)-N,N-диметилбензамид	^1H -ЯМР (Хлороформ-d) δ : 7,56 (с, 1H), 7,35–7,39 (м, 2H), 7,29–7,33 (м, 2H), 7,17–7,24 (м, 4H), 6,49 (м, 1H), 4,11 (т, 2H), 4,04 (с, 4H), 3,76 (д, 2H), 3,15 (т, 2H), 3,10 (ушир. с, 3H), 2,98 (с, 3H). ЖХМС: m/z 419,4 (M+H) ⁺
113	 Исходный материал: N-(4-(хлорметил)бензил)метансульфо-намид	Условия: 60°C, В. ^1H -ЯМР (ДМСО-d ₆) δ : 8,21 (с, 1H), 7,58 (т, 1H), 7,35–7,44 (м, 4H), 7,17–7,28 (м, 4H), 6,42 (с, 1H), 4,95 (с, 2H), 4,17 (д, 2H), 3,96 (с, 4H), 3,80 (с, 2H), 2,86 (с, 3H). ЖХМС: m/z 441,8 (M+H) ⁺
114	 Исходный материал: 3-(4-(хлорметил)фенил)оксетан-3-ол	^1H -ЯМР (Хлороформ-d) δ : 7,59–7,64 (м, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,45–7,49 (м, 2H), 7,18–7,23 (м, 4H), 6,50 (с, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,88–4,94 (м, 4H), 4,03 (с, 4H), 3,75 (с, 2H), 2,52 (с, 1H). ЖХМС: m/z 406,5 (M+H) ⁺
115	 Исходный материал: 3-(4-(хлорметил)фенил)оксетан-3-ол	^1H -ЯМР (Хлороформ-d) δ : 7,60–7,63 (м, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,45–7,49 (м, 2H), 7,10–7,15 (м, 1H), 6,87–6,94 (м, 2H), 6,49 (м, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,88–4,94 (м, 4H), 4,01 (м, 2H), 3,98 (м, 2H), 3,74 (д, 2H), 2,52 (с, 1H). ЖХМС: m/z 424,5 (M+H) ⁺
116	 Исходный материал: 3-(4-(хлорметил)фенил)оксетан-3-ол	Условия: 60°C, С. ^1H -ЯМР (Хлороформ-d) δ : 7,60–7,64 (м, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,44–7,52 (м, 4H), 7,31 (д, 1H), 6,50 (с, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,87–4,95 (м, 4H), 4,07 (с, 4H), 3,77 (с, 2H). ЖХМС: m/z 474,8 (M+H) ⁺
117	 Исходный материал: 3-(4-(хлорметил)фенил)оксетан-3-ол	Условия: 60°C, С. ^1H -ЯМР (Хлороформ-d) δ : 7,59–7,64 (м, 2H), 7,57 (с, 1H), 7,45–7,49 (м, 2H), 7,08–7,16 (м, 3H), 6,97–7,01 (м, 1H), 6,51 (с, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,88–4,94 (м, 4H), 3,70 (с, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,92 (т, 2H), 2,82 (т, 2H), 2,49 (с, 1H). ЖХМС: m/z 420,8 (M+H) ⁺
118	 Исходный материал: 3-хлор-4-цианобензилметансульфонат	Условия: THF, нагревание с обратным холодильником, С. ^1H -ЯМР (ДМСО-d ₆) δ : 8,27 (с, 1H), 8,02 (м, J=7,9 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,59 (м, J=7,9 Гц, 1H), 7,11 (ушир.

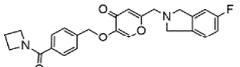
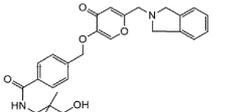
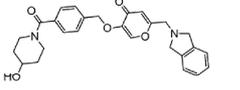
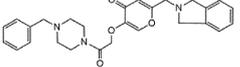
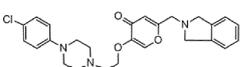
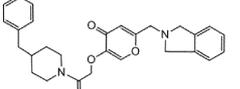
		с, 3 Н), 6,98-7,08 (м, 1 Н), 6,45 (с, 1 Н), 5,08 (с, 2 Н), 3,63 (с, 2 Н), 3,60 (ушир. с, 2 Н), 2,72-2,92 (м, 4 Н); ЖХМС: m/z 407,7 (M+H) ⁺ .
119	 <p>Исходный материал: 4-(хлорметил)-N,N-диметилбензамид</p>	Условия: THF, нагревание с обратным холодильником. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,57 (с, 1 Н), 7,39-7,47 (м, 1 Н), 7,39-7,47 (м, 3 Н), 7,09-7,18 (м, 3 Н), 6,96-7,01 (м, 1 Н), 6,51 (с, 1 Н), 5,10 (с, 2 Н), 3,70 (с, 2 Н), 3,53 (с, 2 Н), 3,11 (ушир. с, 3 Н), 2,95-3,03 (м, 3 Н), 2,90-2,95 (м, 2 Н), 2,79-2,86 (м, 2 Н); ЖХМС: m/z 419,4 (M+H) ⁺ .
120	 <p>Исходный материал: 4-(хлорметил)-N,N-диметилбензамид</p>	Условия: THF/DMF, нагревание с обратным холодильником, С. ¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,24 (с, 1 Н), 7,46-7,51 (м, 2 Н), 7,44 (с, 2 Н), 7,18-7,26 (м, 4 Н), 6,43 (с, 1 Н), 4,99 (с, 2 Н), 3,96 (с, 4 Н), 3,80 (с, 2 Н), 2,98 (ушир. с, 3 Н), 2,91 (ушир. с, 3 Н). ЖХМС: m/z 405,3 (M+H) ⁺ .
121	 <p>Исходный материал: 1-(хлорметил)-4-метоксибензол</p>	Условия: DMF, 70°C. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ ч/млн 7,54 (с, 1 Н), 7,30-7,36 (м, 2 Н), 7,13 (с, 3
122	 <p>Исходный материал: [4-(хлорметил)фенил]-1-пирролидинилэтанон</p>	Условия: DMF, 70°C, С и Е. ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 8,23 (с, 1 Н), 7,41-7,59 (м, 4 Н), 7,13-7,31 (м, 4 Н), 6,42 (с, 1 Н), 4,99 (с, 2 Н), 3,95 (с, 4 Н), 3,79 (с, 2 Н), 3,36-3,53 (м, 4 Н), 1,72-1,94 (м, 4 Н); ЖХМС: m/z 431,4 (M+H) ⁺ .
123	 <p>Исходный материал: 4-(хлорметил)бензолметанол</p>	Условия: В и Е. ¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,19 (с, 1 Н), 7,32-7,42 (м, 4 Н), 7,18-7,26 (м, 4 Н), 6,41 (с, 1 Н), 5,16-5,28 (м, 1 Н), 4,86-4,96 (м, 2 Н), 4,47-4,55 (м, 2 Н), 3,95 (с, 4 Н), 3,78 (с, 2 Н); ЖХМС: m/z 364,2 (M+H) ⁺ .
124	 <p>Исходный материал: 4-(хлорметил)-N,N-диметилбензамид</p>	Условия: DMF, 70°C, D. ¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,24 (с, 1 Н), 7,41-7,49 (м, 4 Н), 7,03-7,13 (м, 1 Н), 6,91-6,97 (м, 2 Н), 6,42 (с, 1 Н), 4,98 (с, 2 Н), 3,59 (с, 4 Н), 2,98 (ушир. с, 3 Н), 2,90 (ушир. с, 3 Н), 2,80-2,87 (м, 2 Н), 2,71-2,78 (м, 2 Н); ЖХМС: m/z 437,5

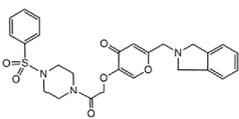
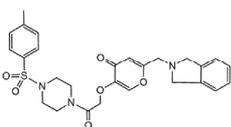
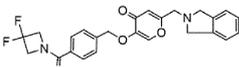
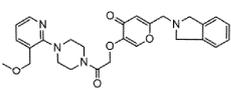
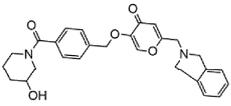
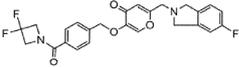
		(M+H) ⁺ .
125	 <p>Исходный материал: [4-(хлорметил)фенил]-1-пирролидинилметанон</p>	<p>Условия: DMF, 70°C, G.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ ч/млн 7,51-7,54 (м, 3 H), 7,41-7,46 (м, 2 H), 7,03- 7,26 (м, 4 H), 6,55 (с, 1 H), 5,10 (с, 2 H), 3,61- 3,67 (м, 2 H), 3,58 (с, 2 H), 3,37-3,45 (м, 2 H), 2,76 (с, 2 H), 1,93-2,00 (м, 2 H), 1,84-1,92 (м, 2 H), 1,56 (с, 3 H), 1,38 (д, J=6,7 Гц, 3 H); ЖХМС: m/z 459,7 (M+H)⁺.</p>
126	 <p>Исходный материал: 4-(хлорметил)-N,N-диэтилбензамид</p>	<p>Условия: DMF, 70°C.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,58 (с, 1 H), 7,42-7,46 (м, 2 H), 7,36-7,39 (м, 2 H), 7,17-7,23 (м, 4 H), 6,51 (с, 1 H), 5,09 (с, 2 H), 4,04 (с, 4 H), 3,76 (с, 2 H), 3,54 (ушир. с, 2 H), 3,25 (ушир. с, 2 H), 1,20- 1,30 (м, 3 H), 1,06-1,15 (м, 3 H); ЖХМС: m/z 433,4 (M+H)⁺.</p>
127	 <p>Исходный материал: 4-(хлорметил)-N,N-диметилбензамид</p>	<p>Условия: DMF, C.</p> <p>¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 8,24 (с, 1 H), 7,41-7,50 (м, 4 H), 7,21-7,29 (м, 1 H), 6,95- 7,15 (м, 2 H), 6,42 (с, 1 H), 4,99 (с, 2 H), 3,87- 4,00 (м, 4 H), 3,79 (с, 2 H), 2,98 (ушир. с, 3 H), 2,91 (ушир. с, 3 H); ЖХМС: m/z 423,4 (M+H)⁺.</p>
128	 <p>Исходный материал: (4-(хлорметил)фенил) (пиперидин-1-ил)метанон</p>	<p>Условия: DMF, E и B.</p> <p>¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 8,24 (с, 1 H), 7,45-7,51 (м, 2 H), 7,37-7,41 (м, 2 H), 7,18- 7,26 (м, 4 H), 6,43 (с, 1 H), 4,98 (с, 2 H), 3,96 (с, 4 H), 3,80 (с, 2 H), 3,46- 3,67 (м, 2 H), 3,19-3,31 (м, 2 H), 1,38-1,65 (м, 6 H); ЖХМС: m/z 445,4 (M+H)⁺.</p>
129	 <p>Исходный материал: азетидин-1-ил (4-(хлорметил)фенил)метанон</p>	<p>Условия: DMF, 70°C, C.</p> <p>¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 8,24 (с, 1 H), 7,61-7,68 (м, 2 H), 7,43-7,55 (м, 2 H), 7,17- 7,27 (м, 4 H), 6,43 (с, 1 H), 5,00 (с, 2 H), 4,23- 4,35 (м, 2 H), 3,99-4,10 (м, 2 H), 3,95 (с, 4 H), 3,79 (с, 2 H), 2,20-2,30 (м, 2 H); ЖХМС: m/z 417,4 (M+H)⁺.</p>
130	 <p>Исходный материал: [4-(хлорметил)фенил]-1-пирролидинилметанон</p>	<p>Условия: DMF, 85°C, E.</p> <p>¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 8,23 (с, 1 H), 7,43-7,57 (м, 5 H), 7,35-7,42 (м, 1 H), 7,18- 7,25 (м, 1 H), 6,42 (с, 1 H), 4,99 (с, 2 H), 3,90- 3,98 (м, 4 H), 3,42-3,51 (м, 2 H), 3,36-3,41 (м, 2 H), 3,35 (с, 2 H), 1,76- 1,92 (м, 4 H); ЖХМС: m/z 510,4 (M+H)⁺.</p>

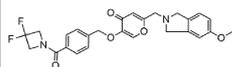
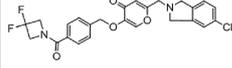
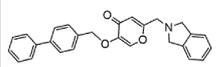
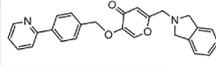
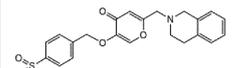
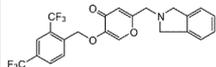
131	 <p>Исходный материал: N-(трет-бутил)-4-(хлорметил)бензамид</p>	<p>Условия: DMF, 85°C, В и Е.</p> <p>¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 8,21 (с, 1 H), 7,79-7,84 (м, 2 H), 7,76 (с, 1 H), 7,43-7,58 (м, 2 H), 7,18-7,26 (м, 4 H), 6,42 (с, 1 H), 5,01 (с, 2 H), 3,95 (с, 4 H), 3,79 (с, 2 H), 1,38 (с, 9 H);</p> <p>ЖХМС: m/z 433,4 (M+H)⁺.</p>
132	 <p>Исходный материал: 4-(хлорметил)-N,N-диметилбензамид</p>	<p>Условия: DMF, 85°C, Е.</p> <p>¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 8,24 (с, 1 H), 7,39-7,51 (м, 4 H), 7,17-7,26 (м, 4 H), 6,44 (с, 1 H), 4,99 (с, 2 H), 4,08-4,16 (м, 1 H), 3,94-4,04 (м, 2 H), 3,70-3,77 (м, 1 H), 3,58-3,68 (м, 1 H), 2,98 (ушир. с, 3 H), 2,90 (ушир. с, 3 H), 1,32-1,38 (м, 3 H); ЖХМС: m/z 463,3 (M+H)⁺.</p>
133	 <p>Исходный материал: 4-(хлорметил)-N,N-диметилбензамид</p>	<p>Условия: DMF, 85°C, Е.</p> <p>¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 8,24 (с, 1 H), 7,40-7,50 (м, 4 H), 7,17-7,26 (м, 4 H), 6,44 (с, 1 H), 4,99 (с, 2 H), 4,09-4,16 (м, 1 H), 3,93-4,05 (м, 2 H), 3,69-3,78 (м, 1 H), 3,56-3,64 (м, 1 H), 2,98 (ушир. с, 3 H), 2,90 (ушир. с, 3 H), 1,32-1,37 (м, 3 H); ЖХМС: m/z 419,4 (M+H)⁺.</p>
134	 <p>Исходный материал: 4-(хлорметил)-N,N-бис(1-метилэтил)бензамид</p>	<p>Условия: DMF, 85°C, D.</p> <p>¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 8,25 (с, 1 H), 8,13 (с, 1 H), 7,43-7,49 (м, 2 H), 7,28-7,32 (м, 2 H), 7,18-7,26 (м, 4 H), 6,42 (с, 1 H), 4,96 (с, 1 H), 3,96 (с, 4 H), 3,80 (с, 2 H), 3,61 (ушир. с, 1 H), 0,92-1,62 (м, 1 H);</p> <p>ЖХМС: m/z 461,2 (M+H)⁺.</p>
135	 <p>Исходный материал: N-(трет-бутил)-4-(хлорметил)бензамид</p>	<p>Условия: DMF, 85°C, Е.</p> <p>¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 8,21 (с, 1 H), 7,78-7,89 (м, 2 H), 7,73-7,77 (м, 1 H), 7,44-7,49 (м, 2 H), 7,06-7,17 (м, 3 H), 7,01-7,05 (м, 1 H), 6,42 (с, 1 H), 5,01 (с, 2 H), 3,53-3,68 (м, 4 H), 2,76 (с, 4 H), 1,38 (с, 9 H); ЖХМС: m/z 447,4 (M+H)⁺.</p>
136	 <p>Исходный материал: 2-(4-(хлорметил)фенил)-N,N-диметилацетамид</p>	<p>Условия: DMF, 85°C, Е.</p> <p>¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 8,21 (с, 1 H), 7,30-7,41 (м, 2 H), 7,18-7,26 (м, 6 H), 6,41 (с, 1 H), 4,91 (с, 2 H), 3,95 (с, 4 H), 3,79 (с, 2 H), 3,69 (с, 2 H), 2,97-3,01 (м, 3 H), 2,83 (с, 3 H); ЖХМС: m/z 419,4 (M+H)⁺.</p>
137	 <p>Исходный материал: 4-(хлорметил)-N,N-</p>	<p>Условия: DMF, 85°C, Е.</p> <p>¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 8,24 (с, 1 H), 7,45-7,49 (м, 2 H), 7,41-7,45 (м, 2 H), 7,34 (с, 1 H), 7,22-7,28 (м, 2 H), 6,42 (с, 1 H), 4,99 (с,</p>

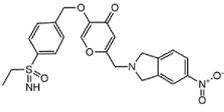
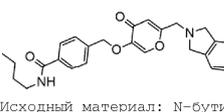
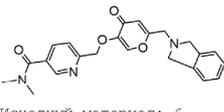
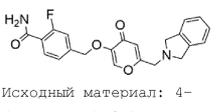
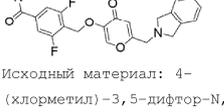
	диметилбензамид	2 Н), 3,91-3,97 (м, 4 Н), 3,79 (с, 2 Н), 2,98 (ушир. с, 3 Н), 2,90 (ушир. с, 3 Н); ЖХМС: m/z 439,3 (M+H) ⁺ .
138	 <p>Исходный материал: 4-(хлорметил)-N,N-диметилбензамид</p>	Условия: DMF, 85°C, С. ¹ H-ЯМР (DMCO-d ₆) δ: 8,24 (с, 1 Н), 7,41-7,50 (м, 4 Н), 7,10-7,16 (м, 1 Н), 6,81-6,86 (м, 1 Н), 6,73-6,78 (м, 1 Н), 6,41 (с, 1 Н), 4,99 (с, 2 Н), 3,84-3,95 (м, 4 Н), 3,78 (с, 2 Н), 3,72 (с, 3 Н), 2,98 (ушир. с, 3 Н), 2,91 (ушир. с, 3 Н); ЖХМС: m/z 435,4 (M+H) ⁺ .
139	 <p>Исходный материал: 4-(хлорметил)-N,N-диметилбензамид</p>	Условия: DMF, 85°C, С. ¹ H-ЯМР (DMCO-d ₆) δ: 8,24 (с, 1 Н), 7,64 (с, 1 Н), 7,55-7,60 (м, 1 Н), 7,41-7,50 (м, 5 Н), 6,44 (с, 1 Н), 4,99 (с, 2 Н), 4,03 (с, 4 Н), 3,82 (с, 2 Н), 2,98 (ушир. с, 3 Н), 2,91 (ушир. с, 3 Н); ЖХМС: m/z 473,5 (M+H) ⁺ .
140	 <p>Исходный материал: 4-(хлорметил)-N-(1-метилэтил) бензамид</p>	Условия: DMF, 85°C, С. ¹ H-ЯМР (DMCO-d ₆) δ: 8,18-8,27 (м, 2 Н), 7,81-7,92 (м, 2 Н), 7,43-7,54 (м, 2 Н), 7,13-7,30 (м, 4 Н), 6,43 (с, 1 Н), 5,02 (с, 2 Н), 4,03-4,15 (м, 1 Н), 3,95 (с, 4 Н), 3,79 (с, 2 Н), 1,17 (д, J=6,6 Гц, 6 Н); ЖХМС: m/z 419,3 (M+H) ⁺ .
141	 <p>Исходный материал: 4-(хлорметил)-N-(проп-2-ин-1-ил) бензамид</p>	Условия: DMF, 85°C, Е. ¹ H-ЯМР (DMCO-d ₆) δ: 8,96 (т, J=5,8 Гц, 1 Н), 8,23 (с, 1 Н), 7,85-7,94 (м, 2 Н), 7,43-7,60 (м, 2 Н), 7,15-7,29 (м, 4 Н), 6,43 (с, 1 Н), 5,02 (с, 2 Н), 4,00-4,12 (м, 2 Н), 3,95 (с, 4 Н), 3,79 (с, 2 Н), 3,13 (т, J=2,5 Гц, 1 Н); ЖХМС: m/z 415,4 (M+H) ⁺ .
142	 <p>Исходный материал: 4-(хлорметил)-N-гексилбензамид</p>	Условия: DMF. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,73-7,78 (м, 2 Н), 7,56 (с, 1 Н), 7,43-7,51 (м, 2 Н), 7,18-7,24 (м, 4 Н), 6,50 (с, 1 Н), 6,07-6,18 (м, 1 Н), 5,13 (с, 2 Н), 4,03 (с, 4 Н), 3,75 (с, 2 Н), 3,41-3,48 (м, 2 Н), 1,57-1,65 (м, 3 Н), 1,29-1,38 (м, 5 Н), 0,86-0,93 (м, 3 Н); ЖХМС: m/z 461,5 (M+H) ⁺ .
143	 <p>Исходный материал: 2-(4-(хлорметил) бензамидо)-2-метилпропилацетат</p>	Условия: DMF, G. ¹ H-ЯМР (DMCO-d ₆) δ: 8,21 (с, 1 Н), 7,80-7,84 (м, 3 Н), 7,49 (с, 2 Н), 7,18-7,28 (м, 4 Н), 6,42 (с, 1 Н), 5,02 (с, 2 Н), 4,25 (с, 2 Н), 3,95 (с, 4 Н), 3,79 (с, 2 Н), 2,02 (с, 3 Н), 1,36 (с, 6 Н); ЖХМС: m/z 491,5 (M+H) ⁺ .

144	 <p>Исходный материал: 1-(хлорметил)-4-этилбензол</p>	<p>Условия: DMF, C.</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (DMCO-d_6) δ: 8,21 (с, 1 H), 7,45-7,55 (м, 2 H), 7,36-7,43 (м, 2 H), 7,14-7,29 (м, 4 H), 6,69-6,80 (м, 1 H), 6,42 (с, 1 H), 5,82-5,89 (м, 1 H), 5,25-5,31 (м, 1 H), 4,94 (с, 2 H), 3,95 (с, 4 H), 3,79 (с, 2 H); ЖХМС: m/z 360,4 (M+H)$^+$.</p>
145	 <p>Исходный материал: 4-(хлорметил)-N-(4-гидроксibuтил) бензамид</p>	<p>Условия: DMF, E.</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (DMCO-d_6) δ: 8,38-8,57 (м, 1 H), 8,23 (с, 1 H), 7,81-7,92 (м, 2 H), 7,40-7,59 (м, 2 H), 7,16-7,28 (м, 4 H), 6,43 (с, 1 H), 5,02 (с, 2 H), 4,41 (т, J=5,1 Гц, 1 H), 3,95 (с, 4 H), 3,79 (с, 2 H), 3,35-3,47 (м, 2 H), 3,21-3,31 (м, 2 H), 1,50-1,60 (м, 2 H), 1,41-1,50 (м, 2 H); ЖХМС: m/z 449,5 (M+H)$^+$.</p>
146	 <p>Исходный материал: (E)-3-(4-(хлорметил) фенил)-N,N-диметилакриламид и (E)-3-(4-(бромметил) фенил)-N,N-диметилакриламид</p>	<p>Условия: DMF, 85°C, C.</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (DMCO-d_6) δ: 8,22 (с, 1 H), 7,71-7,76 (м, 2 H), 7,43-7,50 (м, 3 H), 7,17-7,27 (м, 5 H), 6,42 (с, 1 H), 4,98 (с, 2 H), 3,95 (с, 4 H), 3,79 (с, 2 H), 3,16 (с, 3 H), 2,93 (с, 3 H); ЖХМС: m/z 431,6 (M+H)$^+$.</p>
147	 <p>Исходный материал: 2-(4-(хлорметил) фенил)-N-(2-гидроксиэтил)-N-метилацетамид</p>	<p>Условия: DMF, 85°C, D.</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (DMCO-d_6) δ: 8,19-8,25 (м, 1 H), 7,33-7,37 (м, 2 H), 7,18-7,26 (м, 6 H), 6,41 (с, 1 H), 4,91 (с, 2 H), 3,95 (с, 4 H), 3,74 (с, 1 H), 3,69 (с, 1 H), 3,51-3,55 (м, 2 H), 3,45-3,49 (м, 2 H), 3,38-3,42 (м, 3 H), 3,32-3,37 (м, 3 H); ЖХМС: m/z 449,5 (M+H)$^+$.</p>
148	 <p>Исходный материал: (E)-3-(4-(хлорметил) фенил)-N-метилакриламид</p>	<p>Условия: DMF, E.</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (Хлороформ-d) δ: 8,08 (с, 1 H), 7,57-7,63 (м, 2 H), 7,49 (м, J=8,2 Гц, 2 H), 7,36-7,43 (м, 2 H), 7,09-7,16 (м, 3 H), 6,96-7,02 (м, 1 H), 6,53 (с, 1 H), 6,40 (д, J=15,6 Гц, 1 H), 5,80-5,90 (м, 1 H), 5,07 (с, 2 H), 3,72 (с, 2 H), 3,56 (с, 2 H), 2,90-2,97 (м, 5 H), 2,80-2,89 (м, 2 H); ЖХМС: m/z 431,6 (M+H)$^+$.</p>
149	 <p>Исходный материал: 4-(хлорметил) фенил (3-гидроксипиперидин-1-ил) метанон</p>	<p>Условия: DMF, D.</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (Хлороформ-d) δ: 7,58 (с, 1 H), 7,40-7,47 (м, 4 H), 7,09-7,17 (м, 3 H), 6,97-7,02 (м, 1 H), 6,52 (с, 1 H), 5,09 (с, 2 H), 3,78-4,02 (м, 1 H), 3,70 (с, 2 H), 3,54 (с, 2 H), 2,89-2,96 (м, 2 H), 2,80-2,86 (м, 2 H), 1,80-</p>

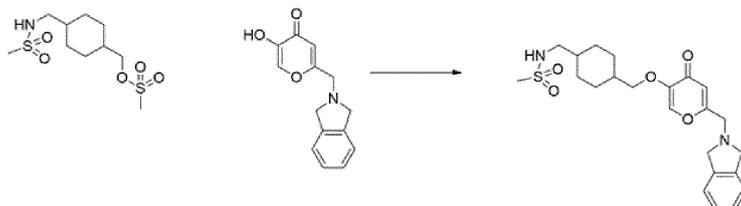
		1,97 (м, 2 Н), 1,66 (с, 5 Н); ЖХМС: m/z 475,6 (M+H) ⁺ .
150	 <p>Исходный материал: азетидин-1-ил (4-(хлорметил) фенил) метанон</p>	<p>Условия: DMF, G.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,64 (с, 1 Н), 7,62-7,63 (м, 1 Н), 7,57 (с, 1 Н), 7,42-7,47 (м, 2 Н), 6,82-7,00 (м, 2 Н), 6,50 (с, 1 Н), 5,11 (с, 2 Н), 4,20-4,33 (м, 5 Н), 4,00 (ушир. д, J=12,4 Гц, 4 Н), 3,75 (с, 2 Н), 2,31-2,39 (м, 2 Н); ЖХМС: m/z 435,6 (M+H)⁺.</p>
151	 <p>Исходный материал: 4-(хлорметил)-N-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил) бензамид</p>	<p>Условия: DMF, D.</p> <p>¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 8,35-8,45 (м, 1 Н), 8,23 (с, 1 Н), 8,15 (с, 1 Н), 7,84-7,88 (м, 2 Н), 7,49-7,53 (м, 2 Н), 7,18-7,26 (м, 4 Н), 6,43 (с, 1 Н), 5,03 (с, 2 Н), 3,95 (с, 4 Н), 3,78-3,81 (м, 2 Н), 3,15-3,17 (м, 2 Н), 3,13 (с, 2 Н), 0,82-0,97 (м, 6 Н); ЖХМС: m/z 463,6 (M+H)⁺.</p>
152	 <p>Исходный материал: (4-(хлорметил)фенил) (4-гидроксиперидин-1-ил) метанон</p>	<p>Условия: DMF, В и Е.</p> <p>¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 8,25 (с, 1 Н), 7,46-7,51 (м, 2 Н), 7,36-7,44 (м, 2 Н), 7,18-7,27 (м, 4 Н), 6,43 (с, 1 Н), 4,98 (с, 2 Н), 4,78 (д, J=4,0 Гц, 1 Н), 3,96 (с, 4 Н), 3,80 (с, 2 Н), 3,71-3,79 (м, 1 Н), 3,33-3,57 (м, 1 Н), 3,06-3,31 (м, 2</p>
		Н), 1,78 (ушир. с, 1 Н), 1,70 (ушир. с, 1 Н), 1,35 (ушир. с, 2 Н); ЖХМС: m/z 461,6 (M+H) ⁺ .
153	 <p>Исходный материал: 2-хлор-1-[4-(фенилметил)-1-пиперазинил]этанон</p>	<p>Условия: DMF, А.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,98 (с, 1 Н), 7,26-7,35 (м, 5 Н), 7,17-7,25 (м, 4 Н), 6,50 (с, 1 Н), 4,78 (с, 2 Н), 4,05 (с, 4 Н), 3,77 (с, 2 Н), 3,52-3,64 (м, 4 Н), 3,51 (с, 2 Н), 2,38-2,48 (м, 4 Н); ЖХМС: m/z 460,4 (M+H)⁺.</p>
154	 <p>Исходный материал: 2-хлор-1-[4-(4-хлорфенил)-1-пиперазинил]этанон</p>	<p>Условия: DMF, С.</p> <p>¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 8,15 (с, 1 Н), 7,20-7,26 (м, 6 Н), 6,96-6,99 (м, 2 Н), 6,41 (с, 1 Н), 4,77 (с, 2 Н), 3,96 (с, 4 Н), 3,80 (с, 2 Н), 3,59 (ушир. с, 4 Н), 3,12-3,21 (м, 4 Н); ЖХМС: m/z 480,3 (M+H)⁺.</p>
155	 <p>Исходный материал: 2-хлор-1-[4-(фенилметил)-1-пиперидинил]этанон</p>	<p>Условия: DMF, А.</p> <p>¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 8,10 (с, 1 Н), 7,15-7,31 (м, 9 Н), 6,40 (с, 1 Н), 4,62-4,79 (м, 2 Н), 4,21-4,35 (м, 1 Н), 3,95 (с, 4 Н), 3,79 (с, 2 Н), 3,70-3,77 (м, 1 Н), 2,93 (ушир. с, 1 Н), 2,51-2,57 (м, 2 Н), 1,68-1,82 (м, 1 Н), 1,48-1,67 (м, 2 Н), 0,95-1,22 (м, 2 Н); ЖХМС: m/z 459,7 (M+H)⁺.</p>

156	 <p>Исходный материал: 2-хлор-1-(4-(фенилсульфонил)пиперазин-1-ил)этанон</p>	<p>Условия: DMF, А.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,88 (с, 1 H), 7,71-7,78 (м, 2 H), 7,59-7,65 (м, 1 H), 7,52-7,59 (м, 2 H), 7,18-7,24 (м, 4 H), 6,46 (с, 1 H), 4,71 (с, 2 H), 4,03 (с, 4 H), 3,76 (с, 2 H), 3,70 (с, 2 H), 3,67-3,70 (м, 2 H), 2,98-3,11 (м, 4 H); ЖХМС: m/z 510,5 (M+H)⁺.</p>
157	 <p>Исходный материал: 2-хлор-1-(4-тозилпиперазин-1-ил)этанон</p>	<p>Условия: DMF, А.</p> <p>¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 8,07 (с, 1 H), 7,59-7,65 (м, 2 H), 7,43-7,49 (м, 2 H), 7,17-7,27 (м, 4 H), 6,38 (с, 1 H), 4,66 (с, 2 H), 3,94 (с, 4 H), 3,77 (с, 2 H), 3,53 (ушир. с, 2 H), 3,47 (ушир. с, 2 H), 2,93 (ушир. с, 2 H), 2,87 (ушир. с, 2 H), 2,41 (с, 3 H); ЖХМС: m/z 524,6 (M+H)⁺.</p>
158	 <p>Исходный материал: (4-(хлорметил)фенил) (3,3-дифторазетидин-1-ил)метанон</p>	<p>Условия: DMF, 85°C, Е.</p> <p>¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 8,25 (с, 1 H), 7,69-7,76 (м, 2 H), 7,46-7,60 (м, 2 H), 7,14-7,29 (м, 4 H), 6,43 (с, 1 H), 5,02 (с, 2 H), 4,82 (с, 2 H), 4,38-4,58 (м, 2 H), 3,96 (с, 4 H), 3,80 (с, 2 H); ЖХМС: m/z 453,4 (M+H)⁺.</p>
159	 <p>Исходный материал: 2-хлор-1-(4-(3-(метоксиметил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этанон</p>	<p>Условия: DMF, 80°C, D.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 8,24-8,27 (м, 1 H), 8,06 (с, 1 H), 8,02 (с, 1 H), 7,71-7,74 (м, 1 H), 7,19-7,25 (м, 4 H), 6,99-7,03 (м, 1 H), 6,54 (с, 1 H), 4,84 (с, 2 H), 4,43 (с, 2 H), 4,10 (с, 4 H), 3,83 (с, 2 H), 3,66-3,78 (м, 4 H), 3,43 (с, 3 H), 3,14-3,25 (м, 4 H); ЖХМС: m/z 491,6 (M+H)⁺.</p>
160	 <p>Исходный материал: (4-(хлорметил)фенил) (3-гидроксипиперидин-1-ил)метанон</p>	<p>Условия: DMF, 85°C, D.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,59 (с, 1 H), 7,38-7,49 (м, 4 H), 7,16-7,25 (м, 4 H), 6,52 (с, 1 H), 5,09 (с, 2 H), 4,05 (с, 4 H), 3,77 (с, 2 H), 3,13-3,64 (м, 3 H), 2,45-2,83 (м, 3 H), 1,76-2,02 (м, 2 H), 1,34-1,74 (м, 2 H); ЖХМС: m/z 461,5 (M+H)⁺.</p>
161	 <p>Исходный материал: (4-(хлорметил)фенил) (3,3-дифторазетидин-1-ил)метанон</p>	<p>Условия: DMF, 85°C, С.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,62-7,68 (м, 2 H), 7,60 (с, 1 H), 7,47-7,54 (м, 2 H), 7,10-7,17 (м, 1 H), 6,88-6,94 (м, 2 H), 6,50 (с, 1 H), 5,12 (с, 2 H), 4,48-4,59 (м, 4 H), 3,96-4,04 (м, 4 H), 3,75 (с, 2 H); ЖХМС: m/z 471,5 (M+H)⁺.</p>

162	 <p>Исходный материал: (4-(хлорметил)фенил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанон</p>	<p>Условия: DMF, 85°C, С.</p> <p>¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 8,24 (с, 1 Н), 7,68-7,78 (м, 2 Н), 7,49-7,57 (м, 2 Н), 7,07-7,19 (м, 1 Н), 6,80-6,87 (м, 1 Н), 6,73-6,78 (м, 1 Н), 6,42 (с, 1 Н), 5,02 (с, 2 Н), 4,66-4,91 (м, 2 Н), 4,38-4,60 (м, 2 Н), 3,83-3,97 (м, 4 Н), 3,78 (с, 2 Н), 3,72 (с, 3 Н); ЖХМС: m/z 483,5 (M+H)⁺.</p>
163	 <p>Исходный материал: (4-(хлорметил)фенил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанон</p>	<p>Условия: DMF, 85°C, С.</p> <p>¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 8,24 (с, 1 Н), 7,69-7,79 (м, 2 Н), 7,50-7,56 (м, 2 Н), 7,34 (с, 1 Н), 7,27 (с, 2 Н), 6,43 (с, 1 Н), 5,03 (с, 2 Н), 4,69-4,91 (м, 2 Н), 4,51 (ушир. с, 2 Н), 3,90-3,99 (м, 4 Н), 3,77-3,85 (м, 2 Н); ЖХМС: m/z 487,4 (M+H)⁺.</p>
164	 <p>Исходный материал: 4-(хлорметил)-1,1'-бифенил</p>	<p>Условия: DMF, 85°C, Е и А.</p> <p>¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 8,25 (с, 1 Н), 7,64-7,75 (м, 4 Н), 7,43-7,54 (м, 4 Н), 7,33-7,41 (м, 1 Н), 7,18-7,27 (м, 4 Н), 6,43 (с, 1 Н), 5,00 (с, 2 Н), 3,96 (с, 4 Н), 3,80 (с, 2 Н); ЖХМС: m/z 410,7</p>
165	 <p>Исходный материал: 2-[4-(хлорметил)фенил]пиридин</p>	<p>Условия: DMF, 85°C, Е.</p> <p>¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 8,64-8,76 (м, 1 Н), 8,20-8,37 (м, 1 Н), 8,06-8,19 (м, 2 Н), 7,95-8,06 (м, 2 Н), 7,87-7,95 (м, 1 Н), 7,50-7,70 (м, 2 Н), 7,34-7,41 (м, 1 Н), 7,17-7,26 (м, 3 Н), 6,44 (ушир. с, 1 Н), 5,03 (ушир. с, 2 Н), 3,96 (ушир. с, 4 Н), 3,80 (ушир. с, 2 Н); ЖХМС: m/z 411,3</p>
166	 <p>Исходный материал: 1-(хлорметил)-4-(этилсульфонимидоил)бензол</p>	<p>Условия: DMF, 80°C, С.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,95-7,99 (м, 2 Н), 7,63 (с, 1 Н), 7,58-7,62 (м, 2 Н), 7,09-7,17 (м, 3 Н), 6,98-7,02 (м, 1 Н), 6,53 (с, 1 Н), 5,16 (с, 2 Н), 3,71 (с, 2 Н), 3,55 (с, 2 Н), 3,12-3,22 (м, 2 Н), 2,91-2,96 (м, 2 Н), 2,80-2,87 (м, 2 Н), 2,68 (с, 1 Н), 1,23-1,29 (м, 3 Н); ЖХМС: m/z 439,3</p>
167	 <p>Исходный материал: 1-(хлорметил)-2,4-бис(трифторметил)бензол</p>	<p>Условия: Cs₂CO₃, 1,4-диоксан, нагревание с обратным холодильником. ¹H-ЯМР (Метанол-d₄) δ: 8,17-8,18 (м, 1 Н), 8,11-8,14 (м, 1 Н), 7,99-8,04 (м, 2 Н), 7,20-7,25 (м, 4 Н), 6,61 (с, 1 Н), 5,30 (с, 2 Н), 4,04 (с, 4 Н), 3,88 (с, 2 Н); ЖХМС: m/z 470,7</p>

168	 <p>Исходный материал: 1-(хлорметил)-4-(этилсульфонимидил)бензол</p>	<p>Условия: Е.</p> <p>¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,26 (с, 1 H), 8,15 (с, 2 H), 8,10-8,14 (м, 1 H), 7,86-7,99 (м, 2 H), 7,62-7,66 (м, 2 H), 7,50-7,56 (м, 1 H), 6,45 (с, 1 H), 5,07 (с, 2 H), 4,06 (с, 4 H), 3,84 (с, 2 H), 3,10-3,16 (м, 2 H), 1,06 (т, J=7,4 Гц, 3 H); ЖХМС: m/z 470,4</p>
169	 <p>Исходный материал: N-бутил-4-(хлорметил)бензамид</p>	<p>Условия: DMF, 85°C, Е.</p> <p>¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,39-8,49 (м, 1 H), 8,23 (с, 1 H), 7,81-7,90 (м, 2 H), 7,46-7,52 (м, 2 H), 7,14-7,29 (м, 4 H), 6,43 (с, 1 H), 5,02 (с, 2 H), 3,95 (с, 4 H), 3,79 (с, 2 H), 3,21-3,30 (м, 2 H), 1,46-1,55 (м, 2 H), 1,28-1,38 (м, 2 H), 0,90 (т, J=7,3 Гц, 3 H); ЖХМС: m/z 433,4 (M+H)⁺.</p>
170	 <p>Исходный материал: 6-(хлорметил)-N,N-диметилникотинамид</p>	<p>Условия: DMF, В и Е.</p> <p>¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,60-8,63 (м, 1 H), 8,30 (с, 1 H), 7,91-7,95 (м, 1 H), 7,60-7,64 (м, 1 H), 7,18-7,27 (м, 4 H), 6,44 (с, 1 H), 5,08 (с, 2 H), 3,96 (с, 4 H), 3,81 (с, 2 H), 3,01 (с, 3 H), 2,94 (с, 3 H); ЖХМС: m/z 406,4 (M+H)⁺.</p>
171	 <p>Исходный материал: 4-(хлорметил)-2-фторбензамид</p>	<p>Условия: DMF, С.</p> <p>¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,25 (с, 1 H), 7,62-7,75 (м, 3 H), 7,29-7,38 (м, 2 H), 7,17-7,29 (м, 3 H), 7,04-7,17 (м, 1 H), 6,44 (с, 1 H), 4,96-5,05 (м, 2 H), 3,85-3,97 (м, 4 H), 3,80 (с, 2 H); ЖХМС: m/z 395,4 (M+H)⁺.</p>
172	 <p>Исходный материал: 4-(хлорметил)-3,5-дифтор-N,N-диметилбензамид</p>	<p>Условия: DMF, С.</p> <p>¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,26 (с, 1 H), 7,17-7,30 (м, 6 H), 6,44 (с, 1 H), 5,05 (с, 2 H), 3,96 (с, 4 H), 3,80 (с, 2 H), 2,98 (с, 3 H), 2,90 (с, 3 H); ЖХМС: m/z 441,4 (M+H)⁺.</p>

Пример 4. N-((4-(((6-(Изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)циклогексил)метил)метансульфонамид (соединение 173)



К раствору 5-гидрокси-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-она (0,10 г, 0,41 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли 4-(метилсульфонамидометил)циклогексил)метилметансульфонат (0,14 г, 0,45 ммоль) и K₂CO₃ (0,12 г, 0,8 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до КТ, добавляли воду (10 мл) и продукт экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промывали водой, сушили Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (0,06 г). ¹H-ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ч/млн 0,92-1,11 (м, 4H) 1,40-1,63 (м, 2H) 1,78-2,00 (м, 4H) 2,91-2,99 (м, 5H) 3,65 (д, J=6,46 Гц, 2H) 3,77 (с, 2H) 4,03 (с, 4H) 5,04 (ушир. т, J=6,31 Гц, 1H) 6,49 (с, 1H) 7,20 (с, 4H) 7,59 (с, 1H).

Следующие соединения получали в соответствии с методикой, описанной для соединения 173 примера 4, используя в качестве исходных соединений 5-гидрокси-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он

или 5-гидрокси-2-((3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метил)-4H-пиран-4-он или его производное и другой подходящий исходный материал. Характеризующие данные, исходный материал и возможные отклонения в условиях реакции (растворитель, температура реакции, время реакции, способ очистки), если таковые имеются, указаны в таблице.

Использованные способы очистки:

A=Кристаллизация;

B=Колоночная хроматография;

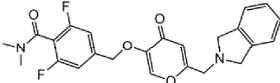
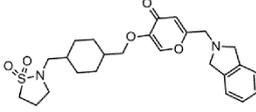
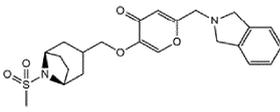
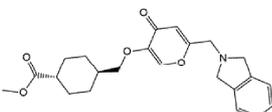
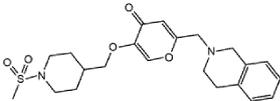
C=Осаждение в водной среде;

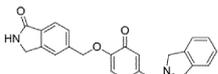
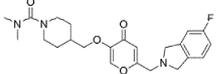
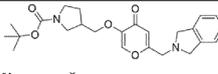
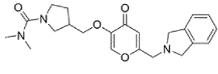
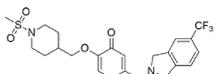
D=Полупрепаративная ВЭЖХ;

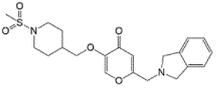
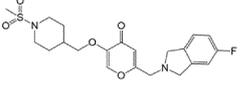
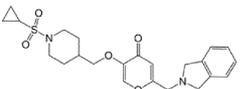
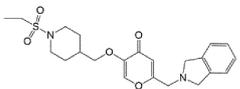
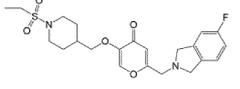
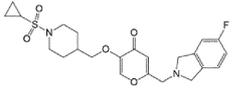
E=Тригуирование;

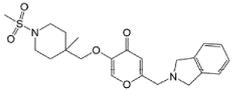
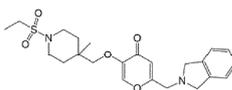
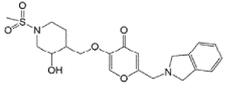
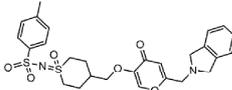
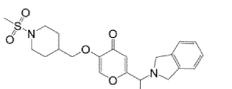
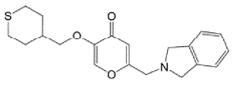
F=Образование соли;

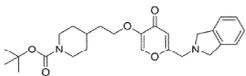
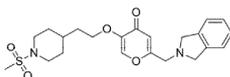
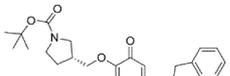
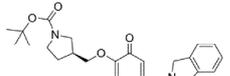
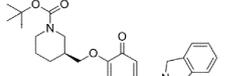
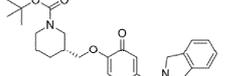
G=Без дополнительной очистки.

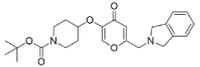
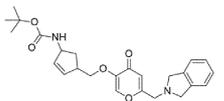
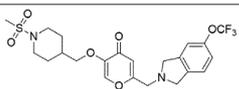
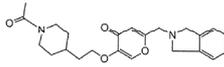
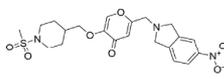
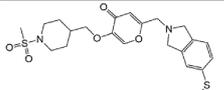
№	Структура и исходный материал	Отклонения условий реакции / ¹ H-ЯМР (400 МГц)/ЖХМС
174	 <p>Исходный материал: 4-(диметилкарбамоил)-3,5-дифторбензилметансульфонат</p>	<p>Условия: 50°C.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,64 (с, 1H), 7,21 (с, 4H), 7,03 (д, 2H), 6,53 (с, 1H), 5,09 (с, 2H), 4,05 (с, 4H), 3,78 (с, 1H), 3,77-3,79 (м, 1H), 2,94 (с, 3H). ЖХМС: m/z 44,5 (M+H)⁺.</p>
176	 <p>Исходный материал: (4-((1,1-диоксидоизотиазолидин-2-ил)метил)циклогексил)метилметансульфонат</p>	<p>Условия: 90°C.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,59 (с, 1H), 7,20 (с, 4H), 6,47 (с, 1H), 4,03 (с, 4H), 3,77 (с, 2H), 3,67 (д, 2H), 3,10-3,27 (м, 2H), 2,83-2,86 (м, 2H), 2,27-2,39 (м, 2H), 0,88-2,01 (м, 10H). ЖХМС: m/z 473,6 (M+H)⁺.</p>
177	 <p>Исходный материал: ((1R,3r,5S)-8-(метилсульфонил)-8-азабисцикло[3.2.1]октан-3-ил)метилметансульфонат</p>	<p>Условия: ДМСО, 100°C.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,66 (с, 1H), 7,17-7,25 (м, 4H), 6,52 (с, 1H), 4,25 (ушир. с, 2H), 4,09 (с, 4H), 3,90 (д, 2H), 3,82 (с, 2H), 2,91 (с, 3H), 2,05-2,37 (м, 5H), 1,66-1,82 (м, 4H). ЖХМС: m/z 445,6 (M+H)⁺.</p>
178	 <p>Исходный материал: (1r,4r)-метил-4-(((метилсульфонил)окси)метил)циклогексанкарбоксилат</p>	<p>Условия: ДМСО, 100°C.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,61 (с, 1H), 7,23 (ушир. д, 4H), 6,54 (с, 1H), 4,15 (с, 4H), 3,87 (с, 2H), 3,64-3,71 (м, 4H), 2,20-2,35 (м, 1H), 2,01 (ушир. м, 5H), 1,79-1,92 (м, 1H), 1,38-1,56 (м, 2H), 0,98-1,17 (м, 2H). ЖХМС: m/z 398,1 (M+H)⁺.</p>
179	 <p>Исходный материал: 4-(((метилсульфонил)окси)метил)пирролидин-2-карбоксилат</p>	<p>Условия: ДМСО.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,60 (с, 1H), 7,09-7,17 (м, 3H), 6,98-7,01 (м,</p>

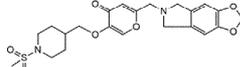
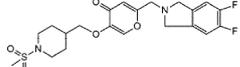
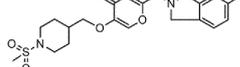
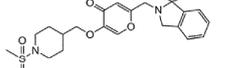
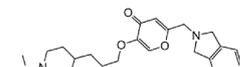
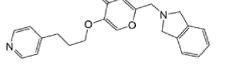
	Исходный материал: 4-(метансульфонилоксиметил)-1-метансульфонилпиперидин	1H), 6,50 (с, 1H), 3,85 (ушир. д, 2H), 3,74 (д, 2H), 3,71 (с, 2H), 3,56 (с, 2H), 2,91-2,96 (м, 2H), 2,81-2,86 (м, 2H), 2,79 (с, 3H), 2,69 (м, 2H), 2,00 (ушир. д, 3H), 1,43 (ушир. м, 2H). ЖХМС: m/z 433,4 (M+H) ⁺ .
180	 <p>Исходный материал: (1-оксоизоиндолин-5-ил) метилметансульфонат</p>	Условия: КТ, Е (в 2-пропаноле) и В. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,88 (д, 1H), 7,59-7,64 (м, 2H), 7,49 (д, 1H), 7,16-7,24 (м, 4H), 6,52 (с, 1H), 6,15 (ушир. с, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,46 (с, 2H), 4,04 (с, 4H), 3,76 (с, 2H). ЖХМС: m/z 389,4 (M+H) ⁺ .
181	 <p>Исходный материал: (1-(диметилкарбамоил)пиперидин-4-ил) метилметансульфонат</p>	Условия: 60°C. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,59 (с, 1H), 7,13 (м, 1H), 6,85-6,95 (м, 2H), 6,48 (с, 1H), 4,02 (с, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,76 (с, 2H), 3,66-3,74 (м, 4H), 2,82 (с, 6H), 2,78 (ушир. д, 2H), 2,01-2,13 (м, 1H), 1,83-1,90 (м, 2H), 1,23-1,36 (м, 2H). ЖХМС: m/z 430,5 (M+H) ⁺ .
182	 <p>Исходный материал: трет-бутил-</p>	Условия: 60°C. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,60-7,67 (м, 1H), 7,21
	3-((метилсульфонил)окси)метилпирролидин-1-карбоксилат	(д, 4H), 6,49 (с, 1H), 4,04 (с, 4H), 3,80-3,92 (м, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,58 (ушир. м, 1H), 3,27-3,52 (м, 2H), 3,18 (ушир. м, 1H), 2,65-2,77 (м, 1H), 2,00-2,14 (м, 1H), 1,65-1,88 (м, 1H), 1,44-1,51 (м, 9H). ЖХМС: m/z 427,5 (M+H) ⁺ .
183	 <p>Исходный материал: (1-(диметилкарбамоил)пирролидин-3-ил) метилметансульфонат</p>	Условия: 60°C. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,61-7,65 (м, 1H), 7,15-7,25 (м, 4H), 6,49 (с, 1H), 4,04 (с, 4H), 3,81-3,94 (м, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,56 (м, 1H), 3,36-3,50 (м, 2H), 3,29 (м, 1H), 2,84 (с, 6H), 2,62-2,74 (м, 1H), 2,01-2,12 (м, 1H), 1,74 (м, 1H). ЖХМС: m/z 398,5 (M+H) ⁺ .
184	 <p>Исходный материал: (1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил) метилметансульфонат</p>	¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,60 (с, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,31 (д, 1H), 6,49 (с, 1H), 4,09 (с, 4H), 3,82-3,90 (м, 2H), 3,79 (с, 2H), 3,74 (д, 2H), 2,79 (с, 3H), 2,69 (м, 2H), 1,96-2,08 (м, 3H), 1,36-1,49 (м, 2H). ЖХМС: m/z 487,5 (M+H) ⁺ .

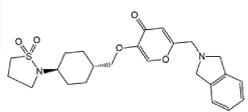
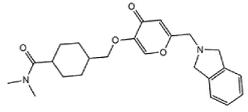
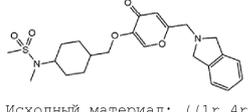
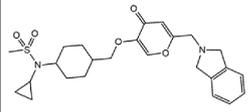
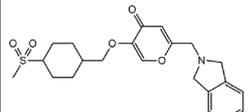
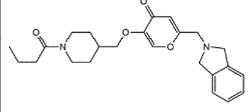
185	 <p>Исходный материал: (1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метилметансульфонат</p>	<p>Условия: 50–80 °С, С.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,60 (с, 1 H), 7,21 (м, 4 H), 6,49 (с, 1 H), 4,04 (с, 4 H), 3,85 (м, 2 H), 3,78 (с, 2 H), 3,75 (д, 2 H), 2,79 (с, 3 H), 2,69 (тд, 2 H), 2,00 (м, 3 H), 1,43 (м, 2 H); ЖХМС: m/z 419,3 (M+1)⁺.</p>
186	 <p>Исходный материал: (1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метилметансульфонат</p>	<p>Условия: 60–80 °С.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,60 (с, 1 H), 7,13 (м, 1 H), 6,91 (м, 2 H), 6,48 (с, 1 H), 4,02 (ушир. с, 2 H), 3,99 (ушир. с, 2 H), 3,86 (ушир. д, 2 H), 3,75 (м, 4 H), 2,79 (с, 3 H), 2,69 (ушир. т, 2 H), 2,00 (ушир. д, 3 H), 1,43 (м, 2 H); ЖХМС: m/z 437,3 (M+1)⁺.</p>
187	 <p>Исходный материал: (1-(циклопропилсульфонил)пиперидин-4-ил)метилметансульфонат</p>	<p>Условия: С и Е (Et₂O-EtOH).</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,60 (с, 1 H), 7,21 (м, 4 H), 6,49 (с, 1 H), 4,04 (с, 4 H), 3,86 (ушир. д, 2 H), 3,77 (с, 2 H), 3,74 (д, 2 H), 2,84 (тд, 2 H), 2,27 (тт, 1 H), 2,01 (м, 3 H), 1,42 (кв, д, 2 H), 1,18 (м, 2 H), 0,99 (м, 2 H); ЖХМС: m/z 445,5 (M+1)⁺.</p>
188	 <p>Исходный материал: (1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил)метилметансульфонат</p>	<p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,60 (с, 1 H), 7,21 (м, 4 H), 6,49 (с, 1 H), 4,04 (с, 4 H), 3,86 (ушир. д, 2 H), 3,77 (с, 2 H), 3,74 (д, 2 H), 2,96 (кв, 2 H), 2,81 (тд, 2 H), 2,00 (м, 3 H), 1,37 (м, 5 H); ЖХМС: m/z 433,3 (M+1)⁺.</p>
189	 <p>Исходный материал: (1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил)метилметансульфонат</p>	<p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,60 (с, 1 H), 7,13 (м, 1 H), 6,91 (м, 2 H), 6,48 (с, 1 H), 4,03 (с, 2 H), 4,00 (с, 2 H), 3,86 (ушир. д, 2 H), 3,77 (с, 2 H), 3,73 (д, 2 H), 2,96 (кв, 2 H), 2,81 (тд, 2 H), 2,00 (м, 3 H), 1,37 (м, 5 H); ЖХМС: m/z 451,3 (M+1)⁺.</p>
190	 <p>Исходный материал: (1-(циклопропилсульфонил)пиперидин-4-ил)метилметансульфонат</p>	<p>Условия: С. ¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,60 (с, 1 H), 7,13 (д, 1 H), 6,91 (м, 2 H), 6,48 (с, 1 H), 4,02 (с, 2 H), 3,99 (с, 2 H), 3,86 (ушир. д, 2 H), 3,76 (с, 2 H), 3,74 (д, 2 H), 2,83 (тд, 2 H), 2,27 (тт, 1 H), 2,00 (м, 3 H), 1,42 (м, 2 H), 1,17 (м, 2 H), 0,98 (м, 2 H); ЖХМС: m/z 463,4 (M+1)⁺.</p>

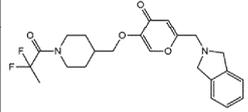
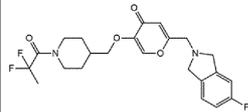
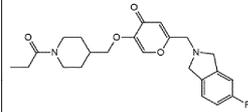
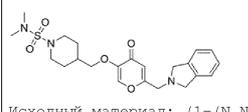
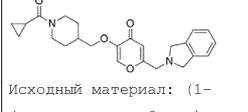
191	 <p>Исходный материал: (4-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил) метилметансульфонат</p>	<p>Условия: ДМСО, микроволновый реактор 80°C. ¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,63 (с, 1 H), 7,21 (м, 4 H), 6,48 (с, 1 H), 4,04 (с, 4 H), 3,77 (с, 2 H), 3,69 (с, 2 H), 3,47 (м, 2 H), 3,15 (ддд, 2 H), 2,83 (с, 3 H), 1,78 (ддд, 2 H), 1,62 (ддд, 2 H), 1,12 (с, 3 H); ЖХМС: m/z 433,4 (M+1)⁺.</p>
192	 <p>Исходный материал: (1-(этилсульфонил)-4-метилпиперидин-4-ил) метилметансульфонат</p>	<p>Условия: ДМСО, микроволновый реактор 80°C. ¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,63 (с, 1 H), 7,21 (м, 4 H), 6,48 (с, 1 H), 4,04 (с, 4 H), 3,77 (с, 2 H), 3,68 (с, 2 H), 3,50 (м, 2 H), 3,20 (м, 2 H), 2,98 (м, 2 H), 1,74 (ддд, 2 H), 1,59 (м, 2 H), 1,38 (м, 3 H), 1,12 (с, 3 H); ЖХМС: m/z 447,4 (M+1)⁺.</p>
193	 <p>Исходный материал: (3-гидрокси-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил) метилметансульфонат</p>	<p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,81 (д, 1 H), 7,21 (м, 4 H), 6,55 (д, 1 H), 4,22 (м, 1 H), 4,05 (д, 4 H), 3,70-3,93 (м, 5 H), 2,50-2,98 (с, 5 H), 1,4-2,1 (м, 4 H), 0,87 (м, 1 H); ЖХМС: m/z 435,3 (M+1)⁺.</p>
194	 <p>(формат)</p> <p>Исходный материал: (1-оксидо-1-(тозилимино)тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил) метилметансульфонат</p>	<p>Условия: 70°C. ¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 8,09 (с, 1 H), 7,86 (дд, 2 H), 7,67 (д, 1 H), 7,28 (ушир. д, 2 H), 7,23 (м, 4 H), 6,55 (д, 1 H), 4,13 (ушир. д, 4 H), 3,91 (ушир. д, 1 H), 3,87 (ушир. д, 2 H), 3,80 (дд, 2 H), 3,72 (ушир. д, 1 H), 3,36 (м, 1 H), 3,14 (м, 1 H), 2,40 (м, 5 H), 2,32 (м, 1 H), 2,09 (м, 1 H), 1,98 (м, 1 H); ЖХМС: m/z 543,7 (M+1)⁺.</p>
195	 <p>Исходный материал: 4-(метансульфонил оксиметил)-1-метансульфонилпиперидин</p>	<p>Условия: ДМСО, 60°C. ¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,62 (с, 1H), 7,26-7,17 (м, 4H), 6,47 (с, 1H), 4,06-3,95 (м, 4H), 3,90-3,83 (м, 2H), 3,74 (д, 2H), 3,65 (м, 1H), 2,79 (с, 3H), 2,73-2,66 (м, 2H), 2,04-1,98 (м, 3H), 1,52 (д, 3H), 1,45-1,40 (м, 2H); ЖХМС: m/z 433,6 (M+1)⁺.</p>
196	 <p>Исходный материал: (тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил) метилметансульфонат</p>	<p>Условия: ДМСО, С. ¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,59 (м, 1 H), 7,21 (с, 4 H), 6,49 (с, 1 H), 4,04 (с, 4 H), 3,77 (с, 2 H), 3,67 (ушир. д, 2 H), 2,67 (м, 4 H), 2,20 (ушир. д, 2 H), 1,94 (м, 1 H), 1,46</p>

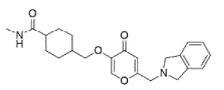
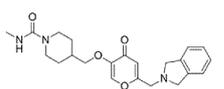
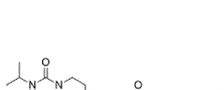
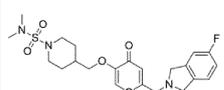
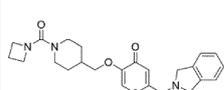
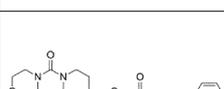
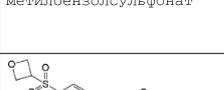
		(м, 2 Н); ЖХМС: m/z 358,8 (M+1) ⁺ .
197	 <p>Исходный материал: трет-бутил-4-(2-((метилсульфонил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилат</p>	<p>Условия: ДМСО, 60°C, G.</p> <p>¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,14 (с, 1H), 7,17-7,26 (м, 4H), 6,38 (с, 1H), 3,95 (с, 4H), 3,88-3,96 (м, 2H), 3,86 (т, 2H), 3,78 (с, 2H), 2,56-2,82 (м, 2H), 1,53-1,72 (м, 5H), 1,39 (с, 9H), 0,95-1,09 (м, 1H). ЖХМС: m/z 455,8 (M+H)⁺</p>
198	 <p>Исходный материал: 2-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)этилметансульфонат</p>	<p>Условия: ДМСО, 60°C, C.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,61 (1H, с), 7,17-7,24 (м, 4H), 6,49 (с, 1H), 4,04 (с, 4H), 3,94 (с, 2H), 3,76-3,84 (м, 2H), 3,78 (д, 2H), 2,76 (с, 3H), 2,66 (тд, 2H), 1,83-1,90 (м, 2H), 1,68-1,82 (м, 3H), 1,29-1,42 (м, 2H). ЖХМС: m/z 433,8 (M+H)⁺</p>
199	 <p>Исходный материал: (R)-трет-бутил-3-(((метилсульфонил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат</p>	<p>Условия: ДМСО, 60°C.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,63 (с, 1H), 7,17-7,24 (м, 4H), 6,49 (с, 1H), 4,04 (с, 4H), 3,80-3,92 (м, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,58 (дд, 1H), 3,27-3,53 (м, 2H), 3,18 (дд, 1H), 2,63-2,80 (м, 1H), 2,01-2,17 (м, 1H), 1,68-1,92 (м, 1H), 1,46 (с, 9H). ЖХМС: m/z 427,7 (M+H)⁺</p>
200	 <p>Исходный материал: (S)-трет-бутил-3-(((метилсульфонил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат</p>	<p>Условия: ДМСО.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,63 (с, 1H), 7,17-7,24 (м, 4H), 6,49 (с, 1H), 4,04 (с, 4H), 3,80-3,92 (м, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,58 (дд, 1H), 3,27-3,53 (м, 2H), 3,18 (дд, 1H), 2,63-2,80 (м, 1H), 2,01-2,17 (м, 1H), 1,68-1,92 (м, 1H), 1,46 (с, 9H). ЖХМС: m/z 427,7 (M+H)⁺</p>
201	 <p>Исходный материал: (S)-трет-бутил-1-(((метилсульфонил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат</p>	<p>Условия: ДМСО.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,63 (с, 1H), 7,17-7,24 (м, 4H), 6,48 (м, 1H), 4,04 (с, 4H), 3,90-4,02 (ушир., 1H), 3,75-3,85 (м, 3H), 3,77 (д, 2H), 2,67-3,02 (м, 2H), 1,98-2,11 (м, 1H), 1,82-1,96 (м, 1H), 1,59-1,77 (м, 2H), 1,45 (с, 9H), 1,31-1,42 (м, 1H). ЖХМС: m/z 441,9 (M+H)⁺</p>
202	 <p>Исходный материал: (R)-трет-бутил-1-(((метилсульфонил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат</p>	<p>Условия: ДМСО, C.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,63 (с, 1H), 7,17-7,24 (м, 4H), 6,48 (м, 1H), 4,04 (с, 4H), 3,90-4,02 (ушир., 1H), 3,75-3,85 (м, 3H), 3,77 (д, 2H), 2,67-3,02 (м, 2H), 1,98-</p>

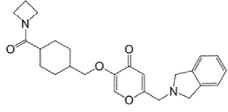
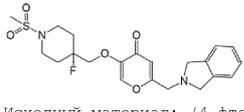
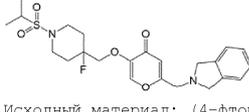
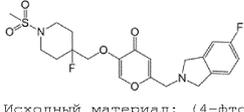
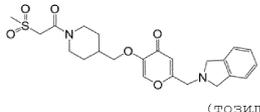
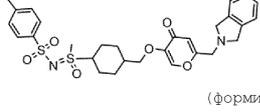
		2,10 (м, 1H), 1,82-1,96 (м, 1H), 1,6-1,76 (м, 2H), 1,45 (с, 9H), 1,31-1,42 (м, 1H). ЖХМС: m/z 441,7 (M+H) ⁺
203	 <p>Исходный материал: трет-бутил-4-(метилсульфонил)окси пиперидин-1-карбоксилат</p>	Условия: ДМСО. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,71 (с, 1H), 7,18-7,24 (м, 4H), 6,49 (м, 1H), 4,48-4,56 (м, 1H), 4,05 (с, 4H), 3,77-3,85 (м, 2H), 3,78 (д, 2H), 3,15 (ддд, 2H), 1,87-1,96 (м, 2H), 1,61-1,72 (м, 2H), 1,46 (с, 9H). ЖХМС: m/z 427,8 (M+H) ⁺
204	 <p>Исходный материал: цис-(4-(tert-бутоксикарбонил)амино)циклопент-2-ен-1-ил)метилметансульфонат</p>	Условия: 60°C. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,54 (с, 1H), 7,17-7,24 (м, 4H), 6,48 (м, 1H), 6,02 (ушир. д, 1H), 5,80-5,87 (м, 1H), 5,72-5,80 (м, 1H), 4,76-4,91 (м, 1H), 4,03 (с, 4H), 3,73-3,85 (м, 2H), 3,76 (с, 2H), 2,99-3,08 (ушир., 1H), 2,5-2,62 (м, 1H), 1,50-1,58 (м, 1H), 1,48 (с, 9H). ЖХМС: m/z 439,5 (M+H) ⁺
205	 <p>Исходный материал: (1-(метилсульфонил) пиперидин-4-ил) метилметансульфонат</p>	Условия: ДМСО, G. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,60 (с, 1H), 7,19-7,23 (м, 1H), 7,05-7,10 (м, 2H), 6,48 (с, 1H), 4,05
		(ушир. с, 2H), 4,03 (ушир. с, 2H), 3,92-3,89 (м, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,74 (д, 2H), 2,79 (с, 3H), 2,69 (тд, 2H), 1,96-2,08 (м, 3H), 1,36-1,50 (м, 2H); ЖХМС: m/z 504,0 (M+H) ⁺
206	 <p>Исходный материал: 2-(1-ацетилпиперидин-4-ил) этилметансульфонат</p>	Условия: D. ¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,16-8,28 (м, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,18-7,26 (м, 4H), 6,38 (с, 1H), 3,95 (с, 4H), 3,84-3,90 (м, 2H), 3,78 (с, 2H), 2,98 (с, 2H), 1,97 (с, 3H), 1,56-1,78 (м, 5H), 0,82-1,22 (м, 2H); ЖХМС: m/z 397,5 (M+H) ⁺ .
207	 <p>Исходный материал: 1-(метансульфонил) пиперидин-4-ил) метилметансульфонат</p>	Условия: 85°C, D. ¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,16 (с, 1H), 8,15 (с, 2H), 8,10-8,14 (м, 1H), 7,50-7,56 (м, 1H), 6,41 (с, 1H), 4,06 (с, 4H), 3,82 (с, 2H), 3,70-3,74 (м, 2H), 3,54-3,63 (м, 4H), 2,85 (с, 3H), 2,66-2,78 (м, 3H), 1,83-1,88 (м, 2H); ЖХМС: m/z 464,4 (M+H) ⁺ .
208		Условия: 85°C. ¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,15 (с, 1H), 7,17 (с, 2H), 7,07-7,13 (м, 1H), 6,38

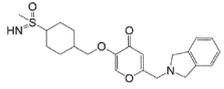
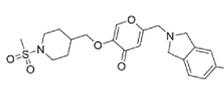
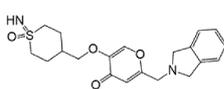
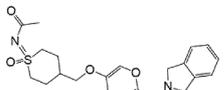
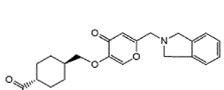
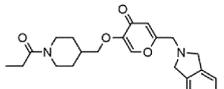
	Исходный материал: 1-(метансульфонил)пиперидин-4-ил метилметансульфонат	(с, 1 H), 3,88-3,95 (м, 4 H), 3,77 (с, 2 H), 3,69-3,75 (м, 2 H), 3,60-3,62 (м, 1 H), 3,56-3,62 (м, 1 H), 2,85 (с, 2 H), 2,64-2,77 (м, 3 H), 2,44-2,46 (м, 3 H), 1,81-1,90 (м, 3 H), 1,26-1,33 (м, 2 H); ЖХМС: m/z 465,6
209	 Исходный материал: 1-(метансульфонил)пиперидин-4-ил метилметансульфонат	Условия: D. ¹ H-ЯМР (ДМСO-d ₆) δ: 8,15 (с, 1 H), 6,81 (с, 2 H), 6,37 (с, 1 H), 5,97 (с, 2 H), 3,84 (с, 4 H), 3,75 (с, 2 H), 3,70-3,74 (м, 2 H), 3,55-3,61 (м, 3 H), 2,85 (с, 2 H), 2,68-2,76 (м, 2 H), 1,78-1,91 (м, 3 H), 1,18-1,36 (м, 2 H); ЖХМС: m/z 463,3 (M+H) ⁺ .
210	 Исходный материал: 1-(метансульфонил)пиперидин-4-ил метилметансульфонат	Условия: E. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,60 (с, 1 H), 6,96-7,04 (м, 2 H), 6,47 (с, 1 H), 3,99 (с, 4 H), 3,80-3,91 (м, 2 H), 3,71-3,79 (м, 4 H), 2,79 (с, 3 H), 2,64-2,75 (м, 2 H), 1,95-2,07 (м, 3 H), 1,35-1,50 (м, 2 H); ЖХМС: m/z 455,4 (M+H) ⁺ .
211	 Исходный материал: 1-	Условия: E. ¹ H-ЯМР (ДМСO-d ₆) δ: 8,15 (с, 1 H), 7,10 (с, 1 H), 7,05 (с, 1 H), 6,99-7,03 (м, 1 H), 6,38 (с, 1 H), 3,90 (с, 4
	(метансульфонил)пиперидин-4-ил метилметансульфонат	H), 3,77 (с, 2 H), 3,70-3,74 (м, 2 H), 3,55-3,60 (м, 2 H), 2,85 (с, 3 H), 2,69-2,76 (м, 2 H), 2,28 (с, 3 H), 1,80-1,88 (м, 3 H), 1,24-1,35 (м, 2 H); ЖХМС: m/z 433,7
212	 Исходный материал: 1-(метансульфонил)пиперидин-4-ил метилметансульфонат	Условия: ДМСO, 100°C, E. ¹ H-ЯМР (ДМСO-d ₆) δ: 8,16 (с, 1 H), 7,17-7,24 (м, 4 H), 6,39 (с, 1 H), 3,86 (с, 2 H), 3,68-3,76 (м, 4 H), 3,54-3,64 (м, 2 H), 2,85 (с, 3 H), 2,68-2,76 (м, 2 H), 1,81-1,88 (м, 3 H), 1,27-1,36 (м, 2 H), 1,26 (с, 6 H); ЖХМС: m/z 447,3
213	 Исходный материал: 3-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)пропилметансульфонат	Условия: ДМСO, E. ¹ H-ЯМР (ДМСO-d ₆) δ: 8,13 (с, 1 H), 7,18-7,27 (м, 4 H), 6,39 (с, 1 H), 3,95 (с, 4 H), 3,75-3,85 (м, 4 H), 3,51-3,57 (м, 2 H), 2,84 (с, 3 H), 2,62-2,69 (м, 2 H), 1,65-1,82 (м, 5 H), 1,33-1,37 (м, 2 H), 1,11-1,20 (м, 2 H); ЖХМС: m/z 447,8
214	 Исходный материал: 4-метансульфонат-4-пиридинпропанол	Условия: ДМСO, D. ¹ H-ЯМР (ДМСO-d ₆) δ: 8,45-8,48 (м, 2 H), 8,15-8,17 (м, 2 H), 7,19-7,29 (м, 7 H), 6,40 (с, 1 H), 3,94-3,97 (м, 5 H), 3,78-3,81

№	Структура и исходный материал	Отклонения условий реакции /
		¹ H-ЯМР (400 МГц) /ЖХМС
216	 <p>Исходный материал: ((1r,4r)-4-(1,1-диоксидоизотиазолидин-2-ил)циклогексил)метил-4-метилбензолсульфонат</p>	<p>Условия: 90°C.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,59 (с, 1H), 7,17-7,22 (м, 4H), 6,48 (с, 1H), 4,03 (с, 4H), 3,76 (с, 2H), 3,65 (д, 2H), 3,36-3,47 (м, 1H), 3,24-3,33 (м, 2H), 3,07-3,15 (м, 2H), 2,28-2,40 (м, 2H), 1,90-2,08 (м, 4H), 1,76-1,91 (м, 1H), 1,41-1,58 (м, 2H), 1,00-1,25 (м, 2H). ЖХМС: m/z 460,5 (M+H)⁺.</p>
217	 <p>Исходный материал: (4-(диметилкарбамоил)циклогексил)метил-4-метилбензолсульфонат</p>	<p>Условия: 90°C.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,46-7,64 (м, 1H), 7,16-7,23 (м, 4H), 6,48 (с, 1H), 4,03 (с, 4H), 3,76 (с, 2H), 3,69 (д, 2H), 3,02-3,08 (м, 3H), 2,90-2,96 (м, 3H), 2,33-2,55 (м, 1H), 1,78-2,06 (м, 5H), 1,51-1,67 (м, 2H), 1,00-1,26 (м, 2H). ЖХМС: m/z 411,6 (M+H)⁺.</p>
218	 <p>Исходный материал: ((1r,4r)-4-(N-метилметилсульфонамидо)циклогексил)метил-4-метилбензолсульфонат</p>	<p>Условия: 90°C.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,57-7,70 (м, 1H), 7,19-7,22 (м, 4H), 6,48 (д, 1H), 4,04 (д, 4H), 3,77 (с, 2H), 3,66 (д, 2H), 2,82-2,85 (м, 3H), 2,77-2,80 (м, 3H), 1,93-2,13 (м, 3H), 1,76-1,90 (м, 2H), 1,65-1,75 (м, 1H), 1,47-1,61 (м, 2H), 1,08-1,29 (м, 2H). ЖХМС: m/z 447,5 (M+H)⁺.</p>
219	 <p>Исходный материал: (4-(N-циклопропилметилсульфонамидо)циклогексил)метил-4-метилбензолсульфонат</p>	<p>Условия: 90°C.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,65 (с, 1H), 7,19-7,22 (м, 4H), 6,47 (с, 1H), 4,04 (с, 4H), 3,94 (д, 2H), 3,77 (с, 2H), 2,93 (с, 3H), 2,36 (м, 1H), 1,78-2,08 (м, 10H), 0,91-1,01 (м, 2H), 0,76-0,84 (м, 2H). ЖХМС: m/z 473,53 (M+H)⁺.</p>
220	 <p>Исходный материал: (4-(метилсульфонил)циклогексил)метил-4-метилбензолсульфонат</p>	<p>Условия: ДМСО.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,61 (с, 1H), 7,19-7,24 (м, 4H), 6,49 (с, 1H), 4,03-4,07 (м, 4H), 3,84 (д, 2H), 3,76-3,79 (м, 2H), 2,90-3,01 (м, 1H), 2,88 (с, 3H), 2,82-2,84 (м, 1H), 2,48-2,54 (м, 1H), 2,20-2,35 (м, 2H), 1,92-2,03 (м, 3H), 1,63-1,76 (м, 2H). ЖХМС: m/z 418,2 (M+H)⁺.</p>
221	 <p>Исходный материал: (1-бутирилпиперидин-4-ил)метил-4-метилбензолсульфонат</p>	<p>Условия: ДМСО.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,61 (с, 1H), 7,22 (д, 4H), 6,52 (с, 1H), 4,68 (ушир. д, 1H), 4,53 (с, 1H), 4,08 (с, 4H), 3,81 (с, 2H), 3,65-3,78 (м, 2H), 3,00 -</p>

		3,10 (м, 1H), 2,54-2,65 (м, 1H), 2,30-2,35 (м, 2H), 2,06-2,14 (м, 1H), 2,01 (ушир. д, 1H), 1,84 (ушир. д, 1H), 1,61-1,70 (м, 2H), 1,16-1,30 (м, 2H), 0,97 (м, 3H). ЖХМС: m/z 411,3 (M+H) ⁺ .
222	 <p>Исходный материал: (1-(2,2-дифторпропаноил)пиперидин-4-ил)метил-4-метилбензолсульфонат</p>	Условия: ДМСО. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,60 (с, 1H), 7,18-7,23 (м, 4H), 6,49 (с, 1H), 4,54-4,61 (м, 1H), 4,35 (ушир. д, 1H), 4,04 (с, 4H), 3,77 (с, 2H), 3,73 (м, 2H), 3,03-3,15 (м, 1H), 2,72 (ушир. м, 1H), 2,11-2,23 (м, 1H), 1,97 (ушир. м, 2H), 1,83 (м, 3H), 1,22-1,40 (м, 2H). ЖХМС: m/z 433,3 (M+H) ⁺ .
223	 <p>Исходный материал: (1-(2,2-дифторпропаноил)пиперидин-4-ил)метил-4-метилбензолсульфонат</p>	Условия: ДМСО. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,59 (с, 1H), 7,13 (м, 1H), 6,87-6,94 (м, 2H), 6,48 (с, 1H), 4,57 (ушир. д, 1H), 4,35 (ушир. д, 1H), 4,01 (ушир. д, 4H), 3,76 (с, 2H), 3,73 (м, 2H), 2,99-3,14 (м, 1H), 2,72 (ушир. м, 1H), 2,13-2,25 (м, 1H), 1,96 (ушир. м, 2H), 1,83 (м, 3H), 1,30 (дквд, 2H). ЖХМС: m/z 451,6 (M+H) ⁺ .
224	 <p>Исходный материал: (1-пропионилпиперидин-4-ил)метил-4-метилбензолсульфонат</p>	Условия: ДМСО. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,63 (с, 1H), 7,15 (м, 1H), 6,87-6,96 (м, 2H), 6,53 (с, 1H), 4,67 (ушир. д, 1H), 4,06 (д, 4H), 3,90 (ушир. д, 1H), 3,83 (с, 2H), 3,64-3,78 (м, 2H), 3,06 (м, 1H), 2,60 (м, 1H), 2,38 (м, 2H), 2,07-2,19 (м, 1H), 1,97-2,05 (м, 1H), 1,84 (ушир. д, 1H), 1,19-1,33 (м, 2H), 1,15 (м, 3H). ЖХМС: m/z 415,2 (M+H) ⁺ .
225	 <p>Исходный материал: (1-(N,N-диметилсульфоил)пиперидин-4-ил)метил-4-метилбензолсульфонат</p>	Условия: 60°C. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,60 (с, 1H), 7,17-7,24 (м, 4H), 6,49 (с, 1H), 4,04 (с, 4H), 3,77 (с, 2H), 3,70-3,76 (м, 4H), 2,81 (с, 6H), 2,77-2,89 (м, 2H), 1,97-2,07 (м, 1H), 1,93 (м, 2H), 1,38 (м, 2H). ЖХМС: m/z 448,6 (M+H) ⁺ .
226	 <p>Исходный материал: (1-(циклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)метил-4-метилбензолсульфонат</p>	Условия: 60°C. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,60 (с, 1H), 7,16-7,24 (м, 4H), 6,49 (с, 1H), 4,65 (м, 1H), 4,18-4,32 (м, 1H), 4,04 (с, 4H), 3,77 (с, 2H), 3,73 (ушир. м, 2H), 3,12 (м, 1H), 2,63 (м, 1H), 2,08-2,22 (м, 1H), 2,01-2,08 (м, 1H), 1,84 (м, 1H), 1,75 (м, 1H), 1,16-1,37 (м,

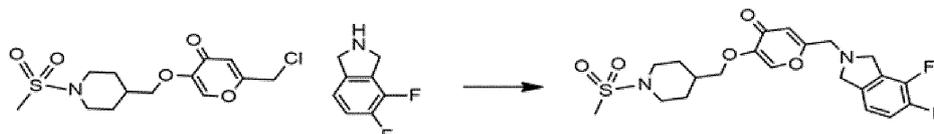
		2H), 0,92-1,01 (м, 2H), 0,74 (м, 2H). ЖХМС: m/z 409,5 (M+H) ⁺ .
227	 <p>Исходный материал: (4-(метилкарбамоил)циклогексил)метил-4-метилбензолсульфонат</p>	¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,59 (с, 1H), 7,16-7,23 (м, 4H), 6,49 (с, 1H), 4,39 (ушир. с, 1H), 4,04 (с, 4H), 3,97 (м, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,71 (м, 2H), 2,81 (д, 5H), 1,98-2,13 (м, 1H), 1,89 (м, 2H), 1,17-1,32 (м, 2H). ЖХМС: m/z 397,5 (M+H) ⁺ .
228	 <p>Исходный материал: (1-(метилкарбамоил)пиперидин-4-ил)метил-4-метилбензолсульфонат</p>	¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,59 (с, 1H), 7,15-7,23 (м, 4H), 6,49 (с, 1H), 4,39 (ушир. с, 1H), 4,04 (с, 4H), 3,97 (м, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,71 (д, 2H), 2,75-2,86 (м, 5H), 1,99-2,11 (м, 1H), 1,89 (м, 2H), 1,25 (м, 2H). ЖХМС: m/z 398,5 (M+H) ⁺ .
229	 <p>Исходный материал: (1-(изопропилкарбамоил)пиперидин-4-ил)метил-4-метилбензолсульфонат</p>	Условия: E (в Et ₂ O). ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,59 (с, 1H), 7,17-7,24 (м, 4H), 6,49 (с, 1H), 4,20 (ушир. д, 1H), 4,04 (с, 4H), 3,91-3,99 (м, 3H), 3,77 (с, 2H), 3,72 (д, 2H), 2,72-2,85 (м, 2H), 1,98-2,11 (м, 1H), 1,88 (м, 2H), 1,20-1,33 (м, 2H), 1,15 (д, 6H). ЖХМС: m/z 426,6 (M+H) ⁺ .
230	 <p>Исходный материал: (1-(N,N-диметилсульфоамил)пиперидин-4-ил)метил-4-метилбензолсульфонат</p>	Условия: C. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,59 (с, 1H), 7,11-7,16 (м, 1H), 6,87-6,95 (м, 2H), 6,48 (с, 1H), 4,02 (с, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,70-3,78 (м, 6H), 2,81 (с, 6H), 2,78-2,88 (м, 2H), 1,97-2,06 (м, 1H), 1,93 (м, 2H), 1,38 (м, 2H). ЖХМС: m/z 466,5 (M+H) ⁺ .
231	 <p>Исходный материал: (1-(азетидин-1-карбонил)пиперидин-4-ил)метил-4-метилбензолсульфонат</p>	¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,55-7,62 (с, 1H), 7,15-7,25 (м, 4H), 6,48 (с, 1H), 4,04 (с, 4H), 3,94-4,01 (м, 4H), 3,89 (м, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,70 (д, 2H), 2,69-2,83 (м, 2H), 2,15-2,27 (м, 2H), 1,99-2,12 (м, 1H), 1,85 (м, 2H), 1,23 (м, 2H). ЖХМС: m/z 424,5 (M+H) ⁺ .
232	 <p>Исходный материал: (1-(морфолин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метил-4-метилбензолсульфонат</p>	Условия: C и E. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,59 (с, 1H), 7,16-7,24 (м, 4H), 6,49 (с, 1H), 4,04 (с, 4H), 3,77 (с, 2H), 3,71-3,78 (м, 4H), 3,64-3,70 (м, 4H), 3,22-3,28 (м, 4H), 2,81 (м, 2H), 1,99-2,12 (м, 1H), 1,87 (м, 2H), 1,24-1,35 (м, 2H). ЖХМС: m/z 454,5 (M+H) ⁺ .
233	 <p>Исходный материал: (1-(оксазолон-2-ил)карбонил)пиперидин-4-ил)метил-4-метилбензолсульфонат</p>	Условия: ДМСО, C. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,92 (м, 2H), 7,66 (м, 3H), 7,21 (м, 4H), 6,53 (с,

	Исходный материал: 4-(оксетан-3-ил-сульфонил)бензил-4-метилбензолсульфонат	1 Н), 5,17 (с, 2 Н), 4,97 (дд, 2 Н), 4,79 (т, 2 Н), 4,45 (тт, 1 Н), 4,04 (с, 4 Н), 3,78 (с, 2 Н); ЖХМС: m/z 454,7 (M+1) ⁺ .
234	 Исходный материал: (4-(азетидин-1-карбонил)циклогексил)метил-4-метилбензолсульфонат	¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,59 (с, 1 Н), 7,23 (м, 4 Н), 6,51 (с, 1 Н), 3,97-4,17 (м, 8 Н), 3,87 (с, 2 Н), 3,67-3,78 (м, 2 Н), 1,50-2,35 (м, 10 Н), 1,11 (м, 2 Н); ЖХМС: m/z 423,6 (M+1) ⁺ .
235	 Исходный материал: (4-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метил-4-метилбензолсульфонат	Условия: ДМСО, Cs ₂ CO ₃ . ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,77 (с, 1Н), 7,26-7,18 (м, 4Н), 6,50 (с, 1Н), 4,09 (д, 2Н, J=19,5 Гц), 4,045 (ушир. с, 4Н) 3,779 (с, 2Н), 3,75-3,71 (м, 2Н), 3,06-2,99 (м, 2Н), 2,81 (с, 3Н), 2,16-2,08 (м, 2Н), 1,99-1,83 (м, 2Н); ЖХМС: m/z 437,8 (M+1) ⁺ .
236	 Исходный материал: (4-фтор-1-(изопропилсульфонил)пиперидин-4-ил)метил-4-метилбензолсульфонат	Условия: ДМСО, Cs ₂ CO ₃ . ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,77 (с, 1Н), 7,21-7,19 (м, 4Н), 6,50 (с, 1Н), 4,07 (д, 2Н, J=20 Гц), 4,05 (с, 4Н), 3,80-3,72 (м, 4Н), 3,29-3,16 (м, 3Н), 2,09-2,00 (м, 2Н), 1,95-1,76 (м, 2Н), 1,35 (д, 6Н, J=6,8 Гц); ЖХМС: m/z 465,7 (M+1) ⁺ .
237	 Исходный материал: (4-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метил-4-метилбензолсульфонат;	Условия: ДМСО, Cs ₂ CO ₃ . ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,77 (с, 1Н), 7,16-7,11 (м, 1Н), 6,95-9,88 (м, 2Н), 6,49 (с, 1Н), 4,09 (д, 2Н, 20 Гц), 4,04-3,98 (м, 4Н), 3,78-3,71 (м, 4Н), 3,07-2,99 (м, 2Н), 2,82 (с, 3Н), 2,17-2,07 (м, 2Н), 2,00-1,82 (м, 2Н); ЖХМС: m/z 455,1 (M+1) ⁺ .
238	 (тозилат) Исходный материал: (1-(2-(метилсульфонил)ацетил)пиперидин-4-ил)метил-4-метилбензолсульфонат	Условия: 70°C. ¹ H-ЯМР (Метанол-d ₄) δ: 8,10 (с, 1 Н), 7,69 (д, 2 Н), 7,34 (с, 4 Н), 7,22 (д, 2 Н), 6,65 (с, 1 Н), 4,32-4,63 (м, 9 Н), 4,10 (ушир. д, 1 Н), 3,78 (д, 2 Н), 3,21 (м, 1 Н), 3,12 (с, 3 Н), 2,77 (тт, 1 Н), 2,36 (с, 3 Н), 2,15 (ушир. с, 1 Н), 1,95 (м, 2 Н), 1,45 (м, 1 Н), 1,29 (м, 1 Н); ЖХМС: m/z 461,8 (M+1) ⁺ .
239	 (формат) Исходный материал: (4-(S-метил-N-тозилсульфонимидоил)циклогексил)метил-4-метилбензолсульфонат	Условия: 70°C. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 8,04 (с, 1 Н), 7,85 (д, 2 Н), 7,61 (м, 1 Н), 7,27 (м, 2 Н), 7,22 (м, 4 Н), 6,50 (м, 1 Н), 4,08 (м, 4 Н), 3,83 (м, 4 Н), 3,33 (м, 4 Н), 2,40 (с, 3 Н), 1,50-2,30 (м, 9 Н); ЖХМС: m/z 571,8 (M+1) ⁺ .

240	 <p>(формат)</p> <p>Исходный материал: (4-(S-метилсульфонимидоил) циклогексил) метил-4-метилбензолсульфонат</p>	<p>Условия: 70°C.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 8,12 (ушир., 1 H), 7,62 (д, 1 H), 7,22 (м, 4 H), 6,51 (с, 1 H), 4,07 (д, 4 H), 3,87 (д, 1 H), 3,81 (д, 2 H), 3,72 (д, 1 H), 2,95 (м, 4 H), 1,97-2,38 (м, 5 H), 1,54-1,96 (м, 4 H), 1,22 (м, 1 H); ЖХМС: m/z 417,3 (M+1)⁺.</p>
241	 <p>Исходный материал: (1-(метилсульфонил) пиперидин-4-ил) метил-4-метилбензолсульфонат</p>	<p>Условия: 85°C, С.</p> <p>¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,15 (с, 1 H), 7,33 (с, 1 H), 7,26 (с, 2 H), 6,39 (с, 1 H), 3,94 (с, 2 H), 3,93 (ушир. с, 2 H), 3,78 (с, 1 H), 3,69-3,75 (м, 2 H), 3,54-3,61 (м, 2 H), 2,85 (с, 3 H), 2,65-2,77 (м, 3 H), 1,78-1,90 (м, 3 H), 1,23-1,33 (м, 2 H); ЖХМС: m/z 453,3</p>
242	 <p>Исходный материал: (1-имино-1-оксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил) метил-4-метилбензолсульфонат</p>	<p>Условия: 1,4-диоксан, нагревание с обратным холодильником.</p> <p>¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,15 (с, 1 H), 7,17-7,27 (м, 4 H), 6,39 (с, 1 H), 3,95 (с, 4 H), 3,71-3,77 (м, 2 H), 3,63-3,69 (м, 1 H), 2,96-3,08 (м, 4 H), 2,00-2,09 (м, 3 H), 1,64-1,73 (м, 2 H); ЖХМС: m/z 389,3</p>
243	 <p>Исходный материал: (1-(ацетилимино)-1-оксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил) метил-4-метилбензолсульфонат</p>	<p>Условия: D.</p> <p>¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,12-8,18 (м, 1 H), 7,17-7,27 (м, 4 H), 6,39-6,41 (м, 1 H), 3,95 (с, 4 H), 3,79 (с, 2 H), 3,71-3,77 (м, 2 H), 3,55-3,65 (м, 2 H), 3,39 (с, 2 H), 2,05-2,22 (м, 3 H), 1,97 (с, 1 H), 1,94 (с, 2 H), 1,55-1,84 (м, 2 H); ЖХМС: m/z 431,3</p>
244	 <p>Исходный материал: ((1r,4r)-4-ацетилциклогексил) метил-4-метилбензолсульфонат</p>	<p>Условия: F и E.</p> <p>¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,20 (с, 1 H), 7,33-7,42 (м, 4 H), 6,73 (с, 1 H), 4,58 (ушир. с, 2 H), 3,63-3,68 (м, 1 H), 2,29-2,36 (м, 1 H), 2,06-2,12 (м, 3 H), 1,81-1,95 (м, 4 H), 1,62-1,75 (м, 1 H), 1,17-1,29 (м, 4 H), 1,07-1,11 (м, 2 H), 1,00-1,07 (м, 1 H), 0,83-0,89 (м, 1 H); ЖХМС: m/z 382,7</p>
244 a	 <p>Исходный материал: (1-пропионилпиперидин-4-ил) метил-4-метилбензолсульфонат</p>	<p>Условия: ДМСО, 80°C, В.</p> <p>¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,60 (с, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,31 (д, 1H), 6,49 (с, 1H), 4,68 (ушир. д, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,89 (ушир. д, 1H), 3,79 (с, 2H), 3,66-3,77 (м, 2H), 3,50-3,62 (м, 1H), 2,96-3,10 (м, 1H), 2,53-2,63 (м, 1H), 2,31-2,39 (м, 2H),</p>

	2,06-2,18 (м, 1H), 1,99 (ушир. д, 1H), 1,79-1,89 (м, 1H), 1,18-1,30 (м, 2H), 1,14 (м, 3H); ЖХМС: m/z 465,5 (M+H) ⁺ .
--	---

Пример 6. 2-((4,5-Дифторизоиндолин-2-ил)метил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (соединение 245)

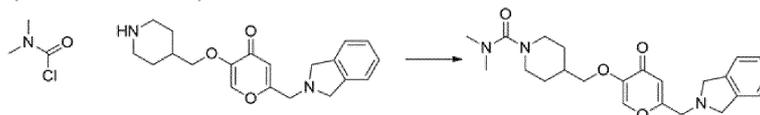


К раствору 2-(хлорметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (0,15 г, 0,45 ммоль) в ACN (10 мл) добавляли 4,5-дифторизоиндолин, HCl (0,08 г, 0,45 ммоль), K₂CO₃ (0,15 г, 1,12 ммоль) и KI (0,07 г, 0,45 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до КТ, добавляли воду (10 мл) и продукт экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промывали водой, сушили Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке продукта. ¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,60 (с, 1H), 7,00-7,07 (м, 1H), 6,87-6,92 (м, 1H), 6,48 (с, 1H), 4,11-4,15 (м, 4H), 4,02 (с, 2H), 3,86 (ушир. д, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,74 (д, 2H), 2,79 (с, 3H), 2,65-2,73 (м, 1H), 1,97-2,03 (м, 4H).

Следующие соединения получали в соответствии с методикой, описанной для соединения 245 примера 6, используя в качестве исходного материала 2-(хлорметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он и другой подходящий исходный материал. Характеризующие данные, исходный материал и возможные отклонения в условиях реакции (растворитель, температура реакции, время реакции, способ очистки), если таковые имеются, указаны в таблице.

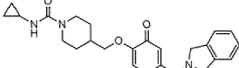
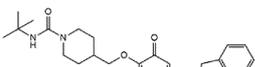
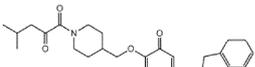
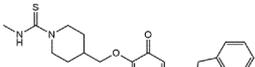
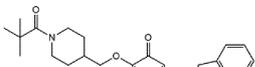
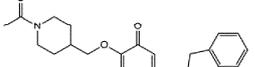
245 а	<p>Исходный материал: изоиндолин-5-карбонитрилгидрохлорид</p>	¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,60 (с, 1H), 7,52-7,56 (м, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,31 (д, 1H), 6,48 (с, 1H), 4,05-4,13 (ушир. с, 4H), 3,82-3,90 (м, 2H), 3,79 (с, 2H), 3,74 (д, 2H), 2,79 (с, 3H), 2,64-2,74 (м, 2H), 1,96-2,07 (м, 3H), 1,33-1,51 (м, 2H); ЖХМС: m/z 444,3 (M+H) ⁺ .
----------	---	--

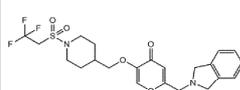
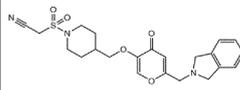
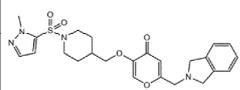
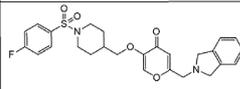
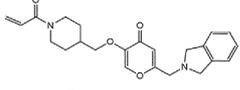
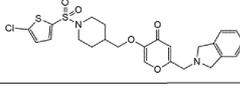
Пример 7. 4-(((6-(Изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (соединение 246)

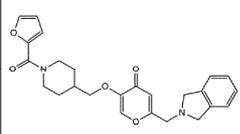
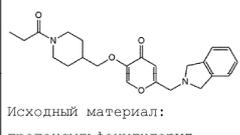
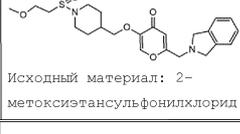


В круглодонную колбу загружали 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-(пиперидин-4-илметокси)-4Н-пиран-4-он трифторацетат (0,36 г), CH₂Cl₂ (3 мл), диметилкарбамоилхлорид (0,10 мл, 1,1 ммоль) и Et₃N (0,4 мл, 2,9 ммоль). Через 3 ч при КТ реакция не была завершена (ЖХМС), поэтому дополнительно добавляли диметилкарбамилхлорид (0,10 мл, 1,1 ммоль) и Et₃N (0,4 мл, 2,9 ммоль). Раствор концентрировали и затем добавляли насыщенный NaHCO₃. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (0,07 г). ¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,59 (с, 1H), 7,16-7,24 (м, 4H), 6,49 (с, 1H), 4,04 (с, 4H), 3,77 (с, 2H), 3,65-3,75 (м, 4H), 2,82 (с, 6H), 2,73-2,81 (м, 2H), 1,97-2,12 (м, 1H), 1,79-1,93 (м, 2H), 1,30 (м, 2H). ЖХМС: m/z 412,6 (M+H)⁺.

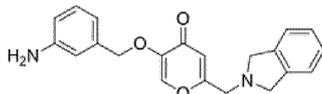
Следующие соединения получали в соответствии с методикой, описанной для соединения 246 примера 7, используя в качестве исходного материала 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-(пиперидин-4-илметокси)-4Н-пиран-4-он трифторацетат и другой подходящий исходный материал. Характеризующие данные и исходный материал представлены в таблице.

№	Структура и исходный материал	¹ H-ЯМР (400 МГц)/ЖХМС
247	 <p>Исходный материал: циклопропилизоцианат</p>	¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,59 (с, 1H), 7,17-7,25 (м, 4H), 6,50 (с, 1H), 4,72 (ушир. с, 1H), 4,05 (с, 4H), 3,94 (ушир. д, 2H), 3,78 (с, 2H), 3,70 (д, 2H), 2,79 (ушир. м, 2H), 2,60-2,68 (м, 1H), 1,96-2,17 (м, 1H), 1,87 (ушир. д, 2H), 1,24 (кв, д, 2H), 0,68-0,75 (м, 2H), 0,42-0,49 (м, 2H). ЖХМС: m/z 341,3 (M+N) ⁺ .
248	 <p>Исходный материал: трет-бутилизоцианат</p>	¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,59 (с, 1H), 7,18-7,23 (м, 4H), 6,49 (с, 1H), 4,04 (с, 4H), 3,92 (ушир. д, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,71 (д, 2H), 2,76 (м, 2H), 1,97-2,10 (м, 1H), 1,87 (ушир. м, 2H), 1,17-1,31 (м, 2H). ЖХМС: m/z 440,3 (M+N) ⁺ .
249	 <p>Исходный материал: 4-метил-2-левулиновая кислота</p>	¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,60 (с, 1H), 7,19-7,23 (м, 4H), 6,49 (с, 1H), 4,04 (с, 4H), 3,77 (с, 2H), 3,72-3,76 (м, 2H), 2,98-3,15 (м, 2H), 2,62-2,66 (м, 2H), 2,15-2,24 (м, 4H), 1,96 (ушир. д,
		2H), 1,23-1,38 (м, 2H), 0,97 (д, 6H) ЖХМС: m/z 453,4 (M+N) ⁺ .
250	 <p>Исходный материал: метилизотиоцианат</p>	¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,63 (с, 1H), 7,14-7,31 (м, 4H), 6,55 (с, 1H), 5,80 (ушир. с, 1H), 4,65 (ушир. д, 2H), 4,09-4,20 (м, 4H), 3,87 (с, 2H), 3,71 (д, 2H), 3,16 (д, 3H), 2,98-3,12 (м, 2H), 2,05-2,23 (м, 1H), 1,79-2,01 (м, 2H), 1,25-1,42 (м, 2H). ЖХМС: m/z 414,7 (M+N) ⁺ .
251	 <p>Исходный материал: триметилацетилхлорид</p>	¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,61 (с, 1H), 7,19-7,29 (м, 4H), 6,50-6,62 (м, 1H), 4,47 (ушир. д, 2H), 4,20 (с, 4H), 3,92 (с, 2H), 3,70 (д, 2H), 2,83 (ушир. м, 2H), 2,00-2,21 (м, 1H), 1,92 (ушир. д, 2H), 1,28 (с, 9H), 1,12-1,27 (м, 2H). ЖХМС: m/z 425,8 (M+N) ⁺ .
252	 <p>Исходный материал: ацетилхлорид</p>	¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,60 (с, 1H), 7,18-7,23 (м, 4H), 6,49 (с, 1H), 4,61-4,70 (м, 2H), 4,04 (с, 4H), 3,85 (ушир. д, 2H), 3,67-3,79 (м, 2H), 3,02-3,13 (м, 2H), 2,83-2,95 (м, 1H), 2,51-2,63 (м, 2H), 2,10 (с, 3H),

		1,78-1,88 (м, 2H). ЖХМС: m/z 383,2 (M+H) ⁺ .
253	 <p>Исходный материал: 2,2,2-трифторэтансульфонилхлорид</p>	¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,61 (с, 1H), 7,21 (д, 4H), 6,49 (с, 1H), 4,04 (с, 4H), 3,91 (ушир. д, 2H), 3,66-3,79 (м, 7H), 2,89 (м, 2H), 1,93-2,11 (м, 3H), 1,41 (кв.д, 2H). ЖХМС: m/z 487,5 (M+H) ⁺ .
254	 <p>Исходный материал: цианометансульфонилхлорид</p>	¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,61 (с, 1H), 7,19-7,22 (м, 4H), 6,49 (с, 1H), 4,04 (с, 4H), 4,01 (ушир. м, 2H), 3,93-3,95 (м, 2H), 3,75-3,79 (м, 4H), 3,06 (м, 2H), 1,96-2,14 (м, 3H), 1,39-1,52 (м, 2H). ЖХМС: m/z 444,5 (M+H) ⁺ .
255	 <p>Исходный материал: 1-метил-1H-пиразол-5-сульфонилхлорид</p>	¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,60 (с, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,18-7,24 (м, 4H), 6,69 (д, 1H), 6,49 (с, 1H), 4,10 (с, 3H), 4,09 (с, 4H), 3,84-3,91 (м, 2H), 3,80 (с, 2H), 3,74 (д, 2H), 2,55-2,65 (м, 2H), 1,88-2,01 (м, 3H), 1,35-1,49 (м, 2H). ЖХМС: m/z 485,5 (M+H) ⁺ .
256	 <p>Исходный материал: 4-</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,19 (с, 1H), 7,79-7,87 (м, 2H), 7,45-7,55 (м, 2H), 7,32-7,43 (м, 4H), 6,68
	фторбензолсульфонилхлорид	(с, 1H), 4,43-4,84 (м, 6H), 3,63-3,71 (м, 4H), 2,23-2,34 (м, 2H), 1,65-1,86 (м, 3H), 1,20-1,39 (м, 2H). ЖХМС: m/z 499,5 (M+H) ⁺ .
257	 <p>Исходный материал: ацетоксиацетилхлорид</p>	¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,60 (с, 1H), 7,18-7,26 (м, 4H), 6,49 (с, 1H), 4,73 (д, 2H), 4,04 (с, 4H), 3,77 (с, 2H), 3,65-3,77 (м, 2H), 3,08 (ушир. м, 1H), 2,58-2,71 (м, 1H), 2,11-2,21 (м, 4H), 1,96-2,07 (м, 1H), 1,87 (ушир. д, 1H), 1,17-1,37 (м, 2H). ЖХМС: m/z 441,5 (M+H) ⁺ .
258	 <p>Исходный материал: акрилоилхлорид</p>	¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,59 (с, 1H), 7,17-7,24 (м, 4H), 6,53-6,64 (м, 1H), 6,49 (с, 1H), 6,22-6,30 (м, 1H), 5,61-5,72 (м, 1H), 4,71 (ушир. д, 1H), 4,04 (с, 4H), 3,77 (с, 2H), 3,73 (ушир. м, 2H), 3,09 (ушир. м, 1H), 2,68 (ушир. м, 1H), 2,08-2,24 (м, 1H), 1,82-2,05 (м, 2H), 1,14-1,37 (м, 2H). ЖХМС: m/z 399,5 (M+H) ⁺ .
259		¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,60 (с, 1H), 7,31 (д, 1H), 7,18-7,22 (м, 4H),

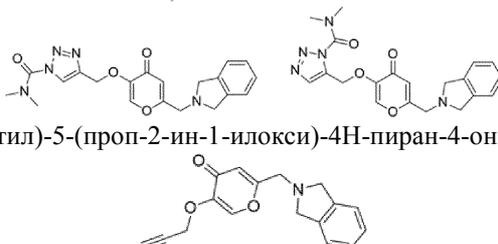
	Исходный материал: 5-хлортиофен-2-сульфонилхлорид	6,98 (д, 1H), 6,49 (с, 1H), 4,05 (с, 4H), 3,82 (ушир. д, 2H), 3,78 (с, 2H), 3,72 (д, 2H), 2,43 (м, 2H), 1,97 (ушир. д, 2H), 1,83-1,93 (м, 1H), 1,44 (кв.д, 2H). ЖХМС: m/z 521,4 (M+H) ⁺ .
260	 Исходный материал: 2-фуроилхлорид	¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,61 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,21 (с, 4H), 6,96 (д, 1H), 6,44-6,52 (м, 2H), 4,04 (с, 4H), 3,70-3,83 (м, 4H), 3,05 (ушир. с, 2H), 2,20 (ушир. д, 1H), 1,98 (ушир. д, 2H), 1,35 (кв.д, 2H). ЖХМС: m/z 435,5 (M+H) ⁺ .
261	 Исходный материал: пропансульфонилхлорид	¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,60 (ушир. с, 1H), 7,21 (ушир. с, 4H), 6,50 (ушир. с, 1H), 4,68 (ушир. д, 1H), 4,05 (ушир. с, 4H), 3,62-3,94 (м, 5H), 3,04 (ушир. м, 1H), 2,59 (ушир. м, 1H), 2,35 (ушир. д, 2H), 1,78-2,18 (м, 3H), 1,06-1,32 (м, 5H). ЖХМС: m/z 397,6 (M+H) ⁺ .
262	 Исходный материал: 2-метоксиэтансульфонилхлорид	¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,61 (с, 1H), 7,18-7,26 (м, 4H), 6,53 (с, 1H), 4,10 (с, 4H), 3,78-3,86 (м, 4H), 3,69-3,78 (м, 4H), 3,38 (с, 3H), 3,20 (м, 2H), 2,82 (м, 2H), 2,00-2,07 (м, 1H), 1,96 (ушир. д, 2H), 1,32-1,45 (м, 2H). ЖХМС: m/z 463,4 (M+H) ⁺ .

Пример 8. 5-((3-Аминобензил)окси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 263)

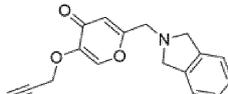


В круглодонную колбу загружали 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((3-нитробензил)окси)-4Н-пиран-4-он (0,640 г, 1,69 ммоль), MeOH (17 мл), хлорид аммония (0,226 г, 4,23 ммоль) и цинковую пыль (1,10 г, 16,9 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником до завершения реакции. После фильтрования через слой Celite® аликвоты концентрировали. Остаток распределяли между водой и EtOAc. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,48 г). ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 8,14 (с, 1H), 7,17-7,27 (м, 4H), 7,01 (м, 1H), 6,60 (с, 1H), 6,52 (м, 2H), 6,40 (с, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,78 (с, 2H), 3,95 (с, 4H), 3,79 (с, 2H). ЖХМС: m/z 349,4 (M+H)⁺.

Пример 9. 4,5-(((6-(Изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)-N,N-диметил-1Н-1,2,3-триазол-1-карбоксамид (соединение 264)



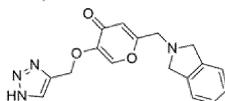
а) 2-(Изоиндолин-2-илметил)-5-(проп-2-ин-1-илокси)-4Н-пиран-4-он



Указанное в заголовке соединение получали из 5-гидрокси-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-она (0,487 г, 2,0 ммоль), пропаргилхлорида (0,6 мл, 8,3 ммоль) и K₂CO₃ (0,553 г, 4,0 ммоль) в DMF (5 мл) при 50°C в соответствии с методикой, описанной для примера 1, соединения 1. После гашения реакции водой водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заго-

ловке соединения (350 мг). ЖХМС: m/z 282,2 (M+H)⁺.

b) 5-((1H-1,2,3-Триазол-4-ил)метокси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4H-пиран-4-он



В колбу загружали 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-(проп-2-ин-1-илокси)-4H-пиран-4-он (0,35 г, 1,244 ммоль) и ДМСО (3 мл). Затем добавляли азидотриметилсилан (0,165 мл, 1,244 ммоль), H₂O (3 мл), L-аскорбат натрия (0,049 г, 0,249 ммоль) и пентагидрат сульфата меди(II) (0,031 г, 0,124 ммоль). Смесь нагревали до 70°C до завершения реакции (ЖХМС). Смесь разбавляли H₂O и твердые вещества отфильтровывали. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал обрабатывали сначала EtOAc, а затем EtOAc/Et₂O с получением указанного в заголовке соединения в виде осадка (0,056 г). ЖХМС: m/z 325,3.

с) 4,5-(((6-(Изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4H-пиран-3-ил)окси)метил)-N,N-диметил-1H-1,2,3-триазол-1-карбоксамид (соединение 264).

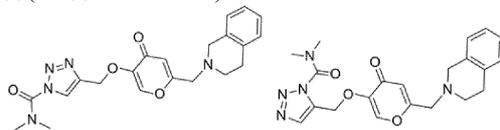
В круглодонную колбу загружали 5-((1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4H-пиран-4-он (0,058 г, 0,179 ммоль), ацетонитрил (3 мл), Et₃N (0,087 мл, 0,626 ммоль), диметилкарбамилхлорид (0,028 мл, 0,304 ммоль) и DMAP (4,37 мг, 0,036 ммоль). Раствор оставляли реагировать при КТ до завершения реакции (ЖХМС). Реакцию гасили насыщенным раствором NaHCO₃ и водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией с получением указанных в заголовке соединений (40 мг).

Изомер 1 (соединение 264a): ¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,93 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,16-7,24 (м, 4H), 6,51 (с, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,04 (с, 4H), 3,77 (с, 2H), 3,22 (ушир. с, 3H), 3,19 (ушир. с, 3H). ЖХМС: m/z 396,4 (M+H)⁺.

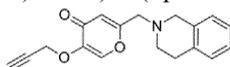
Изомер 2 (соединение 264b): ¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 8,26 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,16-7,24 (м, 4H), 6,52 (с, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,04 (с, 4H), 3,77 (с, 2H), 3,34 (ушир. с, 3H), 3,19 (ушир. с, 3H). ЖХМС: m/z 396,4 (M+H)⁺.

Пример 10.

4,5-(((6-((3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метил)-4-оксо-4H-пиран-3-ил)окси)метил)-N,N-диметил-1H-1,2,3-триазол-1-карбоксамид (соединение 265)

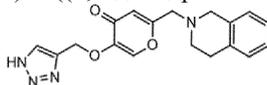


a) 2-((3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метил)-5-(проп-2-ин-1-илокси)-4H-пиран-4-он



Указанное в заголовке соединение получали из 2-((3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метил)-5-гидрокси-4H-пиран-4-она (0,515 г, 2,0 ммоль), пропаргилхлорида (0,15 мл, 2,07 ммоль), K₂CO₃ (0,553 г, 4,0 ммоль) в DMF (5 мл) при 50°C в соответствии с методикой, описанной для примера 1, соединения 1. После гашения реакции водой водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (0,45 г). ЖХМС: m/z 296,3 (M+H)⁺.

b) 5-((1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-2-((3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метил)-4H-пиран-4-он



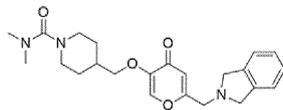
Указанное в заголовке соединение получали из 2-((3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метил)-5-(проп-2-ин-1-илокси)-4H-пиран-4-она (0,15 г, 0,51 ммоль), азидотриметилсилана (0,067 мл, 0,51 ммоль), L-аскорбата натрия (0,020 г, 0,10 ммоль) и пентагидрата сульфата меди(II) (0,013 г, 0,05 ммоль) в ДМСО/H₂O (1:1, 4 мл), как описано на стадии (b) примера 9. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc. Водный слой доводили до pH 7 и экстрагировали EtOAc. Объединенные вторые экстракты промывали водой, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения. ¹H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 13,35 (ушир. с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,10-7,18 (м, 3H), 7,01 (м, 1H), 6,59 (с, 1H), 5,12 (с, 2H), 3,73 (с, 2H), 3,59 (с, 2H), 2,91-2,97 (м, 2H), 2,80-2,91 (м, 2H). ЖХМС: m/z 339,3 (M+H)⁺.

с) 4-(((6-((3,4-Дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метил)-4-оксо-4H-пиран-3-ил)окси)метил)-N,N-диметил-1H-1,2,3-триазол-1-карбоксамид (соединение 265).

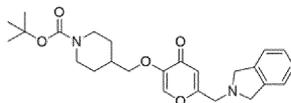
Указанное в заголовке соединение получали из 5-((1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-2-((3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метил)-4H-пиран-4-она (0,08 г, 0,236 ммоль), триэтиламина (0,1 мл, 0,72

ммоль), диметилкарбамилхлорида (0,033 мл, 0,36 ммоль) и DMAP (5,8 мг, 0,05 ммоль) в ацетонитриле (3 мл), как описано на стадии (с) примера 9. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (0,033 г). Основной изомер (соединение 265а): ^1H -ЯМР (Хлороформ-d) δ : 7,91-7,94 (м, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,08-7,17 (м, 3H), 6,99 (м, 1H), 6,52 (с, 1H), 5,26 (с, 2H), 3,71 (с, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,33 (ушир. с, 3H), 3,21 (ушир. с, 3H), 2,90-2,97 (м, 2H), 2,80-2,86 (м, 2H). ЖХМС: m/z 410,4 (M+H) $^+$.

Пример 11. 4-(((6-(Изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4H-пиран-3-ил)окси)метил)-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (соединение 266)

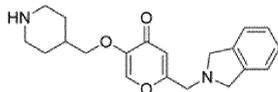


а) трет-бутил-4-(((6-(Изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4H-пиран-3-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат



Соединение получали из 5-гидрокси-2-(изоиндолин-2-илметил)-4H-пиран-4-она (0,73 г, 3,0 ммоль), трет-бутил-4-(((метилсульфонил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (1,056 г, 3,6 ммоль) и K_2CO_3 (0,871 г, 6,3 ммоль) в DMF (6 мл) при 80°C в соответствии с методикой примера 1. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (0,28 г). ЖХМС: m/z 441,5 (M+H) $^+$.

б) 2-(Изоиндолин-2-илметил)-5-(пиперидин-4-илметокси)-4H-пиран-4-онгидрохлорид



В круглодонную колбу загружали трет-бутил-4-(((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4H-пиран-3-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат (0,28 г, 0,64 ммоль), CH_2Cl_2 (4 мл) и трифторуксусную кислоту (0,5 мл, 6,7 ммоль) при КТ. После удаления защиты (ЖХМС) раствор концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA (0,36 г). ЖХМС: m/z 341,4 (M+H) $^+$. Соль HCl указанного в заголовке соединения может быть получена аналогичным образом из трет-бутил-4-(((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4H-пиран-3-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилата в предварительно смешанном растворе ацетилхлорида (6-7 эквивалент) и метанола.

Выпаривание досуха давало указанное в заголовке соединение в виде соли HCl.

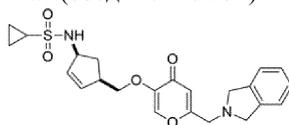
с) 4-(((6-(Изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4H-пиран-3-ил)окси)метил)-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (соединение 267).

В круглодонную колбу загружали 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-(пиперидин-4-илметокси)-4H-пиран-4-онтрифторацетат (0,36 г), DCM (3 мл), диметилкарбамилхлорид (0,10 мл, 1,1 ммоль) и Et_3N (0,4 мл, 2,9 ммоль). Через 3 ч при КТ реакция не была завершена (ЖХМС), поэтому дополнительно добавляли диметилкарбамилхлорид (0,10 мл, 1,1 ммоль) и Et_3N (0,4 мл, 2,9 ммоль). Раствор концентрировали, после чего добавляли насыщенный NaHCO_3 . Водный слой экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (0,07 г). ^1H -ЯМР (Хлороформ-d) δ : 7,59 (с, 1H), 7,16-7,24 (м, 4H), 6,49 (с, 1H), 4,04 (с, 4H), 3,77 (с, 2H), 3,65-3,75 (м, 4H), 2,82 (с, 6H), 2,73-2,81 (м, 2H), 1,97-2,12 (м, 1H), 1,79-1,93 (м, 2H), 1,30 (м, 2H). ЖХМС: m/z 412,6 (M+H) $^+$.

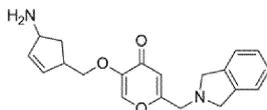
Следующие соединения получали в соответствии с методикой, описанной для стадии (с) примера 11, исходя из 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-(пиперидин-4-илметокси)-4H-пиран-4-онгидрохлорида и другого подходящего исходного материала. Характеризующие данные, исходный материал и возможные отклонения в условиях реакции (растворитель, температура реакции, время реакции, способ очистки), если таковые имеются, указаны в таблице.

№	Структура и исходный материал	Отклонения условий реакции / ^1H -ЯМР (400 МГц) / ЖХМС
267	 Исходный материал: пиперидин-1-сульфонилхлорид	Условия: DMF. ^1H -ЯМР (Хлороформ-d) δ : 7,60 (с, 1H), 7,16-7,24 (м, 4H), 6,49 (с, 1H), 4,00-4,09 (м, 4H), 3,68-3,78 (м, 6H), 3,28-3,34 (м, 4H), 2,81 (м, 2H), 1,97-2,04 (м, 1H),

Пример 13. *цис*-N-(4-(((6-(Изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)циклопент-2-ен-1-ил)циклопропансульфонамид, формиат (соединение 274)



а) *цис*-5-((4-Аминоциклопент-2-ен-1-ил)метокси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-ондигидрохлорид

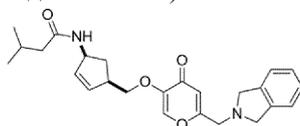


К суспензии *цис*-трет-бутил-(4-(((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)циклопент-2-ен-1-ил)карбамата (0,250 г, 0,57 ммоль) в 2-пропанол (2,5 мл) добавляли хлористый водород (3 М в СРМЕ, 0,653 мл, 1,96 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C до завершения реакции (анализировали ЖХМС). Смесь охлаждали и выпавший в осадок продукт выделяли фильтрованием с отсасыванием. Высушивание под вакуумом давало указанное в заголовке соединение (0,128 г). ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 12,4 (ушир. с, 1Н), 8,34 (с, 1Н), 8,07 (с, 3Н), 7,37 (ушир., 4Н), 6,80 (ушир. с, 1Н), 6,07-6,12 (м, 1Н), 5,86-5,90 (м, 1Н), 4,60 (ушир., 4Н), 4,16-4,27 (ушир., 1Н), 3,84-3,96 (м, 2Н), 3,15-3,22 (м, 1Н), 2,4-2,54 (м, 3Н, частично перекрывающийся ДМСО), 1,67-1,75 (м, 1Н).

б) *цис*-N-(4-(((6-(Изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)циклопент-2-ен-1-ил)циклопропансульфонамид, формиат.

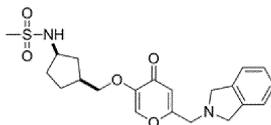
К суспензии *цис*-5-((4-аминоциклопент-2-ен-1-ил)метокси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-ондигидрохлорида (0,128 г, 0,311 ммоль) и триэтиламина (0,167 мл, 1,195 ммоль) в сухом DCM (2 мл) добавляли циклопропансульфонилхлорид (35 мкл, 0,341 ммоль). Смесь перемешивали при КТ до завершения реакции (анализировали ЖХМС). Смесь разбавляли DCM и насыщенным раствором NaHCO₃, промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Очистка колоночной хроматографией и полупрепаративной ВЭЖХ давала указанное в заголовке соединение (18,6 мг). ¹Н-ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,56 (с, 1Н), 7,35-7,39 (м, 2Н), 7,29-7,33 (м, 2Н), 7,17-7,24 (м, 4Н), 6,49 (м, 1Н), 4,11 (т, 2Н), 4,04 (с, 4Н), 3,76 (д, 2Н), 3,15 (т, 2Н), 3,10 (ушир. с, 3Н), 2,98 (с, 3Н); ЖХМС: m/z 419,4 (M+H)⁺

Пример 14. *цис*-N-(4-(((6-(Изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)циклопент-2-ен-1-ил)-3-метилбутанамид, формиат (соединение 275)

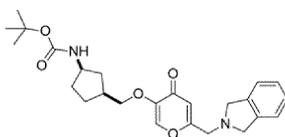


К суспензии *цис*-5-((4-аминоциклопент-2-ен-1-ил)метокси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-ондигидрохлорида (0,187 г, 0,455 ммоль), триэтиламина (0,209 мл, 1,50 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (6,1 мг, 0,05 ммоль) в сухом THF (1,5 мл) добавляли 3-метилбутилхлорид (91 мкл, 0,75 ммоль) в сухом THF (0,5 мл). Смесь перемешивали при КТ до завершения реакции (анализировали ЖХМС). Смесь разбавляли EtOAc и 5% водным раствором Na₂CO₃ и перемешивали в течение 10 мин. Фазы разделяли и органическую фазу промывали 5% водным раствором NaOH, водой и насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Очистка колоночной хроматографией и полупрепаративной ВЭЖХ давала указанное в заголовке соединение (39,5 мг). ¹Н-ЯМР (Хлороформ-d) δ 8,11 (с, 1Н), 7,92 (ушир. д, 1Н), 7,53 (с, 1Н), 7,18-7,25 (м, 4Н), 6,51 (с, 1Н), 5,81-5,84 (м, 1Н), 5,71-5,75 (м, 1Н), 5,21-5,29 (м, 1Н), 4,08 (с, 4Н), 3,81 (с, 2Н), 3,81 (дд, 1Н), 3,72 (дд, 1Н), 3,01-3,08 (м, 1Н), 2,49-2,60 (м, 1Н), 2,24-2,34 (м, 2Н), 2,12 (септ, 1Н), 1,55-1,63 (м, 1Н), 0,96 (д, 3Н), 0,92 (д, 3Н); ЖХМС: m/z 423,9 (M+H)⁺

Пример 15. *цис*-N-(3-(((6-(Изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)циклопентил)метансульфонамид (соединение 276)

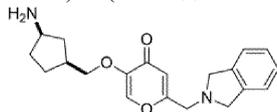


а) *цис*-трет-Бутил-(3-(((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)циклопентил)карбамат



К смеси Pd на активированном угле (10% Pd, 0,102 г, 0,096 ммоль) в метаноле (15 мл) добавляли раствор цис-трет-бутил-(4-(((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)циклопент-2-ен-1-ил)карбамата (0,84 г, 1,916 ммоль) в метаноле (15 мл). Смесь перемешивали в атмосфере водорода при КТ до завершения реакции (анализировали ЖХМС). Реакционную смесь фильтровали через слой Celite® и фильтрат выпаривали с получением неочищенного продукта. Очистка колоночной хроматографией давала указанное в заголовке соединение (0,378 г). ¹H-ЯМР (Хлороформ-d): δ 7,59 (с, 1H), 7,17-7,24 (м, 4H), 6,48 (м, 1H), 5,07 (ушир., 1H), 3,98-4,08 (м, 1H), 4,04 (с, 4H), 3,82 (д, 2H), 3,77 (д, 2H), 2,36-2,48 (м, 1H), 2,22-2,32 (м, 1H), 1,90-1,99 (м, 1H), 1,78-1,89 (м, 1H), 1,49-1,65 (м, 3H), 1,45 (с, 9H).

б) цис-5-((3-Аминоциклопентил)метокси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он

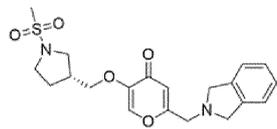


К суспензии цис-трет-бутил-(3-(((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)циклопентил)карбамата (0,350 г, 0,794 ммоль) в 2-пропаноле (4 мл) добавляли хлористый водород (3 М в СРМЕ, 0,927 мл, 2,78 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C до завершения реакции (анализировали ЖХМС). Реакционную смесь разбавляли водой, подщелачивали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,16 г), которое использовали как есть на следующей стадии. ЖХМС: m/z 341,3 (M+H)⁺

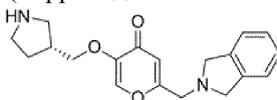
с) цис-N-(3-(((6-(Изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)циклопентил)метансульфонамид

К раствору цис-5-((3-аминоциклопентил)метокси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-она (0,16 г, 0,47 ммоль) и триэтиламина (0,131 мл, 0,94 ммоль) в сухом DCM (2,5 мл) добавляли метансульфонилхлорид (36 мкл, 0,47 ммоль). Смесь перемешивали при КТ до завершения реакции (анализировали ЖХМС). Смесь разбавляли DCM и насыщенным раствором NaHCO₃, промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Очистка колоночной хроматографией давала указанное в заголовке соединение (39 мг). ¹H-ЯМР (Хлороформ-d): δ 7,56 (с, 1H), 7,18-7,24 (м, 4H), 6,53 (ушир. д, 1H), 6,52 (с, 1H), 4,05-4,13 (м, 1H), 4,04 (с, 4H), 3,79-3,85 (м, 2H), 3,78 (д, 2H), 3,04 (с, 3H), 2,43-2,52 (м, 1H), 2,23-2,33 (м, 1H), 1,73-2,01 (м, 4H), 1,69 (тд, 1H); ЖХМС: m/z 463,2 (M+H)⁺

Пример 16. (R)-2-(Изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (соединение 277)



а) (R)-2-(Изоиндолин-2-илметил)-5-(пирролидин-3-илметокси)-4Н-пиран-4-он

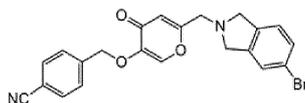


Соединение получали в соответствии с методикой, описанной для стадии (b) примера 15, используя в качестве исходных материалов (R)-трет-бутил-3-(((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат (0,834 г, 1,955 ммоль) и хлористый водород (3 М в СРМЕ, 2,28 мл, 6,84 ммоль) в 2-пропаноле (10 мл). Указанное в заголовке соединение (0,175 г) использовали как есть на следующей стадии. ЖХМС: m/z 327,2 (M+H)⁺.

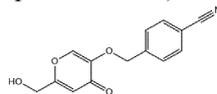
б) (R)-2-(Изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он.

Соединение получали в соответствии с методикой, описанной для стадии (c) примера 15, используя в качестве исходных материалов (R)-2-(изоиндолин-2-илметил)-5-(пирролидин-3-илметокси)-4Н-пиран-4-он (0,175 г, 0,536 ммоль), триэтиламин (0,149 мл, 1,072 ммоль) и метансульфонилхлорид (41 мкл, 0,536 ммоль) в сухом DCM (3 мл). Очистка колоночной хроматографией давала указанное в заголовке соединение (50 мг). ¹H-ЯМР (Хлороформ-d): δ 7,66 (с, 1H), 7,18-7,24 (м, 4H), 6,49 (м, 1H), 4,06 (с, 4H), 3,95 (дд, 1H), 3,88 (дд, 1H), 3,79 (д, 2H), 3,56 (дд, 1H), 3,45-3,53 (м, 1H), 3,34-3,40 (м, 1H), 3,31 (дд, 1H), 2,88 (с, 3H), 2,74-2,85 (м, 1H), 2,12-2,23 (м, 1H), 1,83-1,94 (м, 1H); ЖХМС: m/z 405,2 (M+H)⁺.

Пример 17. 4-(((6-((5-Бромизоиндолин-2-ил)метил)-4-оксо-4Н-пиран-3-илокси)метил)бензонитрил (соединение 278)

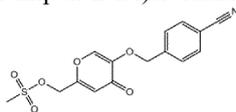


а) 4-((6-(Гидроксиметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-илокси)метил)бензонитрил



Раствор 5-гидрокси-2-(гидроксиметил)-4Н-пиран-4-она (500 мг, 3,52 ммоль), альфа-бром-п-толунистрила (690 мг, 3,52 ммоль) и карбоната калия (973 мг, 7,04 ммоль) в DMF (10 мл) нагревали при 80°C в микроволновом реакторе в течение 15 мин. Реакционную смесь выливали в воду. Осадок фильтровали, промывали водой и сушили с получением указанного в заголовке соединения (0,75 г). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 8,21 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,60-7,64 (м, 2H), 6,33-6,35 (м, 1H), 5,07 (с, 2H), 4,30 (с, 2H).

б) (5-(4-Цианобензилокси)-4-оксо-4Н-пиран-2-ил)метилметансульфонат



К раствору 4-((6-(гидроксиметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-илокси)метил)бензонитрила (0,2 г, 0,777 ммоль) и ТЕА (0,325 мл, 2,332 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C добавляли по каплям метансульфонилхлорид (0,075 мл, 0,972 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч и промывали насыщенным NaHCO₃, 0,1 М HCl и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (0,14 г). ¹H-ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ч/млн 7,66-7,70 (м, 2H), 7,64-7,66 (м, 1H), 7,51-7,56 (м, 2H), 6,43-6,55 (м, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,30-5,05 (м, 2H), 3,11-3,15 (м, 3H).

с) 4-((6-(5-Бромизоиндолин-2-ил)метил)-4-оксо-4Н-пиран-3-илокси)метил)бензонитрил.

Раствор 5-бромизоиндолина (0,07 г, 0,353 ммоль) и (5-(4-цианобензилокси)-4-оксо-4Н-пиран-2-ил)метилметансульфоната (0,119 г, 0,353 ммоль) и карбоната калия (0,098 г, 0,707 ммоль) в ДМСО (2 мл) перемешивали при 60°C в течение 30 мин. Добавляли воду и водный слой экстрагировали DCM. Органические слои объединяли, промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, выпаривали и очищали полупрепаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (9 мг). ¹H-ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ч/млн 7,66-7,70 (м, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,52-7,56 (м, 2H), 7,33-7,37 (м, 2H), 7,05-7,17 (м, 1H), 6,50 (с, 1H), 5,13-5,16 (м, 1H), 3,95-4,04 (м, 4H), 3,74-3,76 (м, 2H), 1,54-1,83 (м, 2H); ЖХМС: m/z 437,3 (M+H)⁺.

Следующие соединения получали в соответствии с методикой для стадии (с) примера 17, используя в качестве исходного материала изоиндолин или его производное и другой подходящий исходный материал. Характеризующие данные, исходный материал и возможные отклонения в условиях реакции (растворитель, температура реакции, время реакции, способ очистки), если таковые имеются, указаны в таблице.

Использованные способы очистки:

A=Кристаллизация;

B=Колоночная хроматография;

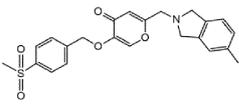
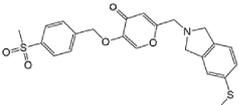
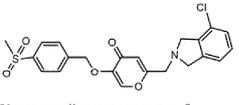
C=Осаждение в водной среде;

D=Полупрепаративная ВЭЖХ;

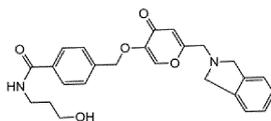
E=Тритурирование;

F=Образование соли;

G=Без дополнительной очистки.

№	Структура и исходный материал	Отклонения условий реакции / ¹ H-ЯМР (400 МГц) /ЖХМС
279	 Исходный материал: 5-((4-(метилсульфонил)бензил)окси)-4-оксо-4Н-пиран-2-ил) метилметансульфонат;	Условия: DMF, 85°C, В. ¹ H-ЯМР (DMCO-d ₆) δ: 8,26 (с, 1 Н), 7,94-7,99 (м, 2 Н), 7,67-7,72 (м, 2 Н), 7,09-7,15 (м, 1 Н), 7,05 (с, 1 Н), 6,99-7,03 (м, 1 Н), 6,43 (с, 1 Н), 5,10 (с, 2 Н), 3,91 (с, 4 Н), 3,78 (с, 2 Н), 3,22 (с, 3 Н), 2,28 (с, 3 Н); ЖХМС: m/z 426,3 (M+H) ⁺ .
280	 Исходный материал: 5-((4-(метилсульфонил)бензил)окси)-4-оксо-4Н-пиран-2-ил) метилметансульфонат	Условия: DMF, 80°C. ¹ H-ЯМР (Хлороформ-d) δ: 7,94-7,98 (м, 2 Н), 7,65 (с, 1 Н), 7,61-7,64 (м, 2 Н), 7,10-7,15 (м, 3 Н), 6,51 (с, 1 Н), 5,18 (с, 2 Н), 3,98-4,02 (м, 4 Н), 3,76 (с, 2 Н), 3,06 (с, 3 Н), 2,47 (с, 3 Н); ЖХМС: m/z 458,6
281	 Исходный материал: 2-(хлорметил)-5-((4-(метилсульфонил)бензил)окси)-4Н-пиран-4-он	Условия: DMF, 70°C, С и D. ¹ H-ЯМР (DMCO-d ₆) δ: 8,28 (с, 1 Н), 7,95-7,99 (м, 2 Н), 7,68-7,72 (м, 2 Н), 7,22-7,30 (м, 3 Н), 6,46 (с, 1 Н), 5,10 (с, 2 Н), 3,99-4,10 (м, 4 Н), 3,84 (с, 2 Н), 3,23 (с, 3 Н); ЖХМС: m/z 446,6

Пример 18. N-(3-Гидроксипропил)-4-(((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси) метил)бензамид (соединение 282)



а) 4-(Хлорметил)-N-(3-гидроксипропил)бензамид.

К раствору 4-(хлорметил)бензоилхлорида (2,97 г, 15,71 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли 3-амино-1-пропанол (1,180 г, 15,71 ммоль) в DCM (20 мл), затем по каплям добавляли TEA (2,409 мл, 17,28 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 45 мин. К смеси добавляли воду, слои разделяли и водный слой экстрагировали DCM. Органические слои объединяли, промывали 1 М NaOH, 1 М HCl и насыщенным солевым раствором, сушили Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с последующим тритурированием простым диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС: m/z 228,2 (M+H)⁺.

с) 3-(4-(Хлорметил)бензамидо)пропилацетат.

К раствору 4-(хлорметил)-N-(3-гидроксипропил)бензамида (1,79 г, 7,86 ммоль) в пиридине (15 мл) добавляли уксусный ангидрид (1,115 мл, 11,79 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин и при 20°C в течение 30 мин. Растворитель выпаривали и к остатку добавляли воду. Водный слой экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, промывали 1 М HCl, водой, 5% NaHCO₃ и насыщенным солевым раствором, сушили Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС: m/z 270,2 (M+H)⁺.

с) 3-(4-(((6-(Изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)бензамидо)пропилацетат.

Суспензию 5-гидроксо-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-она (0,2 г, 0,822 ммоль), 3-(4-(хлорметил)бензамидо)пропилацетата (0,222 г, 0,822 ммоль) и K₂CO₃ (0,199 г, 1,439 ммоль) в DMF (2 мл) нагревали при 80°C в течение 30 мин. К смеси добавляли воду и водный слой экстрагировали DCM. Органические слои объединяли, промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали.

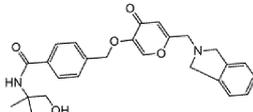
Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС: m/z 477,5 (M+H)⁺.

d) N-(3-Гидроксипропил)-4-(((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил) бензамид.

Суспензию 3-(4-(((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)бензамидо)пропилацетата (0,195 г, 0,409 ммоль), K₂CO₃ (0,071 г, 0,512 ммоль) и метанола (5 мл) в DCM (5 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 ч, после чего фильтровали. Фильтрат выпаривали досуха и остаток очищали ко-

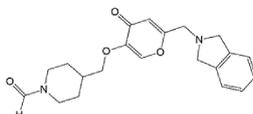
лоночной хроматографией с последующим тритурированием со смесью гептана и простого диэтилового эфира с получением указанного в заголовке соединения (0,04 г). ^1H -ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ч/млн 7,74-7,79 (м, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,42-7,47 (м, 2H), 7,18-7,24 (м, 4H), 6,91-6,98 (м, 1H), 6,51 (с, 1H), 5,09 (с, 2H), 4,03 (с, 4H), 3,75 (с, 2H), 3,70-3,73 (м, 2H), 3,58-3,64 (м, 3H), 1,75-1,83 (м, 3H), 1,21 (т, $J=7,0$ Гц, 1H); ЖХМС: m/z 435,5 (M+H) $^+$.

Пример 19. N-(1-Гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-4-(((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4H-пиран-3-ил)окси)метил)бензамид (соединение 283)



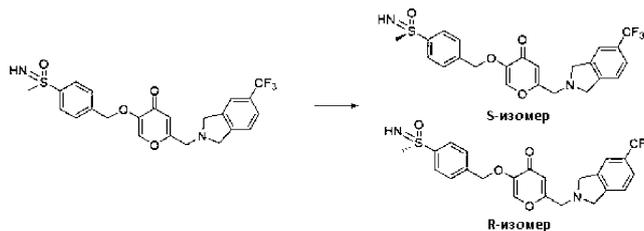
Суспензию 2-(4-(((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4H-пиран-3-ил)окси)метил)бензамидо)-2-метилпропилацетата (0,284 г, 0,579 ммоль), K_2CO_3 (0,100 г, 0,724 ммоль) и метанола (5 мл) в DCM (5 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 ч, после чего фильтровали. Фильтрат выпаривали досуха и остаток очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (0,12 г). ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 8,21 (с, 1H), 7,78-7,84 (м, 2H), 7,51-7,58 (м, 1H), 7,48 (с, 2H), 7,17-7,26 (м, 4H), 6,42 (с, 1H), 5,02 (с, 2H), 4,91 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 3,95 (с, 4H), 3,79 (с, 2H), 3,50 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 1,31 (с, 6H); ЖХМС: m/z 449,5 (M+H) $^+$.

Пример 20. 4-(((6-(Изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4H-пиран-3-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбальдегид, HCl (соединение 284)



Раствор 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-(пиперидин-4-илметокси)-4H-пиран-4-она (0,13 г, 0,382 ммоль) и метилформиата (0,030 мл, 0,496 ммоль) перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Затем смеси давали нагреться до 20°C и перемешивали в течение 90 мин. К смеси добавляли гидроксид натрия (0,04 г, 0,095 ммоль). Смесь перемешивали в течение 16 ч. Добавляли 10 мл DCM и твердые вещества удаляли фильтрацией. К смеси добавляли 1 М HCl в простом диэтиловом эфире (1 мл). Смесь фильтровали через Celite® и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток обрабатывали простым диэтиловым эфиром, фильтровали и сушили с получением указанного в заголовке соединения (0,1 г). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 8,22 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,34-7,44 (м, 5H), 6,75 (с, 1H), 6,75 (с, 1H), 4,72-4,85 (м, 2H), 4,61 (с, 2H), 4,15-4,23 (м, 1H), 3,70-3,74 (м, 3H), 3,01-3,11 (м, 1H), 2,59-2,72 (м, 1H), 1,95-2,09 (м, 1H), 1,72-1,85 (м, 2H), 1,01-1,22 (м, 3H); ЖХМС: m/z 369,2.

Пример 21. 5-((4-(S-Метилсульфонимидоил)бензил)окси)-2-((5-(трифторметил)изоиндолин-2-ил)метил)-4H-пиран-4-он (соединение 285) и 5-((4-(R-метилсульфонимидоил)бензил)окси)-2-((5-(трифторметил)изоиндолин-2-ил)метил)-4H-пиран-4-он (соединение 286)

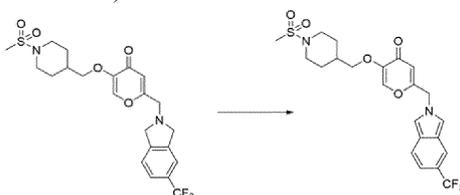


Рацемическое разделение 5-((4-(R,S-метилсульфонимидоил)бензил)окси)-2-((5-(трифторметил)изоиндолин-2-ил)метил)-4H-пиран-4-она (0,1 г, 0,21 ммоль) проводили с использованием колонки Chiralpak IF (5 мкм, 20×250 мм) и н-гексана, EtOH и DEA в качестве элюента.

S-изомер (39,3 мг): ^1H -ЯМР (Хлороформ-d) δ : 8,02 (д, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,61 (д, 2H), 7,50 (д, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,31 (д, 1H), 6,52 (с, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,09 (с, 4H), 3,79 (с, 2H), 3,11 (с, 3H).

R-изомер (43,9 мг): ^1H -ЯМР (Хлороформ-d) δ : 7,99-8,08 (м, 1H), 7,99-8,08 (м, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,61 (д, 2H), 7,50 (д, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,31 (д, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,26-7,27 (м, 1H), 6,52 (с, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,09 (с, 4H), 3,79 (с, 2H), 3,11 (с, 3H).

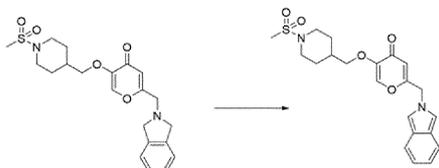
Пример 22. 5-((1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-2-((5-(трифторметил)-2H-изоиндол-2-ил)метил)-4H-пиран-4-он (соединение 287)



К раствору 5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-2-((5-(трифторметил)изоиндолин-2-ил)метил)-4Н-пиран-4-она (0,40 г, 0,82 ммоль) в безводном диоксане (10 мл) добавляли ацетат палладия(II) (0,18 г, 0,82 ммоль) и циклогексен (0,41 мл, 4,11 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 130°C в течение 4 ч. Катализатор отфильтровывали. Растворитель выпаривали.

Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением 0,35 г указанного в заголовке соединения. ¹H-ЯМР (Метанол-d₄) δ: 8,01 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,62 (м, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,37-7,41 (м, 1H), 7,00 (м, 1H), 6,24 (с, 1H), 5,45 (с, 2H), 3,68-3,78 (м, 4H), 2,81 (с, 3H), 2,71-2,80 (м, 2H), 1,88-2,01 (м, 3H), 1,24-1,49 (м, 2H). ЖХМС: m/z 487,3 (M+H)⁺.

Пример 23. 2-((2Н-Изоиндол-2-ил)метил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (соединение 288)

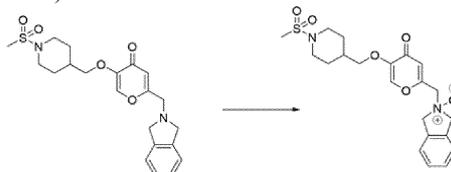


К раствору 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (0,20 г, 0,48 ммоль) в безводном диоксане (15 мл) добавляли ацетат палладия (II) (107 мг, 0,48 ммоль) и циклогексен (0,48 мл, 4,78 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 130°C в течение 4 ч.

Катализатор отфильтровывали. Растворитель выпаривали.

Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением 24,7 мг указанного в заголовке соединения. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,12-8,17 (м, 1H), 7,47 (д, 2H), 6,84 (д, 2H), 6,22 (с, 1H), 5,42 (с, 2H), 3,68 (д, 2H), 3,55 (ушир. д, 3H), 2,84 (с, 3H), 2,65-2,74 (м, 2H), 1,75-1,85 (м, 3H), 1,20-1,30 (м, 2H). ЖХМС: m/z 416,5 (M+H)⁺.

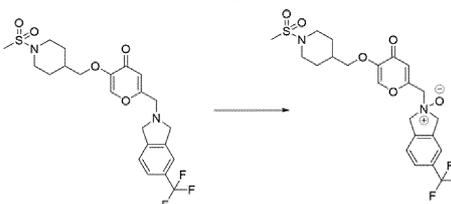
Пример 24. 2-((5-((1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4-оксо-4Н-пиран-2-ил)метил)изоиндолин-2-оксид (соединение 289)



К раствору 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (0,10 г, 0,24 ммоль) в метаноле (1 мл) добавляли муравьиную кислоту (11,0 мг, 0,24 ммоль) и 35% раствор перекиси водорода в воде (8,13 мг, 0,24 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 6 ч.

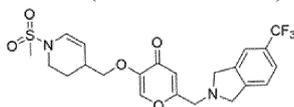
Растворитель выпаривали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением 70 мг указанного в заголовке соединения. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 10,44 (с, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,85 (д, 2H), 7,61 (д, 2H), 7,41 (м, 1H), 7,20 (д, 1H), 6,95 (м, 1H), 6,84 (д, 1H), 6,59 (д, 1H), 3,36 (с, 1H), 3,27 (м, 2H), 2,77 (м, 1H), 2,14 (с, 3H), 1,05-1,13 (м, 8H). ЖХМС: m/z 435,2 (M+H)⁺.

Пример 25. 2-((5-((1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4-оксо-4Н-пиран-2-ил)метил)-5-(трифторметил)изоиндолин-2-оксид (соединение 290)



К раствору 5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-2-((5-(трифторметил)изоиндолин-2-ил)метил)-4Н-пиран-4-она (0,10 г, 0,20 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли муравьиную кислоту (47,0 мг, 1,02 ммоль) и 35% раствор перекиси водорода в воде (0,20 г, 2,05 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 6 ч. Растворитель выпаривали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением 43 мг указанного в заголовке соединения. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,24 (ушир. с, 1H), 7,77 (ушир. с, 1H), 7,70 (ушир. д, 1H), 7,59 (ушир. д, 1H), 6,68 (с, 1H), 5,15-5,27 (м, 2H), 4,76 (ушир. с, 2H), 4,62 (ушир. д, 2H), 3,75 (ушир. д, 2H), 3,38 (м, 2H), 2,86 (с, 3H), 2,73 (ушир. м, 2H), 1,86 (ушир. д, 3H), 1,24-1,36 (м, 2H). ЖХМС: m/z 435,2 (M+H)⁺.

Пример 26. 5-((1-(Метилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидропиперидин-4-ил)метокси)-2-((5-(трифторметил)изоиндолин-2-ил)метил)-4Н-пиран-4-он (соединение 291)



а) Трифторацетат этилпиперидин-4-карбоксилата.

К раствору 1-(трет-бутил)-4-этил-пиперидин-1,4-дикарбоксилата (20 г, 77,8 ммоль) в DCM (400 мл) добавляли TFA (200 мл) по каплям при 0°C, после чего перемешивали при КТ в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 44 г неочищенного указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. Его использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки.

б) Этил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-карбоксилат.

К раствору трифторацетата этилпиперидин-4-карбоксилата (44 г, 162,3 ммоль) в ACN (400 мл) добавляли DIPEA (106 мл, 649,4 ммоль) и MsCl (25 мл, 327,4 ммоль) при 0°C, после чего перемешивали при КТ в течение 2-3 ч. Реакционную смесь гасили водой (500 мл) и экстрагировали EtOAc (3×500 мл). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили (безводным Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 25% EtOAc в гексане в качестве элюента, с получением 5,6 г указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS: m/z 158 [M+H]⁺.

с) Этил-1-(метилсульфонил)-2-оксопиперидин-4-карбоксилат.

К раствору этил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-карбоксилата (3,6 г, 15,3 ммоль) в ACN:H₂O (2:5) (14 мл) добавляли гидрат оксида рутения (IV) (0,2 г, 1,5 ммоль) при охлаждении на водяной бане. Через 5 мин порциями добавляли периодат натрия (6,8 г, 32,1 ммоль) при температуре 18-22°C (температура во время добавления не должна превышать 30°C). Смесь перемешивали при КТ в течение 7 ч. Реакционную смесь гасили водой, после чего добавляли DCM (50 мл). Смесь фильтровали через слой Celite®. Органический слой отделяли, сушили (безводный Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 20-40% EtOAc в гексане в качестве элюента, с получением 2,3 г указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS: m/z 250 [M+H]⁺.

д) Этил-2-гидрокси-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-карбоксилат.

К раствору этил-1-(метилсульфонил)-2-оксопиперидин-4-карбоксилата (2,26 г, 9,0 ммоль) в сухом THF (100 мл) добавляли DIBAL-H в толуоле (1,5 M в толуоле, 15,1 мл, 22,6 ммоль) по каплям при -78°C, после чего перемешивали в течение 5 ч. Смесь охлаждали до КТ, гасили насыщенным раствором NH₄Cl и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органический слой сушили (безводный Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2,1 г неочищенного указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого масла. Его использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки.

е) Этил-1-(метилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидропиперидин-4-карбоксилат.

К раствору этил-2-гидрокси-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-карбоксилата (2,1 г, 8,3 ммоль) в DCM (40 мл) добавляли TFAA (2,9 мл, 20,9 ммоль) по каплям при -78°C и затем перемешивали в течение 6 ч. После этого добавляли TEA (24 мл, 167,3 ммоль) при -78°C с последующим перемешиванием при КТ в течение 2,5 ч. Реакционную смесь гасили водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали DCM (3×50 мл). Органический слой промывали водой, сушили (безводный Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 10-20% EtOAc в гексане в качестве элюента, с получением 1,1 г указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS: m/z 234 [M+H]⁺.

ф) (1-(Метилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидропиперидин-4-ил)метанол.

К раствору этил-1-(метилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидропиперидин-4-карбоксилата (0,95 г, 4,0 ммоль) в сухом THF (100 мл) по каплям добавляли LiBH₄ (3,0 M в THF, 2,7 мл, 8,1 ммоль) при -40°C, после чего перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили льдом и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органический слой сушили (безводный Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 0,77 г указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла. MS: m/z 192 [M+H]⁺.

г) (1-(Метилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидропиперидин-4-ил)метилметансульфонат.

К раствору (1-(метилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидропиперидин-4-ил)метанола (0,76 г, 3,97 ммоль) в ACN (10 мл) добавляли DIPEA (2,9 мл, 15,91 ммоль) и MsCl (0,6 мл, 7,95 ммоль) при 0°C, после чего перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным солевым раствором (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Органический слой сушили (безводный Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,2 г неочищенного указанного в заголовке соединения. Его использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки. MS: m/z 270 [M+H]⁺.

h) 5-((1-(Метилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидропиперидин-4-ил)метокси)-2-((5-(трифторметил)изоиндолин-2-ил)метил)-4Н-пиран-4-он.

К раствору 5-гидрокси-2-((5-(трифторметил)изоиндолин-2-ил)метил)-4Н-пиран-4-она (0,5 г, 1,6 ммоль) и (1-(метилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидропиперидин-4-ил) метилметансульфоната (0,4 г, 1,6 ммоль) в ACN (10 мл) добавляли Cs₂CO₃ (1,3 г, 4,0 ммоль), после чего перемешивали при 70°C в течение 16 ч.

Смесь разбавляли EtOAc (50 мл), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, используя Agilent, X Select Hexyl Phenyl (19×250) мм, 5 мкм, градиент 30-70% ACN в воде, содержащей 5 mM ацетата аммония в воде, КТ, 13,5 мин, с получением 13,7 мг указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-d₆): δ 8,17 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,47 (д, 1H), 6,52 (д, 1H), 6,41 (с, 1H), 4,96 (кв, 1H), 4,07 (с, 4H), 3,81 (с, 2H), 3,63-3,66 (м, 2H), 3,53-3,57 (м, 1H), 3,40-3,45 (м, 1H), 2,99 (с, 3H), 2,59-2,68 (м, 2H), 1,90-1,95 (м, 1H), 1,71-1,72 (м, 1H); МС: m/z 485 [M+H]⁺.

Экспериментальная часть

Ингибирование CYP11A1.

Способность тестируемых соединений ингибировать превращение холестерина в прегненолон и изокапроновую кислоту измеряли с помощью модификации анализа высвобождения изокапроновой кислоты (IARA), описанного Ruangwises et. al. (Biology of Reproduction 1991; 45(1):143-50), с тем отличием, что в качестве источника фермента использовали клеточную линию адренокортикальной карциномы человека H295R и экстракцию проводили с использованием суспензии покрытого декстраном угля (Isomaa, V. et al., Endocrinology 1982; 111 (3): 833-843). Было показано, что клеточная линия H295R экспрессирует все ключевые стероидогенные ферменты. Для определения полумаксимальной ингибирующей концентрации (IC₅₀) тестируемых соединений в отношении ингибирования CYP11A1 клетки обрабатывали в течение трех дней возрастающими концентрациями тестируемых соединений в присутствии 3 нМ [24,25-³H]-меченного холестерина (American Radiolabelled Chemicals). Конечная концентрация ДМСО составляла 1%. Клеточную культуральную среду экстрагировали суспензией покрытого декстраном угля и меченную радиоактивным изотопом изокапроновую кислоту определяли смешиванием 100 мкл супернатантной фракции в 200 мкл сцинтилляционной жидкости (OptiPhase SuperMix, Perkin Elmer). Радиоактивность измеряли с использованием сцинтилляционного счетчика Microbeta (1450 MicroBeta Trilux, Wallac). Все тестируемые соединения были исследованы в 10 концентрациях в двух повторностях.

Провели скрининг соединений изобретения в указанном выше анализе, и значения IC₅₀ соединений приводятся в табл. 1 ниже, где "А" относится к значению IC₅₀ менее 150 нМ, "В" относится к значению IC₅₀ в диапазоне 150-300 нМ и "С" относится к значению IC₅₀ в диапазоне 301-2000 нМ.

Таблица 1

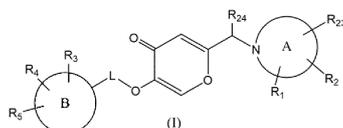
Группа	№ соединения
А	2, 5, 8, 10, 11, 12, 15, 21, 22, 23, 36, 37, 44, 47, 49, 65, 69а, 70, 71, 72, 73, 74, 83, 84, 89, 90, 91, 92, 93, 95, 103, 104, 109, 111, 113, 114, 115, 116, 122, 129, 130, 131, 134, 137, 138, 139, 146, 162, 172, 173, 176, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 192, 195, 196, 205, 211, 213, 215, 216, 217, 219, 221, 222, 224, 225, 226, 229, 230, 232, 234, 238, 244, 244а, 249, 251, 254, 255, 257, 261, 262, 271, 272, 278, 285 и 286
В	1, 4, 6, 7, 9, 20, 24, 25, 26, 28, 29, 30, 31, 34, 39, 46, 53, 56, 61, 63, 64, 67, 68, 69, 81, 82, 82а, 85, 86, 88, 94, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 107, 108, 120, 121, 124, 126, 127, 128, 135, 136, 140, 142, 143, 147, 158, 161, 163, 164, 165, 168, 169, 174, 177, 180, 181, 191, 194, 198, 199, 200, 208, 209, 210, 214, 218, 220, 223, 227, 228, 231, 233, 235, 236, 237, 239, 241, 247, 248, 250, 252, 256, 258, 260, 267, 268, 269, 270, 273, 276, 279, 280, 283, 284 и 291
С	3, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 27, 32, 33, 35, 38, 40, 41, 42, 43, 45, 48, 50, 51, 52, 55, 57, 58, 59, 60, 62, 66, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 87, 96, 105, 106, 110, 112, 117, 118, 119, 123, 125, 132, 133, 141, 144, 145, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 159, 160, 166, 170, 171, 178, 179, 182, 183, 193, 197, 201, 202, 203, 206, 207, 212, 240, 242, 243, 245, 245а, 253, 263, 264, 265, 274, 275, 277, 281, 282, 287, 289 и 290

Сокращения:

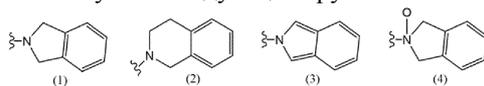
ACN - ацетонитрил;
 DAST - трифторид диэтиламиносеры;
 DCE - 1,2-дихлорэтан;
 DCM - дихлорметан;
 DEA - диэтаноламин;
 DIBAL-H - раствор гидрида диизобутилалюминия;
 DIPEA - N,N-диизопропилэтиламин;
 DMF - N,N-диметилформамид;
 ДМСО - диметилсульфоксид;
 DPPA - дифенилфосфорилазид;
 DBU - 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен;
 EtOAc - этилацетат;
 EtOH - этанол;
 IPA - изопропиловый спирт;
 LAH - литийалюминийгидрид;
 LiHMDS - гексаметилдисилазан литиевая соль ТАИ бис(триметилсилил)амид лития;
 m-CPBA - 3-хлорпероксибензойная кислота;
 MeOH - метанол;
 Ms - метансульфонил;
 MTBE - метил-трет-бутиловый эфир;
 PPh₃ - трифенилфосфин;
 Pd₂(dba)₃ - трис(добензилиденацетон)дипалладий(0);
 Pd(PPh₃)₄ - тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0);
 PPTS - п-толуолсульфонат пиридиния;
 рац-BINAP - рац-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил;
 КТ - комнатная температура;
 rt - время удерживания;
 TBABr - бромид тетрабутиламмония;
 TBAF - фторид тетрабутиламмония;
 TBME - метил-трет-бутиловый эфир;
 TBSCl - трет-бутилдиметилсилилхлорид;
 TEA - триэтиламин;
 TFA - трифторуксусная кислота;
 TFAA - трифторуксусный ангидрид;
 THF - тетрагидрофуран;
 TMEDA - тетраметилэтилендиамин;
 Tf - трифторметансульфонил;
 Ts - п-толуолсульфонил.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



где кольцо В представляет собой 4-10-членное моноциклическое или бициклическое кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, кольцо А представляет собой любую из следующих групп:



L отсутствует, представляет собой -CH₂-, -CH₂-CH₂- или -CH₂-CH₂-CH₂-, или в случае, когда кольцо А представляет собой (1), L также может быть -C(O)-CH₂-;

R₁ представляет собой водород, C₁₋₇алкил, C₁₋₇алкокси, галоген, циано, нитро, галоген-C₁₋₇алкил, галоген-C₁₋₇алкокси или C₁₋₇алкилтио;

R₂ представляет собой водород, C₁₋₇алкил, галоген, гидроксиль, галоген-C₁₋₇алкил, нитро, галоген-C₁₋₇алкокси или тиол;

или R₁ и R₂ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированное 1,3-диоксольное кольцо;

R₃ представляет собой водород, галоген, нитро, циано, оксо, C₁₋₇алкил, C₂₋₇алкенил, C₃₋₇циклоалкил,

гидрокси-С₃₋₇циклоалкил, С₁₋₇алкокси, гидрокси-С₁₋₇алкил, галоген-С₁₋₇алкил, циано-С₁₋₇алкил, С₁₋₇алкокси-С₁₋₇алкил, С₁₋₇алкилтио, аминокарбонил-С₂₋₇алкенил, галоген-С₁₋₇алкилтио, С₁₋₇алкоксикарбонил-С₁₋₇алкил, С₁₋₇алкоксикарбонил-С₂₋₇алкенил, =NSO₂R₂₀, -S(O)-С₁₋₇алкил, -S(O)(NR₁₄)(R₂₂), -S(NR₁₅)(С₁₋₇алкил), -C(S)NR₁₈R₁₉, -D-C(O)-NR₆R₇, -C(O)R₈, -D-NR₉R₁₀, -SO₂R₁₁, необязательно замещенный 3-10-членный карбоциклл, необязательно замещенный 3-10-членный карбоциклл-С₁₋₇алкил, необязательно замещенный 4-10-членный гетероциклл или необязательно замещенный 4-10-членный гетероциклл-С₁₋₇алкил;

R₄ представляет собой водород, галоген, гидрокси, С₁₋₇алкил, галоген-С₁₋₇алкил или оксо;

R₅ представляет собой водород, галоген или С₁₋₇алкил;

R₆ представляет собой водород, С₁₋₇алкил, С₂₋₇алкенил, С₃₋₇циклоалкил, гидрокси-С₁₋₇алкил, циано-С₁₋₇алкил, -С₁₋₇алкил-О-С(О)С₁₋₇алкил или необязательно замещенный 4-10-членный гетероциклл;

R₈ представляет собой водород, С₁₋₇алкил, С₂₋₇алкенил, С₃₋₇циклоалкил, С₁₋₇алкокси, галоген-С₁₋₇алкил, С₁₋₇алкокси-С₁₋₇алкил, С₁₋₇алкилкарбонил, С₁₋₇алкоксикарбонил, -С₁₋₇алкил-О-С(О)-С₁₋₇алкил, -С₁₋₇алкил-SO₂(С₁₋₇алкил), -N=S(O)(С₁₋₇алкил)(С₁₋₇алкил) или необязательно замещенный 4-10-членный гетероциклл;

R₉ представляет собой водород, С₁₋₇алкил, С₃₋₇циклоалкил, С₁₋₇алкилкарбонил, -SO₂(С₁₋₇алкил) или -SO₂(С₃₋₇циклоалкил);

R₁₁ представляет собой С₁₋₇алкил, С₂₋₇алкенил, С₃₋₇циклоалкил, галоген-С₁₋₇алкил, циано-С₁₋₇алкил, С₁₋₇алкокси-С₁₋₇алкил, -NR₁₂R₁₃, необязательно замещенный 3-10-членный карбоциклл или необязательно замещенный 4-10-членный гетероциклл;

R₁₂ представляет собой водород, С₁₋₇алкил, гидрокси-С₁₋₇алкил, циано-С₁₋₇алкил, С₁₋₇алкокси, С₁₋₇алкокси-С₁₋₇алкил или С₁₋₇алкилкарбонил;

R₇, R₁₀, R₁₃, R₁₈ и R₁₉ независимо представляют собой водород, С₁₋₇алкил или С₃₋₇циклоалкил;

R₁₄ представляет собой водород, С₁₋₇алкил, С₁₋₇алкилкарбонил или -SO₂R₂₁;

R₁₅ представляет собой водород, С₁₋₇алкил, С₃₋₇циклоалкил, С₁₋₇алкилкарбонил, -SO₂R₁₇;

R₁₇ представляет собой С₁₋₇алкил или необязательно замещенный 3-10-членный карбоциклл;

R₂₀ и R₂₁ независимо представляют собой С₁₋₇алкил, С₃₋₇циклоалкил или необязательно замещенный 3-10-членный карбоциклл;

R₂₂ представляет собой С₁₋₇алкил или С₃₋₇циклоалкил;

R₂₃ представляет собой водород или оксо;

R₂₄ представляет собой водород или С₁₋₇алкил;

D отсутствует, представляет собой С₁₋₇алкил или С₂₋₇алкенил;

при этом необязательное замещение в каждом случае выбрано из 1-3 заместителей, независимо выбранных из С₁₋₇алкила, галогена, гидрокси, С₁₋₇алкокси, С₁₋₇алкокси-С₁₋₇алкила, С₁₋₇алкоксикарбонила или оксо; и

при этом гетероциклическая группа в каждом случае имеет 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

или его таутомер, или его фармацевтически приемлемая соль;

при условии, что соединение не представляет собой

2-[(3,4-дигидро-2(1H)-изохинолинил)метил]-5-[(2,5-диметилфенил)метокси]-4Н-пиран-4-он;

5-[(2,4-дихлорфенил)метокси]-2-[(3,4-дигидро-2(1H)-изохинолинил)метил]-4Н-пиран-4-он;

5-[(3-хлорфенил)метокси]-2-[(3,4-дигидро-2(1H)-изохинолинил)метил]-4Н-пиран-4-он;

2-[(3,4-дигидро-2(1H)-изохинолинил)метил]-5-[(4-метилфенил)метокси]-4Н-пиран-4-он;

5-[(3,4-дихлорфенил)метокси]-2-[(3,4-дигидро-2(1H)-изохинолинил)метил]-4Н-пиран-4-он;

2-[(3,4-дигидро-2(1H)-изохинолинил)метил]-5-[(3-фторфенил)метокси]-4Н-пиран-4-он;

2-[(3,4-дигидро-2(1H)-изохинолинил)метил]-5-(1-нафталинилметокси)-4Н-пиран-4-он;

2-[(3,4-дигидро-2(1H)-изохинолинил)метил]-5-[[3-(трифторметил)фенил]метокси]-4Н-пиран-4-он;

5-[(2-хлорфенил)метокси]-2-[(3,4-дигидро-2(1H)-изохинолинил)метил]-4Н-пиран-4-он;

5-[(2-хлор-6-фторфенил)метокси]-2-[(3,4-дигидро-2(1H)-изохинолинил)метил]-4Н-пиран-4-он;

5-[(4-хлорфенил)метокси]-2-[(3,4-дигидро-2(1H)-изохинолинил)метил]-4Н-пиран-4-он;

5-[(4-бромфенил)метокси]-2-[(3,4-дигидро-2(1H)-изохинолинил)метил]-4Н-пиран-4-он;

2-[(3,4-дигидро-2(1H)-изохинолинил)метил]-5-[(2-фторфенил)метокси]-4Н-пиран-4-он;

2-[(3,4-дигидро-2(1H)-изохинолинил)метил]-5-[(2-метилфенил)метокси]-4Н-пиран-4-он;

2-[(3,4-дигидро-2(1H)-изохинолинил)метил]-5-(фенилметокси)-4Н-пиран-4-он;

2-[(3,4-дигидро-2(1H)-изохинолинил)метил]-5-[[4-(трифторметил)фенил]метокси]-4Н-пиран-4-он;

метил-4-(((6-((3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)бензоат;

2-[(3,4-дигидро-2(1H)-изохинолинил)метил]-5-[(4-фторфенил)метокси]-4Н-пиран-4-он;

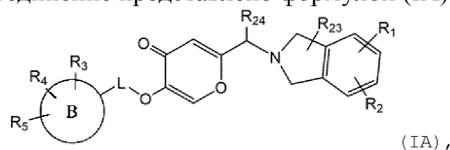
2-[(3,4-дигидро-2(1H)-изохинолинил)метил]-5-[(3,5-диметоксифенил)метокси]-4Н-пиран-4-он;

2-[(3,4-дигидро-2(1H)-изохинолинил)метил]-5-[(3-нитрофенил)метокси]-4Н-пиран-4-он;

метил-5-(((6-((3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)фуран-2-карбоксилат;

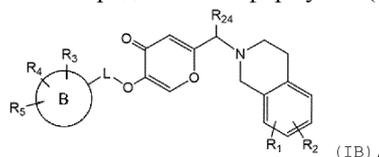
2-[(3,4-дигидро-2(1H)-изохинолинил)метил]-5-(2-фенилэтокси)-4Н-пиран-4-он;

2-[(3,4-дигидро-2(1H)-изохинолинил)метил]-5-[(3-метилфенил)метокси]-4H-пиран-4-он; или
2-[(3,4-дигидро-2(1H)-изохинолинил)метил]-5-[(4-нитрофенил)метокси]-4H-пиран-4-он.
2. Соединение по п.1, где соединение представлено формулой (IA):



где R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₂₃, R₂₄, L и В являются такими, как определено в п.1, или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.1, где соединение представлено формулой (IB):



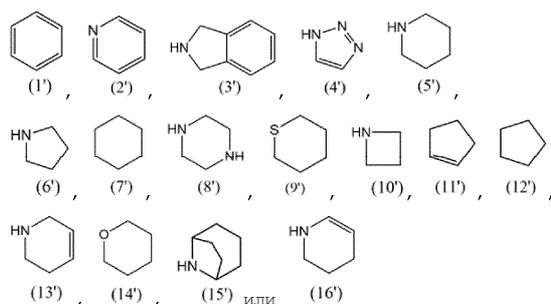
где R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₂₄, L и В являются такими, как определено в п.1, или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по любому из пп.1-3, где L представляет собой -CH₂- или -CH₂-CH₂-.

5. Соединение по п.4, где L представляет собой -CH₂-.

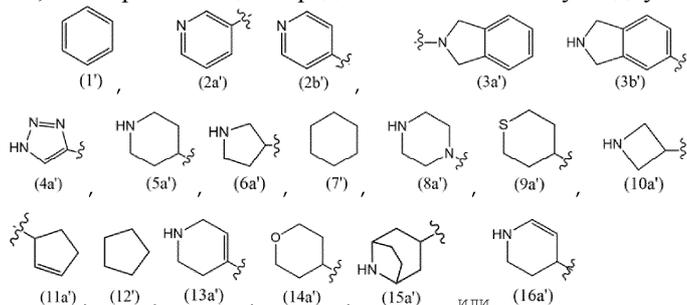
6. Соединение по п.5, где L представляет собой -CH₂-CH₂-.

7. Соединение по любому из пп.1-3, в котором кольцо В представляет собой любую одну из следующих групп:



R₃, R₄ и R₅ присоединены к указанным выше В-кольцам.

8. Соединение по п.7, в котором кольцо В представляет собой любую одну из следующих групп:



R₃, R₄ и R₅ присоединены к указанным выше В-кольцам, и волнистая линия обозначает участок присоединения к L.

9. Соединение по п.8, в котором кольцо В представляет собой кольцо (1'), (5'), (7'), (9'), (13') или (14').

10. Соединение по п.8, в котором кольцо В представляет собой (1'), (5a'), (7'), (9a'), (13a') или (14a').

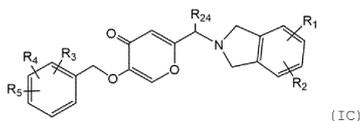
11. Соединение по п.8, в котором R₃ представляет собой водород, C₁₋₇алкил, C₂₋₇алкенил, гидроксип- C₁₋₇алкил, циано, C₁₋₇алкилтио, C₁₋₇алкоксикарбонил-C₂₋₇алкенил, -D-C(O)-NR₆R₇, -C(O)R₈, -SO₂R₁₁, -D-NR₉R₁₀, -S(O)(NR₁₄)(R₂₂), -S(NR₁₅)(C₁₋₇алкил), -C(S)NR₁₈R₁₉, необязательно замещенный 3-10-членный карбоциклил, необязательно замещенный 4-10-членный гетероциклил или необязательно замещенный 4-10-членный гетероциклил-C₁₋₇алкил;

при этом необязательное замещение в каждом случае выбрано из 1-3 заместителей, независимо выбранных из C₁₋₇алкила, галогена, гидрокси, C₁₋₇алкокси, C₁₋₇алкокси-C₁₋₇алкила, C₁₋₇алкоксикарбонила или оксо, и

при этом гетероциклическая группа в каждом случае имеет 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

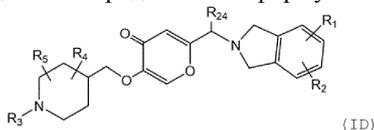
12. Соединение по п.11, в котором R₄ и R₅ представляют собой водород.

13. Соединение по п.2, где соединение представлено формулой (IC):



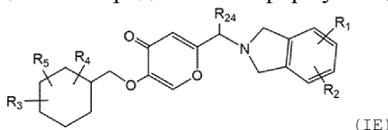
где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 и R_{24} являются такими, как определено в п.1, или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение по п.2, где соединение представлено формулой (ID):



где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 и R_{24} являются такими, как определено в п.1, или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Соединение по п.2, где соединение представлено формулой (IE):



где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 и R_{24} являются такими, как определено в п.1, или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Соединение по любому из пп.13-15, в котором

R_1 представляет собой водород, C_{1-7} -алкил, C_{1-7} -алкокси, галоген, циано, нитро, галоген- C_{1-7} -алкил, галоген- C_{1-7} -алкокси или C_{1-7} -алкилтио;

R_2 представляет собой водород или галоген;

R_3 представляет собой водород, C_{1-7} -алкил, C_{2-7} -алкенил, гидрокси- C_{1-7} -алкил, циано, C_{1-7} -алкилтио, C_{1-7} -алкоксикарбонил- C_{2-7} -алкенил, $-D-C(O)-NR_6R_7$, $-C(O)R_8$, $-SO_2R_{11}$, $-D-NR_9R_{10}$, $-S(O)(NR_{14})(R_{22})$, $-S(NR_{15})(C_{1-7}$ -алкил), $-C(S)NR_{18}R_{19}$, 4-6-членный карбоцикл, который необязательно замещен 1-2 гидроксильными заместителями, 4-6-членный гетероцикл, который необязательно замещен 1-2 заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, C_{1-7} -алкоксикарбонила или оксо, или 4-6-членный гетероцикл- C_{1-7} -алкил, необязательно замещенный 1-2 оксозаместителями;

R_4 представляет собой водород, C_{1-7} -алкил, гидрокси или галоген;

R_5 представляет собой водород или галоген;

R_6 представляет собой C_{1-7} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, гидрокси- C_{1-7} -алкил, $-C_{1-7}$ -алкил- $O-C(O)C_{1-7}$ -алкил;

R_7 представляет собой водород или C_{1-7} -алкил;

R_8 представляет собой водород, C_{1-7} -алкил, C_{2-7} -алкенил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{1-7} -алкокси, галоген- C_{1-7} -алкил, C_{1-7} -алкокси- C_{1-7} -алкил, C_{1-7} -алкилкарбонил, C_{1-7} -алкоксикарбонил, $-C_{1-7}$ -алкил- $O-C(O)-C_{1-7}$ -алкил, $-C_{1-7}$ -алкил- $SO_2(C_{1-7}$ -алкил), $-N=S(O)(C_{1-7}$ -алкил)(C_{1-7} -алкил) или 4-6-членный гетероцикл, который необязательно замещен 1-2 галогеновыми заместителями;

R_9 представляет собой C_{1-7} -алкилкарбонил, $-SO_2(C_{1-7}$ -алкил) или $-SO_2(C_{3-7}$ -циклоалкил);

R_{10} представляет собой водород, C_{1-7} -алкил или C_{3-7} -циклоалкил;

R_{11} представляет собой C_{1-7} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, галоген- C_{1-7} -алкил, циано- C_{1-7} -алкил, C_{1-7} -алкокси- C_{1-7} -алкил, $-NR_{12}R_{13}$, 3-6-членный карбоцикл, который необязательно замещен 1-2 заместителями, выбранными из галогена или C_{1-7} -алкила, или 4-6-членный гетероцикл, который необязательно замещен 1-2 заместителями, выбранными из галогена или C_{1-7} -алкила;

R_{12} представляет собой C_{1-7} -алкил, гидрокси- C_{1-7} -алкил, циано- C_{1-7} -алкил, C_{1-7} -алкокси- C_{1-7} -алкил или C_{1-7} -алкилкарбонил;

R_{13} представляет собой водород или C_{1-7} -алкил;

R_{14} представляет собой водород, C_{1-7} -алкил, C_{1-7} -алкилкарбонил или $-SO_2R_{21}$;

R_{15} представляет собой водород, C_{1-7} -алкил, $-SO_2R_{17}$;

R_{17} представляет собой C_{1-7} -алкил или 3-6-членный карбоцикл, который необязательно замещен 1-2 C_{1-7} -алкильными заместителями;

R_{18} и R_{19} независимо представляют собой водород или C_{1-7} -алкил;

R_{21} представляет собой 3-6-членный карбоцикл, необязательно замещенный 1-2 C_{1-7} -алкилами;

R_{22} представляет собой C_{1-7} -алкил или C_{3-7} -циклоалкил;

R_{24} представляет собой водород или C_{1-7} -алкил;

при этом гетероциклильная группа в каждом случае имеет 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Соединение по п.13, в котором

R_1 представляет собой водород, C_{1-7} -алкокси, галоген, нитро, галоген- C_{1-7} -алкил, галоген- C_{1-7} -алкокси или C_{1-7} -алкилтио;

R₂ представляет собой водород или галоген;

R₃ представляет собой C₂₋₇-алкенил, гидрокси-C₁₋₇-алкил, циано, C₁₋₇-алкоксикарбонил-C₂₋₇-алкенил, -D-C(O)-NR₆R₇, -C(O)R₈, -SO₂R₁₁, -D-NR₉R₁₀, -S(O)(NR₁₄)(R₂₂), -S(NR₁₅)(C₁₋₇-алкил), 3-6-членный карбоцикл, который необязательно замещен 1-2 гидроксильными заместителями, или 4-6-членный гетероцикл, который необязательно замещен 1-2 заместителями, выбранными из галогена или гидроксила;

R₄ представляет собой водород, гидрокси или галоген;

R₅ представляет собой водород или галоген;

R₆ представляет собой C₁₋₇-алкил, гидрокси-C₁₋₇-алкил или -C₁₋₇-алкил-O-C(O)C₁₋₇-алкил;

R₇ представляет собой водород или C₁₋₇-алкил;

R₈ представляет собой C₁₋₇-алкил, галоген-C₁₋₇-алкил, -N=S(O)(C₁₋₇-алкил)(C₁₋₇-алкил) или 4-6-членный гетероцикл, который необязательно замещен 1-2 галогеновыми заместителями;

R₉ представляет собой C₁₋₇-алкилкарбонил или -SO₂(C₁₋₇-алкил);

R₁₀ представляет собой водород или C₁₋₇-алкил;

R₁₁ представляет собой C₁₋₇-алкил, C₃₋₇-циклоалкил, галоген-C₁₋₇-алкил, C₁₋₇-алкокси-C₁₋₇-алкил, -NR₁₂R₁₃ или 4-6-членный гетероцикл;

R₁₂ представляет собой C₁₋₇-алкил, гидрокси-C₁₋₇-алкил, циано-C₁₋₇-алкил, C₁₋₇-алкокси-C₁₋₇-алкил или C₁₋₇-алкилкарбонил;

R₁₃ представляет собой водород или C₁₋₇-алкил;

R₁₄ представляет собой водород, C₁₋₇-алкил или C₁₋₇-алкилкарбонил;

R₁₅ представляет собой водород или -SO₂R₁₇;

R₁₇ представляет собой 3-6-членный карбоцикл, который необязательно замещен 1-2 C₁₋₇-алкильными заместителями;

R₂₂ представляет собой C₁₋₇-алкил или C₃₋₇-циклоалкил;

R₂₄ представляет собой водород или C₁₋₇-алкил;

D отсутствует, представляет собой C₁₋₇-алкил или C₂₋₇-алкенил; при этом гетероциклическая группа в каждом случае имеет 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Соединение по п.17, в котором

R₁ представляет собой водород, C₁₋₇-алкокси, галоген, нитро, галоген-C₁₋₇-алкил или галоген-C₁₋₇-алкокси;

R₂ и R₁₀ представляют собой водород;

R₃ представляет собой C₂₋₇-алкенил, гидрокси-C₁₋₇-алкил, циано, C₁₋₇-алкоксикарбонил-C₂₋₇-алкенил, -D-C(O)-NR₆R₇, -C(O)R₈, -SO₂R₁₁, -D-NR₉R₁₀, -S(O)(NR₁₄)(R₂₂), -S(NR₁₅)(C₁₋₇-алкил), оксазолил, циклобутил, необязательно замещенный гидроксизаместителем, или оксетанил, необязательно замещенный гидроксизаместителем;

R₄ и R₅ представляют собой водород или галоген;

R₆ представляет собой C₁₋₇-алкил или гидрокси-C₁₋₇-алкил;

R₇, R₁₃, R₁₄ и R₂₄ представляют собой водород или C₁₋₇-алкил;

R₈ представляет собой C₁₋₇-алкил, пирролидинил, оксетанил, или азетидинил, необязательно замещенный 1-2 галогеновыми заместителями, -N=S(O)(C₁₋₇-алкил)(C₁₋₇-алкил);

R₉ представляет собой -SO₂(C₁₋₇-алкил);

R₁₁ представляет собой C₁₋₇-алкил, C₃₋₇-циклоалкил, галоген-C₁₋₇-алкил, C₁₋₇-алкокси-C₁₋₇-алкил, -NR₁₂R₁₃, пирролидинил, пиперидинил, азетидинил или морфолинил;

R₁₂ представляет собой C₁₋₇-алкил, гидрокси-C₁₋₇-алкил, циано-C₁₋₇-алкил, C₁₋₇-алкокси-C₁₋₇-алкил или C₁₋₇-алкилкарбонил;

R₁₅ представляет собой водород или -SO₂R₁₇;

R₁₇ представляет собой фенил, необязательно замещенный C₁₋₇-алкильным заместителем;

R₂₂ представляет собой C₁₋₇-алкил или C₃₋₇-циклоалкил;

D отсутствует, представляет собой C₁₋₇-алкил или C₂₋₇-алкенил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Соединение по п.18, в котором

R₁ представляет собой водород, C₁₋₇-алкокси, галоген, галоген-C₁₋₇-алкил или галоген-C₁₋₇-алкокси;

R₂ и R₁₀ представляют собой водород;

R₃ представляет собой гидрокси-C₁₋₇-алкил, циано, C₁₋₇-алкоксикарбонил-C₂₋₇-алкенил, -D-C(O)-NR₆R₇, -C(O)R₈, -SO₂R₁₁, -D-NR₉R₁₀, -S(O)(NR₁₄)(R₂₂), -S(NR₁₅)(C₁₋₇-алкил), оксазолил, циклобутил, необязательно замещенный гидроксизаместителем, или оксетанил, необязательно замещенный гидроксизаместителем;

R₄ и R₅ представляют собой водород или галоген;

R₆ представляет собой C₁₋₇-алкил;

R₇, R₁₃, R₁₄ и R₂₄ представляют собой водород или C₁₋₇-алкил;

R₈ представляет собой пирролидинил, азетидинил или -N=S(O)(C₁₋₇-алкил)(C₁₋₇-алкил);

R₉ представляет собой -SO₂(C₁₋₇-алкил);

- R_{11} представляет собой C_{1-7} алкил, галоген- C_{1-7} алкил, $-NR_{12}R_{13}$ или пирролидинил;
- R_{12} представляет собой C_{1-7} алкил, гидрокси- C_{1-7} алкил, циано- C_{1-7} алкил, C_{1-7} алкокси- C_{1-7} алкил или C_{1-7} алкилкарбонил;
- R_{15} представляет собой $-SO_2R_{17}$;
- R_{17} представляет собой фенил, необязательно замещенный C_{1-7} алкильным заместителем;
- R_{22} представляет собой C_{1-7} алкил или C_{3-7} циклоалкил;
- D отсутствует, представляет собой C_{1-7} алкил или C_{2-7} алкенил; или его фармацевтически приемлемая соль.
20. Соединение по п.19, в котором
- R_1 представляет собой водород, галоген, галоген- C_{1-7} алкил или галоген- C_{1-7} алкокси;
- R_2 , R_4 , R_5 и R_{10} представляют собой водород;
- R_3 представляет собой гидрокси- C_{1-7} алкил, $-D-C(O)-NR_6R_7$, $-C(O)R_8$, $-SO_2R_{11}$, $-D-NR_9R_{10}$, $-S(O)(NR_{14})(R_{22})$ или оксетанил, необязательно замещенный гидроксизаместителем;
- R_6 и R_7 представляют собой C_{1-7} алкил;
- R_8 представляет собой пирролидинил или $-N=S(O)(C_{1-7}алкил)(C_{1-7}алкил)$;
- R_9 представляет собой $-SO_2(C_{1-7}алкил)$;
- R_{11} представляет собой C_{1-7} алкил, $-NR_{12}R_{13}$ или пирролидинил;
- R_{12} представляет собой C_{1-7} алкил, гидрокси- C_{1-7} алкил или C_{1-7} алкокси- C_{1-7} алкил;
- R_{13} и R_{14} представляет собой водород или C_{1-7} алкил; R_{22} представляет собой C_{1-7} алкил или C_{3-7} циклоалкил; D представляет собой C_{1-7} алкил или C_{2-7} алкенил; или его фармацевтически приемлемая соль.
21. Соединение по п.14, в котором
- R_1 представляет собой водород, C_{1-7} алкил, циано, галоген, нитро, галоген- C_{1-7} алкил, галоген- C_{1-7} алкокси или C_{1-7} алкилтио;
- R_2 представляет собой водород или галоген;
- R_3 представляет собой $-D-C(O)-NR_6R_7$, $-C(O)R_8$, $-SO_2R_{11}$ или $-C(S)NR_{18}R_{19}$;
- R_4 представляет собой водород, C_{1-7} алкил, гидрокси или галоген;
- R_5 представляет собой водород;
- R_6 представляет собой C_{1-7} алкил или C_{3-7} циклоалкил;
- R_7 и R_{24} представляют собой водород или C_{1-7} алкил;
- R_8 представляет собой водород, C_{1-7} алкил, C_{2-7} алкенил, C_{3-7} циклоалкил, галоген- C_{1-7} алкил, C_{1-7} алкилкарбонил, C_{1-7} алкоксикарбонил, C_{1-7} алкокси- C_{1-7} алкил, $-C_{1-7}алкил-O-C(O)-C_{1-7}алкил$, $-C_{1-7}алкил-SO_2(C_{1-7}алкил)$ или 4-10-членный гетероцикл;
- R_{11} представляет собой C_{1-7} алкил, C_{3-7} циклоалкил, галоген- C_{1-7} алкил, циано- C_{1-7} алкил, C_{1-7} алкокси- C_{1-7} алкил, $-NR_{12}R_{13}$, 3-6-членный карбоцикл, который необязательно замещен 1-2 галогеновыми заместителями, или 4-6-членный гетероцикл, который необязательно замещен 1-2 заместителями, выбранными из галогена или C_{1-7} алкила;
- R_{12} и R_{13} представляют собой C_{1-7} алкил;
- R_{18} и R_{19} независимо представляют собой водород или C_{1-7} алкил;
- D отсутствует;
- при этом гетероциклильная группа в каждом случае имеет 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или его фармацевтически приемлемая соль.
22. Соединение по п.21, где
- R_1 представляет собой водород, C_{1-7} алкил, галоген, галоген- C_{1-7} алкил или галоген- C_{1-7} алкокси;
- R_2 и R_5 представляют собой водород;
- R_3 представляет собой $-D-C(O)-NR_6R_7$, $-C(O)R_8$, $-SO_2R_{11}$ или $-C(S)NR_{18}R_{19}$, или оксетанил, необязательно замещенный гидроксизаместителем;
- R_4 представляет собой водород, C_{1-7} алкил или галоген;
- R_6 представляет собой C_{1-7} алкил;
- R_7 представляет собой водород или C_{1-7} алкил;
- R_8 представляет собой C_{1-7} алкил, C_{2-7} алкенил, C_{3-7} циклоалкил, галоген- C_{1-7} алкил, C_{1-7} алкилкарбонил, C_{1-7} алкоксикарбонил, C_{1-7} алкокси- C_{1-7} алкил, $-C_{1-7}алкил-O-C(O)-C_{1-7}алкил$, $-C_{1-7}алкил-SO_2(C_{1-7}алкил)$, азетидинил, морфолинил, фуранил или пирролидинил;
- R_{11} представляет собой C_{1-7} алкил, C_{3-7} циклоалкил, галоген- C_{1-7} алкил, циано- C_{1-7} алкил, C_{1-7} алкокси- C_{1-7} алкил, $-NR_{12}R_{13}$, пирролидинил, фенил, необязательно замещенный галогеновым заместителем, оксетанил или пиразолил, необязательно замещенный C_{1-7} алкильным заместителем;
- R_{12} и R_{13} представляют собой C_{1-7} алкил;
- R_{18} и R_{19} независимо представляют собой водород или C_{1-7} алкил;
- R_{24} представляет собой водород или C_{1-7} алкил;
- D отсутствует;
- или его фармацевтически приемлемая соль.
23. Соединение по п.22, в котором

- R₁ представляет собой водород, C₁₋₇алкил, галоген, галоген-C₁₋₇алкил или галоген-C₁₋₇алкокси;
 R₂, R₅ и R₇ представляют собой водород;
 R₃ представляет собой -D-C(O)-NR₆R₇, -C(O)R₈ или -SO₂R₁₁;
 R₄ представляет собой водород или C₁₋₇алкил;
 R₆ представляет собой C₁₋₇алкил;
 R₈ представляет собой C₁₋₇алкил, C₃₋₇циклоалкил, галоген-C₁₋₇алкил, C₁₋₇алкилкарбонил, -C₁₋₇алкил-
 O-C(O)-C₁₋₇алкил, -C₁₋₇алкил-SO₂(C₁₋₇алкил), морфолинил или пирролидинил;
 R₁₁ представляет собой C₁₋₇алкил, C₃₋₇циклоалкил, циано-C₁₋₇алкил, C₁₋₇алкокси-C₁₋₇алкил, -NR₁₂R₁₃,
 оксетанил или пиразолил, необязательно замещенный C₁₋₇алкильным заместителем;
 R₁₂ и R₁₃ представляют собой C₁₋₇алкил;
 R₂₄ представляет собой водород или C₁₋₇алкил;
 D отсутствует;
 или его фармацевтически приемлемая соль.
24. Соединение по п.23, в котором
 R₁ представляет собой водород, галоген, галоген-C₁₋₇алкил или галоген-C₁₋₇алкокси;
 R₂, R₄, R₅ и R₇ представляют собой водород;
 R₃ представляет собой -D-C(O)-NR₆R₇, -C(O)R₈ или -SO₂R₁₁;
 R₆, R₁₂ и R₁₃ представляют собой C₁₋₇алкил;
 R₈ представляет собой C₁₋₇алкил или галоген-C₁₋₇алкил;
 R₁₁ представляет собой C₁₋₇алкил, C₃₋₇циклоалкил, C₁₋₇алкокси-C₁₋₇алкил, -NR₁₂R₁₃ или оксетанил;
 R₂₄ представляет собой водород;
 D отсутствует;
 или его фармацевтически приемлемая соль.
25. Соединение по п.15, в котором
 R₁, R₂, R₄, R₅ и R₂₄ представляют собой водород;
 R₃ представляет собой водород, -D-C(O)-NR₆R₇, -C(O)R₈, -SO₂R₁₁, -D-NR₉R₁₀, -S(O)(NR₁₄)(R₂₂), 4-6-
 членный гетероцикл, который необязательно замещен 1-2 оксозаместителями, или 4-6-членный гете-
 роцикл-C₁₋₇алкил, необязательно замещенный 1-2 оксозаместителями;
 R₆, R₁₁ и R₂₂ представляют собой C₁₋₇алкил;
 R₇ представляет собой водород или C₁₋₇алкил;
 R₈ представляет собой C₁₋₇алкил, C₁₋₇алкокси или 4-6-членный гетероцикл;
 R₉ представляет собой -SO₂(C₁₋₇алкил);
 R₁₀ представляет собой водород, C₁₋₇алкил или C₃₋₇циклоалкил;
 R₁₄ представляет собой водород или -SO₂R₂₁;
 R₂₁ представляет собой 3-6-членный карбоцикл, необязательно замещенный 1-2 C₁₋₇алкилами;
 D отсутствует или представляет собой C₁₋₇алкил;
 при этом гетероциклическая группа в каждом случае имеет 1-3 гетероатома, независимо выбранных
 из N, O и S;
 или его фармацевтически приемлемая соль.
26. Соединение по п.25, в котором
 R₁, R₂, R₄, R₅ и R₂₄ представляют собой водород;
 R₃ представляет собой -D-C(O)-NR₆R₇, -C(O)R₈, -SO₂R₁₁, -D-NR₉R₁₀, -S(O)(NR₁₄)(R₂₂), 1,1-диокси-
 доизотиазолидинил или 1,1-диоксидоизотиазолидинил-C₁₋₇алкил;
 R₆, R₁₁ и R₂₂ представляют собой C₁₋₇алкил;
 R₇ представляет собой C₁₋₇алкил;
 R₈ представляет собой C₁₋₇алкил или азетидинил;
 R₉ представляет собой -SO₂(C₁₋₇алкил);
 R₁₀ представляет собой водород, C₁₋₇алкил или C₃₋₇циклоалкил;
 R₁₄ представляет собой -SO₂R₂₁;
 R₂₁ представляет собой фенил, необязательно замещенный C₁₋₇алкильным заместителем;
 D отсутствует или представляет собой C₁₋₇алкил;
 или его фармацевтически приемлемая соль.
27. Соединение по п.1, которое представляет собой
 метил-(E)-3-(4-(((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)фенил)акрилат (со-
 единение 2);
 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-(((4-(пирролидин-1-илсульфонил)бензил)окси)-4Н-пиран-4-он (соеди-
 нение 5);
 4-(((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)-N-метилбензолсульфонамид (со-
 единение 8);
 4-(((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)-N,N-диметилбензолсульфонамид
 (соединение 10);
 4-(((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)-N-(2-метоксиэтил)бензолсульфо-

намид (соединение 11);

N-(2-гидроксиэтил)-4-(((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)-N-метилбензолсульфонамид (соединение 12);

N-(2-гидроксиэтил)-4-(((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)бензолсульфонамид (соединение 15);

N-этил-N-(2-гидроксиэтил)-4-(((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)бензолсульфонамид (соединение 21);

5-((4-((дифторметил)сульфонил)бензил)окси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 22);

N-(2-цианоэтил)-4-(((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)-N-метилбензолсульфонамид (соединение 23);

2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(оксетан-3-илсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (соединение 36);

5-((4-(метилсульфонил)бензил)окси)-2-((5-(трифторметокси)изоиндолин-2-ил)метил)-4Н-пиран-4-он (соединение 37);

2-((3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)метил)-5-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензил)окси)-4Н-пиран-4-он (соединение 44);

2-изоиндолин-2-илметил)-5-((4-(проп-1-ен-2-ил)бензил)окси)-4Н-пиран-4-он (соединение 47);

5-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензил)окси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 49);

5-(циклогексилметокси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 65);

5-((1-(оксетан-3-илсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-2-((5-(трифторметил)изоиндолин-2-ил)метил)-4Н-пиран-4-он (соединение 69а);

N-((4-(((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)фенил)сульфонил)-N-метилацетамид (соединение 70);

5-((4-(циклобутансульфонимидоил)бензил)окси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 71);

5-((4-(циклопропилсульфонил)бензил)окси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 72);

5-((4-(изобутилсульфонил)бензил)окси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 73);

5-((4-(S-метилсульфинимидоил)бензил)окси)-2-((5-(трифторметил)изоиндолин-2-ил)метил)-4Н-пиран-4-он (соединение 74);

4-({[6-(1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил]окси}метил)-N-[диметил (оксидо)-λ⁶-сульфанилиден]бензамид (соединение 83);

N-[диметил(оксидо)-λ⁶-сульфанилиден]-4-[[{6-[(5-фтор-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]-4-оксо-4Н-пиран-3-ил}окси]метил]бензамид (соединение 84);

5-((4-(S-метилсульфонимидоил)бензил)окси)-2-((5-(трифторметил)изоиндолин-2-ил)метил)-4Н-пиран-4-он (соединение 89);

5-((4-(S-метилсульфонимидоил)бензил)окси)-2-((5-(трифторметокси)изоиндолин-2-ил)метил)-4Н-пиран-4-он (соединение 90);

2-(1-(изоиндолин-2-ил)этил)-5-((4-(S-метилсульфонимидоил)бензил)окси)-4Н-пиран-4-он (соединение 91);

5-((4-(N,S-диметилсульфонимидоил)бензил)окси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 92);

N-{{[4-({[6-(1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил]окси}метил)фенил](метил)-λ⁴-сульфанилиден}-4-метилбензолсульфонамид (соединение 93);

5-((4-(азетидин-1-карбонил)-2-фторбензил)окси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 95);

2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((4-(пропан-2-илсульфонимидоил)бензил)окси)-4Н-пиран-4-он (соединение 103);

5-((5-фтор-1-(метилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)метокси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 104);

2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((4-(оксазол-2-ил)бензил)окси)-4Н-пиран-4-он (соединение 109);

5-((4-(1-гидроксициклобутил)бензил)окси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 111);

N-(4-(((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)бензил)метансульфонамид (соединение 113);

5-((4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)бензил)окси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 114);

2-((5-фторизоиндолин-2-ил)метил)-5-((4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)бензил)окси)-4Н-пиран-4-он (соединение 115);

5-((4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)бензил)окси)-2-((5-(трифторметил)изоиндолин-2-ил)метил)-4Н-пиран-4-он (соединение 116);

2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((4-(пирролидин-1-карбонил)бензил)окси)-4Н-пиран-4-он (соединение 122);

5-((4-(азетидин-1-карбонил)бензил)окси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 129);

2-((5-бромизоиндолин-2-ил)метил)-5-((4-(пирролидин-1-карбонил)бензил)окси)-4Н-пиран-4-он (соединение 130);

N-(трет-бутил)-4-(((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)бензамид (соединение 131);

4-(((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)-N,N-диизопропилбензамид (соединение 134);

4-(((6-((5-хлоризоиндолин-2-ил)метил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)-N,N-диметилбензамид (соединение 137);

4-(((6-((5-метоксиизоиндолин-2-ил)метил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)-N,N-диметилбензамид (соединение 138);

N,N-диметил-4-(((4-оксо-6-((5-(трифторметил)изоиндолин-2-ил)метил)-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)бензамид (соединение 139);

(E)-3-(4-(((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)фенил)-N,N-диметилакриламид (соединение 146);

5-((4-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)бензил)окси)-2-((5-метоксиизоиндолин-2-ил)метил)-4Н-пиран-4-он (соединение 162);

3,5-дифтор-4-(((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)-N,N-диметилбензамид (соединение 172);

N-(4-(((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)циклогексил)метил)метансульфонамид (соединение 173);

5-((4-((1,1-диоксидоизотиазолидин-2-ил)метил)циклогексил)метокси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 176);

5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-2-((5-(трифторметил)изоиндолин-2-ил)метил)-4Н-пиран-4-он (соединение 184);

2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (соединение 185);

2-((5-фторизоиндолин-2-ил)метил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (соединение 186);

5-((1-(циклопропилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 187);

5-((1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 188);

5-((1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-2-((5-фторизоиндолин-2-ил)метил)-4Н-пиран-4-он (соединение 189);

5-((1-(циклопропилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-2-((5-фторизоиндолин-2-ил)метил)-4Н-пиран-4-он (соединение 190);

5-((1-(этилсульфонил)-4-метилпиперидин-4-ил)метокси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 192);

2-(1-изоиндолин-2-ил)этил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (соединение 195);

2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((тетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (соединение 196);

5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-2-((5-(трифторметокси)изоиндолин-2-ил)метил)-4Н-пиран-4-он (соединение 205);

2-((5-метилизоиндолин-2-ил)метил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (соединение 211);

2-(изоиндолин-2-илметил)-5-(3-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)пропокси)-4Н-пиран-4-он (соединение 213);

2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(пирролидин-1-карбонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (соединение 215);

5-(((1г,4г)-4-(1,1-диоксидоизотиазолидин-2-ил)циклогексил)метокси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 216);

4-(((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)-N,N-диметилциклогексан-1-карбоксамид (соединение 217);

N-циклопропил-N-(4-(((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)циклогексил)метансульфонамид (соединение 219);

- 5-((1-бутирилпиперидин-4-ил)метокси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 221);
 5-((1-(2,2-дифторпропаноил)пиперидин-4-ил)метокси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 222);
 2-((5-фторизоиндолин-2-ил)метил)-5-((1-пропионилпиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (соединение 224);
 4-(((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)-N,N-диметилпиперидин-1-сульфонамид (соединение 225);
 5-((1-(циклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)метокси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 226);
 4-(((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)-N-изопропилпиперидин-1-карбоксамид (соединение 229);
 4-(((6-(5-фторизоиндолин-2-ил)метил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)-N,N-диметилпиперидин-1-сульфонамид (соединение 230);
 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(морфолин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (соединение 232);
 5-((4-(азетидин-1-карбонил)циклогексил)метокси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 234);
 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(2-(метилсульфонил)ацетил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (соединение 238);
 5-(((1г,4г)-4-ацетилциклогексил)метокси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 244);
 5-((1-пропионилпиперидин-4-ил)метокси)-2-((5-(трифторметил)изоиндолин-2-ил)метил)-4Н-пиран-4-он (соединение 244а);
 2-((5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4-оксо-4Н-пиран-2-ил)метил)изоиндолин-5-карбонитрил (соединение 245а);
 1-4-(((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-4-метилпентан-1,2-дион (соединение 249);
 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-пивалоилпиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (соединение 251);
 2-((4-(((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)сульфонил)ацетонитрил (соединение 254);
 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (соединение 255);
 2-4-(((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтилацетат (соединение 257);
 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-пропионилпиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (соединение 261);
 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-((2-метоксиэтил)сульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (соединение 262);
 5-((1-(изобутилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 271);
 5-((1-изобутирилпиперидин-4-ил)метокси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 272);
 4-((6-((5-бромизоиндолин-2-ил)метил)-4-оксо-4Н-пиран-3-илокси)метил)бензонитрил (соединение 278);
 5-((4-(S-метилсульфонимидоил)бензил)окси)-2-((5-(трифторметил)изоиндолин-2-ил)метил)-4Н-пиран-4-он (соединение 285);
 5-((4-(R-метилсульфонимидоил)бензил)окси)-2-((5-(трифторметил)изоиндолин-2-ил)метил)-4Н-пиран-4-он (соединение 286);
 и их таутомеры и фармацевтически приемлемые соли.
 28. Соединение по п.27, которое представляет собой
 N-этил-N-(2-гидроксиэтил)-4-(((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)бензолсульфонамид (соединение 21);
 5-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)бензил)окси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 49);
 4-({[6-(1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил]окси}метил)-N-[диметил(оксидо)-λ⁶-сульфанилиден]бензамид (соединение 83);
 5-((4-(S-метилсульфонимидоил)бензил)окси)-2-((5-(трифторметокси)изоиндолин-2-ил)метил)-4Н-пиран-4-он (соединение 90);
 2-(1-(изоиндолин-2-ил)этил)-5-((4-(S-метилсульфонимидоил)бензил)окси)-4Н-пиран-4-он (соединение 91);
 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((4-(пирролидин-1-карбонил)бензил)окси)-4Н-пиран-4-он (соединение

122);

5-((4-((1,1-диоксидоизотиазолидин-2-ил)метил)циклогексил)метокси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 176);

5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-2-((5-(трифторметил)изоиндолин-2-ил)метил)-4Н-пиран-4-он (соединение 184);

2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (соединение 185);

5-((1-(циклопропилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 187);

5-((1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 188);

5-((1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-2-((5-фторизоиндолин-2-ил)метил)-4Н-пиран-4-он (соединение 189);

2-(1-изоиндолин-2-ил)этил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (соединение 195);

2-(изоиндолин-2-илметил)-5-(3-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)пропокси)-4Н-пиран-4-он (соединение 213);

5-(((1γ,4γ)-4-(1,1-диоксидоизотиазолидин-2-ил)циклогексил)метокси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 216);

4-(((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)-N,N-диметилциклогексан-1-карбоксамид (соединение 217);

4-(((6-(изоиндолин-2-илметил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)метил)-N,N-диметилпиперидин-1-сульфонамид (соединение 225);

5-(((1γ,4γ)-4-ацетилциклогексил)метокси)-2-(изоиндолин-2-илметил)-4Н-пиран-4-он (соединение 244);

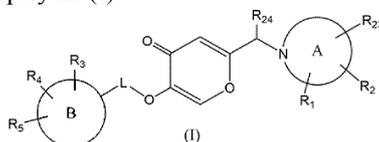
5-((1-пропионилпиперидин-4-ил)метокси)-2-((5-(трифторметил)изоиндолин-2-ил)метил)-4Н-пиран-4-он (соединение 244а);

2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-пропионилпиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (соединение 261);

4-(((6-((5-бромизоиндолин-2-ил)метил)-4-оксо-4Н-пиран-3-илокси)метил)бензонитрил (соединение 278);

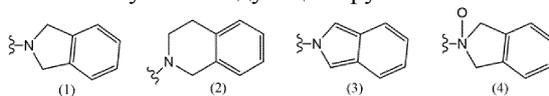
и их таутомеры и фармацевтически приемлемые соли.

29. Применение соединения формулы (I)



где кольцо В представляет собой 4-10-членное моноциклическое или бициклическое кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S,

кольцо А представляет собой любую из следующих групп:



L отсутствует, представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, или в случае, когда кольцо А представляет собой (1), L также может быть $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-$;

R_1 представляет собой водород, C_{1-7} алкил, C_{1-7} алкокси, галоген, циано, нитро, галоген- C_{1-7} алкил, галоген- C_{1-7} алкокси или C_{1-7} алкилтио;

R_2 представляет собой водород, C_{1-7} алкил, галоген, гидроксид, галоген- C_{1-7} алкил, нитро, галоген- C_{1-7} алкокси или тиол;

или R_1 и R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированное 1,3-диоксольное кольцо;

R_3 представляет собой водород, галоген, нитро, циано, оксо, C_{1-7} алкил, C_{2-7} алкенил, C_{3-7} циклоалкил, гидроксид- C_{3-7} циклоалкил, C_{1-7} алкокси, гидроксид- C_{1-7} алкил, галоген- C_{1-7} алкил, циано- C_{1-7} алкил, C_{1-7} алкокси- C_{1-7} алкил, C_{1-7} алкилтио, аминокарбонил- C_{2-7} алкенил, галоген- C_{1-7} алкилтио, C_{1-7} алкоксикарбонил- C_{1-7} алкил, C_{1-7} алкоксикарбонил- C_{2-7} алкенил, $=\text{NSO}_2\text{R}_{20}$, $-\text{S}(\text{O})-\text{C}_{1-7}$ алкил, $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}_{14})(\text{R}_{22})$, $-\text{S}(\text{NR}_{15})(\text{C}_{1-7}$ алкил), $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_{18}\text{R}_{19}$, $-\text{D}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_6\text{R}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{D}-\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{SO}_2\text{R}_{11}$, необязательно замещенный 3-10-членный карбоцикл, необязательно замещенный 3-10-членный карбоцикл- C_{1-7} алкил, необязательно замещенный 4-10-членный гетероцикл или необязательно замещенный 4-10-членный гетероцикл- C_{1-7} алкил;

R_4 представляет собой водород, галоген, гидроксид, C_{1-7} алкил, галоген- C_{1-7} алкил или оксо;

R_5 представляет собой водород, галоген или C_{1-7} алкил;

R₆ представляет собой водород, C₁₋₇-алкил, C₂₋₇-алкенил, C₃₋₇-циклоалкил, гидрокси-C₁₋₇-алкил, циано-C₁₋₇-алкил, -C₁₋₇-алкил-O-C(O)C₁₋₇-алкил или необязательно замещенный 4-10-членный гетероциклил;

R₈ представляет собой водород, C₁₋₇-алкил, C₂₋₇-алкенил, C₃₋₇-циклоалкил, C₁₋₇-алкокси, галоген-C₁₋₇-алкил, C₁₋₇-алкокси-C₁₋₇-алкил, C₁₋₇-алкилкарбонил, C₁₋₇-алкоксикарбонил, -C₁₋₇-алкил-O-C(O)-C₁₋₇-алкил, -C₁₋₇-алкил-SO₂(C₁₋₇-алкил), -N=S(O)(C₁₋₇-алкил)(C₁₋₇-алкил) или необязательно замещенный 4-10-членный гетероциклил;

R₉ представляет собой водород, C₁₋₇-алкил, C₃₋₇-циклоалкил, C₁₋₇-алкилкарбонил, -SO₂(C₁₋₇-алкил) или -SO₂(C₃₋₇-циклоалкил);

R₁₁ представляет собой C₁₋₇-алкил, C₂₋₇-алкенил, C₃₋₇-циклоалкил, галоген-C₁₋₇-алкил, циано-C₁₋₇-алкил, C₁₋₇-алкокси-C₁₋₇-алкил, -NR₁₂R₁₃, необязательно замещенный 3-10-членный карбоциклил или необязательно замещенный 4-10-членный гетероциклил;

R₁₂ представляет собой водород, C₁₋₇-алкил, гидрокси-C₁₋₇-алкил, циано-C₁₋₇-алкил, C₁₋₇-алкокси, C₁₋₇-алкокси-C₁₋₇-алкил или C₁₋₇-алкилкарбонил;

R₇, R₁₀, R₁₃, R₁₈ и R₁₉ независимо представляют собой водород, C₁₋₇-алкил или C₃₋₇-циклоалкил;

R₁₄ представляет собой водород, C₁₋₇-алкил, C₁₋₇-алкилкарбонил или -SO₂R₂₁;

R₁₅ представляет собой водород, C₁₋₇-алкил, C₃₋₇-циклоалкил, C₁₋₇-алкилкарбонил, -SO₂R₁₇;

R₁₇ представляет собой C₁₋₇-алкил или необязательно замещенный 3-10-членный карбоциклил;

R₂₀ и R₂₁ независимо представляют собой C₁₋₇-алкил, C₃₋₇-циклоалкил или необязательно замещенный 3-10-членный карбоциклил;

R₂₂ представляет собой C₁₋₇-алкил или C₃₋₇-циклоалкил;

R₂₃ представляет собой водород или оксо;

R₂₄ представляет собой водород или C₁₋₇-алкил;

D отсутствует, представляет собой C₁₋₇-алкил или C₂₋₇-алкенил;

при этом необязательное замещение в каждом случае выбрано из 1-3 заместителей, независимо выбранных из C₁₋₇-алкила, галогена, гидрокси, C₁₋₇-алкокси, C₁₋₇-алкокси-C₁₋₇-алкила, C₁₋₇-алкоксикарбонила или оксо; и

при этом гетероциклильная группа в каждом случае имеет 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

или его таутомер, или его фармацевтически приемлемая соль,

для получения лекарственного средства для лечения заболеваний, зависимых от стероидного рецептора.

30. Применение по п.29, где зависимым от стероидного рецептора заболеванием является рак.

31. Применение по п.30, где рак представляет собой рак предстательной железы.

32. Применение по п.31, где рак предстательной железы представляет собой кастрационно-резистентный рак предстательной железы (CRPC).

33. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.1 вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

34. Фармацевтическая комбинация, содержащая соединение по п.1 и по меньшей мере один дополнительный активный ингредиент, выбранный из группы, включающей

глюкокортикоиды;

минералокортикоиды;

нестероидные антагонисты андрогенного рецептора;

ингибиторы стероидогенеза;

химиотерапевтические агенты;

антиэстрогены;

эпигенетические модуляторы;

ингибиторы mTOR, включая эверолимус;

ингибиторы АКТ, включая AZ5363;

радиофармацевтические препараты, включая альфарадин;

аналоги GnRH/LHRH, включая лейпрорелин;

ингибиторы PI3K и

ингибиторы CDK4/6;

для одновременного, раздельного или последовательного введения.

