

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202290847** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.06.20

(22) Дата подачи заявки
2020.09.24

(51) Int. Cl. **C07D 413/04** (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)

**(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 2-ИЗОИНДОЛ-1,3,4-ОКСАДИАЗОЛА, ПРИМЕНИМЫЕ В КАЧЕСТВЕ
ИНГИБИТОРОВ HDAC6**

(31) **2019-177815**

(32) **2019.09.27**

(33) **JP**

(86) **PCT/JP2020/037386**

(87) **WO 2021/060567 2021.04.01**

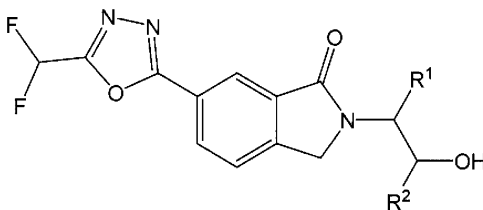
(71) Заявитель:
**ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ
КОМПАНИ ЛИМИТЕД (JP)**

(72) Изобретатель:

**Ито Масахиро, Сугияма Хидеюки,
Ямамото Такеси, Какегава Кейко, Ли
Цзиньсин, Ван Цзюньсы, Касахара
Такахито, Йосикава Масато (JP)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к гетероциклическому соединению, оказывающему ингибирующее воздействие на HDAC6, которое эффективно для лечения следующих: заболевания центральной нервной системы, включая нейродегенеративные заболевания и т.п., и лекарственному средству, содержащему соединение. Настоящее изобретение относится к соединению, описываемому формулой (I)



где каждый символ является таким, как определено в описании, или его соли.

202290847

A1

A1

202290847

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-573516EA/025

ПРОИЗВОДНЫЕ 2-ИЗОИНДОЛ-1,3,4-ОКСАДИАЗОЛА, ПРИМЕНИМЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ HDAC6

Область техники, к которой относится изобретение

[0001]

Настоящее изобретение относится к гетероциклическому соединению, обладающему ингибирующей активностью по отношению к гистондеацетилазе (ниже в настоящем изобретении иногда обозначаемому, как "HDAC"), предпочтительно ингибирующей активностью по отношению к HDAC класса II, более предпочтительно ингибирующей активностью по отношению к HDAC6, которое может быть применимо для лечения заболеваний центральной нервной системы, включая нейродегенеративные заболевания (болезнь Альцгеймера, прогрессирующий супрануклеарный паралич и т. п.) и т. п., лекарственному средству, содержащему соединение и т. п.

[0002]

Уровень техники

Известно, что аксон нерва играет важную роль в переносе фактора питания, нейротрансмиттере, органелле и т. п. в нервной клетке и нарушение функции аксона, дегенерация аксона и внутриклеточное накопление связывающего аксон белка тау наблюдаются при разных нейродегенеративных заболеваниях (непатентный документ 1 и непатентный документ 2). Заболевания, характеризующиеся внутриклеточным накоплением тау, совместно называют патологическими, как таупатия, они включают болезнь Альцгеймера, прогрессирующий супрануклеарный паралич и т. п. (непатентный документ 3). HDAC6 является ферментом, который играет роль в деацетилировании компонента аксона, тубулина (непатентный документ 4), и известно, что микротрубочки, содержащие ацетилированный тубулин, вносят вклад в стабильность (непатентный документ 5). Кроме того, сообщают, что тубастатин А, обладающий ингибирующей активностью по отношению к HDAC6, увеличивает ацетилирование тубулина в модели таупатии на мышях и обладает терапевтической эффективностью (непатентный документ 6). Поэтому в указанных выше сообщениях отмечено, что ингибитор HDAC6 может быть терапевтическим лекарственным средством для болезни Альцгеймера и прогрессирующего супрануклеарного паралича путем стабилизации аксона.

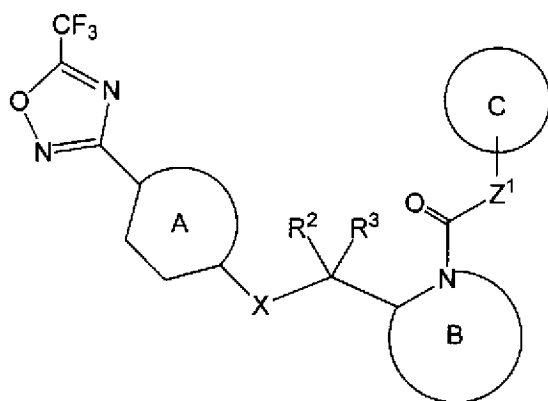
[0003]

В качестве гетероциклических соединений, например, известны следующие соединения.

[0004]

(1) В патентном документе 1 раскрыто соединение, описываемое следующей формулой:

[0005]



[0006]

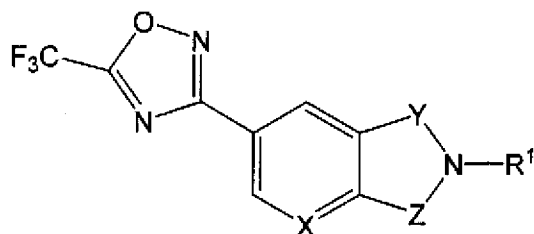
где каждый символ является таким, как определено в этом документе,

которое является ингибитором HDAC и эффективно для лечения следующих: аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания, метаболические/костно-суставные дегенеративные заболевания, нейродегенеративные заболевания/заболевания центральной нервной системы (например, шизофрения, болезнь Альцгеймера (слабоумие типа Альцгеймера), болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, синдром Рубинштейна-Тейби, мышечная дистрофия, синдром Ретта, болезнь Шарко-Мари-Тута, депрессия), неопластические заболевания и т. п.

[0007]

(2) В патентном документе 2 раскрыто соединение, описывающееся следующей формулой:

[0008]



[0009]

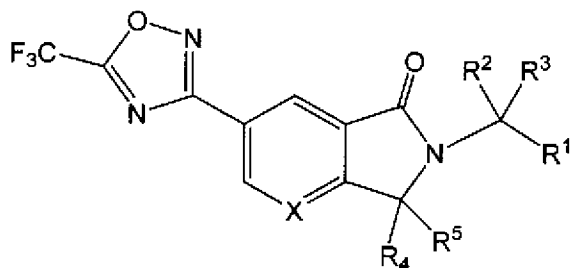
где каждый символ является таким, как определено в этом документе,

которое является ингибитором HDAC и эффективно для лечения следующих: аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания, метаболические/костно-суставные дегенеративные заболевания, нейродегенеративные заболевания/заболевания центральной нервной системы (например, шизофрения, болезнь Альцгеймера (слабоумие типа Альцгеймера), болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, синдром Рубинштейна-Тейби, мышечная дистрофия, синдром Ретта, болезнь Шарко-Мари-Тута, депрессия), неопластические заболевания и т. п.

[0010]

(3) В патентном документе 3 раскрыто соединение, описывающееся следующей формулой:

[0011]



[0012]

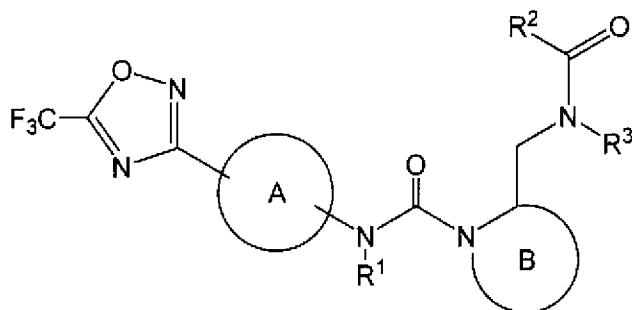
где каждый символ является таким, как определено в этом документе,

которое является ингибитором HDAC и эффективно для лечения следующих: аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания, метаболические/костно-суставные дегенеративные заболевания, нейродегенеративные заболевания/заболевания центральной нервной системы (например, шизофрения, болезнь Альцгеймера (слабоумие типа Альцгеймера), болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, синдром Рубинштейна-Тейби, мышечная дистрофия, синдром Ретта, болезнь Шарко-Мари-Тута, депрессия), неопластические заболевания и т. п.

[0013]

(4) В патентном документе 4 раскрыто соединение, описываемое следующей формулой:

[0014]



[0015]

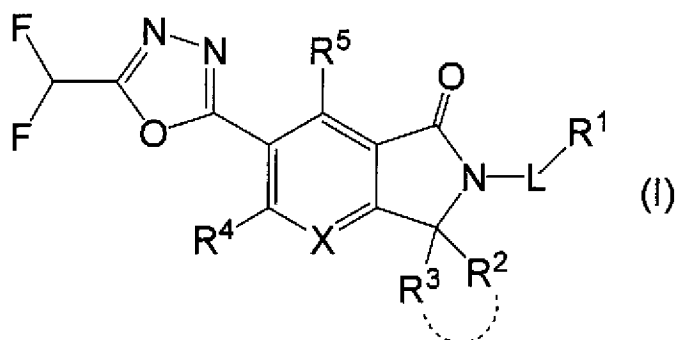
где каждый символ является таким, как определено в этом документе,

которое является ингибитором HDAC и эффективно для лечения следующих: аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания, метаболические/костно-суставные дегенеративные заболевания, нейродегенеративные заболевания/заболевания центральной нервной системы (например, шизофрения, болезнь Альцгеймера (слабоумие типа Альцгеймера), болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, синдром Рубинштейна-Тейби, мышечная дистрофия, синдром Ретта, болезнь Шарко-Мари-Тута, депрессия), неопластические заболевания и т. п.

[0016]

(5) В патентном документе 5 раскрыто соединение, описываемое следующей формулой:

[0017]



[0018]

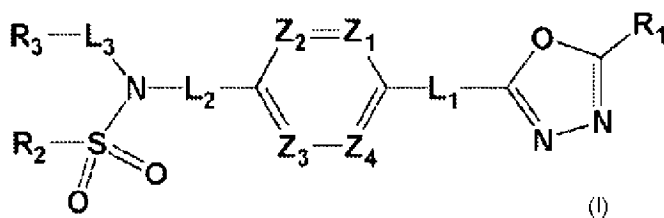
где каждый символ является таким, как определено в этом документе,

которое является ингибитором HDAC и эффективно для лечения следующих: аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания, метаболические/костно-суставные дегенеративные заболевания, нейродегенеративные заболевания/заболевания центральной нервной системы (например, шизофрения, болезнь Альцгеймера (слабоумие типа Альцгеймера), болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, синдром Рубинштейна-Тейби, мышечная дистрофия, синдром Ретта, болезнь Шарко-Мари-Тута, депрессия), неопластические заболевания и т. п.

[0019]

(6) В патентном документе 6 раскрыто соединение, описываемое следующей формулой:

[0020]



[0021]

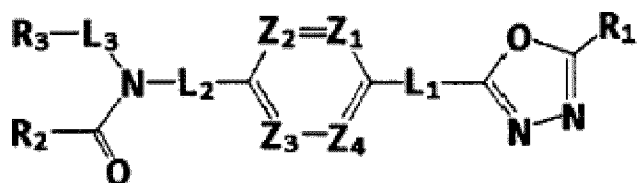
где каждый символ является таким, как определено в этом документе,

которое является ингибитором HDAC6 и эффективно для лечения следующих: опосредуемые с помощью HDAC6 заболевания (например, инфекции, опухоль, эндокринные/связанные с питанием/метаболические заболевания, психические нарушения и нарушения поведения, неврологические заболевания, заболевания глаз и прилежащих органов, сердечно-сосудистые заболевания, респираторные заболевания, заболевания пищеварительной системы, заболевания кожи и подкожной ткани, заболевания скелетно-мышечной системы и соединительной ткани или врожденные пороки развития, деформации и хромосомные аномалии).

[0022]

(7) В патентном документе 7 раскрыто соединение, описываемое следующей формулой:

[0023]



[0024]

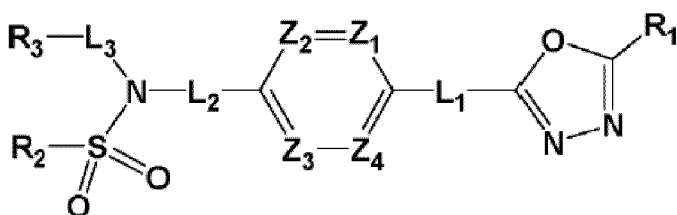
где каждый символ является таким, как определено в этом документе,

которое является ингибитором HDAC6 и эффективно для лечения следующих: опосредуемые с помощью HDAC6 заболевания (например, инфекции, опухоль, эндокринные/связанные с питанием/метаболические заболевания, психические нарушения и нарушения поведения, неврологические заболевания, заболевания глаз и прилежащих органов, сердечно-сосудистые заболевания, респираторные заболевания, заболевания пищеварительной системы, заболевания кожи и подкожной ткани, заболевания скелетномышечной системы и соединительной ткани или врожденные пороки развития, деформации и хромосомные аномалии).

[0025]

(8) В патентном документе 8 раскрыто соединение, описываемое следующей формулой:

[0026]



[0027]

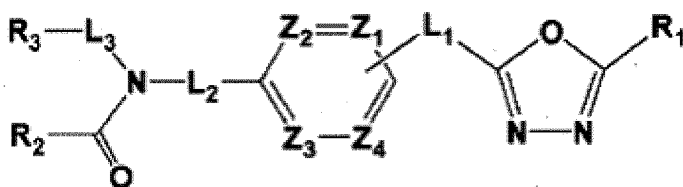
где каждый символ является таким, как определено в этом документе,

которое является ингибитором HDAC6 и эффективно для лечения следующих: опосредуемые с помощью HDAC6 заболевания (например, инфекции, опухоль, эндокринные/связанные с питанием/метаболические заболевания, психические нарушения и нарушения поведения, неврологические заболевания, заболевания глаз и прилежащих органов, сердечно-сосудистые заболевания, респираторные заболевания, заболевания пищеварительной системы, заболевания кожи и подкожной ткани, заболевания скелетномышечной системы и соединительной ткани или врожденные пороки развития, деформации и хромосомные аномалии).

[0028]

(9) В патентном документе 9 раскрыто соединение, описываемое следующей формулой:

[0029]



[0030]

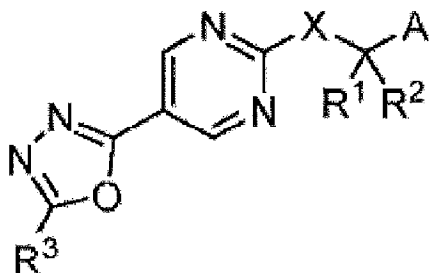
где каждый символ является таким, как определено в этом документе,

которое является ингибитором HDAC6 и эффективно для лечения следующих: опосредуемые с помощью HDAC6 заболевания (например, инфекции, опухоль, эндокринные/связанные с питанием/метаболические заболевания, психические нарушения и нарушения поведения, неврологические заболевания, заболевания глаз и прилежащих органов, сердечно-сосудистые заболевания, респираторные заболевания, заболевания пищеварительной системы, заболевания кожи и подкожной ткани, заболевания скелетномышечной системы и соединительной ткани или врожденные пороки развития, деформации и хромосомные аномалии).

[0031]

(10) В патентном документе 10 раскрыто соединение, описывающееся следующей формулой:

[0032]



[0033]

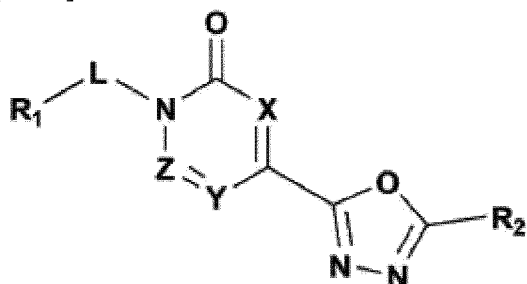
где каждый символ является таким, как определено в этом документе,

которое является ингибитором HDAC и эффективно для лечения следующих: эпилепсия, синдром нарушения внимания, депрессия, состояние тревоги, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона и т. п.

[0034]

(11) В патентном документе 11 раскрыто соединение, описывающееся следующей формулой:

[0035]



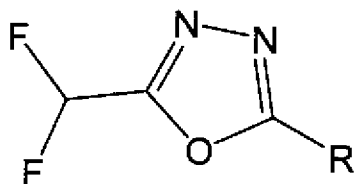
[0036]

где каждый символ является таким, как определено в этом документе,
 которое является ингибитором HDAC и эффективно для лечения следующих:
 инфекционные заболевания, опухоли, эндокринные заболевания, связанные с питанием и
 метаболические заболевания и т. п.

[0037]

(12) В патентном документе 12 раскрыто соединение, описываемое следующей
 формулой:

[0038]



[0039]

где каждый символ является таким, как определено в этом документе,
 которое является ингибитором HDAC и эффективно для лечения следующих:
 аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания, метаболические/костно-
 суставные дегенеративные заболевания, нейродегенеративные заболевания/заболевания
 центральной нервной системы (например, шизофрения, болезнь Альцгеймера (слабоумие
 типа Альцгеймера), болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, синдром Рубинштейна-
 Тейби, мышечная дистрофия, синдром Ретта, болезнь Шарко-Мари-Тута, депрессия),
 неопластические заболевания и т. п.

Перечень документов

Патентный документ

[0040]

Патентный документ 1: WO 2016/031815

Патентный документ 2: WO 2017/014321

Патентный документ 3: WO 2017/014170

Патентный документ 4: WO 2017/033946

Патентный документ 5: WO 2019/027054

Патентный документ 6: WO 2017/018803

Патентный документ 7: WO 2017/018804

Патентный документ 8: WO 2017/018805

Патентный документ 9: WO 2017/023133

Патентный документ 10: WO 2018/165520

Патентный документ 11: WO 2020/022794

Патентный документ 12: WO 2020/158762

Непатентный документ

[0041]

Непатентный документ 1: Front Cell Neurosci. 9, 343, (2015).

Непатентный документ 2: Neuromolecular Med. 2: 89-99, (2002).

Непатентный документ 3: Cold Spring Harb Perspect Med. 2: a006254 (2012).

Непатентный документ 4: Nature. 417: 455-458, (2002).

Непатентный документ 5: Proc Natl Acad Sci U S A. 107: 21238-21239, (2010).

Непатентный документ 6: Alzheimers Res Ther. 6: 12, (2014).

Сущность изобретения

Задачи, решаемые изобретением

[0042]

Настоящее изобретение относится к получению гетероциклического соединения, обладающего ингибирующим воздействием на HDAC, которое эффективно для лечения следующих: заболевания центральной нервной системы, включая нейродегенеративные заболевания (болезнь Альцгеймера, прогрессирующий супрануклеарный паралич и т. п.) и т. п., и лекарственному средству, содержащему соединение.

Способы решения задач

[0043]

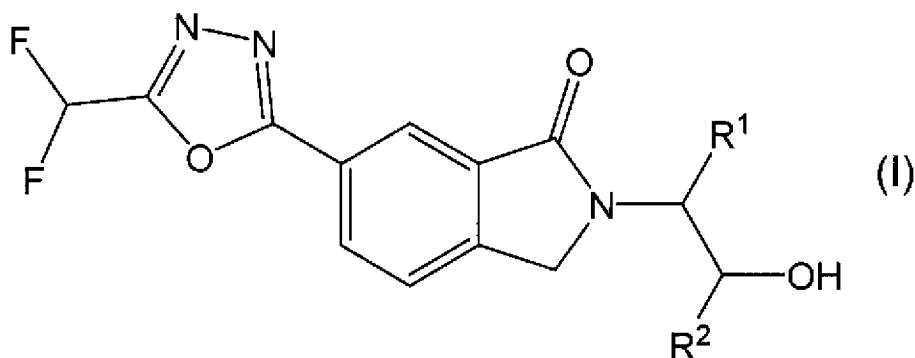
Авторы настоящего изобретения провели обширные исследования для решения указанных выше задач и установили, что соединение, описываемое следующей формулой (I), обладает превосходным ингибирующим воздействием на HDAC и на основании этих данных завершили настоящее изобретение.

Соответственно, настоящее изобретение относится к следующему.

[0044]

[1] Соединение, описываемое формулой (I):

[0045]



[0046]

где

R^1 означает необязательно замещенную циклическую группу и

R^2 означает необязательно замещенную циклическую группу,

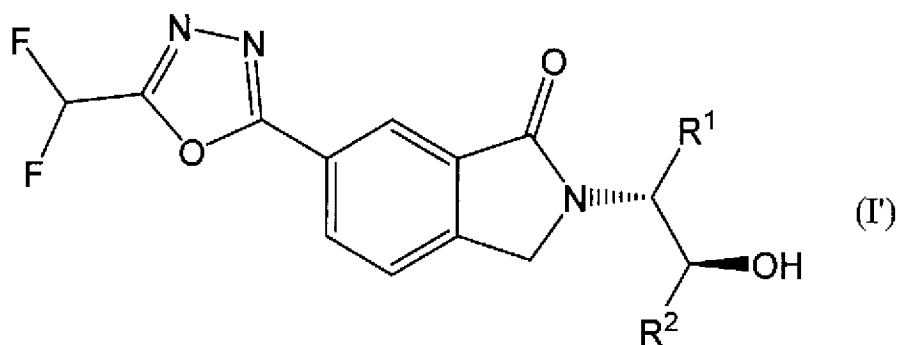
или его соль (ниже в настоящем изобретении иногда называемое, как "соединение (I)").

[0047]

[2] Соединение или соль по указанному выше параграфу [1], которое описывается

формулой (I):

[0048]



[0049]

где каждый символ является таким, как определено в приведенном выше параграфе [1].

[0050]

[3] Соединение или соль по указанному выше параграфу [1], где

R^1 означает

(1) C_{3-10} циклоалкильную группу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов,

(2) C_{6-14} арильную группу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: (i) атом галогена, (ii) цианогруппа и (iii) C_{1-6} алкильная группа, необязательно замещенная с помощью от 1 до 3 атомов галогенов,

(3) 5- или 6-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: (i) атом галогена, (ii) C_{1-6} алкильная группа, необязательно замещенная с помощью от 1 до 3 атомов галогенов, и (iii) C_{1-6} алкоксигруппа, или

(4) 3- - 8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклическую группу, и

R^2 означает

(1) C_{3-10} циклоалкильную группу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов,

(2) C_{6-14} арильную группу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: (i) атом галогена и (ii) C_{1-6} алкильная группа, необязательно замещенная с помощью от 1 до 3 атомов галогенов,

(3) 5- или 6-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: (i) атом галогена, (ii) C_{1-6} алкильная группа, необязательно замещенная с помощью от 1 до 3 атомов галогенов, и (iii) C_{1-6} алкоксигруппа, или

(4) 3- - 8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклическую группу.
[0051]

[4] Соединение или соль по указанному выше параграфу [1], где

R^1 означает

(1) C_{3-10} циклоалкильную группу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов, или

(2) 5- или 6-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: (i) атом галогена, (ii) C_{1-6} алкильная группа, необязательно замещенная с помощью от 1 до 3 атомов галогенов, и (iii) C_{1-6} алкоксигруппа, и

R^2 означает

(1) C_{6-14} арильную группу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: (i) атом галогена и (ii) C_{1-6} алкильная группа, необязательно замещенная с помощью от 1 до 3 атомов галогенов, или

(2) 5- или 6-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: (i) атом галогена, (ii) C_{1-6} алкильная группа, необязательно замещенная с помощью от 1 до 3 атомов галогенов, и (iii) C_{1-6} алкоксигруппа.

[0052]

[5] Соединение или соль по указанному выше параграфу [1], где

R^1 означает

(1) C_{3-10} циклоалкильную группу, или

(2) 6-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов, и

R^2 означает

(1) C_{6-14} арильную группу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов, или

(2) 6-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов.

[0053]

[6] 6-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R,2R)-2-гидрокси-1,2-ди(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он или его соль.

[7] 6-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R,2R)-2-(5-фторпиридин-2-ил)-2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он или его соль.

[8] 2-[(1R,2R)-1,2-Бис(5-фторпиридин-2-ил)-2-гидроксиэтил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он или его соль.

[0054]

[9] Лекарственное средство, содержащее соединение или соль по указанному выше

параграфу [1].

[10] Лекарственное средство по указанному выше параграфу [9], которое является ингибитором гистондеацетилазы 6.

[11] Лекарственное средство по указанному выше параграфу [9], которое является средством для профилактики или лечения болезни Альцгеймера или прогрессирующего супрануклеарного паралича.

[0055]

[12] Соединение или соль по указанному выше параграфу [1] для применения для профилактики или лечения болезни Альцгеймера или прогрессирующего супрануклеарного паралича.

[13] Способ ингибирования гистондеацетилазы 6 у млекопитающего, который включает введение эффективного количества соединения или соли по указанному выше параграфу [1] млекопитающему.

[14] Способ профилактики или лечения болезни Альцгеймера или прогрессирующего супрануклеарного паралича у млекопитающего, который включает введение эффективного количества соединения или соли по указанному выше параграфу [1] млекопитающему.

[15] Применение соединения или соли по указанному выше параграфу [1] для получения средства для профилактики или лечения болезни Альцгеймера или прогрессирующего супрануклеарного паралича.

Эффект изобретения

[0056]

Соединение (I) обладает ингибирующей активностью по отношению к HDAC6 и может быть применимо для лечения заболеваний центральной нервной системы, включая нейродегенеративные заболевания (болезнь Альцгеймера, прогрессирующий супрануклеарный паралич и т. п.) и т. п.

Краткое описание чертежей

[0057]

[Фиг. 1]

На фиг. 1 приведена зависимость, показывающая увеличение содержания ацетилированного тубулина в головном мозге мыши с помощью соединения примера 1. По вертикальной оси отложена относительная степень ацетилирования тубулина и по горизонтальной оси отложена доза (мг/кг).

[Фиг. 2]

На фиг. 2 приведена зависимость, показывающая увеличение содержания ацетилированного тубулина в головном мозге мыши с помощью соединения примера 3. По вертикальной оси отложена относительная степень ацетилирования тубулина и по горизонтальной оси отложена доза (мг/кг).

[Фиг. 3]

На фиг. 3 приведена зависимость, показывающая увеличение содержания

ацетилированного тубулина в головном мозге мыши с помощью соединения примера 5. По вертикальной оси отложена относительная степень ацетилирования тубулина и по горизонтальной оси отложена доза (мг/кг).

[Фиг. 4]

На фиг. 4 приведена зависимость, показывающая влияние на улучшение познавательной способности мышей с помощью соединения примера 1. По вертикальной оси отложена относительная длительность времени различения новизны (%) и по горизонтальной оси отложена доза (мг/кг).

[Фиг. 5]

На фиг. 5 приведена зависимость, показывающая влияние на улучшение познавательной способности мышей с помощью соединения примера 3. По вертикальной оси отложена относительная длительность времени различения новизны (%) и по горизонтальной оси отложена доза (мг/кг).

[0058]

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение описано подробно.

Ниже приведено определение каждого символа, использующегося в формуле (I).

[0059]

R^1 и R^2 являются одинаковыми или разными и каждый означает необязательно замещенную циклическую группу. Примеры "циклической группы" "необязательно замещенной циклической группы" включают углеводородную циклическую группу и гетероциклическую группу.

[0060]

Примеры "углеводородной циклической группы" включают C_{3-10} циклоалкильную группу (например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[2.2.2]октил, бицикло[3.2.1]октил, адамантил и т. п.), C_{3-10} циклоалкенильную группу (например, циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, циклооктенил), C_{6-14} арильную группу (например, фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антрил, 2-антрил, 9-антрил) и т. п.

[0061]

Примеры "гетероциклической группы" включают (i) ароматическую гетероциклическую группу, (ii) неароматическую гетероциклическую группу и (iii) 7-10-членную мостиковую гетероциклическую группу, каждая содержит в качестве образующего цикл атома кроме атома углерода от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из следующих: атом азота, атом серы и атом кислорода.

Примеры "ароматической гетероциклической группы" включают 5-14-членную (предпочтительно 5-10-членную) ароматическую гетероциклическую группу, содержащую в качестве образующего цикл атома кроме атома углерода от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из следующих: атом азота, атом серы и атом кислорода.

Предпочтительные примеры "ароматической гетероциклической группы" включают 5- или 6-членные моноциклические ароматические гетероциклические группы, такие как тиенил, фурил, пирролил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, триазолил, тетразолил, триазинил и т. п.; и

8-14-членные конденсированные полициклические (предпочтительно би- или трициклические) ароматические гетероциклические группы, такие как бензотиофенил, бензофуранил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензотиазолил, бензизотиазолил, бензотриазолил, имидазопиридинил, тиенолопиридинил, фуропиридинил, пирролопиридинил, пиразолопиридинил, оксазолопиридинил, тиазолопиридинил, имидазопиразинил, имидазопиримидинил, тиенопиримидинил, фуропиримидинил, пирролопиримидинил, пиразолопиримидинил, оксазолопиримидинил, тиазолопиримидинил, пиразолотриазинил, нафто[2,3-b]тиенил, феноксатиинил, индолил, изоиндолил, 1H-индазолил, пуринил, изохинолил, хинолил, фталазинил, нафтиридинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолинил, карбазолил, β -карболинил, фенантридинил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил и т. п.

[0062]

Примеры "неароматической гетероциклической группы" включают 3- - 14-членную (предпочтительно 4-10-членную) неароматическую гетероциклическую группу, содержащую в качестве образующего цикл атома кроме атома углерода от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из следующих: атом азота, атом серы и атом кислорода.

Предпочтительные примеры "неароматической гетероциклической группы" включают 3- - 8-членные моноциклические неароматические гетероциклические группы, такие как азиридирил, оксиранил, тииранил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, тетрагидротиенил, тетрагидрофуранил, пирролинил, пирролидинил, имидазолинил, имидазолидинил, оксазолинил, оксазолидинил, пиразолинил, пиразолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, тетрагидроизотиазолил, тетрагидрооксазолил, тетрагидроизооксазолил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиридинил, дигидропиридинил, дигидротиопиранил, тетрагидропиримидинил, тетрагидропиридазинил, дигидропиранил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, морфолинил, тиоморфолинил, азепанил, диазепанил, азепинил, оксепанил, азоканил, диазоканил и т. п.; и

9-14-членные конденсированные полициклические (предпочтительно би- или трициклические) неароматические гетероциклические группы, такие как дигидробензофуранил, дигидробензимидазолил, дигидробензоксазолил, дигидробензотиазолил, дигидробензоизотиазолил, дигидронафто[2,3-b]тиенил, тетрагидризохинолил, тетрагидрохинолил, 4H-хинолизинил, индолинил, изоиндолинил, тетрагидротиено[2,3-c]пиридинил, тетрагидробензазепинил, тетрагидрохиноксалинил, тетрагидрофенантридинил, гексагидрофенотиазинил, гексагидрофеноксазинил,

тетрагидрофталазинил, тетрагидронафтиридинил, тетрагидрохиназолинил,
 тетрагидроциннолинил, тетрагидрокарбазолил, тетрагидро- β -карболинил,
 тетрагидроакридинил, тетрагидрофеназинил, тетрагидротиоксантил,
 октагидризохинолил и т. п.

[0063]

Предпочтительные примеры "7-10-членной мостиковой гетероциклической группы" включают хинуклидинил и 7-азабицикло[2.2.1]гептанил.

[0064]

Примеры "необязательно замещенной циклической группы", обозначенной с помощью R^1 или R^2 , включают циклическую группу необязательно содержащую заместитель (заместители), выбранный из следующей группы заместителей А.

Количество заместителей в "необязательно замещенной циклической группе" равно, например, от 1 до 3. Если количество заместителей равно двум или более, соответствующие заместители могут быть одинаковыми или разными.

[0065]

[Группа заместителей А]

- (1) атом галогена (например, фтор, хлор, бром, йод),
- (2) нитрогруппа,
- (3) цианогруппа,
- (4) оксогруппа,
- (5) гидроксигруппу,
- (6) необязательно галогенированная C_{1-6} алкоксигруппа (например, метоксигруппа, диформетоксигруппа, трифторметоксигруппа, этоксигруппа, 2,2,2-трифторэтоксигруппа, пропоксигруппа, изопропоксигруппа, бутоксигруппа, 4,4,4-трифторбутоксигруппа, изобутоксигруппа, втор-бутоксигруппа, пентилоксигруппа, гексилоксигруппа),
- (7) C_{6-14} арилоксигруппа (например, феноксигруппа, нафтоксигруппа),
- (8) C_{7-16} арилалкилоксигруппа (например, бензилоксигруппа),
- (9) 5-14-членная ароматическая гетероциклилоксигруппа (например, пиридилокси),
- (10) 3-14-членная неароматическая гетероциклилоксигруппа (например, морфолиноксигруппа, пиперидиноксигруппа),
- (11) C_{1-6} алкилкарбонилоксигруппа (например, ацетоксигруппа, пропаноилоксигруппа),
- (12) C_{6-14} арилкарбонилоксигруппа (например, бензоилоксигруппа, 1-нафтоилоксигруппа, 2-нафтоилоксигруппа),
- (13) C_{1-6} алкоксикарбонилоксигруппа (например, метоксикарбонилоксигруппа, этоксикарбонилоксигруппа, пропоксикарбонилоксигруппа, бутоксикарбонилоксигруппа),
- (14) моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоилоксигруппа (например, метилкарбамоилоксигруппа, этилкарбамоилоксигруппа, диметилкарбамоилоксигруппа, диэтилкарбамоилоксигруппа),
- (15) C_{6-14} арилкарбамоилоксигруппа (например, фенилкарбамоилоксигруппа,

нафтилкарбамоилоксигруппа),

(16) 5-14-членная ароматическая гетероциклическая карбонилсигруппа (например, никотиноилоксигруппа),

(17) 3-14-членная неароматическая гетероциклическая карбонилсигруппа (например, морфолинилкарбонилсигруппа, пиперидинилкарбонилсигруппа),

(18) необязательно галогенированная C_{1-6} алкилсульфонилсигруппа (например, метилсульфонилсигруппа, трифторметилсульфонилсигруппа),

(19) C_{6-14} арилсульфонилсигруппа, необязательно замещенная C_{1-6} алкильной группой (группами) (например, фенилсульфонилсигруппа, толуолсульфонилсигруппа),

(20) необязательно галогенированная C_{1-6} алкилтиогруппа (например, метилтиогруппа, дифторметилтиогруппа, трифторметилтиогруппа, этилтиогруппа, пропилтиогруппа, изопропилтиогруппа, бутилтиогруппа, 4,4,4-трифторбутилтиогруппа, пентилтиогруппа, гексилтиогруппа),

(21) 5-14-членная ароматическая гетероциклическая группа (например, тиенил, фурил, пирролил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, триазолил, тетразолил, триазинил, бензотиофенил, бензофуранил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензотиазолил, бензизотиазолил, бензотриазолил, имидазопиридинил, тиенолопиридинил, фуропиридинил, пирролопиридинил, пиразолопиридинил, оксазолопиридинил, тиазолопиридинил, имидазопиразинил, имидазопиримидинил, тиенопиримидинил, фуропиримидинил, пирролопиримидинил, пиразолопиримидинил, оксазолопиримидинил, тиазолопиримидинил, пиразолотриазинил, нафто[2,3-b]тиенил, феноксатиинил, индолил, изоиндолил, 1H-индазолил, пуринил, изохинолил, хинолил, фталазинил, нафтиридинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолинил, карбазолил, β -карболинил, фенантридинил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил),

(22) 3-14-членная неароматическая гетероциклическая группа (например, азиридинил, оксиранил, тиранил, азетидинил, оксетанил, тьетанил, тетрагидротиенил, тетрагидрофуранил, пирролинил, пирролидинил, имидазолинил, имидазолидинил, оксазолинил, оксазолидинил, пиразолинил, пиразолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, тетрагидроизотиазолил, тетрагидрооксазолил, тетрагидроизоксазолил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиридинил, дигидропиридинил, дигидротиопиранил, тетрагидропиримидинил, тетрагидропиридазинил, дигидропиранил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, морфолинил, тиоморфолинил, азепанил, диазепанил, азебинил, оксепанил, азоканил, диазоканил, дигидробензофуранил, дигидробензимидазолил, дигидробензоксазолил, дигидробензотиазолил, дигидробензоизотиазолил, дигидронафто[2,3-b]тиенил, тетрагидризохинолил, тетрагидрохинолил, 4H-хинолизинил, индолинил, изоиндолинил, тетрагидротиено[2,3-c]пиридинил, тетрагидробензазепинил, тетрагидрохиноксалинил, тетрагидрофенантридинил, гексагидрофенотиазинил,

гексагидрофеноксазинил, тетрагидрофалазинил, тетрагидронафтиридинил, тетрагидрохиназолинил, тетрагидроциннолинил, тетрагидрокарбазолил, тетрагидро- β -карболинил, тетрагидроакридинил, тетрагидрофеназинил, тетрагидротиоксантилил, октагидризохинолил),

(23) формильная группа,

(24) карбоксигруппа,

(25) необязательно галогенированная C_{1-6} алкилкарбонильная группа (например, ацетил, хлорацетил, трифторацетил, трихлорацетил, пропаноил, бутаноил, пентаноил, гексаноил),

(26) C_{6-14} арилкарбонильная группа (например, бензоил, 1-нафтоил, 2-нафтоил),

(27) 5-14-членная ароматическая гетероциклилкарбонильная группа (например, никотиноил, изоникотиноил, теноил, фуроил),

(28) 3-14-членная неароматическая гетероциклилкарбонильная группа (например, морфолинилкарбонил, пиперидинилкарбонил, пирролидинилкарбонил),

(29) C_{1-6} алкоксикарбонильная группа (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, буютоксикарбонил, изобуютоксикарбонил, втор-буютоксикарбонил, трет-буютоксикарбонил, пентилоксикарбонил, гексилоксикарбонил),

(30) C_{6-14} арилоксикарбонильная группа (например, фенилоксикарбонил, 1-нафтилоксикарбонил, 2-нафтилоксикарбонил),

(31) C_{7-16} арилалкилоксикарбонильная группа (например, бензилоксикарбонил, фенетилоксикарбонил),

(32) карбамоильная группа,

(33) тиокарбамоильная группа,

(34) моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильная группа (например, метилкарбамоил, этилкарбамоил, диметилкарбамоил, диэтилкарбамоил, N-этил-N-метилкарбамоил),

(35) C_{6-14} арилкарбамоильная группа (например, фенилкарбамоил),

(36) 5-14-членная ароматическая гетероциклилкарбамоильная группа (например, пиридилкарбамоил, тиенилкарбамоил),

(37) 3-14-членная неароматическая гетероциклилкарбамоильная группа (например, морфолинилкарбамоил, пиперидинилкарбамоил),

(38) необязательно галогенированная C_{1-6} алкилсульфонильная группа (например, метилсульфонил, диформетилсульфонил, триформетилсульфонил, этилсульфонил, пропилсульфонил, изопропилсульфонил, бутилсульфонил, 4,4,4-трифторбутилсульфонил, пентилсульфонил, гексилсульфонил),

(39) C_{6-14} арилсульфонильная группа (например, фенилсульфонил, 1-нафтилсульфонил, 2-нафтилсульфонил),

(40) 5-14-членная ароматическая гетероциклилсульфонильная группа (например, пиридилсульфонил, тиенилсульфонил),

(41) необязательно галогенированная C_{1-6} алкилсульфинильная группа (например,

метилсульфинил, этилсульфинил),

(42) C_{6-14} арилсульфинильная группа (например, фенилсульфинил, 1-нафтилсульфинил, 2-нафтилсульфинил),

(43) 5-14-членная ароматическая гетероциклисульфинильная группа (например, пиридилсульфинил, тиенилсульфинил),

(44) аминогруппа,

(45) моно- или ди- C_{1-6} алкиламиногруппа (например, метиламиногруппа, этиламиногруппа, пропиламиногруппа, изопропиламиногруппа, бутиламиногруппа, диметиламиногруппа, диэтиламиногруппа, дипропиламиногруппа, дибутиламиногруппа, N-этил-N-метиламиногруппа),

(46) моно- или ди- C_{6-14} ариламиногруппа (например, фениламиногруппа),

(47) 5-14-членная ароматическая гетероциклиламиногруппа (например, пиридиламиногруппа),

(48) C_{7-16} арилалкиламиногруппа (например, бензиламиногруппа),

(49) формиламиногруппа,

(50) C_{1-6} алкилкарбониламиногруппа (например, ацетиламиногруппа, пропаноиламиногруппа, бутаноиламиногруппа),

(51) (C_{1-6} алкил)(C_{1-6} алкилкарбонил)аминогруппа (например, N-ацетил-N-метиламиногруппа),

(52) C_{6-14} арилкарбониламиногруппа (например, фенилкарбониламиногруппа, нафтилкарбониламиногруппа),

(53) C_{1-6} алкоксикарбониламиногруппа (например, метоксикарбониламиногруппа, этоксикарбониламиногруппа, пропоксикарбониламиногруппа, бутоксикарбониламиногруппа, трет-бутоксикарбониламиногруппа),

(54) C_{7-16} арилалкилоксикарбониламиногруппа (например, бензилоксикарбониламиногруппа),

(55) C_{1-6} алкилсульфониламиногруппа (например, метилсульфониламиногруппа, этилсульфониламиногруппа),

(56) C_{6-14} арилсульфониламиногруппа, необязательно замещенная C_{1-6} алкильной группой (группами) (например, фенилсульфониламиногруппа, толуолсульфониламиногруппа),

(57) необязательно галогенированная C_{1-6} алкильная группа (например, метил, хлорметил, диформетил, трихлорметил, триформетил, этил, 2-бромэтил, 2,2,2-трифторэтил, тетрафторэтил, пентафторэтил, пропи́л, 2,2—дифторпропи́л, 3,3,3-трифторпропи́л, изопропи́л, бути́л, 4,4,4-трифторбути́л, изобути́л, втор-бути́л, трет-бути́л, пенти́л, изопенти́л, неопенти́л, 5,5,5-трифторпенти́л, гекси́л, 6,6,6-трифторгекси́л),

(58) C_{2-6} алкенильная группа (например, этени́л, 1-пропени́л, 2-пропени́л, 2-метил-1-пропени́л, 1-бутени́л, 2-бутени́л, 3-бутени́л, 3-метил-2-бутени́л, 1-пентени́л, 2-пентени́л, 3-пентени́л, 4-пентени́л, 4-метил-3-пентени́л, 1-гексени́л, 3-гексени́л, 5-гексени́л),

(59) C_{2-6} алкинильная группа (например, этини́л, 1-пропини́л, 2-пропини́л, 1-

бутинил, 2-бутинил, 3-бутинил, 1-пентинил, 2-пентинил, 3-пентинил, 4-пентинил, 1-гексинил, 2-гексинил, 3-гексинил, 4-гексинил, 5-гексинил, 4-метил-2-пентинил),

(60) C_{3-10} циклоалкильная группа (например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[2.2.2]октил, бицикло[3.2.1]октил, адамантил),

(61) C_{3-10} циклоалкенильная группа (например, циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, циклооктенил) и

(62) C_{6-14} арильная группа (например, фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антрил, 2-антрил, 9-антрил).

[0066]

R^1 предпочтительно означает

(1) C_{3-10} циклоалкильную группу (например, циклопропил, циклогексил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атома фтора),

(2) C_{6-14} арильную группу (например, фенил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих:

(i) атом галогена (например, атом фтора),

(ii) цианогруппа и

(iii) C_{1-6} алкильную группу (например, метил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атома фтора),

(3) 5- или 6-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу (например, пиразолил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих:

(i) атом галогена (например, атом фтора),

(ii) C_{1-6} алкильную группу (например, метил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атома фтора) и

(iii) C_{1-6} алкоксигруппу (например, этоксигруппу), или

(4) 3-8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклическую группу (например, тетрагидропиранил).

[0067]

R^1 более предпочтительно означает

(1) C_{3-10} циклоалкильную группу (например, циклопропил, циклогексил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атома фтора), или

(2) 5- или 6-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу (например, пиразолил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих:

(i) атом галогена (например, атом фтора),

(ii) C₁₋₆ алкильную группу (например, метил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атома фтора) и

(iii) C₁₋₆ алкоксигруппу (например, этоксигруппу).

[0068]

R¹ особенно предпочтительно означает

(1) C₃₋₁₀ циклоалкильную группу (например, циклопропил, циклогексил), или

(2) 6-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу (например, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атома фтора).

[0069]

R² предпочтительно означает

(1) C₃₋₁₀ циклоалкильную группу (например, циклопропил, циклогексил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атома фтора),

(2) C₆₋₁₄ арильную группу (например, фенил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих:

(i) атом галогена (например, атом фтора, атом хлора) и

(ii) C₁₋₆ алкильную группу (например, метил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атома фтора),

(3) 5- или 6-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу (например, пиридил, пиримидинил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих:

(i) атом галогена (например, атом фтора, атом хлора),

(ii) C₁₋₆ алкильную группу (например, метил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атома фтора) и

(iii) C₁₋₆ алкоксигруппу (например, этоксигруппу), или

(4) 3-8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклическую группу (например, тетрагидропиранил).

[0070]

R² более предпочтительно означает

(1) C₆₋₁₄ арильную группу (например, фенил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих:

(i) атом галогена (например, атом фтора, атом хлора) и

(ii) C₁₋₆ алкильную группу (например, метил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атома фтора), или

(2) 5- или 6-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу (например, пиридил, пиримидинил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих:

(i) атом галогена (например, атом фтора, атом хлора),

(ii) C₁₋₆ алкильную группу (например, метил), необязательно замещенную с

помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атома фтора) и

(iii) C₁₋₆ алкоксигруппу (например, этоксигруппу).

[0071]

R² особенно предпочтительно означает

(1) C₆₋₁₄ арильную группу (например, фенил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атома фтора, атома хлора), или

(2) 6-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу (например, пиридил, пиримидинил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атома фтора, атома хлора).

[0072]

Предпочтительным соединением является соединение (I), где

R¹ означает

(1) C₃₋₁₀ циклоалкильную группу (например, циклопропил, циклогексил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атома фтора),

(2) C₆₋₁₄ арильную группу (например, фенил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих:

(i) атом галогена (например, атом фтора),

(ii) цианогруппа и

(iii) C₁₋₆ алкильную группу (например, метил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атома фтора),

(3) 5- или 6-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу (например, пиразолил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих:

(i) атом галогена (например, атом фтора),

(ii) C₁₋₆ алкильную группу (например, метил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атома фтора) и

(iii) C₁₋₆ алкоксигруппу (например, этоксигруппу), или

(4) 3- - 8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклическую группу (например, тетрагидропиранил) и

R² означает

(1) C₃₋₁₀ циклоалкильную группу (например, циклопропил, циклогексил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атома фтора),

(2) C₆₋₁₄ арильную группу (например, фенил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих:

(i) атом галогена (например, атом фтора, атом хлора) и

(ii) C₁₋₆ алкильную группу (например, метил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атома фтора),

(3) 5- или 6-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу (например, пиридил, пиримидинил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих:

(i) атом галогена (например, атом фтора, атом хлора),

(ii) C₁₋₆ алкильную группу (например, метил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атома фтора) и

(iii) C₁₋₆ алкоксигруппу (например, этоксигруппу), или

(4) 3-8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклическую группу (например, тетрагидропиранил).

[0073]

Более предпочтительным соединением является соединение (I), где

R¹ означает

(1) C₃₋₁₀ циклоалкильную группу (например, циклопропил, циклогексил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атома фтора), или

(2) 5- или 6-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу (например, пиразолил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих:

(i) атом галогена (например, атом фтора),

(ii) C₁₋₆ алкильную группу (например, метил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атома фтора) и

(iii) C₁₋₆ алкоксигруппу (например, этоксигруппу) и

R² означает

(1) C₆₋₁₄ арильную группу (например, фенил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих:

(i) атом галогена (например, атом фтора, атом хлора) и

(ii) C₁₋₆ алкильную группу (например, метил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атома фтора), или

(2) 5- или 6-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу (например, пиридил, пиримидинил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих:

(i) атом галогена (например, атом фтора, атом хлора),

(ii) C₁₋₆ алкильная группа (например, метил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атома фтора) и

(iii) C₁₋₆ алкоксигруппу (например, этоксигруппу).

[0074]

Особенно предпочтительным соединением является соединение (I), где

R¹ означает

(1) C₃₋₁₀ циклоалкильную группу (например, циклопропил, циклогексил), или

(2) 6-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу (например, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атома фтора) и

R^2 означает

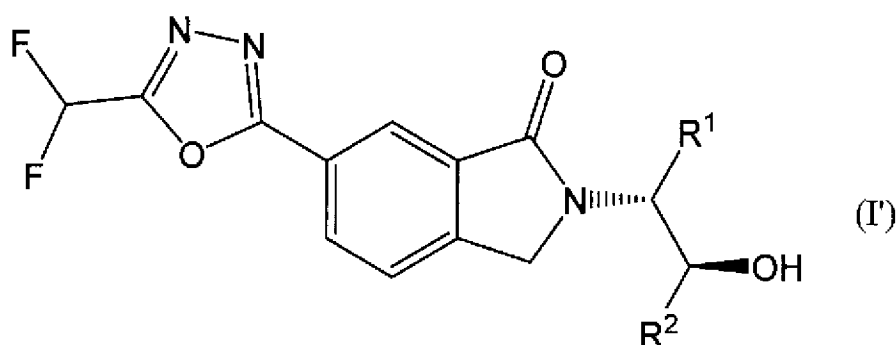
(1) C_{6-14} арильную группу (например, фенил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атома фтора, атома хлора), или

(2) 6-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу (например, пиридил, пиримидинил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атома фтора, атома хлора).

[0075]

Конфигурация соединения (I) предпочтительно описывается формулой (I'):

[0076]



[0077]

где каждый символ является таким, как определено выше,

(ниже в настоящем изобретении иногда называющееся, как соединение (I')).

[0078]

Примерами вариантов осуществления соединения (I) являются следующие соединения (соединение (I'-1) и соединение (I'-2)).

[0079]

Соединение (I'-1)

Соединение (I'), где

R^1 означает необязательно замещенную углеводородную циклическую группу, и

R^2 означает необязательно замещенную углеводородную циклическую группу.

[0080]

Соединение (I'-1a)

Соединение (I'), где

R^1 означает

(1) C_{3-10} циклоалкильную группу (например, циклопропил, циклогексил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атома фтора), или

(2) C_{6-14} арильную группу (например, фенил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих:

- (i) атом галогена (например, атом фтора),
- (ii) цианогруппа и
- (iii) C₁₋₆ алкильная группа (например, метил), необязательно замещенная с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атома фтора) и

R² означает

(1) C₃₋₁₀ циклоалкильную группу (например, циклопропил, циклогексил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атома фтора), или

(2) C₆₋₁₄ арильную группу (например, фенил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих:

- (i) атом галогена (например, атом фтора, атом хлора) и
- (ii) C₁₋₆ алкильную группу (например, метил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атома фтора).

[0081]

Соединение (I'-1b)

Соединение (I'), где

R¹ означает C₃₋₁₀ циклоалкильную группу (например, циклопропил, циклогексил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атома фтора) и

R² означает C₆₋₁₄ арильную группу (например, фенил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: (i) атом галогена (например, атом фтора, атом хлора) и (ii) C₁₋₆ алкильная группа (например, метил), необязательно замещенная с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атома фтора).

[0082]

Соединение (I'-1c)

Соединение (I'), где

R¹ означает C₃₋₁₀ циклоалкильную группу (например, циклопропил, циклогексил),
и

R² означает C₆₋₁₄ арильную группу (например, фенил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атома фтора, атома хлора).

[0083]

Соединение (I'-2)

Соединение (I'), где

R¹ означает необязательно замещенную гетероциклическую группу, и

R² означает необязательно замещенную гетероциклическую группу.

[0084]

Соединение (I'-2a)

Соединение (I'), где

R¹ означает

(1) 5- или 6-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу (например, пиразолил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих:

- (i) атом галогена (например, атом фтора),
 - (ii) C₁₋₆ алкильная группа (например, метил), необязательно замещенная с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атома фтора) и
 - (iii) C₁₋₆ алкоксигруппу (например, этоксигруппу), или
- (2) 3- - 8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклическую группу (например, тетрагидропиранил) и

R² означает

(1) 5- или 6-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу (например, пиридил, пиримидинил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих:

- (i) атом галогена (например, атом фтора, атом хлора),
 - (ii) C₁₋₆ алкильная группа (например, метил), необязательно замещенная с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атома фтора) и
 - (iii) C₁₋₆ алкоксигруппу (например, этоксигруппу), или
- (2) 3- - 8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклическую группу (например, тетрагидропиранил).

[0085]

Соединение (I'-2b)

Соединение (I'), где

R¹ означает 5- или 6-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу (например, пиразолил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: (i) атом галогена (например, атом фтора), (ii) C₁₋₆ алкильная группа (например, метил), необязательно замещенная с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атома фтора) и (iii) C₁₋₆ алкоксигруппу (например, этоксигруппу) и

R² означает 5- или 6-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу (например, пиридил, пиримидинил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: (i) атом галогена (например, атом фтора, атом хлора), (ii) C₁₋₆ алкильная группа (например, метил), необязательно замещенная с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атома фтора) и (iii) C₁₋₆ алкоксигруппу (например, этоксигруппу).

[0086]

Соединение (I'-2c)

Соединение (I'), где

R¹ означает 6-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую

группу (например, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атома фтора) и

R^2 означает 6-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу (например, пиридил, пиримидинил), необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов (например, атома фтора, атома хлора).

[0087]

Конкретные примеры соединения (I) включают соединения примеров 1-150. Из них предпочтительно соединение (I)

6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R,2R)-2-гидрокси-1,2-ди(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (пример 1) или его соль,

6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R,2R)-2-(5-фторпиридин-2-ил)-2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (пример 3) или его соль,

2-[(1R,2R)-1,2-бис(5-фторпиридин-2-ил)-2-гидроксиэтил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (пример 5) или его соль,

6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R,2R)-2-(6-фторпиридин-2-ил)-2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (пример 7) или его соль, или

2-[(1R,2S)-1-циклопропил-2-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (пример 9) или его соль,

более предпочтительно

6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R,2R)-2-гидрокси-1,2-ди(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (пример 1) или его соль,

6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R,2R)-2-(5-фторпиридин-2-ил)-2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (пример 3) или его соль, или

2-[(1R,2R)-1,2-бис(5-фторпиридин-2-ил)-2-гидроксиэтил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (пример 5) или его соль.

[0088]

Если соединение (I) находится в форме соли, его примеры включают соли металлов, соль аммония, соли с органическим основанием, соли с неорганической кислотой, соли с органической кислотой, соли с основной или кислой аминокислотой и т. п. Предпочтительные примеры соли металла включают соли щелочного металла, такие как натриевая соль, калиевая соль и т. п.; соли щелочноземельного металла, такие как кальциевая соль, магниевая соль, бариевая соль и т. п.; соль алюминия и т. п. Предпочтительные примеры соли с органическим основанием включают соли с триметиламином, триэтиламином, пиридином, пиколином, 2,6-лутидином, этаноламином, диэтанолламином, триэтанолламином, циклогексиламином, дихлоргексиламином, N,N'-дибензилэтилендиамином и т. п. Предпочтительные примеры соли с неорганической кислотой включают соли с хлористоводородной кислотой, бромистоводородной кислотой, азотной кислотой, серной кислотой, фосфорной кислотой и т. п. Предпочтительные

примеры соли с органической кислотой включают соли с муравьиной кислотой, уксусной кислотой, трифторуксусной кислотой, фталевой кислотой, фумаровой кислотой, щавелевой кислотой, винной кислотой, малеиновой кислотой, лимонной кислотой, янтарной кислотой, яблочной кислотой, метансульфоновой кислотой, бензолсульфоновой кислотой, п-толуолсульфоновой кислотой и т. п. Предпочтительные примеры соли с основной аминокислотой включают соли с аргинином, лизином, орнитином и т. п. Предпочтительные примеры соли с кислой аминокислотой включают соли с аспарагиновой кислотой, глутаминовой кислотой и т. п.

Из них предпочтительна фармацевтически приемлемая соль. Например, если соединение содержит кислотную функциональную группу, его примеры включают неорганические соли, такие как соли щелочного металла (например, натриевая соль, калиевая и т. п.), соли щелочноземельного металла (например, кальциевая соль, магниевая соль и т. п.) и т. п., соль аммония и т. п., и, если соединение содержит щелочную функциональную группу, его примеры включают соли с неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, азотная кислота, серная кислота, фосфорная кислота и т. п., и соли с органической кислотой, такой как уксусная кислота, фталевая кислота, фумаровая кислота, щавелевая кислота, винная кислота, малеиновая кислота, лимонная кислота, янтарная кислота, метансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота и т. п.

[0089]

[Методика получения]

[0090]

Методика получения соединения (I) описана ниже.

[0091]

Исходное соединение и использующийся реагент и соединение, полученное на каждой стадии по следующей методике получения, все могут быть в форме соли и примеры такой соли включают аналогичные солям соединения (I) и т. п.

[0092]

Если соединение, полученное на каждой стадии, находится в свободной форме, его можно превратить в реальную соль по общеизвестной методике. Если соединение, полученное на каждой стадии, является солью, его можно превратить в реальную свободную форму или другую соль по общеизвестной методике.

[0093]

Соединение, полученное на каждой стадии можно использовать непосредственно в качестве реакционной смеси или как неочищенный продукт для следующей реакции. Альтернативно, соединение, полученное на каждой стадии можно выделить из реакционной смеси и очистить по общеизвестной методике, например, с помощью средств разделения, таких как концентрирование, кристаллизация, перекристаллизация, дистилляция, экстракция растворителем, фракционная дистилляция, хроматография и т. п.

[0094]

Если исходное соединение и использующийся реагент на каждой стадии имеются в продаже, также можно использовать непосредственно имеющийся в продаже продукт.

[0095]

В реакции на каждой стадии, если время реакции меняется в зависимости от типа использующегося реагента и растворителя, оно обычно составляет 1 мин - 48 ч, предпочтительно 10 мин - 8 ч, если не указано иное.

[0096]

В реакции на каждой стадии, если температура реакции меняется в зависимости от типа использующегося реагента и растворителя, она обычно составляет -78°C - 300°C , предпочтительно -78°C - 150°C , если не указано иное.

[0097]

В реакции на каждой стадии, если давление меняется в зависимости от типа использующегося реагента и растворителя, оно обычно составляет 1 атм. - 20 атм., предпочтительно 1 атм. - 3 атм., если не указано иное.

[0098]

Микроволновый синтезатор, такой как Initiator производства фирмы Biotage и т. п., можно использовать в реакции на каждой стадии. Если температура реакции меняется в зависимости от типа использующегося реагента и растворителя, она обычно находится в диапазоне комнатная температура - 300°C , предпочтительно 50°C - 250°C , если не указано иное. Если время реакции меняется в зависимости от типа использующегося реагента и растворителя, оно обычно составляет 1 мин - 48 ч, предпочтительно 1 мин - 8 ч, если не указано иное.

[0099]

В реакции на каждой стадии реагент используют в количестве, равном 0,5 экв. - 20 экв., предпочтительно 0,8 экв. - 5 экв. в пересчете на субстрат, если не указано иное. Если реагент используют в качестве катализатора, реагент используют в количестве, равном 0,001 экв. - 1 экв., предпочтительно 0,01 экв. - 0,2 экв. в пересчете на субстрат. Если реагент используют в качестве растворителя для реакции, реагент используют в количестве, необходимом для растворения.

[0100]

Если не указано иное, реакцию на каждой стадии проводят без растворителя или путем растворения или суспендирования исходного соединения в подходящем растворителе. Примеры растворителя включают описанные в примерах и следующие растворители.

спирты: метанол, этанол, трет-бутиловый спирт, 2-метоксиэтанол и т. п.;

простые эфиры: диэтиловый эфир, дифениловый эфир, тетрагидрофуран, 1,2-диметоксиэтан и т. п.;

ароматические углеводороды: хлорбензол, толуол, ксилол и т. п.;

насыщенные углеводороды: циклогексан, гексан и т. п.;

амиды: N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон и т. п.;

галогенированные углеводороды: дихлорметан, тетрахлорид углерода и т. п.;

нитрилы: ацетонитрил и т. п.;

сульфоксиды: диметилсульфоксид и т. п.;

ароматические органические основания: пиридин и т. п.;

ангидриды: уксусный ангидрид и т. п.;

органические кислоты: муравьиная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота и т. п.;

неорганические кислоты: хлористоводородная кислота, серная кислота и т. п.;

сложные эфиры: этилацетат и т. п.;

кетоны: ацетон, метилэтилкетон и т. п.;

вода.

Указанный выше растворитель можно использовать в виде смеси двух или большего количества их типов в подходящем отношении.

[0101]

Если основание используют в реакции на каждой стадии, его примеры включают описанные в примерах и следующие основания.

неорганические основания: гидроксид натрия, гидроксид магния, карбонат натрия, карбонат кальция, гидрокарбонат натрия, карбонат цезия, ацетат калия и т. п.;

органические основания: триэтиламин, диэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA), пиридин, 4-диметиламинопиридин, N,N-диметиланилин, 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан, 1,8-диазабицикло[5.4.0]-7-ундецен, имидазол, пиперидин и т. п.;

алкоксиды металлов: этоксид натрия, трет-бутоксид калия и т. п.;

гидриды щелочных металлов: гидрид натрия и т. п.;

амиды металлов: амид натрия, диизопропиламид лития, гексаметилдисилазид лития и т. п.;

литийорганические соединения: н-бутиллитий и т. п.

[0102]

Если кислоту или кислотный катализатор используют в реакции на каждой стадии, его примеры включают описанные в примерах и следующие кислоты и кислотные катализаторы.

неорганические кислоты: хлористоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота и т. п.;

органические кислоты: уксусная кислота, трифторуксусная кислота, лимонная кислота, п-толуолсульфоновая кислота, 10-камфорсульфоновая кислота и т. п.;

кислота Льюиса: комплекс трифторид бора - диэтиловый эфир, йодид цинка, безводный хлорид алюминия, безводный хлорид цинка, безводный хлорид железа и т. п.

[0103]

Если не указано иное, реакцию на каждой стадии проводят по общеизвестной методике, например, по методике, описанной в Jikken Kagaku Kouza, 5th Edition, vol,13-19

(the Chemical Society of Japan ed.); Shin Jikken Kagaku Kouza, vol,14-15 (the Chemical Society of Japan ed.); Fine Organic Chemistry, Revised 2nd Edition (L. F. Fieser, Th. Eicher, Nankodo); Organic Name Reactions, the Reaction Mechanism and Essence, Revised Edition (Hideo Togo, Kodansha); ORGANIC SYNTHESSES Collective Volume I-VII (John Wiley & Sons Inc.); Modern Organic Synthesis in the Laboratory A Collection of Standard Experimental Procedures (Jie Jack Li, OXFORD UNIVERSITY); Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol,1 - Vol,14 (Elsevier Japan); Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis (translated by Kiyoshi Tomioka, Kagakudojin); Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.), 1989 и т. п., или по методике, описанной в примерах.

[0104]

На каждой стадии реакцию введения или удаления защитной группы функциональной группы проводят по общеизвестной методике, например, по методике, описанной в "Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed", Wiley-Interscience, Inc., 2007 (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts); "Protecting Groups 3rd Ed". Thieme, 2004 (P.J. Kocienski) и т. п., или по методике, описанной в примерах.

Примеры защитной группы гидроксигруппы спирта и т. п. и фенольной гидроксигруппы включают защитные группы простого эфирного типа, такие как метоксиметилэфирная, бензиловый эфир, трет-бутилдиметилсилиловый эфир, тетрагидропираниловый эфир и т. п.; карбоксилатные защитные группы типа сложного эфира, такие как ацетатная и т. п.; сульфатные защитные группы типа сложного эфира, такие как метансульфатная и т. п.; защитные группы типа карбонатного сложного эфира, такие как трет-бутилкарбонатная и т. п., и т. п.

Примеры защитной группы карбонильной группы альдегида включают защитные группы ацетального типа, такие как димилацетальная и т. п.; циклические защитные группы ацетального типа, такие как 1,3-диоксановая и т. п., и т. п.

Примеры защитной группы карбонильной группы кетона включают защитные группы кетального типа, такие как димилкетальная и т. п.; циклические защитные группы кетального типа, такие как 1,3-диоксановая и т. п.; защитные группы оксимного типа, такие как О-метилоксимная и т. п.; защитные группы гидразонного типа, такие как N, N-диметилгидразонная и т. п., и т. п.

Примеры защитной группы карбоксигруппы включают защитные группы типа сложного эфира, такие как метиловый сложноэфирный и т. п.; защитные группы амидного типа, такие как N,N-диметиламидная и т. п., и т. п.

Примеры защитной группы тиола включают защитные группы простого эфирного типа, такие как бензиловый тиоэфирный и т. п.; защитные группы типа сложного эфира, такие как тиоацетатная, тиокарбонатная, тиокарбаматная и т. п., и т. п.

Примеры защитной группы аминогруппы и ароматического гетероцикла, такого как имидазол, пиррол, индол и т. п., включают защитные группы карбаматного типа, такие как бензилкарбаматная и т. п.; защитные группы амидного типа, такие как ацетамидная и т. п.; защитные группы алкиламинового типа, такие как N-трифенилметиламинная и т. п.;

защитные группы сульфонамидного типа, такие как метансульфонамидная и т. п., и т. п.

Защитные группы можно удалять по общеизвестной методике, например, по методике с использованием кислоты, основания, ультрафиолетового излучения, гидразина, фенилгидразина, N-метилдитиокармабата натрия, тетрабутиламмонийфторида, ацетата палладия, триалкилсилилгалогенида (например, триметилсилилийодида, триметилсилилбромид) и т. п., по методике восстановления и т. п.

[0105]

Если реакцию восстановления проводят на каждой стадии, примеры использующегося восстановительного реагента включают гидриды металлов, такие как алюмогидрид лития, триацетоксиборогидрид натрия, цианоборогидрид натрия, диизобутилалюминийгидрид (DIBAL-H), борогидрид натрия, тетраметиламмонийтриацетоксиборогидрид и т. п.; бораны, такие как комплекс боран - тетрагидрофуран и т. п.; никель Ренея; кобальт Ренея; водород; муравьиная кислота; триэтилсилан и т. п. Если восстанавливают углерод-углеродную двойную связь или тройную связь, можно использовать методику с применением катализатора, такого как палладий на угле, катализатор Линдлара и т. п.

[0106]

Если реакцию окисления проводят на каждой стадии, примеры использующегося окислительного реагента включают пероксиды, такие как м-хлорпербензойная кислота (mCPBA), пероксид водорода, трет-бутилгидропероксид и т. п.; перхлораты, такие как тетрабутиламмонийперхлорат и т. п.; хлораты, такие как хлорат натрия и т. п.; хлориты, такие как хлорит натрия и т. п.; перйодаты, такие как перйодат натрия и т. п.; реагенты гипервалентного йода, такие как йодозилбензол и т. п.; реагенты, содержащие марганец, такие как диоксид марганца, перманганат калия и т. п.; реагенты, содержащие свинец, такие как тетраацетат свинца и т. п.; реагенты, содержащие хром, такие как пиридинийхлорхромат (PCC), пиридинийдихромат (PDC), реагент Джонса и т. п.; галогенсодержащие соединения, такие как N-бромсукцинимид (NBS) и т. п.; кислород; озон; комплекс триоксид серы-пиридин; тетраоксид осмия; диоксид селена; 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (DDQ) и т. п.

[0107]

Если реакцию радикальной циклизации проводят на каждой стадии, примеры использующегося радикального инициатора включают азосоединения, такие как азобисизобутиронитрил (AIBN) и т. п.; растворимые в воде радикальные инициаторы, такие как 4-4'-азобис-4-цикопентановая кислота (ACPA) и т. п.; триэтилбор в присутствии воздуха или кислорода; бензоилпероксид и т. п. Примеры использующегося радикального реагента включают трибутилстаннан, тристриметилсилилсилан, 1,1,2,2-тетрафенилдисилан, дифенилсилан, самариййодид и т. п.

[0108]

Если реакцию Виттига проводят на каждой стадии, примеры использующегося реагента Виттига включают алкилиденфосфораны и т. п. Алкилиденфосфораны можно

получить по общеизвестной методике, например, по реакции соли фосфония с сильным основанием.

[0109]

Если реакцию Хорнера-Эммонса проводят на каждой стадии, примеры использующегося реагента включают фосфоноацетаты, такие как метилдиметилфосфоноацетат, этилдиэтилфосфоноацетат и т. п.; и основания, такие как гидриды щелочных металлов, литийорганические соединения и т. п.

[0110]

Если реакцию Фриделя-Крафтса проводят на каждой стадии, примеры использующегося реагента включают комбинацию кислоты Льюиса и хлорангидрида кислоты или комбинацию кислоты Льюиса и алкилирующего средства (например, алкилгалогенида, спирта, олефина и т. п.). Альтернативно, также можно использовать органическую кислоту или неорганическую кислоту вместо кислоты Льюиса и ангидрид, такой как уксусный ангидрид и т. п. также можно использовать вместо хлорангидрида кислоты.

[0111]

Если реакцию ароматического нуклеофильного замещения проводят на каждой стадии, в качестве реагентов используют нуклеофил (например, амин, имидазол и т. п.) и основание (например, органическое основание и т. п.).

[0112]

Если реакцию нуклеофильного присоединения карбаниона, реакцию нуклеофильного 1,4-присоединения (реакция присоединения Михаэля) карбаниона или реакцию нуклеофильного замещения карбанионом проводят на каждой стадии, примеры основания, использующегося для генерации карбаниона, включают литийорганические соединения, алкоксиды металлов, неорганические основания, органические основания и т. п.

[0113]

Если реакцию Гриньяра проводят на каждой стадии, примеры использующегося реагента Гриньяра включают арилмагнийгалогениды, такие как фенилмагнийбромид и т. п.; и алкилмагнийгалогениды, такие как метилмагнийбромид и т. п. Реагент Гриньяра можно получить по общеизвестной методике, например, по реакции алкилгалогенида или арилгалогенида с металлическим магнием или из комплекса изопропилмагнийхлорид-хлорид лития в эфире, тетрагидрофуране и т. п. в качестве растворителя.

[0114]

Если реакцию конденсации Кнёвенагеля проводят на каждой стадии, в качестве реагента используют соединение, обладающее активированной метиленовой группой с двумя электроноакцепторными группами (например, малоновая кислота, диэтилмалонат, малононитрил и т. п.), и основание (например, органическое основание, алкоксид металла, неорганическое основание).

[0115]

Если реакцию Вильсмайера-Хака проводят на каждой стадии, в качестве реагента используют фосфорилхлорид и производное амида (например, N,N-диметилформамид и т. п.).

[0116]

Если реакцию азидирования спирта, алкилгалогенид или сульфонат проводят на каждой стадии, примеры использующегося азидирующего реагента включают дифенилфосфорилазид (DPPA), триметилсилилазид, азид натрия и т. п. Например, для реакции азидирования спирта используют методику с применением дифенилфосфорилазида и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU), методику с применением триметилсилилазида и кислоты Льюиса, методику с применением дифенилфосфорилазида, трифенилфосфина и азодикарбоксилата и т. п.

[0117]

Если реакцию восстановительного аминирования проводят на каждой стадии, примеры использующегося восстановительного реагента включают триацетоксиборогидрид натрия, цианоборогидрид натрия, водород, муравьиную кислоту и т. п. Если субстратом является амин, примеры использующегося карбонила включают параформальдегид, альдегиды, такие как ацетальдегид и т. п., и кетоны, такие как циклогексанон и т. п. Если субстратом является карбонил, примеры использующегося амина включают аммиак, первичные амины, такие как метиламин и т. п.; вторичные амины, такие как диметиламин и т. п., и т. п.

[0118]

Если реакцию Мицунобу проводят на каждой стадии, в качестве реагента используют азодикарбоксилат (например, диэтилазодикарбоксилат (DEAD), диизопропилазодикарбоксилат (DIAD) и т. п.) и трифенилфосфин.

[0119]

Если реакцию этерификации, реакцию амидирования или реакцию образования производных мочевины проводят на каждой стадии, примеры использующегося реагента включают ацилгалогениды, такие как хлорангидриды кислоты, бромангидриды кислоты и т. п.; активированные карбоновые кислоты, такие как ангидриды, активированные сложные эфиры, сульфаты и т. п. Примеры реагента, активирующие карбоновую кислоту, включают карбодиимидные конденсирующие реагенты, такие как 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимидгидрохлорид (EDC HCl) и т. п.; триазиновые конденсирующие реагенты, такие как 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолинийхлорид-н-гидрат (DMT-MM) и т. п.; карбонатные конденсирующие реагенты, такие как 1,1-карбонилдиимидазол (CDI) и т. п.; дифенилфосфорилазид (DPPA); бензотриазол-1-илокситрисдиметиламинофосфониевую соль (реагент BOP); 2-хлор-1-метилпиридиниййодид (реагент Микаяма); тионилхлорид; низшие алкилгалогенформиаты, такие как этилхлорформиат и т. п.; O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуронийгексафторфосфат (HATU); серная кислота; их комбинации и т. п. Если используют карбодиимидный конденсирующий реагент, к

реакционной системе можно прибавить добавку, такую как 1-гидроксибензотриазол (HOBt), N-гидроксисукцинимид (HOSu), диметиламинопиридин (DMAP) и т. п.

[0120]

Если реакцию сочетания проводят на каждой стадии, примеры использующегося катализатора на основе металла включают соединения палладия, такие как ацетат палладия(II), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II), дихлорбис(триэтилфосфин)палладий(II), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценхлорид палладия(II) и т. п.; соединения никеля, такие как тетраakis(трифенилфосфин)никель(0) и т. п.; соединения родия, такие как хлорид трис(трифенилфосфин)родия(III) и т. п.; соединения кобальта; соединения меди, такие как оксид меди, йодид меди(I) и т. п.; соединения платины и т. п. Кроме того, к реакционной системе можно добавить основание и его примеры включают неорганические основания и т. п.

[0121]

Если реакцию тиокарбонилирования проводят на каждой стадии, в качестве тиокарбонилирующего реагента обычно используют пентасульфид фосфора. Альтернативно, реагент, содержащий структуру 1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфида (например, 2,4-бис(4-метоксифенил)-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфид (реагент Лавессона) и т. п.) также можно использовать вместо пентасульфида фосфора.

[0122]

Если реакцию галогенирования проводят на каждой стадии, примеры использующегося галогенирующего реагента включают N-йодсукцинимид, N-бромсукцинимид (NBS), N-хлорсукцинимид (NCS), бром, сульфурилхлорид, трихлоризоциануровую кислоту и т. п. Кроме того, реакцию можно ускорить путем использования в реакционной системе радикального инициатора, такого как нагрев, освещение, бензоилпероксид, азобисизобутиронитрил и т. п.

[0123]

Если реакцию галогенирования гидроксигруппы проводят на каждой стадии, примеры использующегося галогенирующего реагента включают галогенводородные кислоты и галогенангидриды неорганических кислот, в частности, хлористоводородную кислоту, тионилхлорид, оксихлорид фосфора и т. п. для хлорирования, 48% бромистоводородную кислоту и т. п. для бромирования. Кроме того, можно использовать методику получения алкилгалогенида по реакции спирта с трифенилфосфином и тетрахлоридом углерода или тетрабромидом углерода и т. п. Альтернативно, также можно использовать методику получения алкилгалогенида за две стадии, включающую превращение спирта в соответствующий сульфонат и затем реакцию сульфоната с бромидом лития, хлоридом лития или йодидом натрия.

[0124]

Если реакцию Арбузова проводят на каждой стадии, примеры использующегося реагента включают алкилгалогениды, такие как этилбромацетат и т. п.; и фосфиты, такие

как триэтилфосфит, три(изопропил)фосфит и т. п.

[0125]

Если реакцию этерификации сульфоната проводят на каждой стадии, примеры использующегося сульфирующего реагента включают метансульфонилхлорид, п-толуолсульфонилхлорид, метансульфоновый ангидрид, п-толуолсульфоновый ангидрид и т. п.

[0126]

Если реакцию гидролиза проводят на каждой стадии, в качестве реагента используют кислоту или основание. Для реакции кислотного гидролиза трет-бутилового эфира можно добавить муравьиную кислоту, триэтилсилан и т. п. для восстановительного захвата трет-бутилового катиона, который образуется одновременно.

[0127]

Если реакцию дегидратации проводят на каждой стадии, примеры использующегося дегидратирующего реагента включают серную кислоту, дипентаоксид фосфора, оксихлорид фосфора, N, N'-дициклогексилкарбодиимид, оксид алюминия, полифосфорную кислоту и т. п.

[0128]

Если реакцию алкилирования проводят на каждой стадии, в качестве реагентов используют электрофил (например, алкилгалогенид и т. п.) и основание (например, органическое основание, неорганическое основание, алкоксид металла, амид металла и т. п.).

[0129]

Если реакцию цианирования проводят на каждой стадии, примеры использующегося реагента включают цианиды металлов, такие как цианид меди, цианид калия и т. п.

[0130]

Соединение (I) можно получить по методикам получения, приведенным на следующей схеме 1 или схеме 2. Каждый символ в формулах на схемах является таким, как определено выше, если не указано иное.

Кроме того, соединение (I) можно получить путем проведения реакции введения защитной группы, реакции удаления защитной группы, реакции амидирования, реакции сульфонамидирования, реакции образования производных мочевины, реакции карбамоилирования, реакции алкилирования, реакции Мицунобу, реакции гидрирования, реакции окисления, реакции восстановления, реакции галогенирования, реакции сочетания, реакции нуклеофильного присоединения карбаниона, реакции Гриньяра, реакции дезоксофторирования, реакции дегидратации и т. п. по отдельности или двух или большего количества из них в комбинации.

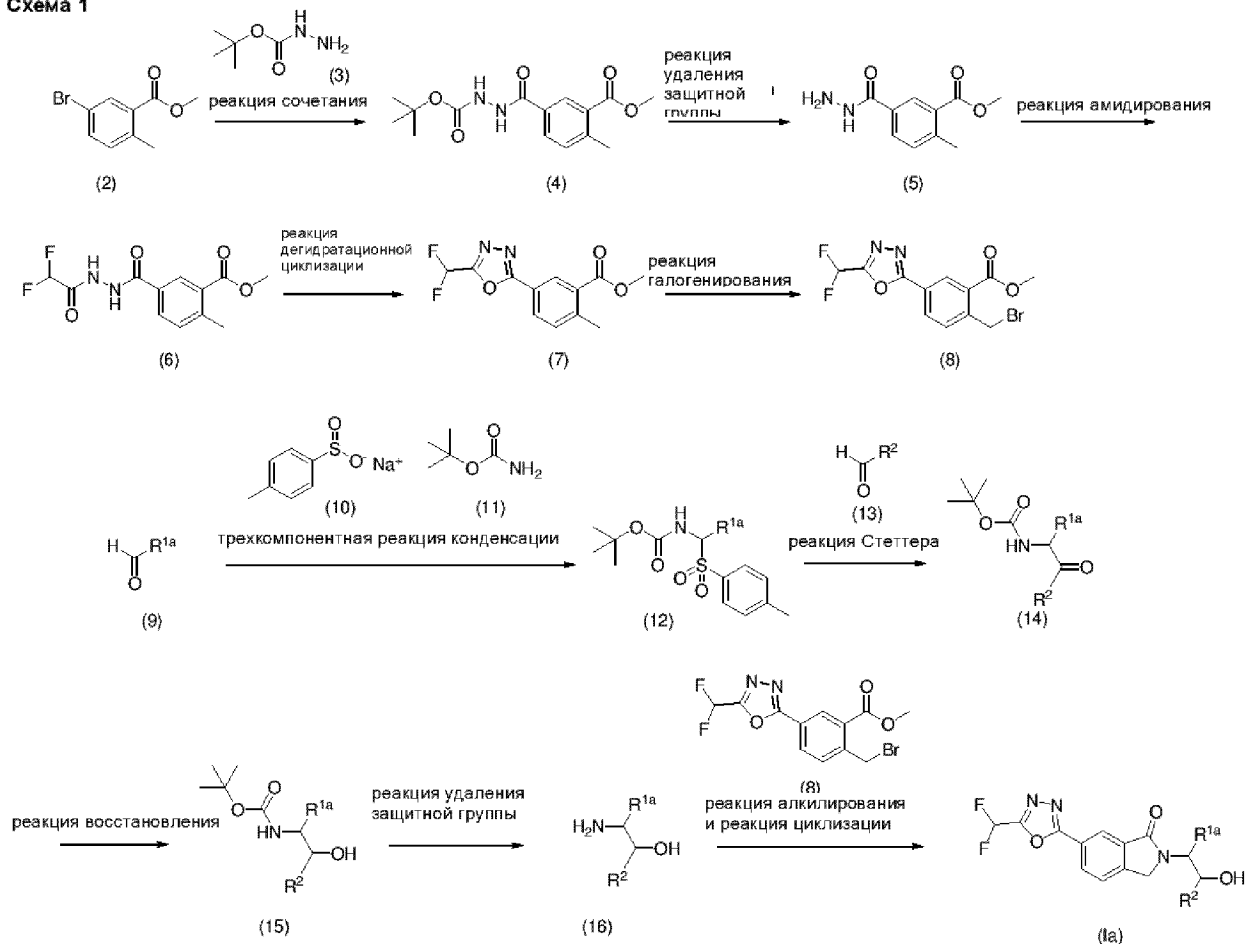
[0131]

Указанное ниже соединение (Ia) (соединение (I), где R^1 представляет собой R^{1a}) можно получить по методике, приведенной на следующей схеме 1. R^{1a} означает

необязательно замещенную циклопропильную группу, необязательно замещенную C₆₋₁₄ арильную группу или необязательно замещенную 5- или 6-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу. Другие обозначения являются такими, как определено выше.

[0132]

Схема 1



[0133]

Соединение (4) можно получить путем введения соединения (2) в реакцию сочетания с соединением (3) с использованием палладиевого катализатора и основания в атмосфере монооксида углерода. Примеры палладиевого катализатора включают комбинацию 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (alias: Xantphos) и бис(дибензилиденацетон)палладия(0) и т. п. Примеры основания включают N, N-дициклогексилметиламин.

[0134]

Соединение (7) можно получить путем введения соединения (6) в реакцию дегидратационной циклизации. Комбинацию реагента Берджеса или п-толуолсульфонилхлорида и основания используют в качестве реагента. Примеры основания включают указанные выше органические основания (например, N,N-диизопропилэтиламин, триэтиламин и т. п.).

[0135]

Соединение (12) можно получить путем введения соединения (9), соединения (10)

и соединения (11) в реакцию трехкомпонентной конденсации. Примеры использующегося реагента включают муравьиную кислоту.

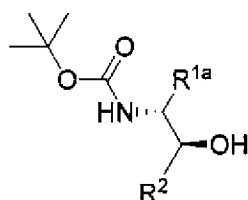
[0136]

Соединение (14) можно получить путем введения соединения (12) в реакцию Стеттера с соединением (13). Комбинацию 3-этил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолийбромида и основания используют в качестве реагента. Примеры основания включают триэтиламин.

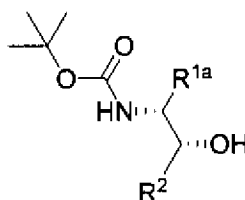
[0137]

Соединение (15) можно получить путем введения соединения (14) в реакцию восстановления. Примеры использующегося реагента включают борогидрид натрия и три(втор-бутил)борогидрид калия. В качестве стереоизомеров продукта получают только анти-форму (15a), приведенную ниже, или смесь анти-формы (15a) и син-формы (15b), приведенную ниже (стереохимическая конфигурация формулы является относительной).

[0138]



(15a)



(15b)

[0139]

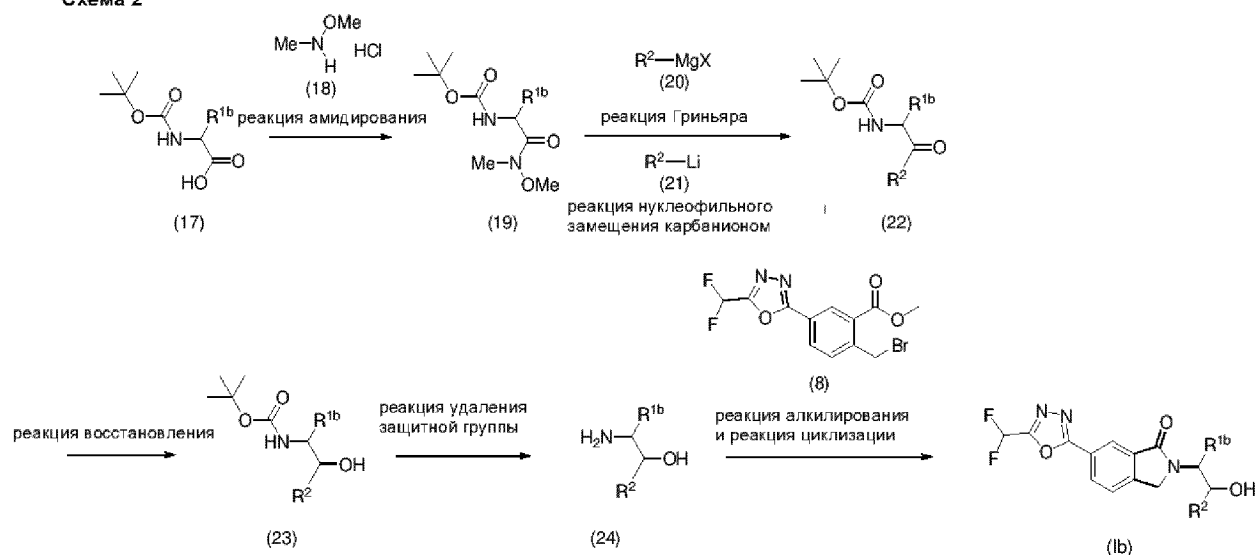
Соединение (Ia) можно получить путем введения соединения (16) в реакцию алкилирования с соединением (8), затем в реакцию циклизации. После реакции циклизации проводят реакцию алкилирования, но ее можно провести постадийно. В этом случае реакцию циклизации можно провести в щелочной или кислой среде. Примеры основания включают триэтиламин, DIPEA, ацетат калия и т. п. Примеры использующейся кислоты включают уксусную кислоту и т. п.

[0140]

Указанное ниже соединение (Ib) (соединение (I), где R^1 представляет собой R^{1b}) можно получить из соединения (17) по методике, приведенной на следующей схеме 2. R^{1b} означает необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно замещенную C_{6-14} арильную группу, необязательно замещенную 5- или 6-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу или необязательно замещенную 3- - 8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклическую группу. X означает атом галогена. Другие обозначения являются такими, как определено выше.

[0141]

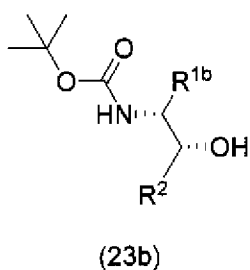
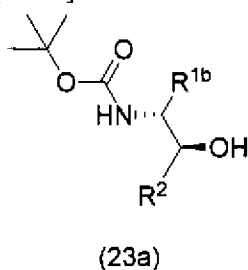
Схема 2



[0142]

Соединение (23) можно получить путем введения соединения (22) в реакцию восстановления. Примеры использующегося реагента включают борогидрид натрия и три(втор-бутил)борогидрид калия. Альтернативно, также можно использовать комбинацию триизопропоксида алюминия и 2-пропанола. В качестве стереоизомеров продукта получают только анти-форму (23a), приведенную ниже, или смесь анти-формы (23a) и син-формы (23b), приведенную ниже (стереохимическая конфигурация формулы является относительной).

[0143]



[0144]

Соединение (Ib) можно получить путем введения соединения (24) в реакцию алкилирования с соединением (8), затем в реакцию циклизации. После реакции циклизации проводят реакцию алкилирования, но ее можно провести постадийно. В этом случае реакцию циклизации можно провести в щелочной или кислой среде. Примеры основания включают триэтиламин, DIPEA, ацетат калия и т. п. Примеры использующейся кислоты включают уксусную кислоту и т. п.

[0145]

Соединения (2), (3), (9), (10), (11), (13), (17), (18), (20) и (21), которые используют в качестве сырья в каждой методике получения, могут быть легко куплены или их можно получить по общеизвестной методике.

[0146]

Если происходит изомеризация, конфигурационные изомеры (Е, Z формы) соединения (I) можно выделить и очистить, например, с помощью обычных средств разделения, такие как экстракция, перекристаллизация, дистилляция, хроматография и т. п. и получить чистое соединение. Кроме того, соответствующий чистый изомер также можно получить путем изомеризации двойной связи с использованием нагревания, кислотного катализатора, комплекса переходного металла, катализатора на основе металла, радикального катализатора, освещения, сильно основного катализатора и т. п., по методике, описанной в Shin Jikken Kagaku Kouza 14 (The Chemical Society of Japan ed.), pages 251 to 253, или 4th Edition Jikken Kagaku Kouza 19 (The Chemical Society of Japan ed.), pages 273 to 274, или аналогичной методике.

[0147]

Соединение (I) содержит стереоизомер в зависимости от типа заместителя и каждый стереоизомер и их смесь входят в настоящее изобретение.

Соединение (I) может быть гидратом или не гидратом.

Если конкретный продукт получен в свободной форме по указанной выше реакции, его можно превратить в соль по обычной методике, или если конкретный продукт получен в виде соли, его можно превратить в свободную форму или другую соль по обычной методике. Полученное таким образом соединение (I) также можно выделить из реакционной смеси и очистить по известной методике, такой как межфазный перенос, концентрирование, экстракция растворителем, дистилляция, кристаллизация, перекристаллизация, хроматография и т. п.

Если соединение (I) содержит конфигурационный изомер, диастереоизомер, конформер и т. п., при желании каждый можно выделить по указанным выше методикам разделения и очистки. Кроме того, если соединение (I) является рацемическим, d-форму и l-форму можно выделить с помощью обычного оптического разделения, такого как препаративная высокоэффективная жидкостная хроматография (препаративная ВЭЖХ), надкритическая жидкостная хроматография (препаративная SFC) и т. п.

[0148]

Полученное таким образом соединение (I), другой промежуточный продукт реакции и исходные соединения можно выделить из реакционной смеси и очистить по общеизвестной методике, такой как, например, экстракция, концентрирование, нейтрализация, фильтрование, дистилляция, перекристаллизация, колоночная хроматография, тонкослойная хроматография, препаративная высокоэффективная жидкостная хроматография (препаративная ВЭЖХ), препаративная жидкостная хроматография при умеренном давлении (препаративная ЖХ при умеренном давлении) и т. п.

[0149]

Соль соединения (I) можно получить по общеизвестной методике. Например, если соединение (I) является основным соединением, его можно получить путем добавления неорганической кислоты или органической кислоты, или если соединение (I) является

кислым соединением, путем добавления органического основания или неорганического основания.

Если соединение (I) содержит оптический изомер, каждый оптический изомер и их смесь входят в объем настоящего изобретения и эти изомеры при желании можно подвергнуть оптическому разделению или их соответственно можно получить по общеизвестной методике.

[0150]

Соединение (I) может быть кристаллом.

Кристалл соединения (I) можно получить по общеизвестной методике кристаллизации.

Примеры методики кристаллизации включают методику кристаллизации из раствора, методику кристаллизации из паров, методику кристаллизации из расплава и т. п.

[0151]

"Методика кристаллизации из раствора" является типичной методикой смещения ненасыщенного состояния в перенасыщенное состояние путем изменения фактором, влияющих на растворимость соединений (состав растворителя, pH, температура, ионная сила, окислительно-восстановительное состояние и т. п.) или количества растворителя. Его конкретные примеры включают методику концентрирования, методику медленного охлаждения, методику реакции (методику диффузии, методику электролиза), методику гидротермического роста, флюсовую методику и т. п. Примеры используемого растворителя включают ароматические углеводороды (например, бензол, толуол, ксилол и т. п.), галогенированные углеводороды (например, дихлорметан, хлороформ и т. п.), насыщенные углеводороды (например, гексан, гептан, циклогексан и т. п.), простые эфиры (например, диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан и т. п.), нитрилы (например, ацетонитрил и т. п.), кетоны (например, ацетон и т. п.), сульфоксиды (например, диметилсульфоксид и т. п.), амиды кислот (например, N,N-диметилформамид и т. п.), сложные эфиры (например, этилацетат, изопропилацетат и т. п.), спирты (например, метанол, этанол, 2-пропанол и т. п.), воду и т. п. Эти растворители используют по отдельности или в комбинации двух или большего количества в подходящем отношении (например, от 1:1 до 1:100 (объемное отношение)). При необходимости можно использовать затравочный кристалл.

[0152]

"Методика кристаллизации из паров" представляет собой, например, методику выпаривания (методику в герметизированной пробирке, методику газового потока), методику газофазной реакции, chemical transportation методику транспортных реакций и т. п.

[0153]

"Методика кристаллизации из расплава" представляет собой, например, методику обычного замораживания (методику вытягивания, методику градиента температуры, методику Бригмана), методику зонной плавки (методику выравнивания концентраций при

зонной плавке, методику плавающей зоны), методику специального выращивания (методику VLS, методику жидкофазной эптаксии) и т. п.

[0154]

Предпочтительные примеры методики кристаллизации включают методику, включающую растворение соединения (I) в подходящем растворителе (например, спиртах, таких как метанол, этанол и т. п.) при температуре от 20°C до 120°C и охлаждение полученного раствора до температуры (например, от 0 до 50°C, предпочтительно от 0 до 20°C), не превышающей температуру растворения и т. п.

Полученные таким образом кристаллы, предлагаемые в настоящем изобретении, можно выделить, например, фильтрованием и т. п.

Методика анализа полученного кристалла является типичной методикой анализа кристалла с помощью порошковой рентгенографии. В качестве методики определения ориентации кристалла также можно использовать механическую методику или оптическую методику и т. п.

[0155]

Кристалл соединения (I), полученный по указанной выше методике получения, может обладать высокой чистотой, высоким качеством и низкой гигроскопичностью, может не быть денатурирован даже после длительного хранения при обычных условиях и можно ожидать, что он будет обладать превосходной стабильностью. Кроме того, он может обладать превосходными биологическими характеристиками (например, фармакокинетикой (всасывание, распределение, метаболизм, выведение), эффективностью экспрессии и т. п.) и может быть чрезвычайно полезным в качестве лекарственного средства.

[0156]

Соединение (I) может представлять собой пролекарство. Пролекарство соединения (I) означает соединение, которое превращается в соединение (I) по реакции вследствие наличия фермента, кислоты желудочного сока и т. п. при физиологических условиях в живом организме, т.е., соединение, которое превращается в соединение (I) по реакции окисления, восстановления, гидролиза ферментом и т. п.; соединение, которое превращается в соединение (I) путем гидролиза и т. п. вследствие наличия кислоты желудочного сока и т. п. Примеры пролекарства соединения (I) включают соединение, полученное путем введения аминогруппы в соединении (I) в ацилирование, алкилирование или фосфорилирование (например, соединение, полученное путем введения аминогруппы в соединении (I) в эйкозанилирование, аланилирование пентиламинокарбонилирование, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолан-4-ил)метоксикарбонилирование, тетрагидрофурилирование, пирролидилметиление, пивалоилоксиметиление или трет-бутилирование); соединение, полученное путем введения гидроксигруппы в соединении (I) в ацилирование, алкилирование, фосфорилирование или борирующее (например, соединение, полученное путем введения гидроксигруппы в соединении (I) в ацетилирование, пальмитоилирование,

пропаноилирование, пивалоилирование, сукцинирование, фумарилирование, аланилирование или диметиламинометилкарбонилирование); соединение, полученное путем введения карбоксигруппы в соединении (I) в этерификацию или амидирование (например, соединение, полученное путем введения карбоксигруппы в соединении (I) этилэтерификацию, фенилэтерификацию, карбоксиметилэтерификацию, диметиламинометилэтерификацию, пивалоилоксиметилэтерификацию, этоксикарбонилоксиэтилэтерификацию, фталидилэтерификацию, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метилэтерификацию, циклогексилоксикарбонилэтилэтерификацию или метиламидирование) и т. п. Эти соединения можно получить из соединения (I) по общеизвестной методике.

Пролекарство соединения (I) также может быть таким, которое превращается в соединение (I) при физиологических условиях, как описано в "IYAKUHIN no KAHATSU (Development of Pharmaceuticals)", Vol. 7, Design of Molecules, p. 163-198, Published by HIROKAWA SHOTEN (1990).

[0157]

В настоящем описании соединение (I) и пролекарство соединения (I) иногда совместно называют, как "соединение, предлагаемое в настоящем изобретении".

[0158]

Соединение (I) может представлять собой гидрат, не гидрат, сольват или не сольват.

Кроме того, соединение (I) может представлять собой соединение, меченое или замещенное изотопом (например, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{35}S , ^{125}I) и т. п. Соединение, меченое или замещенное изотопом, можно использовать, например, как радиоактивный индикатор (радиоактивный индикатор для ПЭТ), использующийся в позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) и применимо в медицине для постановки диагноза и т. п.

Соединение (I) также включает содержащую дейтерий форму, в которой ^1H превращен в $^2\text{H}(\text{D})$.

Соединение (I) также включает его таутомер.

Соединение (I) может быть фармацевтически приемлемым совместным кристаллом или его солью. Совместный кристалл или его соль означает кристаллическое вещество, образованное двумя или большим количеством особых твердых веществ при комнатной температуре, каждое обладает разными физическими характеристиками (например, структура, температура плавления, теплота плавления, гигроскопичность, растворимость и стабильность). Совместный кристалл или его соль можно получить по общеизвестной методике совместной кристаллизации.

Соединение (I) также можно использовать, как радиоактивный индикатор для ПЭТ.

[0159]

Поскольку соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, обладает превосходной ингибирующей активностью по отношению к HDAC, предпочтительно ингибирующей активностью по отношению к HDAC класса II, более предпочтительно

ингибирующей активностью по отношению к HDAC6, оно также может быть применимо в качестве безопасных лекарственных средств на основе такого воздействия.

Например, можно ожидать, что лекарственное средство, предлагаемое в настоящем изобретении, содержащее соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, будет обладать низкой токсичностью (например, острой токсичностью, хронической токсичностью, генетической токсичностью, гематотоксичностью, репродуктивной токсичностью, кардиотоксичностью, канцерогенностью) и будет использоваться для млекопитающего (такого как, мышь, крыса, хомяк, кролик, кошка, собака, крупный рогатый скот, овца, обезьяна, человек) в качестве профилактического или терапевтического средства для связанных с HDAC заболеваний, предпочтительно для связанных с HDAC класса II заболеваний, более предпочтительно для связанных с HDAC6 заболеваний, точнее, заболеваний, описанных ниже в параграфах (1) - (7).

В честности, можно ожидать, что соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, будет обладать низкой генетической токсичностью и поэтому можно ожидать, что лекарственное средство, предлагаемое в настоящем изобретении, будет обладать низкой генетической токсичностью.

[0160]

(1) воспалительные заболевания (например, острый панкреатит, хронический панкреатит, астма, респираторный дистресс-синдром у взрослых, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), идиопатический фиброз легких, воспалительное заболевание кости, воспалительное заболевание легких, воспалительная болезнь кишечника, целиакия, гепатит, синдром системного воспалительного ответа (SIRS), послеоперационное или посттравматическое воспаление, пневмония, нефрит, менингит, цистит, фаринголарингит, повреждение слизистой оболочки желудка, спондилит, артрит, дерматит, хроническая пневмония, бронхит, инфаркт легкого, силикоз, саркоидоз легкого, диабетическая нефропатия, увеит, гнойный гидраденит и т. п.),

(2) аутоиммунные заболевания (например, ревматоидный артрит, псориаз, воспалительная болезнь кишечника (например, болезнь Крона, язвенный колит и т. п.), синдром Шегрена, болезнь Бехчета, рассеянный склероз, системная красная волчанка, волчаночный нефрит, дискоидная красная волчанка, болезнь Кастлемана, вызываемый анкилозом спондилоартрит, полимиозит, дерматомиозит (DM), нодозный полиартериит (PN), смешанное заболевание соединительной ткани (MCTD), склеродермия, глубокая красная волчанка, хронический тиреоидит, болезнь Грейвса, аутоиммунный гастрит, диабет типа I, аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунная нейтропения, тромбоцитопения, атопический дерматит, пузырчатка, хронический активный гепатит, злокачественная миастения, реакция "трансплантат против хозяина", болезнь Аддисона, аномальный иммунный ответ, артрит, дерматит, лучевой дерматит, первичный билиарный цирроз и т. п.),

(3) костно-суставное дегенеративное заболевание (например, ревматоидный артрит, остеопороз, остеоартрит и т. п.),

(4) неопластические заболевания [например, злокачественная опухоль, ангиогенез, глаукома, юношеская гемангиома, множественная миелома, хроническая саркома, метастазирующая меланома, саркома Капоши, пролиферация сосудов, кахексия, метастазирующий рак молочной железы, рак (например, колоректальный рак (например, семейный колоректальный рак, наследственный не полипозный колоректальный рак, желудочно-кишечная стромальная опухоль и т. п.), рак легких (например, немелкоклеточный рак легких, мелкоклеточный рак легких, злокачественная мезотелиома и т. п.), мезотелиома, рак поджелудочной железы (например, рак протока поджелудочной железы и т. п.), рак желудка (например, папиллярная аденокарцинома, слизеобразующая аденокарцинома, аденосквамозная карцинома и т. п.), рак молочной железы (например, инвазивная протоковая карцинома, протоковая карцинома *in situ*, воспалительный рак молочной железы и т. п.), рак яичников (например, эпителиальная карцинома яичников, внегонадная герминома, герминома яичников, опухоль яичников с низким потенциалом злокачественности и т. п.), рак предстательной железы (например, гормонозависимый рак предстательной железы, гормоннезависимый рак предстательной железы и т. п.), рак печени (например, первичный рак печени, внепеченочный рак желчных протоков и т. п.), рак щитовидной железы (например, папиллярная карцинома щитовидной железы и т. п.), рак почки (например, почечноклеточная карцинома, переходо-клеточная карцинома почки и мочевых путей и т. п.), рак матки, опухоль головного мозга (например, пинеальная астроцитома, пилоцитарная астроцитома, диффузная астроцитома, анапластическая астроцитома и т. п.), меланома, саркома, рак мочевого пузыря, гематологический рак и т. п., включая множественная миелома, гипофизарная аденома, глиома, невринома слухового нерва, ретинобластома, рак глотки, рак гортани, рак языка, тимома, рак пищевода, дуоденальный рак, колоректальный рак, рак прямой кишки, гепатома, панкреатическая эндокринная опухоль, рак желчных протоков, рак желчного пузыря, рак пениса, рак мочевого протока, опухоль яичка, рак вульвы, рак шейки матки, рак эндометрия, саркома матки, холионное заболевание, рак влагалища, рак кожи, грибовидный микоз, базально-клеточная опухоль, саркома мягкой ткани, злокачественная лимфома, болезнь Ходжкина, миелодиспластический синдром, Т-клеточный лейкоз взрослых, хроническое пролиферативное заболевание костного мозга, панкреатическая эндокринная, опухоль фиброзная гистиоцитома, лейомиосаркома, рабдомиосаркома, рак неизвестной первичной локализации), лейкоз (например, острый лейкоз (например, острый лимфолейкоз, острый миелоцитарный лейкоз и т. п.), хронический лейкоз (например, хронический лимфолейкоз, хронический миелоцитарный лейкоз и т. п.), миелодиспластический синдром), саркома матки (например, смешанная мезодермальная опухоль, лейомиосаркома матки, эндометриальная стромальная опухоль и т. п.), миелофиброз и т. п.],

(5) нейродегенеративные заболевания и/или заболевания центральной нервной системы

(i) психиатрические заболевания [например, депрессия, большая депрессия,

биполярная депрессия, дистимическое нарушение, эмоциональное нарушение (сезонное аффективное нарушение и т. п.), возвратная депрессия, послеродовая депрессия, стрессовое нарушение, симптом депрессии, мания, состояние тревоги, генерализованное тревожное нарушение, синдром состояния тревоги, паническое расстройство, фобия, социофобия, состояние социальной тревоги, обсессивное нарушение, синдром посттравматического стресса, посттравматическое стрессовое нарушение, синдром Туретта, аутизм, аутистическиподобный синдром, синдром ломкой X-хромосомы, синдром Ретта, расстройство адаптации, биполярное расстройство, невроз, шизофрения (например, позитивный симптом, негативный симптом, когнитивный симптом), когнитивная дисфункция, связанная с шизофренией, синдром хронической усталости, невроз тревоги, компульсивный невроз, эпилепсия, состояние тревоги, тревожное психическое состояние, эмоциональная аномалия, циклотимия, нервный эретизм, головокружение, наркомания, низкая половая возбудимость, синдром дефицита внимания с гиперактивностью (ADHD), психотическая большая депрессия, рефрактерная большая депрессия, терапевтически резистентная депрессия, наследственная параплегия],

(ii) нейродегенеративные заболевания [например, болезнь Альцгеймера, слабоумие типа Альцгеймера, старческое слабоумие типа Альцгеймера, болезнь Паркинсона, мышечная дистрофия, болезнь Паркинсона, связанная со слабоумием, болезнь Гентингтона, мультиинфарктное слабоумие, долевая лобно-височная дегенерация [прогрессирующий супрануклеарный паралич, кортикобазальная дегенерация, лобно-височное слабоумие и паркинсонизм, связанный с мутацией MPT (FTDP-17), лобно-височное слабоумие, болезнь Пика, слабоумие с аргирофильными зернами и т. п.], слабоумие типа болезни Паркинсона, синдром Нимана-Пика, болезнь Дауна, мультиинфарктное слабоумие, постэнцефалитический паркинсонизм, слабоумие с тельцами Леви, синдром Рубинштейна-Тейби, слабоумие, связанное с ВИЧ, боковой амиотрофический склероз (ALS), болезнь моторного нейрогенеза (MND), болезнь Крейтцфельда-Якоба или прионное заболевание, паралич головного мозга, рассеянный склероз, синдром Райли - Дея],

(iii) возрастные нарушения познавательной способности [например, возрастные нарушения памяти, старческое слабоумие],

(iv) нарушения сна [например, наследственные нарушения сна (например, психофизиологическая инсомния и т. п.), приобретенное нарушение сна, нарушения суточного ритма (например, синдром пересечения часовых поясов (десинхроноз после трансмеридианного перелета), нарушение сна из-за сменной работы, нарушение регулярности цикла сон-бодрствование, синдром задержки фазы сна, синдром смещения фазы сна, не 24-часовой цикл сна-бодрствования и т. п.), парасомния, нарушения сна, связанные с внутренним медицинским или психическим нарушением (например, хронические обструктивные заболевания легких, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, цереброваскулярное слабоумие, шизофрения, депрессия, невроз тревоги), стрессовая инсомния, инсомния, инсомния с неврозом, синдром апноэ во сне],

(v) угнетение дыхания, вызванное анестезией, травматическим заболеванием или нейродегенеративное заболевание и т. п.,

(vi) травматическое повреждение головного мозга, апоплексия головного мозга, невротическая анорексия, пищевое расстройство, нервная анорексия, булимия, другое пищевое расстройство, алкоголизм, злоупотребление алкоголем, алкогольная амнезия, алкогольная паранойя, алкогольная зависимость, абстинентный алкогольный синдром, алкогольное безумие, алкогольное отравление, алкогольная ревность, алкогольная мания, зависимое от алкоголя психическое нарушение, алкогольное безумие, фармакофилия, фармакофобия, фармакомания, синдром отмены лекарственного средства или наркотика, мигрень, стрессовая головная боль, кататоническая головная боль, диабетическая невропатия, ожирение, диабет, мышечный спазм, болезнь Меньера, автономная атаксия, алопеция, глаукома, гипертензия, заболевание сердца, тахикардия, застойная сердечная недостаточность, гипервентиляция, бронхиальная астма, апноэ, синдром внезапной смерти младенца, воспалительное заболевание, аллергическое заболевание, импотенция, климактерическое нарушение, бесплодие, рак, синдром иммунодефицита, вызванный инфекцией HIV, синдром иммунодефицита, вызванный стрессом, цереброспинальный менингит, акромегалия, недержание, метаболический синдром, остеопороз, пептическая язва, синдром раздраженной толстой кишки, воспалительная болезнь кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, стрессовое желудочно-кишечное нарушение, стрессовая рвота, пептическая язва, диарея, констипация, послеоперационная кишечная непроходимость,

(vii) боль (боль, боль при раке, острая боль, вызванная воспалением, боль, вызванная хроническим воспалением, послеоперационная боль (боль при разрезе, глубокая боль, висцеральная боль, хроническая боль после операции и т. п.), мышечная боль (мышечная боль, связанная с хронической болью при болезни, "застывшее" плечо и т. п.), артралгия, зубная боль, боль в височно-нижнечелюстном суставе, головная боль (мигрень, кататоническая головная боль, головная боль, связанная с лихорадкой, головная боль, связанная с гипертензией), висцеральная боль (боль в сердце, боль при стенокардии, боль в животе, боль в области почки, боль в области мочевых путей, боль в области мочевого пузыря), боль при родах и гинекологическая боль (боли в межменструальный период, дисменорея, родовые схватки), невропатическая боль (грыжа межпозвоночного диска, боль в нервных корешках, невралгия после опоясывающего герпеса, невралгия тройничного нерва, люмбаго и т. п.), периферическая невропатия (CIPN), возникшая после приема противораковых лекарственных средств (противораковое средство на основе таксана (например, паклитаксел (таксол), доцетаксел), противораковое средство на основе алкалоида барвинка (например, винкристин, винбластин), препарат платины (например, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин), молекулярно направленное лекарственное средство (например, бортезомиб) и т. п.) и связанные с ними неврологические симптомы (вызванная химиотерапией невропатическая боль (CINP))),

(6) хроническая сердечная недостаточность или острая сердечная недостаточность,

острая декомпенсированная сердечная недостаточность, ишемическое заболевание сердца, кардиомиопатия, миокардит, клапанный порок,

(7) периферическая невропатия и т. п. (например, демиелинизирующие заболевания и невропатия (рассеянный склероз, синдром Гийена-Барре, синдром Фишера, хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (CIDP), многоочаговая моторная невропатия (MMN), болезнь Шарко-Мари-Тута, наследственная сенсорная и автономная невропатия, семейная амилоидная полиневропатия)).

[0161]

Лекарственное средство, предлагаемое в настоящем изобретении, можно предпочтительно использовать в качестве средства для профилактики или лечения следующих: аутоиммунное заболевание, воспалительное заболевание, костно-суставное дегенеративное заболевание, нейродегенеративное заболевание, заболевание центральной нервной системы, опухолевое заболевание, или периферическая невропатия, более предпочтительно воспалительная болезнь кишечника (предпочтительно болезнь Крона или язвенный колит), системная красная волчанка, ревматоидный артрит, псориаз, синдром Шегрена, синдром Бехчета, рассеянный склероз, реакция "трансплантат против хозяина", болезнь Альцгеймера (предпочтительно слабоумие типа Альцгеймера), шизофрения, слабоумие с тельцами Леви, долевая лобно-височная дегенерация [прогрессирующий супрануклеарный паралич, кортикобазальная дегенерация, лобно-височное слабоумие и паркинсонизм, связанный с мутацией MAPP (FTDP-17), лобно-височное слабоумие, болезнь Пика, слабоумие с аргирофильными зернами и т. п.], болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, синдром Рубинштейна-Тейби, мышечная дистрофия, синдром Ретта, боковой амиотрофический склероз, болезнь Шарко-Мари-Тута, депрессия, наследственная параплегия, синдром Райли - Дея, болезнь Кастлемана, лейкоз, лейомиосаркома матки, рак предстательной железы, рак толстой кишки, множественная миелома, кахексия или миелофиброз, хроническая сердечная недостаточность или острая сердечная недостаточность, острая декомпенсированная сердечная недостаточность, ишемическое заболевание сердца, кардиомиопатия, миокардит, клапанный порок, периферическая невропатия и т. п.

Лекарственное средство, предлагаемое в настоящем изобретении, более предпочтительно используют в качестве средства для профилактики или лечения следующих: болезнь Альцгеймера, долевая лобно-височная дегенерация [прогрессирующий супрануклеарный паралич, кортикобазальная дегенерация, лобно-височное слабоумие и паркинсонизм, связанный с мутацией MAPP (FTDP-17), лобно-височное слабоумие, болезнь Пика, слабоумие с аргирофильными зернами и т. п.], болезнь Шарко-Мари-Тута и т. п., в частности, болезнь Альцгеймера или прогрессирующий супрануклеарный паралич.

[0162]

В настоящем изобретении, указанная выше "профилактика" заболевания означает, например, введение лекарственного средства, содержащего соединение, предлагаемое в

настоящем изобретении, пациенту, для которого ожидается риск начала вследствие некоторого фактора, относящегося к заболеванию, но у которого не развилось заболевание, или пациентам, у которых развилось заболевание, но у которых отсутствует субъективный симптом, или введение лекарственного средства, содержащего соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, пациентам, которые опасаются рецидива заболевания после лечения заболевания.

[0163]

Лекарственное средство, содержащее соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, можно безопасно вводить по отдельности или в смеси с фармакологически приемлемым носителем по общеизвестной методике (например, по методике, описанной в Japanese Pharmacopoeia и т. п.), как в методиках получения фармацевтического препарата, и в такой форме, как, например, таблетка (в том числе таблетка с покрытием из сахара, таблетка с пленочным покрытием, сублингвальная таблетка, распадающаяся во рту таблетка, буккальная и т. п.), пилюля, порошок, гранула, капсула (включая мягкую капсулу), пастилка, сироп, жидкость, эмульсия, суспензия, препарат регулируемого высвобождения (например, препарат немедленного высвобождения, препарат пролонгированного высвобождения, микрокапсулу пролонгированного высвобождения), аэрозоль, пленка (например, распадающаяся во рту пленка, пероральная прилипающая к слизистой оболочке пленка), препарат для инъекции (например, подкожной инъекции, внутривенной инъекции, внутримышечной инъекции, внутривенной инъекции), капельное внутривенное вливание, препарат для чрескожного введения, крем, мазь, примочка, адгезивный препарат, суппозиторий (например, ректальный суппозиторий, вагинальный суппозиторий), пеллета, назальный препарат, легочный препарат (для ингаляции), глазные капли и т. п., для перорального или парентерального введения (например, внутривенного, внутримышечного, подкожного, проводимого внутрь органа, назального, внутрикожного, проводимого по каплям, внутримозгового, ректального, внутривагинального, внутривенного и внутриопухолевого введения, введения вблизи опухоли и введения в пораженный участок).

Содержание соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, в лекарственном средстве, предлагаемом в настоящем изобретении, равно примерно от 0,01 до 100 мас.% от всего лекарственного средства. Доза лекарственного средства, предлагаемого в настоящем изобретении, может меняться в зависимости от субъекта, которому проводят введение, пути введения, заболевания и т. п. Например, для перорального введения пациентам (масса тела примерно 60 кг) с нейродегенеративным заболеванием (например, болезнь Альцгеймера, прогрессирующий супрануклеарный паралич и т. п.), примерно 0,01 мг/кг массы тела - примерно 50 мг/кг массы тела, предпочтительно примерно 0,05 мг/кг массы тела - примерно 25 мг/кг массы тела, более предпочтительно примерно 0,1 мг/кг массы тела - примерно 2 мг/кг массы тела активного ингредиента (соединение (I)) можно вводить в виде одной или нескольких порций в сутки.

Примеры фармацевтически приемлемого носителя включают разные органические

или неорганические материалы носителя, которые обычно используют в качестве материалов для препарата, например, инертный наполнитель, смазывающее вещество, связующий агент и разрыхлитель для твердых препаратов; или растворитель, солюбилизующий агент, суспендирующий агент, изотонический агент, буферный реагент, успокаивающий агент и т. п. для жидких препаратов. Кроме того, если необходимо, также можно в подходящем количестве использовать подходящие обычные добавки, такие как консервант, антиоксидант, краситель, подсластитель, адсорбирующий агент, смачивающий агент и т. п.

Доза лекарственного средства, предлагаемого в настоящем изобретении, в виде препарата пролонгированного высвобождения меняется в зависимости от типа и содержания соединения (I), дозированной формы, периода пролонгированного высвобождения лекарственного средства, животного, которому вводят (например, млекопитающим, таким как мышь, крыса, хомяк, морская свинка, кролик, кошка, собака, крупный рогатый скот, лошадь, свинья, овца, обезьяна, человек и т. п.) и объекта введения. Например, для применения с помощью парентерального введения нужно, чтобы из введенного препарата за 1 неделю высвободилось от примерно 0,1 до примерно 100 мг соединения (I).

[0164]

Примеры инертного наполнителя включают лактозу, белый сахар, D-маннит, крахмал, кукурузный крахмал, кристаллическую целлюлозу и легкую безводную кремниевую кислоту.

Примеры смазывающее вещество включают стеарат магния, стеарат кальция, тальк и коллоидный диоксид кремния.

Примеры связующего агента включают кристаллическую целлюлозу, белый сахар, D-маннит, декстрин, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, поливинилпирролидон, крахмал, сахарозу, желатин, метилцеллюлозу и натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы.

Примеры разрыхлителя включают крахмал, карбоксиметилцеллюлозу, кальциевую соль карбоксиметилцеллюлозы, натриевую соль карбоксиметилкрахмала и L-гидроксипропилцеллюлозу.

Примеры растворителя включают воду для инъекции, спирт, пропиленгликоль, макрогол, кунжутное масло, кукурузное масло и оливковое масло.

Примеры солюбилизующего агента включают полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, D-маннит, бензилбензоат, этанол, трисаминометан, холестерин, триэтаноламин и карбонат натрия, цитрат натрия.

Примеры суспендирующего агента включают поверхностно-активные вещества, такие как стеарилтриэтаноламин, лаурилсульфат натрия, лауриламинопропионовая кислота, лецитин, бензалконийхлорид, бензэтонийхлорид, глицеринмоностеарат и т. п.; и гидрофильные полимеры, такие как поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза,

гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и т. п.

[0165]

Примеры изотонического агента включают глюкоза, D-сорбит, хлорид натрия, глицерин, и D-маннит.

Примеры буферного реагента включают буферные растворы, такие как фосфаты, ацетаты, карбонаты и цитраты.

Примеры успокаивающего агента включают бензиловый спирт.

Примеры консерванта включают парагидроксibenзоаты, хлорбутанол, бензиловый спирт, фенилэтиловый спирт, дегидроуксусную кислоту и сорбиновую кислоту.

Примеры антиоксиданта включают сульфиты, аскорбиновую кислоту и α -токоферол.

[0166]

Для профилактики или лечения разных заболеваний, соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, также можно использовать вместе с другим лекарственным средством (ниже в настоящем изобретении, называемым, как сопутствующее лекарственное средство). Ниже лекарственное средство, использующееся, если соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, используют вместе с другим лекарственным средством называется, как "комбинированное средство, предлагаемое в настоящем изобретении".

[0167]

Например, если соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, используют, как ингибитор HDAC, предпочтительно класса II ингибитор HDAC, более предпочтительно ингибитор HDAC6, его можно использовать вместе со следующими лекарственными средствами.

транквилизатор (диазепам, лоразепам, клоразепат-дикалий, оксазепам, хлордиазепоксид, медазепам, оксазол, клоксазол, клотиазепам, бромазепам, этизол, флудиазепам, гидроксизин, нитразепам, триазол, алпразол и т. п.),

антипсихотическое средство (хлорпромазингидрохлорид, прохлорперазин, трифлуоперазин, тиоридазингидрохлорид, перфеназинмалеат, флуфеназинэнантат, прохлорперазинмалеат, левомепромазинмалеат, прометазингидрохлорид, галоперидол, клозапин, трифлуоперазин дигидрохлорид, флуфеназингидрохлорид, оланзапин, кветиапинфумарат, рисперидон, арипипразол, бромперидол, спиперон, резерпин, клокапрамингидрохлорид, сульпирид, зотепин, тиотиксен и т. п.),

антиэпилептическое лекарственное средство (фенитоин, этосуксимид, ацетазоламид, хлордиазепоксид, триметадон, карбамазепин, фенобарбитал, примидон, султиам, вальпроат натрия, клоназепам, диазепам, нитразепам и т. п.),

антидепрессант и терапевтическое лекарственное средство для маниакального психоза [трициклический или тетрациклический антидепрессант (имипрамингидрохлорид, кломипрамингидрохлорид, дезипрамингидрохлорид, амитриптилингидрохлорид, нортриптилингидрохлорид, амоксапин, миансерингидрохлорид, мапротилингидрохлорид

и т. п.), ноксиптилин, фенелзин, сульпирид, тразодонгидрохлорид, карбонат лития, селективный ингибитор обратного захвата серотонина (флувоксаминмалеат, флуоксетингидрохлорид, циталопрамгидробромид, сертралингидрохлорид, пароксетингидрохлорид, гидрат пароксетингидрохлорида, эсциталопрамоксалат и т. п.), ингибитор обратного захвата серотонина-норадренолина (венлафаксингидрохлорид, дулоксетингидрохлорид, венлафаксингидрохлорид и т. п.), ингибитор обратного захвата норадренолина (ребоксетинмезилат и т. п.), ингибитор обратного захвата норадренолина-допамина (бупропионгидрохлорид и т. п.), миртазапин, тразодонгидрохлорид, нефазодонгидрохлорид, сетиптилинмалеат, агонист 5-HT_{1A} (буспиронгидрохлорид, тандоспирон цитрат, осемозотангидрохлорид) и т. п.] бензодиазепин (клоназепам и т. п.), ингибитор кальциевых каналов L-типа (прегабалин и т. п.), агонист 5-HT_{1A} (буспиронгидрохлорид, тандоспиронцитрат, осемозотангидрохлорид и т. п.), антагонист 5-HT₃ (циамемазин и т. п.), неселективный ингибитор β-адренорецепторов сердца (пропранололгидрохлорид, оксипренололгидрохлориды и т. п.), антагонист гистамина H₁ (гидроксизингидрохлорид и т. п.),

терапевтическое лекарственное средство для шизофрении (хлорпромазин, галоперидол, сульпирид, клозапин, трифлуоперазингидрохлорид, флуфеназингидрохлорид, оланзапин, кветиапинфумарат, рисперидон, арипипразол и т. п.), антагонист CRF, другое лекарственное средство для состояния тревоги (мепробамат и т. п.), антагонист тахикинина (МК-869, саредутант и т. п.), лекарственное средство, которое действует на метаботропный глутаматный рецептор, антагонист ССК, антагонист β₃ адреналинового рецептора (амибегронгидрохлорид и т. п.), ингибитор GAT-1 (тиагабингидрохлорид и т. п.), ингибитор кальциевых каналов N-типа, ингибитор карбоангидразы типа II, агонист NMDA сайта глицина, антагонист NMDA (мемантин и т. п.), агонист периферического бензодиазепинового рецептора, антагонист вазопрессина, антагонист вазопрессина V1b, антагонист вазопрессина V1a, ингибитор фосфодиэстеразы, антагонист опиоидов, агонист опиоидов, уридин, агонисты рецептора никотиновой кислоты, тиреоидный гормон (Т₃, Т₄), TSH, TRH, ингибитор MAO (фенелзин сульфат, транилципромин сульфат, моклобемид и т. п.), антагонист 5-HT_{2A}, обратный агонист 5-HT_{2A}, ингибитор COMT (энтакапон и т. п.), терапевтическое лекарственное средство для биполярное расстройство (карбонат лития, вальпроат натрия, ламотриджин, рилузол, фелбамат и т. п.), антагонист каннабиноидного рецептора CB1 (римонабант и т. п.), ингибитор FAAH, ингибитор натриевых каналов, лекарственное средство против ADHD (метилфенидатгидрохлорид, метамфетамингидрохлорид и т. п.), терапевтическое лекарственное средство для алкоголизма, терапевтическое лекарственное средство для аутизма, терапевтическое лекарственное средство для синдрома хронической усталости, терапевтическое лекарственное средство для судорог, терапевтическое лекарственное средство для фибромиалгии, терапевтическое лекарственное средство для головной боли, терапевтическое лекарственное средство для инсомнии (этизолам, зопиклон, триаололам, золпидем, рамелтеон, индиплон и т. п.), терапевтическое лекарственное средство для

прекращения курения, терапевтическое лекарственное средство для злокачественной миастении, терапевтическое лекарственное средство для инфаркт головного мозга, терапевтическое лекарственное средство для маниакального психоза, терапевтическое лекарственное средство для гиперсомнии, терапевтическое лекарственное средство для боли, терапевтическое лекарственное средство для дистимии, терапевтическое лекарственное средство для вегетативная дистония, терапевтическое лекарственное средство для мужской и женской половой дисфункции, терапевтическое лекарственное средство для мигрени, терапевтическое лекарственное средство для патологического пристрастия к риску, терапевтическое лекарственное средство для синдрома усталых ног, терапевтическое лекарственное средство для лекарственной зависимости, терапевтическое лекарственное средство для связанного с алкоголем заболевания, терапевтическое лекарственное средство для синдрома раздраженной толстой кишки, терапевтическое лекарственное средство для болезни Альцгеймера (донепезил, галантамин, мемантин, ривастигмин и т. п.), терапевтическое лекарственное средство для болезни Паркинсона (леводопа, карбидопа, бенсеразид, селегилин, разагилин, зонисамид, энтакапон, амантадин, талипексол, прамипексол, ропинирол, ротиготин, апоморфин, каберголин, перголид, бромокриптин, истрадефиллин, тригексифенидил, бипериден, пирогептин, профенамин, прометазин, дроксидопа, амантадингидрохлорид, бромокриптин мезилат, тригексифенидилгидрохлорид, селегилингидрохлорид, их комбинация и т. п.), терапевтическое лекарственное средство для болезни Паркинсона, связанной со слабоумием (ривастигмин), терапевтическое лекарственное средство для слабоумие с тельцами Леви (донепезил), терапевтическое лекарственное средство для ALS (рилузол, нейротрофический фактор и т. п.), терапевтическое лекарственное средство для гиперлипидемии, такое как снижающее содержание холестерина лекарственное средство (серия статинов (правастатин-натрий, аторвастатин, симвастатин, розувастатин и т. п.), фибрат (клофибрат и т. п.), ингибитор скваленсинтазы), терапевтическое лекарственное средство для аномального поведения или связанного со слабоумием блуждания (седативное лекарственное средство, лекарственное средство против состояния тревоги и т. п.), ингибитор апоптоза, лекарственное средство против ожирения, антидиабетическое лекарственное средство, терапевтическое лекарственное средство для гипертензии, терапевтическое лекарственное средство для гипотензии, терапевтическое лекарственное средство для ревматизма (DMARD), противораковое лекарственное средство, терапевтическое лекарственное средство для гипопаратиреоза (PTH), антагонист кальциевого рецептора, половой гормон или его производное (прогестерон, эстрадиол, эстрадиолбензоат и т. п.), ускоритель дифференциации нейронов, промотор нейрорегенерации, нестероидное противовоспалительное лекарственное средство (мелоксикам, теноксикам, индометацин, ибупрофен, целекоксиб, рофекоксиб, аспирин и т. п.), стероид (дексаметазон, кортизонацетат и т. п.), анти-цитокиновое лекарственное средство (ингибитор TNF, ингибитор киназы MAP и т. п.), антитела - лекарственное средство, нуклеиновая кислота или производное нуклеиновой кислоты, аптамер и т. п.

[0168]

Для совместного применения время введения соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и сопутствующего лекарственного средства не ограничивается и соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или сопутствующее лекарственное средство можно вводить субъекту одновременно, или можно вводить в разное время. Дозу сопутствующего лекарственного средства можно определить по используемой клинической дозе и можно надлежащим образом выбрать в зависимости от субъекта, которому проводят введение, пути введения, заболевания, комбинации и т. п.

На вводимую форму при объединенном применении не налагаются особые ограничения и соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, и сопутствующее лекарственное средство лишь необходимо объединить при введении. Примеры такого режима введения включают следующие:

(1) введение одного препарата, полученного путем одновременной обработки соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и сопутствующего лекарственного средства, (2) одновременное введение двух типов препаратов соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и сопутствующего лекарственного средства, которые получены отдельно, одним путем введения, (3) введение двух типов препаратов соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и сопутствующего лекарственного средства, которые получены отдельно, одним путем введения поочередно, (4) одновременное введение двух типов препаратов соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и сопутствующего лекарственного средства, которые получены отдельно, разными путями введения, (5) введение двух типов препаратов соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и сопутствующего лекарственного средства, которые получены отдельно, разными путями введения поочередно (например, введение сначала соединения, предлагаемого в настоящем изобретении и затем сопутствующего лекарственного средства, или в обратном порядке) и т. п.

Отношение смешивания соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и сопутствующего лекарственного средства в комбинированном средстве, предлагаемом в настоящем изобретении, можно надлежащим образом выбрать на основе субъекта, которому проводят введение, пути введения, заболевания и т. п.

Например, если содержание соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, в комбинированном средстве, предлагаемом в настоящем изобретении, меняется в зависимости от формы препарата, оно обычно составляет примерно 0,01-100 мас.%, предпочтительно примерно 0,1-50 мас.%, более предпочтительно примерно 0,5-20 мас.% в пересчете на весь препарат.

[0169]

Содержание сопутствующего лекарственного средства в комбинированном средстве, предлагаемом в настоящем изобретении, меняется в зависимости от формы препарата, и обычно составляет примерно от 0,01 до 100 мас.%, предпочтительно примерно от 0,1 до 50 мас.%, более предпочтительно примерно от 0,5 до 20 мас.% в

пересчете на весь препарат.

Если содержание добавки, такой как носитель и т. п. в комбинированном средстве, предлагаемом в настоящем изобретении, меняется в зависимости от формы препарата, оно обычно составляет примерно от 1 до 99,99 мас.%, предпочтительно примерно от 10 до 90 мас.% в пересчете на весь препарат.

Если соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, и сопутствующее лекарственное средство готовят по отдельности, можно использовать одинаковое содержание.

[0170]

Можно использовать любое количество сопутствующего лекарственного средства, если не проявляются побочные эффекты. Суточная доза сопутствующего лекарственного средства меняется в зависимости от тяжести заболевания, возраста, пола, массы тела, чувствительности субъекта, периода введения, интервала и природы, фармакологических характеристик, типа фармацевтического препарата, типа эффективного ингредиента и т. п., и специально не ограничивается, и количество лекарственного средства, например, в случае перорального введения обычно равно примерно от 0,001 до 2000 мг, предпочтительно примерно от 0,01 до 500 мг, более предпочтительно примерно от 0,1 до 100 мг на 1 кг массы тела млекопитающего и его обычно вводят с разделением от 1 до 4 раз в день.

Если комбинированное средство, предлагаемое в настоящем изобретении, вводят, соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, и сопутствующее лекарственное средство можно вводить одновременно, или можно вводить поочередно. Если вводят с интервалом по времени, интервал меняется в зависимости от эффективного ингредиента, дозированной формы и введения методики, и, например, если сопутствующее лекарственное средство вводят первым, примером является методика, по которой соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, вводят через промежуток времени, равный от 1 мин до 3 дней, предпочтительно от 10 мин до 1 дня, более предпочтительно от 15 мин до 1 ч после введения сопутствующего лекарственного средства. Если соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, вводят первым, примером является методика, по которой сопутствующее лекарственное средство вводят через промежуток времени, равный от 1 мин до 1 дня, предпочтительно от 10 мин до 6 ч, более предпочтительно от 15 мин до 1 ч после введения соединения, предлагаемого в настоящем изобретении.

Примеры

[0171]

Настоящее изобретение ниже разъяснено подробно со ссылкой на примеры, экспериментальные примеры и примеры препаратов, которые не следует считать ограничивающими, и настоящее изобретение можно изменять в объеме настоящего изобретения.

В следующих примерах "комнатная температура" обычно означает от примерно

10°C до примерно 35°C. Отношения, указанные для смешанных растворителей, являются объемными, если не указано иное. % Означает мас.%, если не указано иное.

[0172]

Элюирование в колоночной хроматографии в примерах проводили при наблюдении с помощью ТСХ (тонкослойная хроматография), если не указано иное. При наблюдении с помощью ТСХ в качестве пластин для ТСХ использовали 60 F₂₅₄ производства фирмы Merck, растворитель, использованный в качестве элюирующего растворителя в колоночной хроматографии использовали, как проявляющий растворитель, и для детектирования использовали УФ детектор. В колоночной хроматографии на силикагеле указание на NH означает применение связанного с аминопропилсиланом силикагеля и указание на диол означает применение связанного с 3-(2,3-дигидроксипропокси)пропилсиланом силикагеля. В препаративной HPLC (высокоэффективная жидкостная хроматография) указание на C18 означает применение связанного с октадецилом силикагеля. Отношение смешивания для элюирующего растворителя, если не указано иное, является объемным.

[0173]

Для анализа с помощью ¹H ЯМР, использовали программное обеспечение ACD/SpecManager (торговое название) и т. п. Пики гидроксигруппы, аминогруппы и т. п., обладающих очень слабым пиком протона не всегда описаны.

МС (Масс-спектр) получали с помощью ЖХ/МС (жидкостной хроматографии - масс-спектрометрии). В качестве методики использовали методику ESI (ионизация электрораспылением) или APCI методику (химическая ионизация при атмосферном давлении). Данные означают реальное измеренное значение (найдено). Хотя обычно наблюдается пик молекулярного иона, иногда наблюдается пик иона фрагмента. В случае соли обычно наблюдается пик молекулярного иона или пик иона фрагмента в свободной форме. Значения элементного анализа (анализ) описаны, как рассчитанное значение (рассчитано) и реальное измеренное значение (найдено).

Порошковые рентгенограммы получали с использованием характеристического излучения Cu-K α аппарата Rigaku Ultima IV и описаны характеристические пики.

[0174]

В последующих примерах используются следующие аббревиатуры.

МС: масс-спектр

М: молярная концентрация

CDCl₃: дейтерохлороформ

DMSO-d₆: дейтерометилсульфоксид

¹H ЯМР: протонный ядерный магнитный резонанс

ЖХ/МС: жидкостная хроматография - масс-спектрометрия

ESI: ионизация электрораспылением

APCI: химическая ионизация при атмосферном давлении

AIBN: 2,2'-азобис(изобутиронитрил)

Вос: трет-бутоксикарбонил

CDI: 1,1'-карбонилдиимидазол

CO₂: диоксид углерода

DIPEA: N,N-диизопропилэтиламин

DMF: N,N-диметилформамид

DMSO: диметилсульфоксид

NBS: N-бромсукцинимид

TEA: триэтиламин

THF: тетрагидрофуран

XANTPHOS: 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен

[0175]

Пример 1 и пример 2

6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R,2R)-2-гидрокси-1,2-ди(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (соединение примера 1)

6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1S,2S)-2-гидрокси-1,2-ди(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (соединение примера 2)

[0176]

А) трет-бутил-2-[3-(метоксикарбонил)-4-метилбензоил]гидразин-1-карбоксилат

Следующую реакцию проводили путем разделения описанных количеств на 5 реакций. Смесь метил-5-бром-2-метилбензоата (42,0 г), трет-бутилгидразинкарбоксилата (29,1 г), бис(добензилиденацетон)палладия(0) (5,27 г), XANTPHOS (5,30 г), N, N-дициклогексилметиламина (58,3 мл) и циклопентилметилового эфира (1000 мл) перемешивали в атмосфере монооксида углерода (0,5 МПа) при 95°C в течение 5 ч. Эти пять реакционных смесей объединяли, и фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в смеси этилацетата и THF, и раствор промывали водой и насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат) и кристаллизовали из смеси гексан/THF и получали искомое соединение (45,7 г).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,32-1,53 (9H, м), 2,57 (3H, с), 3,86 (3H, с), 7,46 (1H, d, J=7,9 Гц), 7,94 (1H, dd, J=7,9, 1,5 Гц), 8,33 (1H, с), 8,93 (1H, с), 10,30 (1H, с).

MS: [M-H]⁺ 307,0.

[0177]

В) метил-5-(гидразинкарбонил)-2-метилбензоатгидрохлорид

К трет-бутил-2-[3-(метоксикарбонил)-4-метилбензоил]гидразин-1-карбоксилату (45,7 г) добавляли 4 М раствор гидрохлорида циклопентилметилового эфира (200 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Осадившееся твердое вещество собирали фильтрованием и сушили и получали искомое соединение (36,3 г).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 2,59 (3H, с), 3,88 (3H, с), 7,52 (1H, d, J=8,1 Гц), 8,03

(1H, dd, J=7,9, 2,1 Гц), 8,36 (1H, d, J=1,9 Гц), 9,71-10,80 (2H, м), 11,64 (1H, br s).

MS: [M+H]⁺ 209,0.

[0178]

С) метил-5-(5-(диформетил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-метилбензоат

К смеси метил-5-(гидразинкарбонил)-2-метилбензоатгидрохлорида (36,3 г) и THF (750 мл) добавляли DIPEA (129 мл) при комнатной температуре. К смеси по каплям добавляли ангидрид дифторуксусной кислоты (27,6 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и к смеси добавляли 4-метилбензолсульфонилхлорид (56,5 г) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, к смеси добавляли воду при комнатной температуре и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором гидрокарбонат натрия, водой и насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали из смеси гексан/этилацетат и получали искомое соединение (24,9 г).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 2,63 (3H, c), 3,90 (3H, c), 7,37-7,75 (2H, м), 8,15 (1H, dd, J=8,1, 2,1 Гц), 8,44 (1H, d, J=2,3 Гц).

[0179]

D) метил-2-(бромметил)-5-((5-(диформетил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил))бензоат

К смеси метил-5-(5-(диформетил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-метилбензоата (14,0 г) и бензотрифторида (500 мл) добавляли NBS (16,7 г) и AIBN (0,857 г) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в атмосфере аргона при 90°C в течение 1 ч. К смеси добавляли воду при комнатной температуре и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. К смеси остатка и THF (500 мл) добавляли DIPEA (10,0 мл) при комнатной температуре. К смеси по каплям добавляли диэтилфосфонат (7,40 мл) при 0°C и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К смеси добавляли воду при комнатной температуре и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония, водой и насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) и кристаллизовали из смеси гексан/этилацетат и получали искомое соединение (12,7 г).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 4,01 (3H, c), 5,01 (2H, c), 6,94 (1H, т, J=51,6 Гц), 7,69 (1H, д, J=8,3 Гц), 8,24 (1H, dd, J=7,9, 1,9 Гц), 8,71 (1H, д, J=1,9 Гц).

MS: [M+H]⁺ 347,0.

[0180]

Е) трет-бутил-[(4-метилбензол-1-сульфонил)(пиридин-2-ил)метил]карбамат

К смеси п-толуолсульфината натрия (25,0 г), трет-бутилкарбамата (10,9 г) и воды (140 мл) добавляли смесь пиридин-2-карбальдегида (10,0 г) и метанола (70 мл) при

комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, пока суспензия не превратится в прозрачный раствор. К смеси добавляли муравьиную кислоту (7,16 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Осадившееся твердое вещество собирали фильтрованием и промывали водой и диизопропиловым эфиром и получали искомое соединение (23,0 г).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 1,02-1,31 (9H, м), 2,39 (3H, с), 6,06 (1H, уш д, $J=10,2$ Гц), 7,31-7,52 (3H, м), 7,66 (2H, д, $J=8,3$ Гц), 7,77-7,84 (1H, м), 7,85-8,00 (1H, м), 8,15 (1H, уш д, $J=10,5$ Гц), 8,49-8,63 (1H, м).

[0181]

F) трет-бутил-[2-оксо-1,2-ди(пиридин-2-ил)этил]карбамат

Смесь трет-бутил-[(4-метилбензол-1-сульфонил)(пиридин-2-ил)метил]карбамата (11,0 г), пиридин-2-карбальдегида (3,41 г), 3-этил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолийбромида (1,53 г) и THF (121 мл) дегазировали и к смеси по каплям добавляли триэтиламин (63,3 мл) в атмосфере аргона при комнатной температуре. Смесь повторно дегазировали и смесь перемешивали в течение ночи в атмосфере аргона при 60°C. К смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония при комнатной температуре и смесь подвергали распределению между водой и этилацетатом. Отделенный органический слой промывали водой и насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) и получали искомое соединение (9,81 г), как неочищенный продукт. Полученное соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS: $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$ 214,0.

[0182]

G) трет-бутил-[(1RS,2RS)-2-гидрокси-1,2-ди(пиридин-2-ил)этил]карбамат

К смеси трет-бутил-[2-оксо-1,2-ди(пиридин-2-ил)этил]карбамата (9,81 г), метанола (60 мл) и THF (60 мл) добавляли борогидрид натрия (1,72 г) при 0°C и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К смеси добавляли воду при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, и подвергали распределению между водой и этилацетатом. Отделенный органический слой промывали водой и насыщенным рассолом. Объединенный водный слой повторно экстрагировали этилацетатом и экстракт промывали водой и насыщенным рассолом. Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали затвердеванию из этилацетат/гексан и полученное твердое вещество перекристаллизовывали из смеси этилацетат/гексан и получали искомое соединение (6,64 г).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 1,11-1,35 (9H, м), 4,82-5,09 (2H, м), 5,61 (1H, д, $J=5,1$ Гц), 7,02 (1H, br д, $J=8,7$ Гц), 7,10 (1H, br д, $J=7,9$ Гц), 7,15-7,30 (3H, м), 7,57-7,80 (2H, м), 8,42 (1H, д, $J=4,3$ Гц), 8,52 (1H, br д, $J=4,1$ Гц).

MS: $[M+H]^+$ 316,1.

[0183]

Н) 6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1RS,2RS)-2-гидрокси-1,2-ди(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он

К смеси трет-бутил-[(1RS,2RS)-2-гидрокси-1,2-ди(пиридин-2-ил)этил]карбамата (2,21 г) и уксусной кислоты (20 мл) по каплям добавляли бромид водорода (30% раствор в уксусной кислоте (примерно 5,1 М), 11,0 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь концентрировали при пониженном давлении и подвергали азеотропной перегонке с толуолом и смесью толуол/этанол и получали белое твердое вещество (3,54 г). К смеси полученного твердого вещества (2,83 г), метил-2-(бромметил)-5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензоата (2,15 г) и DMF (50 мл) по каплям добавляли DIPEA (6,46 мл) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. К смеси по каплям добавляли уксусную кислоту (2,12 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь выливали в воду при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой и насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат) и кристаллизовали из смеси этилацетат/диизопропиловый эфир и получали искомое соединение (2,36 г).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 4,75 (1H, d, J=18,8 Гц), 5,03 (1H, d, J=18,8 Гц), 5,49 (1H, dd, J=8,8, 5,8 Гц), 5,76 (1H, d, J=9,0 Гц), 5,98 (1H, d, J=5,6 Гц), 7,17 (1H, ddd, J=7,3, 4,9, 1,3 Гц), 7,30-7,72 (4H, м), 7,72-7,89 (3H, м), 8,04 (1H, d, J=0,8 Гц), 8,17-8,24 (1H, м), 8,25-8,31 (1H, м), 8,60-8,66 (1H, м).

MS: $[M+H]^+$ 450,1.

[0184]

И) 6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R,2R)-2-гидрокси-1,2-ди(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (соединение примера 1) и

6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1S,2S)-2-гидрокси-1,2-ди(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (соединение примера 2)

6-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1RS,2RS)-2-гидрокси-1,2-ди(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он разделяли на оптические изомеры с помощью препаративной SFC (колонок: CHIRALCEL OD-H, 20 мм внутренний диаметр, 250 мм длина, 5 мкм, подвижная фаза: CO₂/этанол=770/230 (об./об.)).

[0185]

Фракцию оптического изомера с более длительным временем удерживания концентрировали при пониженном давлении и остаток кристаллизовали из смеси гексан/этилацетат и получали белое твердое вещество (1,20 г). Полученное твердое вещество (1,17 г) растворяли в этилацетате (12 мл) при 70°C и к смеси по каплям добавляли гептан (10 мл) при 70°C. Смесь перемешивали при 70°C в течение 30 мин и

затем к смеси по каплям дополнительно добавляли гептан (30 мл) при 50°C-75°C. Смесь перемешивали при 50°C в течение 30 мин и затем при комнатной температуре в течение 1 ч. Осадившееся твердое вещество собирали фильтрованием и промывали гептаном и получали

6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R,2R)-2-гидрокси-1,2-ди(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (1,09 г, >99% е.е., время удерживания: 5,48 мин (анализ на колонке, колонка: CHIRALCEL OD-H, 4,6 мм внутренний диаметр×150 мм длина, 5 мкм, подвижная фаза: CO₂/этанол=770/230(об./об.))). Абсолютную стереохимическую конфигурацию соединения определяли с помощью рентгенографии.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 4,75 (1H, d, J=18,8 Гц), 5,03 (1H, d, J=18,8 Гц), 5,49 (1H, dd, J=8,8, 5,5 Гц), 5,76 (1H, d, J=9,0 Гц), 5,98 (1H, d, J=5,6 Гц), 7,17 (1H, ddd, J=7,3, 4,9, 1,3 Гц), 7,28-7,72 (4H, м), 7,72-7,91 (3H, м), 8,04 (1H, d, J=0,8 Гц), 8,18-8,24 (1H, м), 8,25-8,32 (1H, м), 8,60-8,67 (1H, м).

MS: [M+H]⁺ 450,1.

Анализ. Рассчитано для C₂₃H₁₇F₂N₅O₃: С, 61,47; Н, 3,81; N, 15,58, Найдено: С, 61,68; Н, 4,01; N, 15,80.

порошковая рентгенограмма кристалла (угол дифракции 2θ): 5,0°, 7,1°, 9,1°, 10,8°, 16,6°, 18,3°, 19,8°, 21,6°, 22,8°, 23,7°, 26,1°

[0186]

Фракцию оптического изомера с меньшим временем удерживания концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в этилацетате (15 мл) при 70°C. К смеси по каплям добавляли диизопропиловый эфир (30 мл) при 50°C-70°C и полученную суспензию перемешивали при 50°C в течение 1 ч. К смеси по каплям добавляли диизопропиловый эфир (30 мл) при 50°C и смесь перемешивали при 50°C в течение 30 мин и затем при комнатной температуре в течение 1 ч. Осадившееся твердое вещество собирали фильтрованием и промывали диизопропиловым эфиром и получали 6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1S,2S)-2-гидрокси-1,2-ди(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (1,02 г, >99% е.е., время удерживания: 4,52 мин (анализ на колонке: колонка: CHIRALCEL OD-H, 4,6 мм внутренний диаметр×150 мм длина, 5 мкм, подвижная фаза: CO₂/этанол=770/230(об./об.))).

MS: [M+H]⁺ 450,1.

[0187]

Пример 3 и пример 4

6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R,2R)-2-(5-фторпиридин-2-ил)-2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (соединение примера 3)

6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1S,2S)-2-(5-фторпиридин-2-ил)-2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (соединение примера 4)

[0188]

А) трет-бутил-[2-(5-фторпиридин-2-ил)-2-оксо-1-(пиридин-2-ил)этил]карбамат

Смесь трет-бутил-[(4-метилбензол-1-сульфонил)(пиридин-2-ил)метил]карбамата

(12,1 г), 5-фторпиридин-2-карбальдегида (4,18 г), 3-этил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолийбромида (1,68 г) и THF (134 мл) дегазировали и к смеси по каплям добавляли триэтиламин (69,6 мл) в атмосфере аргона при комнатной температуре. Смесь повторно дегазировали и смесь перемешивали в течение ночи в атмосфере аргона при 60°C. К смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония при 0°C и смесь подвергали распределению между водой и этилацетатом. Отделенный органический слой промывали водой и насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) и кристаллизовали из смеси этилацетат/гексан и получали искомое соединение (7,14 г).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,12-1,51 (9H, м), 6,76 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,25 (1H, ddd, J=7,5, 4,9, 1,1 Гц), 7,45 (1H, br d, J=8,3 Гц), 7,53 (1H, d, J=7,9 Гц), 7,78 (1H, td, J=7,7, 1,9 Гц), 7,90 (1H, td, J=8,7, 2,6 Гц), 8,11 (1H, dd, J=8,8, 4,7 Гц), 8,33 (1H, br d, J=4,5 Гц), 8,64 (1H, d, J=2,6 Гц).

[0189]

В) трет-бутил-[(1RS,2RS)-2-(5-фторпиридин-2-ил)-2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил]карбамат

К смеси трет-бутил-[2-(5-фторпиридин-2-ил)-2-оксо-1-(пиридин-2-ил)этил]карбамата (6,59 г) и THF (100 мл) по каплям добавляли три(втор-бутил)борогидрид калия (1 М раствор в THF, 23,9 мл) в атмосфере аргона при -78°C и смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч. К смеси добавляли воду (40 мл) при -78°C и к смеси добавляли 2 М водный раствор гидроксида натрия (99 мл) и 30% водный раствор пероксида водорода (20,3 мл), поддерживая внутреннюю температуру равной 0°C или ниже. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем пентагидрат тиосульфата натрия (49,4 г) растворяли в воде (190 мл) и полученный раствор по каплям добавляли к смеси при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой и насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из смеси этилацетат/гептан и получали искомое соединение (5,62 г).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,02-1,46 (9H, м), 4,84-5,10 (2H, м), 5,69 (1H, br d, J=4,5 Гц), 6,98 (1H, br d, J=8,7 Гц), 7,13-7,25 (2H, м), 7,29 (1H, dd, J=8,7, 4,5 Гц), 7,50-7,78 (2H, м), 8,43 (1H, dd, J=4,9, 0,8 Гц), 8,51 (1H, d, J=2,6 Гц).

MS: [M+H-Вос]⁺ 234,0.

[0190]

С) 6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1RS,2RS)-2-(5-фторпиридин-2-ил)-2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он

К смеси трет-бутил-[(1RS,2RS)-2-(5-фторпиридин-2-ил)-2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил]карбамата (4,09 г) и уксусной кислоты (40 мл) добавляли бромид водорода (25% раствор в уксусной кислоте, 10 мл) при комнатной температуре. К смеси добавляли

уксусную кислоту (20 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток трижды подвергали азеотропной перегонке с толуолом и сушили. К смеси полученного остатка, DIPEA (13,5 мл) и DMF (29 мл) по каплям добавляли раствор, полученный растворением метил-2-(бромметил)-5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензоата (3,87 г) в DMF (10 мл), при комнатной температуре и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 ч. К смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Отделенный органический слой промывали водой и насыщенным раствором, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан). Полученное твердое вещество суспендировали в смеси диизопропиловый эфир/этилацетат и собирали фильтрованием. Твердое вещество суспендировали в смеси гексан/этилацетат =1/1 (50 мл), обрабатывали ультразвуком и перемешивали при 50°C в течение 10 мин. Твердое вещество собирали фильтрованием и промывали смесью гексан/этилацетат и получали искомое соединение (4,09 г).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 4,70 (1H, d, J=19,6 Гц), 4,97 (1H, d, J=20,0 Гц), 5,47-5,57 (1H, м), 5,72 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,05 (1H, d, J=5,3 Гц), 7,31-7,74 (5H, м), 7,77-7,87 (2H, м), 8,05 (1H, d, J=1,1 Гц), 8,22 (1H, dd, J=7,9, 1,5 Гц), 8,26 (1H, t, J=1,5 Гц), 8,57-8,69 (1H, м).

MS: [M+H]⁺ 468,1.

[0191]

D) 6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R,2R)-2-(5-фторпиридин-2-ил)-2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (соединение примера 3) и

6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1S,2S)-2-(5-фторпиридин-2-ил)-2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (соединение примера 4)

6-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1RS,2RS)-2-(5-фторпиридин-2-ил)-2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (3,09 г) разделяли на оптические изомеры с помощью препаративной HPLC (колонок: CHIRALCEL OD, 50 мм внутренний диаметр×500 мм длина, 20 мкм, подвижная фаза: гексан/этанол=700/300(об./об.)).

[0192]

Фракцию оптического изомера с более длительным временем удерживания концентрировали при пониженном давлении и остаток кристаллизовали из смеси гептан/изопропилацетат и получали 6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R,2R)-2-(5-фторпиридин-2-ил)-2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (1,35 г, 99% е.е., время удерживания: 9,16 мин (условия проведения анализа, колонка: CHIRALCEL OD-H, 4,6 мм внутренний диаметр×250 мм длина, 5 мкм, подвижная фаза: гексан/этанол=700/300(об./об.)). Абсолютную стереохимическую конфигурацию соединения определяли с помощью рентгенографии.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 4,71 (1H, d, $J=18,8$ Гц), 4,97 (1H, d, $J=18,8$ Гц), 5,52 (1H, dd, $J=9,0, 5,3$ Гц), 5,72 (1H, d, $J=9,0$ Гц), 6,05 (1H, d, $J=5,3$ Гц), 7,31-7,74 (5H, м), 7,77-7,89 (2H, м), 8,05 (1H, d, $J=1,1$ Гц), 8,22 (1H, dd, $J=8,1, 1,7$ Гц), 8,26 (1H, t, $J=1,5$ Гц), 8,53-8,72 (1H, м).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 468,1.

Анализ. Рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0,3\text{H}_2\text{O}$: С, 58,43; Н, 3,54; N, 14,81, Найдено: С, 58,53; Н, 3,53; N, 14,78.

порошковая рентгенограмма кристалла (угол дифракции 2θ): $7,2^\circ$, $11,3^\circ$, $16,2^\circ$, $19,2^\circ$, $22,1^\circ$, $22,7^\circ$, $24,2^\circ$, $26,5^\circ$

[0193]

Фракцию оптического изомера с меньшим временем удерживания концентрировали при пониженном давлении и остаток кристаллизовали из смеси гептан/изопропилацетат и получали 6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1S,2S)-2-(5-фторпиридин-2-ил)-2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (1,37 г, 99% е.е., время удерживания: 7,35 мин (условия проведения анализа, колонка: CHIRALCEL OD-H, 4,6 мм внутренний диаметр $\times$ 250 мм длина, 5 мкм, подвижная фаза: гексан/этанол= 700/300(об./об.)).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 468,1.

[0194]

Пример 5 и пример 6

2-[(1R,2R)-1,2-бис(5-фторпиридин-2-ил)-2-гидроксиэтил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (соединение примера 5)

2-[(1S,2S)-1,2-бис(5-фторпиридин-2-ил)-2-гидроксиэтил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (соединение примера 6)

[0195]

А) трет-бутил-[(5-фторпиридин-2-ил)(4-метилбензол-1-сульфонил)метил]карбамат

К смеси п-толуолсульфината натрия (21,4 г), трет-бутилкарбамата (9,36 г) и воды (120 мл) добавляли раствор, полученный растворением 5-фторпиридин-2-карбальдегида (10 г) в метаноле (60 мл), при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, пока суспензия не превратится в прозрачный раствор. К смеси добавляли муравьиную кислоту (6,13 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Осадившееся твердое вещество собирали фильтрованием, промывали водой и диизопропиловым эфиром и сушили при пониженном давлении и получали искомое соединение (24,4 г).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) 1,10-1,28 (9H, м), 2,39 (3H, с), 6,09 (1H, d, $J=10,5$ Гц), 7,44 (2H, d, $J=7,9$ Гц), 7,67 (2H, d, $J=7,9$ Гц), 7,81-7,97 (2H, м), 8,26 (1H, d, $J=10,2$ Гц), 8,56 (1H, d, $J=2,3$ Гц).

[0196]

В) трет-бутил-[1,2-бис(5-фторпиридин-2-ил)-2-оксоэтил]карбамат

Смесь трет-бутил-[(5-фторпиридин-2-ил)(4-метилбензол-1-

сульфонил)метил]карбамата (12,7 г), 5-фторпиридин-2-карбальдегида (4,18 г), 3-этил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолийбромид (1,68 г) и THF (134 мл) дегазировали и к смеси добавляли триэтиламин (69,6 мл) в атмосфере аргона при комнатной температуре. Смесь повторно дегазировали и смесь перемешивали в течение ночи в атмосфере аргона при 60°C. К смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония при 0°C и смесь подвергали распределению между водой и этилацетатом. Отделенный органический слой промывали водой и насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) и кристаллизовали из смеси гексан/этилацетат и получали искомое соединение (7,68 г).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 1,13-1,58 (9H, м), 6,74 (1H, d, $J=8,7$ Гц), 7,54 (1H, br d, $J=8,7$ Гц), 7,58-7,67 (1H, м), 7,68-7,81 (1H, м), 7,91 (1H, td, $J=8,8, 2,8$ Гц), 8,12 (1H, dd, $J=8,7, 4,9$ Гц), 8,34 (1H, d, $J=2,6$ Гц), 8,63 (1H, d, $J=3,0$ Гц).

MS: $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$ 250,0.

[0197]

С) трет-бутил-[(1RS,2RS)-1,2-бис(5-фторпиридин-2-ил)-2-гидроксиэтил]карбамат

К смеси трет-бутил-[1,2-бис(5-фторпиридин-2-ил)-2-оксоэтил]карбамата (7,0 г) и THF (100 мл) по каплям добавляли три(втор-бутил)борогидрид калия (1 М раствор в THF, 30,1 мл) в атмосфере аргона при -78°C и смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч. К смеси добавляли воду (20 мл) при -78°C и 2 М водный раствор гидроксида натрия (100 мл), и к ней добавляли 30% водный раствор пероксида водорода (20,5 мл), поддерживая внутреннюю температуру равной 0°C или ниже. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Пентагидрат тиосульфата натрия (49,7 г) растворяли в воде (200 мл), полученный раствор добавляли к смеси при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой и насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) и кристаллизовали из смеси гексан/этилацетат и получали искомое соединение (5,97 г).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 1,01-1,48 (9H, м), 4,84-4,95 (1H, м), 4,96-5,10 (1H, м), 5,67 (1H, d, $J=5,6$ Гц), 7,05 (1H, br d, $J=9,0$ Гц), 7,22-7,41 (2H, м), 7,62 (2H, td, $J=8,8, 2,8$ Гц), 8,40 (1H, d, $J=3,0$ Гц), 8,51 (1H, d, $J=2,6$ Гц).

MS: $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$ 252,0.

[0198]

D) 2-[(1RS,2RS)-1,2-бис(5-фторпиридин-2-ил)-2-гидроксиэтил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он

К смеси трет-бутил-[(1RS,2RS)-1,2-бис(5-фторпиридин-2-ил)-2-гидроксиэтил]карбамата (4,34 г) и уксусной кислоты (30,9 мл) по каплям добавляли бромид водорода (30% раствор в уксусной кислоте (примерно 5,1 М), 19,4 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч.

Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом. К смеси полученного остатка, метил-2-(бромметил)-5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензоата (4,29 г) и DMF (50 мл) по каплям добавляли DIPEA (21,5 мл) при 0°C и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой и насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) и кристаллизовали из смеси диизопропиловый эфир/этилацетат и получали искомое соединение (3,68 г).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 4,69 (1H, d, J=18,8 Гц), 4,95 (1H, d, J=18,8 Гц), 5,49 (1H, dd, J=9,0, 5,3 Гц), 5,75 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,05 (1H, d, J=5,3 Гц), 7,33-7,79 (5H, м), 7,84 (1H, d, J=8,3 Гц), 8,06 (1H, d, J=1,1 Гц), 8,19-8,26 (1H, м), 8,26-8,31 (1H, м), 8,62 (1H, d, J=3,0 Гц).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 486,1.

[0199]

Е) 2-[(1R,2R)-1,2-бис(5-фторпиридин-2-ил)-2-гидроксиэтил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (соединение примера 5) и

2-[(1S,2S)-1,2-бис(5-фторпиридин-2-ил)-2-гидроксиэтил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (соединение примера 6)

2-[(1RS,2RS)-1,2-Бис(5-фторпиридин-2-ил)-2-гидроксиэтил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (3,52 г) разделяли на оптические изомеры с помощью препаративной HPLC (колонка: CHIRALCEL OD, 50 мм внутренний диаметр×500 мм длина, 20 мкм, подвижная фаза: гексан/этанол=700/300 (об./об.)).

[0200]

Фракцию оптического изомера с более длительным временем удерживания концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в этилацетате и раствор пропускали через короткую колонку с силикагелем. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток кристаллизовали из смеси диизопропиловый эфир/этилацетат. Полученное твердое вещество перекристаллизовывали из смеси гептан/этилацетат. Полученное твердое вещество дополнительно перекристаллизовывали из смеси гептан/изопропилацетат и сушили при пониженном давлении при 55-60°C и получали белое твердое вещество (1,42 г). 593 мг Белого твердого вещества перекристаллизовывали из смеси пентан/изопропилацетат и получали 2-[(1R,2R)-1,2-бис(5-фторпиридин-2-ил)-2-гидроксиэтил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (506 мг, 99% е.е., время удерживания: 7,77 мин (условия проведения анализа, колонка: CHIRALCEL OD-H, 4,6 мм внутренний диаметр×250 мм длина, 5 мкм, подвижная фаза: гексан/этанол/диэтиламин=700/300/1(об./об./об.)). Абсолютную стереохимическую конфигурацию соединения определяли с помощью рентгенографии.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 4,68 (1H, d, J=18,4 Гц), 4,95 (1H, d, J=18,8 Гц), 5,49

(1H, dd, J=9,0, 5,6 Гц), 5,75 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,04 (1H, d, J=6,0 Гц), 7,34-7,80 (5H, м), 7,84 (1H, d, J=7,9 Гц), 8,05 (1H, d, J=1,1 Гц), 8,23 (1H, dd, J=7,9, 1,5 Гц), 8,27 (1H, t, J=1,5 Гц), 8,61 (1H, d, J=3,0 Гц).

MS: [M+H]⁺ 486,1

Анализ. Рассчитано для C₂₃H₁₅F₄N₅O₃ · 0,1H₂O: С, 56,70; Н, 3,14; N, 14,37, Найдено: С, 56,57; Н, 3,21; N, 14,32.

порошковая рентгенограмма кристалла (угол дифракции 2θ): 6,1°, 9,0°, 15,7°, 16,4°, 18,1°, 19,9°, 21,7°, 22,5°, 24,8°, 25,3°

[0201]

Фракцию оптического изомера с меньшим временем удерживания концентрировали при пониженном давлении, остаток кристаллизовали из смеси диизопропиловый эфир/этилацетат и полученное твердое вещество дополнительно перекристаллизовывали из смеси гептан/изопропилацетат и сушили при пониженном давлении и получали белое твердое вещество (1,54 г). 100 мг Белого твердого вещества перекристаллизовывали из смеси пентан/изопропилацетат и получали 2-[(1S,2S)-1,2-бис(5-фторпиридин-2-ил)-2-гидроксиэтил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (83 мг, 99% е.е., время удерживания: 6,43 мин (условия проведения анализа, колонка: CHIRALCEL OD-H, 4,6 мм внутренний диаметр×250 мм длина, 5 мкм, подвижная фаза: гексан/этанол/диэтиламин=700/300/1(об./об./об.)).

MS: [M+H]⁺ 486,1

[0202]

Пример 7 и пример 8

6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R,2R)-2-(6-фторпиридин-2-ил)-2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (соединение примера 7)

6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1S,2S)-2-(6-фторпиридин-2-ил)-2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (соединение примера 8)

[0203]

А) трет-бутил-[2-(6-фторпиридин-2-ил)-2-оксо-1-(пиридин-2-ил)этил]карбамат

К смеси трет-бутил-[(4-метилбензол-1-сульфонил)(пиридин-2-ил)метил]карбамата (11,9 г), 3-этил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолийбромид (2,48 г) и THF (230 мл) добавляли 6-фторпиридин-2-карбальдегид (4,60 г) в атмосфере аргона при комнатной температуре. Смесь дегазировали и газ заменяли аргоном. К смеси по каплям добавляли триэтиламин (68,5 мл) при 60°C и смесь перемешивали в течение ночи в атмосфере аргона при 60°C. К смеси добавляли воду при комнатной температуре и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой и насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) и получали искомое соединение (11,4 г), как неочищенный продукт. Полученное соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS: [M+H]⁺ 332,1.

[0204]

В) трет-бутил-[(1RS,2RS)-2-(6-фторпиридин-2-ил)-2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил]карбамат

К смеси трет-бутил-[2-(6-фторпиридин-2-ил)-2-оксо-1-(пиридин-2-ил)этил]карбамата (11,4 г), метанол (100 мл) и THF (100 мл) добавляли борогидрид натрия (1,49 г) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. К смеси добавляли воду при 0°C и смесь экстрагировали этилацетатом. Отделенный органический слой промывали водой и насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали из толуола, собирали фильтрованием и промывали диизопропиловым эфиром. Полученное твердое вещество перекристаллизовывали из смеси гексан/этилацетат и получали искомое соединение (6,92 г).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,16-1,32 (9H, м), 4,78-4,88 (1H, м), 4,90-5,01 (1H, м), 5,74 (1H, d, J=5,3 Гц), 6,95-7,10 (2H, м), 7,16-7,30 (3H, м), 7,68 (1H, t, J=6,8 Гц), 7,82-7,96 (1H, м), 8,42 (1H, d, J=4,5 Гц).

MS: [M+H]⁺ 334,1.

[0205]

С) 6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1RS,2RS)-2-(6-фторпиридин-2-ил)-2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он

К смеси трет-бутил-[(1RS,2RS)-2-(6-фторпиридин-2-ил)-2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил]карбамата (4,55 г) и уксусной кислоты (80 мл) добавляли бромид водорода (30% раствор в уксусной кислоте (примерно 5,1 М), 21,4 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, концентрировали при пониженном давлении и подвергали азеотропной перегонке с толуолом. К смеси полученного остатка и DMF (50 мл) по каплям добавляли DIPEA (13,6 мл) при 0°C и затем к смеси добавляли раствор, полученный растворением метил-2-(бромметил)-5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензоата (4,51 г) в DMF (10 мл), при 0°C. Смесь перемешивали при температуре от 0°C до комнатной температуры в течение 3 дней. Смесь концентрировали и к остатку добавляли воду при комнатной температуре. Смесь экстрагировали этилацетатом. Отделенный органический слой промывали водой и насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) и кристаллизовали из смеси гексан/этилацетат и получали искомое соединение (4,29 г).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 4,68 (1H, d, J=18,8 Гц), 4,98 (1H, d, J=18,8 Гц), 5,39-5,48 (1H, м), 5,71 (1H, d, J=9,0 Гц), 6,11 (1H, d, J=4,0 Гц), 6,95 (1H, dd, J=8,1, 2,4 Гц), 7,32-7,73 (4H, м), 7,77-7,88 (2H, м), 7,89-8,01 (1H, м), 8,06 (1H, d, J=0,9 Гц), 8,23 (1H, dd, J=8,0, 1,6 Гц), 8,58-8,67 (1H, м).

MS: [M+H]⁺ 468,1.

[0206]

D) 6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R,2R)-2-(6-фторпиридин-2-ил)-2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (соединение примера 7) и

6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1S,2S)-2-(6-фторпиридин-2-ил)-2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (соединение примера 8)

6-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1RS,2RS)-2-(6-фторпиридин-2-ил)-2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (4,27 г) разделяли на оптические изомеры с помощью препаративной HPLC (колонка: CHIRALPAK IA, 50 мм внутренний диаметр×500 мм длина, 20 мкм, подвижная фаза: гексан/этанол=200/800 (об./об.)).

[0207]

Фракцию оптического изомера с меньшим временем удерживания концентрировали при пониженном давлении и остаток перекристаллизовывали из смеси гептан/изопропилацетат и получали 6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R,2R)-2-(6-фторпиридин-2-ил)-2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (1,72 г, >99% е.е., время удерживания: 15,49 мин (условия проведения анализа, колонка: CHIRALPAK IA, 4,6 мм внутренний диаметр×250 мм длина, 5 мкм, подвижная фаза: гексан/этанол=200/800(об./об.)). Абсолютную стереохимическую конфигурацию соединения определяли с помощью рентгенографии.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 4,68 (1H, d, J=18,8 Гц), 4,98 (1H, d, J=18,8 Гц), 5,43 (1H, dd, J=8,8, 5,8 Гц), 5,71 (1H, d, J=8,7 Гц), 6,10 (1H, d, J=6,0 Гц), 6,95 (1H, dd, J=7,9, 2,6 Гц), 7,32-7,73 (4H, м), 7,76-7,89 (2H, м), 7,89-8,00 (1H, м), 8,07 (1H, d, J=1,1 Гц), 8,23 (1H, dd, J=7,9, 1,5 Гц), 8,56-8,66 (1H, м).

MS: [M+H]⁺ 468,1.

Анализ. Рассчитано для C₂₃H₁₆F₃N₅O₃ · 0,2H₂O: C, 58,65; H, 3,51; N, 14,87, Найдено: C, 58,78; H, 3,75; N, 15,00.

порошковая рентгенограмма кристалла (угол дифракции 2θ): 5,7°, 12,1°, 13,0°, 16,7°, 19,0°, 20,2°, 21,8°, 24,2°

[0208]

Фракцию оптического изомера с более длительным временем удерживания концентрировали при пониженном давлении и остаток перекристаллизовывали из смеси гептан/изопропилацетат и получали 6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1S,2S)-2-(6-фторпиридин-2-ил)-2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (1,84 г, 99% е.е., время удерживания: 19,48 мин (условия проведения анализа, колонка: CHIRALPAK IA, 4,6 мм внутренний диаметр×250 мм длина, 5 мкм, подвижная фаза: гексан/этанол=200/800(об./об.)).

MS: [M+H]⁺ 468,1.

[0209]

Пример 9

2-[(1R,2S)-1-циклопропил-2-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтил]-6-[5-(дифторметил)-

1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он

[0210]

А) трет-бутил {(1R)-1-циклопропил-2-[метокси(метил)амино]-2-оксоэтил}карбамат

К смеси (2R)-((трет-бутоксикарбонил)амино)(циклопропил)уксусной кислоты (10,2 г) и THF (150 мл) добавляли CDI (9,22 г) при 0°C и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. N-Метоксиметанамингидрохлорид (5,55 г) и DIPEA (12,4 мл) растворяли в DMF (30 мл) и полученный раствор добавляли к смеси при 0°C. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли воду и смесь экстрагировали смесью этилацетат/THF. Отделенный органический слой промывали водой и насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) и получали искомое соединение (12,1 г).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,21-0,32 (1H, м), 0,33-0,49 (3H, м), 0,93-1,09 (1H, м), 1,36 (9H, с), 3,11 (3H, с), 3,70 (3H, с), 3,90-4,09 (1H, м), 7,06 (1H, d, J=8,3 Гц).

MS: [M+H-Вос]⁺ 159,1.

[0211]

В) трет-бутил-[(1R)-1-циклопропил-2-(4-фторфенил)-2-оксоэтил]карбамат

К смеси трет-бутил {(1R)-1-циклопропил-2-[метокси(метил)амино]-2-оксоэтил}карбамата (8,55 г) и THF (130 мл) добавляли 4-фторфенилбромид магния (2 М раствор в диэтиловом эфире, 42 мл) при 40°C. Смесь перемешивали в атмосфере азота при 40°C в течение 1 ч. К смеси добавляли 4-фторфенилбромид магния (2 М раствор в диэтиловом эфире, 3 мл) при 40°C. Смесь перемешивали в атмосфере азота при 40°C в течение 30 мин. Смесь выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония при 0°C. К смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Отделенный органический слой промывали водой и насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) и получали искомое соединение (7,80 г).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,19-0,56 (4H, м), 0,91-1,10 (1H, м), 1,13-1,50 (9H, м), 4,09-4,50 (1H, м), 7,35 (2H, t, J=8,8 Гц), 7,46 (1H, br d, J=7,2 Гц), 8,04 (2H, dd, J=8,7, 5,6 Гц).

MS: [M+H-Вос]⁺ 194,1.

[0212]

С) трет-бутил-[(1R,2S)-1-циклопропил-2-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтил]карбамат

К смеси трет-бутил-[(1R)-1-циклопропил-2-(4-фторфенил)-2-оксоэтил]карбамата (7,80 г), толуола (22 мл) и 2-пропанола (23 мл) добавляли триизопропоксид алюминия (1,09 г) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 70°C в течение 3 ч. Реакционную смесь добавляли к смеси 0,5 М хлористоводородной кислоты и этилацетата при 0°C и смесь экстрагировали этилацетатом. Отделенный органический слой промывали

насыщенным водным раствором гидрокарбонат натрия и насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (7,79 г).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ -0,24--0,08 (1H, м), 0,09-0,37 (3H, м), 0,95-1,13 (1H, м), 1,26 (9H, с), 3,08-3,25 (1H, м), 4,50 (1H, t, $J=5,6$ Гц), 5,37 (1H, d, $J=4,5$ Гц), 6,45 (1H, br d, $J=9,4$ Гц), 7,09 (2H, t, $J=9,0$ Гц), 7,29-7,41 (2H, м).

[0213]

D) (1S,2R)-2-амино-2-циклопропил-1-(4-фторфенил)этан-1-олгидробромид

К смеси трет-бутил-[(1R,2S)-1-циклопропил-2-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтил]карбамата (4,79 г) и уксусной кислоты (50 мл) добавляли бромид водорода (25% раствор в уксусной кислоте, 12,5 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток трижды подвергали азеотропной перегонке с толуолом. Остаток суспендировали в этилацетате (10 мл) и диизопропиловом эфире (40 мл) и полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Осадившееся твердое вещество собирали фильтрованием, промывали диизопропиловым эфиром/этилацетат (4:1) и сушили и получали искомое соединение (4,29 г).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ -0,41--0,24 (1H, м), 0,12-0,34 (2H, м), 0,34-0,50 (1H, м), 0,77-0,97 (1H, м), 2,59 (1H, dd, $J=10,5$, 3,0 Гц), 4,94 (1H, br s), 6,15 (1H, d, $J=3,8$ Гц), 7,09-7,29 (2H, м), 7,37-7,52 (2H, м), 7,89 (3H, br s).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 196,1.

[0214]

E) 2-[(1R,2S)-1-циклопропил-2-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтил]-6-[5-(диформетил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он

К смеси (1S,2R)-2-амино-2-циклопропил-1-(4-фторфенил)этан-1-олгидробромид (3,65 г), DIPEA (10,5 мл) и DMF (30 мл) по каплям добавляли раствор, полученный растворением метил-2-(бромметил)-5-(5-(диформетил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензоата (4,17 г) в DMF (12 мл), при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К смеси добавляли воду при комнатной температуре и смесь экстрагировали этилацетатом. Отделенный органический слой промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат), полученное твердое вещество растворяли в этилацетате и раствор фильтровали для удаления нерастворимого вещества. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток перекристаллизовывали из смеси гептан/этилацетат и получали искомое соединение (3,75 г).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ -0,24--0,11 (1H, м), -0,11--0,01 (1H, м), 0,28-0,51 (2H, м), 1,31-1,48 (1H, м), 3,51 (1H, dd, $J=10,2$, 4,1 Гц), 4,78 (1H, d, $J=19,2$ Гц), 4,88 (1H, d, $J=19,2$ Гц), 5,00 (1H, t, $J=4,5$ Гц), 5,74 (1H, d, $J=4,9$ Гц), 7,05-7,21 (2H, м), 7,35-7,78 (3H, м), 7,90 (1H, d, $J=8,3$ Гц), 8,21 (1H, d, $J=0,8$ Гц), 8,29 (1H, dd, $J=7,9$, 1,9 Гц).

MS: $[M+H]^+$ 430,1.

Анализ. Рассчитано для $C_{22}H_{18}F_3N_3O_3 \cdot 0,1H_2O$: С, 61,28; Н, 4,25; N, 9,75, Найдено: С, 61,28; Н, 4,48; N, 9,77.

порошковая рентгенограмма кристалла (угол дифракции 2θ): 6,9°, 13,9°, 16,9°, 18,6°, 20,2°, 20,9°, 22,2°, 22,7°, 25,6°, 28,1°

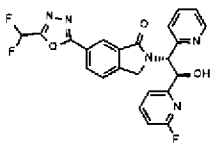
[0215]

Соединения примеров приведены в следующих таблицах. MS в таблицах означает реальное измеренное значение. Соединения примеров 10-150 в следующих таблицах получали по методикам, описанным в указанных выше примерах, или по аналогичным методикам.

[0216]

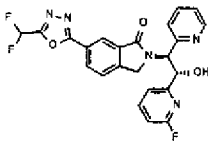
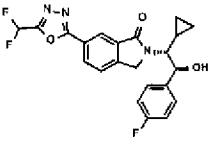
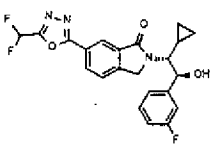
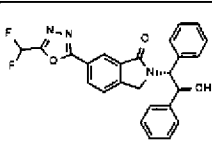
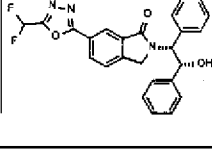
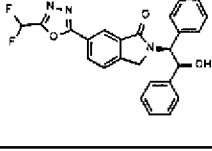
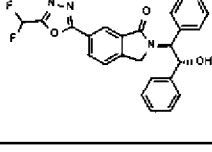
[Таблица 1-1]

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ИУРАС	Структура	MS
1	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R,2R)-2-гидрокси-1,2-ди(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		450,2
2	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1S,2S)-2-гидрокси-1,2-ди(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		450,2
3	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R,2R)-2-(5-фторпиридин-2-ил)-2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		468,1
4	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1S,2S)-2-(5-фторпиридин-2-ил)-2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		468,2
5	2-[(1R,2R)-1,2-бис(5-фторпиридин-2-ил)-2-гидроксиэтил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		486,1
6	2-[(1S,2S)-1,2-бис(5-фторпиридин-2-ил)-2-гидроксиэтил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		486,1

7	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R,2R)-2-(6-фторпиридин-2-ил)-2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		468,2
---	---	---	-------

[0217]

[Таблица 1-2]

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ИУРАС	Структура	MS
8	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1S,2S)-2-(6-фторпиридин-2-ил)-2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		468,2
9	2-[(1R,2S)-1-циклопропил-2-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		430,3
10	2-[(1R,2S)-1-циклопропил-2-(3-фторфенил)-2-гидроксиэтил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		430,1
11	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R,2S)-2-гидрокси-1,2-дифенилэтил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		446,2
12	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R,2R)-2-гидрокси-1,2-дифенилэтил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		448,2
13	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1S,2S)-2-гидрокси-1,2-дифенилэтил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		448,2
14	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1S,2R)-2-гидрокси-1,2-дифенилэтил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		448,2

[0218]

[Таблица 1-3]

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ИУРАС	Структура	MS
--------	----------------	-----------	----

15	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1RS,2RS)-2-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)-1-(3,4,5-трифторфенил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		503,1
16	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1RS,2SR)-2-(3-фторфенил)-1-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		484,2
17	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1RS,2SR)-2-гидрокси-2-фенил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		517,2
18	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1RS,2SR)-2-(4-фторфенил)-2-гидрокси-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		535,1
19	2-[(1RS,2SR)-2-циклопропил-1-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		428,2
20	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1RS,2SR)-1-(3-фторфенил)-2-гидрокси-2-фенилэтил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		466,1
21	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1RS,2SR)-1-(3-фторфенил)-2-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		484,1

[0219]

[Таблица 1-4]

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ IUPAC	Структура	MS
22	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1RS,2SR)-2-(4-фторфенил)-2-гидрокси-1-фенилэтил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-он		466,1

23	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1RS,2SR)-2-(3-фторфенил)-2-гидрокси-1-фенилэтил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		466,1
24	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1RS,2RS)-2-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)-1-[3-(трифторметил)фенил]этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		517,0
25	2-[(1RS,2SR)-2-(4,4-дифторциклогексил)-2-гидрокси-1-фенилэтил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		490,1
26	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1RS,2RS)-2-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)-1-[4-(трифторметил)фенил]этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		517,1
27	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1RS,2SR)-1-(2-фторфенил)-2-гидрокси-2-фенилэтил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		466,1
28	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1RS,2SR)-1-(2-фторфенил)-2-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		484,1

[0220]

[Таблица 1-5]

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ IUPAC	Структура	MS
29	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1RS,2SR)-2-(2-фторфенил)-1-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		484,1
30	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1RS,2SR)-1-(4-фторфенил)-2-гидрокси-2-(оксан-4-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		474,2

31	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R,2R)-1-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		485,1
32	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R*,2S*)-1-(2,4-дифторфенил)-2-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 1)		500,1
33	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R*,2S*)-1-(2,4-дифторфенил)-2-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 2)		500,1
34	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R*,2S*)-2-(4-фторфенил)-1-(6-фторпиридин-3-ил)-2-гидроксиэтил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 1)		485,1
35	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R*,2S*)-2-(4-фторфенил)-1-(6-фторпиридин-3-ил)-2-гидроксиэтил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 2)		485,1

[0221]

[Таблица 1-6]

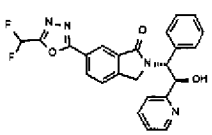
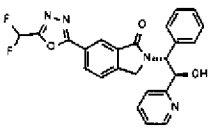
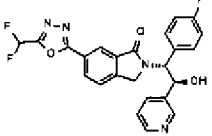
ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ИЮПАК	Структура	MS
36	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R*,2S*)-2-(4-фторфенил)-2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 1)		467,1
37	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R*,2S*)-2-(4-фторфенил)-2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 2)		467,1
38	2-[(1R,2R)-1-циклопропил-2-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)этил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		413,2

39	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1RS,2RS)-2-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)-1-[2-(трифторметил)фенил]этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		517,1
40	3-[(1RS,2SR)-1-{6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил}-2-гидрокси-2-фенилэтилбензонитрил		471,2
41	4-[(1RS,2SR)-1-{6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил}-2-гидрокси-2-фенилэтилбензонитрил		471,1
42	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1RS,2SR)-2-гидрокси-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-фенилэтил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		452,1

[0222]

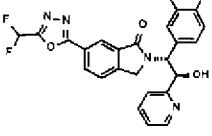
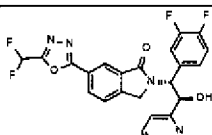
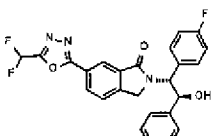
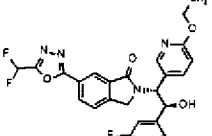
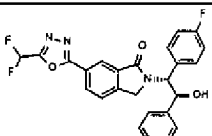
[Таблица 1-7]

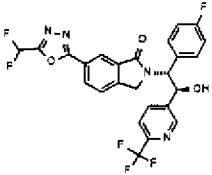
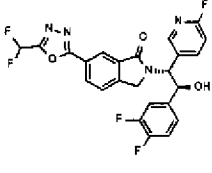
ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ IUPAC	Структура	MS
43	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1RS,2SR)-2-(4-фторфенил)-2-гидрокси-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		468,2
44	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1RS,2SR)-2-(6-этоксипиридин-3-ил)-2-гидрокси-1-фенилэтил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		493,1
45	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R*,2S*)-1-(4-фторфенил)-2-гидрокси-2-фенилэтил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 1)		464,2
46	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R*,2S*)-1-(4-фторфенил)-2-гидрокси-2-фенилэтил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 2)		464,2

47	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R*,2R*)-2-гидрокси-1-фенил-2-(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 1)		449,2
48	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R*,2R*)-2-гидрокси-1-фенил-2-(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 2)		449,2
49	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R*,2S*)-1-(4-фторфенил)-2-гидрокси-2-(пиридин-3-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 2)		467,1

[0223]

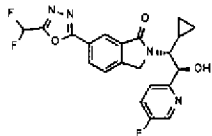
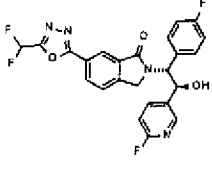
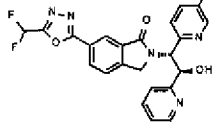
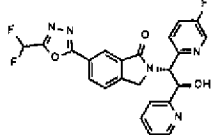
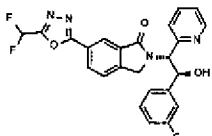
[Таблица 1-8]

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ИУРАС	Структура	MS
50	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R*,2R*)-1-(3,4-дифторфенил)-2-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 1)		485,1
51	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R*,2R*)-1-(3,4-дифторфенил)-2-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 2)		485,1
52	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R*,2S*)-1-(4-фторфенил)-2-гидрокси-2-(пиридин-3-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 1)		467,1
53	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1RS,2SR)-2-(3,4-дифторфенил)-1-(6-этоксипиридин-3-ил)-2-гидроксиэтил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		529,1
54	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R*,2S*)-1-(4-фторфенил)-2-гидрокси-2-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер		533,1

	1)		
55	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R*,2S*)-1-(4-фторфенил)-2-гидрокси-2-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 2)		533,2
56	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1RS,2SR)-2-(3,4-дифторфенил)-1-(6-фторпиридин-3-ил)-2-гидроксиэтил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		501,2

[0224]

[Таблица 1-9]

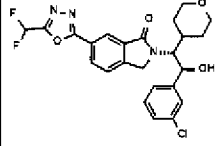
ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ИУРАС	Структура	MS
57	2-[(1R,2R)-1-циклопропил-2-(5-фторпиридин-2-ил)-2-гидроксиэтил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		431,2
58	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1RS,2SR)-1-(4-фторфенил)-2-(6-фторпиридин-3-ил)-2-гидроксиэтил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		483,2
59	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R*,2R*)-1-(5-фторпиридин-2-ил)-2-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 1)		468,2
60	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R*,2R*)-1-(5-фторпиридин-2-ил)-2-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 2)		468,2
61	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R*,2S*)-2-(3-фторфенил)-2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 1)		467,1

62	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R*,2S*)-2-(3-фторфенил)-2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 2)		467,1
63	2-[(1R,2S)-1-циклопропил-2-(6-фторпиридин-3-ил)-2-гидроксиэтил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		429,2

[0225]

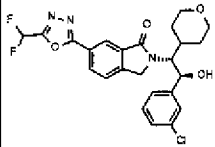
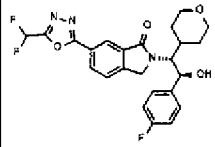
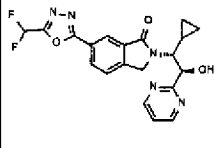
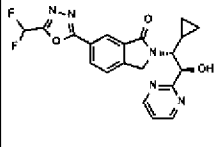
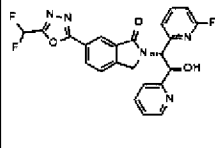
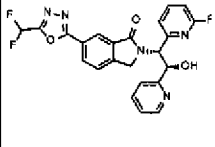
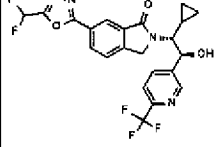
[Таблица 1-10]

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ИУПАС	Структура	MS
64	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R,2S)-2-(3-фторфенил)-2-гидрокси-1-(оксан-4-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		472,2
65	2-[(1RS,2RS)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-1-циклопропил-2-гидроксиэтил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		447,1
66	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R*,2R*)-1-(5-фторпиридин-2-ил)-2-(6-фторпиридин-2-ил)-2-гидроксиэтил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 1)		486,1
67	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R*,2R*)-1-(5-фторпиридин-2-ил)-2-(6-фторпиридин-2-ил)-2-гидроксиэтил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 2)		486,1
68	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R*,2S*)-2-(3-фторфенил)-2-гидрокси-1-(пиримидин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 1)		468,1
69	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R*,2S*)-2-(3-фторфенил)-2-гидрокси-1-(пиримидин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 2)		468,2

70	2-[(1R*,2S*)-2-(3-хлорфенил)-2-гидрокси-1-(оксан-4-ил)этил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 1)		488,1
----	---	--	-------

[0226]

[Таблица 1-11]

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ИЮПАК	Структура	MS
71	2-[(1R*,2S*)-2-(3-хлорфенил)-2-гидрокси-1-(оксан-4-ил)этил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 2)		488,1
72	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R,2S)-2-(4-фторфенил)-2-гидрокси-1-(оксан-4-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		472,2
73	2-[(1R*,2R*)-1-циклопропил-2-гидрокси-2-(пиримидин-2-ил)этил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 1)		414,2
74	2-[(1R*,2R*)-1-циклопропил-2-гидрокси-2-(пиримидин-2-ил)этил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 2)		414,2
75	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R*,2R*)-1-(6-фторпиридин-2-ил)-2-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 1)		468,2
76	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R*,2R*)-1-(6-фторпиридин-2-ил)-2-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 2)		468,2
77	2-[(1R*,2S*)-1-циклопропил-2-гидрокси-2-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 1)		479,1

[0227]

[Таблица 1-12]

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ИУРАС	Структура	MS
78	2-[(1R*,2S*)-1-циклопропил-2-гидрокси-2-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 2)		479,1
79	2-[(1R*,2R*)-1-циклопропил-2-(6-фторпиридин-2-ил)-2-гидроксиэтил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 1)		431,2
80	2-[(1R*,2R*)-1-циклопропил-2-(6-фторпиридин-2-ил)-2-гидроксиэтил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 2)		431,2
81	2-[(1RS,2RS)-1-(4,4-дифторциклогексил)-2-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)этил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		491,1
82	2-[(1RS,2SR)-1-(4,4-дифторциклогексил)-2-(6-фторпиридин-3-ил)-2-гидроксиэтил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		507,2
83	2-[(1R*,2S*)-2-(4-хлорфенил)-2-гидрокси-1-(оксан-4-ил)этил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 1)		488,1
84	2-[(1R*,2S*)-2-(4-хлорфенил)-2-гидрокси-1-(оксан-4-ил)этил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 2)		488,2

[0228]

[Таблица 1-13]

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ИУРАС	Структура	MS
--------	----------------	-----------	----

85	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R*,2S*)-2-(3,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-(пиразин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 1)		486,1
86	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R*,2S*)-2-(3,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-(пиразин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 2)		486,1
87	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R*,2S*)-2-(3,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-(оксан-4-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 1)		490,2
88	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R*,2S*)-2-(3,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-(оксан-4-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 2)		490,1
89	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R*,2S*)-2-(3-фторфенил)-1-(6-фторпиридин-2-ил)-2-гидроксиэтил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 1)		485,1
90	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R*,2S*)-2-(3-фторфенил)-1-(6-фторпиридин-2-ил)-2-гидроксиэтил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 2)		485,0
91	2-[(1R*,2S*)-2-(3-хлорфенил)-2-гидрокси-1-(пиразин-2-ил)этил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 1)		484,1

[0229]

[Таблица 1-14]

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ИУРАС	Структура	MS
92	2-[(1R*,2S*)-2-(3-хлорфенил)-2-гидрокси-1-(пиразин-2-ил)этил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 2)		484,1

93	2-[(1RS,2SR)-2-(4-хлорфенил)-2-гидрокси-1-(пиримидин-2-ил)этил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		484,1
94	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R*,2S*)-2-(3,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-(пиримидин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 1)		486,1
95	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R*,2S*)-2-(3,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-(пиримидин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 2)		486,1
96	2-[(1R*,2S*)-2-(4-хлорфенил)-2-гидрокси-1-(пиразин-2-ил)этил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 1)		484,1
97	2-[(1R*,2S*)-2-(4-хлорфенил)-2-гидрокси-1-(пиразин-2-ил)этил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 2)		484,1
98	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R*,2S*)-2-(4-фторфенил)-2-гидрокси-1-(пиразин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 1)		468,2

[0230]

[Таблица 1-15]

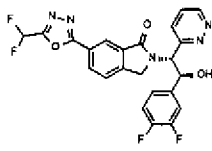
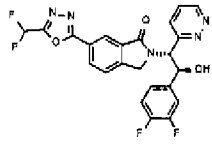
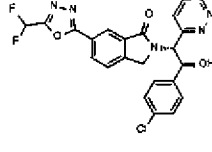
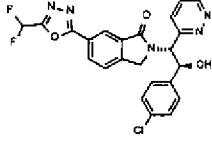
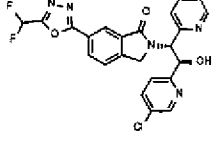
ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ IUPAC	Структура	MS
99	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R*,2S*)-2-(4-фторфенил)-2-гидрокси-1-(пиразин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 2)		468,2
100	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R*,2S*)-2-(3-фторфенил)-2-гидрокси-1-(пиразин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 1)		468,2

101	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R*,2S*)-2-(3-фторфенил)-2-гидрокси-1-(пиразин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 2)		468,2
102	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R*,2S*)-2-гидрокси-2-фенил-1-(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 1)		449,2
103	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R*,2S*)-2-гидрокси-2-фенил-1-(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 2)		449,2
104	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R*,2R*)-2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)-2-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]этил}-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 1)		518,2
105	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R*,2R*)-2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)-2-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]этил}-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 2)		518,2

[0231]

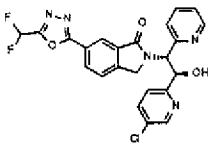
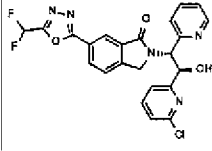
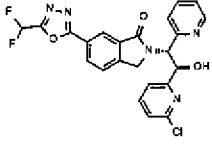
[Таблица 1-16]

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ IUPAC	Структура	MS
106	2-[(1RS,2SR)-2-(3-хлор-5-фторфенил)-2-гидрокси-1-(оксан-4-ил)этил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		506,1
107	2-[(1RS,2SR)-2-(3-хлор-4-фторфенил)-2-гидрокси-1-(оксан-4-ил)этил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		506,2

108	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R*,2S*)-2-(3,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-(пиридазин-3-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 1)		486,1
109	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R*,2S*)-2-(3,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-(пиридазин-3-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 2)		486,1
110	2-[(1R*,2S*)-2-(4-хлорфенил)-2-гидрокси-1-(пиридазин-3-ил)этил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 1)		484,1
111	2-[(1R*,2S*)-2-(4-хлорфенил)-2-гидрокси-1-(пиридазин-3-ил)этил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 2)		484,1
112	2-[(1R*,2R*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 1)		484,1

[0232]

[Таблица 1-17]

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ИЮПАК	Структура	MS
113	2-[(1R*,2R*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 2)		484,1
114	2-[(1R*,2R*)-2-(6-хлорпиридин-2-ил)-2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 2)		484,1
115	2-[(1R*,2R*)-2-(6-хлорпиридин-2-ил)-2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 1)		484,0

116	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R*,2SR)-2-гидрокси-1-(оксан-4-ил)-2-[3-(трифторметил)фенил]этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		522,1
117	2-[(1R*,2R*)-1,2-бис(6-фторпиридин-2-ил)-2-гидроксиэтил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 1)		486,1
118	2-[(1R*,2R*)-1,2-бис(6-фторпиридин-2-ил)-2-гидроксиэтил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 2)		486,1
119	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R*,2R*)-2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)-2-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 1)		518,1

[0233]

[Таблица 1-18]

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ИУРАС	Структура	MS
120	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R*,2R*)-2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)-2-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 2)		518,1
121	2-[(1R*,2S*)-2-(3-хлорфенил)-2-гидрокси-1-(пиридазин-3-ил)этил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 1)		484,1
122	2-[(1R*,2S*)-2-(3-хлорфенил)-2-гидрокси-1-(пиридазин-3-ил)этил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 2)		484,1

123	2-[(1R*,2R*)-2-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 1)		484,1
124	2-[(1R*,2R*)-2-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 2)		484,1
125	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R*,2R*)-2-(5-фторпиридин-2-ил)-1-(6-фторпиридин-2-ил)-2-гидроксиэтил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 1)		486,1
126	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R*,2R*)-2-(5-фторпиридин-2-ил)-1-(6-фторпиридин-2-ил)-2-гидроксиэтил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 2)		486,1

[0234]

[Таблица 1-19]

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ИЮПАК	Структура	MS
127	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R*,2S*)-2-гидрокси-2-фенил-1-(пиразин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 1)		450,1
128	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R*,2S*)-2-гидрокси-2-фенил-1-(пиразин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 2)		450,1
129	2-[(1R*,2R*)-2-(6-хлорпиридин-2-ил)-1-циклопропил-2-гидроксиэтил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 1)		447,1
130	2-[(1R*,2R*)-2-(6-хлорпиридин-2-ил)-1-циклопропил-2-гидроксиэтил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 2)		447,1

131	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R*,2S*)-1-(4-фторфенил)-2-(6-фторпиридин-3-ил)-2-гидроксиэтил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 1)		485,1
132	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R*,2S*)-1-(4-фторфенил)-2-(6-фторпиридин-3-ил)-2-гидроксиэтил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (энантиомер 2)		485,1
133	2-[(1RS,2SR)-2-(3-хлорфенил)-2-гидрокси-1-(пиримидин-2-ил)этил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		484,1

[0235]

[Таблица 1-20]

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ IUPAC	Структура	MS
134	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1RS,2SR)-2-(4-фторфенил)-2-гидрокси-1-(пиримидин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		468,2
135	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1RS,2SR)-2-гидрокси-1,2-ди(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		450,1
136	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1RS,2RS)-2-(3-фторфенил)-2-гидрокси-1-(пиримидин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		468,2
137	2-[(1R,2R)-1-циклопропил-2-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		430,2
138	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1SR,2SR)-1-(4-фторфенил)-2-гидрокси-2-фенилэтил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		446,1

139	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1RS,2RS)-2-(2-фторфенил)-2-гидрокси-1-фенилэтил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		466,1
140	2-[(1RS,2RS)-2-циклопропил-1-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		430,2

[0236]

[Таблица 1-21]

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ ИЮПАК	Структура	MS
141	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1RS,2RS)-2-(4-фторфенил)-2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		467,1
142	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1RS,2RS)-1-(4-фторфенил)-2-гидрокси-2-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		533,1
143	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1RS,2RS)-2-гидрокси-2-фенил-1-(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		449,2
144	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1RS,2SR)-1-(5-фторпиридин-2-ил)-2-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		468,2
145	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1SR,2SR)-2-(3-фторфенил)-2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		467,1
146	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1SR,2SR)-1-(2,4-дифторфенил)-2-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтил]-2,3-дигидро-		500,1

	1H-изоиндол-1-он		
147	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R,2R)-2-(3-фторфенил)-1-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		484,1

[0237]

[Таблица 1-22]

ПРИМЕР	НАЗВАНИЕ IUPAC	Структура	MS
148	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R,2R)-2-(4-фторфенил)-2-гидрокси-1-(оксан-4-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		472,2
149	6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R,2R)-2-(3-фторфенил)-2-гидрокси-1-(оксан-4-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		472,2
150	2-[(1R,2S)-1-циклопропил-2-(5-фторпиридин-2-ил)-2-гидроксиэтил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он		431,2

[0238]

Экспериментальный пример 1. Исследование ингибирования фермента HDAC6

Фермент HDAC6, полученный трансдукцией полноразмерного гена HDAC6 в клетки насекомых Sf-9 и очищенные на афинной колонке GST, приобретены у фирмы SignalChem. С использованием этого фермента исследовали ингибирующую активность соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, по отношению к ферменту HDAC6. Ферменты использовали после консервирования при -70°C . Ингибирующую активность соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, по отношению к ферменту HDAC6 определяли с помощью набора HDAC-GloTM I/II Assay kit (Promega) по следующей экспериментальной методике. Исследуемое соединение разбавляли буфером для анализа (24 mM Tris-HCl (pH 7,5), 1 mM MgCl₂, 0,35 mM KCl, 135 mM NaCl, 0,6 mM глутатиона, 0,01% Tween-20), добавляли в 384-луночный планшет по 2 мкл. Затем раствор фермента HDAC6, разведенный в буфере для анализа, добавляли по 4 мкл и планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 60 мин. После инкубирования HDAC готовили раствор субстрат-проявитель по протоколу фирмы Promega вводили в набор для анализа и добавляли в 384-луночный планшет по 2 мкл и запускали реакцию фермента. После проведения реакции при комнатной температуре в течение 20 мин интенсивность

люминесценции определяли с помощью считывающего устройства для планшета Envision (PerkinElmer). Ингибирующую активность каждого соединения примера рассчитывали, как относительное значение активности, считая, что интенсивность люминесценции в лунках без фермента соответствует 100% ингибирования. Результаты приведены в таблице 2-1 и таблице 2-2.

[0239]

[Таблица 2-1]

Пример №	Степень ингибирования HDAC6 (%) (10 мкМ)	Пример №	Степень ингибирования HDAC6 (%) (10 мкМ)	Пример №	Степень ингибирования HDAC6 (%) (10 мкМ)
1	101	31	97	61	100
2	100	32	99	62	100
3	101	33	100	63	100
4	100	34	100	64	100
5	99	35	100	65	98
6	100	36	101	66	100
7	102	37	100	67	99
8	99	38	100	68	101
9	100	39	101	69	100
10	100	40	100	70	101
11	99	41	100	71	101
12	100	42	100	72	100
13	99	43	100	73	100
14	100	44	100	74	96
15	99	45	100	75	99
16	99	46	100	76	100
17	100	47	99	77	100
18	99	48	100	78	99
19	99	49	99	79	99
20	100	50	99	80	100
21	100	51	99	81	100
22	99	52	100	82	100
23	100	53	100	83	101
24	99	54	100	84	100

25	100	55	98	85	100
26	99	56	100	86	100
27	101	57	100	87	100
28	99	58	100	88	99
29	99	59	100	89	100
30	99	60	99	90	100

[0240]

[Таблица 2-2]

Пример №	Степень ингибирования HDAC6 (%) (10 мкМ)	Пример №	Степень ингибирования HDAC6 (%) (10 мкМ)
91	100	121	101
92	100	122	100
93	100	123	101
94	100	124	100
95	99	125	101
96	100	126	101
97	99	127	99
98	100	128	99
99	100	129	100
100	100	130	98
101	100	131	99
102	100	132	99
103	100	133	100
104	100	134	101
105	99	135	99
106	100	136	99
107	101	137	100
108	100	138	99
109	100	139	100
110	100	140	98
111	99	141	99
112	99	142	100
113	100	143	100
114	99	144	100

115	100	145	99
116	101	146	95
117	101	147	99
118	102	148	101
119	101	149	100
120	101	150	99

[0241]

Как видно из таблицы 2-1 и таблицы 2-2, соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, обладает превосходной ингибирующей активностью по отношению к HDAC6.

[0242]

Экспериментальный пример 2. Увеличение содержания ацетилированного тубулина в головном мозге

Лекарственное средство суспендировали в смеси с 0,5% метилцеллюлозы для приготовления суспензии для введения, обладающей концентрацией, приведенной в таблице 3. Суспензию перорально вводили самцам мышей C57BL/6J в возрасте от 8 до 10 недель и после истечения времени, указанного в таблице 3, извлекали головной мозг и выделяли гиппокамп. Гиппокамп гомогенизовали в экстракте RIPA (FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation), к которому добавляли ингибитор протеазы (Thermo Fisher Scientific) и ингибитор фосфатазы (Thermo Fisher Scientific) и центрифугировали при 15000 g в течение 15 мин и получали экстракт белка. Содержание ацетилированного тубулина и общего тубулина в экстракте определяли по следующей ELISA. Антитела к тубулину (Sigma) иммобилизовали на 96-луночном планшете (Microlite2+, Thermo Fisher Scientific) и планшет хранили при 4°C. На следующий день планшет четырежды промывали с помощью PBS-T и в него добавляли блокирующий буфер (1% BSA/PBS-T), и реакцию проводили при 37°C в течение 2 ч. Планшет четырежды промывали с помощью PBS-T и в него добавляли указанный выше экстракт белка для захвата тубулина на антителах. Планшет выдерживали при 37°C в течение 2 ч и четырежды промывали с помощью PBS-T. Антитела к ацетилированному тубулину или антитела к общему тубулину (Cell Signaling Technology) все разводили добавляемым блокирующим буфером и реакцию проводили при 37°C в течение 1 ч. Затем планшет четырежды промывали с помощью PBS-T и реакцию проводили с использованием антимышиного HRP (Cell Signaling Technology) при 37°C в течение 30 мин. Планшет промывали, в него добавляли субстрат HRP и интенсивность люминесценции определяли с помощью считывающего устройства для планшета. Содержание ацетилированного тубулина и общего тубулина количественно определяли по логистической зависимости на основе серийного разведения с использованием экстракта ткани гиппокампа мыши и рассчитывали отношение количества ацетилированного тубулина к количеству общего тубулина и определяли, как степень относительного ацетилирования тубулина. Исследование проводили с

использованием системы SAS 8. После использования критерия Фишера для группы животных, получавших разбавитель, и группы животных, получавших лекарственное средство, значимость разностей для этих двух групп анализировали с помощью t-критерия Стьюдента или критерия Уэлша (указывается, как * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, n.s.: не значимо). На графике приведены средние значения $\pm$ стандартная погрешность. Результаты приведены на фиг. 1-3. Для мышей, которым вводили соединение примера 1, 3 или 5, обнаружено значимое увеличение степени ацетилирования тубулина.

[0243]

[Таблица 3]

Пример №	концентрация (мг/мл)	Доза (мг/кг)	Время (ч) после введения исследуемого соединения	Возраст мышей C57BL/6J	Количество мышей C57BL/6J number
1	0,01, 0,1, 1, 10	0,1, 1, 10, 100	4	9	6
3	0,01, 0,1, 1, 10	0,1, 1, 10, 100	4	8	6
5	0,03, 0,1	0,3, 1	4	10	6

[0244]

Экспериментальный пример 3. Влияние на улучшение познавательной способности в модели нейродегенеративного заболевания на мышах

Лекарственное средство суспендировали в смеси с 0,5% метилцеллюлозы для приготовления суспензии для введения. Суспензию многократно вводили обладающим возрастом 6 недель самцам мышей P301S с мутантным тау человека (4R1N) Tg один раз в сутки в течение 3 месяцев и тест распознавания нового объекта проводили по следующей методике. Исследование включает опыт по контакту с объекта в первый день и опыт по сохранению в памяти знакомого объекта и нового объекта во второй день. Лекарственное средство вводили мышам за 1 ч до опыта в оба дня. Для опыта по распознаванию мышь помещали в ящик для исследования (30 см×30 см×25 см), в который помещали два идентичных объекта и частоту контактов и длительность контактов с объектами в течение 5 мин измеряли при освещении в 50 лк. В настоящем изобретении восприятие означает поведение с обнюхиванием объекта (Обнюхивание). На следующий день один из объектов был заменен новым объектом и частоту контактов и длительность контактов с каждым объектом измеряли в течение 5 мин. Индекс различения новизны (NDI), как индекс когнитивной функции по выражению (частота контакта с новым объектом)/(длительность контакта с новым объектом+длительность контакта со знакомым объектом)%. Исследование проводили с использованием системы SAS 8. После использования критерия Фишера для введения разбавителя животным группы дикого типа и введения

разбавителя животным группы Tg, значимость разностей для этих двух групп анализировали с помощью t-критерия Стьюдента или критерия Уэлша (указывается, как ** $p < 0,01$). Кроме того, использовали критерий Бартлетта для однородности дисперсии для введения разбавителя или введения лекарственного средства животным группы Tg, и значимость разностей анализировали с помощью одностороннего критерия Вильямса (указывается, как ## $p < 0,005$). Каждая группа включала 14 или 15 мышей. На графике приведены средние значения $\pm$ стандартная погрешность. Результаты приведены на фиг. 4 и 5.

[0245]

Экспериментальный пример 4. Исследование токсичности для крыс

Двухнедельное исследование токсичности для крыс проводили с использованием следующей тестовой системы.

Тестовая система:

Крысы, Sprague-Dawley [CrI:CD(SD)]

Методика/период введения:

Пероральное введение, которое является режимом введения для клинического применения, выбрано в качестве пути введения, и период введения равен 2 неделям. Частота введения равна одному разу в сутки (7 дней в неделю), которую обычно используют при исследованиях с многократным введением дозы. Для перорального введения грызунам методикой введения является общее кормление через желудочный зонд. Доза равна 5 мл/кг и ее вводят через желудочный зонд с использованием гибкого желудочного зонда (от 08:00 до 15:00). Животным контрольной группы аналогичным образом вводят разбавитель. Дозу для каждого животного рассчитывают на основании самой последней массы тела.

Разбавитель и методика приготовления:

0,5 мас./об.% Раствор метилцеллюлозы и необходимое количество метилцеллюлозы (METOLOSE SM-100) отвешивают и постепенно добавляют в соответствующее количество теплой воды для инъекции при перемешивании для диспергирования метилцеллюлозы. Его охлаждают до растворения метилцеллюлозы и к нему дополнительно добавляют воду для инъекции и получают 0,5% раствор.

Протокол исследования крови описан ниже в качестве примера оценки токсичности.

Материалы:

К моменту запланированного умерщвления всех животных исследуемой группы, которые голодали в течение ночи после предыдущего дня (примерно от 16 до 21 ч) подвергают лапаротомии при анестезии путем вдыхания изофлурана и кровь (примерно 1 мл) берут из брюшной аорты во флакон для пробы крови, содержащий EDTA-2K. Полученную кровь исследуют на содержание компонентов и по методикам, приведенным ниже.

Использованное оборудование:

Автоматический счетчик форменных элементов крови (ADVIA2120i, Siemens Healthcare Diagnostics)

Исследуемые компоненты (методика измерения):

- Количество эритроцитов (методика проточной цитометрии с применением 2-лучевого лазера)
- Гематокрит (рассчитывают по количеству эритроцитов и MCV)
- Концентрация гемоглобина (модифицированная цианометгемоглобиновая методика)
- Среднее количество гемоглобина в эритроците (рассчитывают по MCH, количеству эритроцитов и концентрации гемоглобина)
- Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (рассчитывают по MCHC, количеству эритроцитов, MCV и концентрации гемоглобина)
- Средний объем эритроцита (MCV, методика проточной цитометрии с применением 2-лучевого лазера)
- Ширина объема распределения эритроцитов (RDW, методика проточной цитометрии с применением 2-лучевого лазера)
- Количество ретикулоцитов (абсолютное количество, лазерная проточная цитометрия с окрашиванием посредством RNA)
- Количество тромбоцитов (методика проточной цитометрии с применением 2-лучевого лазера)
- Количество лейкоцитов (методика проточной цитометрии с применением 2-лучевого лазера)
- Классификация лейкоцитов (абсолютное количество, проточная цитометрия с окрашиванием пероксидазой+проточная цитометрия с применением 2-лучевого лазера)
- Морфологический показатель эритроцитов (MICRO: микроцитарные эритроциты, MACRO: макроцитарные эритроциты, HYPO: гипохромные эритроциты, HYPER: гиперхромные эритроциты, ANISO: разность размеров эритроцитов, HCVAR: разность концентраций гемоглобина, RBCF: разрушенные эритроциты)

[0246]

Экспериментальный пример 5. Исследование реверсии бактерий

Материалы и методики

Исследуемые штаммы:

Salmonella typhimurium TA100 или TA98

Система метаболической активации:

Смесь S9 для теста Эймса получали из печеней самцов крыс Sprague-Dawley в возрасте 7 недель, обработанных фенобарбиталом и 5,6-бензофлавоном.

Дозы:

78,1, 156,3, 312,5, 625, 1250, 2500 или 5000 мкг/планшет

Методика исследования:

После выращивания клеток бактерий при 37°C в течение 8 ч оптическую плотность (при 660 нм) суспензии клеток измеряют с помощью спектрофотометра для определения того, хорошо ли растут клетки бактерий. Подтверждено, что количества клеток, рассчитанные по оптической плотности, находятся в приемлемом диапазоне (количество клеток: $\geq 1 \times 10^9$ /мл). На клетки воздействуют исследуемым образцом с использованием методики предварительной инкубации (37°C, 20 мин) в присутствии или при отсутствии смеси S9. После смешивания с верхним агаром клетки накладывают на планшет. Планшеты инкубируют при 37°C в течение 48 ч. Определяют бактериальное заражение верхнего агара, растворителя и исследуемого образца.

Критерии мутагенности:

Исследуемый образец считают позитивным, если исследуемый образец приводит к зависимому от дозы увеличению количества ревертантных колоний до уровня, большего или равного двукратному среднему значению для отрицательного контроля для любого исследуемого штамма в присутствии или при отсутствии смеси S9.

[0247]

Экспериментальный пример 6. Исследование микроядер *in vitro*

Материалы и методики

Тестовая система:

Клетки ТК6, образованные из лимфобластоидных клеток человека

Условия выращивания:

Клетки выращивают в 6-луночном пластмассовом планшете при 37°C и 5% CO₂ в RPMI1640 с добавлением 10 об.% инактивированной нагреванием сыворотки лошади, 2 ммоль/л пирувата натрия, 100 Ед/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина.

Система метаболической активации:

Смесь печени крысы S9 получали из печеней самцов крыс Sprague-Dawley в возрасте 7 недель, обработанных фенобарбиталом и 5,6-бензофлавоном.

Условия обработки:

(1) Обработка смесью S9 в течение 3 ч, затем выращивание в течение 21 ч, (2) непрерывная обработка в течение 21 ч без смеси S9

Дозы:

от 450,0 мкг/мл до 12,6 мкг/мл

При каждой концентрации готовили по две культуры.

Цитотоксичность:

Подсчитывали количества клеток и относительное удвоение популяции (RPD) в качестве индекса цитотоксичности рассчитывали с использованием следующей формулы:

[0248]

$$\text{Удвоение популяции (PD)} = \frac{\text{Log}_{10} 2 \left(\frac{[\text{количество клеток в конце выращивания}]}{[\text{количество клеток в начале обработки}^*]} \right)}{\text{Log}_{10} 2}$$

$$\text{RPD (\%)} = \frac{\text{PD для группы исследуемого образца}}{\text{PD для одновременно исследуемой отрицательной контрольной группы}} \times 100$$

*: 1×10^5 клеток/мл

[0249]

Исследование микроядер:

Для каждого условия обработки наибольшие концентрации для анализа микроядер выбраны на основе осаждения исследуемых образцов и цитотоксичности и исследованы две последовательные наименьшие концентрации. Количество микроядерных клеток в 4000 одноядерных клеток с цитоплазмой подсчитывают с помощью микроскопа.

Статистический анализ:

Использовали точный критерий Фишера с ограниченными сверху доверительными уровнями, равными 5% и 1%, для сопоставления распространенности микроядерных клеток в группе исследуемых образцов или положительной контрольной группы с данными для отрицательной контрольной группы для всех условий обработки. Если точный критерий Фишера приводил к статистической значимости для группе исследуемых образцов, использовали точный критерий тренда Кохрана-Армитажа.

Критерии решения:

Исследуемый образец считают позитивным, если распространенность микроядерных клеток в любой группе исследуемых образцов удовлетворяет обоим критериям (1) и (2), приведенным ниже.

(1) При статистическом анализе установлена значимая разность распространенности микроядерных клеток по сравнению с отрицательной контрольной группой и при статистическом анализе также установлено зависимое от дозы увеличение распространенности.

(2) Распространенности микроядерных клеток больше, чем исторический контрольный диапазон (среднее значение+2 стандартные погрешности). В противном случае исследуемый образец считают негативным.

[0250]

Пример препарата 1 (получение капсулы)

1) соединение примера 1	30 мг
2) тонкоизмельченная порошкообразная целлюлоза	10 мг
3) лактоза	19 мг
4) стеарат магния	1 мг
Всего	60 мг

1), 2), 3) и 4) смешивают и помещают в капсулу из желатина.

[0251]

Пример препарата 2 (получение таблетки)

1) соединение примера 1	30 г
2) лактоза	50 г
3) кукурузный крахмал	15 г
4) кальциевая соль карбоксиметилцеллюлозы	44 г
5) стеарат магния	1 г
1000 таблеток всего	140 г

Все количество 1), 2) и 3) и 4) (30 г) замешивают с водой, сушат в вакууме и просеивают. Просеянный порошок смешивают с 4) (14 г) и 5) (1 г) и смесь прессуют в таблетировающей машине и получают 1000 таблеток, содержащих 30 мг соединения примера 1 в одной таблетке.

Промышленное применение

[0252]

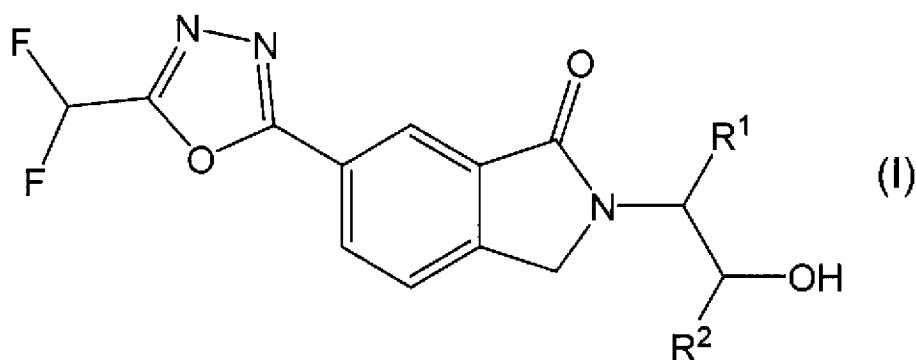
Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, обладает ингибирующей активностью по отношению к HDAC, и может быть применимо для лечения заболеваний центральной нервной системы, включая нейродегенеративные заболевания (болезнь Альцгеймера, прогрессирующий супрануклеарный паралич и т. п.) и т. п.

[0253]

Настоящая заявка основана на заявке на патент № 2019-177815, поданной 27 сентября 2019 г. в Японии, ее содержание полностью входит в настоящее изобретение.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, описываемое формулой (I):



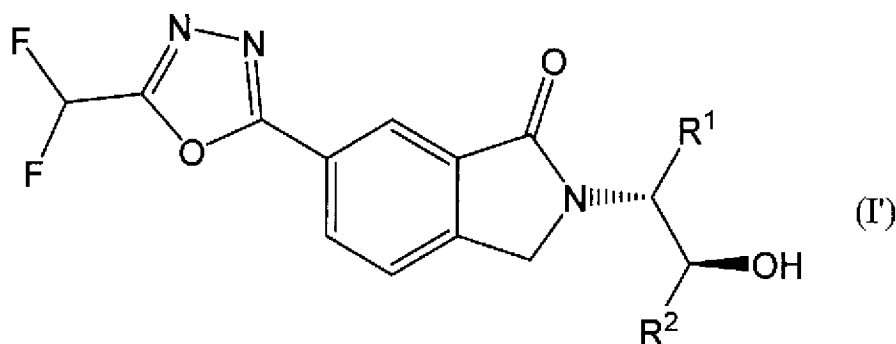
где

R^1 означает необязательно замещенную циклическую группу и

R^2 означает необязательно замещенную циклическую группу,

или его соль.

2. Соединение или соль по п. 1, которое описывается формулой (I'):



где каждый символ является таким, как определено в п. 1.

3. Соединение или соль по п. 1, где

R^1 означает

(1) C_{3-10} циклоалкильную группу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов,

(2) C_{6-14} арильную группу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: (i) атом галогена, (ii) цианогруппа и (iii) C_{1-6} алкильная группа, необязательно замещенная с помощью от 1 до 3 атомов галогенов,

(3) 5- или 6-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: (i) атом галогена, (ii) C_{1-6} алкильная группа, необязательно замещенная с помощью от 1 до 3 атомов галогенов, и (iii) C_{1-6} алкоксигруппа, или

(4) 3-8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклическую группу, и R^2 означает

(1) C_{3-10} циклоалкильную группу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов,

(2) C_{6-14} арильную группу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: (i) атом галогена и (ii) C_{1-6} алкильная группа, необязательно замещенная с помощью от 1 до 3 атомов галогенов,

(3) 5- или 6-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: (i) атом галогена, (ii) C_{1-6} алкильная группа, необязательно замещенная с помощью от 1 до 3 атомов галогенов, и (iii) C_{1-6} алкоксигруппа, или

(4) 3-8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклическую группу.

4. Соединение или соль по п. 1, где

R^1 означает

(1) C_{3-10} циклоалкильную группу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов, или

(2) 5- или 6-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: (i) атом галогена, (ii) C_{1-6} алкильная группа, необязательно замещенная с помощью от 1 до 3 атомов галогенов, и (iii) C_{1-6} алкоксигруппа, и

R^2 означает

(1) C_{6-14} арильную группу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: (i) атом галогена и (ii) C_{1-6} алкильная группа, необязательно замещенная с помощью от 1 до 3 атомов галогенов, или

(2) 5- или 6-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: (i) атом галогена, (ii) C_{1-6} алкильная группа, необязательно замещенная с помощью от 1 до 3 атомов галогенов, и (iii) C_{1-6} алкоксигруппа.

5. Соединение или соль по п. 1, где

R^1 означает

(1) C_{3-10} циклоалкильную группу, или

(2) 6-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов, и

R^2 означает

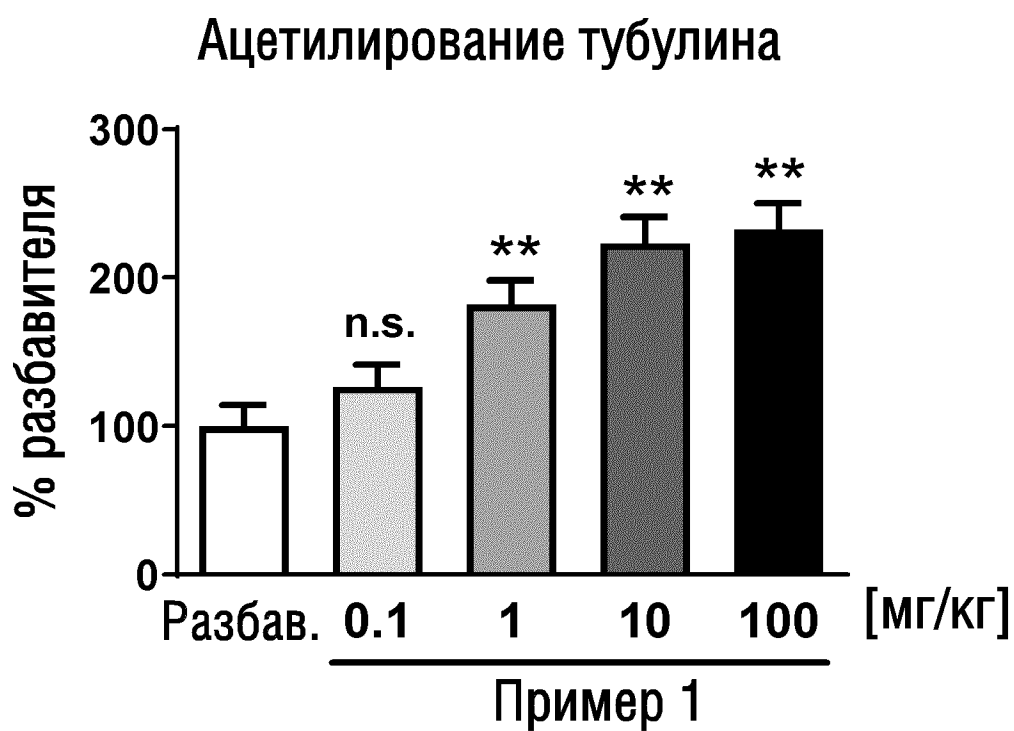
(1) C_{6-14} арильную группу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов, или

(2) 6-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу, необязательно замещенную с помощью от 1 до 3 атомов галогенов.

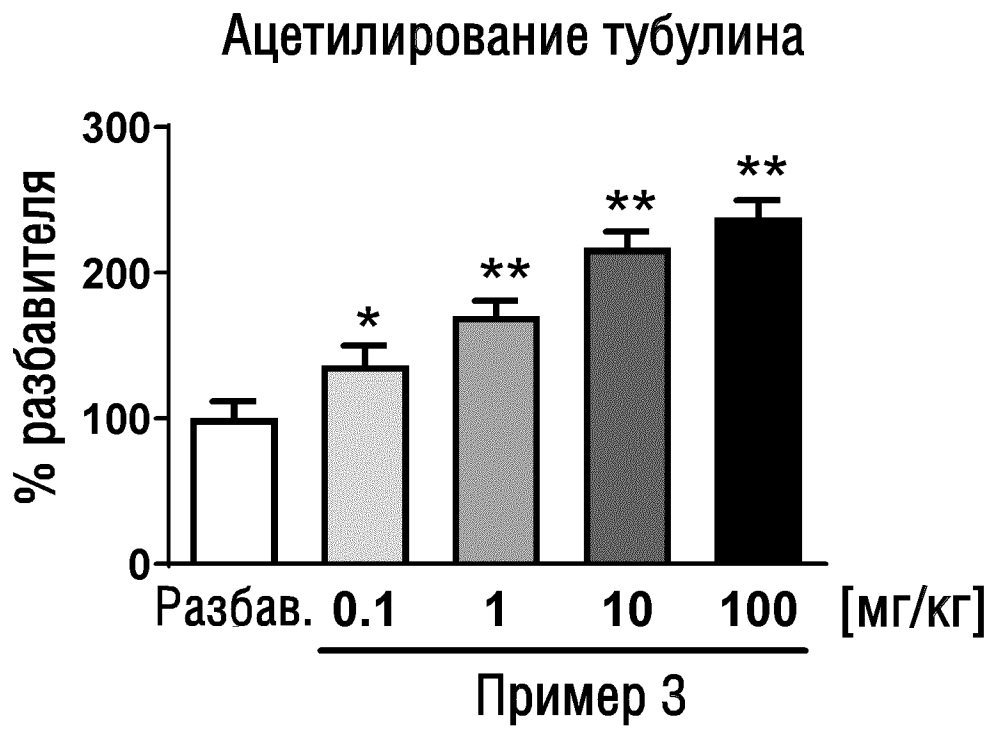
6. 6-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R,2R)-2-гидрокси-1,2-ди(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он или его соль.
7. 6-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-[(1R,2R)-2-(5-фторпиридин-2-ил)-2-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он или его соль.
8. 2-[(1R,2R)-1,2-Бис(5-фторпиридин-2-ил)-2-гидроксиэтил]-6-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он или его соль.
9. Лекарственное средство, содержащее соединение или соль по п. 1.
10. Лекарственное средство по п. 9, которое является ингибитором гистондеацетилазы 6.
11. Лекарственное средство по п. 9, которое является средством для профилактики или лечения болезни Альцгеймера или прогрессирующего супрануклеарного паралича.
12. Соединение или соль по п. 1 для применения для профилактики или лечения болезни Альцгеймера или прогрессирующего супрануклеарного паралича.
13. Способ ингибирования гистондеацетилазы 6 у млекопитающего, который включает введение млекопитающему эффективного количества соединения или соли по п. 1.
14. Способ профилактики или лечения болезни Альцгеймера или прогрессирующего супрануклеарного паралича у млекопитающего, который включает введение млекопитающему эффективного количества соединения или соли по п. 1.
15. Применение соединения или соли по п. 1 для получения средства профилактики или лечения болезни Альцгеймера или прогрессирующего супрануклеарного паралича.

По доверенности

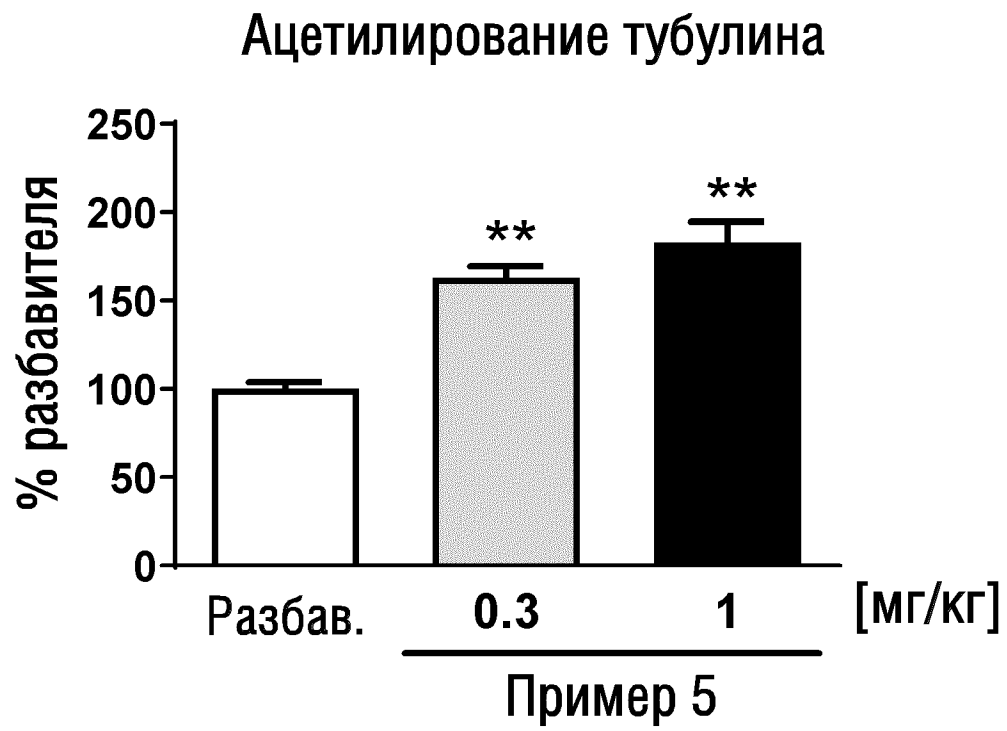
ФИГ.1



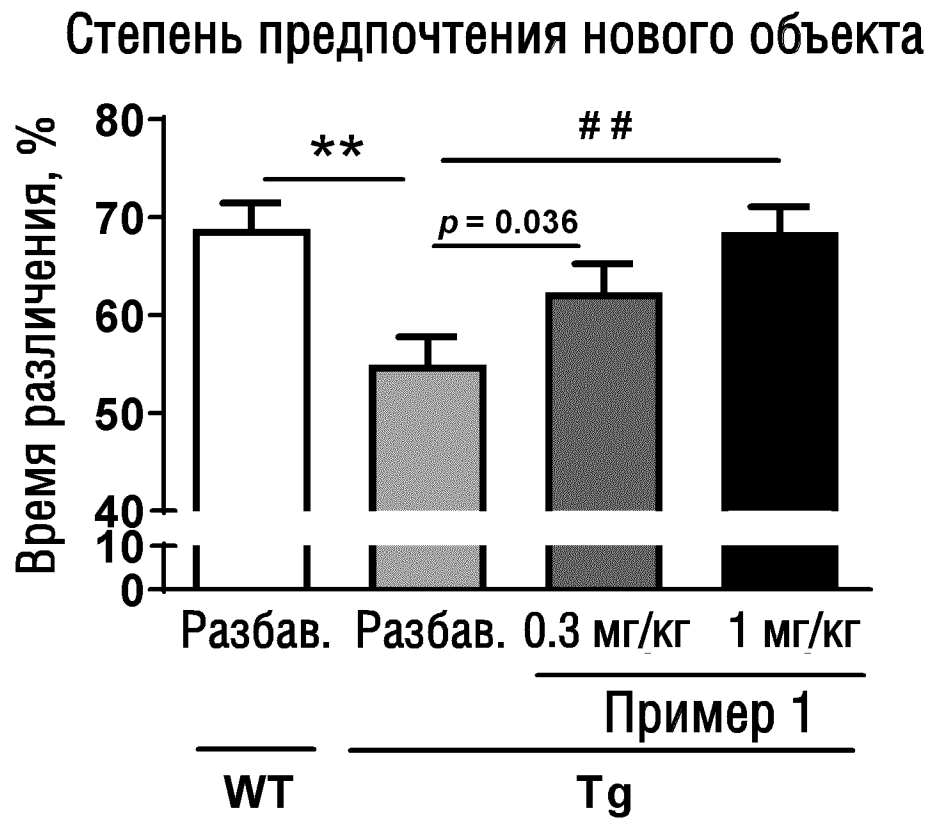
ФИГ.2



ФИГ.3



ФИГ.4



ФИГ.5

