УКРАЇНА **(19) UA** **(11) 112327** **(13) C2**

(51) МПК (2016.01)

C07D	***231/56***	(2006.01)	***A61P 25/04***	(2006.01)
A61K	***31/416***	(2006.01)	***A61P 25/18***	(2006.01)
A61K	***31/4184***	(2006.01)	***A61P 25/24***	(2006.01)
A61K	***31/4192***	(2006.01)	***A61P 25/28***	(2006.01)
A61K	***31/4245***	(2006.01)	***A61P 27/06***	(2006.01)
A61K	***31/437***	(2006.01)	**A61P 43/00**	
A61K	***31/4439***	(2006.01)	***C07D 401/12***	(2006.01)
A61K	***31/4709***	(2006.01)	***C07D 401/14***	(2006.01)
A61K	***31/497***	(2006.01)	***C07D 403/12***	(2006.01)
A61K	***31/502***	(2006.01)	***C07D 403/14***	(2006.01)
A61K	***31/506***	(2006.01)	***C07D 405/12***	(2006.01)
A61K	***31/517***	(2006.01)	***C07D 405/14***	(2006.01)
A61K	***31/5377***	(2006.01)	***C07D 409/12***	(2006.01)
A61P	***3/04***	(2006.01)	***C07D 409/14***	(2006.01)
A61P	***3/06***	(2006.01)	***C07D 413/12***	(2006.01)
A61P	***3/10***	(2006.01)	***C07D 417/14***	(2006.01)
A61P	***19/10***	(2006.01)	***C07D 471/04***	(2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **a 2014 05224**

(22) Дата подання заявки: **17.10.2012**

(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **25.08.2016**

(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **2011-228822**

(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **18.10.2011**

(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **JP**

(41) Публікація відомостей про заявку: **26.08.2014, Бюл.№ 16**

(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.08.2016, Бюл.№ 16**

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору PCT **PCT/JP2012/076771, 17.10.2012**

(72) Винахідник(и):
Кавакамі Сімпей (JP),
Сакураі Мінору (JP),
Кавано Норіюкі (JP),
Судзукі Такаюкі (JP),
Сіраісі Нобуюкі (JP),
Хамагуті Ватару (JP),
Секіока Рюіті (JP),
Морітомо Хіроюкі (JP),
Морітомо Аяко (JP)

(73) Власник(и):
АСТЕЛЛАС ФАРМА ІНК.,
5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 1038411, Japan (JP)

(74) Представник:
Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115

(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
EP 0395 244 A1; 31.10.1990
WO 2007/124254 A2; 01.11.2007
WO 2007/124329 A1; 01.11.2007
WO 2006/132197 A1; 14.12.2006
WO 2006/104280 A1; 05.10.2006
WO 97/03968 A1; 06.02.1997
JP 2-290852 A; 30.11.1990

UA 112327 C2

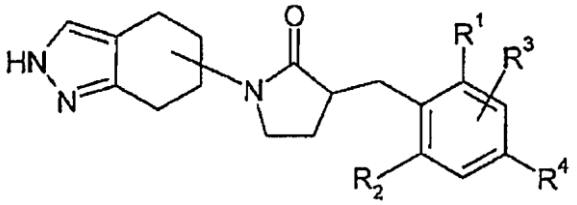
(54) БІЦИКЛІЧНА ГЕТЕРОЦИКЛІЧНА СПОЛУКА

(57) Реферат:

[Задача] Розробка сполуки, яка може бути використана як активний інгредієнт фармацевтичної композиції для лікування захворювань, пов'язаних з 11β-гідроксистероїдною дегідрогеназою 1 типу, таких як деменція, шизофренія, депресія, біль (зокрема, нейропатичний біль або фіброміалгія), діабет (зокрема, цукровий діабет II типу, резистентності до інсуліну і тому подібні).

[Засоби для рішення задачі] Було виявлено, що біциклічна гетероциклічна сполука (біциклічний гетероцикл, утворений, коли циклогексанове кільце конденсоване з 5-6-членним моноциклічним гетероциклом, який містить тільки атом азоту як гетероатоми), заміщена ациламіногрупою,

такою як (гетеро)ароїламіногрупа і т. п., або її фармацевтично прийнятна сіль має чудову селективну інгібуючу активність відносно 11β-HSDI. Відповідно, біциклічна гетероциклічна сполука за даним винаходом може бути використана для лікування деменції, шизофренії, депресії, болю (зокрема, нейропатичного болю або фіброміалгії), діабету (зокрема, цукрового діабету II типу), резистентності до інсуліну і т. п.



. (A)

ОПИС

Галузь техніки

Даний винахід стосується біциклічної гетероциклічної сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, яка може бути використана як активний інгредієнт фармацевтичної композиції, наприклад, фармацевтичної композиції для лікування захворювань, пов'язаних з 11β-гідроксистероїдною дегідрогеназою 1 типу (11β-HSD1), таких як деменція (зокрема, деменція альцгеймерівського типу), шизофренія, депресія, біль (зокрема, нейропатичний біль або фіброміалгія), діабет (зокрема, цукровий діабет II типу) і резистентність до інсуліну.

Передумови винаходу

Глюкокортикоїд виробляється надниркoвими залозами. Крім того, глюкокортикоїд перетворюється в активну форму з неактивної форми на тканинному рівні і діє на тканині за допомогою його рецепторів.

11β-гідроксистероїдна дегідрогеназа (11β-HSD) являє собою фермент, який каталізує це перетворення, і відомо, що існують два підтипи ферменту. 11β-гідроксистероїдної дегідрогенази 1 типу (11β-HSD1) є ферментом, який перетворює неактивну форму в активну форму і сильно експресується в печінці, і 11β-гідроксистероїдна дегідрогеназа 2 типу (11β-HSD2) є ферментом, який перетворює активну форму в неактивну форму і сильно експресується в нирках.

11β-HSD1 відомий також як такий, що сильно експресується в головному мозку, але 11β-HSD2 практично не експресується в головному мозку (Thekkepat C. Sandeep et al., Proceedings of the National Academy of Science, 2004, Vol. 101, p. 6734-6739).

Як наявність зв'язку між глюкокортикоїдом і деменцією у пацієнтів були отримані підтвердження про збільшення рівня активного глюкокортикоїду (кортизолу) в слині або крові пацієнтів з хворобою Альцгеймера (Giubilei F. et al., Journal of neuroscience research, 2001, Vol. 66, p. 262-265, Zeynel A Erkut et al., Neuropsychopharmacology, 2004, Vol. 29, p. 152-157), кореляція між HPA аксіальним порушенням (John G. Csernansky et al., The American Journal of Psychiatry, 2006, Vol. 163, p. 2164-2169), а також рівнем кортизолу і значенням індексу атрофії головного мозку і тому подібного (Giubilei F. et al., Journal of neuroscience research, 2001, Vol. 66, p. 262-265). Крім того, було підтверджено, що введення препарату кортизолу або глюкокортикоїду здоровому індивідууму або пацієнту з хворобою Альцгеймера індукує мовний розлад або порушення пам'яті (A. H. Young et al., Psychopharmacology, 1999, Vol. 145, p. 260-266, P. S. Aisen et al., Neurology, 2000, Vol. 54, p, 588-593). Більш того як зв'язок між 11β-HSD1 і пізнавальною здатністю, повідомлялося про дію по поліпшенню вербальної пам'яті при введенні неселективного інгібітора 11β-HSD пацієнту з цукровим діабетом II типу (Thekkepat C. Sandeep et al., Proceeding of National Academy of Science, 2004, Vol. 101, p. 6734-6739), а також про дію по ослабленню когнітивного розладу у дорослих мишей з нокаутованим геном 11β-HSD1 (Joyce L., W. Yau et al., Proceeding of the National Academy of Science, 2001, Vol. 98, p. 4716-4721) і тому подібне.

У зв'язку з цим очікується, що інгібітор 11β-HSD1 буде придушувати дію глюкокортикоїду в мозку шляхом інгібування перетворення глюкокортикоїду в активний вид, і, відповідно, може бути використаний для лікування когнітивного розладу, викликаного глюкокортикоїдом.

Крім того, що стосується деменції, очікується, що інгібітор 11β-HSD1 буде послабляти захворювання центральної нервової системи, такі як шизофренія (X. Y. Zhang et al., Neuropsychopharmacology, 2005, Vol. 30, p, 1532-1538), депресія (Bernard J. Carroll et al., Archives of General Psychiatry, 1981, Vol. 38, p. 15-22), тривожність (Veen G. et al., Metabolism, 2009, Vol. 58, p. 821-827), посттравматичний стресовий розлад (PTSD) (Charney D. S. et al., Archives of General Psychiatry, 1993, Vol. 50, p. 295-305), синдром дефіциту уваги з гіперактивністю (AD/HD) (Hong H. J. et al., Yonsei Medical Journal, 2003, Vol. 44, p. 608-614), панічний розлад (Angelika E. et al., Neuropsychopharmacology, 2006, Vol. 31, p. 2515-2522), порушення сну (Andersen M. L. et al., Journal of sleep research, 2005, Vol. 14, p. 83-90), які тісно пов'язані зі стресом і виявляють розлад ГГА-осі або збільшують рівень кортизолу в плазмі.

У зв'язку з цим, як підтвердження наявності зв'язку між 11β-HSD1 і метаболічними розладами, відоме підвищення активності 11β-HSD1 в жировій тканині людини, що страждає ожирінням (Rask E. et al., The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2001, Vol. 86, p. 1418-1421), і повідомлялося, що активність 11β-HSD1 тісно корелює з BMI як індексом ожиріння, HOMA-IR як індексом резистентності до інсуліну, і рівнем глюкози в крові натщесерце (Lindsay R. S. et al., The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2003, Vol. 88, p. 2738-2744). Повідомлялося також, що надекспресія 11β-HSD1 у трансгенних мишей селективно в жировій тканині показує збільшення рівня глюкокортикоїду в жировій тканині і резистентність до інсуліну, вісцеральне ожиріння, гіперліпідемію і гіпертензію (Masuzaki H. et al., Science, 2001, Vol. 294, p. 2166-2170, Masuzaki H. et al., The Journal of Clinical Investigation, 2003, Vol. 112, p. 83-90), і, що

миші з нокаутованим геном 11β-HSD1 показують поліпшення толерантності до глюкози, зниження рівнів тригліцеридів в крові і підвищення рівнів HDL-холестерину (Morton N. M. et al., The Journal of Biological Chemistry, 2001, Vol. 276, p. 41293-41300).

У зв'язку з цим очікується, що селективний інгібітор 11β-HSD1 придушує дію глюкокортикоїду в тканині шляхом інгібування перетворення глюкокортикоїду в активний тип, і, отже, може бути використаний для лікування метаболічних аномалій, таких як гіперглікемія, резистентність до інсуліну, ожиріння, гіперліпідемія і гіпертензія, викликана глюкокортикоїдом.

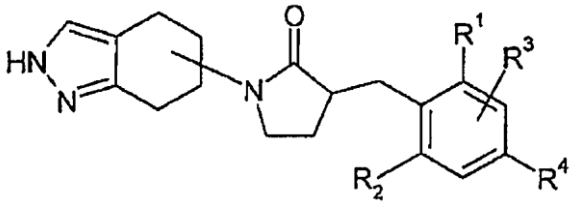
Повідомлялося також, що неселективний інгібітор 11β-HSD, карбеноксолон, поліпшує недостатню секрецію інсуліну, викликану доданням неактивного глюкокортикоїду до β-клітин підшлункової залози щурів (Davani B. et al., The Journal of Biological Chemistry, 2000, Vol. 275, p. 34841-34844), таким чином, передбачається, що інгібітор 11β-HSD1 має можливість ослаблення не тільки резистентності до інсуліну, але також і гіперглікемії шляхом сприяння секреції інсуліну.

Крім того, повідомляється, що сполука триазолу, яка має інгібуючу 11β-HSD1 дію, є ефективним в моделі лігатури спінального нерва як на тваринній моделі нейропатичного болю, так і на тваринній моделі фіброміалгії, викликаної повторним введенням резерпіну (патентний документ 1), таким чином, передбачається, що інгібітор 11β-HSD1 є ефективним для лікування болю, зокрема, нейропатичного болю і фіброміалгії.

Приклади інших захворювань, пов'язаних з 11β-HSD1, включають остеопороз (Cooper M. S. et al., Bone, 2000, Vol. 27, p, 375-381) і глаукому (Rauz S. et al., Investigative Opthalmology & Visual Science, 2001, Vol. 42, p, 2037-2042), і очікується, що інгібітор 11β-HSD1 буде ефективним для послаблення вказаних захворювань.

У патентному документі 2 описано, що сполука, представлена наступною формулою (A), має інгібуючу 11β-HSD1 дію і може бути використана для лікування захворювань, таких як діабетичні захворювання і метаболічний синдром. Однак, в сполуці, група, відповідна амідній групі сполуки за даною заявкою, являє собою циклічний амід.

[Хімічна структура 1]

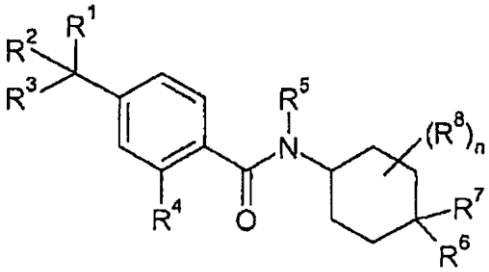


(A)

(дивись відповідний патентний бюлетень для опису символів в формулі)

У патентному документі 3 описано, що сполука, представлена наступною формулою (B), має дію по регулюванню гідроксистероїдних дегідрогеназ, таких як 11β-HSD1, і може бути використана для лікування великого числа захворювань, включаючи діабет, метаболічний синдром і деменцію. Однак вказана сполука не включає кільце, відповідне кільцю A сполуки за даною заявкою.

[Хімічна структура 2]

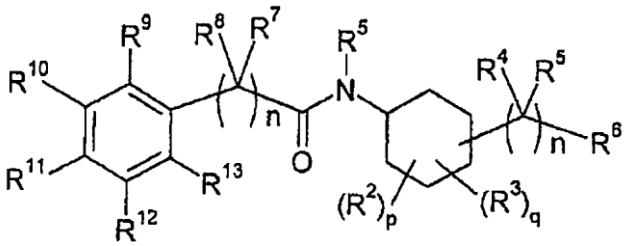


(B)

(дивись відповідний патентний бюлетень для опису символів в формулі)

У патентному документі 4 описано, що сполука, представлена наступною формулою (C), має інгібуючу дію у відношенні 11β-HSD1, 11β-HSD2, 17β-HSD3 і тому подібних і може бути використана для лікування великого числа захворювань, включаючи діабет, метаболічний синдром і деменцію. Однак дана сполука не включає кільце, відповідне кільцю A сполуки за даною заявкою.

[Хімічна структура 3]

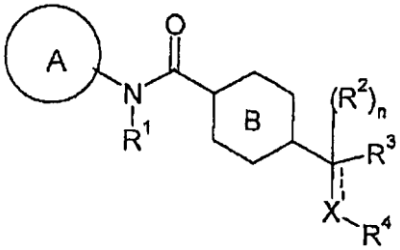


(C)

(дивись відповідний патентний бюлетень для опису символів в формулі)

У патентному документі 5 описано, що сполука, представлена наступною формулою (D), має дію по регулюванню рецептора TRPV1 і може бути використана для лікування болю. Однак в даному документі не описана інгібуюча 11β-HSD1 дія і можливість використання сполуки для лікування деменції.

[Хімічна структура 4]

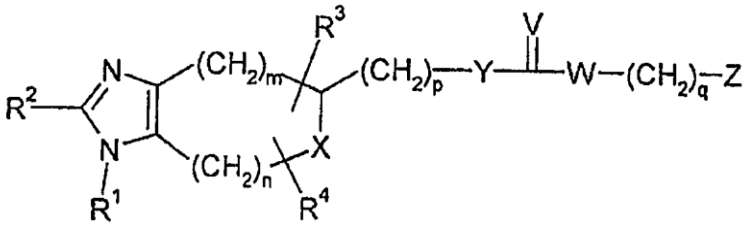


(D)

(дивись відповідний патентний бюлетень для опису символів в формулі)

У патентному документі 6 описано, що сполука, представлена наступною формулою (E), має дію по регулюванню рецептора гістаміну H3 і може бути використана для лікування великого числа захворювань, включаючи ожиріння, діабет, і хворобу Альцгеймера.

[Хімічна структура 5]

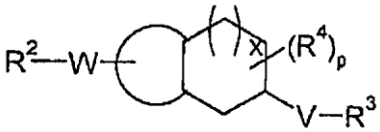


(E)

(дивись відповідний патентний бюлетень для опису символів в формулі)

У патентному документі 7 описано, що сполука, представлена наступною формулою (F), має дію по регулюванню стеароїл-CoA десатурази і може бути використана для лікування гіперліпідемії, хвороб системи кровообігу, діабету, ожиріння, метаболічного синдрому і тому подібне. Однак в документі не розкривається відомостей про інгібуючу 11β-HSD1 дію і можливість використання сполуки для лікування деменції.

[Хімічна структура 6]

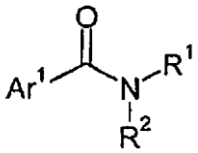


(F)

(дивись відповідний патентний бюлетень для опису символів в формулі)

У патентному документі 8 описано, що сполука, представлена наступною формулою (G), має дію по регулюванню рецептора C5A і може бути використана для лікування різних запальних захворювань і імунологічних захворювань. Однак в документі не описана інгібуюча 11β-HSD1 дія.

[Хімічна структура 7]

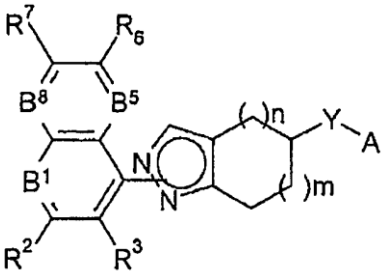


(G)

(дивись відповідний патентний бюлетень для опису символів в формулі)

У патентному документі 9 описано, що сполука, представлена наступною формулою (H), має антибактерійну активність і може бути використана для лікування інфекції. Однак в документі не описана інгібуюча 11β-HSD1 дія і можливість використання сполуки для лікування деменції.

[Хімічна структура 8]



(H)

(дивись відповідний патентний бюлетень для опису символів в формулі)

Рівень техніки

Патентний документ

Патентний документ 1: Міжнародна публікація WO2012/033070

Патентний документ 2: Міжнародна публікація WO2007/124254

Патентний документ 3: Міжнародна публікація WO2007/145834

Патентний документ 4: Міжнародна публікація WO2008/088540

Патентний документ 5: Міжнародна публікація WO2007/069773

Патентний документ 6: Міжнародна публікація WO01/068652

Патентний документ 7: Міжнародна публікація WO2007/050124

Патентний документ 8: Міжнародна публікація WO03/082826

Патентний документ 9: Міжнародна публікація WO2006/105289

Опис винаходу

Технічна задача

Задачі, що вирішуються винаходом

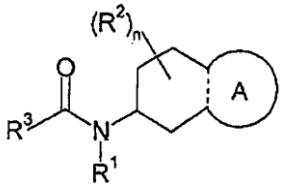
Даний винахід стосується нової сполуки, яка може бути використана як активний інгредієнт фармацевтичної композиції, наприклад, фармацевтичної композиції для лікування захворювань, пов'язаних з 11β-гідроксистероїдною дегідрогеназою 1 типу, таких як деменція (зокрема, деменція альцгеймерівського типу), шизофренія, депресія, біль (зокрема, нейропатичний біль або фіброміалгія), діабет (зокрема, цукровий діабет II типу), резистентність до інсуліну і тому подібних.

Засоби для рішення задач

Автори даного винаходу провели ретельні дослідження відносно сполуки, що має інгібуючу 11β-HSD1 дію, що дозволяє чекати поліпшення стану при деменції (зокрема, деменції альцгеймерівського типу), шизофренії, депресії, болю (зокрема, нейропатичного болю або фіброміалгії), діабеті (зокрема, цукровому діабеті II типу) і резистентності до інсуліну. В результаті було виявлено, що біциклічна гетероциклічна сполука (біциклічний гетероцикл утворюється, коли циклогексанове кільце конденсоване з 5-6-членним моноциклічним гетероциклом, що містить тільки атом азоту у вигляді гетероатому), заміщене ациламіногрупою, такою як (гетеро)ароїламіногрупа, або її фармацевтично прийнятна сіль має чудову селективну інгібуючу дію у відношенні 11β-HSD1, що дозволило створити даний винахід.

Таким чином, даний винахід стосується сполуки формули (I) або її солі і фармацевтичної композиції, що містить сполуку формули (I) або її сіль і допоміжну речовину.

[Хімічна структура 9]



(I)

символи в формулі являють собою наступні:

кільце A: 5-6-членний моноциклічний гетероцикл, який може бути заміщений і як гетероатом містять тільки атоми азоту; де атоми в положенні, коли кільце конденсоване з сусіднім кільцем, являють собою атоми вуглецю,

R^1: нижчий алкіл, галоген-нижчий алкіл або циклоалкіл, який може бути заміщений,

R^2: галоген або нижчий алкіл,

R^3: арил, гетероарил або нижчий алкілен-гетероарил; де кожний арил і гетероарил, представлений R^3, може бути заміщений,

n: ціле число від 0 до 3, і

пунктирна лінія означає одинарний зв'язок або подвійний зв'язок.

Крім того, даний винахід стосується фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули (I) або її сіль і призначена для лікування деменції (зокрема, деменції альцгеймерівського типу), шизофренії, депресії, болю (зокрема, нейропатичного болю або фіброміалгії), діабету (зокрема, цукрового діабету II типу) і резистентності до інсуліну. Крім того, фармацевтична композиція включає агент, який включає сполуку формули (I) або її сіль і призначений для лікування деменції (зокрема, деменції альцгеймерівського типу), шизофренії, депресії, болю (зокрема, нейропатичного болю або фіброміалгії), діабету (зокрема, цукрового діабету II типу) і резистентності до інсуліну.

Більше того, даний винахід стосується застосування сполуки формули (I) або її солі при отриманні фармацевтичної композиції для лікування деменції (зокрема, деменції альцгеймерівського типу), шизофренії, депресії, болю (зокрема, нейропатичного болю або фіброміалгії), діабету (зокрема, цукрового діабету II типу) і резистентності до інсуліну; застосуванню сполуки формули (I) або її солі для лікування деменції, шизофренії, депресії, болю (зокрема, нейропатичного болю або фіброміалгії), діабету (зокрема, цукрового діабету II типу) і резистентності до інсуліну; сполуки формули (I) або її солі для лікування деменції (зокрема, деменції альцгеймерівського типу), шизофренії, депресії, болю (зокрема, нейропатичного болю або фіброміалгії), діабету (зокрема, цукрового діабету II типу) і резистентності до інсуліну; і способу лікування деменції, шизофренії, депресії, болю (зокрема, нейропатичного болю або фіброміалгії), діабету (зокрема, цукрового діабету II типу) і резистентності до інсуліну, який включає введення ефективної кількості сполуки формули (I) або її солі суб'єкту. Крім того, "суб'єкт" стосується людини або іншої тварини, якій потрібна профілактика або лікування вказаних вище захворювань. Як інший варіант здійснення винаходу "суб'єкт" стосується людини, якій потрібна профілактика або лікування вищезгаданих захворювань.

Таким чином, даний винахід стосується

(1) Фармацевтичної композиції, що містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій;

(2) Фармацевтичної композиції згідно з (1), яка являє собою інгібітор 11β-гідроксистероїдної дегідрогенази 1 типу;

(3) Фармацевтичної композиції згідно з (1), яка являє собою засіб для профілактики або лікування деменції, шизофренії, депресії або болю;

(4) Фармацевтичної композиції згідно з (1), яка являє собою засіб для профілактики або лікування деменції;

(5) Фармацевтичної композиції згідно з (1), яка являє собою засіб для профілактики або лікування болю;

(6) Застосуванню сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі при отриманні інгібітору 11β-гідроксистероїдної дегідрогенази 1 типу або засобу для профілактики або лікування деменції, шизофренії, депресії або болю;

(7) Застосуванню сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі для профілактики або лікування деменції, шизофренії, депресії або болю;

(8) Сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі для профілактики або лікування деменції, шизофренії, депресії або болю;

(9) Спосіб профілактики або лікування деменції, шизофренії, депресії або болю, що включає введення ефективної кількості сполуки формули (I) або її солі пацієнту.

Ефекти винаходу

Сполука формули (I) або її сіль має інгібуючу 11β-HSD1 дію і може бути використана як засіб для профілактики і/або лікування деменції (зокрема, деменції альцгеймерівського типу), шизофренії, депресії, болю (зокрема, нейропатичного болю або фіброміалгії), діабету (зокрема, цукрового діабету II типу), резистентності до інсуліну і тому подібне.)

Варіанти здійснення винаходу

Тут і далі даний винахід детально описаний в деталях.

У даному описі "нижчий алкіл" стосується лінійного або розгалуженого алкілу, що має від 1 до 6 атомів вуглецю (тут і далі, скорочено C_{1-6}), наприклад, метилу, етилу, н-пропілу, ізопропілу, н-бутилу, ізобутилу, втор-бутилу, трет-бутилу, н-пентилу, н-гексилу або тому подібне. Як інший варіант здійснення винаходу нижчий алкіл являє собою $_{C1-4}$ алкіл, і, згідно з ще одним варіантом здійснення винаходу, нижчий алкіл являє собою метил, етил, н-пропіл або ізопропіл.

"Нижчий алкілен" стосується лінійного або розгалуженого C_{1-6} алкілену, наприклад, метилену, етилену, триметилену, тетраметилену, пентаметилену, гексаметилену, пропілену, метилметилену, етилетилену, 1,2-диметилетилену, 1,1,2,2-тетраметилетилену або тому подібним. Як інший варіант здійснення винаходу нижчий алкілен являє собою C_{1-4} алкілен, і, згідно з ще одним варіантом здійснення винаходу, нижчий алкілен являє собою метилен, етилен або триметилен.

"Галоген" стосується F, Cl, Br або I.

"Галоген-нижчий алкіл" стосується нижчого алкілу, заміщеного одним або декількома атомами галогену. Як інший варіант здійснення винаходу галоген-нижчий алкіл являє собою нижчий алкіл, заміщений від 1 до 5 атомами галогену, і, згідно з ще одним варіантом здійснення винаходу, галоген-нижчий алкіл являє собою фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторетил, 1,1-дифторетил, 2,2-дифторетил, 2,2,2-трифторетил, пентафторетил або тому подібне.

"Циклоалкіл" стосується насиченої C_{3-10} вуглеводневої кільцевої групи, яка може мати місток. Циклоалкіл являє собою, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, адамантил або тому подібне. Як інший варіант здійснення винаходу циклоалкіл являє собою C_{3-8} циклоалкіл, і, згідно з ще одним варіантом здійснення винаходу, циклоалкіл являє собою циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил.

"Арил" стосується моно- - трициклічної C_{6-14} ароматичної вуглеводневої кільцевої групи, наприклад, фенілу, нафтилу, 5-тетрагідронафтилу, 6-тетрагідронафтилу, 4-інденілу, 1-флуоренілу або тому подібному. Як інший варіант здійснення винаходу арил являє собою феніл або нафтил, і, згідно з ще одним варіантом здійснення винаходу, арил являє собою феніл.

"Гетероцикл" стосується 3-15-членної, або, як інший варіант здійснення винаходу, 5-10-членної моно- - трициклічної гетероциклічної групи, що містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з кисню, сірки і азоту. Гетероцикл включає насичені кільцеві, ароматичні кільцеві і циклічні групи, утворені, коли вказані кільця є частково гідрованими. Сірка або азот у вигляді атома кільця можуть бути окиснені з утворенням оксиду або діоксиду. Гетероцикл являє собою, зокрема, піридил, піроліл, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, імідазоліл, триазоліл, триазиніл, тетразоліл, тіазоліл, піразоліл, ізотіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіадіазоліл, оксадіазоліл, тієніл, фурил, індоліл, ізоіндоліл, бензімідазоліл, індазоліл, хіноліл, ізохіноліл, хіназолініл, хіноксалініл, нафтилідил, цинолініл, фталазиніл, бензотіазоліл, бензізотіазоліл, бензотіадіазоліл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, бензофураніл, бензотієніл, карбазоліл, дибензо[b, d]фураніл, дибензо[b, d]тієніл, азетидиніл, піролідиніл, піперидил, піперазиніл, азепаніл, діазепаніл, морфолініл, тіоморфолініл, тетрагідропіридиніл, оксетаніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, діоксоланіл, діоксаніл, тетрагідротіопіраніл, індолініл, тетрагідрохіноліл, тетрагідроізохіноліл, дигідробензімідазоліл, тетрагідробензімідазоліл, тетрагідроіндазоліл, тетрагідрохіноксалініл, тетрагідроцинолініл, дигідрохіноксалініл, дигідробензоксазоліл, дигідробензоксазиніл, дигідробензофурил, 1,3-бензодіоксоліл, хроманіл, хроменіл, метилендіоксифеніл, етилендіоксифеніл, динуклідиніл або тому подібне. Як інший варіант здійснення винаходу гетероцикл являє собою 5-10-членну моно- або біциклічну гетероциклічну групу, і, згідно з ще одним варіантом здійснення винаходу, гетероцикл являє собою піридил, тіазоліл, тієніл, фурил, індоліл, бензотієніл, індазоліл, піролідиніл, морфолініл, оксетаніл або тетрагідропіраніл.

"Гетероарил" стосується, крім вищезгаданих "гетероциклів", 5-15-членної, або, як інший варіант здійснення винаходу, 5-10-членної від моно- до трициклічної ароматичної гетероциклічної групи, що містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з кисню, сірки і азоту. Сірка або азот у вигляді атома кільця можуть бути окиснені з утворенням оксиду або діоксиду. Гетероарил, зокрема, являє собою піридил, піроліл, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, імідазоліл, триазоліл, триазиніл, тетразоліл, тіазоліл, піразоліл, ізотіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіадіазоліл, оксадіазоліл, тієніл, фурил, індоліл, ізоіндоліл, бензімідазоліл, індазоліл, хіноліл, ізохіноліл, хіназоліл, хіноксалініл, нафтилідил, цинолініл, фталазиніл, бензотіазоліл, бензизотіазоліл, бензотіадіазоліл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, бензофураніл, бензотієніл, карбазоліл, бензо[b, d]фураніл, бензо[b, d]тієніл або тому подібне. Як інший варіант здійснення винаходу гетероарил являє собою 5-10-членний моно- або біциклічний гетероарил, і, згідно з ще одним варіантом здійснення винаходу, гетероарил являє собою 5-6-членний моноциклічний гетероарил. Як інший варіант здійснення винаходу гетероарил являє собою піридил, тіазоліл, тієніл, фурил, індоліл, бензотієніл або індазоліл.

"5-6- членний моноциклічний гетероцикл, що містить тільки атом азоту у вигляді гетероатому", стосується, не тільки вищезгаданих "гетероциклів", але також і 5-6-членної моноциклічної гетероциклічної групи, що містить тільки 1-3 атоми азоту як гетероатоми, і що

включає насичене кільце, ароматичне кільце і циклічні групи, утворені, коли вказані кільця частково гідровані. Азот у вигляді кільцевого атома може бути окиснений з утворенням оксиду. Моноциклічний гетероцикл, зокрема, являє собою піроліл, піразоліл, імідазоліл, триазоліл, піридил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл або триазиніл. Як інший варіант здійснення винаходу моноциклічний гетероцикл являє собою піразоліл, піридазиніл або піримідиніл.

У даному описі слова "може бути заміщений" означають, що група є незаміщеною або містить від 1 до 5 замісників. Крім того, слово "заміщений" означає, що група містить від 1 до 5 замісників. Коли група містить множину замісників, вказані замісники можуть бути одними і тими ж або відрізнятися один від одного.

«$(R^2)_n$-» в циклогексановому кільці або в циклогексеновому кільці у вигляді біциклічного кільця, яке утворюється, коли кільце А конденсоване з сусіднім циклогексановим кільцем або циклогексеновим кільцем, означає, що кільце заміщене n групами, представленими R^2, в частині циклогексанового кільця або циклогексенового кільця у вигляді біциклічного кільця, яке утворюється, коли кільце А конденсоване з сусіднім циклогексановим кільцем або циклогексеновим кільцем (де кільце є незаміщеним, коли n являє собою 0). Коли n являє собою множину, відповідні замісники, представлені R^2, можуть бути одними і тими ж, або відрізнятися один від одного.

Приклади замісника в "5-6-членному моноциклічному гетероциклі, що містить тільки атом азоту у вигляді гетероатому", яке може бути заміщене в кільці А, включають групу, вибрану з галогену, нижчого алкілу, галоген-нижчого алкілу, $-OR^0$, -О-галоген-нижчого алкілу і оксо (де R^0 являє собою -Н або нижчий алкіл, те ж саме використовується тут і далі).

Приклади замісника в "арилі" або "гетероарилі", які можуть бути відповідно заміщеними в R^3, включають групу, вибрану з наступної Групи G.

Група G: галоген, ціано, нижчий алкіл, галоген-нижчий алкіл, $-N(R^0)_2$, $-OR^0$-, -О-галоген-нижчий алкіл, -О-(нижчий алкіл, заміщений циклоалкілом), -(нижчий алкілен, який може бути заміщений галогеном)-OR^0, нижчий алкілен-О-циклоалкіл, нижчий алкілен-О-аріл, нижча алкілен-О-гетероциклічна група, нижчий алкілен-$N(R^0)_2$, нижчий алкілен-CO_2R^0, нижчий алкілен-$C(O)N(R^0)_2$, -S-нижчий алкіл, -S(O)-нижчий алкіл, $-S(O)_2$-нижчий алкіл, нижчий алкілен-S-нижчий алкіл, нижчий алкілен-S(O)-нижчий алкіл, нижчий алкілен-$S(O)_2$-нижчий алкіл, $-CO_2R^0$, -$C(O)N(R^0)_2$, циклоалкіл, арил, гетероциклічна група, нижчий алкілен-циклоалкіл, нижчий алкілен-арил, нижча алкілен-гетероциклічна група, -О-циклоалкіл, -О-арил, -О-гетероциклічна група, -О-нижчий алкілен-арил і -О-нижча алкілен-гетероциклічна група.

У даному документі арил і гетероциклічна група в Групі G можуть бути, відповідно, заміщені галогеном, ціано, нітро, нижчим алкілом, галогеном-нижчим алкілом, $-OR^0$, -О-галоген-нижчим алкілом, нижчим алкілен-OR^0, $-S(O)_2$-нижчим алкілом, циклоалкілом, $-CO_2R^0$, $-C(O)N(R^0)_2$ або оксо, і циклоалкіл в Групі G може бути заміщений галогеном або нижчим алкілом.

Альтернативно, дві групи в Групі G можуть утворювати нижчий алкілен, $-N(R^0)$-нижчий алкілен або нижчий алкілен-$N(R^0)$- в комбінації.

Приклади іншого варіанту замісника в "арилі" або "гетероарилі", які можуть бути, відповідно, заміщені в R^3, включають групу, вибрану з наступної Групи Q.

Група Q: галоген, нижчий алкіл, галоген-нижчий алкіл, $-OR^0$, нижчий алкілен-OR^0, -S-нижчий алкіл, арил, гетероциклічна група і нижча алкілен-гетероциклічна група.

У даному документі арил і гетероциклічна група в Групі Q можуть бути заміщені галогеном, ціано, нижчим алкілом, $-OR^0$ або оксо.

Приклади ще одного варіанту замісника в "арилі" або "гетероарилі", які можуть бути, відповідно, заміщені в R^3, включають групу, вибрану з (i) фенілу або піридилу, які можуть бути, відповідно, заміщені галогеном або ціано, (ii) галогену, (iii) нижчого алкілу і (iv) -О-нижчого алкілу.

Приклади замісника в "циклоалкілі", який може бути заміщений в кільці R^1, включають галоген, нижчий алкіл і тому подібне.

Варіанти здійснення сполуки за даним винаходом, представленої формулою (I) представлені далі.

(1) Сполука, в якій R^1 являє собою метил, етил, н-пропіл, ізопропіл або циклопропіл, як інший варіант здійснення винаходу сполуки, в якій R^1 являє собою циклопропіл

(2) Сполука, в якій біциклічне кільце, утворене, коли кільце А конденсоване з сусіднім кільцем, являє собою 4,5,6,7-тетрагідроіндазол-5-іл, який може бути заміщений галогеном, нижчим алкілом, галоген-нижчим алкілом, $-OR^0$ або -О-галоген-нижчим алкілом, як інший варіант здійснення винаходу сполуки, в якій біциклічне кільце, утворене, коли кільце А конденсоване з сусіднім кільцем, являє собою 4,5,6,7-тетрагідроіндазол-5-іл

(3) Сполука, в якій n являє собою 0

(4) Сполука, в якій R^3 являє собою арил або гетероарил, який може бути, відповідно, заміщений групою, вибраною з Групи Q,

як інший варіант здійснення винаходу сполука, в якій R^3 являє собою феніл, індоліл або індазоліл, які можуть бути, відповідно, заміщені групою, вибраною з Групи Q,

як інший варіант здійснення винаходу сполука, в якій R^3 являє собою феніл, який може бути заміщений групою, вибраною з (i) фенілу або піридилу, які можуть бути, відповідно, заміщені галогеном або ціано, (ii) галогену, (iii) нижчого алкілу і (iv) -O-нижчого алкілу; згідно з ще одним варіантом здійснення винаходу, сполука, в якій R^3 являє собою феніл, який може бути заміщений фенілом, заміщеним галогеном або ціано і може бути далі заміщений галогеном; як інший варіант здійснення винаходу сполука, в якій R^3 являє собою феніл, який може бути заміщений фенілом, заміщеним галогеном або ціано в 4-ому положенні і може бути далі заміщений галогеном; і як інший варіант здійснення винаходу сполука, в якій R^3 являє собою феніл, який може бути заміщений 2-ціанофенілом, який може бути заміщений галогеном в 4-ом положенні і може бути далі заміщений галогеном,

як інший варіант здійснення винаходу сполука, в якій R^3 являє собою феніл, заміщений нижчим алкілом або -O-нижчим алкілом; і як інший варіант здійснення винаходу сполука, в якій R^3 являє собою феніл, заміщений -O-нижчим алкілом,

як інший варіант здійснення винаходу сполука, в якій R^3 являє собою індоліл, який може бути заміщений нижчим алкілом або -O-нижчим алкілом, і як інший варіант здійснення винаходу сполука, в якій R^3 являє собою індол-4-іл, який може бути заміщений нижчим алкілом або -O-нижчим алкілом

(6) Сполука, яка являє собою комбінацію двох або декількох груп відповідно до вищезгаданих варіантів здійснення винаходу від (1) до (5)

Як конкретні варіанти здійснення комбінації двох або декількох груп відповідно до вищезгаданих варіантів здійснення винаходу від (1) до (5) варіант здійснення (6) показаний в наступних прикладах (a)-(f).

(a) Сполука, представлена формулою (I), в якій n являє собою 0

(b) Сполука, згідно з (a), в якій R^1 являє собою циклопропіл

(c) Сполука, згідно з (b), в якій біциклічна група, утворена, коли кільце A конденсоване з сусіднім кільцем, являє собою 4,5,6,7-тетрагідроіндазол-5-іл

(d) Сполука, згідно з (c), в якій R^3 являє собою феніл, індоліл або індазоліл, які можуть бути, відповідно, заміщені групою, вибраною з Групи Q

(e) Сполука, згідно з (d), в якій R^3 являє собою феніл, який може бути заміщений групою, вибраною з групи, що включає (i) феніл або піридил, які можуть бути, відповідно, заміщені галогеном або ціано, (ii) галоген, (iii) нижчий алкіл і (iv) -O-нижчий алкіл

(f) Сполука, згідно з (d), в якій R^3 являє собою індоліл, який може бути заміщений нижчим алкілом або -O-нижчим алкілом

Приклади конкретних сполук, що охоплюються даним винаходом, включають наступні сполуки:

Сполука, вибрана з групи, що включає

(-)-N-циклопропіл-4-ізопропокси-N-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-5-іл)бензамід,

(-)-2'-ціано-N-циклопропіл-6'-фтор-N-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-5-іл)біфеніл-4-карбоксамід,

N-циклопропіл-1-метил-N-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-5-іл)-1H-індол-4-карбоксамід,

N-циклопропіл-7-метокси-1-метил-N-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-5-іл)-1H-індол-4-карбоксамід,

2'-ціано-N-циклопропіл-4'-фтор-N-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-5-іл)біфеніл-4-карбоксамід,

2'-ціано-N-циклопропіл-3-фтор-N-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-5-іл)біфеніл-4-карбоксамід,

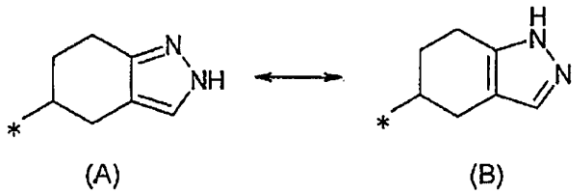
N-циклопропіл-2",6'-дифтор-N-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-5-іл)біфеніл-4-карбоксамід,

N-циклопропіл-4-(3,5-дифторпіридин-4-іл)-N-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)бензамід, і

N-циклопропіл-4-ізопропокси-2-метокси-N-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-5-іл)бензамід

Сполука формули (I) може мати таутомери або геометричні ізомери, в залежності від типу замісника. У даному описі сполука формули (I) в деяких випадках описана тільки в одній формі ізомеру. Однак даний винахід включає інші ізомери, розділені ізомери або їх суміш. Наприклад, 4,5,6,7-тетрагідроіндазол-5-іл в даному винаході описаний у вигляді таутомеру одного з наступних (A) і (B), але таутомери обох (A) і (B) також включені в даний винахід.

[Хімічна структура 10]



(A) (B)

(* являє собою точку приєднання)

Крім того, в деяких випадках сполука формули (I) має асиметричні атоми вуглецю або хиральну вісь і тому може бути представлена у вигляді оптичного ізомеру. Даний винахід включає окремі оптичні ізомери сполуки формули (I) або їх суміш.

Даний винахід також включає фармацевтично прийнятні проліки сполуки, представленої формулою (I). Фармацевтично прийнятні проліки належать до сполук, що мають групу, яка може бути перетворена в аміногрупу, гідроксильну групу, карбоксильну групу або тому подібну шляхом сольволізу або в фізіологічних умовах. Приклади груп, які утворюють проліки, включають групи, описані в Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985), або в "Pharmaceutical Research and Development", (Hirokawa Publishing Company, 1990), Vol. 7, Drug Design 163-198.

Сіль сполуки формули (I) стосується фармацевтично прийнятної солі сполуки формули (I), і являє собою сіль додання кислоти або сіль додання основи, в залежності від типу замісника. Конкретні приклади солей включають солі додання кислот з неорганічною кислотою, такою як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, йодистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота або фосфорна кислота, або з органічною кислотою, такою як мурашина кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота, щавлева кислота, малонова кислота, янтарна кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, молочна кислота, яблучна кислота, мигдалева кислота, винна кислота, дибензоїл-винна, дитолуоїл-винна, лимонна кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, аспарагінова кислота або глутамінова кислота, солі з неорганічною основою, такі як солі натрію, калію, магнію, кальцію або алюмінію, або з органічною основою, такою як метиламін, етиламін, етаноламін, лізин або орнітин, солі з різними амінокислотами і амінокислотними похідними, такими як ацетиллейцин, солі амонію і тому подібні.

(Спосіб отримання)

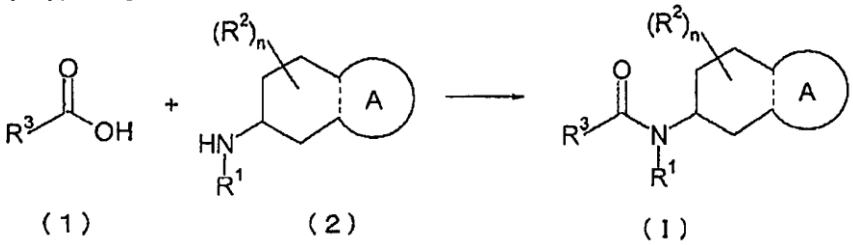
Сполука формули (I) або її сіль може бути отримана шляхом застосування різних відомих способів синтезу, використовуючи характерні особливості, зумовлені їх основною структурою або видом замісників. У той же час, в залежності від типу функціональної групи, в деяких випадках може бути ефективною попередня заміна функціональної групи на відповідну захисну групу (група, яка може бути легко перетворена в функціональну групу) протягом періоду від стадії вихідного продукту до стадії проміжної сполуки. Приклади захисної групи включають захисні групи, описані в книзі Wuts (P. G. M. Wuts) і Greene (T. W. Greene), "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4th edition, 2006)» і тому подібних. Захисна група може бути використана, будучи відповідним чином вибраною відповідно до реакційних умов. У цьому методі захисна група вводиться, щоб провести реакцію, і потім захисна група може бути необов'язково видалена, внаслідок чого може бути отримана бажана сполука.

Крім того, проліки сполуки формули (I) можуть бути отримані шляхом введення конкретної групи в процес зі стадії вихідного матеріалу до стадії проміжної сполуки таким же чином, як і вказана вище захисна група, або далі здійснюючи реакцію, використовуючи отриману сполуку формули (I). Реакцію можна провести, застосовуючи способи, відомі фахівцеві в даній галузі, такі як загальновідомі методи етерифікації, амідування і дегідратації.

Тут і далі будуть описані типові способи отримання сполуки формули (I). Кожний спосіб отримання може бути здійснений з посиланням на посилальний документ, включений у відповідний опис. Більше того, спосіб отримання за даним винаходом не обмежується наступними прикладами.

(Спосіб отримання 1)

[Хімічна структура 11]



(1) (2) (I)

Сполука (I) за даним винаходом може бути отримана шляхом реакції амідування між сполукою (1) і сполукою (2).

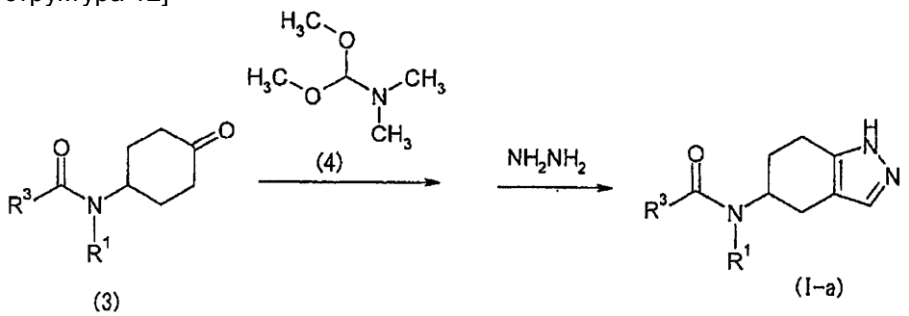
У даній реакції сполуки (1) і (2) використовуються в рівній кількості, або одна сполука використовується в надмірній кількості в порівнянні з іншою. Суміш вказаних сполук звичайно перемішують протягом від 0,1 годин до 5 днів при температурному режимі від охолоджування до нагрівання, переважно, при температурі від -20 °C до 60 °C, в розчиннику, інертному по відношенню до реакції, в присутності конденсуючого агента. Хоча це спеціально не обмежується, приклади розчинника, що використовується в даному документі, включають ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол і ксилол, галогеновані вуглеводні, такий як дихлорметан, 1,2-дихлоретан і хлороформ, прості ефіри, такі як діетиловий ефір, тетрагідрофуран (ТГФ), діоксан і диметоксіетан, N, N-диметилформамід (ДМФ), диметилсульфоксид (ДМСО), етилацетат, ацетонітрил, воду і суміші вказаних речовин. Приклади конденсуючого агента включають 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід, дициклогексилкарбодіімід, 1,1'-карбонілдіімідазол, азид дифенілфосфату і оксихлорид фосфору, і гексафторфосфат N-[(диметиламіно)(3H-[1,2,3]триазо[4,5,-b]піридин-3-ілокси)метиліден]-N-метилметанамінію (HATU), але даний винахід не обмежується вказаними агентами. Для здійснення реакції в деяких випадках є переважним використання добавки (наприклад, 1-гідроксибензотриазолу). Зручним є проведення реакції в присутності органічної основи, такої як триетиламін, N, N-діізопропілетиламін або N-метилморфолін, або неорганічної основи, такої як карбонат калію, карбонат натрію або гідроксид калію, з точки зору можливості здійснення м'якого проведення реакції.

Крім того, можливе також використання способу по перетворенню карбонової кислоти (1) в реакційноспроможне похідне і далі взаємодія його з аміном (2). Приклади реакційноспроможного похідного карбонової кислоти включають галогенангідриди кислот, що утворюються при взаємодії карбонової кислоти з галогенуючим агентом, таким як оксихлорид фосфору або тіоніл хлорид, змішані ангідриди кислот, що утворюються при взаємодії карбонової кислоти з ізобутилхлорформіатом або тому подібним, і реакційно-активний складний ефір, що утворюється при конденсації карбонової кислоти з 1-гідроксибензотриазолом або тому подібним. Реакція між цими реакційноспроможними похідними і сполукою (2) може бути проведена в розчиннику, інертному по відношенню до реакції, такому як галогеновані вуглеводні, ароматичні вуглеводні або прості ефіри, в умовах від охолоджування до нагрівання, переважно, при температурі від -20 °C до 60 °C.

Більше того, якщо кільце A являє собою піразол, то в деяких випадках ефективним для здійснення реакції з використанням сполуки (2) може бути введення захисної групи, такої як етоксикарбонілокси, трет-бутоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл або бензилоксиметил, і подальше видалення захисту, для отримання сполуки (I) за даним винаходом. Як реакція з видалення захисних груп може бути використаний, наприклад, спосіб, описаний в книзі Wuts (P. G. M. Wuts) і Greene (T. W. Greene), "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4th edition, 2006)».

(Спосіб отримання 2)

[Хімічна структура 12]



Сполука (I-a) за даним винаходом може бути отримана шляхом взаємодії сполуки (3) із сполукою (4) і подальшого здійснення реакції циклізації між продуктом і гідразином.

Взаємодія між сполукою (3) і сполукою (4) може бути здійснена в присутності основи, такої як триетиламін, шляхом використання сполуки (3) і сполуки (4) в рівній кількості або з використанням однієї сполуки в надмірній кількості в порівнянні з іншою, без застосування розчинника або в розчиннику, інертному по відношенню до реакції, при нагріванні. Вибір розчинника ніяк не обмежується в тих рамках, поки розчинник залишається інертним по відношенню до реакції, але можуть бути використані, наприклад, прості ефіри, ароматичні вуглеводні і тому подібне.

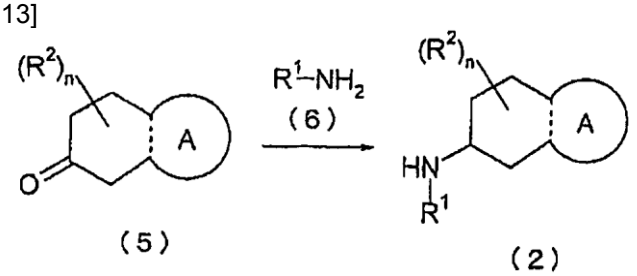
Реакція циклізації між продуктом, отриманим при взаємодії між сполукою (3), сполукою (4) і гідразином, може бути здійснена без застосування розчинника або в розчиннику, інертному по відношенню до реакції, при нагріванні. Вибір розчинника ніяк не обмежується в тих рамках, поки розчинник залишається інертним по відношенню до реакції, але можуть бути використані, наприклад, прості ефіри, ароматичні вуглеводні, спирти, такі як метанол і етанол, вода і тому подібне.

Крім того, деякі сполуки, представлені формулою (I), також можуть бути отримані, виходячи із сполуки за даним винаходом, отриманої способом, описаним вище, довільно комбінуючи стадії, як це може здійснити фахівець в даній галузі, такі як ацилування, реакція заміщення, окиснення, відновлення, гідроліз і амідування.

Вихідні продукти, що використовуються для отримання сполуки за даним винаходом, можуть бути отримані, наприклад, наступним способом, способом, описаним в препаративному прикладі далі, відомими способами або способами, які ясні фахівцеві в даній галузі, або шляхом застосування їх модифікованих методів.

(Синтез вихідних продуктів 1)

[Хімічна структура 13]

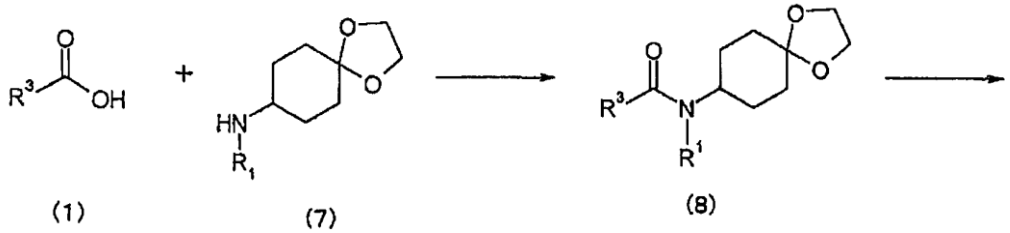


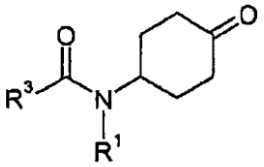
Сполука (2) може бути отримана шляхом реакції відновного амінування між сполукою (5) і сполукою (6).

У даній реакції сполука (5) і сполука (6) використовуються в рівній кількості, або одна з вказаних сполук використовується в надмірній кількості в порівнянні з іншою. Суміші вказаних речовин звичайно перемішують протягом від 0,1 годин до 5 днів при температурі -45 °C при нагріванні до кипіння із зворотним холодильником, переважно, при температурі від 0 °C до кімнатної температури в розчиннику, інертному по відношенню до реакції, в присутності відновника. Хоча це спеціально не обмежується, приклади розчинника, що використовується в даному документі, включають спирти, такі як метанол і етанол, прості ефіри, такі як діетиловий ефір, тетрагідрофуран, діоксан і диметоксіетан, і суміші вказаних речовин. Приклади відновника включають ціаноборгідрид натрію, триацетоксиборгідрид натрію, боргідрид натрію і тому подібне. Переважним є проведення реакції в присутності дегідратуючого агента, такого як молекулярні сита або кислота, така як оцтова кислота, хлористоводнева кислота або у деяких випадках комплексу титаній(IV) ізопропоксид. У залежності від реакції, імін отримують шляхом конденсації сполук (5) і (6), і в деяких випадках він може бути виділений у вигляді стабільної проміжної сполуки. У цьому випадку сполука (2) може бути отримана шляхом відновної реакції іміну проміжної сполуки. Крім того, замість обробки сполуки відновником, реакцію можна здійснити в розчиннику, такому як метанол, етанол або етилацетат, в присутності або за відсутності кислоти, такої як оцтова кислота або хлористоводнева кислота, шляхом використання каталізатора відновлення (наприклад, паладію на вуглеці або нікелю Ренея). У цьому випадку переважним є проведення реакції в атмосфері водню при тиску від нормального до 50 атм, при температурному режимі від охолоджуванні до нагрівання.

(Синтез вихідних продуктів 2)

[Хімічна структура 14]





(3)

Сполука (3) може бути отримана шляхом синтезу сполуки (8) реакцією амідування між сполукою (1) і сполукою (7) і подальшим видаленням захисних груп у похідного кеталю, сполуки (8).

Реакція амідування може бути здійснена таким же чином, як і в способі отримання 1.

Для видалення захисних груп у кеталю може бути використаний спосіб, описаний Wuts (P. G. M. Wuts) і Greene (T. W. Greene) в книзі "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4th edition, 2006)».

Сполуку формули (I) виділяють у вигляді вільної сполуки, її солі, гідрату, сольвату або поліморфної речовини і очищають. Сіль сполуки формули (I) може бути отримана шляхом реакції отримання солей з використанням загальновідомого способу.

Виділення і очищення виконують із застосуванням загальних хімічних операцій, таких як екстракція, фракційна кристалізація і різні типи фракційної хроматографії.

Різні ізомери можуть бути отримані шляхом підбору відповідних вихідних сполук або можуть бути розділені з використанням відмінностей в фізико-хімічних характеристиках між ізомерами. Наприклад, оптичний ізомер може бути отриманий шляхом звичайного оптичного розділення (наприклад, фракційною кристалізацією з отриманням діастереомерної солі з оптично активною основою або кислотою, або шляхом хроматографії з використанням хиральної колонки) рацемічної суміші, або може бути отриманий з відповідної оптично активної вихідної сполуки.

Фармакологічна активність сполуки формули (I) була підтверджена за допомогою наступного дослідження.

Метод дослідження 1: Дослідження по визначенню інгібуючої активності 11β-HSD1/11β-HSD2 у людини

Інгібуючу 11β-HSD1 активність визначали в наступному порядку. При цьому ферментну реакцію і аналіз здійснювали з використанням 384-ямкового планшета. Фермент був отриманий відповідно до літературного джерела (Walker E. A. et al., Journal of Biological Chemistry, 2001, Vol. 276, p. 21343-21350). Реакційну суміш обробляли таким методом, за яким різні концентрації сполуки, що досліджується, додавали в реакційну рідину, що містить 10 мМ буфер з фосфорною кислотою (pH 6,6), 200 нМ кортизон, 40 мкМ відновлений никотинамідаденіндинуклеотидфосфат (NADPH) і рекомбінантний людський 11β-HSD1, потім інкубували протягом однієї години при кімнатній температурі (10 мкл/ямка). Сполуку, що досліджується, розчиняли в диметилсульфоксиді (ДМСО), і концентрацію ДМСО встановлювали таким чином, щоб вона становила 1 % в реакційній рідині. Після ферментної реакції визначали кортизол з використанням гомогенної флуоресценції з часовим розрізненням (HTRF) для вимірювання інгібуючої фермент активності. Додавали мічений XL-665 кортизол, що містить 400 мкМ карбеноксолон і антитіло до міченого криптатом кортизолу (CIS bio international), відповідно, на планшет по 5 мкл/ямка, потім інкубували протягом 2 годин при кімнатній температурі, і далі визначали інтенсивність флуоресценції з використанням флуороспектрометра (торгова назва: Discovery, виробництво PerkinElmer Inc.), розраховуючи, таким чином, інгібуючу активність по співвідношенню інтенсивності флуоресценції між двома довжинами хвиль (665 нМ/620 нМ).

Інгібуючу 11β-HSD2 активність визначали таким же чином, як і при вимірюванні інгібуючої 11β-HSD1 активності, за винятком умов ферментної реакції. Ферментну реакцію здійснювали таким методом, при якому різні концентрації речовин, що досліджуються, додавали в реакційну рідину, що містить 40 мМ трис-солянокислотний буфер (Трис-HCl) (pH 8,0), 200 нМ кортизолу, 200 мкМ никотинамідаденіндинуклеотиду (NAD) і рекомбінантну людську 11β-HSD2, потім інкубували протягом 2 годин при температурі 37 °C (10 мкл/ямка).

Результати вимірювань були обраховані шляхом отримання середнього із значень для трьох ямок в одних і тих же умовах. Співвідношення, отримане, коли замість сполуки, що досліджується, додавали ДМСО, розглядали як 0 %, і співвідношення, отримане, коли 11β-HSD1 або 11β-HSD2 не додавали, розглядали як складаюче 100 %, внаслідок чого концентрація, при якій сполука, що досліджується, придушує активність ферменту на 50 %, була розрахована як IC_{50} інгібуючої активності сполуки. Значення IC_{50} типових сполук за даним винаходом показані в наступній таблиці 1. При цьому Прик. означає номер прикладу.

[Таблиця 1]

Прик.	Людська 11β-HSD1 (IC_{50}/мкМ)	Людська 11β-HSD2 (IC_{50}/мкМ)
1	0,048	>30
5	0,056	
7-1	0,018	>3
8-1	0,026	>30
27	0,062	>3
30	0,028	>3
81	0,024	>30
132	0,038	>30
159	0,040	>30
176	0,088	
190	0,025	
216	0,043	
228	0,053	
237	0,040	

Згідно з представленими вище результатами, було підтверджено, що деякі сполуки за даним винаходом виявляють сильну інгібуючу активність по відношенню до 11β-HSD1, і інгібуюча 11β-HSD1 активність є селективною в порівнянні з 11β-HSD2.

Метод дослідження 2: Тест на спонтанне безладне порушення поведінки, індуковане скополаміном

Лікарські засоби, що досліджуються, вводили перорально самцям мишей ddY віком 5-7 тижнів. 10 хвилин потому тваринам внутрішньоочеревинно вводили скополамін при 0,5 мг/кг. Через 20 хвилин тварин вміщували в Y-лабіринт, що має рукава однієї і тієї ж довжини і проходить в трьох напрямах, і залишали їх вільно досліджувати протягом 8 хвилин. Під час розвідки підраховували спонтанну поведінку чергування рукавів (вводячи різні перемички 3 рази підряд) для розрахунку швидкості спонтанного чергування (поведінка спонтанне чергування/(число разів з того, що поступає-2)×100), тим самим, оцінюючи ефективність препарату.

Результати для типових сполук за даним винаходом показані в таблиці 2.

[Таблиця 2]

Прик.	Доза, поліпшуюча мінімальну швидкість спонтанного чергування (мг/кг)
7-1	1,0
8-1	0,3

Відповідно до наведених вище результатів було підтверджено, що деякі сполуки за даним винаходом є ефективними для лікування деменції.

Метод дослідження 3: Дослідження на моделі лігатури спінального нерва

Дане дослідження здійснювали згідно з Pain, 1992, Vol. 50, p 355-363. Шкіру і м'язи в зоні попереку щурів (SD, самці, 5-6 тижневого віку) вирізали під анестезією із застосуванням пентобарбіталу, і поперековий поперечний паросток L6 видаляли для експозиції поперекових нервів. Спінальні нерви L5 і L6 зшивали шовковою ниткою, і потім рану зашивали. Процедуру здійснювали з лівого боку. Крім того, у випадку псевдооперації рани зашивали без виконання лігування нервів.

Ефективність лікарського засобу оцінювали в післяопераційні дні 7-12 за допомогою дослідження з нитками фон Фрея. Граничну величину реакції визначали відповідно до методу, описаного в Journal of Neuroscience Methods, 1994, Vol. 53, p 55-63. Шляхом використання 8 типів ниток фон Фрея (від 0,41 г до 15,14 г), підошву лап задньої кінцівки щура стимулювали і визначали 50 % реакцію відсмикування методом "вгору і вниз". Дослідження починали при тиску ниток, що становить 2,04 г, і, коли реакцію відсмикування кінцівок підтверджували, це розглядали як "відповідь".

За день до оцінки ефективності лікарських засобів тварини, що показують зменшення граничної величини за допомогою дослідження з нитками фон Фрея, були вибрані заздалегідь, і

тварин розподіляли на групи таким чином, щоб різниця середньої величини граничного значення між відповідними групами була скороченою.

Речовину, що досліджується, суспендували в 0,5 % розчині метилцелюлози і вводили перорально за 1 годину до оцінки ефективності препарату. Речовину, що досліджується, оцінювали шляхом обчислення показника поліпшення в групі, обробленій речовиною, що досліджується, при умові, що граничне значення для кінцівки, яку піддавали процедурі, в групі псевдооперованих тварин, приймали за 100 %, а граничне значення для кінцівки, яку піддавали процедурі, в групі оперованих тварин, оброблених розчинником, приймали за 0 %.

Результати для типових сполук за даним винаходом показані в таблиці 3.

[Таблиця 3]

Прик.	Показник поліпшення % (доза, що вводиться)
7-1	52 (1 мг/кг)
8-1	73 (1 мг/кг)

Відповідно до наведених вище результатів було підтверджено, що деякі сполуки за даним винаходом можуть бути використані для лікування нейропатичного болю.

Метод дослідження 4: Дослідження на моделі з фіброміалгією, викликаною повторним введенням резерпіну

Це дослідження здійснювали згідно з Pain, 2009, Vol. 146, стор. 26-33, шляхом використання щурів (SD, самці, 7-ми тижневого віку).

Граничну величину м'язової чутливості визначали відповідно до методу Schafers et al. (Pain, 2003, Vol. 104, стор. 579-588). Стимулюючий тиск, що повільно підвищується до 250 г, застосовували до литкового м'яза правої задньої лапи щура. Величина мінімального стимулюючого тиску, при якому щур демонструє реакцію відсмикування у відповідь на стимулюючий тиск на праву задню лапу, визначали як граничну величину м'язової чутливості (г). Вимірювання здійснювали 3 рази для кожного моменту часу, і середню величину приймали як виміряне значення.

Розчинник (0,5 % водний розчин оцтової кислоти) або резерпін (1 мг/кг) вводили підшкірно в задню частину щурів один раз на день протягом трьох днів. Доза, що вводиться, і розчинника, і резерпіну становила 1 мл на 1 кг маси тіла тварини. Через 6 днів після початку введення розчинника або резерпіну визначали граничну величину м'язової чутливості кожного щура, і щурів розподіляли на групи таким чином, щоб різниця середньої величини граничного значення між відповідними групами була скороченою. Оцінку ефективності препарату здійснювали на наступний день. Речовину, що досліджується, суспендували в 0,5 % розчині метилцелюлози і вводили перорально. Через 30, 60 і 120 хвилин після введення визначали граничне значення больової м'язової чутливості. Здоровим щурам препарат не вводили, а визначали тільки граничне значення больової м'язової чутливості. Ефективність лікарського засобу визначав експериментатор, який не знав, яким чином препарат був введений тварині. Речовину, що досліджується, оцінювали шляхом підрахунку показника поліпшення в групі, якій вводили речовину, що досліджується, за умови, що граничне значення больової м'язової чутливості здорового щура, виміряне в будь-якому з моментів часу 30, 60 і 120 хвилин після введення, приймали за 100 %, а граничне значення больової м'язової чутливості у резерпін-обробленого щура, якому вводили розчинник, приймали за 0 %.

Результати для типових сполук за даним винаходом показані в таблиці 4.

[Таблиця 4]

Прик.	Максимальна міра поліпшення % (доза, що застосовується)	Розрахований момент часу (хв.)
7-1	82(10 мг/кг)	60
8-1	104(10 мг/кг)	60

Відповідно до наведених вище результатів було підтверджено, що деякі сполуки за даним винаходом можуть бути використані для лікування фіброміалгії.

Метод дослідження 5: Фармакокінетичне дослідження

0,5 % Суспензію метилцелюлози, що містить речовину, що досліджується, вводили перорально самцям мишей у віці 5 тижнів, і, через деякий час після введення, відбирали кров і мозкову тканину. Відібраний зразок крові обробляли гепарином натрію, і потім відділяли плазму,

отримуючи, таким чином, зразок плазми. Крім того, до відібраного зразка тканини мозку додавали буфер з фосфорною кислотою (pH 7,0) в кількості, яка перевищувала масу мозкової тканини в 4 рази, отримуючи, таким чином, 20 %-ний гомогенат тканини мозку. Концентрації відповідних речовин, що досліджуються в плазмі і тканині мозку визначали з використанням LC-MS/MS. Через одну годину вводили сполуку за прикладом 8-1 в дозі 1 мг/кг, концентрація речовини в плазмі була 153 нг/мл, і концентрація в тканині мозку була 58 нг/мл.

Метод дослідження 6: Фармакокінетичне дослідження при навантаженні кортизоном

0,5 % Розчин метилцелюлози або 0,5 % суспензію метилцелюлози, що містять речовину, що досліджується, вводили перорально самцям мишей ddY у віці 5 тижнів. Через 30 хвилин внутрішньоочеревинно вводили кортизон при 1 мг/кг, і 20 хвилин опісля відбирали тканину мозку. До відібраного зразка тканини мозку додавали буфер з фосфорною кислотою (pH 7,0) в кількості, яка перевищувала масу мозкової тканини в 9 разів, отримуючи, таким чином, 10 %-ний гомогенат тканини мозку. Кількість кортизолу в гомогенаті тканині мозку визначали з допомогою ELISA, і розраховували міру інгібування внаслідок дії речовини, що досліджується, за умови, що кількість кортизолу, отримана після перорального введення миші з 0,5 %-ною метилцелюлозою, розглядалася як 100 %. Коли сполуку за прикладом 8-1 вводили перорально в дозі 1 мг/кг, була отримана міра інгібування 43 %.

Внаслідок відповідних досліджень, описаних вище, було підтверджено, що сполука за даним винаходом має інгібуючу 11β-HSD1 дію. Даний результат ясно показує, що сполука за даним винаходом може бути використана як активний інгредієнт фармацевтичної композиції для профілактики або лікування захворювань, таких як деменція (зокрема, деменція альцгеймерівського типу), шизофренія, депресія, біль (зокрема, нейропатичний біль або фіброміалгія), діабет (зокрема, цукровий діабет II типу), резистентність до інсуліну, ожиріння, гіперліпідемія, гіпертензія, остеопороз і глаукома, зокрема, для лікування деменції (зокрема, деменції альцгеймерівського типу), шизофренії, депресії, болю (зокрема, нейропатичного болю або фіброміалгії), діабету (зокрема, цукрового діабету II типу) і резистентності до інсуліну. Крім того, як інший варіант здійснення винаходу сполука за даним винаходом може бути використана як активний інгредієнт фармацевтичної композиції для профілактики і/або лікування деменції (зокрема, деменції альцгеймерівського типу), шизофренії і депресій. Згідно з ще одним варіантом здійснення винаходу сполука за даним винаходом може бути використана як активний інгредієнт фармацевтичної композиції для попередження і/або лікування деменції (зокрема, деменції альцгеймерівського типу). Згідно з ще одним варіантом здійснення винаходу, сполука за даним винаходом може бути використана як активний інгредієнт фармацевтичної композиції для попередження і/або лікування болю (зокрема, нейропатичного болю або фіброміалгії).

Фармацевтична композиція, що містить один або два, або більше видів сполуки формули (I) або її сіль як активний інгредієнт, може бути отримана з використанням наповнювачів, широко відомих з попереднього рівня техніки, тобто широко відомими методами з використанням наповнювачів або носіїв для лікарських засобів.

Композицію можна вводити в будь-якій формі, наприклад, шляхом перорального введення з використанням таблетки, пілюлі, капсули, гранул, порошку або рідин, і парентерального введення з використанням препарату для ін'єкцій, такого як розчин для внутрішньосуглобної ін'єкції, внутрішньовенної ін'єкції і внутрішньом'язової ін'єкції, супозиторіїв, очних крапель, очної мазі, трансдермальної рідини, мазі, трансдермального пластиру, трансмукозальної рідини, трансмукозального пластиру або інгаляції.

Як тверду композицію для перорального введення використовують таблетки, порошки, гранули і тому подібне. У такій твердій композиції один або два, або більше видів активних інгредієнтів змішують з, щонайменше, одним видом інертного наповнювача. Композиція може містити інертні добавки, наприклад, змазку, розпушувач, стабілізатор і допоміжну речовину для розчинення, відповідно до звичайних методів. Таблетка або пілюля може необов'язково бути покрита цукром або плівкою з розчинної в шлунку або кишечнику речовини.

Рідка композиція для перорального введення включає фармацевтично прийнятний колоїдний розчин, розчин, суспензію, сироп, еліксир або тому подібне, і містить звичайно інертний розріджувач, що використовується, наприклад, очищену воду або етанол. У доповнення до інертного розріджувача, рідка композиція може містити допоміжну речовину, таку як солюбілізатор, зволожувач або суспензію, підсолоджувач, коригент смаку, ароматизатор і консервант.

Препарат для ін'єкцій для парентерального введення містить стерильний водний або неводний розчин, суспензію або колоїдний розчин. Приклади водного розчину включають дистильовану воду для ін'єкцій і фізіологічний розчин. Приклади неводного розчину включають

спирти, такі як етанол. Ці композиції можуть додатково містити речовину, регулюючу тонічність, консервант, зволожувач, емульгатор, диспергатор, стабілізатор або солюбілізатор. Їх стерилізують, наприклад, фільтруванням, при якому фільтрують через фільтр, затримуючий бактерії, змішуванням з протимікробним агентом або опроміненням. Крім того, вони можуть бути використані на стадії отримання у вигляді стерильної твердої композиції, що розчиняється, або суспендується в стерильній воді або стерильному розчиннику для ін'єкцій перед застосуванням.

Приклади засобів для зовнішнього застосування включають мазі, пластир, крем, желе, припарки, спрей, лосьйон, очні краплі, очну мазь і тому подібне. Засіб для зовнішнього застосування містить основи мазей і лосьйонів, що звичайно використовуються, водну або неводну рідку композицію, суспензію, емульсію і тому подібне.

Трансмукозальні засоби, такі як засоби для інгаляції і засоби для введення через ніс, використовують в твердій, рідкій або напівтвердій формі, і вони можуть бути отримані способами, відомими з попереднього рівня техніки. Наприклад, відповідним чином можуть бути додані відомий наповнювач, pH регулятор, консервант, поверхнево-активна речовина, змащувальна речовина, стабілізатор, загусник або тому подібне. Для введення можуть бути використані відповідні пристрої для інгаляції або інсуфляції. Наприклад, за допомогою відомого пристрою, такого як інгалятор або розпилювач з виміряними дозами, сполуку можна вводити окремо або вводити в складі порошкоподібної лікарської композиції, або у вигляді розчину або суспензії, які являють собою поєднання сполуки з фармацевтично прийнятним носієм. Для однократного або багаторазового введення можуть бути використані інгалятор для сухого порошку і тому подібне, і сухий порошок або капсули, що містить порошок. Альтернативно, сполуку можна вводити у вигляді аерозолю під тиском з використанням відповідної речовини для ежекції, наприклад, відповідного газу, такого як хлорфторалкан або діоксид вуглецю.

Звичайно, у випадку перорального введення, відповідна добова доза складає приблизно від 0,001 мг/кг до 100 мг/кг маси тіла, переважно, від 0,1 мг/кг до 30 мг/кг, і, більш переважно, від 0,1 мг/кг до 10 мг/кг, яку вводять один раз або два-чотири рази у вигляді розділених доз. У випадку внутрішньовенного введення відповідна добова доза складає приблизно від 0,0001 мг/кг до 10 мг/кг маси тіла, яку вводять один раз або декілька разів у вигляді розділених доз. Крім того, трансмукозальний засіб вводять один раз на день або декілька разів на день у вигляді розділених доз, в дозі близько від 0,001 мг/кг до 100 мг/кг маси тіла. Дозу відповідним чином визначають в кожному випадку з урахуванням симптомів, віку, статі і т.д.

Фармацевтична композиція за даним винаходом містить один або декілька типів сполуки формули (I) і її солі як активного інгредієнта, в кількості від 0,01 % до 100 % по масі, і від 0,01 % до 50 % по масі як варіант здійснення, навіть якщо кількість змінюється в залежності від способу введення, лікарської форми, місця введення і типу наповнювача або добавки.

Сполука формули (I) може бути використана одночасно з агентом для лікування або попередження різних захворювань, які вважаються захворюваннями, при яких сполука формули (I) є ефективною. При одночасному використанні сполука і агент можуть бути введені одночасно, введені послідовно один за одним або введені з бажаним проміжком часу. Препарат для одночасного введення може являти собою комбінаційний лікарський засіб або окремі препарати.

Приклади

Тут і далі, спосіб отримання сполуки формули (I) описаний більш детально, основуючись на прикладах, але даний винахід не обмежується сполукою, описаною в наступних прикладах. Крім того, спосіб отримання вихідних сполук буде показаний в препаративних прикладах. Спосіб отримання сполуки формули (I) не обмежується способами отримань конкретних прикладів, представлених далі. Сполука формули (I) також може бути отримана шляхом комбінування вказаних способів отримання або за допомогою способу, який добре відомий фахівцеві в даній галузі.

Крім того, в прикладах, препаративних прикладах і таблицях описаних далі, в деяких випадках будуть використані наступні абревіатури.

PEx: номер препаративного прикладу, Ex: номер прикладу, Структура: структурна формула (коли є множина структурних формул, це означає, що сполука являє собою суміш вказаних сполук), Дані: фізичні дані (EI: EI-MS; ESP+: ESI-MS (Pos); ESN-; ESI-MS (Neg); CI+: CI-MS (Pos); APCI/ESP+: означає одночасне вимірювання APCI (Pos) і ESI (Pos); ЯМР-ДМСО-d_6: δ (м.ч.) характеристичного піка ^{1}H-ЯМР в ДМСО-d_6, ЯМР-$CDCl_3$: δ (м.ч.) характеристичного піка ^{1}H-ЯМР в $CDCl_3$, $[\alpha]_D$: питоме оптичне обертання в D-лінії натрію), Увага: вказівка (Sal: сіль (HCl: гідрохлорид, якщо ця абревіатура не вказується для сполуки, це означає, що сполука не містить HCl, і цифра, яка стоїть перед сіллю, вказує на співвідношення в складі; наприклад, якщо

сполука описана як 2HCl, це означає, що сполука являє собою дигідрохлорид, Хиральний: це означає, що, хоча сполука описана у вигляді плоскої структури, оскільки його стерична структура є неясною, сполука є хиральною), Syn: спосіб отримання (цифра вказує, що сполука була отримана з використанням відповідного вихідного продукту таким же чином, як сполука за прикладом, що має номер, як номер сполуки за прикладом; коли перед номером є P, це означає, що сполука була отримана з використанням відповідного вихідного продукту таким же чином, як і сполука за препаративним прикладом, що має той же номер, що і номер препаративного прикладу; коли є множина номерів, це показує, що сполука була отримана шляхом здійснення способів отримання в порядку від способу отримання, відповідного попередньому номеру), PSyn: спосіб отримання (це означає, що сполука була отримана з використанням відповідного вихідного продукту таким же чином, як сполука за препаративним прикладом, що має такий же номер, як номер препаративного прикладу; коли є множина номерів, це показує, що сполука була отримана шляхом здійснення способів отримання в порядку від способу отримання, відповідного попередньому номеру)).

Препаративний приклад 1

Гексафторфосфат N-[(диметиламіно)(3H-[1,2,3])(триазоло[4,5-b]піридин-3-ілокси)метиліден]-N-метилметанамінію (HATU) (235 мг) і діізопропілетиламін (184 мг) додавали до розчину в ДМФ (2 мл) 4-ізопропокси-2-метоксибензойної кислоти (100 мг) і гідрохлориду бензил-5-(циклопропіламіно)-4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-2-карбоксилату (165 мг), потім перемішували протягом ночі при температурі 60 °C. Після цього в реакційну суміш додавали воду, здійснювали екстракцію з використанням етилацетату, потім промивали водою і насиченим сольовим розчином, у вказаному порядку, і сушили над безводним сульфатом магнію, отримуючи, таким чином, сирий продукт. Отриманий сирий продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (від 30 % до 100 %, етилацетат/гексан), отримуючи, таким чином, бензил-5-[циклопропіл(4-ізопропокси-2-метоксибензоїл)аміно]-4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-2-карбоксилат (140 мг).

Препаративний приклад 2

До суспензії 2'-ціано-6'-фторбіфеніл-4-карбонової кислоти (470 мг) в дихлорметані (9 мл) при температурі 0 °C додавали оксаліл хлорид (0,167 мл) і одну краплю ДМФ, потім перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Після цього реакційну рідину знову охолоджували до 0 °C, додавали діізопропілетиламін (0,61 мл) і потім додавали по краплях розчин трет-бутил-5-(циклопропіламіно)-4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-2-карбоксилату (450 мг) в дихлорметані (4,5 мл), потім перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. У реакційну рідину додавали воду, здійснювали екстракцію з використанням етилацетату, потім промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим сольовим розчином, у вказаному порядку, і сушили над безводним сульфатом магнію, отримуючи, таким чином, сирий продукт. Сирий продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (від 30 % до 100 %, етилацетат/гексан), отримуючи, таким чином, трет-бутил-5-{[(2'-ціано-6'-фторбіфеніл-4-іл)карбоніл](циклопропіл)аміно}-4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-2-карбоксилат (700 мг).

Препаративний приклад 3

До розчину 1-(2-метоксіетил)-1H-індол-4-карбонової кислоти (125 мг) і 1H-1,2,3-бензотриазолу (900 мг) в дихлорметані (2 мл) при кімнатній температурі додавали тіоніл хлорид (890 мг). Після перемішування протягом 2 годин при кімнатній температурі нерозчинну речовину видаляли шляхом фільтрування, потім промивали невеликою кількістю толуолу. До фільтрату додавали безводний сульфат магнію, потім перемішували і потім тверду речовину видаляли шляхом фільтрування, і фільтрат концентрували. Отриманий залишок розчиняли в дихлорметані (3 мл) і додавали до розчину трет-бутил-5-(циклопропіламіно)-4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-2-карбоксилату (150 мг) і ізопропілетиламіну (150 мг) в дихлорметані (2 мл), потім перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Реакційну рідину розбавляли етилацетатом і промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію і насиченим сольовим розчином. Отриманий органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, потім фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат=10:0-4:6), отримуючи, таким чином, трет-бутил-5-(циклопропіл{[1-(2-метоксіетил)-1H-індол-4-іл]карбоніл}аміно)-4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-2-карбоксилат (34 мг) у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

Препаративний приклад 4

Водний розчин (3 мл) тетракіс(трифенілфосфін)паладію (115 мг) і карбонату натрію (530 мг) додавали до розчину 2-бром-3-фторбензонітрилу (667 мг) і 4-(метоксикарбоніл)фенілборонової кислоти (600 мг) в діоксані (20 мл), потім перемішували протягом ночі при температурі 100 °C в

атмосфері аргону, після цього охолоджували до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом, промивали насиченим сольовим розчином і сушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник упарювали при зниженому тиску. Твердий отриманий сирий продукт промивали діізопропіловим ефіром і сушили при зниженому тиску, отримуючи, таким чином, метил-2'-ціано-6'-фторбіфеніл-4-карбоксилат (740 мг).

Препаративний приклад 5

В атмосфері газоподібного аргону трис(дибензиліденацетон)дипаладій (14 мг) і тетрафторборат три-трет-бутилфосфонію (11 мг) додавали до суміші 2-бром-3-фторбензонітрилу (150 мг), пінаколового ефіру 4-метоксикарбоніл-2-метилфенілборонової кислоти (259 мг), фториду калію (144 мг), ТГФ (1,8 мл) і води (0,23 мл), потім перемішували протягом 14 годин при кімнатній температурі. Реакційну рідину концентрували при зниженому тиску, і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат), отримуючи, таким чином, метил-2'-ціано-6'-фтор-2-метилбіфеніл-4-карбоксилат (70 мг).

Препаративний приклад 6

Суміш 4-бром-3,5-дихлорпіридину (357 мг), 4-метоксикарбонілфеніл боронової кислоти (236 мг), комплексу 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладій(II)дихлорид-дихлорметан (107 мг), фториду цезію (398 мг) і 1,2-диметоксіетану (3,5 мл) перемішували при нагріванні протягом однієї години при температурі масляної бані 80 °C в атмосфері газоподібного аргону, потім охолоджували до кімнатної температури. Реакційну рідину концентрували при зниженому тиску, і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат), отримуючи, таким чином, метил-4-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)бензоат (298 мг).

Препаративний приклад 7

Трис(дибензиліденацетон)дипаладій (24 мг) і 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфеніл (43 мг) додавали до суміші метил-3,5-диметил-4-{[(трифторметил)сульфоніл]окси}бензоату (409 мг), 2-ціанофенілборонової кислоти (385 мг), фосфату трикалію (835 мг) і толуолу (2,6 мл) в атмосфері газоподібного аргону, потім перемішували при нагріванні протягом 3 годин при температурі масляної бані 110 °C і охолоджували до кімнатної температури. У реакційну рідину додавали воду, потім розбавляли етилацетатом, промивали насиченим сольовим розчином, сушили і далі концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат), отримуючи, таким чином, метил-2'-ціано-2,6-диметилбіфеніл-4-карбоксилат (347 мг).

Препаративний приклад 8

Діізопропіламід літію (2,0 М розчин в суміші гептан/ТГФ/етилбензол, 5,57 мл) додавали до розчину 3,5-дифторпіридину (1,26 г) в ТГФ (7,5 мл) в атмосфері газоподібного аргону при температурі -78 °C на бані сухий лід/ацетон, потім перемішували протягом 0,5 годин і далі додавали хлорид цинку (1,55 г), потім знову перемішували протягом 0,5 годин при тій же температурі. Після підвищення температури до кімнатної додавали етил-4-бромбензоат (0,50 г) в розчині N-метилпіролідин-2-ону (NMP) (7,5 мл) і тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0,50 г), потім перемішували при нагріванні протягом 8 годин при температурі масляної бані 100 °C і охолоджували до кімнатної температури. У реакційну рідину додавали 1 М соляну кислоту, і потім осад, що утворився, збирали шляхом фільтрування, отримуючи, таким чином, 4-(3,5-дифторпіридин-4-іл)бензойну кислоту (препаративний приклад 8-1, 80 мг). Фільтрат розбавляли етилацетатом і потім промивали насиченим сольовим розчином, потім сушили і далі концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат), отримуючи, таким чином, етил-4-(3,5-дифторпіридин-4-іл)бензоат (препаративний приклад 8-2, 83 мг).

Препаративний приклад 9

В атмосфері газоподібного аргону н-бутиллітій (1,63 М розчин н-гексану, 2,41 мл) додавали до розчину 3-хлор-5-фторпіридину (517 мг) в ТГФ (3,0 мл) з охолоджуванням при температурі -78 °C на бані сухий лід/ацетон, потім перемішували протягом 0,5 годин, і далі додавали хлорид цинку (0,5 М розчин ТГФ, 7,86 мл), потім знову перемішували протягом 0,5 годин при тій же температурі. Після підвищення температури до кімнатної додавали розчин етил-4-бромбензоату (300 мг) в ТГФ (3,0 мл) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій (303 мг), потім перемішували при нагріванні протягом 16 годин при температурі масляної бані 60 °C і охолоджували до кімнатної температури. У реакційну рідину додавали 1 М соляну кислоту, потім розбавляли етилацетатом, промивали насиченим сольовим розчином, сушили і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії

на силікагелі (гексан/етилацетат), отримуючи, таким чином, етил-4-(3-хлор-5-фторпіридин-4-іл)бензоат (194 мг).

Препаративний приклад 10

(Трибутилфосфораніліден)ацетонітрил (1,38 г) додавали до суміші метил-1Н-індол-4-карбоксилату (500 мг), (3-метилоксетан-3-іл)метанолу (583 мг) і толуолу (15 мл) в атмосфері газоподібного аргону, потім кип'ятили із зворотним холодильником протягом ночі і потім охолоджували до кімнатної температури. Реакційну рідину концентрували при зниженому тиску, і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат), отримуючи, таким чином, метил-1-[(3-метилоксетан-3-іл)]-1Н-індол-4-карбоксилат (700 мг).

Препаративний приклад 11

60 %-ний гідрид натрію (134 мг) повільно додавали до розчину метил-1Н-індол-4-карбоксилату (507 мг) в ДМФ (5 мл) при охолоджуванні на крижаній бані, потім перемішували протягом 30 хвилин. Додавали 2-(2-оксопіролідин-1-іл)етилметансульфонат (660 мг), і температуру повільно підвищували до кімнатної, потім перемішували протягом 5 годин. Після цього реакційну рідину виливали у воду, потім екстрагували етилацетатом, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали на колонці з силікагелем, отримуючи, таким чином, метил-1-[2-(2-оксопіролідин-1-іл)етил]-1Н-індол-4-карбоксилат (260 мг).

Препаративний приклад 12

Карбонат калію (196 мг) і 1-йодпропан (482 мг) додавали до розчину метил-1Н-індазол-4-карбоксилату (250 мг) в ДМФ (2,5 мл), потім перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Після цього в реакційну рідину додавали воду, потім екстрагували етилацетатом і промивали насиченим сольовим розчином, отримуючи, таким чином, сирий продукт. Отриманий сирий продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат), отримуючи, таким чином, метил-1-пропіл-1Н-індазол-4-карбоксилат (130 мг).

Препаративний приклад 13

2,2'-Диметилоксиран (412 мг) і карбонат цезію (1,4 г) додавали до розчину метил-1Н-індол-4-карбоксилату (500 мг) в ДМФ (10 мл), потім перемішували протягом однієї години при температурі 100 °С. Після цього додавали додатково 2,2'-диметилоксиран (411 мг), потім перемішували протягом однієї години, потім охолоджували до кімнатної температури. Реакційну рідину концентрували при зниженому тиску, і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат), отримуючи, таким чином, метил-1-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-1Н-індол-4-карбоксилат (560 мг).

Препаративний приклад 14

трет-Бутоксид калію (241 мг) при охолоджуванні льодом додавали до розчину метил-7-метокси-1Н-індол-4-карбоксилату (220 мг) в ДМФ (2,2 мл), потім перемішували протягом 30 хвилин. Після цього додавали йодметан (183 мг), потім перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. У реакційну рідину додавали воду, потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином і сушили над безводним сульфатом магнію, отримуючи, таким чином, сирий продукт. Отриманий сирий продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат), отримуючи, таким чином, метил-7-метокси-1-метил-1Н-індол-4-карбоксилат (200 мг).

Препаративний приклад 15

Карбонат калію (55 мг) при кімнатній температурі додавали до розчину трет-бутил-5-{циклопропіл[(6-гідрокси-1-бензотіофен-3-іл)карбоніл] аміно}4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-2-карбоксилату (120 мг) в ацетоні (3 мл), потім перемішували протягом 30 хвилин. При охолоджуванні льодом додавали йодметан (25 мкл), потім перемішували протягом 14 годин при кімнатній температурі. У реакційну рідину додавали воду, потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином і сушили над безводним сульфатом магнію. Далі тверду речовину фільтрували, розчин концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, отримуючи, таким чином, трет-бутил-5-{циклопропіл[(6-метокси-1-бензотіофен-3-іл)карбоніл]аміно}-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-2-карбоксилат (35 мг).

Препаративний приклад 16

При охолоджуванні льодом в атмосфері газоподібного аргону розчин 1М тетрабутиламоній фториду в ТГФ (3,45 мл) додавали до суміші метил-5-метокси-1-(тризопропілсиліл)-1Н-індол-4-карбоксилату (1,04 г) і ТГФ (10 мл), потім перемішували протягом однієї години при тій же температурі. Додавали йодметан (0,897 мл), потім перемішували протягом однієї години при тій же температурі і потім протягом 12 годин при кімнатній температурі. Реакційну рідину

розбавляли етилацетатом і промивали водою і насиченим сольовим розчином, у вказаному порядку, потім сушили і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат), отримуючи, таким чином, метил-5-метокси-1-метил-1Н-індол-4-карбоксилат (205 мг).

Препаративний приклад 17

До розчину етил-2-ацетил-4-оксопентаноату (1,00 г) в толуолі (20 мл) додавали 2,6-дифторбензиламін (0,710 мл) і гідрат п-толуолсульфонової кислоти (70 мг), потім перемішували протягом 14 годин при температурі 110 °С. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином і сушили над безводним сульфатом магнію, і розчинник упарювали. Отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат=100/0-85/15), отримуючи, таким чином, етил-1-(2,6-дифторбензил)-2,5-диметил-1Н-пірол-3-карбоксилат (1,073 г) у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору.

Препаративний приклад 18

2,4-дихлоранілін (1,37 г) додавали до розчину етил-2-ацетил-4-оксопентаноату (1,50 г) в оцтовій кислоті (10 мл), потім перемішували протягом 14 годин при температурі 100 °С. Реакційну суміш концентрували і потім до залишку додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином і сушили над безводним сульфатом магнію, і потім розчинник упарювали. Отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат=100/0-90/10), отримуючи, таким чином, етил-1-(2,4-дихлорфеніл)-2,5-диметил-1Н-пірол-3-карбоксилат (1,469 г) у вигляді маслянистої речовини жовтого кольору.

Препаративний приклад 19

До розчину етил-2-метил-1-(2-метилфеніл)-1,4,5,6-тетрагідроциклопента[b]пірол-3-карбоксилату (840 мг) в етанолі (10 мл) додавали 4 М водний розчин гідроксиду літію (5 мл), потім перемішували протягом 2,5 днів при температурі 80 °С. У реакційну рідину додавали 1 М соляну кислоту (20 мл), потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином і сушили над безводним сульфатом магнію, і потім розчинник упарювали. Отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат=100/0-80/20 або 60/40), отримуючи, таким чином, 2-метил-1-(2-метилфеніл)-1,4,5,6-тетрагідроциклопента[b]пірол-3-карбоксилат (225 мг) у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору.

Препаративний приклад 20

До суспензії метил-2'-ціано-6'-фторбіфеніл-4-карбоксилату (730 мг) в етанолі (11 мл) при кімнатній температурі додавали 5 М водний розчин гідроксиду натрію (5,7 мл), потім перемішували протягом 30 хвилин при температурі 70 °С, потім охолоджували. Реакційну рідину підкисляли з використанням 1 М соляної кислоти. Осад збирали шляхом фільтрування, промивали водою і концентрували при зниженому тиску, отримуючи, таким чином, 2'-ціано-6'-фторбіфеніл-4-карбонову кислоту (560 мг).

Препаративний приклад 21

До розчину метил-1-(2-оксопропіл)-1Н-індол-4-карбоксилату (260 мг) і триметил(трифтор)силану (240 мг) в ТГФ (2,6 мл) при охолоджуванні льодом додавали по краплях 1 М розчин N, N,N-трибутилбутан-1-амоній фториду (TBAF) в ТГФ (1,12 мл), потім перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Після цього в реакційну рідину додавали 1 М соляну кислоту, потім перемішували протягом 30 хвилин і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим сольовим розчином, у вказаному порядку, і сушили над безводним сульфатом магнію, потім концентрували при зниженому тиску, отримуючи, таким чином, сирий продукт. Отриманий сирий продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат), отримуючи, таким чином, метил-1-(3,3,3-трифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-1Н-індол-4-карбоксилат (230 мг).

Препаративний приклад 22

До розчину 3-бром-4-фтор-1-бензотіофену (1,4 г) в діетиловому ефірі (20 мл) при температурі -70 °С в потоку азоту додавали по краплях н-бутиллітій (1,65 М розчин в ТГФ) (4,1 мл), потім перемішували протягом 30 хвилин при температурі -70 °С. Після цього реакційну рідину вміщували на сухий лід. Далі реакційну рідину охолоджували до кімнатної температури, розчинник концентрували при зниженому тиску. До залишку додавали воду, потім промивали гексаном. Додавали 1 М соляну кислоту для нейтралізації водного шара, потім екстрагували етилацетатом. Далі органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, тверду речовину

видаляли шляхом фільтрування, потім концентрували при зниженому тиску. Додавали діетиловий ефір, потім перемішували, і тверду речовину збирали шляхом фільтрування і сушили при зниженому тиску при температурі 40 °C, отримуючи, таким чином, 4-фтор-1-бензотіофен-3-карбонову кислоту (0,57 г).

Препаративний приклад 23

До розчину N-циклопропіл-1-(3-метоксипропіл)- N-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-5-іл)-1H-індол-4-карбоксаміду (130 мг) в дихлорметані (1,3 мл) при охолоджуванні льодом в атмосфері аргону додавали трибромід бору (3,76 мл, 1 М розчин), потім перемішували протягом 60 годин при кімнатній температурі. Після цього додавали воду, потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, тверду речовину видаляли шляхом фільтрування, потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (хлороформ:метанол=10:0-9:1), отримуючи, таким чином, 1-(3-бромпропіл)-N-циклопропіл-N-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-5-іл)-1H-індол-4-карбоксамід (68 мг).

Препаративний приклад 24

Суміш бензилциклопропіл(4-оксоциклогексил)карбамату (18,4 г), 1,1-диметокси-N, N-диметилметанаміну (40 мл) і триетиламіну (40 мл) перемішували при нагріванні протягом 30 хвилин при температурі масляної бані 140 °C, і легколеткі продукти упарювали. Після цього додавали 1,1-диметокси-N, N-диметилметанамін (40 мл) і триетиламін (40 мл), потім перемішували при нагріванні протягом 30 хвилин при температурі 140 °C. Використовуючи відповідні реагенти в кількості 200 мл всього, описану вище процедуру повторювали 5 разів. Реакційну рідину концентрували при зниженому тиску, і до залишку додавали етанол (100 мл) і гідразин гідрат (10,1 мл), потім перемішували протягом 60 годин при кімнатній температурі. Після цього реакційну рідину розбавляли етилацетатом, потім промивали водою 3 рази і потім насиченим сольовим розчином, сушили і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (хлороформ/метанол), отримуючи, таким чином, бензилциклопропіл(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-5-іл)карбамат (15,0 г).

Препаративний приклад 25

Трис(дибензиліденацетон)дипаладій (18 мг) і 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфеніл (33 мг) додавали до суміші 2-бром-3,5-дифторпіридину (250 мг), [4-(метоксикарбоніл)[феніл]боронату (180 мг), фосфату трикалію (637 мг) і толуолу (1,8 мл) в атмосфері газоподібного аргону, потім перемішували при нагріванні протягом 4 годин при температурі масляної бані 110 °C, і потім реакційну рідину охолоджували до кімнатної температури. У реакційну рідину додавали воду, потім розбавляли етилацетатом, промивали насиченим сольовим розчином, сушили і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат), отримуючи, таким чином, метил-4-(3,5-дифторпіридин-2-іл)бензоат (249 мг).

Препаративний приклад 26

Триацетокси боргідрид натрію (5,41 г) і оцтову кислоту (2,19 мл) додавали до суміші (3,45 г) бензил-5-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-2-карбоксилату і його регіоізомеру, циклопропіламіну (0,878 мл) і 1,2-дихлоретану (70 мл) в атмосфері газоподібного аргону, потім перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі. У реакційну рідину додавали воду, потім перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі, і після цього встановлювали pH на рівні 8, використовуючи насичений водний розчин бікарбонату, далі рідину розділяли. Органічний шар сушили і потім концентрували при зниженому тиску. До суміші залишку і етилацетату (100 мл) додавали розчин 4 М хлористого водню в діоксані (4,15 мл), потім перемішували протягом однієї години при кімнатній температурі. Осад збирали шляхом фільтрування і промивали етилацетатом, отримуючи, таким чином, суміш (3,26 г) моногідрохлориду бензил-5-(циклопропіламіно)-4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-2-карбоксилату і його регіоізомеру.

Препаративний приклад 27

1 М соляну кислоту (100 мл) при охолоджуванні льодом додавали до суміші бензилциклопропіл(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-іл)карбамату (23,1 г) і ТГФ (200 мл), потім перемішували протягом 48 годин при кімнатній температурі. Після цього додавали 1 М соляну кислоту (100 мл), потім знову перемішували протягом 10 годин при кімнатній температурі. Реакційну рідину розбавляли етилацетатом, потім рідину розділяли. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду амонію і насиченим сольовим розчином і сушили, потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії

на силікагелі (гексан/етилацетат), отримуючи, таким чином, бензилциклопропіл(4-оксоциклогексил)карбамат (18,4 г).

Препаративний приклад 28

Діізопропілетиламін (9,59 мл) і бензилоксикарбоніл хлорид (6,40 мл) при охолоджуванні льодом в атмосфері газоподібного аргону додавали до суміші 1',4',6',7'-тетрагідроспіро[1,3-діоксолан-2,5'-індазол] (6,73 г) і ТГФ (70 мл), потім перемішували протягом 3 годин при охолоджуванні льодом. Реакційну рідину розбавляли етилацетатом і далі промивали водою і насиченим сольовим розчином, у вказаному порядку, потім сушили і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат), отримуючи, таким чином, бензил-6',7'-дигідроспіро[1,3-діоксолан-2,5'-індазол]-2'(4'H)-карбоксилат (11,1 г).

Препаративний приклад 29

Триетиламін (35,3 мл), бензилхлоркарбонат (29,0 мл) і 4-диметиламінопіридин в каталітичній кількості при охолоджуванні льодом в атмосфері газоподібного аргону додавали до суміші N-циклопропіл-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-аміну (20 г) і дихлорметану (200 мл), потім перемішували протягом однієї години при охолоджуванні льодом і після цього протягом 12 годин при кімнатній температурі. Реакційну рідину розбавляли хлороформом і потім промивали 1 М соляною кислотою, водою і насиченим водним розчином бікарбонату натрію, у вказаному порядку, потім сушили і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат), отримуючи, таким чином, бензилциклопропіл(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-іл)карбамат (23,9 г).

Препаративний приклад 30

Суміш (17,1 г) трет-бутил-5-{[(бензилокси)карбоніл](циклопропіламіно}-4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-2-карбоксилату і його регіоізомеру, 10 %-ний паладій на підкладці з активованого вугілля (1,7 г) і етанол (200 мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі в атмосфері водню під тиском в 1 атм. 10 %-ний паладій на підкладці з активованого вугілля видаляли з реакційної рідини шляхом фільтрування, і потім фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (хлороформ/метанол), отримуючи, таким чином, суміш (10,5 г) моногідрохлориду трет-бутил-5-(циклопропіламіно)-4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-2-карбоксилату і його регіоізомеру.

Препаративний приклад 31

Суміш трет-бутилдикарбонату (13,7 г) і дихлорметану (100 мл) додавали до суміші бензилциклопропіл(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-5-іл)карбамату (18,0 г) і дихлорметану (200 мл) в атмосфері газоподібного аргону, потім перемішували протягом 12 годин при кімнатній температурі. Після цього додавали суміш трет-бутилдикарбонату (5,3 г) і дихлорметану (10 мл), потім знову перемішували протягом 24 годин при кімнатній температурі. Реакційну рідину концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (хлороформ/етилацетат), отримуючи, таким чином, суміш (17,1 г) трет-бутил-5-{[(бензилокси)карбоніл] (циклопропіламіно}-4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-2-карбоксилату і його регіоізомеру.

Препаративний приклад 32

Триетиламін (635 мкл) і ди-трет-бутилдикарбонат (597 мг) додавали до розчину 4'-[циклопропіл(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-5-іл)карбамоїл]біфеніл-2-карбонової кислоти (366 мг) в ТГФ (3,7 мл), потім перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. У реакційну рідину додавали воду, потім розбавляли етилацетатом, промивали насиченим сольовим розчином, сушили і потім концентрували при зниженому тиску, отримуючи, таким чином, 4’-{[2-(трет-бутоксикарбоніл)-4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл](циклопропіл) карбамоїл}біфеніл-2-карбонову кислоту (300 мг). Гексафторфосфат N-[(диметиламіно)(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-3-ілокси)метиліден]-N-метилметанамінію (HATU) (57 мг), діізопропілетиламін (19 мг) і 4-диметиламінопіридин в каталітичній кількості додавали до розчину 4’-{[2-(трет-бутоксикарбоніл)-4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл](циклопропіл)карбамоїл} біфеніл-2-карбонової кислоти (50 мг) в ДМФ (1,2 мл), потім перемішували протягом ночі при температурі 60 °C. Після цього в реакційну рідину додавали воду, потім екстрагували етилацетатом, промивали водою і насиченим сольовим розчином, у вказаному порядку, і сушили над безводним сульфатом магнію, отримуючи, таким чином, сирий продукт. Отриманий сирий продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (від 30 % до 100 %, етилацетат/гексан), отримуючи, таким чином, трет-бутил-5-(циклопропіл{[2'-(диметилкарбамоїл)[біфеніл-4-іл]карбоніл}аміно)-4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-2-карбоксилат (30 мг).

Препаративний приклад 33

До суміші метил-2-метил-1Н-індол-4-карбоксилату (1,17 г) і ацетонітрилу (20 мл) при охолоджуванні льодом додавали 1-(хлорметил)-4-фтор-1,4-діазоніабіцикло[2,2,2]октан дитетрафторборат (2,36 г), потім перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Реакційну рідину розбавляли етилацетатом і промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, потім сушили і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат і потім гексан/хлороформ), отримуючи, таким чином, метил-3-фтор-2-метил-1Н-індол-4-карбоксилат (102 мг).

Препаративний приклад 34

N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін (4,08 мл) і бензилхлорметиловий ефір (0,792 мл) при охолоджуванні льодом в атмосфері газоподібного аргону додавали до суміші 3'-метил-1',4',6',7'-тетрагідроспіро[1,3-діоксолан-2,5'-індазолу] (925 мг) і дихлорметану (20 мл), потім перемішували протягом 4,5 годин при кімнатній температурі. Реакційну рідину розбавляли етилацетатом і потім промивали водою, насиченим водним розчином бікарбонату натрію і насиченим сольовим розчином, у вказаному порядку, потім сушили і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат), отримуючи, таким чином, суміш (1,11 г) 1'-[(бензилокси)метил]-3'-метил-1',4',6',7'-тетрагідроспіро[1,3-діоксолан-2,5'-індазол] і його регіоізомеру.

Препаративний приклад 35

До суміші 1-(8-гідрокси-1,4-діоксаспіро[4,5]дец-7-ен-7-іл)етанону (1,03 г) і етанолу (10 мл) додавали гідразин гідрат (0,756 мл), потім перемішували протягом 12 годин при кімнатній температурі. Реакційну рідину розбавляли етилацетатом і потім промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію і насиченим сольовим розчином, у вказаному порядку, потім сушили і концентрували при зниженому тиску, отримуючи, таким чином, 3'-метил-1',4',6',7'-тетрагідроспіро[1,3-діоксолан-2,5'-індазол] (948 мг).

Препаративний приклад 36

Суміш бензилциклопропіл(3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідроцинолін-6-іл)карбамату (172 мг) і трихлориду фосфору (0,50 мл) перемішували при нагріванні протягом 3,5 годин при температурі масляної бані 100 °C в атмосфері газоподібного аргону і потім охолоджували до кімнатної температури. Реакційну рідину виливали в крижану воду, потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, потім сушили і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (хлороформ/метанол), отримуючи, таким чином, бензил-(3-хлор-5,6,7,8-тетрагідроцинолін-6-іл)циклопропіл карбамат (74 мг).

Препаративний приклад 37

Суміш бензил-5-[циклопропіл(4-гідроксибензоїл)аміно]-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-2-карбоксилату (80 мг), (R)-(-)-2-бутанолу (19 мкл), трифенілфосфіну (63 мг) і ТГФ (1,0 мл) охолоджували крижаною водою в атмосфері газоподібного аргону і додавали діізопропілазодикарбоксилат (40 %-ний розчин в толуолі, 127 мкл), і температуру підвищували до кімнатної, потім перемішували протягом 6 годин. Реакційну рідину концентрували при зниженому тиску, і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат), отримуючи, таким чином, бензил-5-[{4-[(2S)-бутан-2-ілокси]бензоїл}(циклопропіл)аміно]-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-2-карбоксилат (18 мг).

Препаративний приклад 38

Фторид тетрабутиламонію (1 М розчин в ТГФ, 742 мкл) додавали до розчину бензил-5-(циклопропіл{4-[(триетилсиліл)окси]бензоїл}аміно)-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-2-карбоксилату (270 мг) в ТГФ (6,0 мл), потім перемішували протягом 3 днів при кімнатній температурі. Реакційну рідину концентрували при зниженому тиску, і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат), отримуючи, таким чином, бензил-5-[циклопропіл(4-гідроксибензоїл)аміно]-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-2-карбоксилат (129 мг).

Препаративний приклад 39

Суміш метил-1Н-індазол-4-карбоксилату (505 мг), йодбензолу (1,17 г), йодиду міді(I) (107 мг), транс-N, N'-диметилциклогексан-1,2-діаміну (161 мг), фосфату трикалію (1,22 г) і діоксану (5 мл) перемішували при нагріванні протягом 8 годин при температурі масляної бані 95 °C. Реакційну рідину охолоджували до кімнатної температури, потім розбавляли етилацетатом і промивали водою і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили і концентрували при зниженому тиску, і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат), отримуючи, таким чином, метил-1-феніл-1Н-індазол-4-карбоксилат (345 мг).

Препаративний приклад 40

Розчин трифтороцтової кислоти (111 мг) в дихлорметані (0,8 мл) при охолоджуванні льодом додавали по краплях до діетилцинку (1 М розчин в дихлорметані, 0,97 мл), потім перемішували протягом 20 хвилин. Після цього в реакційну рідину додавали по краплях розчин дийодметану (274 мг) в дихлорметані (0,8 мл), і потім температуру підвищували до кімнатної температури, потім перемішували протягом 20 хвилин. Після цього при охолоджуванні льодом додавали по краплях розчин метил-1-[2-(вінілокси)етил]-1Н-індазол-4-карбоксилату (120 мг) в дихлорметані (0,8 мл), і температуру повільно підвищували до кімнатної температури, потім перемішували протягом ночі. У реакційну рідину додавали воду, потім екстрагували хлороформом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату і насиченим сольовим розчином, у вказаному порядку, і сушили над безводним сульфатом магнію, потім концентрували при зниженому тиску і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, отримуючи, таким чином, метил-1-[2-(циклопропілокси)етил]-1Н-індазол-4-карбоксилат (30 мг).

Препаративний приклад 41

При кімнатній температурі N-бромсукцинімід (1,125 г) додавали до розчину (1-бензотіофен-6-ілокси)(трет-бутил)дифенілсилану (2,34 г) в хлороформі (20 мл), потім перемішували протягом 60 годин. Після цього додавали воду, потім екстрагували хлороформом, і органічний шар концентрували. Далі залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан), отримуючи, таким чином, [(3-бром-1-бензотіофен-6-іл)окси](трет-бутил)дифенілсилан (1,16 г) у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

Препаративний приклад 42

трет-Бутил(хлор)дифенілсилан (4,9 мл) додавали по краплях до розчину 1-бензотіофен-6-олу (2,5 г) і діізопропілетиламіну в дихлорметані (20 мл) при охолоджуванні льодом, потім перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію, потім екстрагували хлороформом, сушили над безводним сульфатом магнію. Після цього розчинник упарювали. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат=10:0-95:5), отримуючи, таким чином, (1-бензотіофен-6-ілокси)(трет-бутил)дифенілсилан (5,37 г) у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

Препаративний приклад 43

До трет-бутил-5-(циклопропіл{[2'-(метоксикарбоніл)біфеніл-4-іл]карбоніл}аміно)-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-2-карбоксилату (470 мг) в суміші метанолу (2 мл) і ТГФ (2 мл) при кімнатній температурі додавали 4 М водний розчин гідроксиду натрію (2 мл), потім перемішували протягом ночі. Після цього в реакційну рідину додавали 1 М соляну кислоту для нейтралізації, і розчинник упарювали при зниженому тиску, отримуючи, таким чином, 4'-[циклопропіл(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-5-іл)карбамоїл]біфеніл-2-карбонову кислоту (366 мг).

Препаративний приклад 44

До суміші N-циклопропіл-4-ізопропіл-N-[4-(піролідин-1-іл)циклогекс-3-ен-1-іл бензаміду (630 мг), діізопропілетиламіну (0,367 мл) і хлороформу (17 мл) в атмосфері газоподібного аргону додавали ацетил хлорид (0,140 мл), потім перемішували протягом 26 годин при кімнатній температурі. У реакційну рідину додавали 1 М соляну кислоту, потім перемішували протягом однієї години при кімнатній температурі і додавали етилацетат для здійснення розділення рідини. Органічний шар промивали водою і насиченим сольовим розчином, у вказаному порядку, і сушили, потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (хлороформ/етилацетат), отримуючи, таким чином, N-(3-ацетил)-4-гідроксициклогекс-3-ен-1-іл)-N-циклопропіл-4-ізопропіл бензамід (203 мг).

Препаративний приклад 45

До суміші N-циклопропіл-4-ізопропіл-N-(4-оксоциклогексил) бензаміду (500 мг), безводного сульфату магнію (1,5 г) і толуолу (5 мл) в атмосфері газоподібного аргону додавали піролідин (0,846 мл), потім перемішували протягом 24 годин при кімнатній температурі. Сульфат магнію видаляли з реакційної рідини шляхом фільтрування, потім концентрували при зниженому тиску і сушили, отримуючи, таким чином, N-циклопропіл-4-ізопропіл-N-[4-(піролидин-1-іл)циклогекс-3-ен-1-іл] бензамід (640 мг).

Препаративний приклад 46

Суміш етил-2-ацетамід-3-оксобутаноату (400 мг), бензиламіну (0,700 мл) і оцтової кислоти (4 мл) нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 28 годин. Оцтову кислоту упарювали з реакційної рідини при зниженому тиску, потім розбавляли хлороформом і промивали водою. Органічний шар сушили і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (хлороформ/метанол), отримуючи, таким чином, етил-1-бензил-2,5-диметил-1Н-імідазол-4-карбоксилат (384 мг).

Препаративний приклад 47

Оптичне розділення рацемічного трет-бутил-5-(циклопропіламіно)-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-2-карбоксилату (228 мг) здійснювали за допомогою надкритичної флюїдної хроматографії (колонка: Chiralpak AY-H 10×250 мм, виробництво DAICEL CORPORATION, рухома фаза: зріджений вуглекислий газ/0,1 % діетиламін в метанолі). У результаті отримували оптично активний трет-бутил-5-(циклопропіламіно)-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-2-карбоксилат (препаративний приклад 47-1, 80,8 мг), що має час втримання 6,49 хв., і оптично активний трет-бутил-5-(циклопропіламіно)-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-2-карбоксилат (Препаративний приклад 47-2, 88,8 мг), що має час втримання 9,32 хв.

Препаративний приклад 48

Суміш N-циклопропіл-4-ізопропіл-N-(4-оксоциклогексил)бензаміду (1 г), 1,1-диметокси-N, N-диметилметанаміну (2 мл) і триетиламіну (2 мл) перемішували при нагріванні протягом 30 хвилин при температурі масляної бані 140 °C, і легколеткі продукти упарювали. Після цього додавали 1,1-диметокси-N, N-диметилметанамін (2 мл) і триетиламін (2 мл), потім перемішували при нагріванні протягом 30 хвилин при температурі масляної бані 140 °C. Використовуючи відповідні реагенти в кількості 10 мл всього, описану вище процедуру повторювали 5 разів. Реакційну рідину концентрували при зниженому тиску. До залишку додавали етанол (10 мл) і гідрохлорид О-метілізосечовини (769 мг), потім перемішували протягом однієї години при кімнатній температурі, нагрівали протягом 21 годин при температурі масляної бані 60 °C, перемішували при нагріванні протягом 12 годин при температурі масляної бані 80 °C і охолоджували до кімнатної температури. Реакційну рідину розбавляли етилацетатом і потім промивали водою і насиченим сольовим розчином, у вказаному порядку, потім сушили і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (хлороформ/метанол), отримуючи, таким чином, бензилциклопропіл(2-метокси-5,6,7,8-тетрагідрохіназолін-6-іл)карбамат (204 мг).

Препаративний приклад 49

1,65 М Розчин н-бутиллітію в гексані (6,96 мл) додавали до суміші N-ізопропілпропан-2-аміну (1,62 мл) і ТГФ (30 мл), охолоджуючи на бані ацетон/сухий лід в атмосфері газоподібного аргону, потім перемішували протягом 30 хвилин при тій же температурі. Додавали суміш бензилциклопропіл(4-оксоциклогексил)карбамату (3 г) і ТГФ (26 мл), і температуру повільно підвищували до температури охолоджування льодом протягом 3 годин, потім перемішували протягом 10 хвилин при тій же температурі. Потім додавали триамід гексаметилфосфату (HMPA) (1,83 мл) і етил ціаноформіат (1,13 мл), охолоджуючи при цьому на бані ацетон/сухий лід, потім перемішували протягом однієї години при тій же температурі. Реакційну рідину розбавляли етилацетатом і потім промивали водою і насиченим сольовим розчином, у вказаному порядку, потім сушили і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат), отримуючи, таким чином, етил-5-{[(бензилокси)карбоніл](циклопропіл)аміно}-2-гідроксициклогекса-1-ен-1-карбоксилат (692 мг).

Препаративний приклад 50

Суміш бензилциклопропіл(4-оксоциклогексил)карбамату (500 мг) і гідрату гліоксилової кислоти (160 мг) перемішували при нагріванні протягом 23 годин при температурі 50 °C в атмосфері газоподібного аргону. Після цього додавали оцтову кислоту (0,5 мл), потім перемішували при нагріванні протягом 21 години при температурі масляної бані 50 °C і потім протягом 7 годин при температурі масляної бані 100 °C. Після цього додавали оцтову кислоту (1 мл) і гідразин гідрат (0,127 мл), потім перемішували при нагріванні протягом 18 годин при температурі масляної бані 100 °C, і потім реакційну рідину охолоджували до кімнатної температури. Реакційну рідину розбавляли етилацетатом і потім промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію і насиченим сольовим розчином, у вказаному порядку, потім сушили і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (хлороформ/метанол), отримуючи, таким чином, бензилциклопропіл(3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідроцинолін-6-іл)карбамат (343 мг).

Препаративний приклад 51

До суміші (117 мг) бензилциклопропіл(2-метил-3-оксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро-1Н-індазол-5-іл)карбамату і його регіоізомеру і дихлорметану (2 мл) при охолоджуванні льодом в атмосфері газоподібного аргону додавали пірідин (0,030 мл) і етилхлорформіат (0,036 мл), потім перемішували протягом 2 годин при тій же температурі. Реакційну рідину розбавляли етилацетатом і потім промивали насиченим водним розчином хлориду амонію і насиченим сольовим розчином, у вказаному порядку, потім сушили і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (хлороформ/метанол),

отримуючи, таким чином, етил-5-{[(бензилоксикарбоніл](циклопропіл)(аміно}-2-метил-3-оксо-2,3,4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-карбоксилат (117 мг).)

Препаративний приклад 52

Суміш етил-5-{[(бензилокси)карбоніл](циклопропіламіно}-2-гідроксициклогекс-1-ен-1-карбоксилату (210 мг), метилгідразину (0,062 мл) і етанолу (4 мл) перемішували при нагріванні протягом 3 годин і потім охолоджували до кімнатної температури. Реакційну рідину концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (хлороформ/метанол), отримуючи, таким чином, суміш (129 мг) бензилциклопропіл(2-метил-3-оксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро-1Н-індазол-5-іл)карбамату і його регіоізомеру.

Препаративний приклад 53

До суміші 4-бром-5-метокси-1Н-індолу (1,0 г) і ДМФ (10 мл) при охолоджуванні льодом в атмосфері газоподібного аргону додавали трет-бутоксид калію (0,596 г), потім перемішували протягом однієї години при кімнатній температурі. Після охолоджування на крижаній бані додавали хлор(тризопропіл)силан (1,13 мл), потім перемішували протягом 2 годин при тій же температурі. Реакційну рідину розбавляли етилацетатом і потім промивали водою (3 рази) і насиченим сольовим розчином, у вказаному порядку, потім сушили і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат), отримуючи, таким чином, 4-бром-5-метокси-1-(тризопропілсиліл)-1Н-індол (1,72 г).

Препаративний приклад 54

До суміші 4-бром-5-метокси-1-(тризопропілсиліл)-1Н-індолу (1,47 г) і ТГФ (30 мл) додавали розчин 1,62 М н-бутиллітію в гексані (2,85 мл), при цьому охолоджуючи на бані сухий лід/ацетон в атмосфері газоподібного аргону, потім перемішували протягом 50 хвилин при тій же температурі. Додавали диметилкарбонат (0,647 мл), і температуру підвищували до температури охолоджування льодом протягом 8 годин. Реакційну рідину розбавляли етилацетатом і потім промивали водою і насиченим сольовим розчином, у вказаному порядку, потім сушили і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат), отримуючи, таким чином, метил-5-метокси-1-(тризопропілсиліл)-1Н-індол-4-карбоксилат (1,00 г).

Препаративний приклад 55

До розчину етил-5-{[(бензилокси)карбоніл](циклопропіл)аміно}-2-гідроксициклогекса-1-ен-1-карбоксилату (478 мг) в етанолі (10 мл) додавали гідразин гідрат (133 мг), потім нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 3 годин. Після цього реакційну рідину виливали у воду, здійснювали екстракцію 3 рази з використанням хлороформу. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (метанол/хлороформ), отримуючи, таким чином, бензилциклопропіл(3-оксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро-1Н-індазол-5-іл)карбамат (308 мг).

Препаративний приклад 56

До розчину 3-метил-1Н-індол-4-карбоксилату (500 мг) в ДМФ (5 мл) при охолоджуванні льодом додавали трет-бутоксид калію (705 мг), потім перемішували протягом 40 хвилин. Після цього додавали йодметан (1,2 г), потім перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. У реакційну рідину додавали воду, потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином і сушили над безводним сульфатом магнію, отримуючи, таким чином, сирий продукт. Отриманий сирий продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат), отримуючи, таким чином, метил-3-диметил-1Н-індол-4-карбоксилат (480 мг).

Препаративний приклад 57

Воду (1,5 мл), 2-ціанофеніл боронову кислоту (231 мг), трифенілфосфін (45 мг) і карбонат натрію (416 мг) додавали, у вказаному порядку, до розчину 4-бром-3-хлорбензойної кислоти (308 мг) в 1,4-діоксані (10 мл), потім перемішували при нагріванні протягом 3 годин при температурі 100 °С в атмосфері аргону. У реакційну рідину додавали воду, потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію і сушили над сульфатом магнію, отримуючи, таким чином, сирий продукт. Отриманий сирий продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат), отримуючи, таким чином, 2-хлор-2'-ціанобіфеніл-4-карбонову кислоту (363 мг).

Сполуки за препаративними прикладами 58-432, показані в таблицях, описані далі, були отримані таким же способом, як і в препаративних прикладах 1-57. Структури сполук за

препаративними прикладами показані в таблицях 5-81, а фізико-хімічні дані і спосіб отримання сполук показані в таблицях 82-92, відповідно.

Приклад 1

Трифтороцтову кислоту (260 мг) додавали до розчину трет-бутил-5-{[(2'-ціанобіфеніл-4-іл)карбоніл](циклопропіл)аміно}-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-2-карбоксилату (110 мг) в дихлорметані (1,1 мл), потім перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після цього розчинник упарювали при зниженому тиску, потім розбавляли етилацетатом і промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим сольовим розчином, у вказаному порядку. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали на колонці з силікагелем (метанол/хлороформ), отримуючи, таким чином, 2'-ціано-N-циклопропіл-N-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-5-іл)біфеніл-4-карбоксамід (66 мг).

Приклад 2

Розчин 4 М хлористий водень/етилацетат (2 мл) додавали до трет-бутил-5-(циклопропіл{[1-(2-фторетил)-1Н-індол-4-іл]карбоніл}аміно)-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-2-карбоксилату (95 мг) в суміші етилацетату (1,9 мл) і етанолу (0,48 мл) при кімнатній температурі, потім перемішували протягом 2 годин. Після цього реакційну рідину концентрували при зниженому тиску і підлуговували з використанням насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію, потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином і сушили над безводним сульфатом магнію, потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали на колонці з силікагелем (0 %-10 % метанол/хлороформ), і потім додавали розчин 4 М хлористий водень/етилацетат, потім упарювали розчинник при зниженому тиску, отримуючи, таким чином, гідрохлорид N-циклопропіл-1-(2-фторетил)-N-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-5-іл)-1Н-індол-4-карбоксаміду (44 мг).

Приклад 3

Суміш трет-бутил-5-(циклопропіл{[1-(1-фенілетил)-1Н-індазол-4-іл]карбоніл}аміно)-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-2-карбоксилату (184 мг), трифтороцтової кислоти (0,25 мл) і дихлорметану (5 мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну рідину виливали в насичений водний розчин бікарбонату натрію, і здійснювали екстракцію з використанням хлороформу. Органічний шар сушили і потім концентрували при зниженому тиску, і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (хлороформ/метанол), потім розчиняли в етилацетаті. Додавали розчин 4 М хлористий водень/етилацетат, і осад, що утворився, збирали шляхом фільтрування, отримуючи, таким чином, гідрохлорид N-циклопропіл-1-(1-фенілетил)-N-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-5-іл)-1Н-індазол-4-карбоксаміду (60 мг).

Приклад 4

До суміші 1-бензил-1Н-індол-2-карбонової кислоти (140 мг) і дихлорметану (5 мл) додавали оксаліл хлорид (100 мкл) і ДМФ (20 мкл), потім перемішували протягом однієї години при кімнатній температурі, і потім розчинник упарювали при зниженому тиску. До отриманого азеотропною відгонкою осаду додавали дихлорметан (5 мл) і сушили з використанням толуолу, і потім додавали моногідрохлорид трет-бутил-5-(циклопропіламіно)-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-2-карбоксилату (150 мг) і триетиламін (200 мкл) при температурі 0 °С, потім перемішували протягом 20 годин при кімнатній температурі. Реакційну рідину розбавляли етилацетатом і потім промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію і насиченим сольовим розчином, у вказаному порядку, потім сушили і концентрували при зниженому тиску. До залишку додавали 4 М розчин хлористий водень/етилацетат (5 мл), потім перемішували протягом 24 годин при кімнатній температурі. Розчинник упарювали з реакційної рідини при зниженому тиску, і до отриманого залишку додавали етилацетат, потім промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію і насиченим сольовим розчином, у вказаному порядку, сушили і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (хлороформ/етилацетат), отримуючи, таким чином, 1-бензил-N-циклопропіл-N-(4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)-1Н-індол-2-карбоксамід (217 мг).

Приклад 5

До розчину бензил-5-[циклопропіл(4-ізопропокси-2-метоксибензоїл) аміно]-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-2-карбоксилату (140 мг) в тетрагідрофурані (1,4 мл) додавали 5 М водний розчин гідроксиду натрію, потім перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після цього реакційну рідину нейтралізували за допомогою 1 М соляної кислоти, потім екстрагували хлороформом, концентрували при зниженому тиску і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, отримуючи, таким чином, N-циклопропіл-4-ізопропокси-2-метокси-N-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-5-іл) бензамід (40 мг).

Приклад 6

Трибромід бору (1 М розчин в ТГФ, 5,3 мл) додавали по краплях до розчину бензил-5-{[(2'-ціано-6'-фтор-3-метоксибіфеніл-4-іл)карбоніл] (циклопропіл)аміно}-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-2-карбоксилату (300 мг) в дихлорметані (3 мл) при охолоджуванні льодом, потім перемішували протягом 3 днів при кімнатній температурі. Після цього реакційну рідину виливали у воду і злегка підлуговували з використанням насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію, потім екстрагували хлороформом і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (метанол/хлороформ), отримуючи, таким чином, 2'-ціано-N-циклопропіл-6'-фтор-3-гідрокси-N-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-5-іл)біфеніл-4-карбоксамід (180 мг).

Приклад 7

Оптичне розділення рацемічного 2'-ціано-N-циклопропіл-6'-фтор-N-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-5-іл)біфеніл-4-карбоксаміду (500 мг) здійснювали за допомогою надкритичної флюїдної хроматографії (колонка: AS-H, елюючий розчинник: зріджений вуглекислий газ/етанол=80/20, швидкість потоку: 12 мл/хв.). У результаті отримували (-)-2'-ціано-N-циклопропіл-6'-фтор-N-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-5-іл)біфеніл-4-карбоксамід (210 мг) (приклад 7-1) і (+)-2'-ціано-N-циклопропіл-6'-фтор-N-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-5-іл)біфеніл-4-карбоксамід (190 мг) (приклад 7-2).

Приклад 8

Оптичне розділення рацемічного N-циклопропіл-4-ізопропокси-N-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-5-іл)бензаміду (450 мг) здійснювали за допомогою надкритичної флюїдної хроматографії (колонка: AY-H, елюючий розчинник: зріджений вуглекислий газ/етанол=7/3, швидкість потоку: 10 мл/хв.). У результаті отримували (-)-N-циклопропіл-4-ізопропокси-N-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-5-іл)бензамід (190 мг) (приклад 8-1) і (+)-N-циклопропіл-4-ізопропокси-N-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-5-іл)бензамід (187 мг) (приклад 8-2).

Приклад 9

До розчину 1-(3-бромпропіл)-N-циклопропіл-N-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-5-іл)-1Н-індол-4-карбоксаміду (65 мг) в суміші 1,4-діоксан (1 мл)/вода (0,25 мл) при кімнатній температурі додавали трифторацетат срібла (45 мг), потім перемішували протягом 40 годин при кімнатній температурі. Додавали етанол, і нерозчинну речовину видаляли шляхом фільтрування з використанням целіту. Розчин концентрували при зниженому тиску, додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, потім екстрагували етилацетатом. Розчинник концентрували при зниженому тиску, і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (хлороформ/метанол=10:0-9:1), отримуючи, таким чином, N-циклопропіл-1-(3-гідроксипропіл)-N-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-5-іл)-1Н-індол-4-карбоксамід (18 мг).

Приклад 10

Суміш N-циклопропіл-4-ізопропіл-N-(4-оксоциклогексил)бензаміду (500 мг), 1,1-диметокси-N, N-диметилметанаміну (1 мл) і триетиламіну (1 мл) перемішували при нагріванні протягом 30 хвилин при температурі масляної бані 140 °С, і легколеткі продукти упарювали. Після цього додавали 1,1-диметокси-N, N-диметилметанамін (1 мл) і триетиламін (1 мл), потім перемішували при нагріванні протягом 30 хвилин при температурі масляної бані 140 °С. Використовуючи відповідні реагенти в кількості 5 мл всього, описану вище процедуру повторювали 5 разів. Реакційну рідину концентрували при зниженому тиску. До залишку додавали етанол (2,5 мл) і гідразин гідрат (0,243 мл), потім перемішували протягом 12 годин при кімнатній температурі. Реакційну рідину розбавляли етилацетатом і потім промивали водою (3 рази) і насиченим сольовим розчином, у вказаному порядку, потім сушили і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (хлороформ/метанол), отримуючи, таким чином, N-циклопропіл-4-ізопропіл-N-(4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)бензамід (380 мг).

Приклад 11

О-(7-Азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуроній гексафторфосфат (113 мг), діізопропілетиламін (0,127 мл) і 4-диметиламінопіридин в каталітичній кількості додавали до суміші моногідрохлориду N-циклопропіл-5,6,7,8-тетрагідроцинолін-6-аміну (56 мг), 1-метил-1Н-індол-4-карбонової кислоти (52 мг) і ДМФ (2 мл) в атмосфері газоподібного аргону, потім перемішували при нагріванні протягом 60 годин при температурі масляної бані 60 °С, і потім отриманий продукт охолоджували до кімнатної температури. Реакційну рідину розбавляли етилацетатом і потім промивали водою (3 рази) і насиченим сольовим розчином, у вказаному порядку, потім сушили і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою

колонкової хроматографії на силікагелі (хлороформ/метанол), отримуючи, таким чином, N-циклопропіл-1-метил-N-(5,6,7,8-тетрагідроцинолін-6-іл)-1Н-індол-4-карбоксамід (9,3 мг).

Приклад 12

До суміші 4-ціано-N-циклопропіл-N-(4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)бензаміду (130 мг) і етанолу (5 мл) додавали 1 М водний розчин гідроксиду натрію (3 мл) і 30 % водний пероксид водню (600 мкл), потім перемішували протягом 2,5 годин при кімнатній температурі. Реакційну рідину розбавляли хлороформом і промивали водою і насиченим сольовим розчином, потім сушили і концентрували при зниженому тиску. До залишку додавали 4 М розчин хлористий водень/етилацетат (5 мл), потім перемішували протягом 24 годин при кімнатній температурі. До залишку, який утворювався після упарювання розчинника з реакційної рідини при зниженому тиску, додавали етилацетат, потім промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію і насиченим сольовим розчином, у вказаному порядку, сушили і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою NH-колонкової хроматографії на силікагелі (хлороформ/метанол), отримуючи, таким чином, N-циклопропіл-N-(4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)терефтальамід (85 мг).

Приклад 13

До суміші N-(3-ацетил)-4-гідроксициклогекс-3-ен-1-іл)-N-циклопропіл-4-ізопропіл бензаміду (197 мг) і етанолу (2 мл) додавали гідразин гідрат (0,0840 мл), потім перемішували протягом 72 годин при кімнатній температурі. Реакційну рідину розбавляли етилацетатом і потім промивали водою і насиченим сольовим розчином, у вказаному порядку, потім сушили і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (хлороформ/етилацетат метанол) і переводили в гідрохлорид з використанням 4 М розчину хлористий водень/етилацетат, отримуючи, таким чином, моногідрохлорид N-циклопропіл-4-ізопропіл-N-(3-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-5-іл)бензаміду (130 мг).

Приклад 14

До суміші етил-5-{циклопропіл[(1-метил-1Н-індол-4-іл)карбоніл]аміно}-2-метил-3-оксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро-1Н-індазол-1-карбоксилату (64 мг), метанолу (1 мл) і ТГФ (1 мл) додавали 5 М водний розчин гідроксиду натрію (0,059 мл), потім перемішували протягом однієї години при кімнатній температурі. У реакційну рідину додавали 1 М соляну кислоту для нейтралізації, потім концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли хлороформом і промивали водою, потім сушили і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (хлороформ/метанол), отримуючи, таким чином, N-циклопропіл-1-метил-N-(2-метил-3-оксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро-1Н-індазол-5-іл)-1Н-індол-4-карбоксамід (28 мг).

Приклад 15

До суміші N-{1-[(бензилокси)метил]-3-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-5-іл]-N-циклопропіл-5-[2-(трифторметил)феніл]-2-фураміду (199 мг) і 6 М соляної кислоти (1 мл) в етанолі (4 мл) додавали 10 % паладій на підкладці з активованого вугілля (20 мг), потім перемішували протягом 3,5 годин в атмосфері азоту під тиском в 1 атм. 10 %-ний паладій на підкладці з активованого вугілля видаляли з реакційної рідини шляхом фільтрування, потім концентрували при зниженому тиску. Залишок підлуговували з використанням насиченого водного розчину бікарбонату натрію, потім екстрагували хлороформом. Органічний шар сушили і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (хлороформ/метанол) і переводили в гідрохлорид з використанням 4 М розчину хлористий водень/етилацетат, отримуючи, таким чином, моногідрохлорид N-циклопропіл-N-(3-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-5-іл)-5-[2-(трифторметил)феніл]-2-фураміду (147 мг).

Приклад 16

Суміш 4-(диметиламіно)бензойної кислоти (6,5 мг), оксаліл хлориду (3,0 мкл), дихлорметану (0,5 мл) і ДМФ (каталітична кількість) перемішували протягом 2 годин при температурі 50 °С і охолоджували до кімнатної температури. Після цього додавали розчин гідрохлориду трет-бутил-5-(етиламіно)-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-2-карбоксилату (9,1 мг) і діізопропілетиламіну (16 мкл) в дихлорметані (0,5 мл), потім перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали PS-трисамін (виробництво Biotage, 3,90 ммоль/г, 60 мг) і хлороформ (1 мл), потім перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі. Після фільтрації реакційної рідини розчинник упарювали при зниженому тиску, потім розчиняли в етилацетаті (1 мл). Додавали 4 М розчин хлористий водень/етилацетат (0,5 мл), потім перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, і розчинник упарювали при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою ВЕРХ (0,1 % розчин водна мурашина кислота/метанол), отримуючи, таким чином, 4-(діетиламіно)-N-етил-N-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-5-іл)бензамід (6,4 мг).

Приклад 17

Суміш 2,5-диметил-1-(2-тієнілметил)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти (7,8 мг), оксаліл хлориду (3,0 мкл), дихлорметану (0,5 мл) і ДМФ (каталітична кількість) перемішували протягом 2 годин при температурі 50 °С. Потім отриманий продукт охолоджували до кімнатної температури, додавали розчин гідрохлорид трет-бутил-5-(циклопропіламіно)-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-2-карбоксилату (9,4 мг) і ізопропілетиламіну (16 мкл) в дихлорметані (0,5 мл), потім перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали PS-трисамін (виробництво Biotage, 3,90 ммоль/г, 60 мг) і хлороформ (1 мл), потім перемішували протягом 6 годин при кімнатній температурі. Далі реакційну рідину фільтрували, розчинник упарювали при зниженому тиску, потім розчиняли в етанолі (1 мл). Додавали 4 М розчин хлористий водень/етилацетат (0,5 мл), потім перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, і розчинник упарювали при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою ВЕРХ (0,1 % розчин водна мурашина кислота/метанол), отримуючи, таким чином, N-циклопропіл-2,5-диметил-N-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-5-іл)-1-(2-тієнілметил)-1Н-пірол-3-карбоксамід (1,9 мг).

Приклад 18

Суміш 2'-(трифторметил)біфеніл-4-карбоксилату (8,8 мг), 1-хлор-N, N,2-триметилпропеніламіну (4,0 мкл) і дихлорметану (0,8 мл) перемішували протягом однієї години при кімнатній температурі. Додавали розчин гідрохлориду трет-бутил-5-(циклопропіламіно)-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-2-карбоксилату (9,4 мг) в дихлорметані (0,7 мл) і піридин (7,3 мкл), потім перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. У реакційну рідину додавали воду (1,5 мл), і здійснювали екстракцію з використанням хлороформу (2 мл). Розчинник упарювали при зниженому тиску, потім розчиняли в етанолі (1 мл). Додавали 4 М розчин хлористий водень/етилацетат (0,5 мл), потім перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, і розчинник упарювали при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою ВЕРХ (0,1 % розчин водна мурашина кислота/метанол), отримуючи, таким чином, N-циклопропіл-N-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-5-іл)-2'-(трифторфеніл)біфеніл-4-карбоксамід (1,1 мг).

Приклад 19

Суміш 4-(1,3-бензодіоксол-5-іл)бензойної кислоти (8,0 мг), гідрохлориду трет-бутил-5-(циклопропіламіно)-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-2-карбоксилату (9,4 мг), О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуроній гексафторфосфат (11,4 мг), діізопропілетиламіну (16 мкл) і ДМФ (1 мл) перемішували протягом ночі при температурі 80 °С. Після охолоджування до кімнатної температури в реакційну рідину додавали воду (1,5 мл), потім екстрагували хлороформом (2 мл). Розчинник упарювали при зниженому тиску, і отриманий продукт розчиняли в етанолі (1 мл). Додавали 4 М розчин хлористий водень/етилацетат (0,5 мл), потім перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, і розчинник упарювали при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою ВЕРХ (0,1 % розчин водна мурашина кислота/метанол), отримуючи, таким чином, 4-(1,3-бензодіоксол-5-іл)-N-циклопропіл-N-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-5-іл)бензамід (3,8 мг).

Приклад 20

До розчину N-циклопропіл-1-(2-метоксіетил)-N-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-5-іл)-1Н-індол-4-карбоксаміду (300 мг) в дихлорметані (3 мл) при охолоджуванні льодом додавали по краплях трибромід бору (1 М розчин в ТГФ, 5,3 мл), потім перемішували протягом 3 днів при кімнатній температурі. Після цього реакційну рідину виливали у воду і злегка підлуговували з використанням насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію, потім екстрагували хлороформом і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (метанол/хлороформ), отримуючи, таким чином, N-циклопропіл-1-(2-гідроксіетил)-N-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-5-іл)-1Н-індол-4-карбоксамід (69 мг).

Приклад 21

До розчину моногідрохлориду N-циклопропіл-4'-метокси-N-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-5-іл)біфеніл-4-карбоксаміду (100 мг) в дихлорметані (2 мл) при охолоджуванні льодом додавали по краплях трибромід бору (1 М розчин в ТГФ, 1,5 мл), потім перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Після цього реакційну рідину виливали у воду і злегка підлуговували з використанням насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію, потім екстрагували хлороформом і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (метанол/хлороформ), отримуючи, таким чином, N-циклопропіл-4'-гідрокси-N-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-5-іл)біфеніл-4-карбоксамід (88 мг).

Приклад 22

До розчину N-циклопропіл-N-(2-метокси-5,6,7,8-тетрагідрохіназолін-6-іл)-1-метил-1Н-індол-4-карбоксаміду (79 мг) в дихлорметані (5 мл) при охолоджуванні льодом додавали по краплях трибромід бору (1 М розчин в ТГФ, 0,63 мл), потім перемішували протягом ночі при кімнатній

температурі. Після цього реакційну рідину виливали у воду і злегка підлуговували з використанням насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію, потім екстрагували хлороформом і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (метанол/хлороформ), отримуючи, таким чином, N-циклопропіл-1-метил-N-(2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохіназолін-6-іл)-1H-індол-4-карбоксамід (23 мг).

Приклад 23

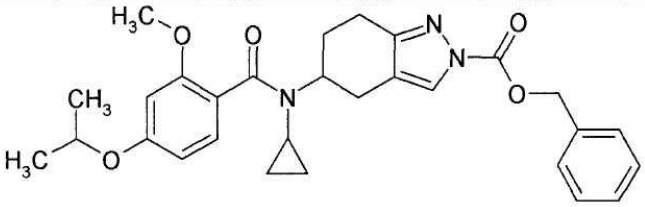
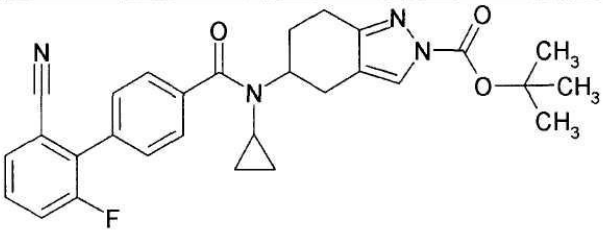
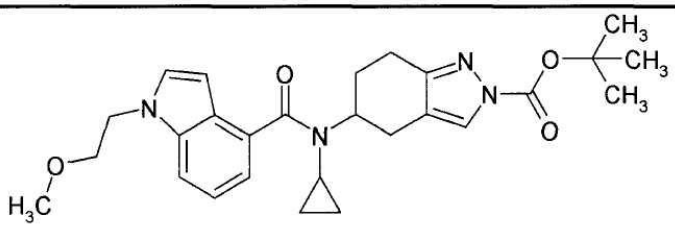
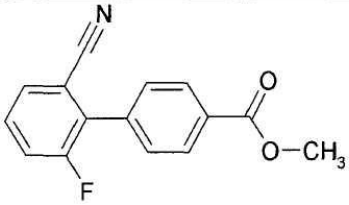
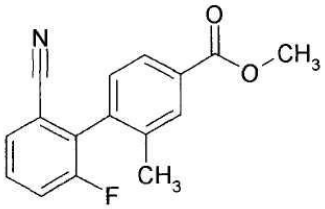
До розчину N-циклопропіл-N-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-ил)-4-ізопропоксибензаміду (4,1 г) в ацетоні (33 мл) додавали моногідрат п-тозил кислоти (434 мг) і воду (33 мл), потім перемішували протягом 2 годин при температурі 70 °C, далі охолоджували до кімнатної температури, концентрували при зниженому тиску, нейтралізували за допомогою насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію, екстрагували етилацетатом, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску, отримуючи, таким чином, N-циклопропіл-4-ізопропокси-N-(4-оксоциклогексил)бензамід (3,5 г). До N-циклопропіл-4-ізопропокси-N-(4-оксоциклогексил)бензаміду (3,5 г) додавали N, N-диметилформамід диметилацеталь (7,3 мл) і триетиламін (7,3 мл), і легколеткі продукти упарювали дистиляцією при температурі 120 °C. Цю процедуру повторювали 5 разів. Після цього до залишку додавали етанол (19 мл) і додавали гідразин моногідрат (1,67 г), потім перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Після цього реакційну рідину розбавляли водою і здійснювали екстракцію з використанням етилацетату. Органічний шар промивали водою і насиченим сольовим розчином і сушили над безводним сульфатом магнію, потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат), отримуючи, таким чином, N-циклопропіл-4-ізопропокси-N-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-5-іл)бензамід (2 г).

Приклад 24

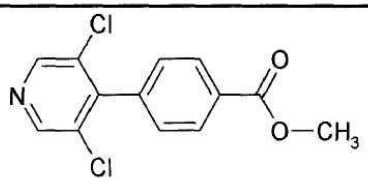
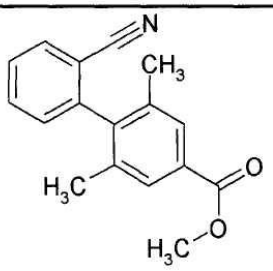
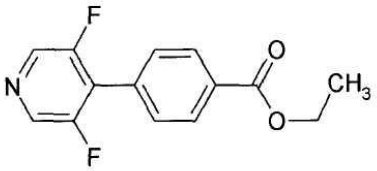
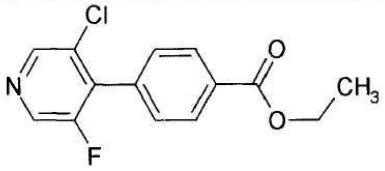
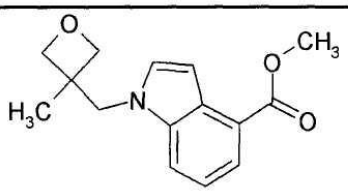
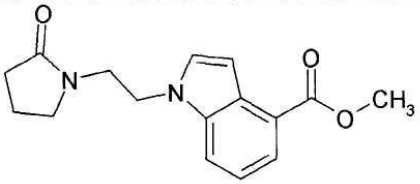
Розчин трет-бутил-5-(циклопропіл{[2'-(метоксикарбоніл)біфеніл-4-іл]карбоніл}аміно)-4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-2-карбоксилату (200 мг) в ТГФ (1,5 мл) охолоджували крижаною водою в атмосфері газоподібного аргону. Додавали по краплях розчин тетрагідроборату літію (17 мг) в ТГФ (1,5 мл), потім перемішували протягом 4 годин при кип'ятінні із зворотним холодильником при температурі масляної бані 70 °C, охолоджували до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом, промивали насиченим сольовим розчином, потім сушили і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат), отримуючи, таким чином, трет-бутил-5-(циклопропіл{[2'-(гідроксиметил)біфеніл-4-іл]карбоніл}аміно)-4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-2-карбоксилат (189 мг). До розчину отриманого трет-бутил-5-(циклопропіл{[2'-(гідроксиметил)біфеніл-4-іл]карбоніл}аміно)-4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-2-карбоксилату (85 мг) в дихлорметані (2 мл) додавали трифтороцтову кислоту (199 мг), потім перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, концентрували при зниженому тиску, нейтралізували за допомогою насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію, екстрагували хлороформом і очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (від 0 % до 10 %, метанол/хлороформ), отримуючи, таким чином, N-циклопропіл-2'-(гідроксиметил)-N-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-5-іл)біфеніл-4-карбоксамід (57 мг).

Сполуки за прикладами 25-315, показані в таблиці, представленій далі, були отримані таким же чином, як і в прикладах 1-24. Структури сполук за прикладами показані в таблицях 93-152, а фізико-хімічні дані і способи отримання сполук показані в таблицях 153-161, відповідно.

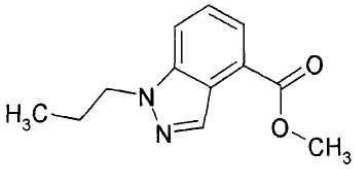
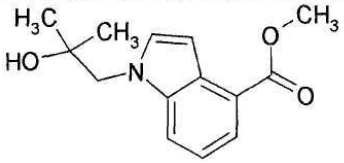
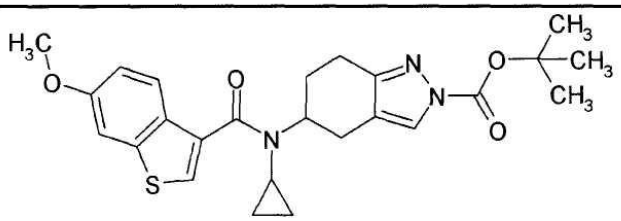
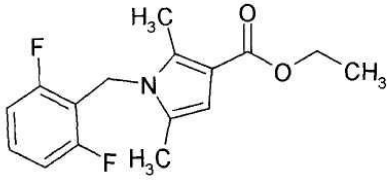
[Таблиця 5]

Пр.	Структура	Прим.
1		
2		
3		
4		
5		

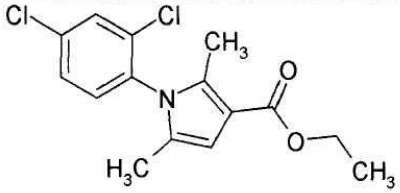
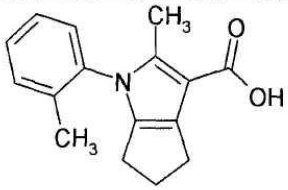
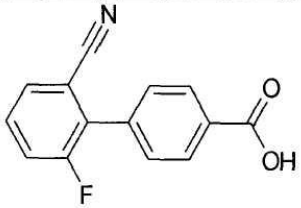
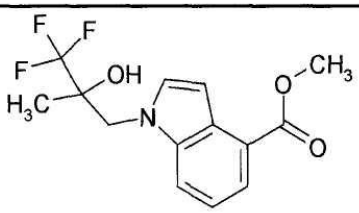
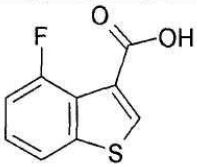
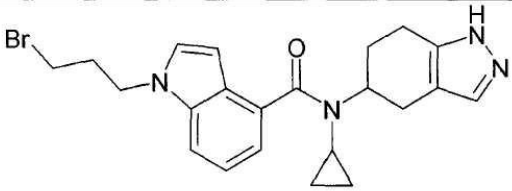
[Таблиця 6]

6		
7		
8		
9		
10		
11		

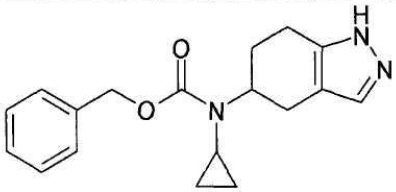
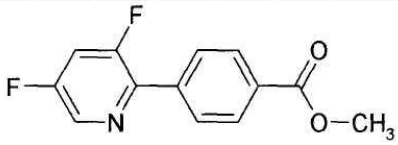
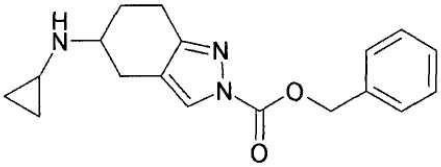
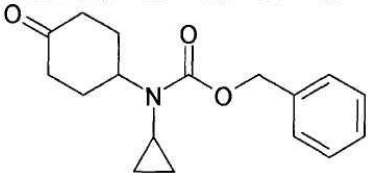
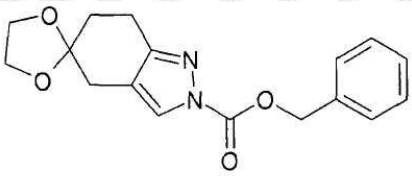
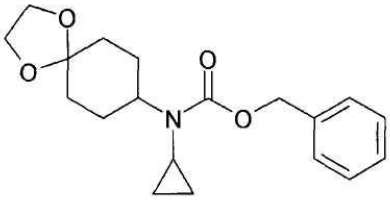
[Таблиця 7]

12		
13		
14		
15		
16		
17		

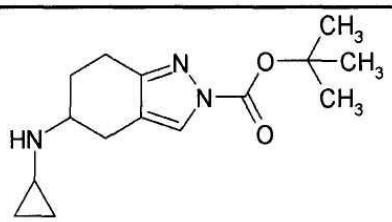
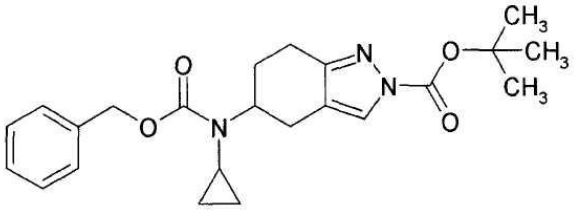
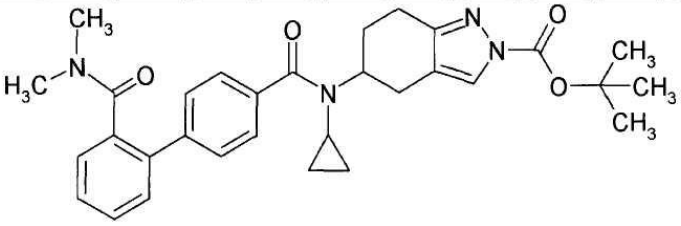
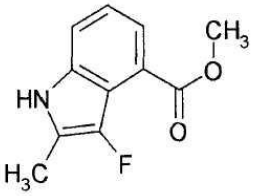
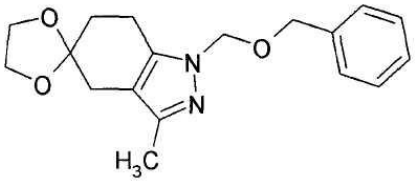
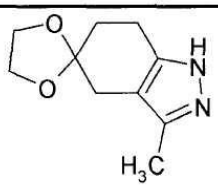
[Таблиця 8]

18		
19		
20		
21		
22		
23		

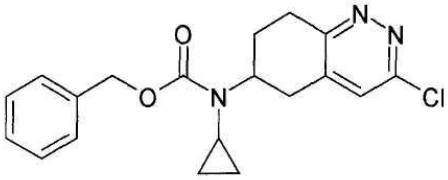
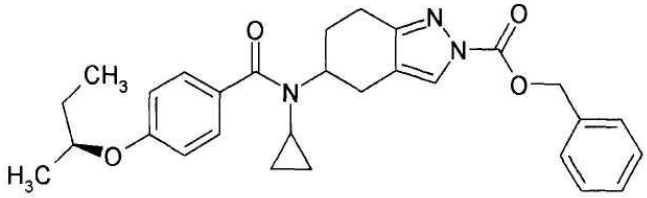
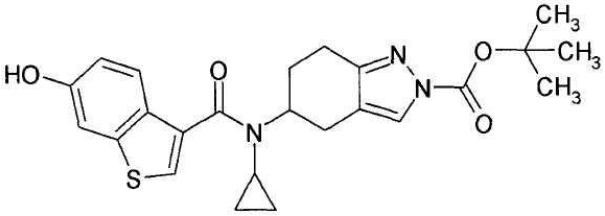
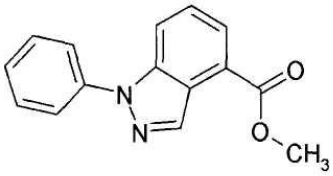
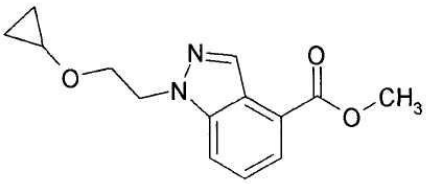
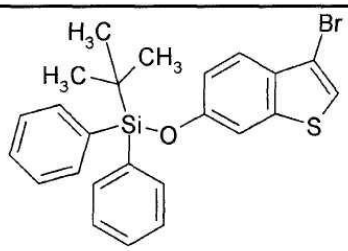
[Таблиця 9]

24		
25		
26		Sal: HCl
27		
28		
29		

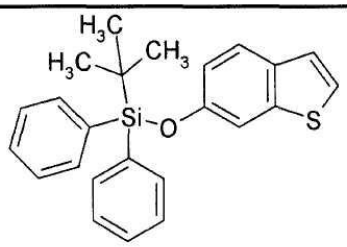
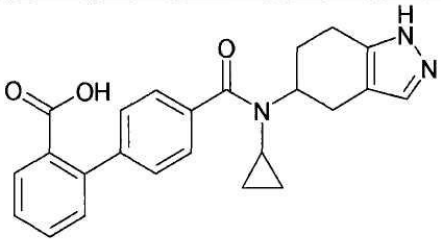
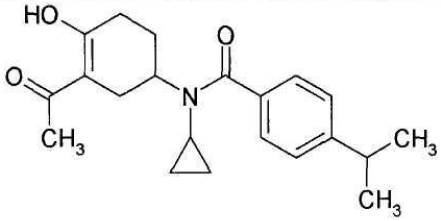
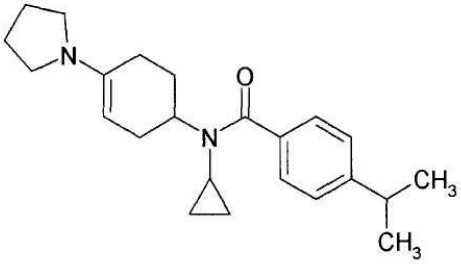
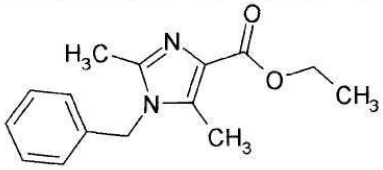
[Таблиця 10]

30		Sal: HCl
31		
32		
33		
34		
35		

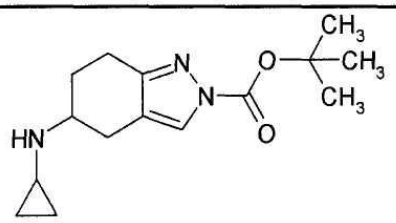
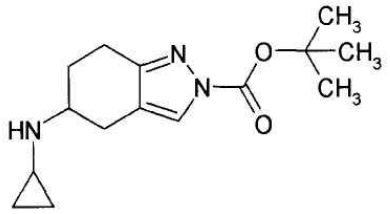
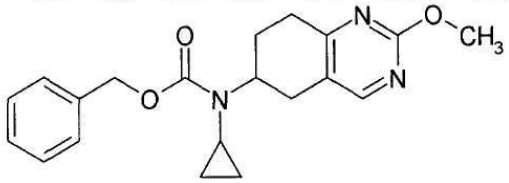
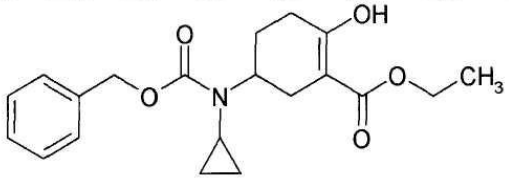
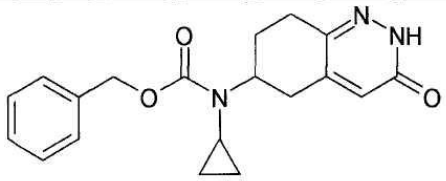
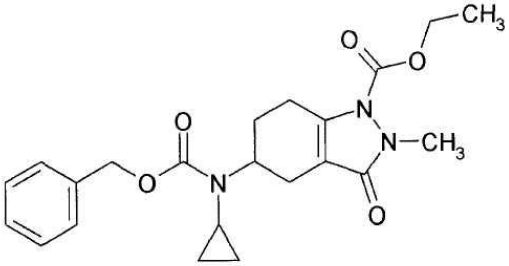
[Таблиця 11]

36		
37		
38		
39		
40		
41		

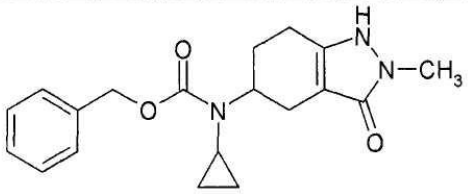
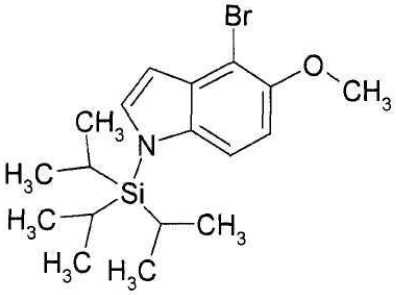
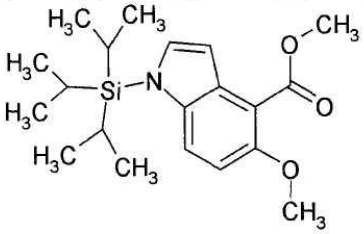
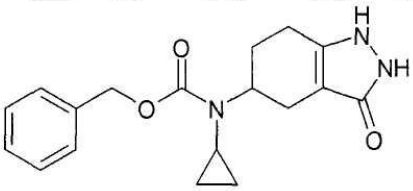
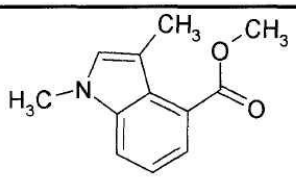
[Таблиця 12]

42		
43		
44		
45		
46		

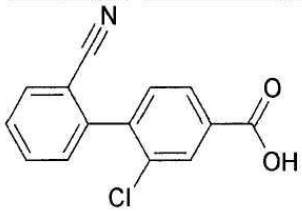
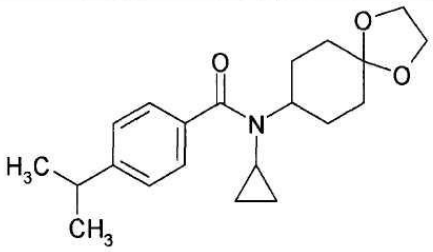
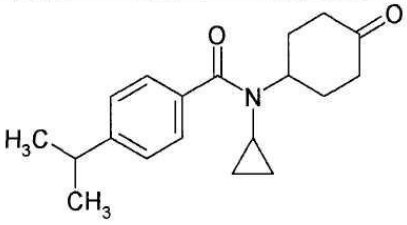
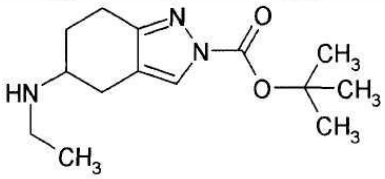
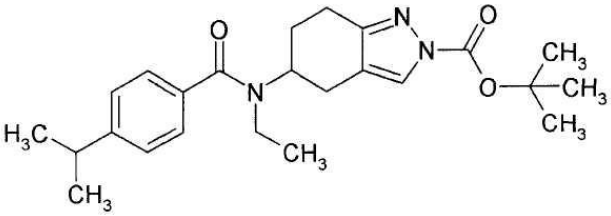
[Таблиця 13]

47-1		Хиральний
47-2		Хиральний
48		
49		
50		
51		

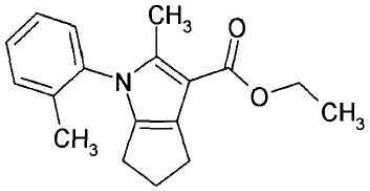
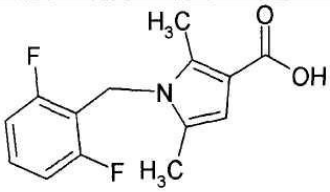
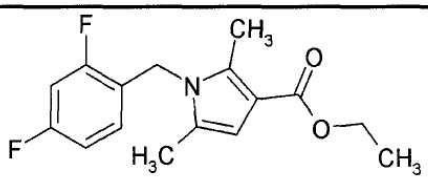
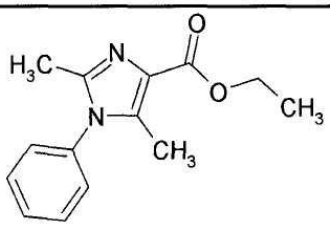
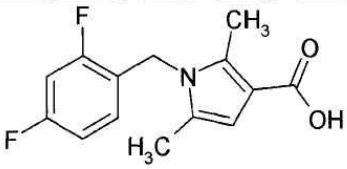
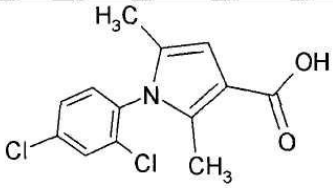
[Таблиця 14]

52		
53		
54		
55		
56		

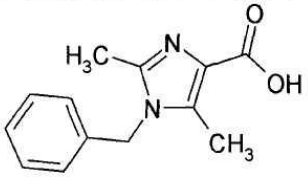
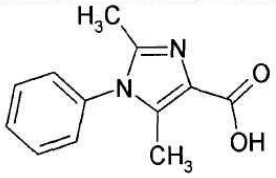
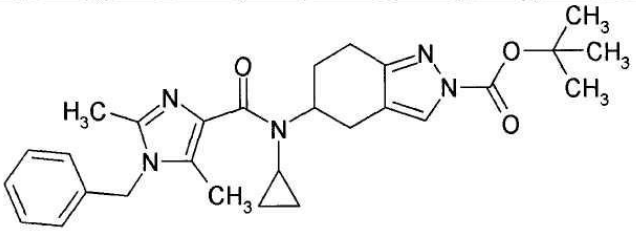
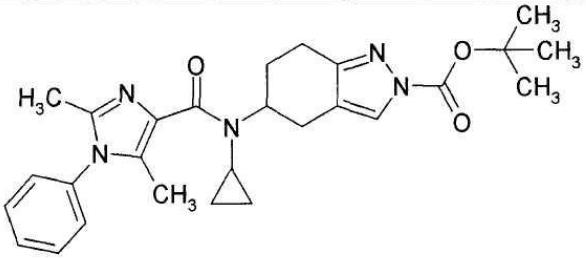
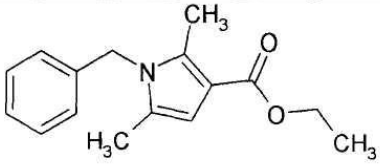
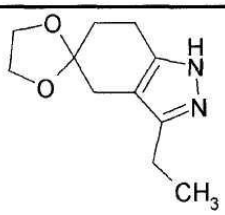
[Таблиця 15]

57		
58		
59		
60		Sal: HCl
61		
62		

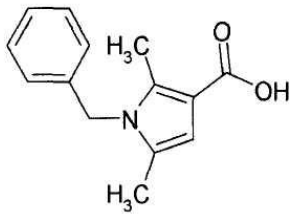
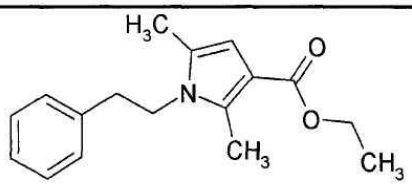
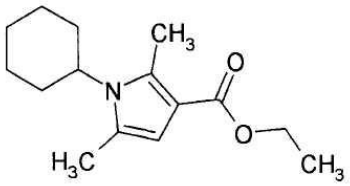
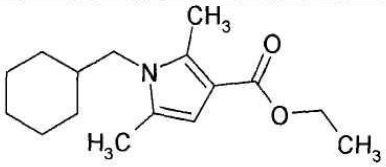
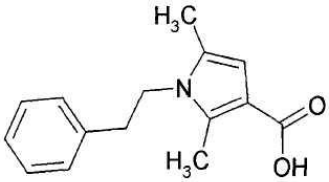
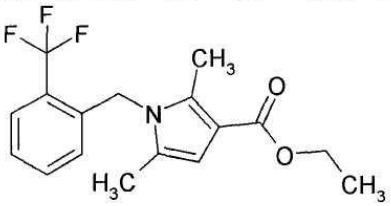
[Таблиця 16]

63		
64		
65		
66		
67		
68		

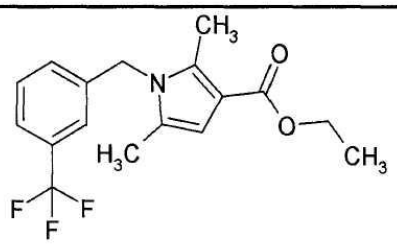
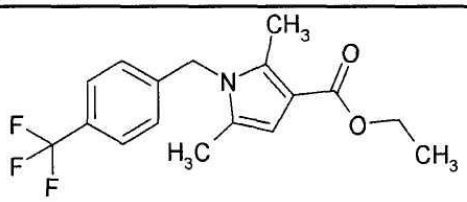
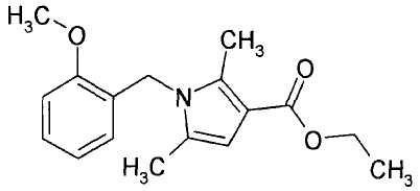
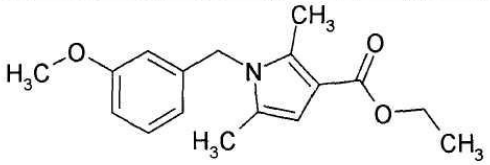
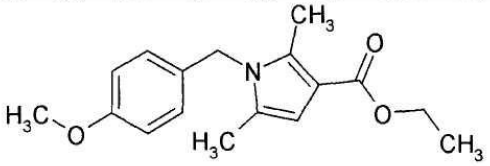
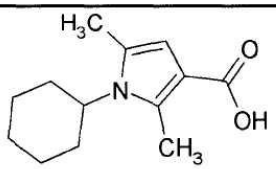
[Таблиця 17]

69		
70		
71		
72		
73		
74		

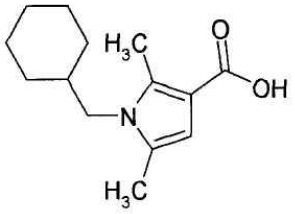
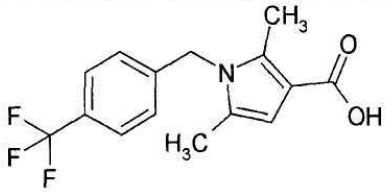
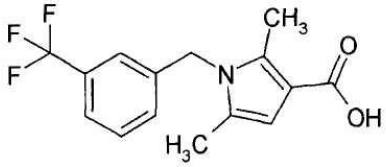
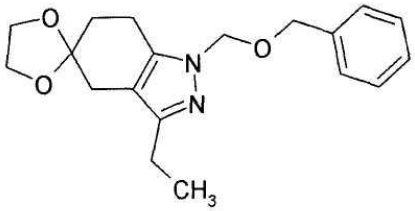
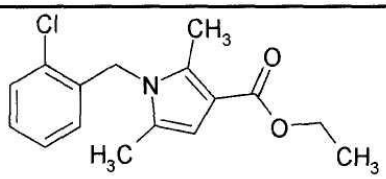
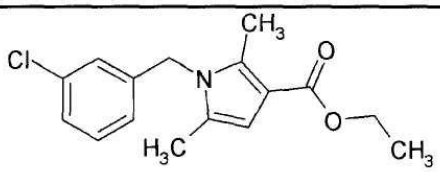
[Таблиця 18]

75		
76		
77		
78		
79		
80		

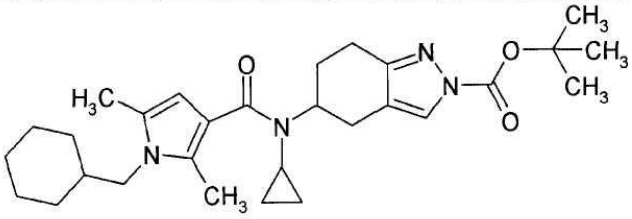
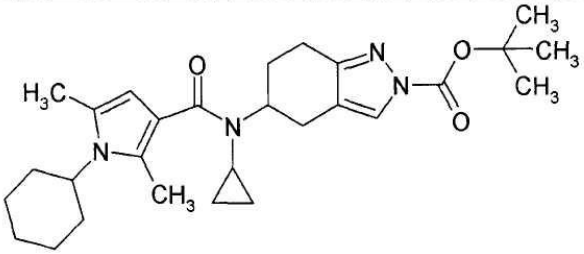
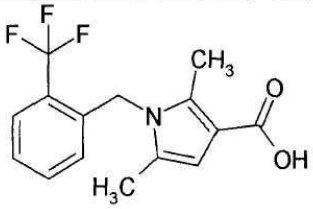
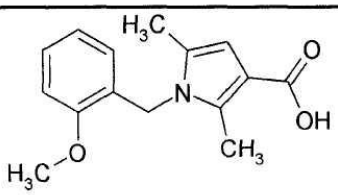
[Таблиця 19]

81		
82		
83		
84		
85		
86		

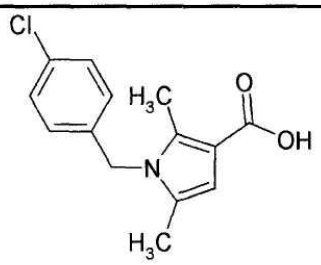
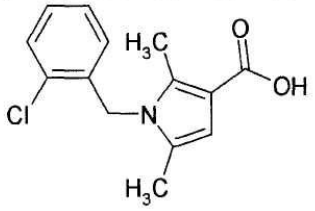
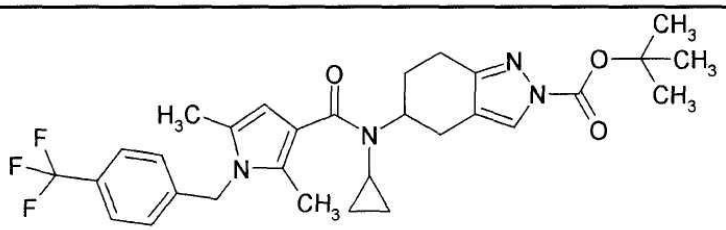
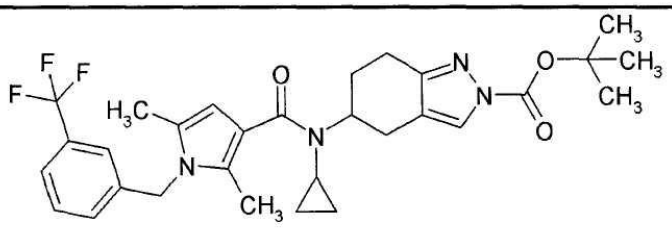
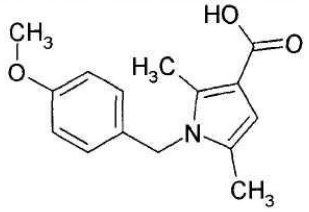
[Таблиця 20]

87		
88		
89		
90		
91		
92		

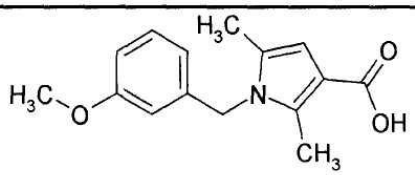
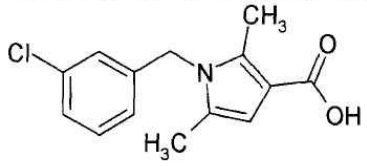
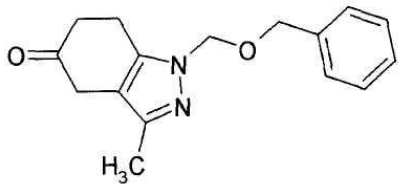
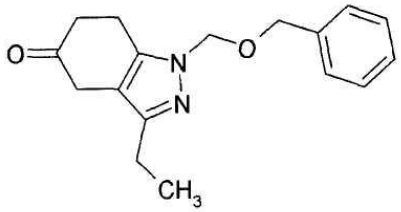
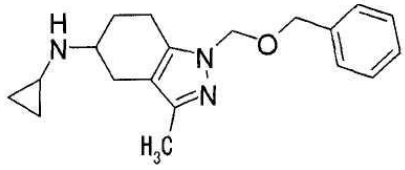
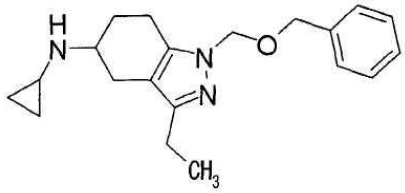
[Таблиця 21]

93		
94		
95		
96		
97		

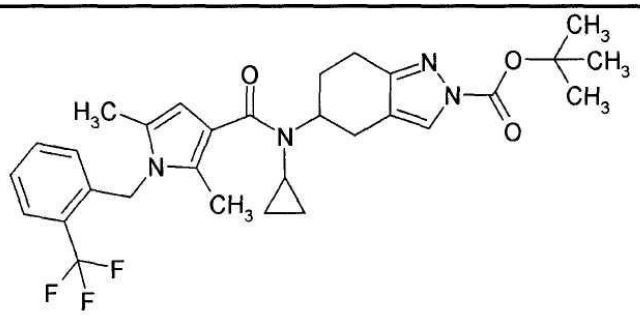
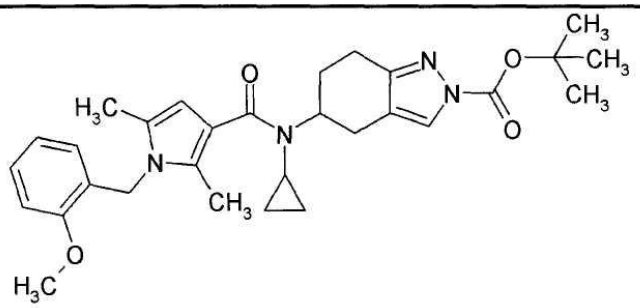
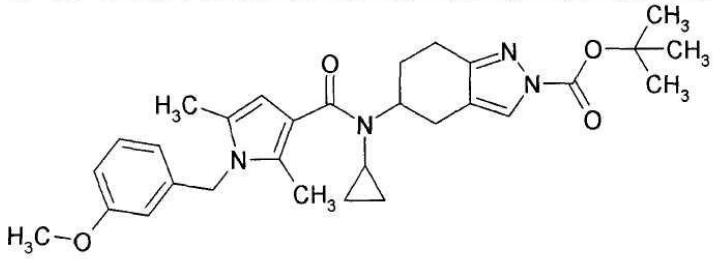
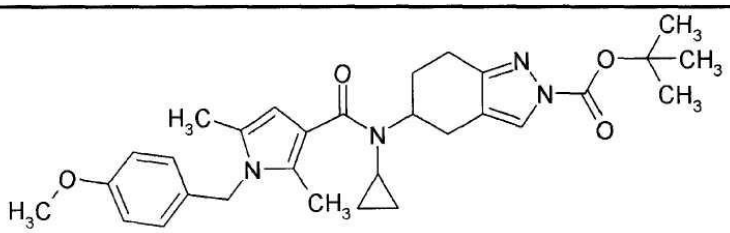
[Таблиця 22]

98		
99		
100		
101		
102		

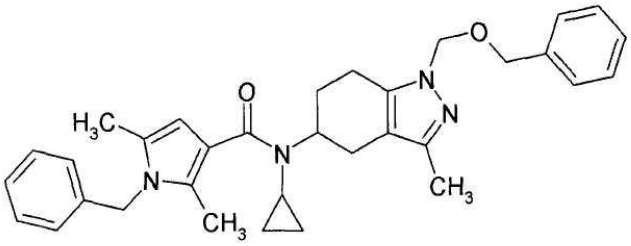
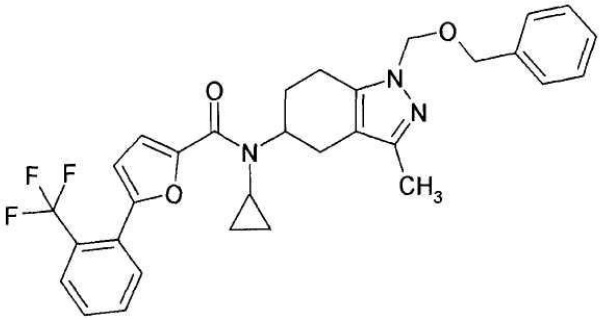
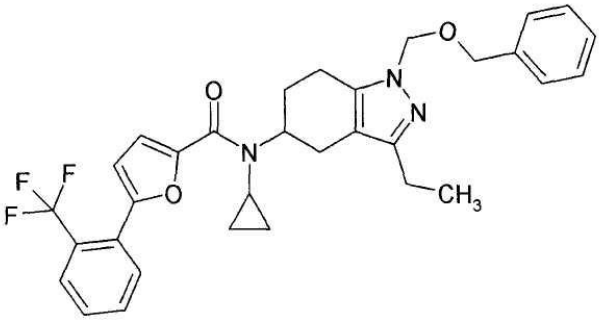
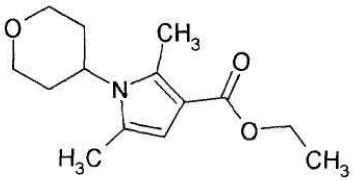
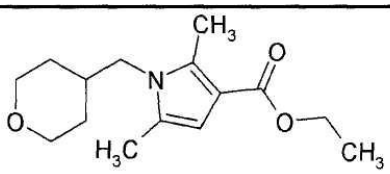
[Таблиця 23]

103		
104		
105		
106		
107		
108		

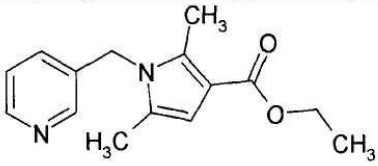
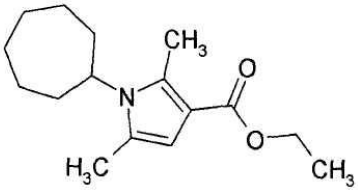
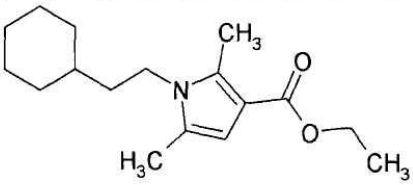
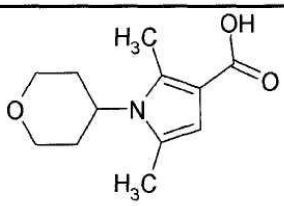
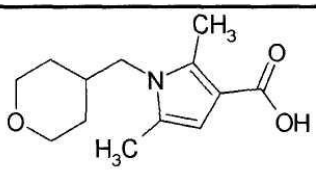
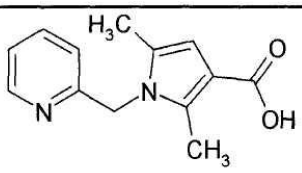
[Таблиця 24]

109		
110		
111		
112		

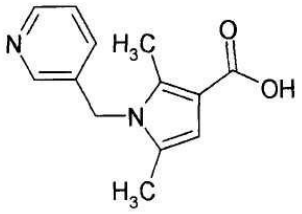
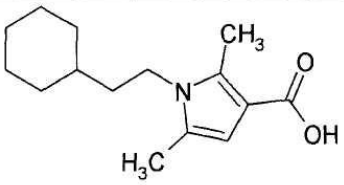
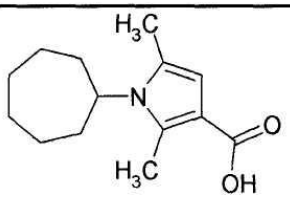
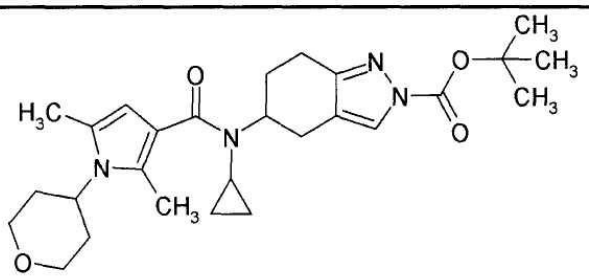
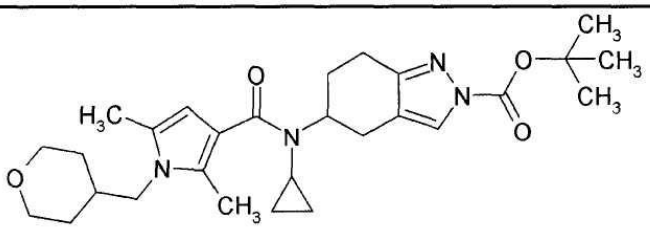
[Таблиця 25]

113		
114		
115		
116		
117		

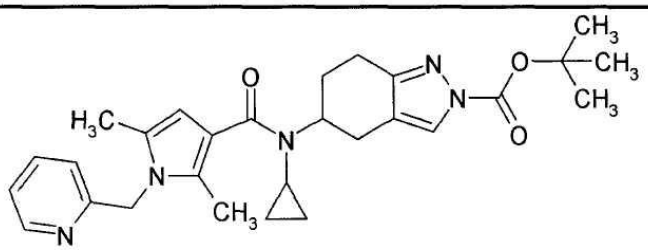
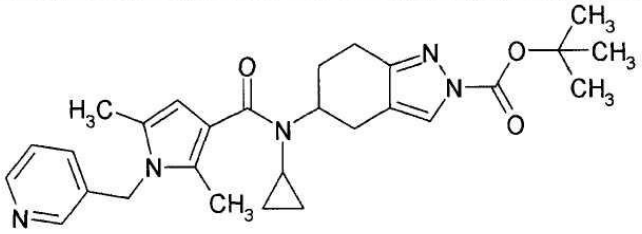
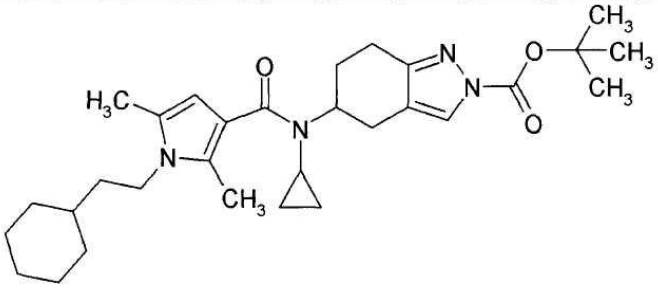
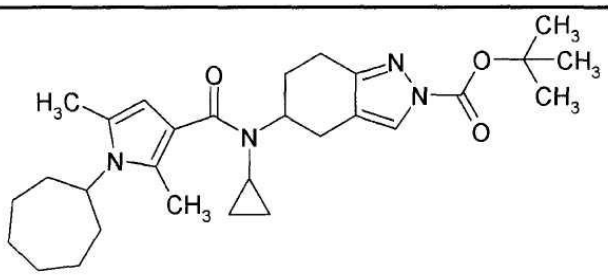
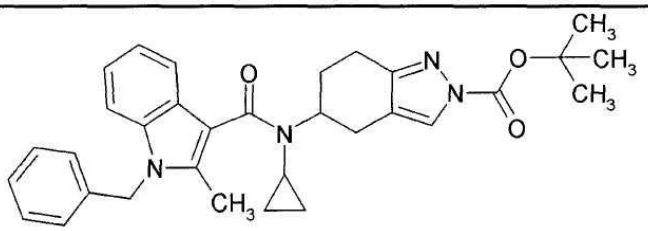
[Таблиця 26]

118		
119		
120		
121		
122		
123		
124		

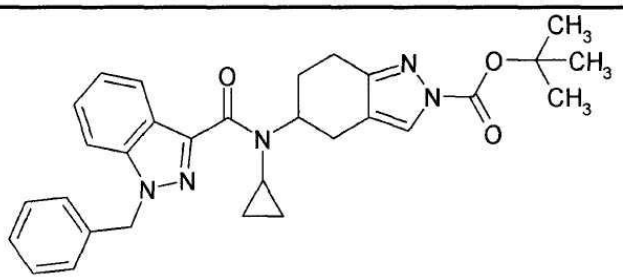
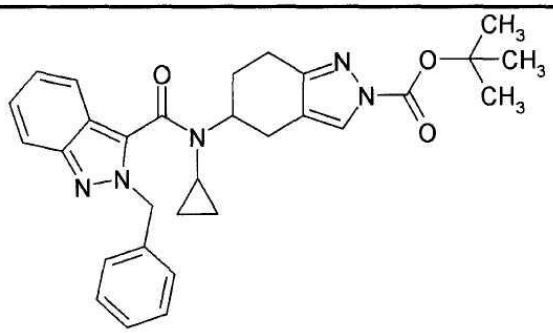
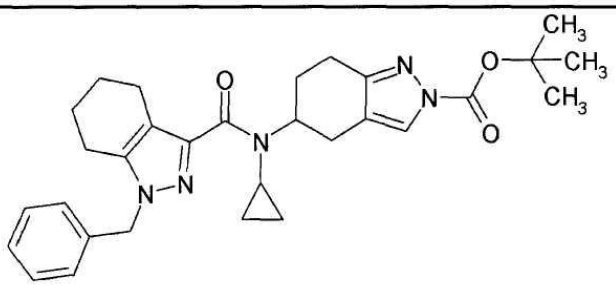
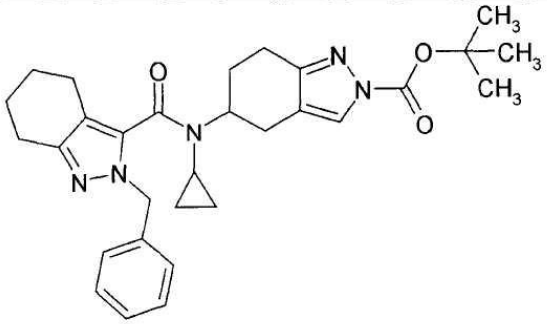
[Таблиця 27]

125		
126		
127		
128		
129		

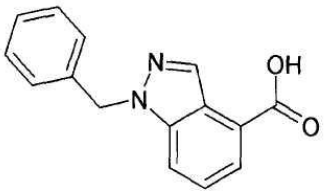
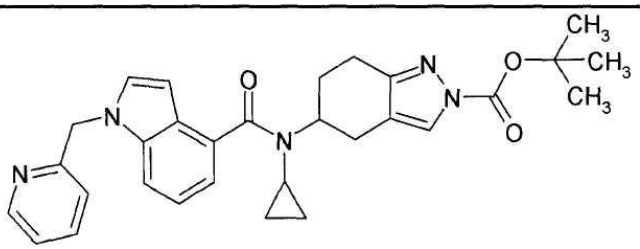
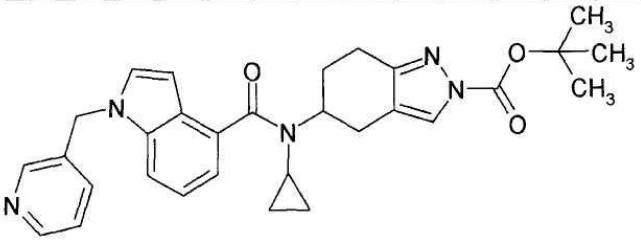
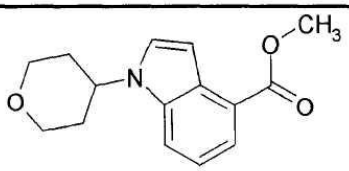
[Таблиця 28]

130		
131		
132		
133		
134		

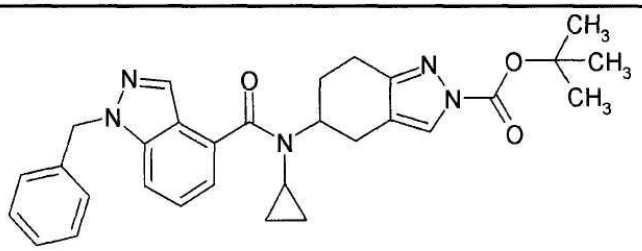
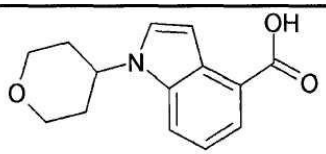
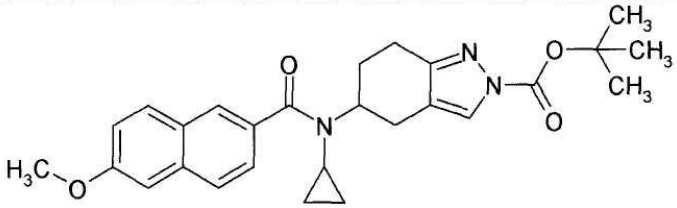
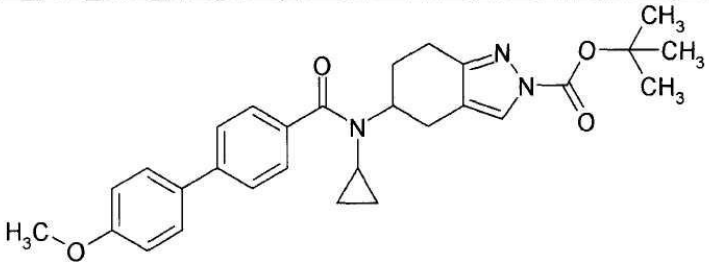
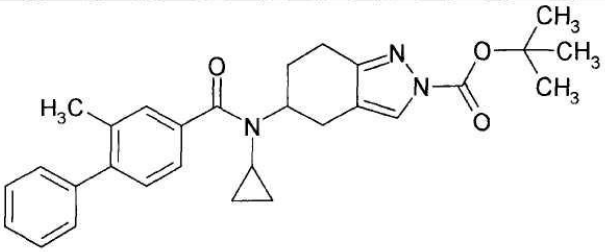
[Таблиця 29]

135		
136		
137		
138		

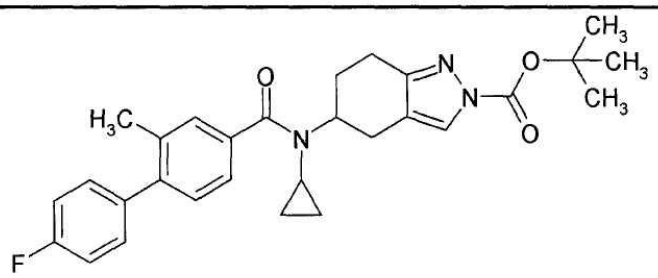
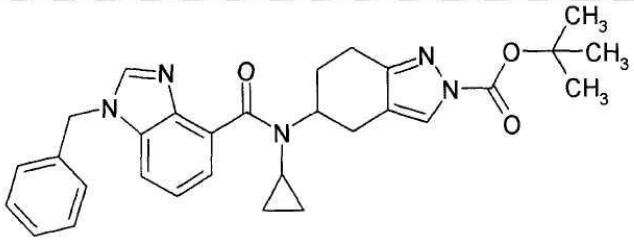
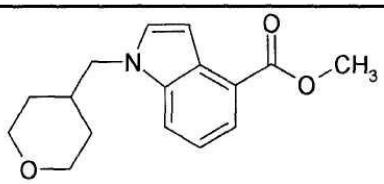
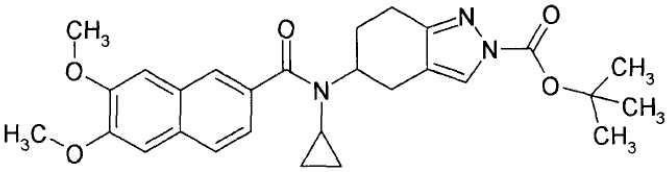
[Таблиця 30]

139		
140		
141		
142		
143		

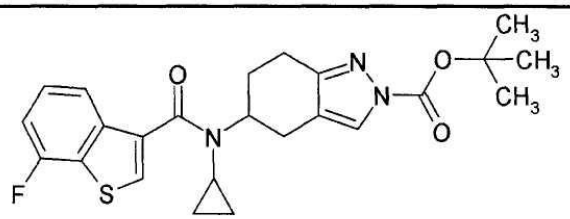
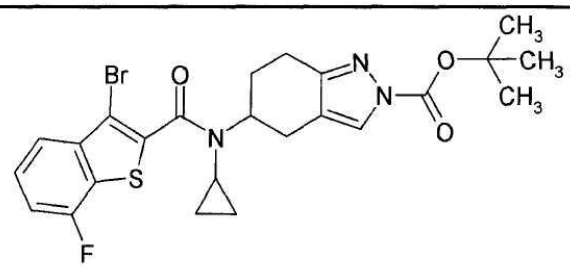
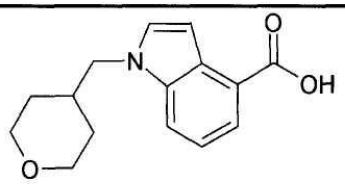
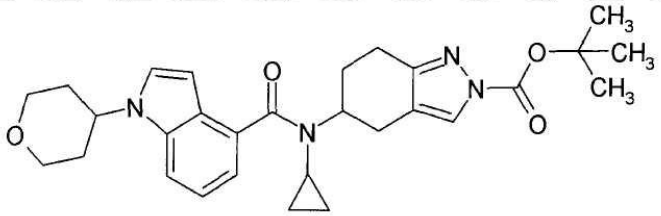
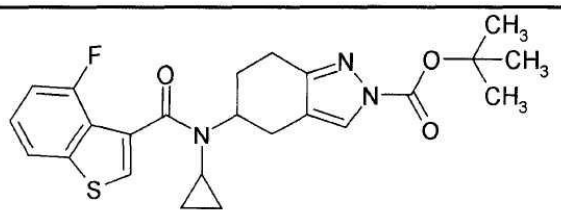
[Таблиця 31]

144		
145		
146		
147		
148		

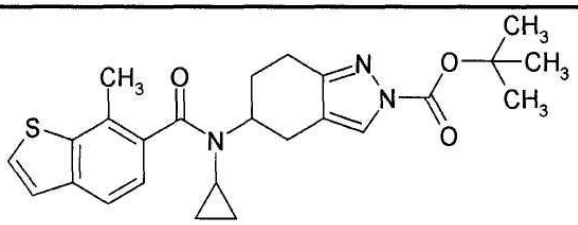
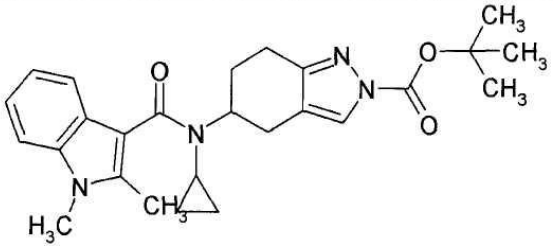
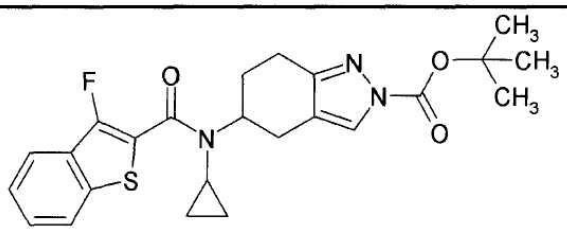
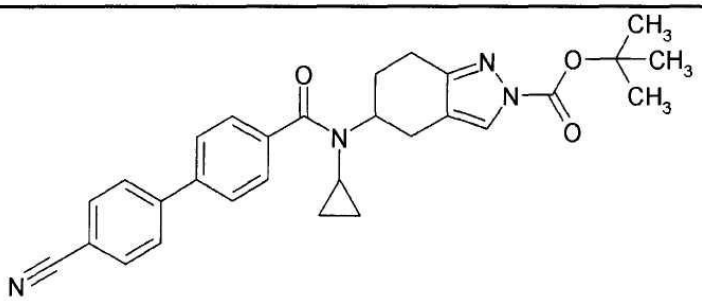
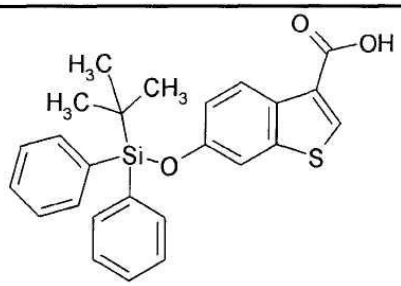
[Таблиця 32]

149		
150		
151		
152		
153		

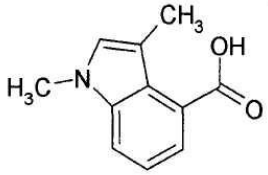
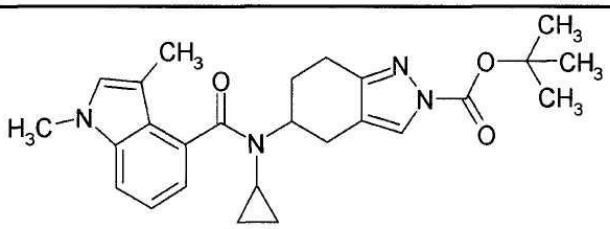
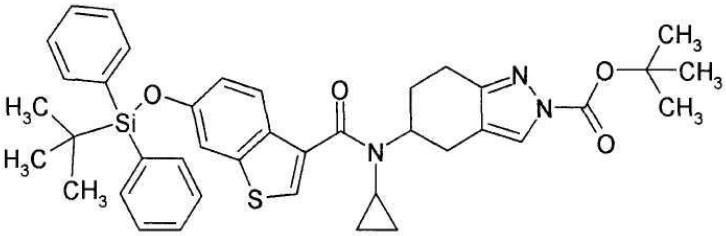
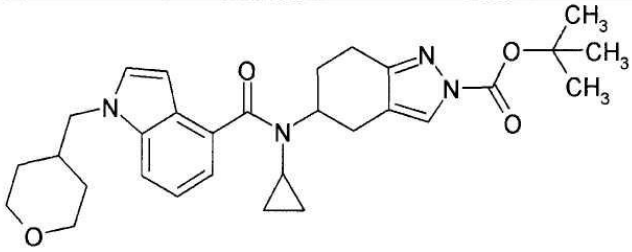
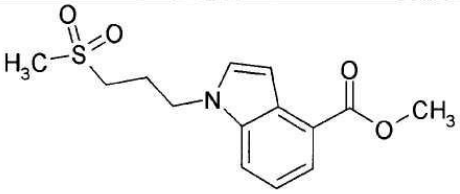
[Таблиця 33]

154		
155		
156		
157		
158		

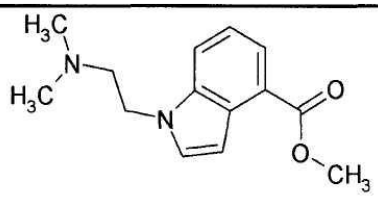
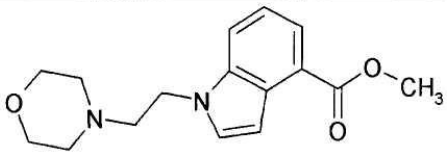
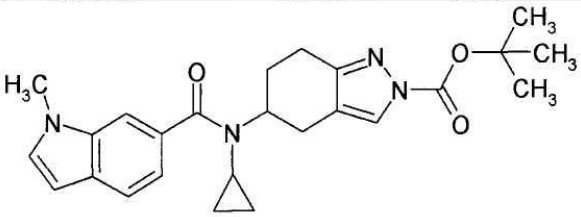
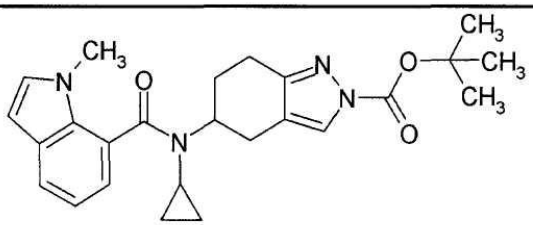
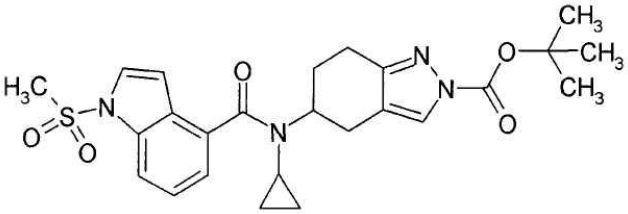
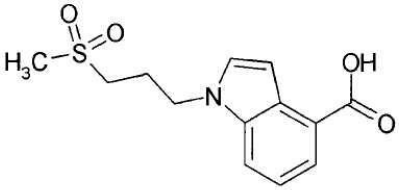
[Таблиця 34]

159		
160		
161		
162		
163		

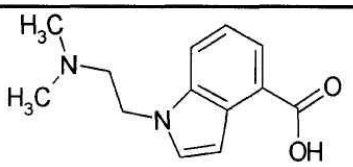
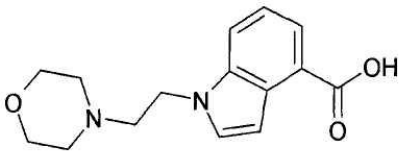
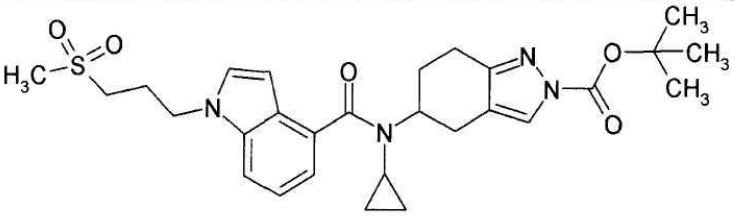
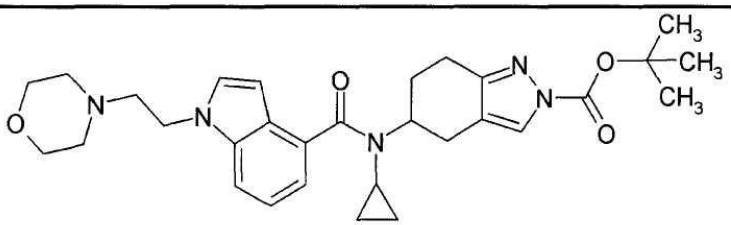
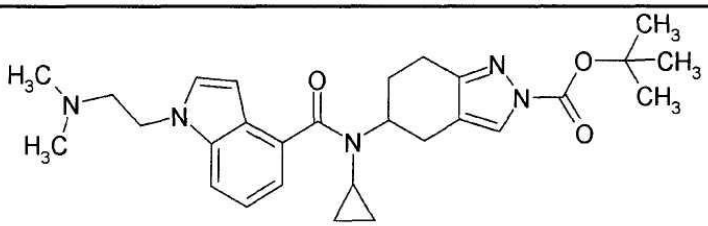
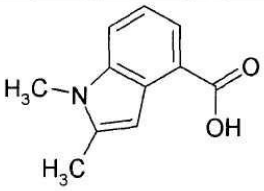
[Таблиця 35]

164		
165		
166		
167		
168		

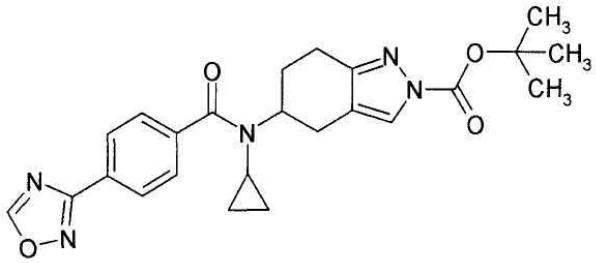
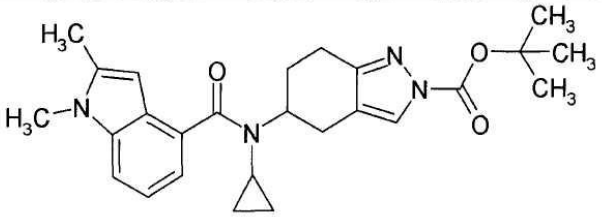
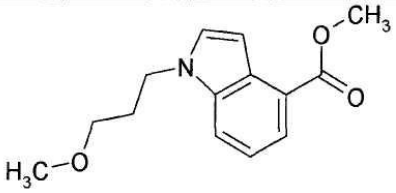
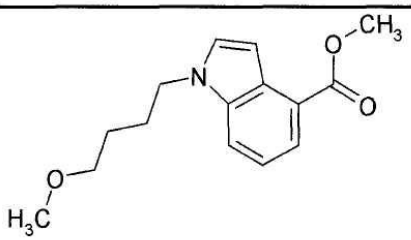
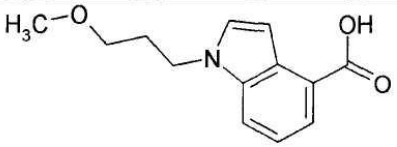
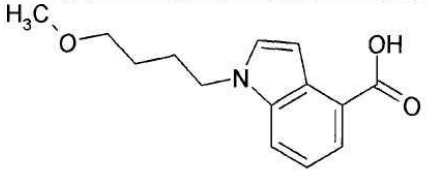
[Таблиця 36]

169		
170		
171		
172		
173		
174		

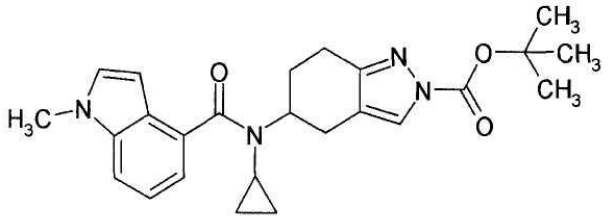
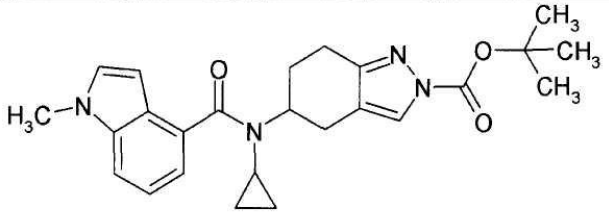
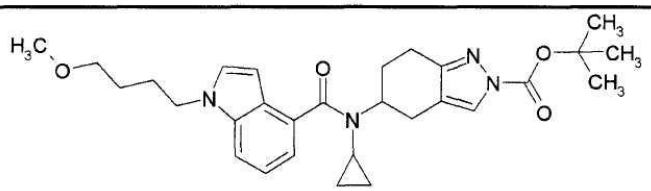
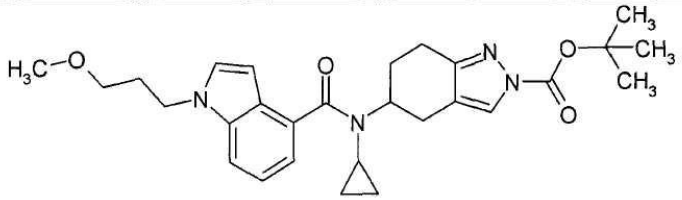
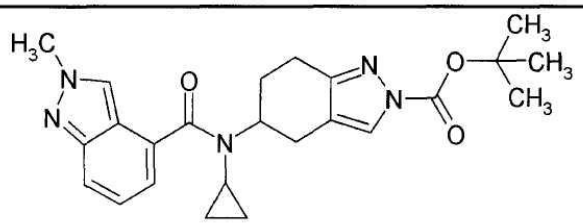
[Таблиця 37]

175		
176		
177		
178		
179		
180		

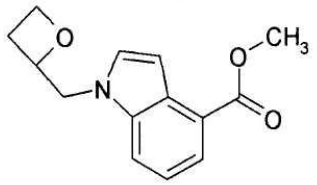
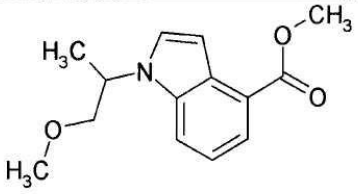
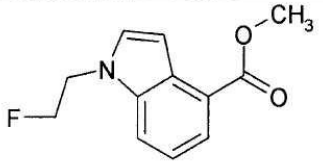
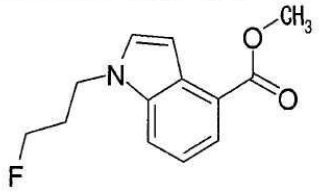
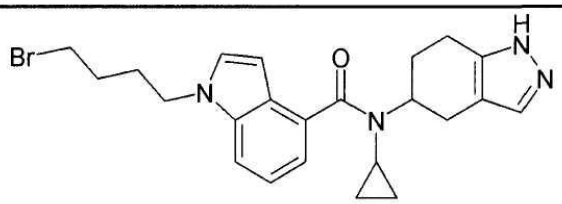
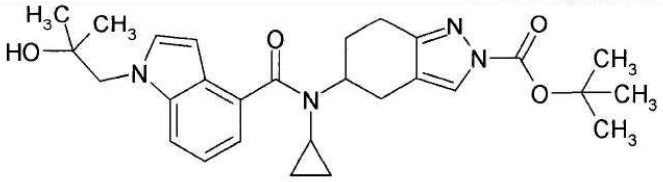
[Таблиця 38]

181		
182		
183		
184		
185		
186		

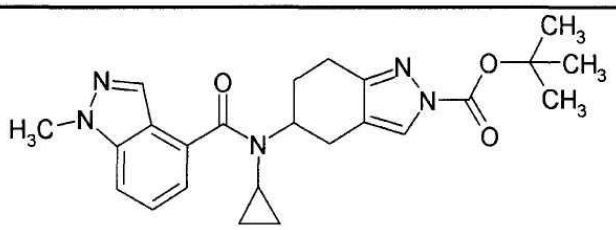
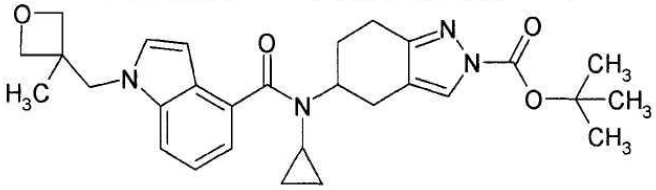
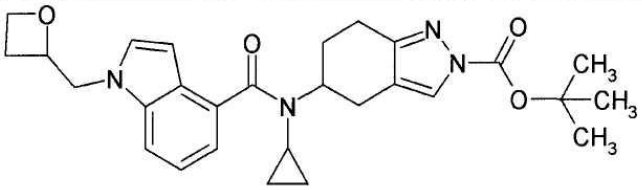
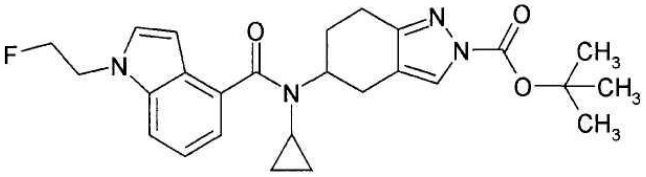
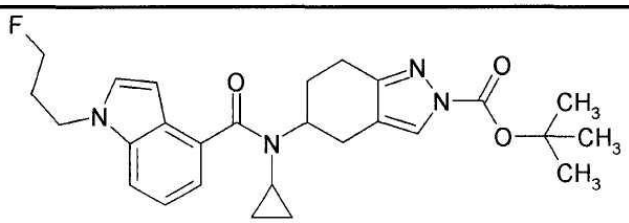
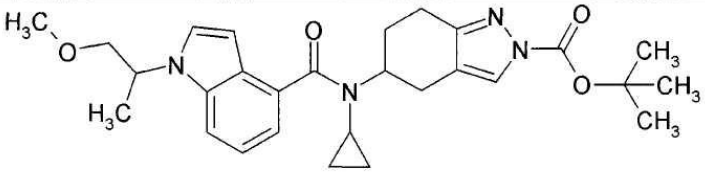
[Таблиця 39]

187		Хиральний
188		Хиральний
189		
190		
191		

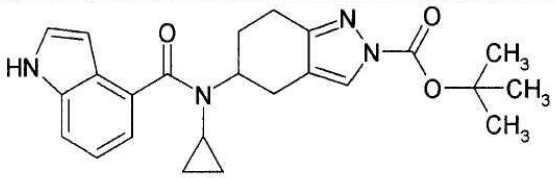
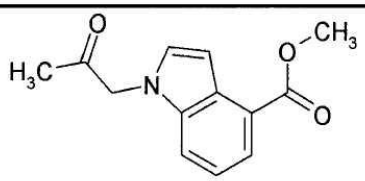
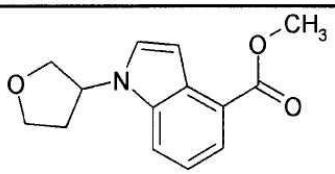
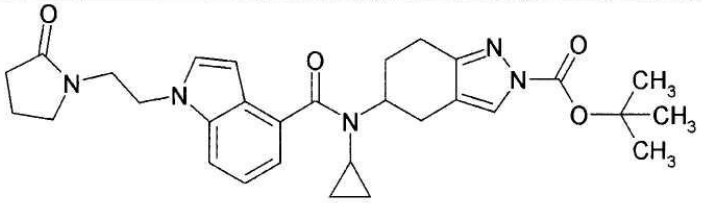
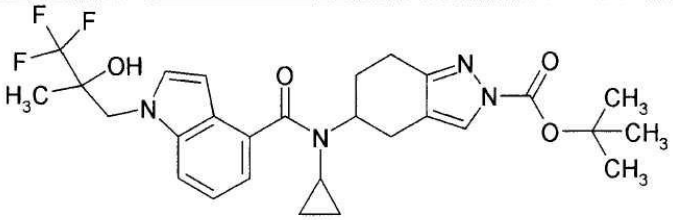
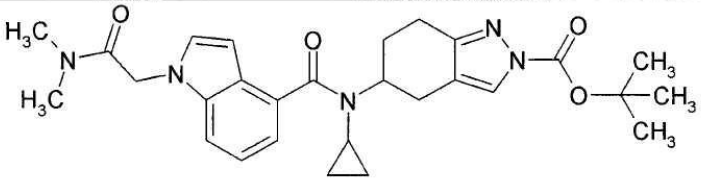
[Таблиця 40]

192		
193		
194		
195		
196		
197		

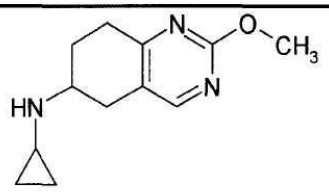
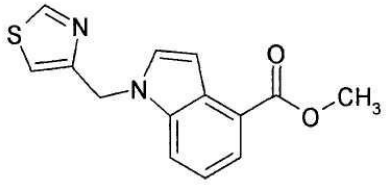
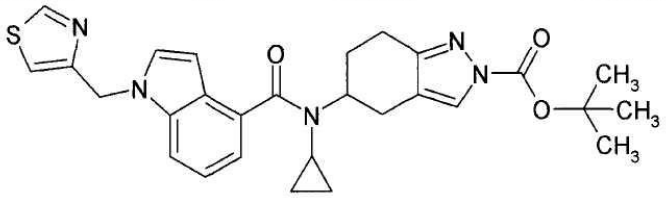
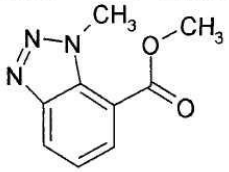
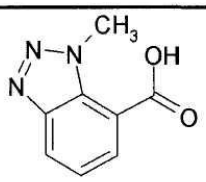
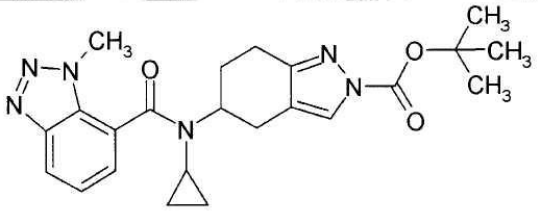
[Таблиця 41]

198		
199		
200		
201		
202		
203		

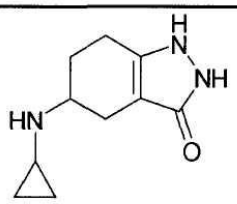
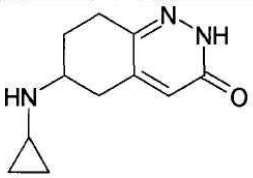
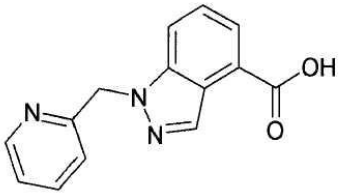
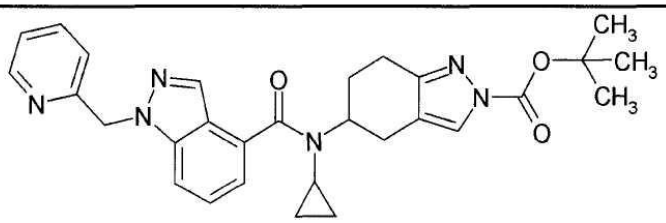
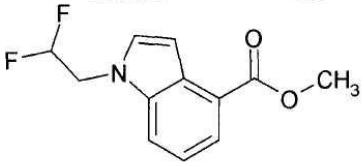
[Таблиця 42]

204		
205		
206		
207		
208		
209		

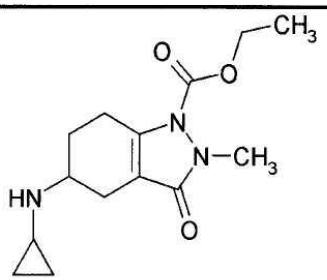
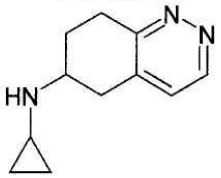
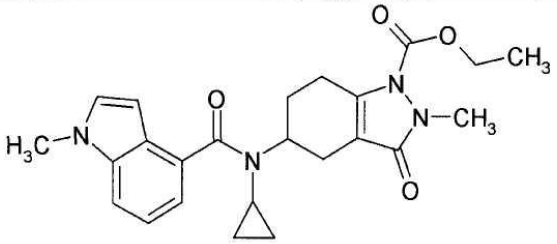
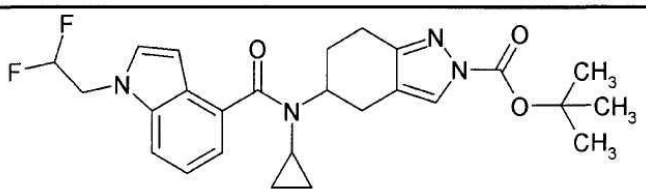
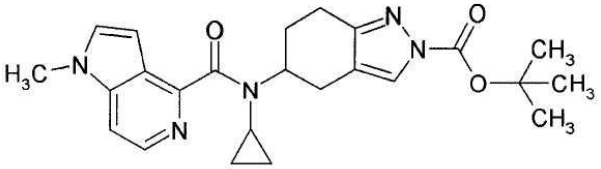
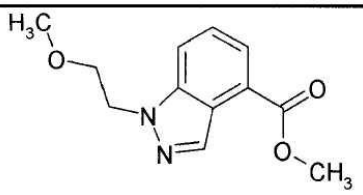
[Таблиця 43]

210		
211		
212		
213		
214		
215		

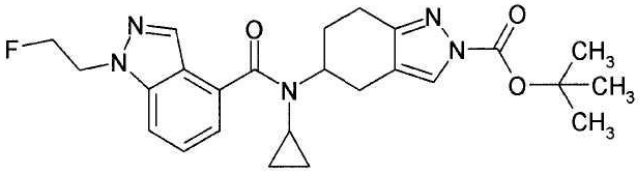
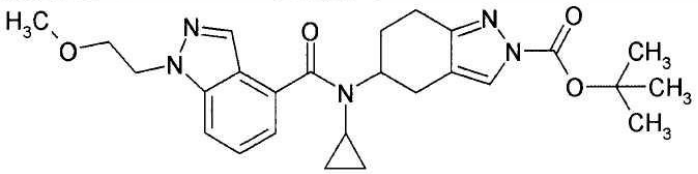
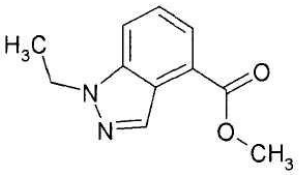
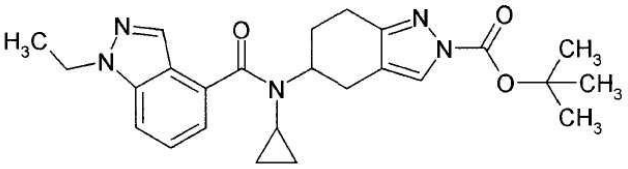
[Таблиця 44]

216		
217		
218		
219		
220		
221		

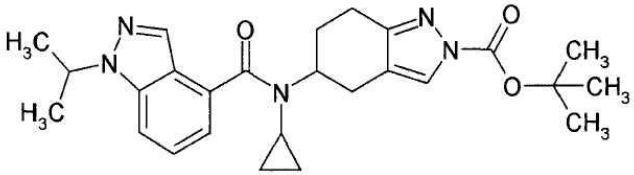
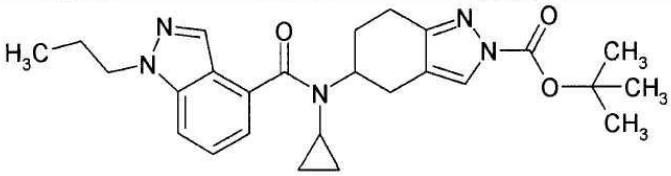
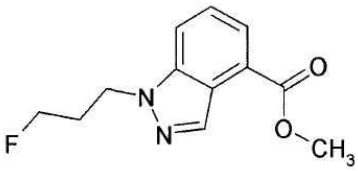
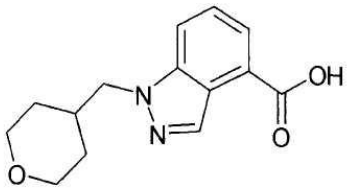
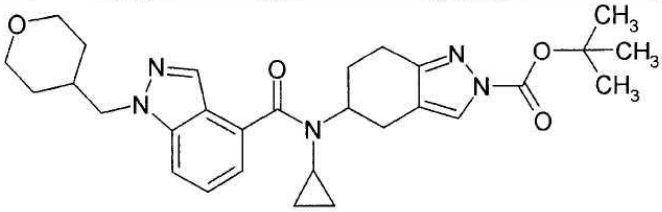
[Таблиця 45]

222		
223		Sal: HCl
224		
225		
226		
227		

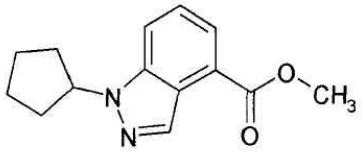
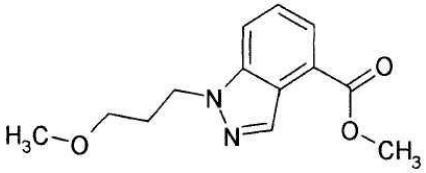
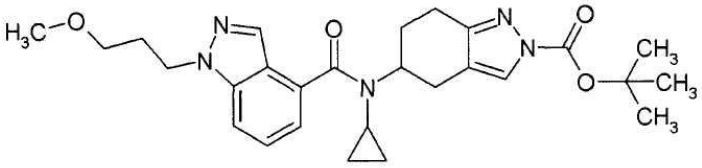
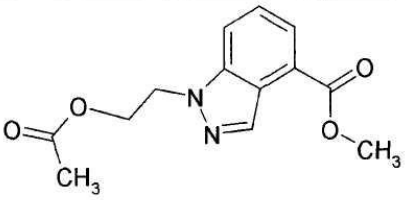
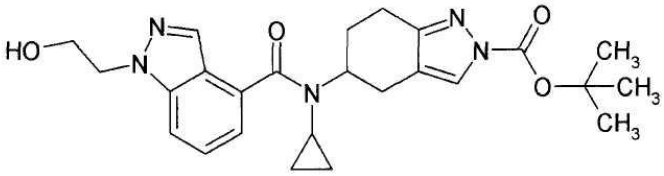
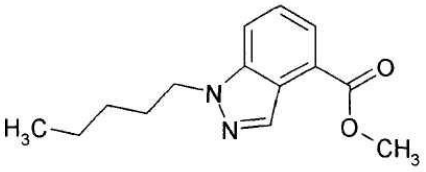
[Таблиця 46]

228		
229		
230		
231		
232		
233		

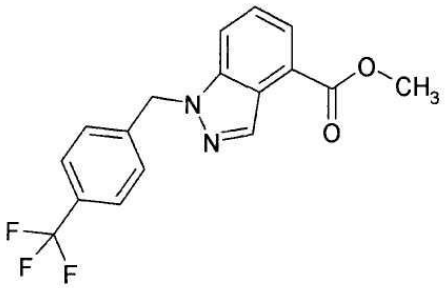
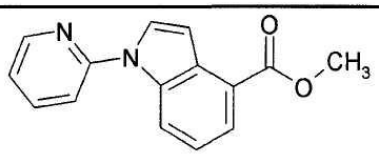
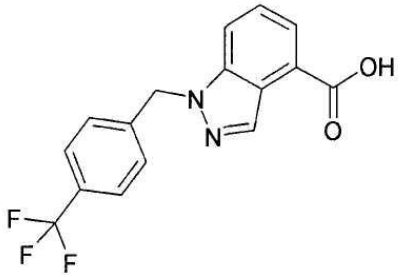
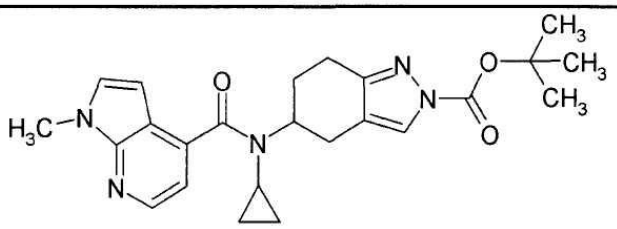
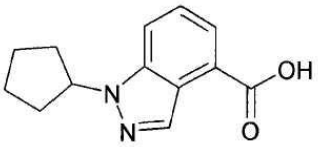
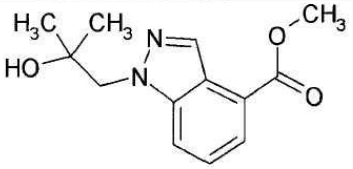
[Таблиця 47]

234		
235		
236		
237		
238		
239		

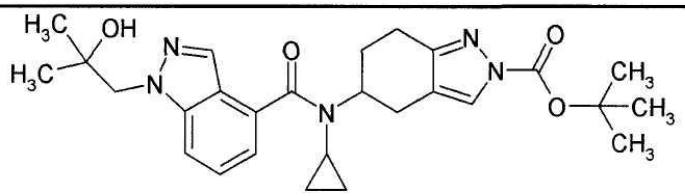
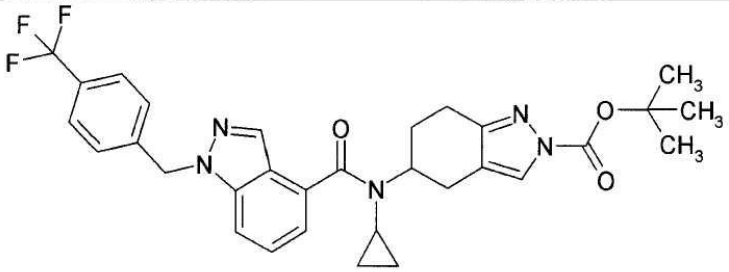
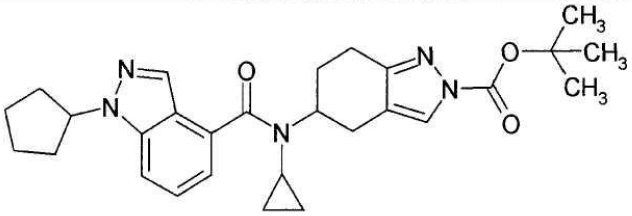
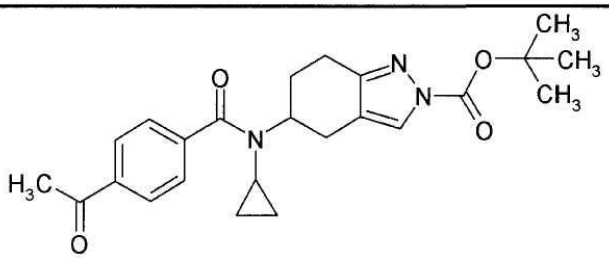
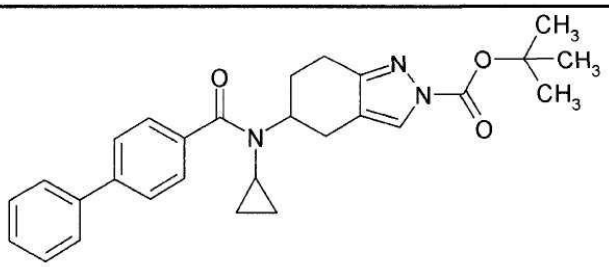
[Таблиця 48]

240		
241		
242		
243		
244		
245		

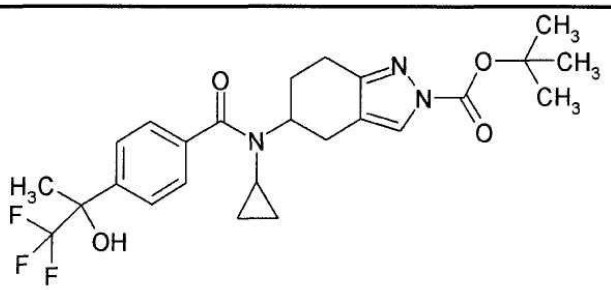
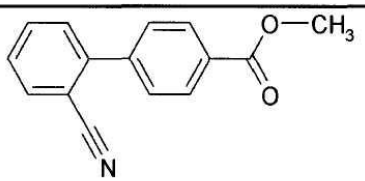
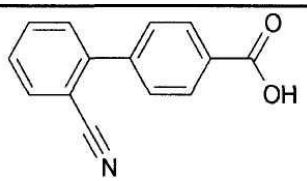
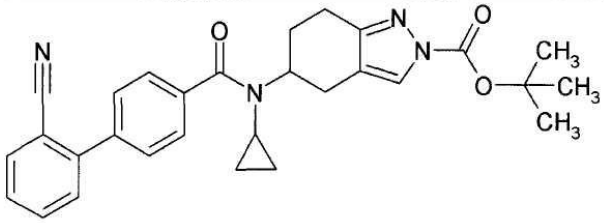
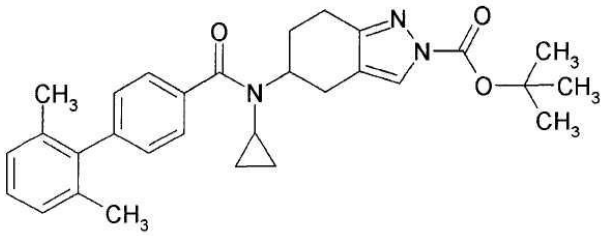
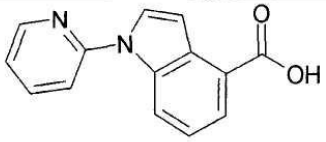
[Таблиця 49]

246		
247		
248		
249		
250		
251		

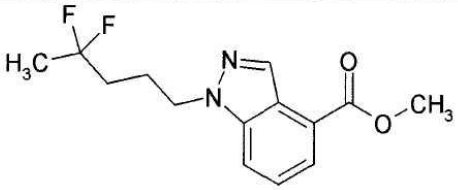
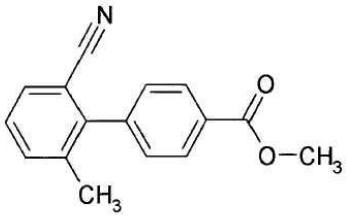
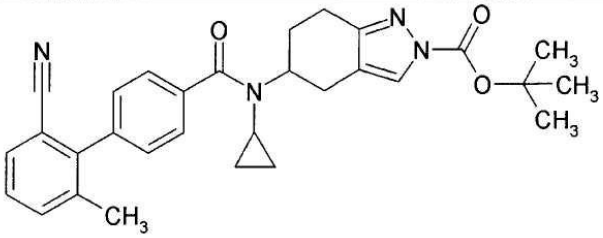
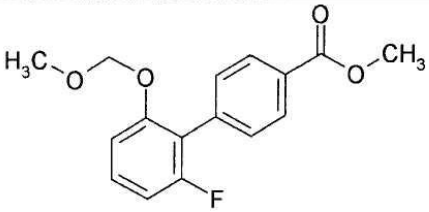
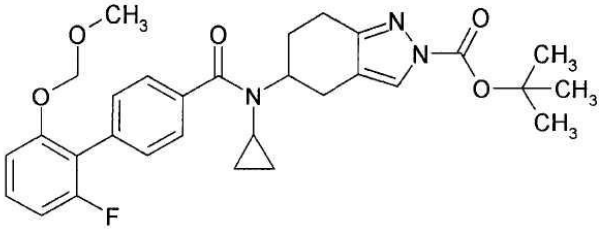
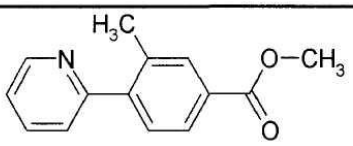
[Таблиця 50]

252		
253		
254		
255		
256		

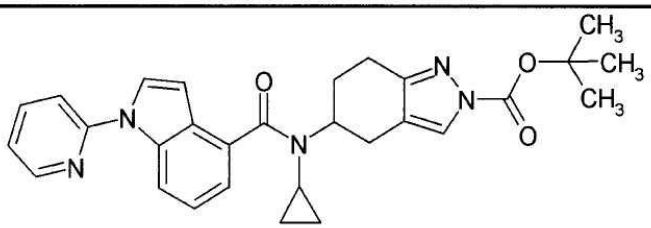
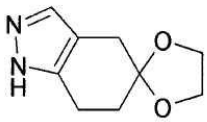
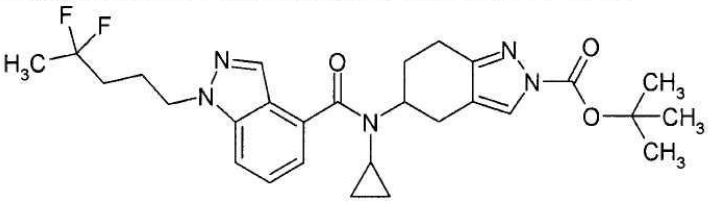
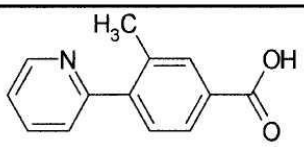
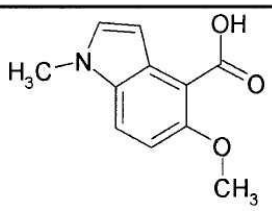
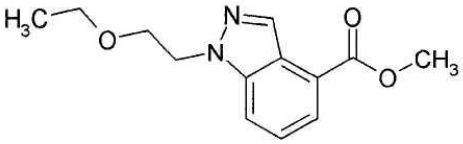
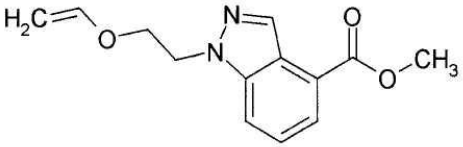
[Таблиця 51]

257		
258		
259		
260		
261		
262		

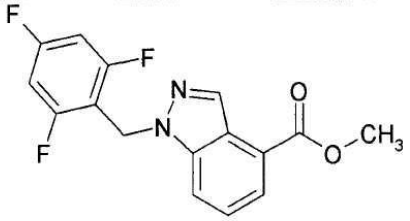
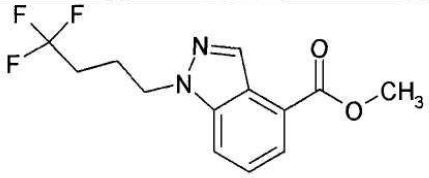
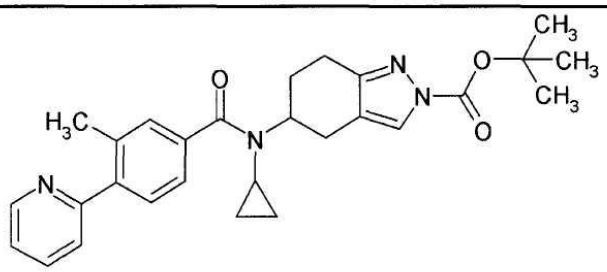
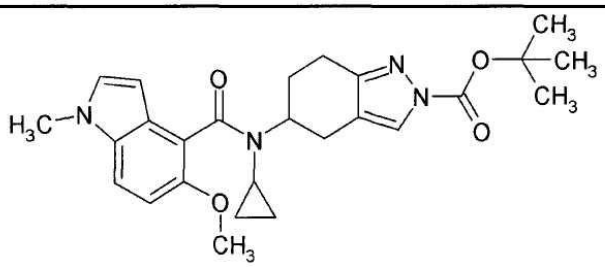
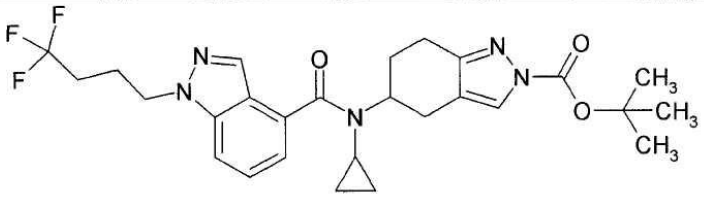
[Таблиця 52]

263		
264		
265		
266		
267		
268		

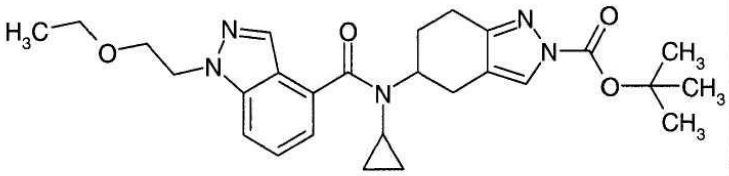
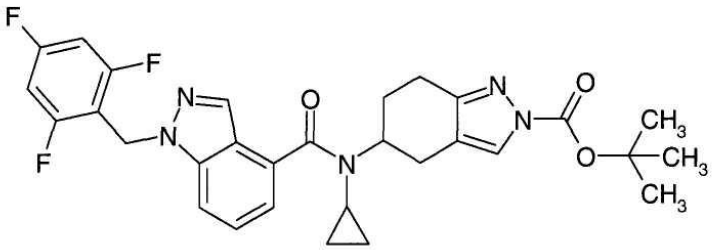
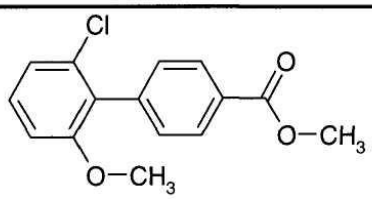
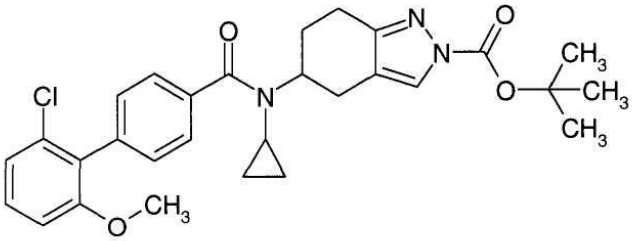
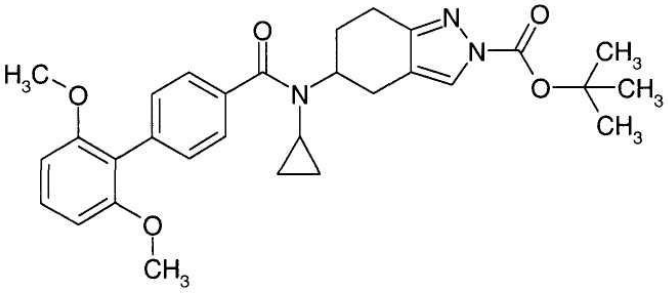
[Таблиця 53]

269		
270		
271		
272		
273		
274		
275		

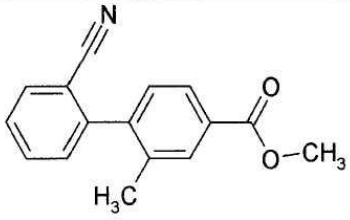
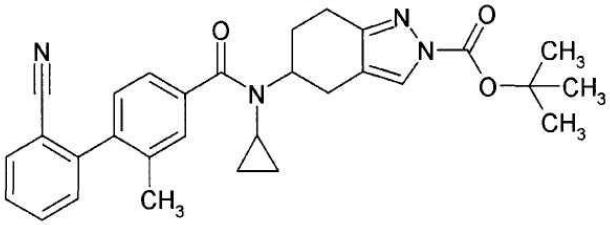
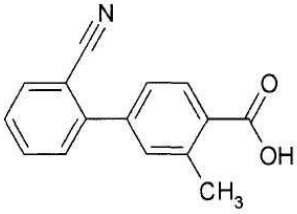
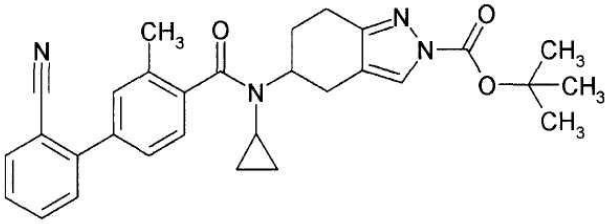
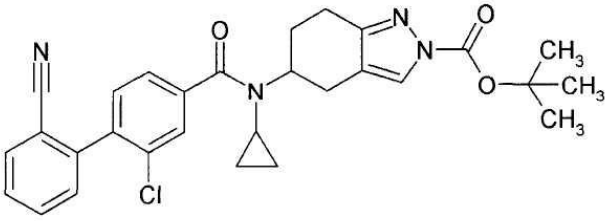
[Таблиця 54]

276		
277		
278		
279		
280		

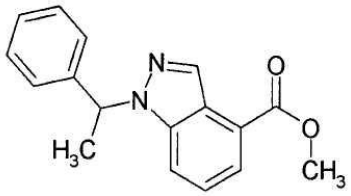
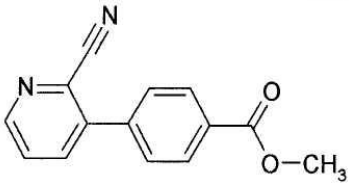
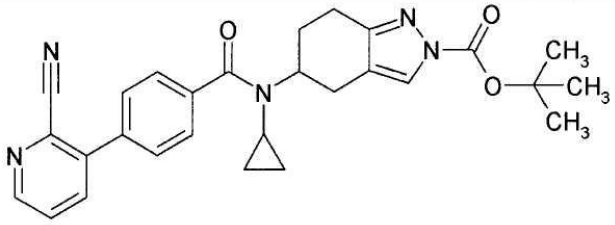
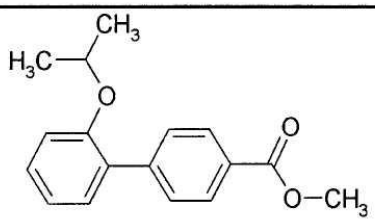
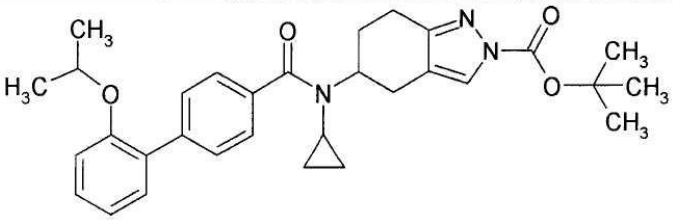
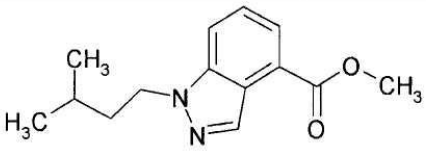
[Таблиця 54]

281		
282		
283		
284		
285		

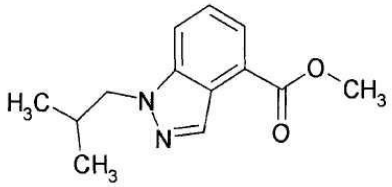
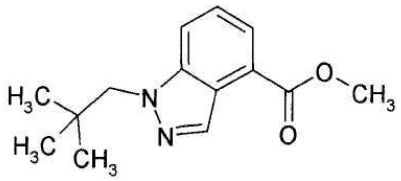
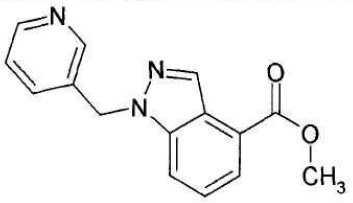
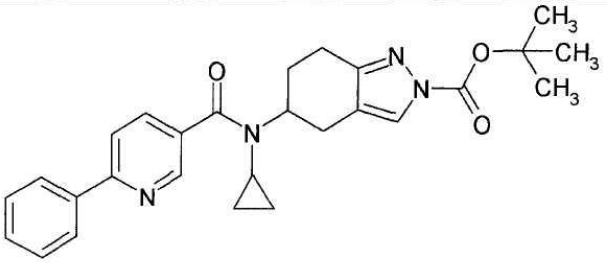
[Таблиця 55]

286		
287		
288		
289		
290		

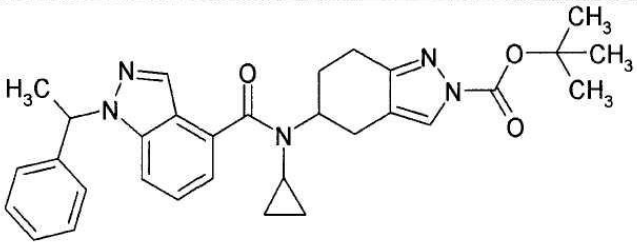
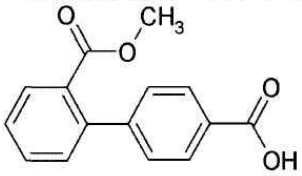
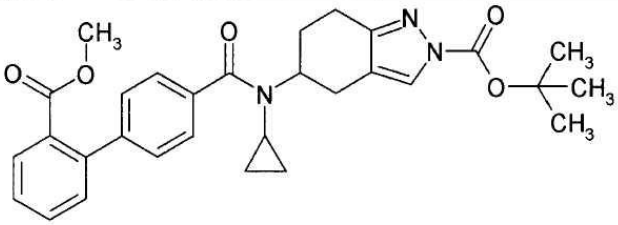
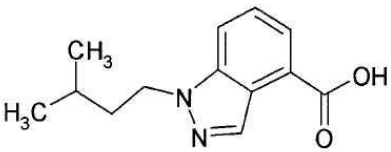
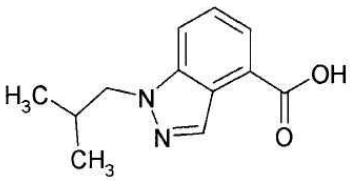
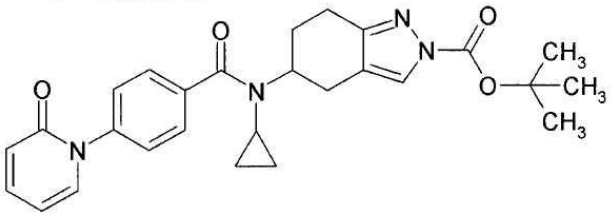
[Таблиця 56]

291		
292		
293		
294		
295		
296		

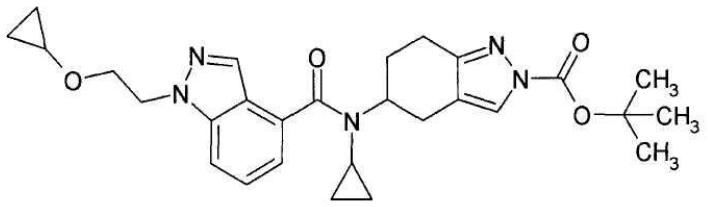
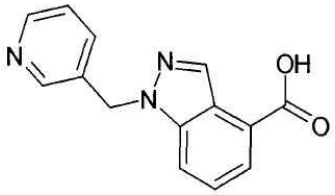
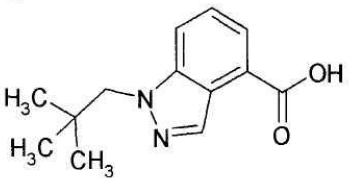
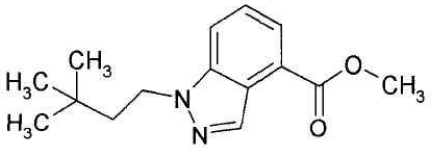
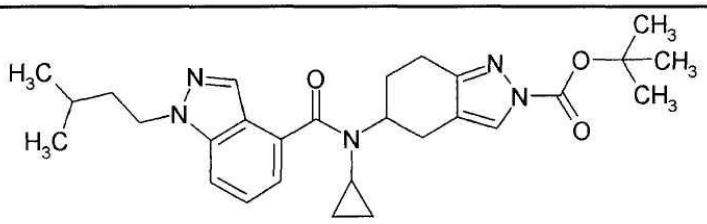
[Таблиця 57]

297		
298		
299		
300		
301		

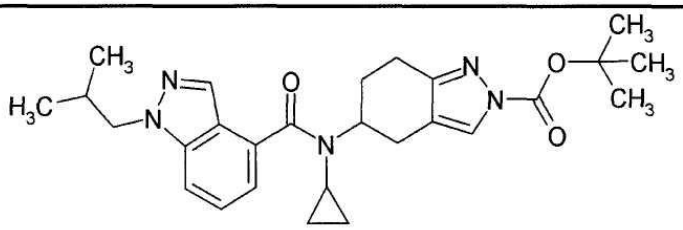
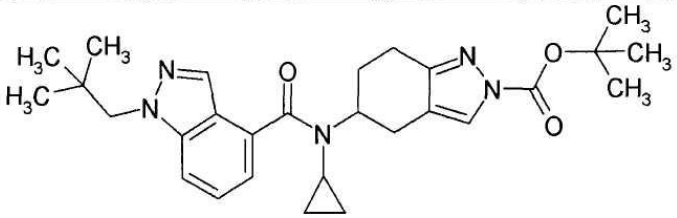
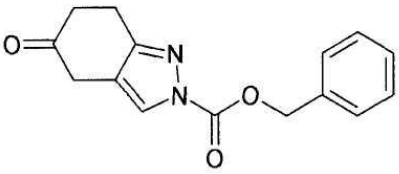
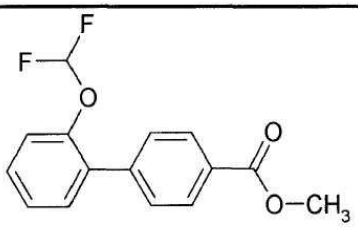
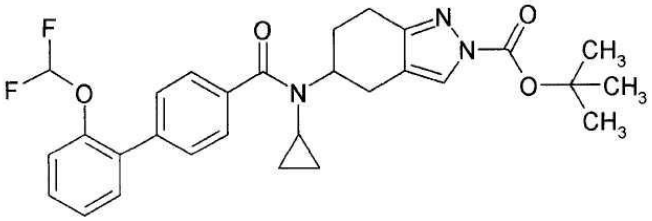
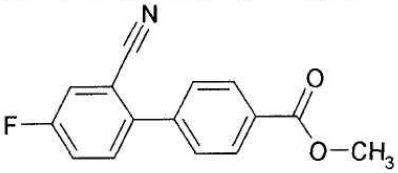
[Таблиця 58]

302		
303		
304		
305		
306		
307		

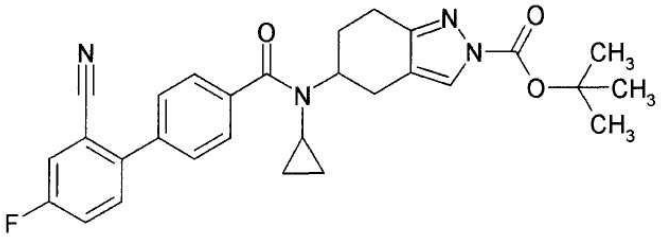
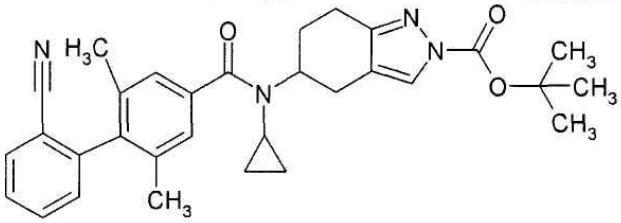
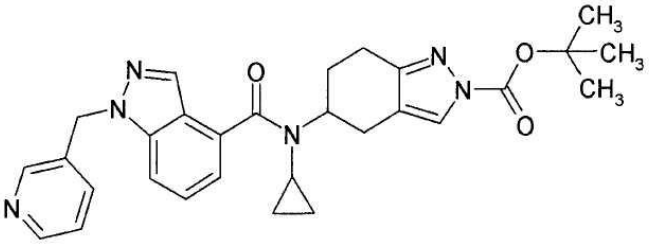
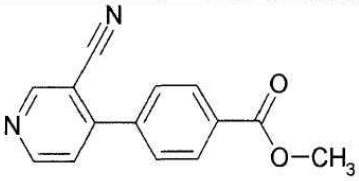
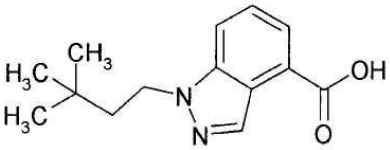
[Таблиця 60]

308		
309		
310		
311		
312		
313		

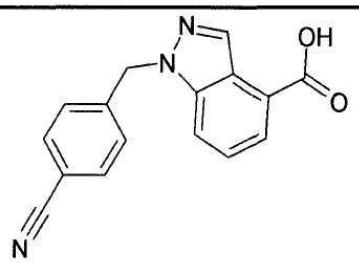
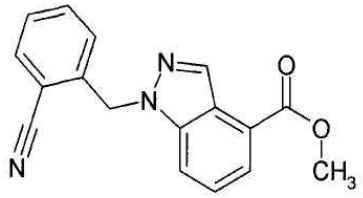
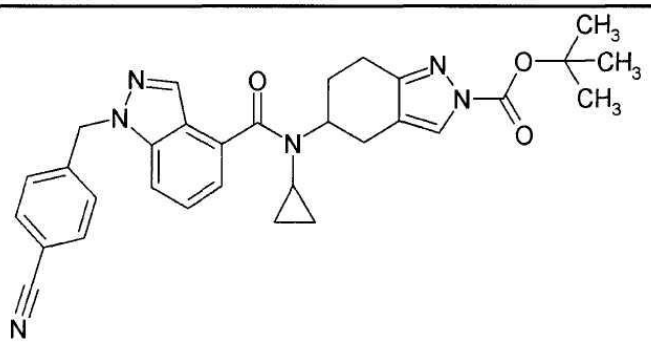
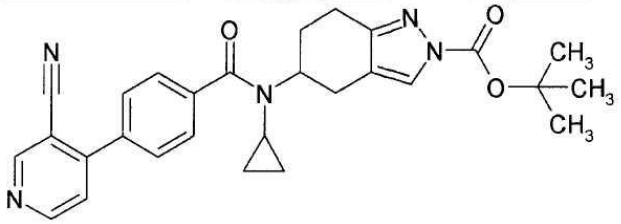
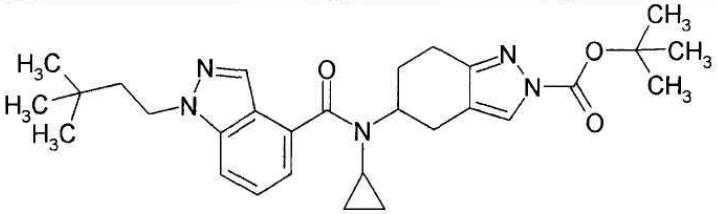
[Таблиця 61]

314		
315		
316		
317		
318		
319		

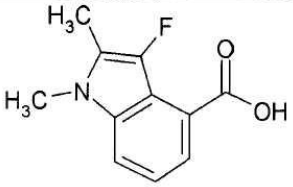
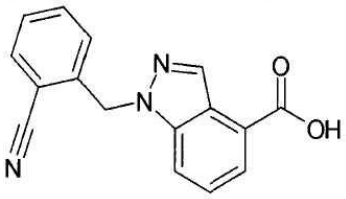
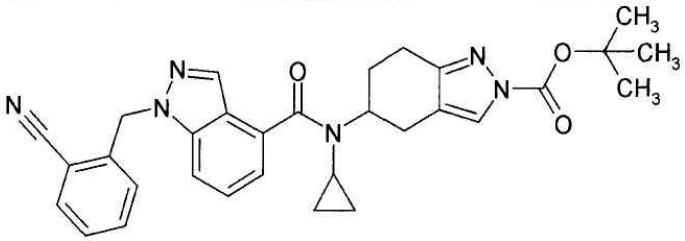
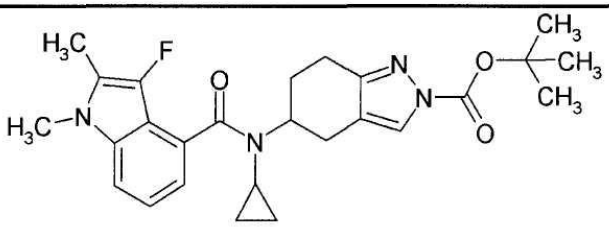
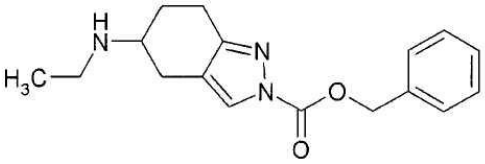
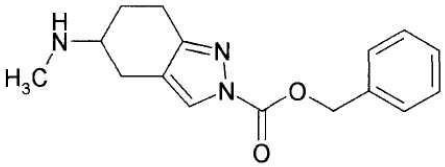
[Таблиця 62]

320		
321		
322		
323		
324		
325		

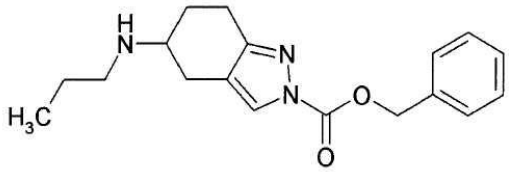
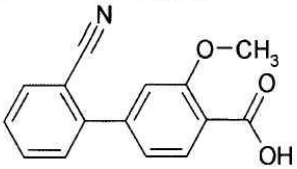
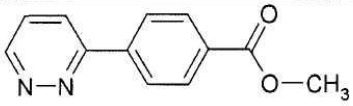
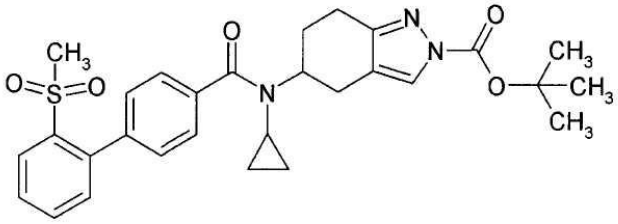
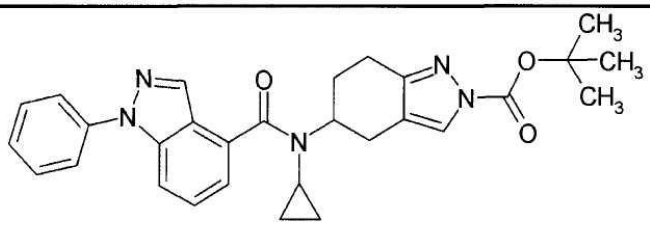
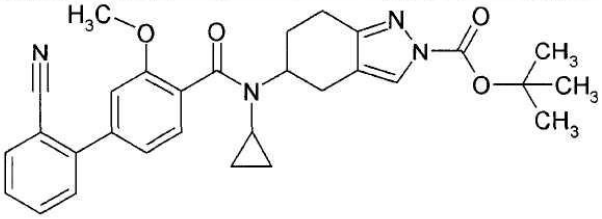
[Таблиця 63]

326		
327		
328		
329		
330		

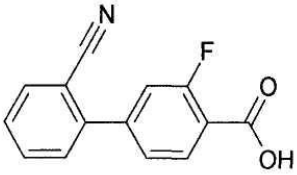
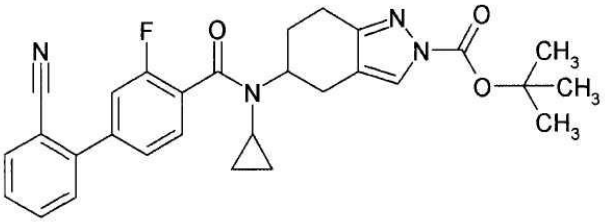
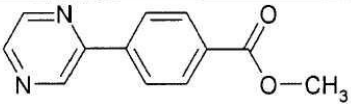
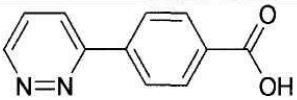
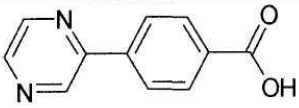
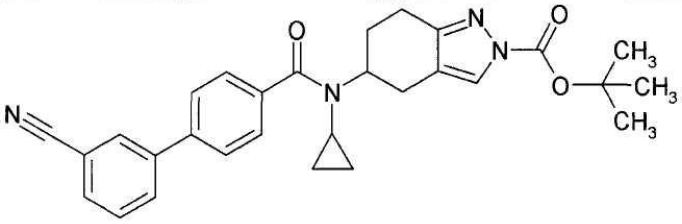
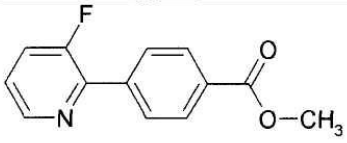
[Таблиця 64]

331		
332		
333		
334		
335		Sal: HCl
336		Sal: HCl

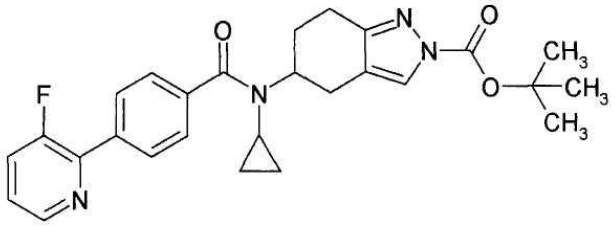
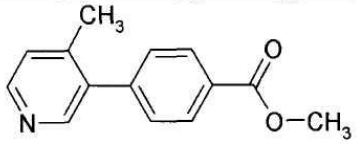
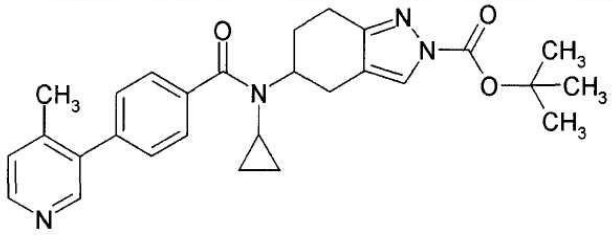
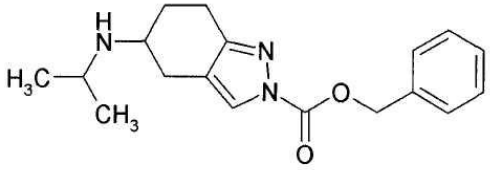
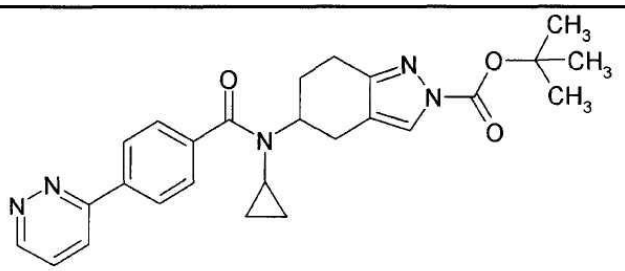
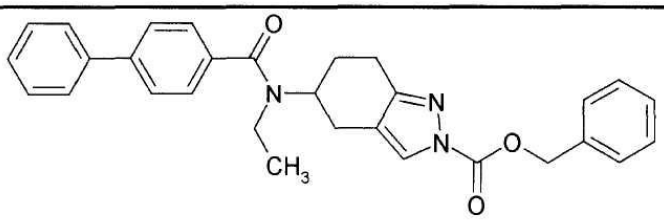
[Таблиця 65]

337		Sal: HCl
338		
339		
340		
341		
342		

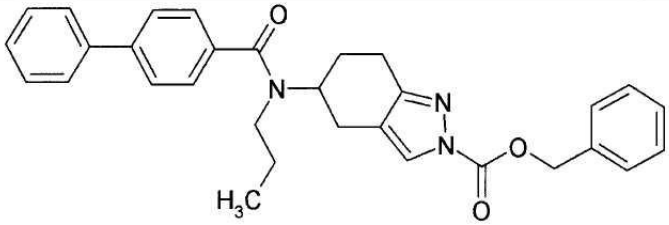
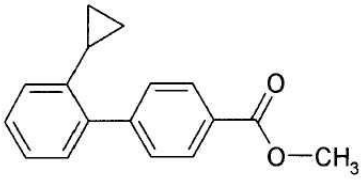
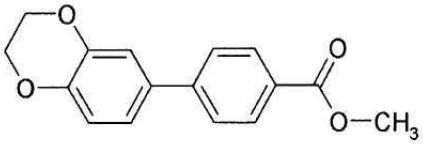
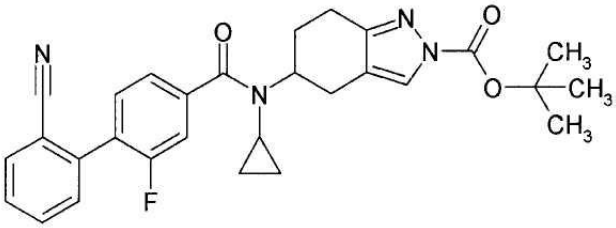
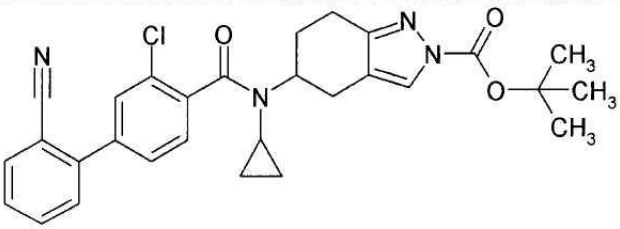
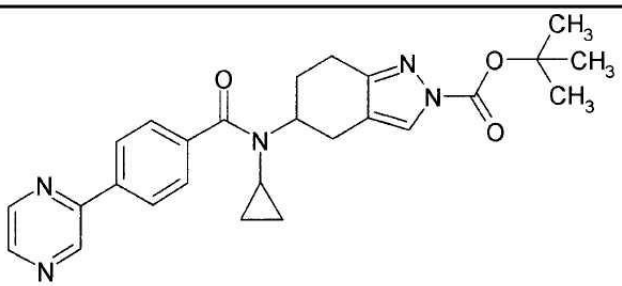
[Таблиця 66]

343		
344		
345		
346		
347		
348		
349		

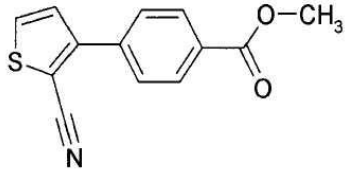
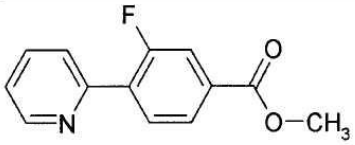
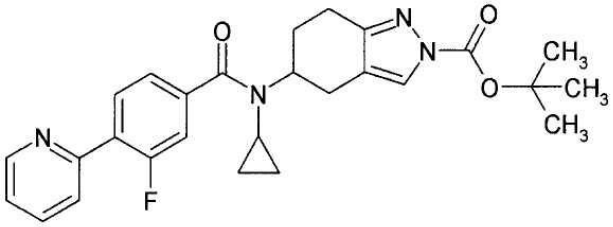
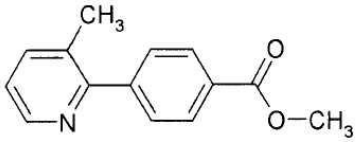
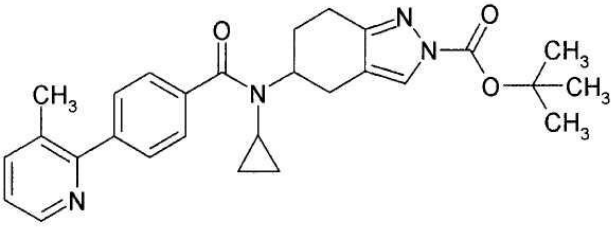
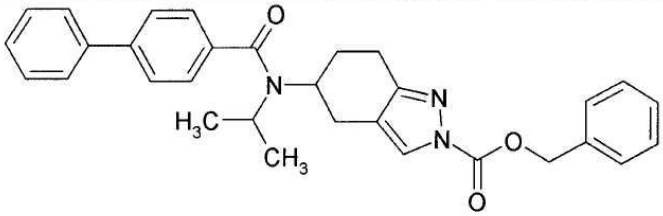
[Таблиця 67]

350		
351		
352		
353		Sal: HCl
354		
355		

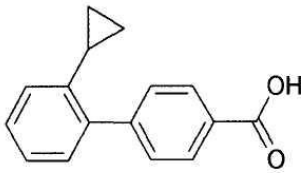
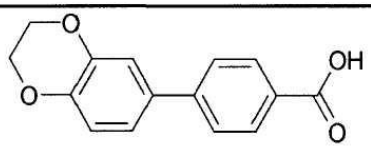
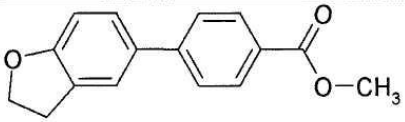
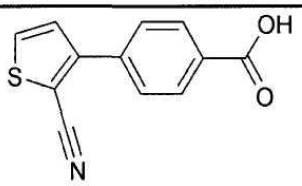
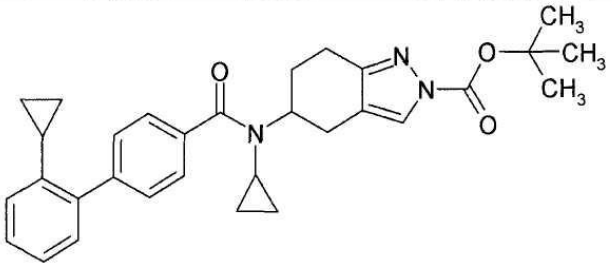
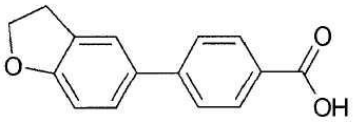
[Таблиця 68]

356		
357		
358		
359		
360		
361		

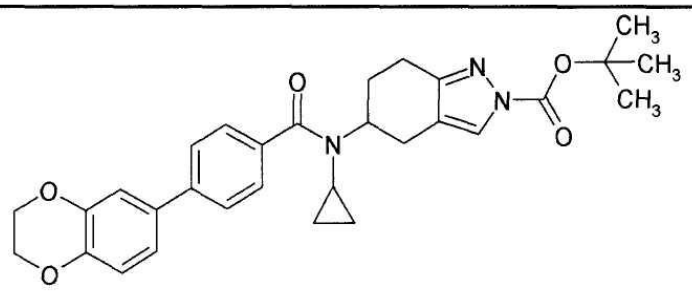
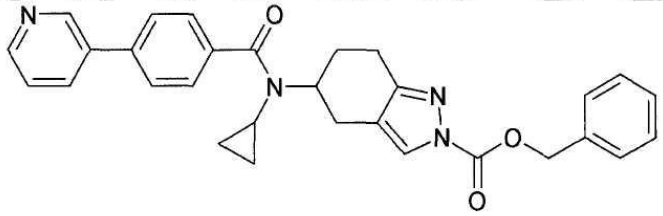
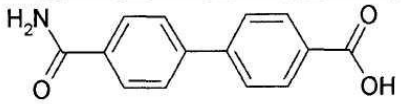
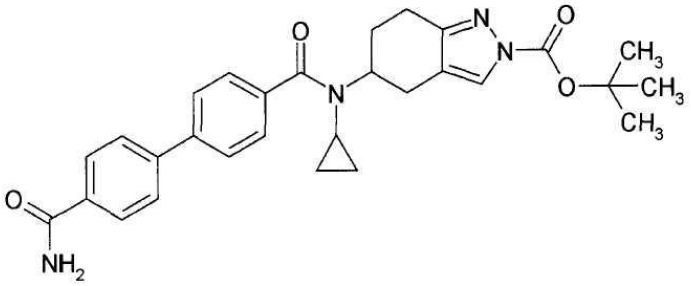
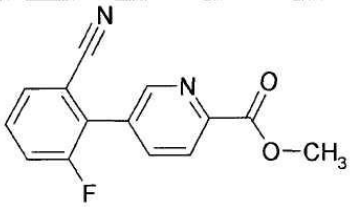
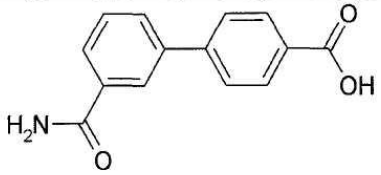
[Таблиця 69]

362		
363		
364		
365		
366		
367		

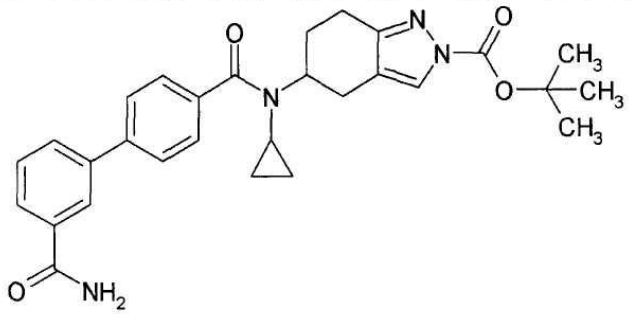
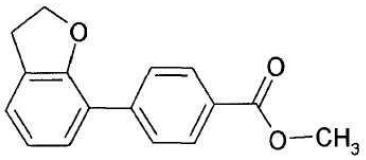
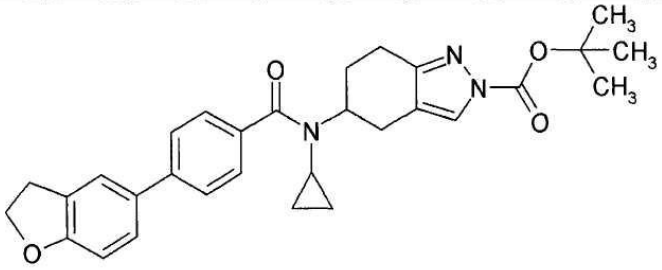
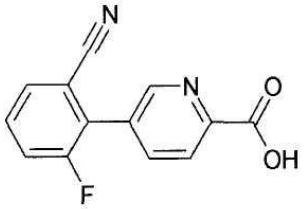
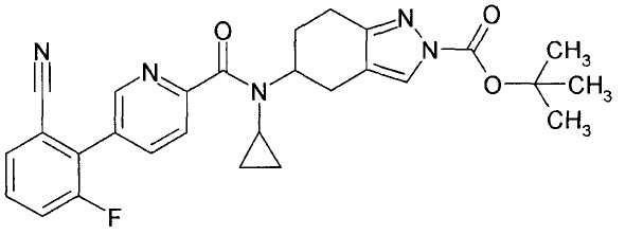
[Таблиця 70]

368		
369		
370		
371		
372		
373		

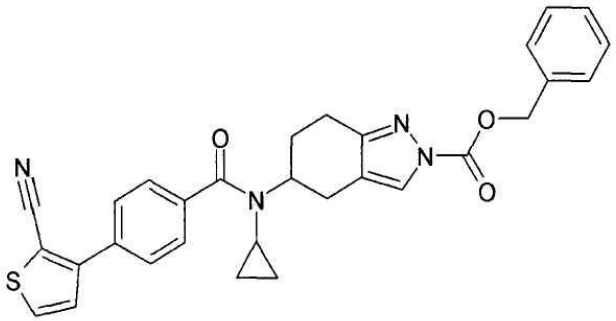
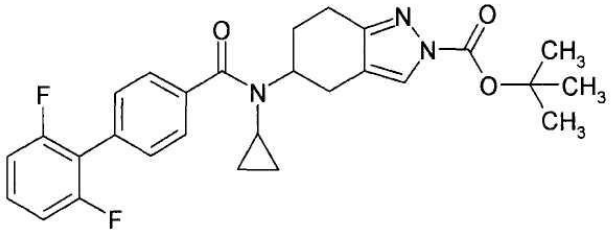
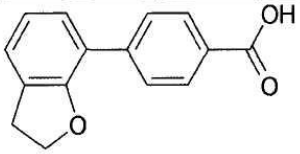
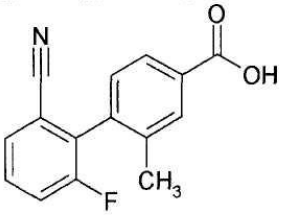
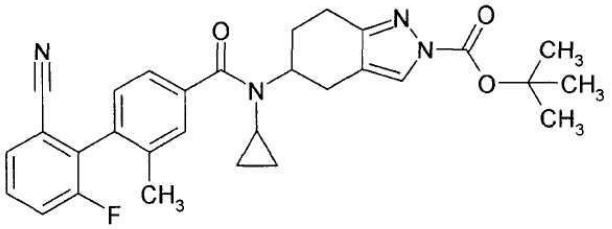
[Таблиця 71]

374		
375		
376		
377		
378		
379		

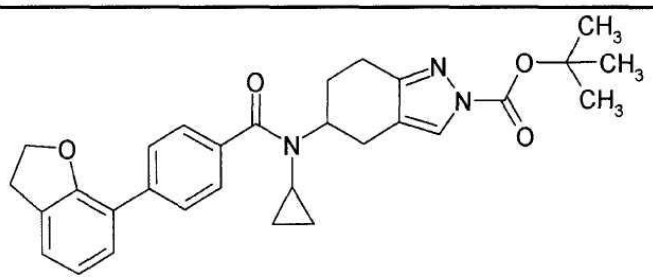
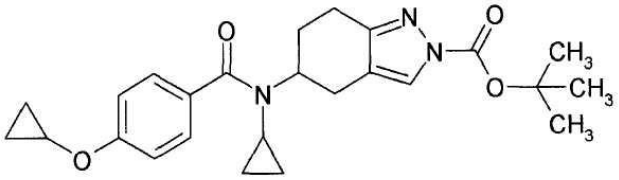
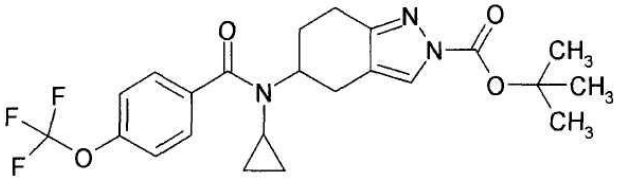
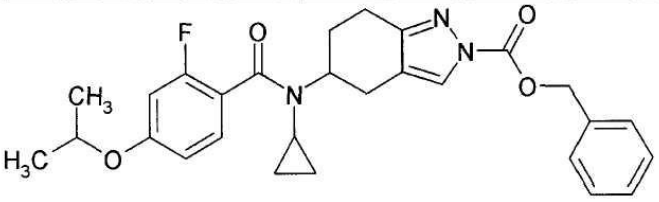
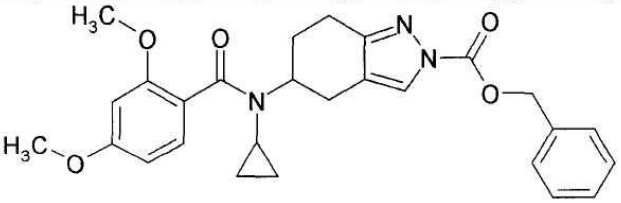
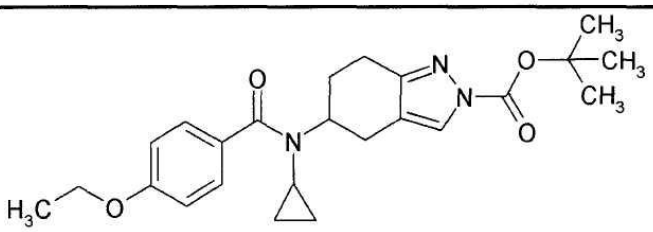
[Таблиця 72]

380		
381		
382		
383		
384		

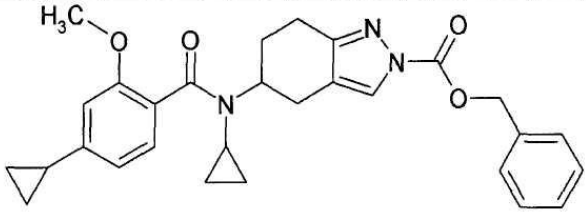
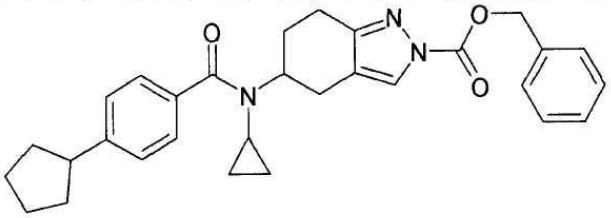
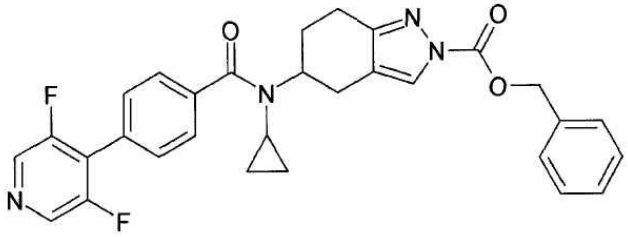
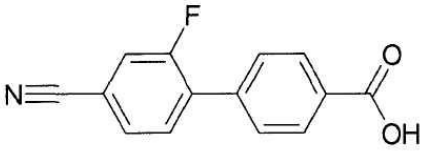
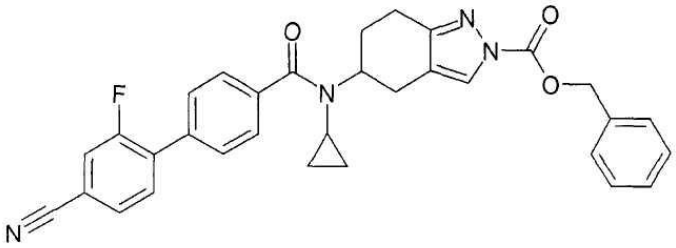
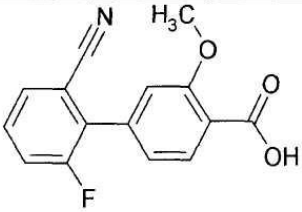
[Таблиця 73]

385		
386		
387		
388		
389		

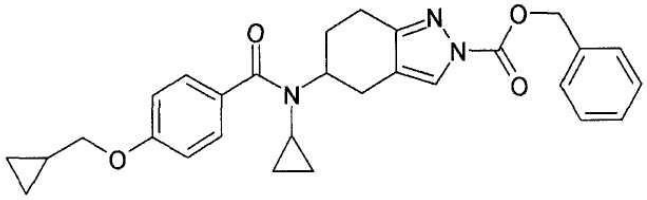
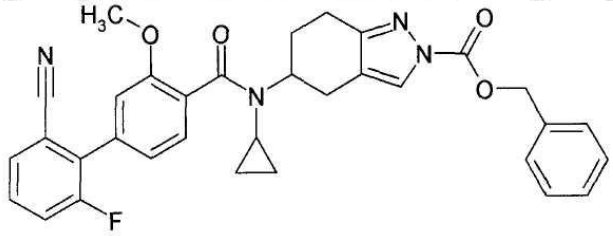
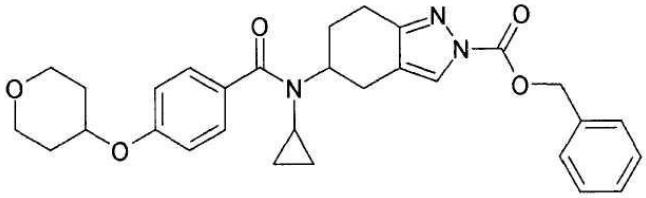
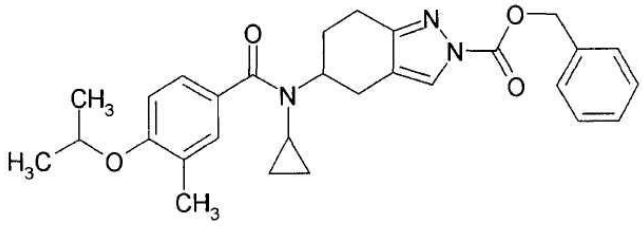
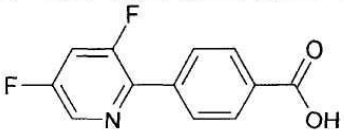
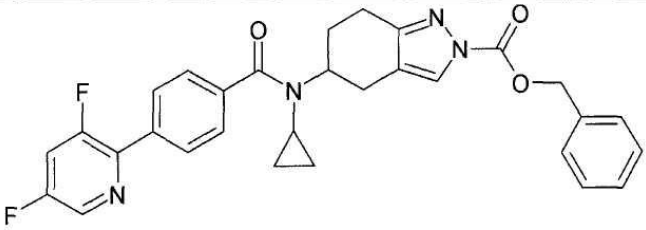
[Таблиця 74]

390		
391		
392		
393		
394		
395		

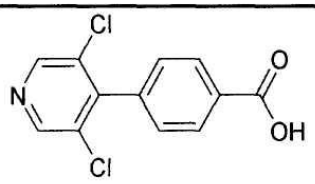
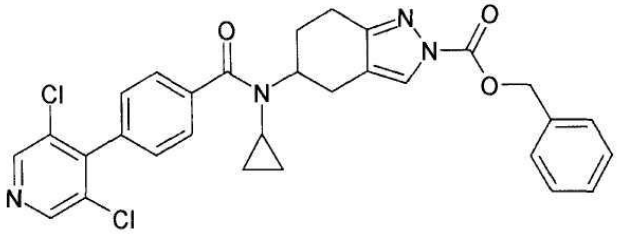
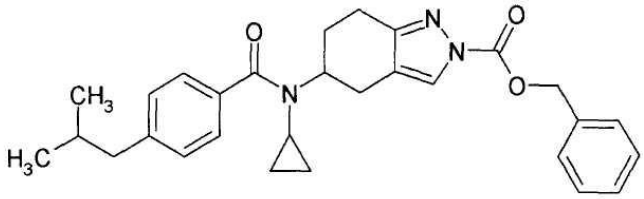
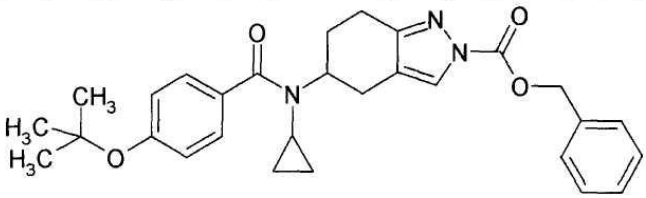
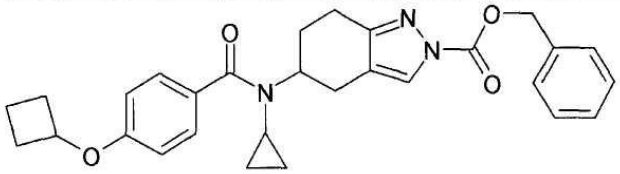
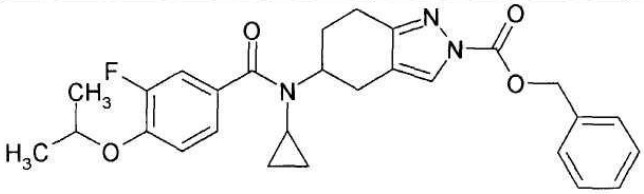
[Таблиця 75]

396		
397		
398		
399		
400		
401		

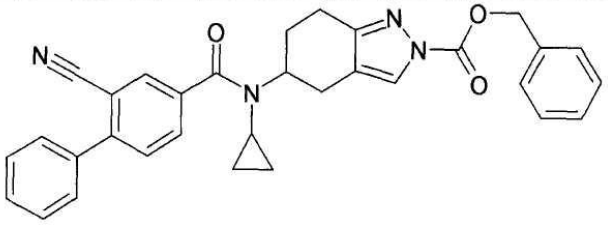
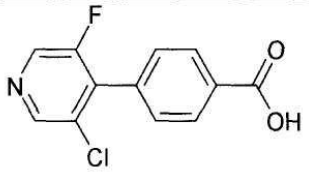
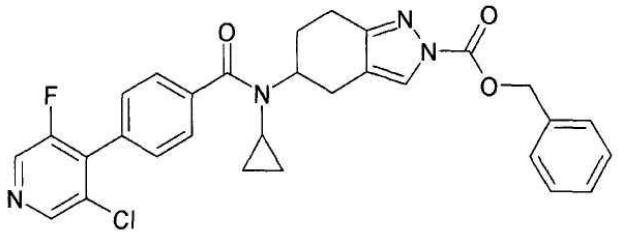
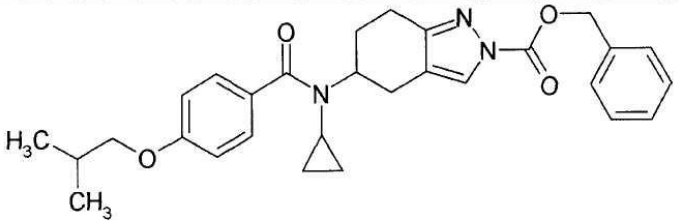
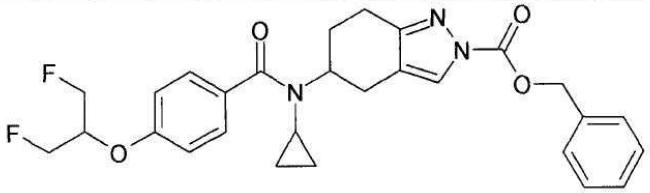
[Таблиця 76]

402		
403		
404		
405		
406		
407		

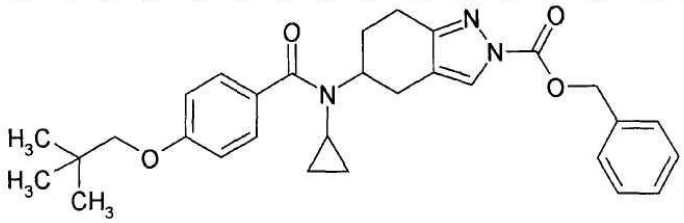
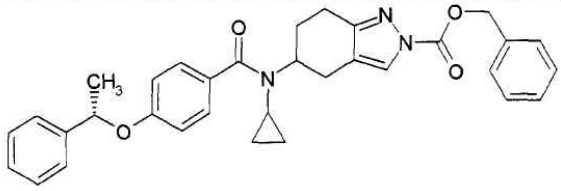
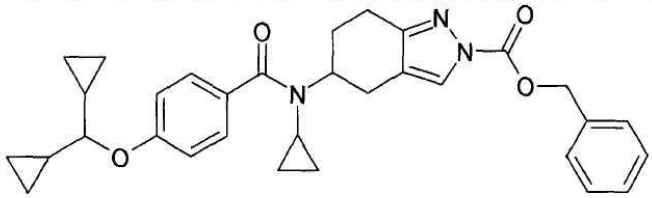
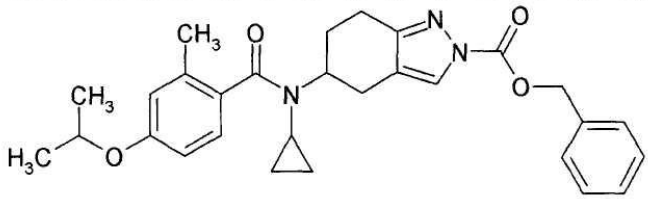
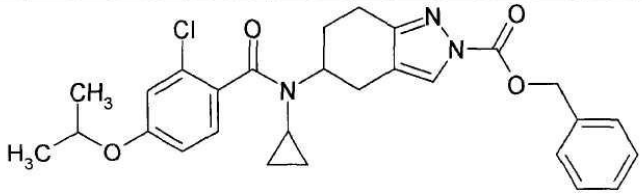
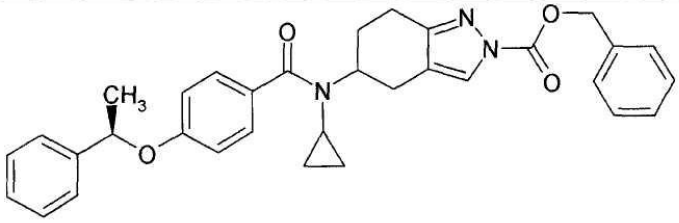
[Таблиця 77]

408		
409		
410		
411		
412		
413		

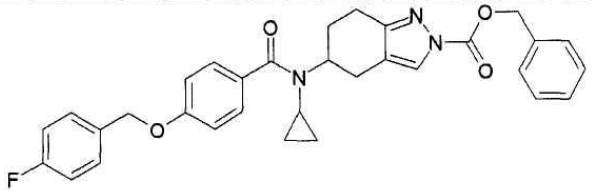
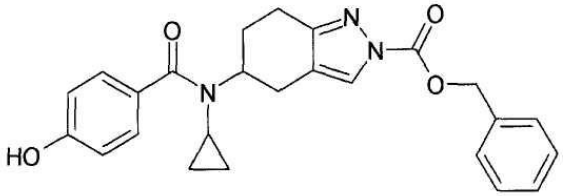
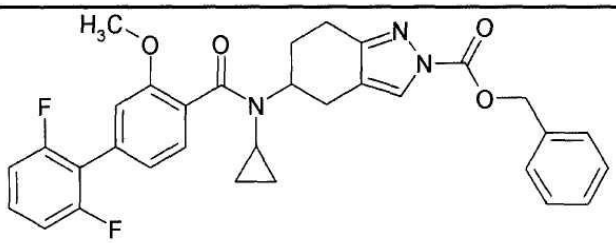
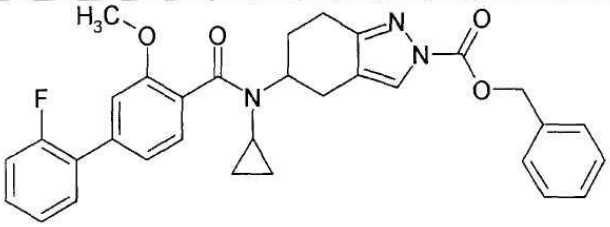
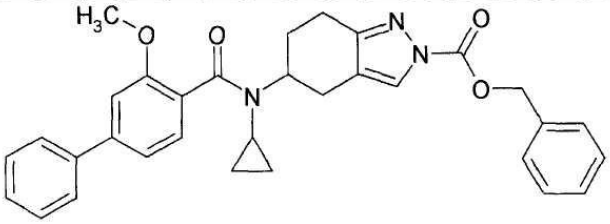
[Таблиця 78]

414		
415		
416		
417		
418		

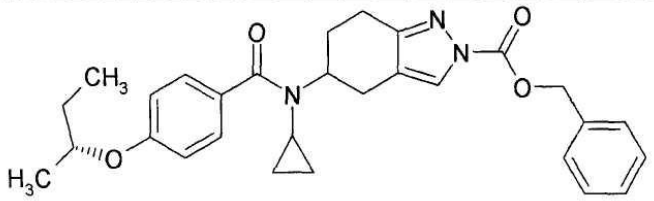
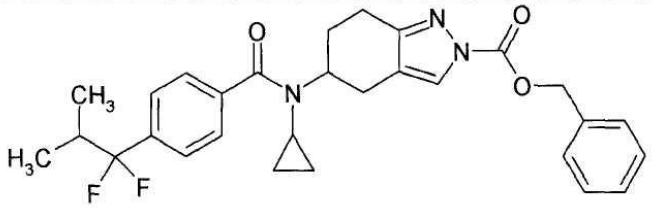
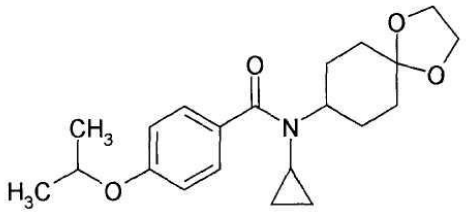
[Таблиця 79]

419		
420		
421		
422		
423		
424		

[Таблиця 80]

425		
426		
427		
428		
429		

[Таблиця 81]

430		
431		
432		

[Таблиця 82]

PEx	PSyn	Дані
1	1	ESI+: 504
2	2	ESI+: 501,4
3	3	ESI+: 479
4	4	ESI+: 256,2
5	5	ESI+: 270
6	6	ESI+: 282, 284, 286
7	7	ESI+: 266
8	8	ESI+: 264
9	9	ESI+: 280, 282
10	10	ESI+: 260,1
11	11	ESI+: 287,2
12	12	ESI+: 219,2
13	13	ESI+: 248,1
14	14	ЯМР-$CDCl_3$: 3,94 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 4,06 (с, 3H), 6,61 (д, J=8 Гц, 1H), 7,04 (м, 2H), 7,84 (д, J=8 Гц, 1H).
15	15	ESI+: 468
16	16	ESI+: 220
17	17	ESI+: 294
18	18	ESI+: 312

19	19	ESI+: 256
20	20	ESI-: 240,1
21	21	ESI+: 302,1
22	22	ESI+: 197
23	23	ESI+: 441, 443
24	24	ESI+: 312
25	25	ESI+: 250
26	26	ESI+: 312
27	27	ESI+: 310 (M+Na)+
28	28	ESI+: 315
29	29	ESI+: 354 (M+Na)+
30	30	ESI+: 278
31	31	ESI+: 412
32	32	APCI/ESI+: 529
33	33	ESI+: 208
34	34	ESI+: 315
35	35	ESI+: 195
36	36	ESI+: 358
37	37	ESI+: 488
38	38	ESI+: 454
39	39	ESI+: 253
40	40	ESI+: 261,1

[Таблиця 83]

41	41	CI+: 466, 468
42	42	EI: 388
43	43	APCI/ESI+: 402
44	44	ESI+: 342
45	45	ЯМР-$CDCl_3$: 0,37-0,70 (4H, м), 1,15-1,35 (6H, м), 1,60-3,10 (16H, м), 3,95-4,70 (2H, м), 7,10-7,50 (4H, м)
46	46	ESI+: 259
47-1	47	ESI+: 278
47-2	47	ESI+: 278
48	48	ESI+: 354
49	49	ESI+: 360
50	50	ESI+: 340
51	51	ESI+: 414
52	52	ESI+: 342
53	53	ЯМР-$CDCl_3$: 1,14 (18H, д, J=4,0 Гц), 1,60-1,73 (3H, м), 3,93 (3H, з), 6,65 (1H, д, J=4,0 Гц), 6,85 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,29 (1H, д, J=4,0 Гц), 7,38 (1H, д, J=8,0 Гц)
54	54	ESI+: 362
55	55	ESI+: 328

56	56	ESI+: 204
57	57	ESI-: 256
58	2	ESI+: 344
59	27	ESI+: 300
60	31	ESI+: 266
61	2	ESI+: 412
62	2	ESI+: 426
63	17	ESI+: 284
64	20	ESI-: 264
65	17	ESI+: 294
66	46	ESI+: 245
67	20	ESI+: 266
68	20	ESI+: 284, 286
69	20	ESI+: 231
70	20	ESI+: 217
71	2	ESI+: 490
72	2	ESI+: 476
73	17	ESI+: 258
74	35	ESI+: 209
75	20	ESI+: 230
76	17	ESI+: 272
77	17	ESI+: 250
78	17	ESI+: 264

[Таблиця 84]

79	20	ESI+: 244
80	17	ESI+: 326
81	17	ESI+: 326
82	17	ESI+: 326
83	17	ESI+: 288
84	17	ESI+: 288
85	17	ESI+: 288
86	20	ESI+: 222
87	20	ESI+: 236
88	20	ESI-: 296
89	20	ESI-: 296
90	34	ESI+: 329
91	17	ESI+: 292, 294
92	17	ESI+: 292
93	17	ESI+: 292, 294
94	2	ESI+: 495
95	2	ESI+: 481
96	20	ESI-: 296

97	20	ESI-: 258
98	20	ESI+: 264, 266
99	20	ESI+: 264, 266
100	2	ESI+: 557
101	2	ESI+: 579 (M+Na)+
102	20	ESI-: 258
103	20	ESI-: 258
104	20	ESI+: 264, 266
105	27	ESI+: 271
106	27	ESI+: 285
107	26	ESI+: 312
108	26	ESI+: 326
109	2	ESI+: 579 (M+Na)+
110	2	ESI+: 519
111	2	ESI+: 519
112	2	ESI+: 519
113	2	ESI+: 523
114	2	ESI+: 550
115	2	ESI+: 564
116	17	ESI+: 252
117	17	ESI+: 266
118	17	ESI+: 259
119	17	ESI+: 259
120	17	ESI+: 264

[Таблиця 85]

121	17	ESI+: 278
122	20	ESI-: 222
123	20	ESI+: 238
124	20	ESI+: 231
125	20	ESI+: 231
126	20	ESI+: 250
127	20	ESI+: 236
128	2	ESI+: 383 (M-Boc+H)+
129	2	ESI+: 397 (M-Boc+H)+
130	2	ESI+: 390 (M-Boc+H)+
131	2	ESI+: 490
132	2	ESI+: 409 (M-Boc+H)+
133	2	ESI+: 395 (M-Boc+H)+
134	2	ESI+: 525
135	2	ESI+: 512
136	2	ESI+: 512
137	2	ESI+: 516

138	2	ESI+: 516
139	12	ESI+: 267
140	20	ESI+: 253
141	2	ESI+: 512
142	2	ESI+: 512
143	10	ESI+: 260
144	2	ESI+: 512
145	20	ESI+: 246
146	2	ESI+: 462
147	2	ESI+: 488
148	2	ESI+: 472
149	2	ESI+: 490
150	2	ESI+: 512
151	11	ESI+: 274
152	2	ESI+: 492
153	22	ESI-: 195
154	2	ESI+: 456
155	2	ESI+: 534, 536
156	20	ESI+: 260
157	2	ESI+: 505
158	2	ESI+: 456
159	2	ESI+: 452
160	2	ESI+: 449
161	2	ESI+: 456
162	3	ESI+: 483

[Таблиця 86]

163	22	ESI+: 433
164	20	ESI+: 190
165	1	ESI+: 449
166	1	ESI+: 692
167	1	ESI+: 519
168	14	ESI+: 296
169	10	ESI+: 247
170	10	ESI+: 289
171	1	ESI+: 435
172	1	ESI+: 435
173	1	ESI+: 499
174	20	ESI+: 282
175	20	ESI+: 233
176	20	ESI+: 275
177	1	ESI+: 541

178	1	ЯМР-$CDCl_3$: 0,42-0,58 (4H, м), 1,64 (с, 9H), 2,19-2,27 (м, 1H), 2,33-2,50 (м, 5H), 2,61-2,67 (м, 1H), 2,72-3,30 (м, 6H), 3,67 (т, 4H), 4,25 (т, 2H), 4,40-4,53 (м, 1H), 6,49-6,51 (м, 1H), 7,13-7,79 (м, 5H)
179	1	ESI+: 492
180	20	ESI+: 190
181	1	ESI+: 450
182	1	ESI+: 449
183	10	ESI+: 248
184	10	ESI+: 262
185	20	ESI+: 234
186	20	ESI+: 248
187	1	ESI+: 435
188	1	ESI+: 435
189	1	ESI+: 507
190	1	ESI+: 493
191	2	ESI+: 436
192	10	ESI+: 246,1
193	10	ESI+: 248,2
194	10	ESI+: 222,1
195	10	ESI+: 236,1
196	23	ESI+: 455, 457
197	20, 1	ESI+: 493,0
198	1	ESI+: 436
199	20, 1	ESI+: 505,0
200	20, 1	ESI+: 491,4

[Таблиця 87]

201	20, 1	ESI+: 467,3
202	20, 1	ESI+: 481,0
203	20, 1	ESI+: 493,3
204	1	ЯМР-$CDCl_3$: 0,40-0,56 (м, 4H), 1,64 (с, 9H), 2,20-3,31 (м, 7H), 4,43-4,54 (м, 1H), 6,55 (м, 1H), 7,14-8,39 (м, 5H), 8,33-8,50 (м, 1H)
205	12	ЯМР-ДМСО-d_6: 2,17 (с, 3H), 3,90 (с, 3H), 5,26 (с, 2H), 7,00 (м, 1H), 7,22 (т, J=8 Гц, 1H), 7,43 (м, 1H), 7,66 (д, J=8 Гц, 1H), 7,76 (д, J=8 Гц, 1H).
206	10	ESI+: 246,1
207	20, 1	ESI+: 532,4
208	20, 1	ESI+: 547,3
209	1	ESI+: 506,3
210	30	ESI+: 220

211	14	ЯМР-$CDCl_3$: 3,99 (с, 3H), 5,15 (с, 2H), 6,79 (м, 1H), 7,19-7,36 (м, 4H), 7,55 (д, J=8 Гц, 1H), 7,91 (д, J=8 Гц, 1H), 8,80 (м, 1H).
212	20, 1	ESI+: 518,4
213	12	ESI+: 192
214	20	ЯМР-ДМСО-d_6: 4,49 (3H, з), 7,49 (1H, т, J=8,0 Гц), 8,09 (1H, д, J=8,0 Гц), 8,30 (1H, д, J=8,0 Гц), 13,6 (1H, шир. с)
215	1	ESI+: 437
216	12	ESI+: 268
217	30	ESI+: 194
218	30	ESI+: 206
219	20	ESI-: 252
220	1	ESI+: 513
221	10	ЯМР-$CDCl_3$: 3,99 (с, 3H), 4,45-4,55 (м, 2H), 5,84-6,15 (м, 1H), 7,20-7,33 (м, 3H), 7,56 (д, J=8 Гц, 1H), 7,92-7,94 (м, 1H).
222	30	ESI+: 280
223	30	ESI+: 190
224	1	ESI+: 437
225	20, 1	ESI+: 485,2
226	1	ESI+: 436,2
227	14	ESI+: 235,2
228	14	ESI+: 223,2
229	12	ESI+: 275
230	20, 1	ESI+: 468,3
231	20, 1	ESI+: 480,3
232	14	ESI+: 205,2
233	20, 1	ESI+: 450,4

[Таблиця 88]

234	14	ESI+: 219,2
235	20, 1	ESI+: 464,4
236	20, 1	ESI+: 464,4
237	14	ESI+: 237,2
238	20	ESI+: 261
239	1	ESI+: 520
240	12	ESI+: 245
241	14	ESI+: 249,2
242	20, 1	ESI+: 494,4
243	14	ESI+: 263,2
244	20, 1	ESI+: 466,3
245	12	ESI+: 247,1
246	12	ESI+: 335
247	39	ESI+: 253

248	20	ESI+: 321
249	1	ESI+: 436
250	20	ESI+: 231
251	12	ESI+: 249,1
252	20, 1	ESI+: 494,3
253	1	ESI+: 580
254	1	ESI+: 490
255	1	ESI+: 424,2
256	1	ESI+: 458,2
257	21	ESI+: 494,3
258	4	ESI+: 238,1
259	20	ESI+: 224
260	1	ESI+: 483,3
261	1	ESI+: 486,4
262	20	ESI+: 239
263	12	ESI+: 283,1
264	4	ESI+: 252,2
265	20, 1	ESI+: 497,4
266	4	ESI+: 291,2
267	20, 1	ESI+: 536,4
268	4	ESI+: 228
269	1	ESI+: 498
270	24	ESI+: 181
271	20, 1	ESI+: 528,4
272	20	ESI+: 214
273	20	ESI+: 206
274	12	ESI+: 249,2
275	12	ESI+: 247,2

[Таблиця 89]

276	12	ESI+: 321,2
277	12	ESI+: 287,2
278	1	ESI+: 473
279	1	ESI+: 465
280	20, 1	ESI+: 532,3
281	20, 1	ESI+: 494,2
282	20, 1	ESI+: 566,2
283	57	ESI+: 277,2
284	20, 1	ESI+: 522,3
285	1	ESI+: 518,4
286	4	ESI+: 252
287	20, 1	ESI+: 497
288	57	ESI-: 236

289	1	ESI+: 497
290	1	ESI+: 517, 519
291	12	ESI+: 281
292	4	ESI+: 239
293	20, 1	ESI+: 484,2
294	4	ESI+: 271,2
295	20, 1	ESI+: 516,4
296	12	ESI+: 247
297	12	ESI+: 233
298	12	ESI+: 247
299	20	ESI-: 265
300	14	ESI+: 268
301	1	ESI+: 459
302	1	ESI+: 526
303	4	ESI+: 257
304	1	ESI+: 516
305	20	ESI+: 233
306	20	ESI+: 219
307	1	ESI+: 475,3
308	20, 1	ESI+: 506,3
309	14	ESI+: 292
310	20	ESI+: 254
311	20	ESI+: 233
312	12	ESI+: 261
313	1	ESI+: 492
314	1	ESI+: 478
315	1	ESI+: 492
316	27	ESI+: 271
317	4	ESI+: 279,1

[Таблиця 90]

318	20, 1	ESI+: 524,3
319	4	ESI+: 256,1
320	20, 1	ESI+: 501,4
321	20, 1	ESI+: 511
322	1	ESI+: 513
323	4	ESI+: 239,1
324	14	ESI+: 222
325	20	ESI+: 247
326	20	ESI+: 278
327	12	ESI+: 292
328	1	ESI+: 537
329	20, 1	ESI+: 484,3

330	1	ESI+: 506
331	20	ESI+: 208
332	20	ESI+: 278
333	1	ESI+: 537
334	1	ESI+: 467
335	26	ESI+: 300
336	26	ESI+: 286
337	26	ESI+: 314
338	4	ESI+: 254,1
339	4	ESI+: 215
340	1	ESI+: 536
341	20, 1	ESI+: 498
342	1	ESI+: 513,3
343	4	ESI+: 242,1
344	1	ESI+: 501,2
345	4	ESI+: 215
346	20	ESI+: 201
347	20	ESI-: 201
348	1	ESI+: 483,2
349	4	ESI+: 232,1
350	20,1	ESI+: 477,3
351	4	ESI+: 228,2
352	20,1	ESI+: 473,3
353	26	ESI+: 314
354	1	ESI+: 460
355	1	ESI+: 480
356	1	ESI+: 494
357	57	EI: 252
358	4	EI: 270

[Таблиця 91]

359	4, 20, 1	ESI+: 501,4
360	4, 20, 1	ESI+: 417,3, 417,9
361	1	ESI+: 460
362	4	EI: 243
363	4	ESI+: 232,1
364	20, 1	ESI+: 477,2
365	4	ESI+: 228,2
366	20, 1	ESI+: 473,3
367	2	ESI+: 494
368	20	ESI-: 237
369	20	ESI-: 255
370	57	ESI+: 255

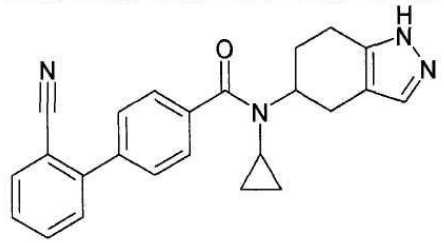
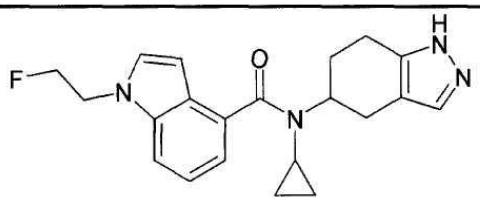
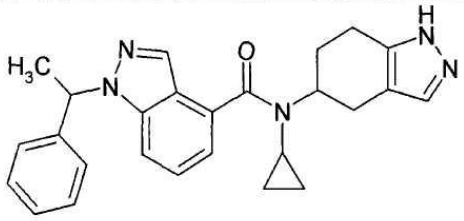
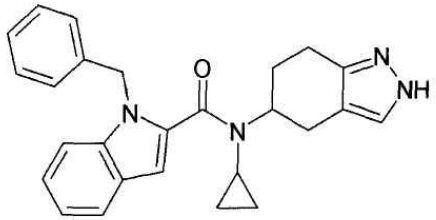
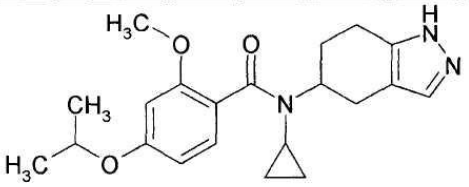
371	20	ESI-: 228
372	1	ESI+: 498
373	20	ESI-: 239
374	1	ESI+: 516
375	1	ESI+: 493
376	4	ESI-: 240
377	1	ESI+: 501
378	5	ESI+: 257
379	4	ESI+: 242
380	1	APCI/ESI+: 401 [M-Boc]
381	4	ESI+: 255
382	1	APCI/ESI+: 500
383	20	ESI+: 243
384	1	ESI+: 502
385	1	ESI+: 523
386	1	ESI+: 494,0
387	20	ESI+: 241
388	20	ESI+: 256
389	1	ESI+: 515
390	1	APCI/ESI+: 400 [M-Boc]
391	1	APCI/ESI+: 438,1
392	1	APCI/ESI+: 466,0
393	1	APCI/ESI+: 492,1
394	1	APCI/ESI+: 476,0
395	1	APCI/ESI+: 326 [M-Boc]
396	1	APCI/ESI+: 486,1
397	1	APCI/ESI+: 484
398	20,1	ESI+: 529

[Таблиця 92]

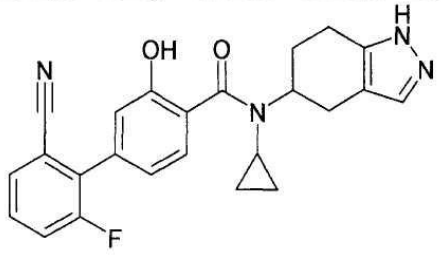
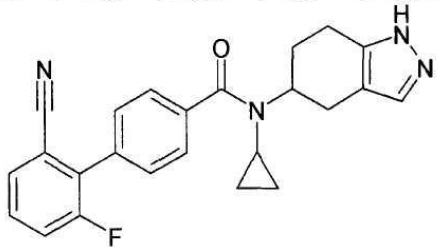
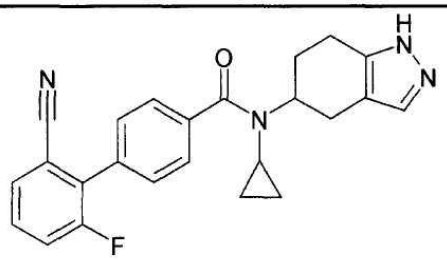
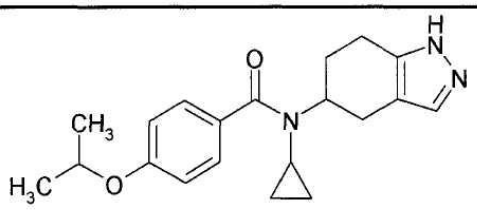
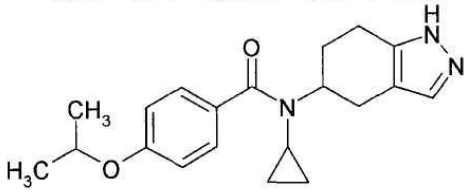
399	4	ESI-: 240
400	1	ESI+: 535
401	4	ESI+: 272,0
402	1	ESI+: 486
403	1	ESI+: 565,3
404	1	ESI+: 516,1
405	1	ESI+: 488
406	20	ESI+: 236
407	1	ESI+: 529
408	20	ESI+: 268, 270

409	1	ESI+: 561, 563
410	1	ESI+: 472
411	1	ESI+: 488
412	1	ESI+: 486
413	1	ESI+: 492,1
414	1	ESI+: 517
415	20	ESI+: 252, 254
416	1	ESI+: 545, 547
417	1	ESI+: 488
418	1	ESI+: 510
419	1	ESI+: 502
420	1	ESI+: 536
421	20, 1	ESI+: 526
422	1	ESI+: 488,4
423	1	ESI+: 508,1
424	1	ESI+: 536
425	1	ESI+: 540
426	1,38	ESI+: 432
427	1	ESI+: 558,4
428	4,1	ESI+: 540,1
429	4,1	ESI+: 522,0
430	37	ESI+: 488
431	1	ESI+: 508
432	2	ESI+: 360,3

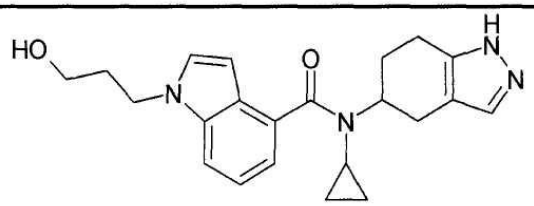
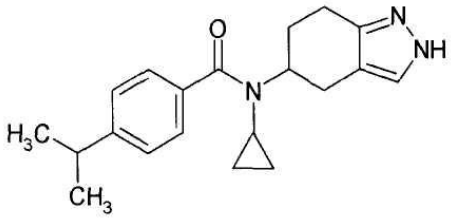
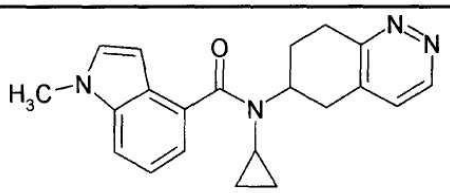
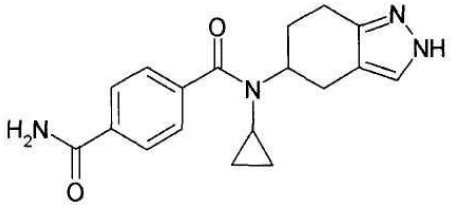
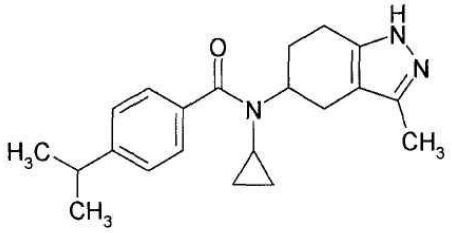
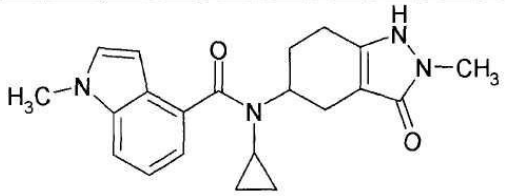
[Таблиця 93]

Пр.	Структура	Примітка
1		
2		Sal: HCl
3		Sal: HCl
4		
5		

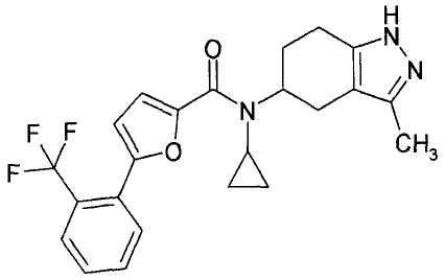
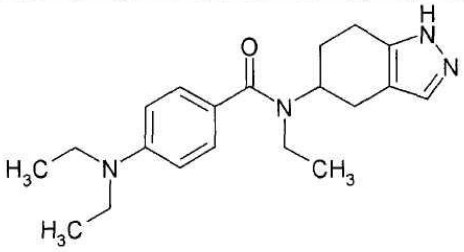
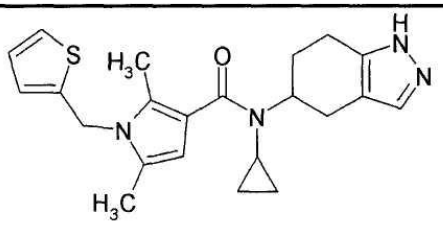
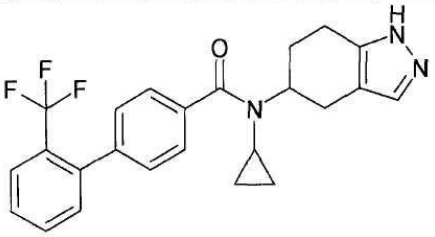
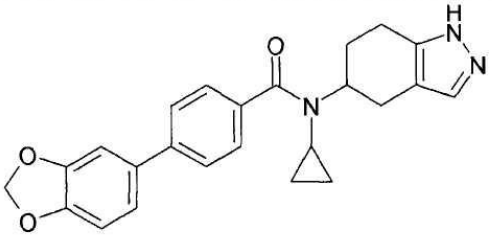
[Таблиця 94]

6		
7-1		Хиральний
7-2		Хиральний
8-1		Хиральний
8-2		Хиральний

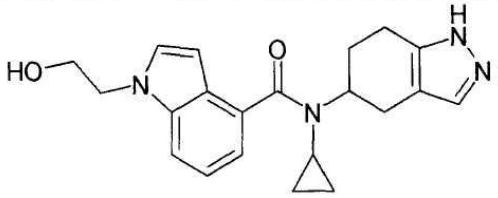
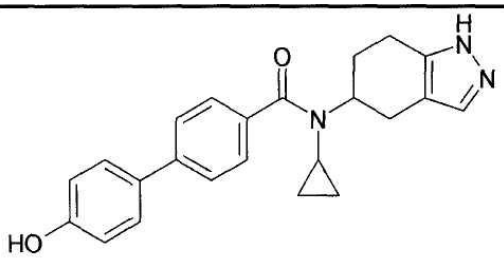
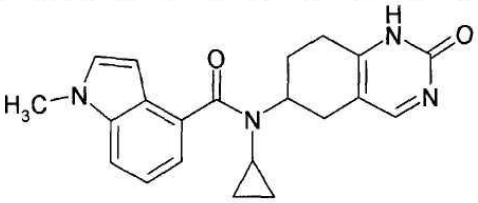
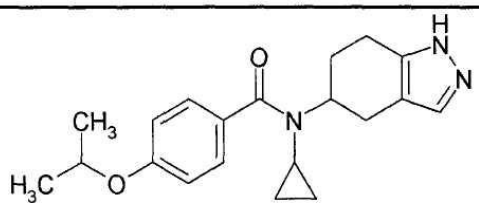
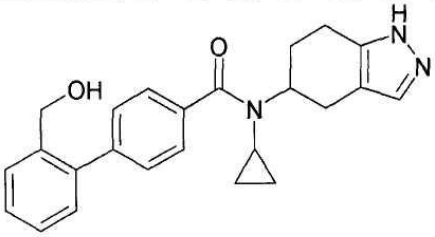
[Таблиця 95]

9		
10		
11		
12		
13		Sal: HCl
14		

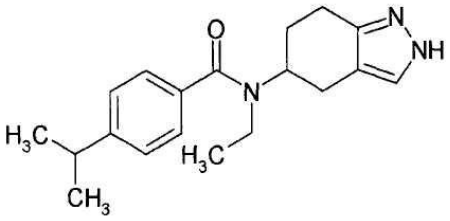
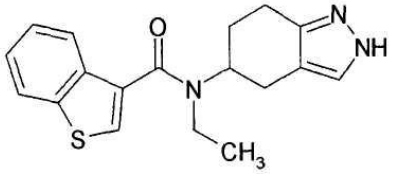
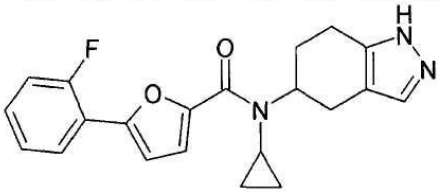
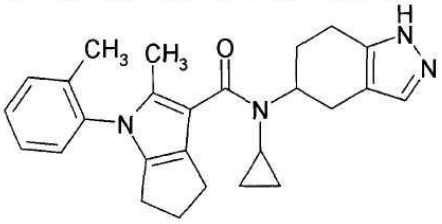
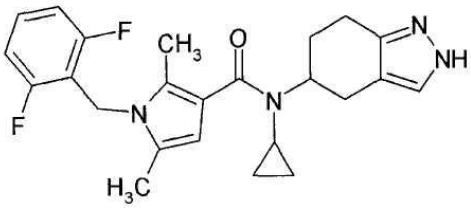
[Таблиця 96]

15		Sal: HCl
16		
17		
18		
19		

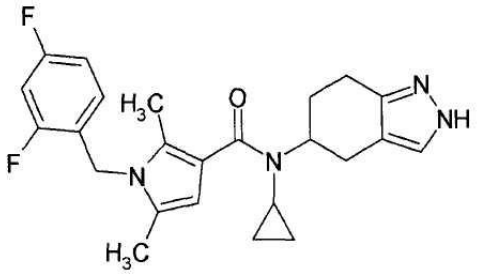
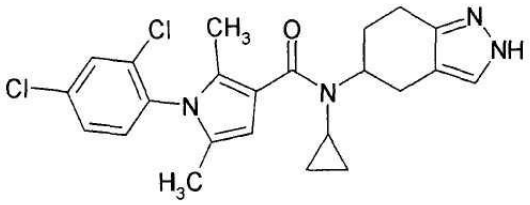
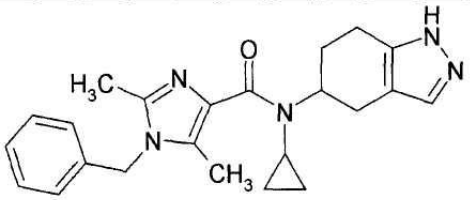
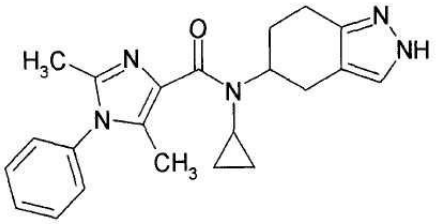
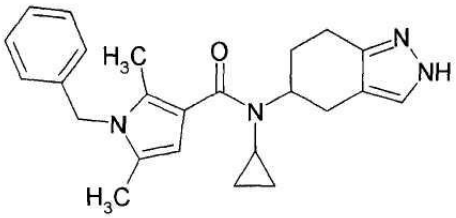
[Таблиця 97]

20		
21		
22		
23		
24		

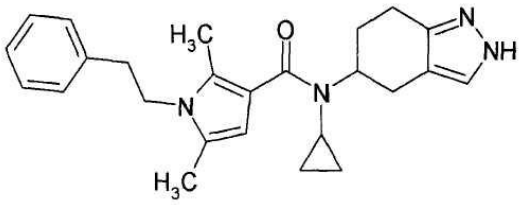
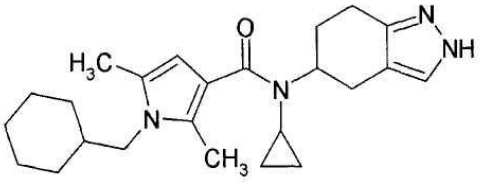
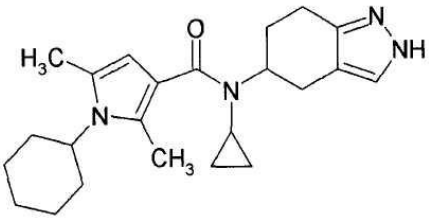
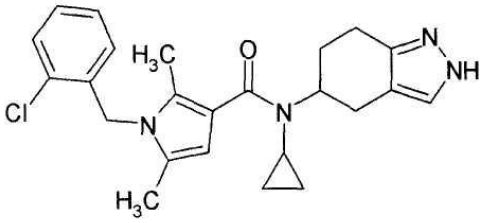
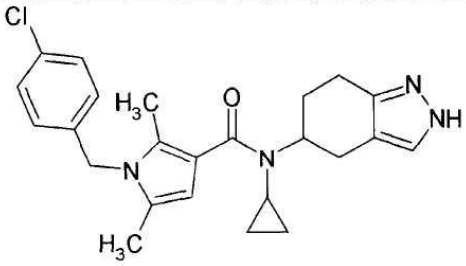
[Таблиця 98]

25		Sal: HCl
26		Sal: HCl
27		Sal: HCl
28		
29		

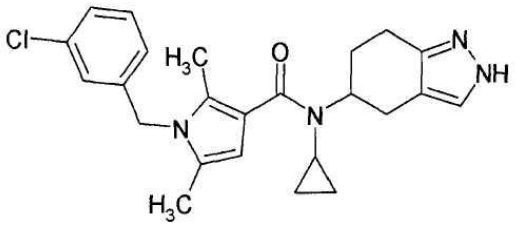
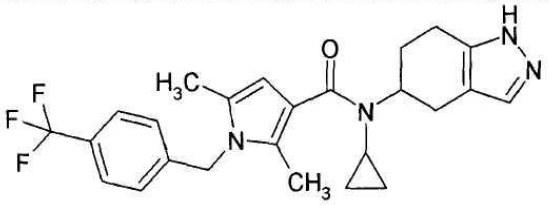
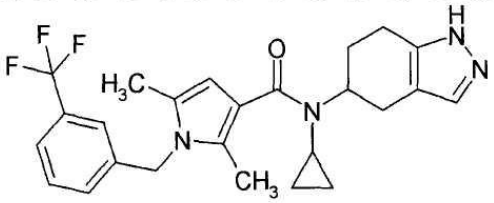
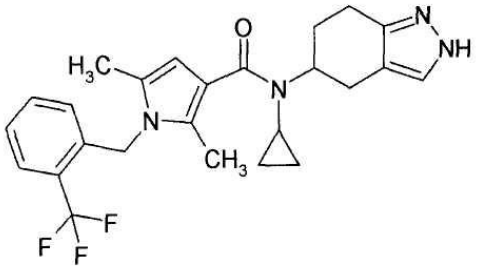
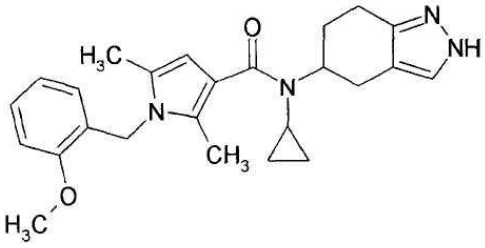
[Таблиця 99]

30		
31		
32		Sal: 2HCl
33		Sal: 2HCl
34		

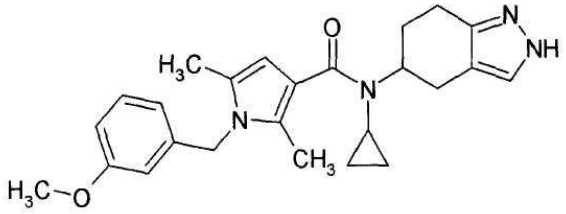
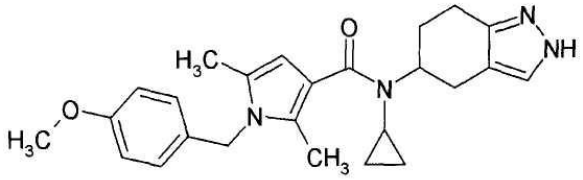
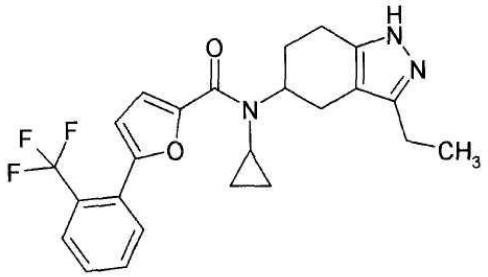
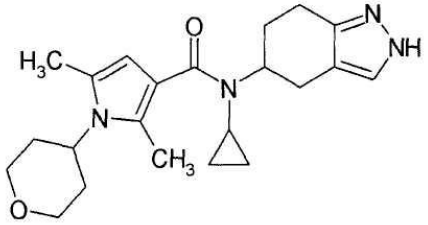
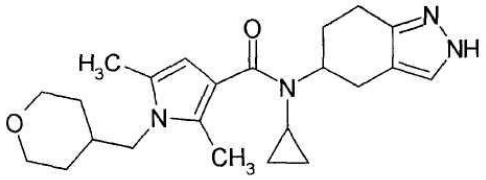
[Таблиця 100]

35		
36		Sal: HCl
37		Sal: HCl
38		
39		

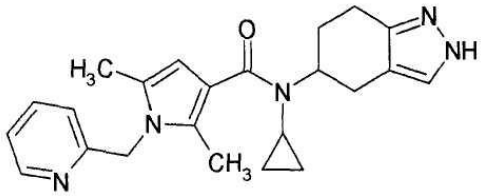
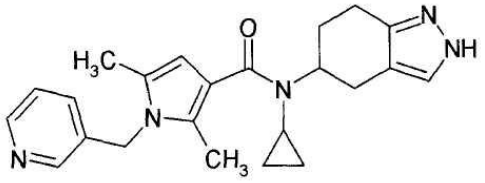
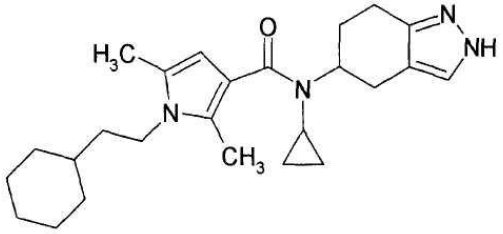
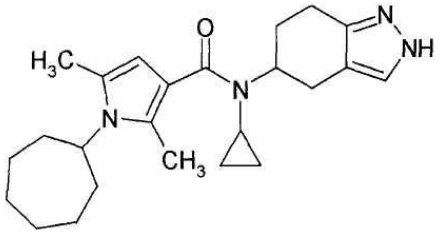
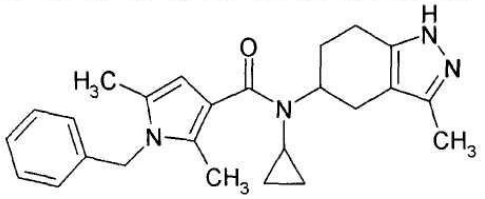
[Таблиця 101]

40		
41		Sal: HCl
42		Sal: HCl
43		Sal: HCl
44		Sal: HCl

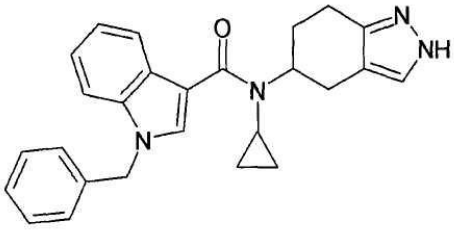
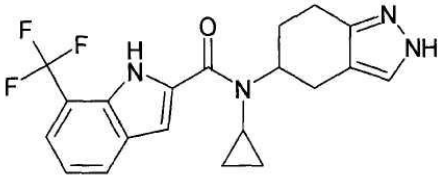
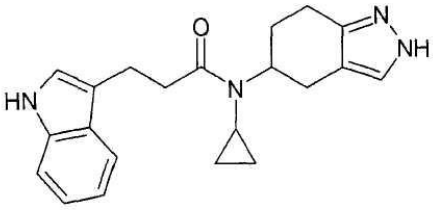
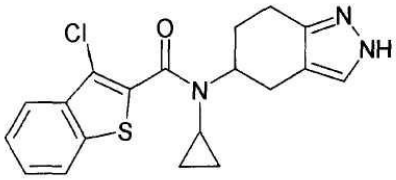
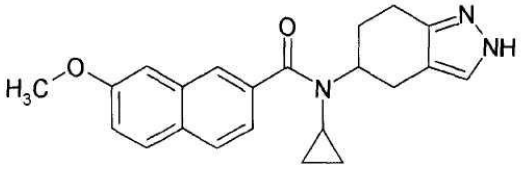
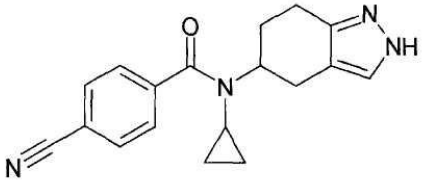
[Таблиця 102]

45		Sal: HCl
46		Sal: HCl
47		Sal: HCl
48		Sal: HCl
49		Sal: HCl

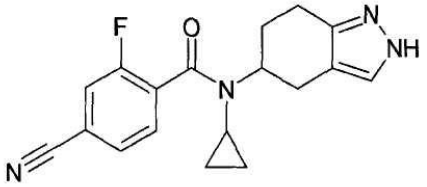
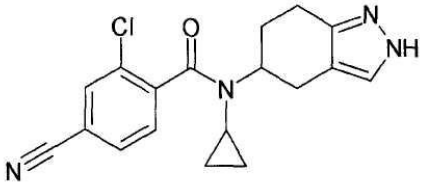
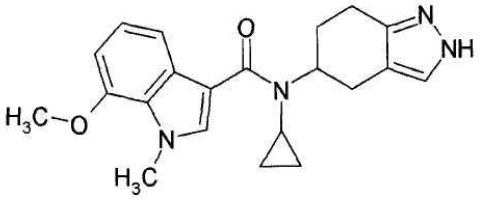
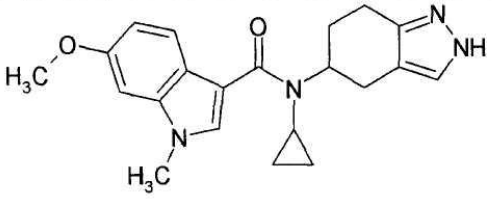
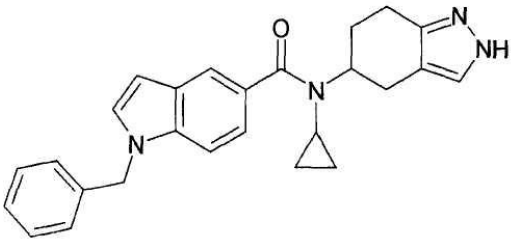
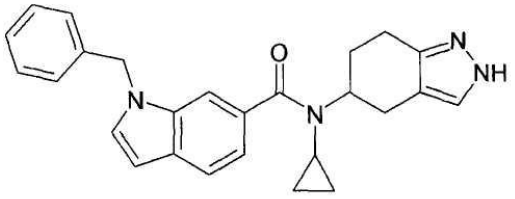
[Таблиця 103]

50		Sal: 2HCl
51		Sal: 2HCl
52		Sal: HCl
53		Sal: HCl
54		Sal: HCl

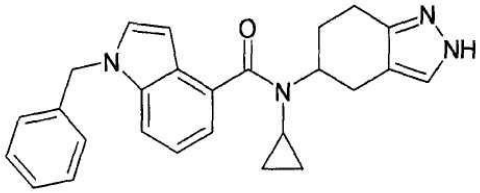
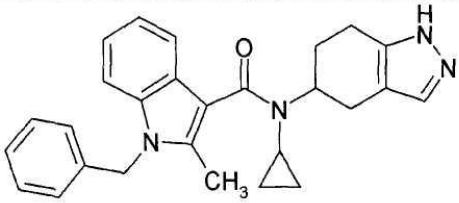
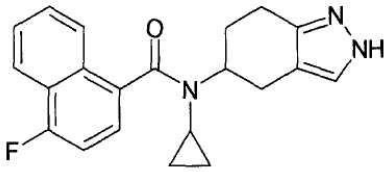
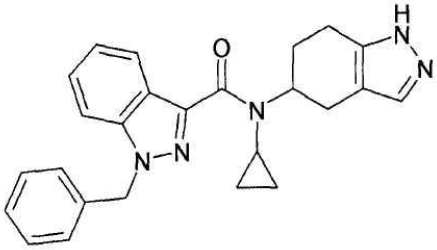
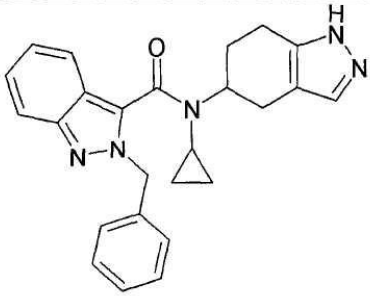
[Таблиця 104]

55		
56		
57		
58		
59		
60		

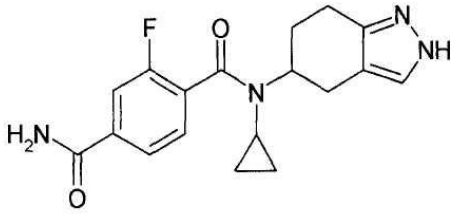
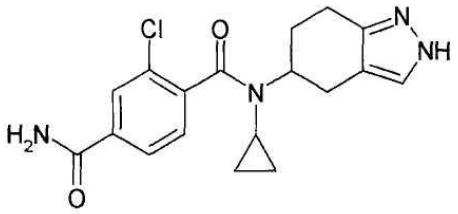
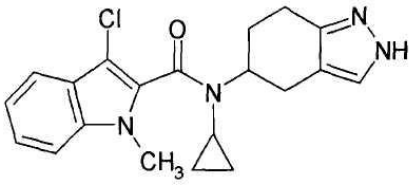
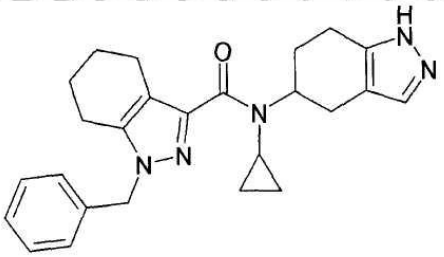
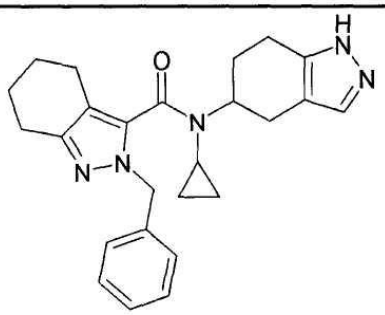
[Таблиця 105]

61		
62		
63		
64		
65		
66		

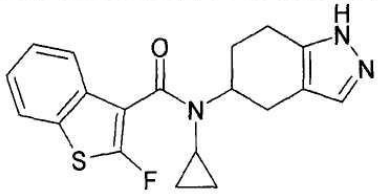
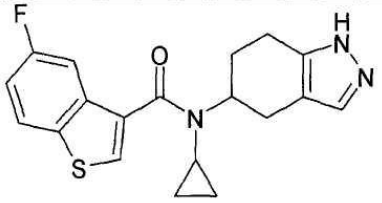
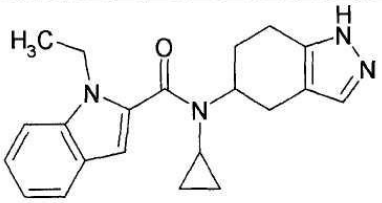
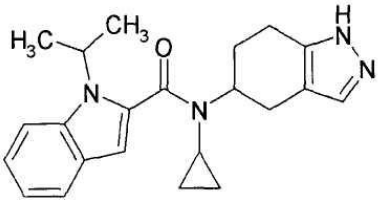
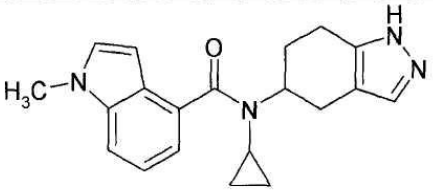
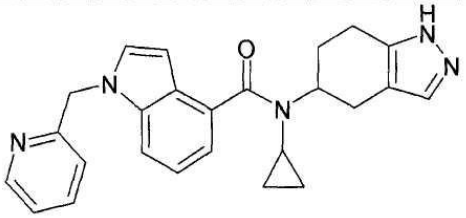
[Таблиця 106]

67		
68		Sal: HCl
69		
70		Sal: HCl
71		Sal: HCl

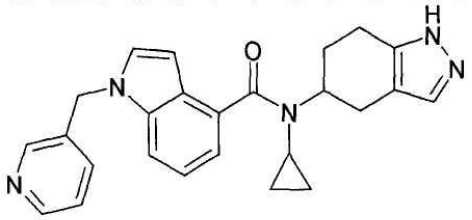
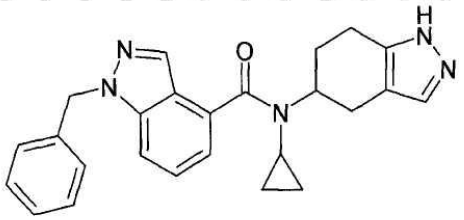
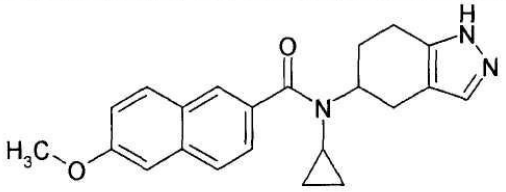
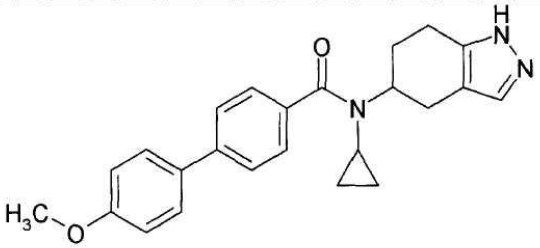
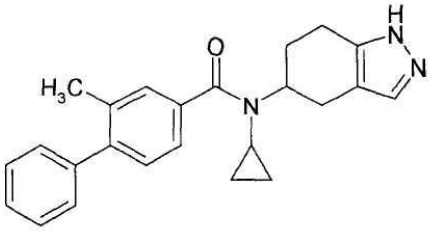
[Таблиця 107]

72		
73		
74		
75		Sal: HCl
76		Sal: HCl

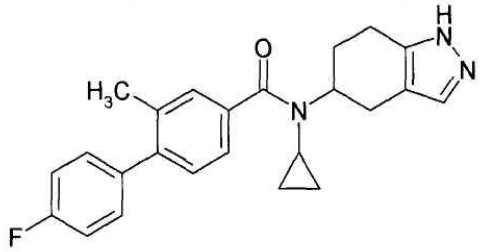
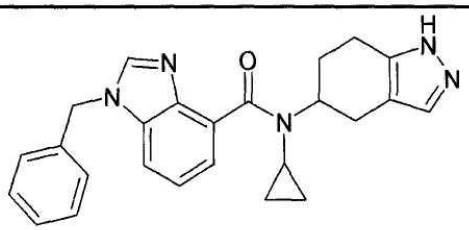
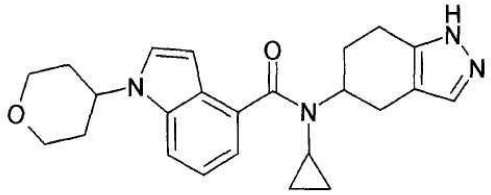
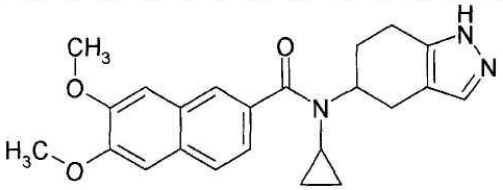
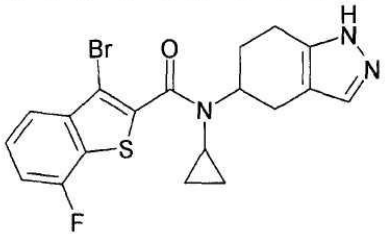
[Таблиця 108]

77		
78		
79		
80		
81		
82		Sal: 2HCl

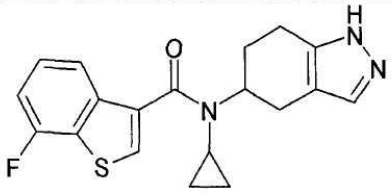
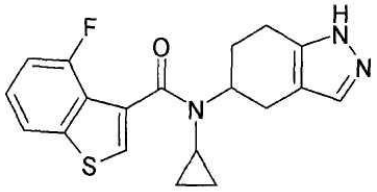
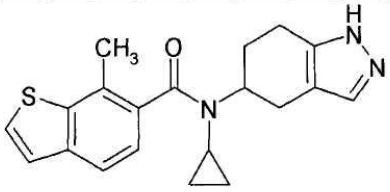
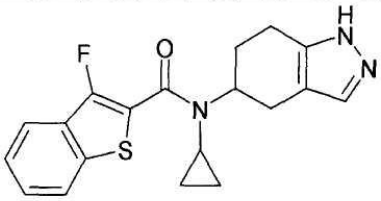
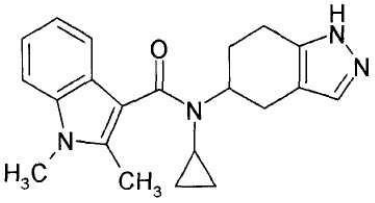
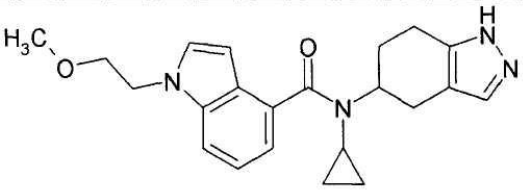
[Таблиця 109]

83		Sal: 2HCl
84		Sal: 2HCl
85		Sal: HCl
86		Sal: HCl
87		Sal: HCl

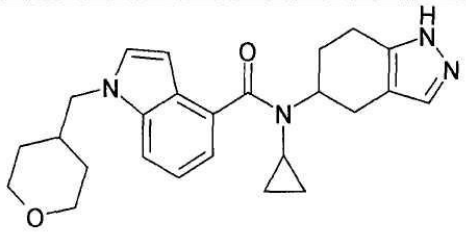
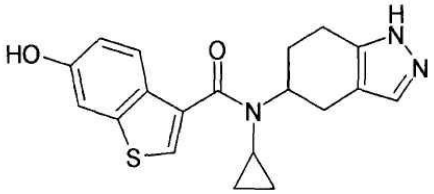
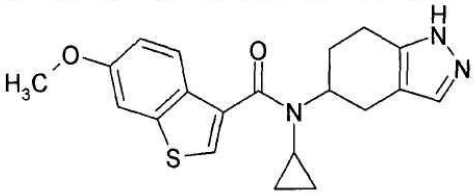
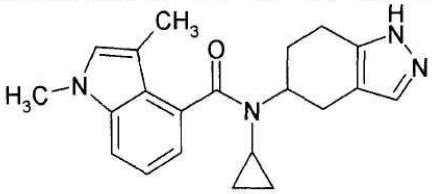
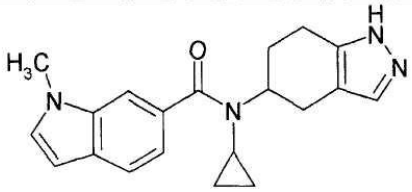
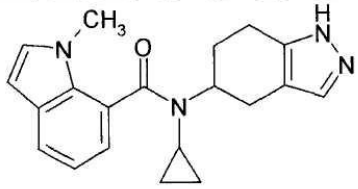
[Таблиця 110]

88		Sal: HCl
89		Sal: 2HCl
90		Sal: HCl
91		Sal: HCl
92		Sal: HCl

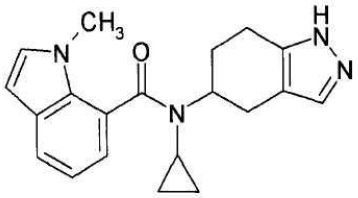
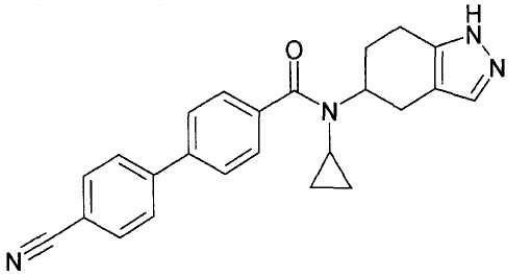
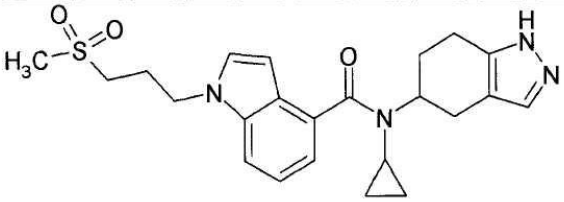
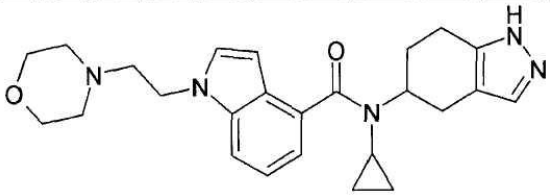
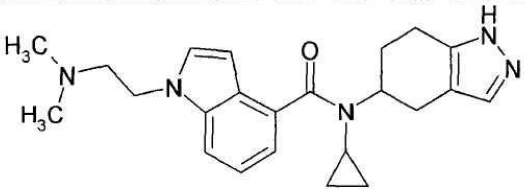
[Таблиця 111]

93		Sal: HCl
94		Sal: HCl
95		Sal: HCl
96		Sal: HCl
97		Sal: HCl
98		Sal: HCl

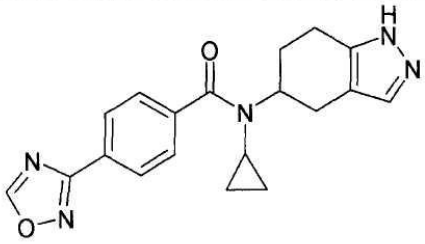
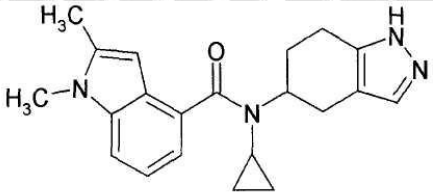
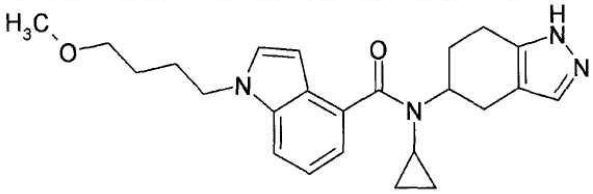
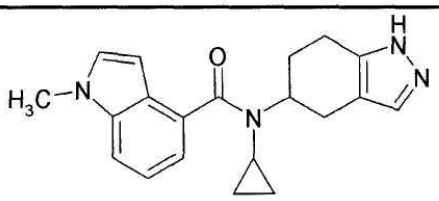
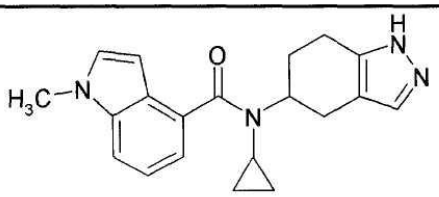
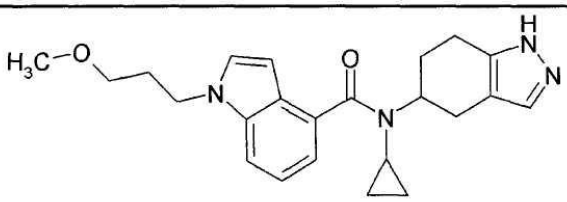
[Таблиця 112]

99		
100		Sal: HCl
101		Sal: HCl
102		Sal: HCl
103		Sal: HCl
104		Sal: HCl

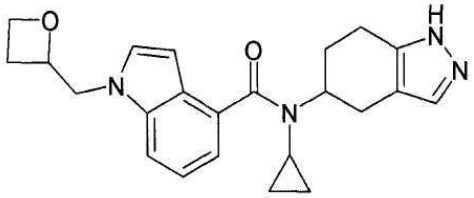
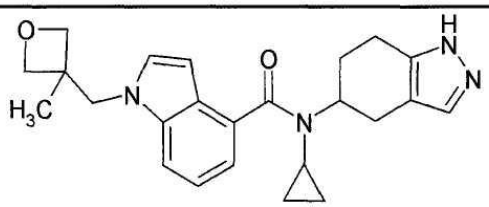
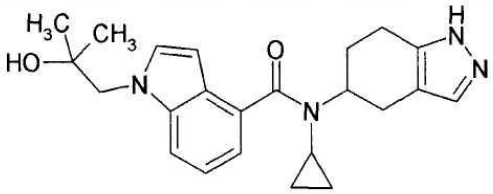
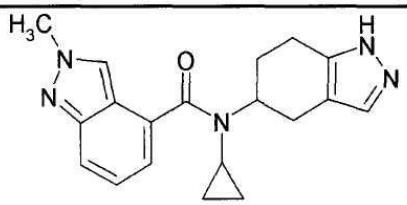
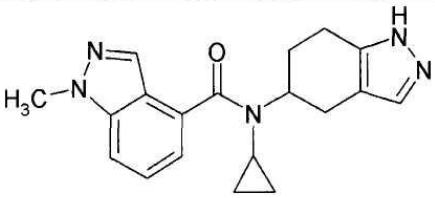
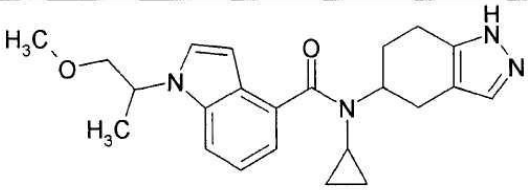
[Таблиця 113]

105		Sal: HCl
106		Sal: HCl
107		
108		Sal: 2HCl
109		

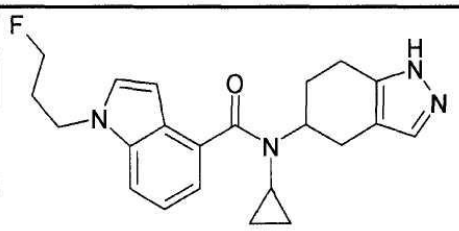
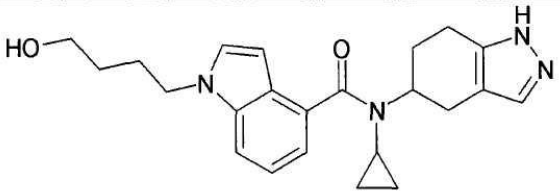
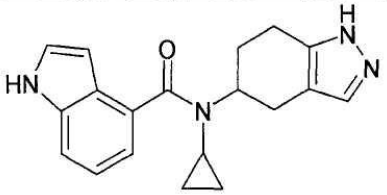
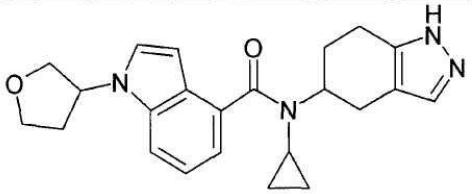
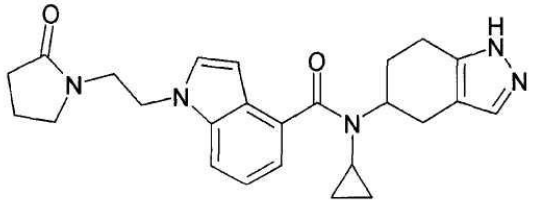
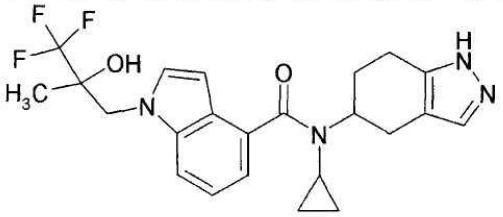
[Таблиця 114]

110		
111		Sal: HCl
112		
113		
114		
115		

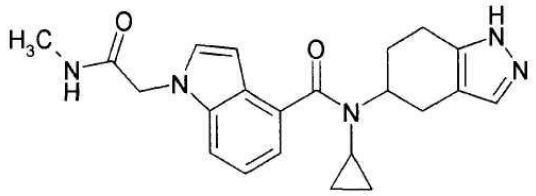
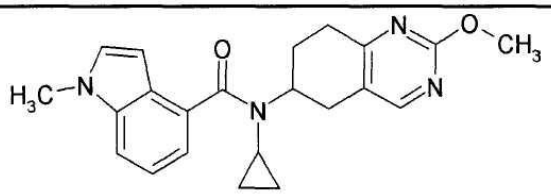
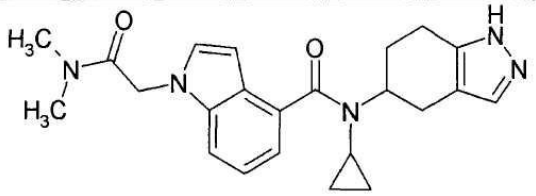
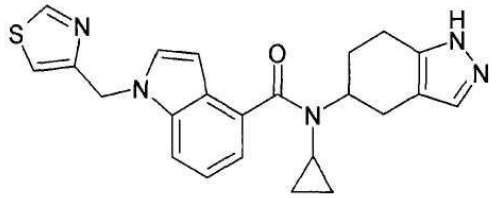
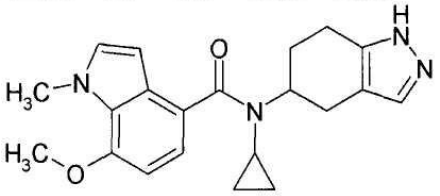
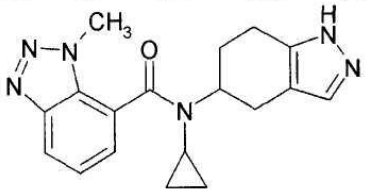
[Таблиця 115]

116		
117		
118		Sal: HCl
119		
120		
121		Sal: HCl

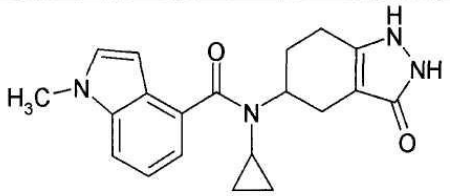
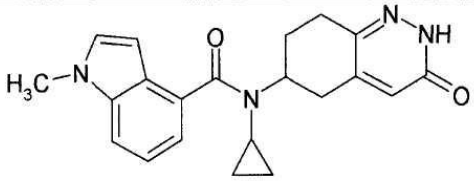
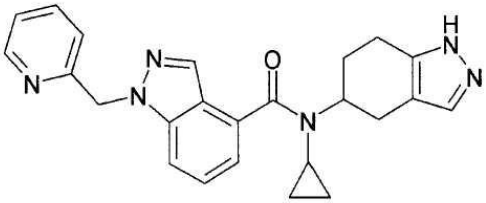
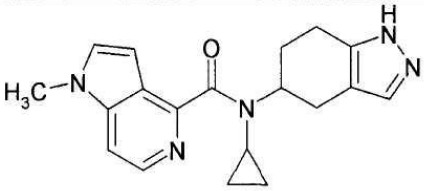
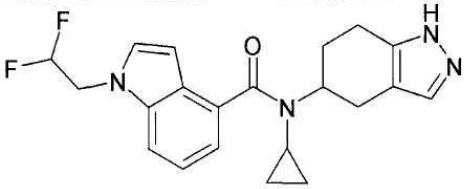
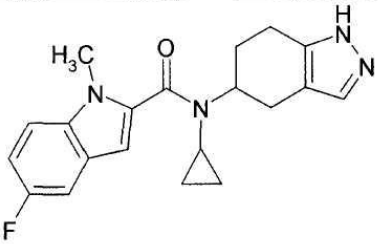
[Таблиця 116]

122		Sal: HCl
123		Sal: HCl
124		
125		
126		
127		

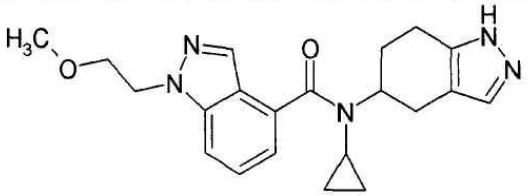
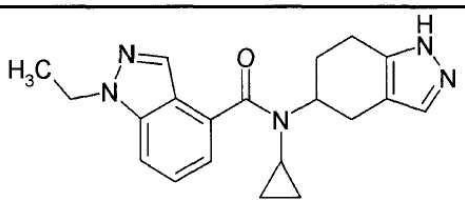
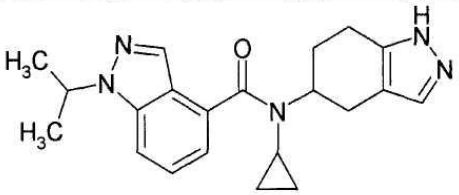
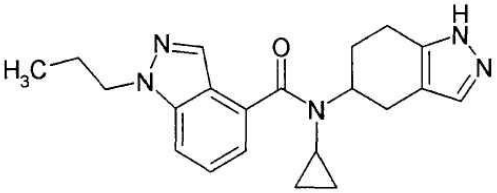
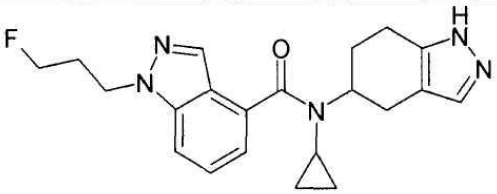
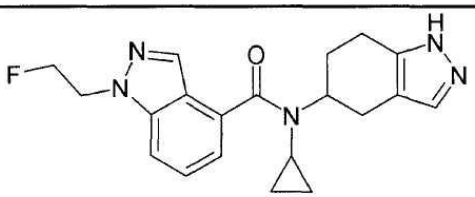
[Таблиця 117]

128		Sal: HCl
129		
130		
131		
132		
133		

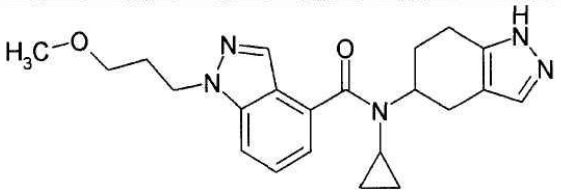
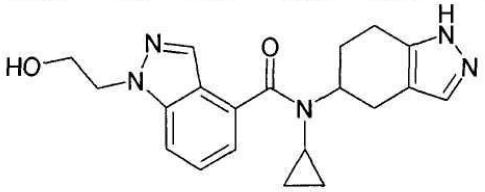
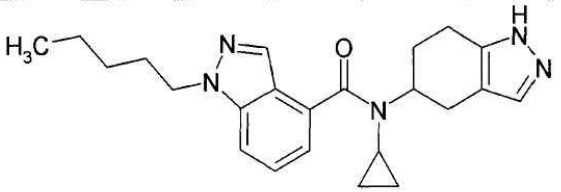
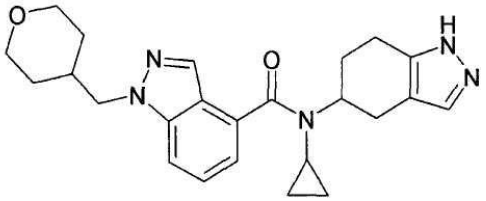
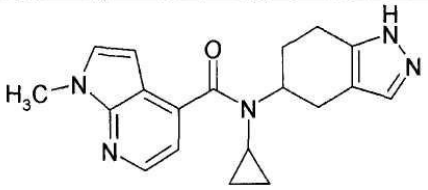
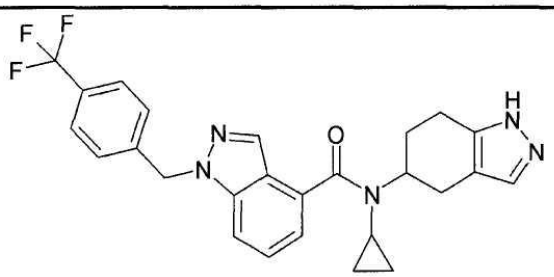
[Таблиця 118]

134		
135		
136		
137		
138		
139		

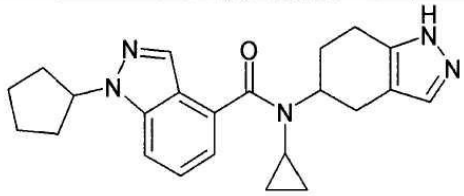
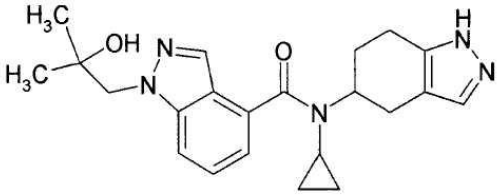
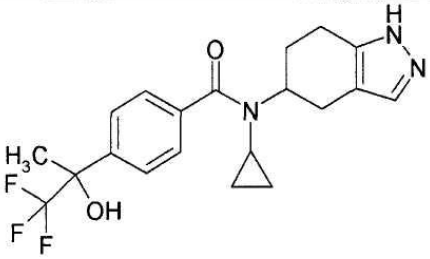
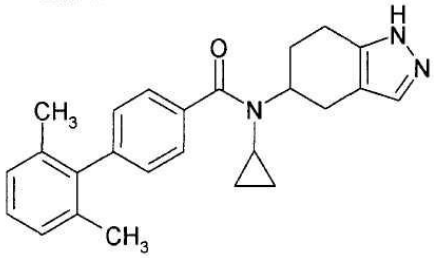
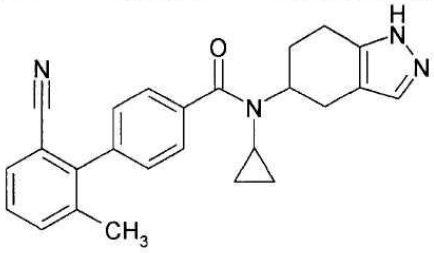
[Таблиця 119]

140		
141		
142		
143		
144		
145		

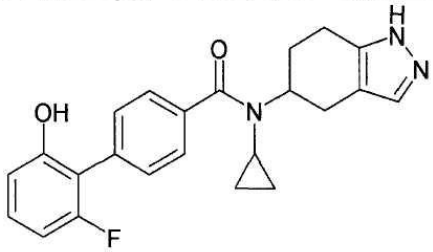
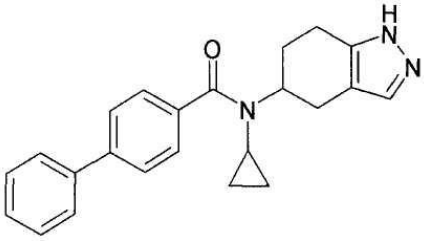
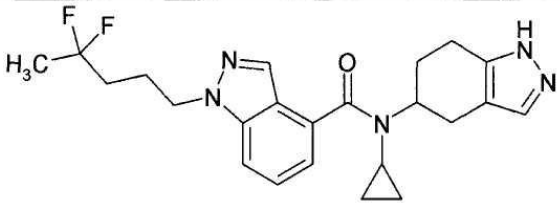
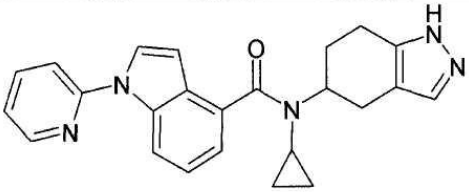
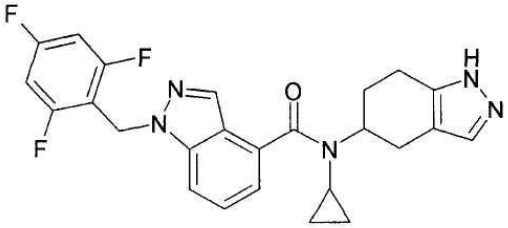
[Таблиця 120]

146		
147		
148		
149		
150		
151		

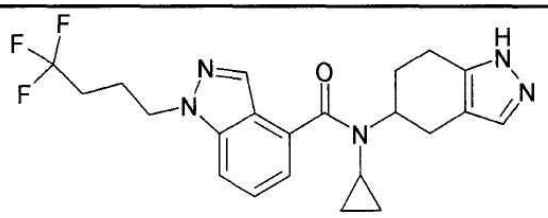
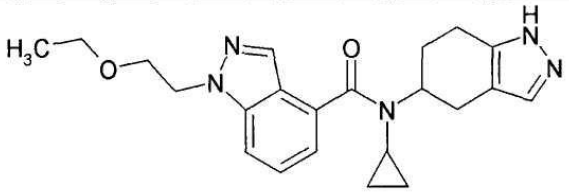
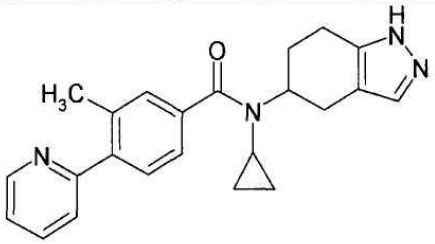
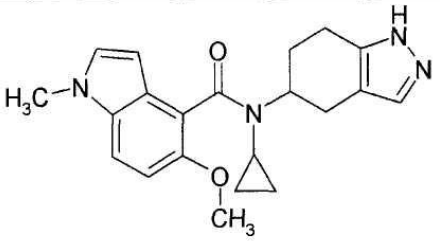
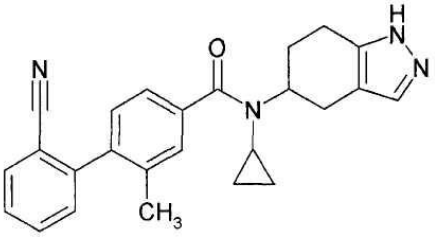
[Таблиця 121]

152		
153		
154		
155		
156		

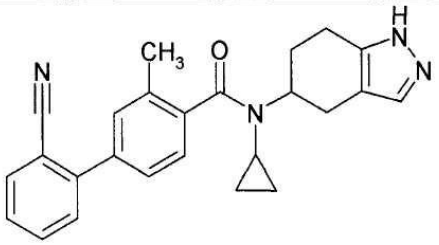
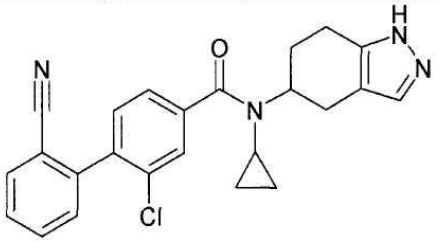
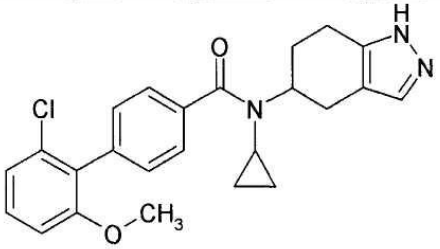
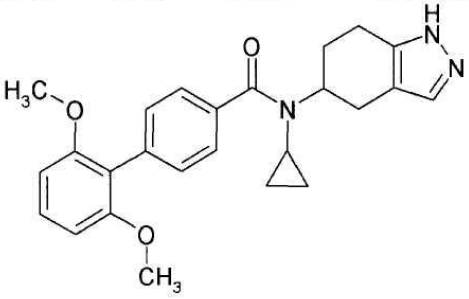
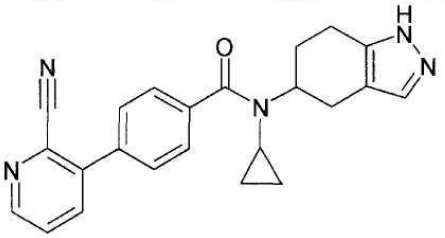
[Таблиця 122]

157		
158		
159		
160		
161		

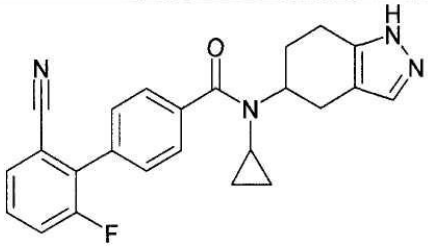
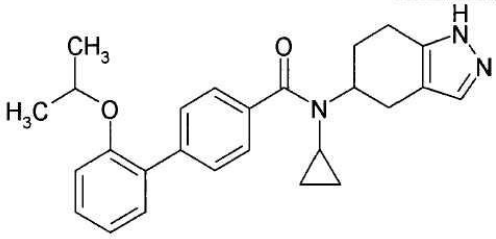
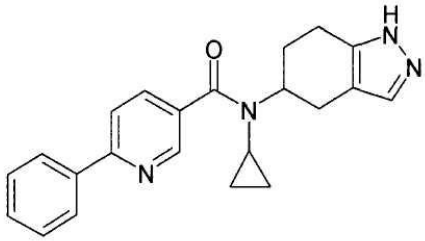
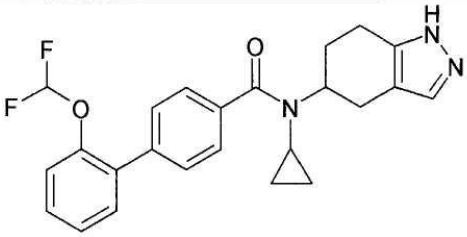
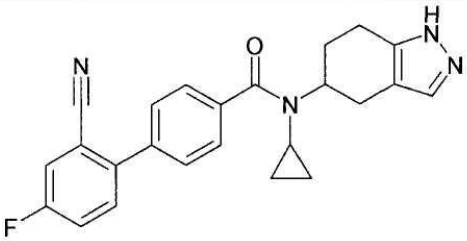
[Таблиця 123]

162		
163		
164		
165		
166		

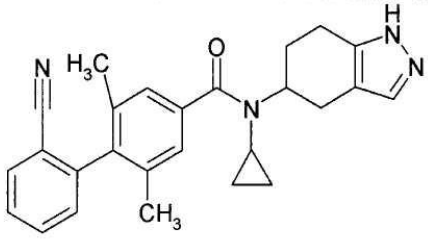
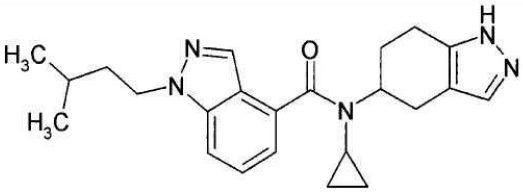
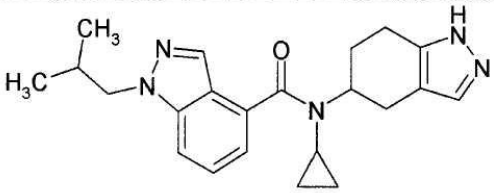
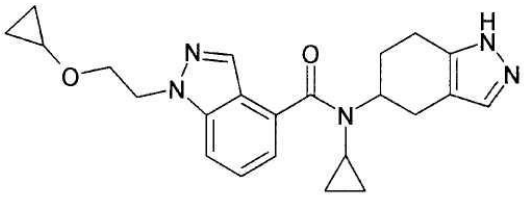
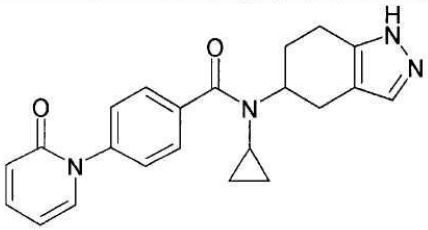
[Таблиця 124]

167		
168		
169		
170		
171		

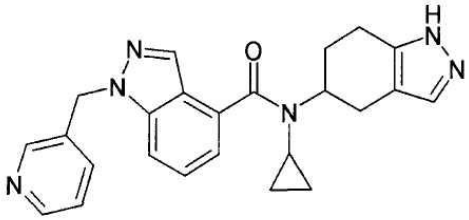
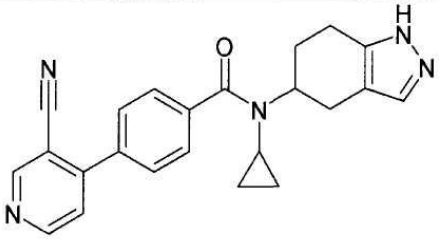
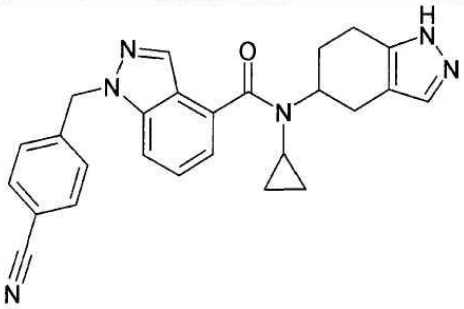
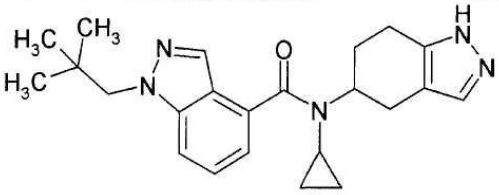
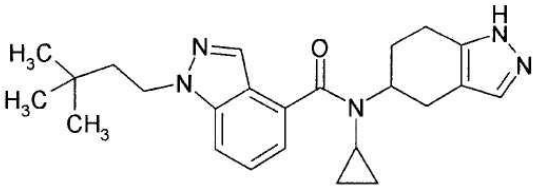
[Таблиця 125]

172		
173		
174		
175		
176		

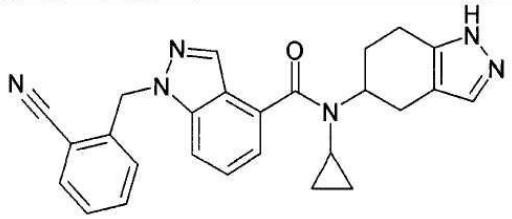
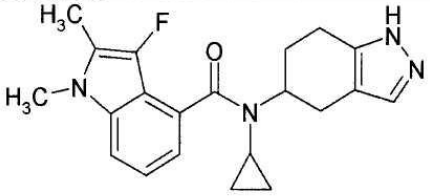
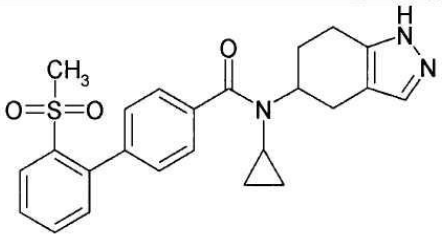
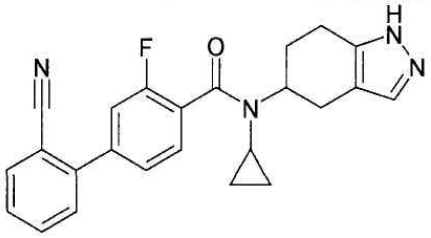
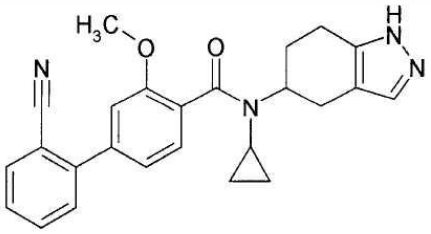
[Таблиця 126]

177		
178		
179		
180		
181		

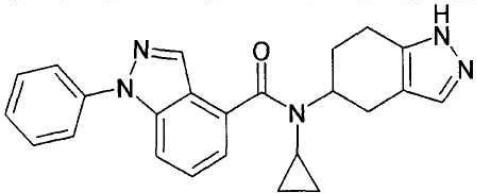
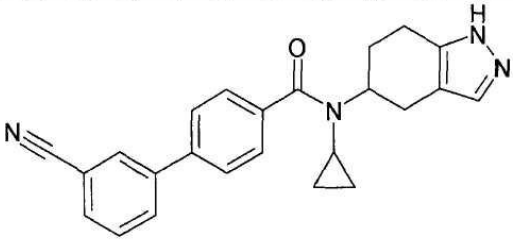
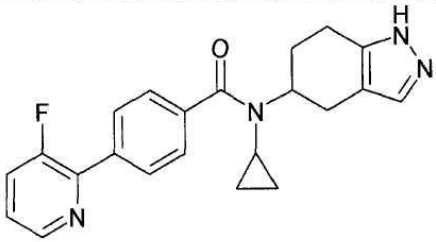
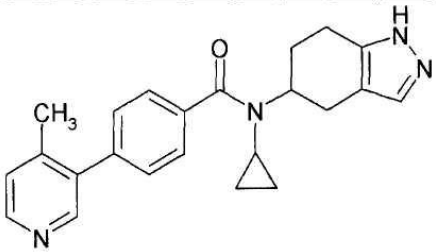
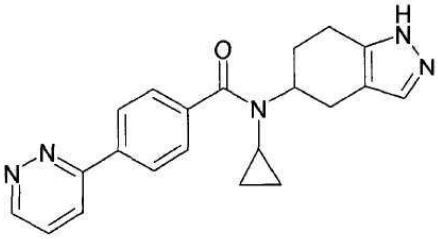
[Таблиця 127]

182		
183		
184		
185		
186		

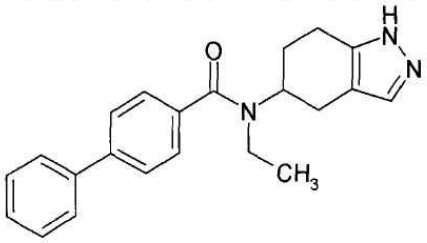
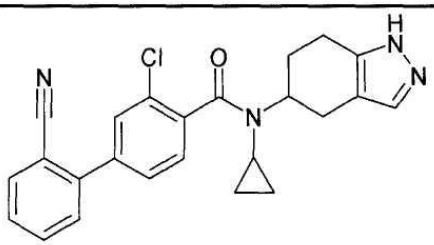
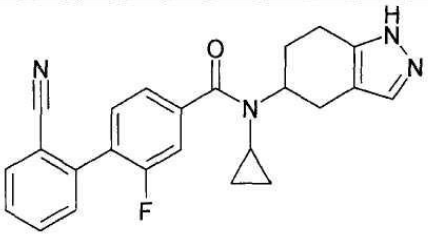
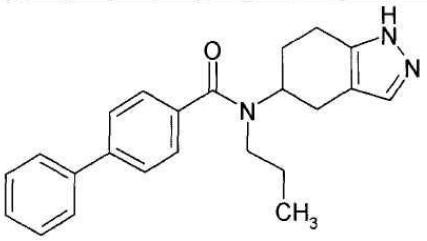
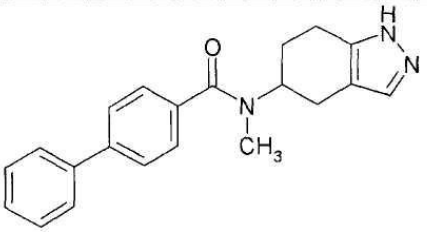
[Таблиця 128]

187		
188		Sal: HCl
189		
190		
191		

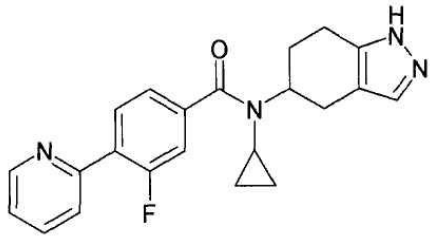
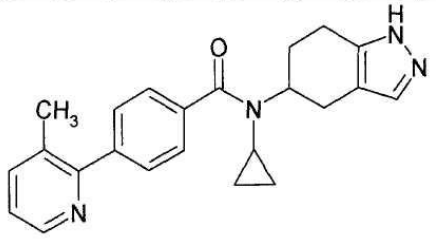
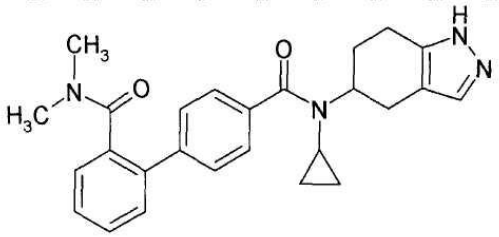
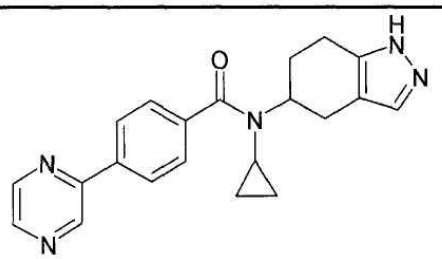
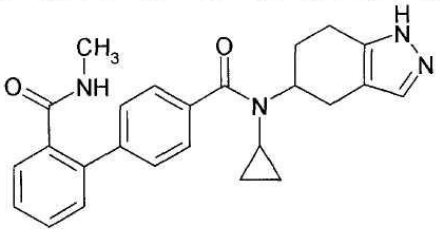
[Таблиця 129]

192		
193		
194		
195		
196		

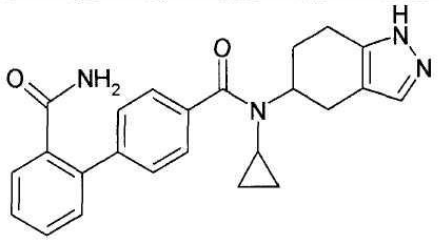
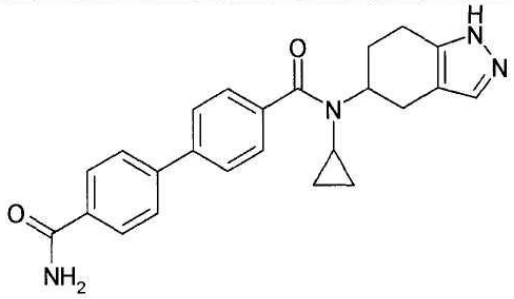
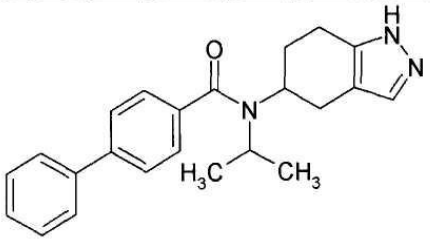
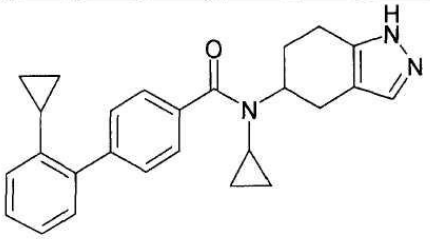
[Таблиця 130]

197		
198		
199		
200		
201		

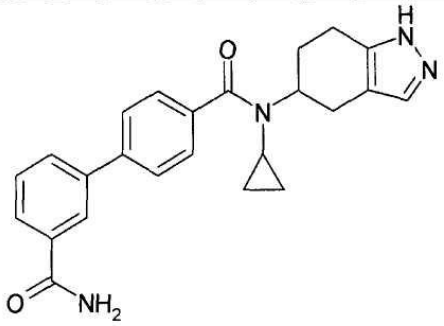
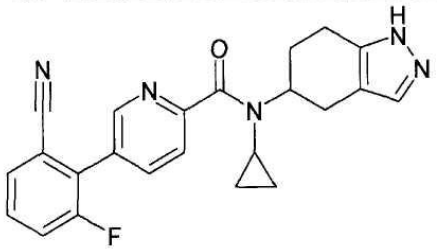
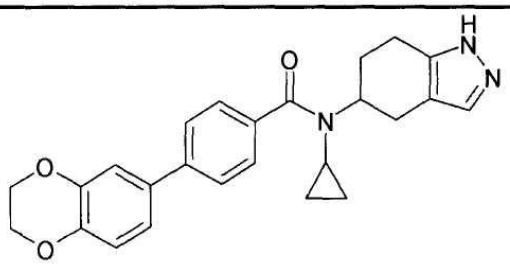
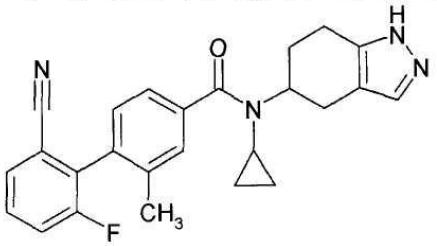
[Таблиця 131]

202		
203		
204		
205		
206		

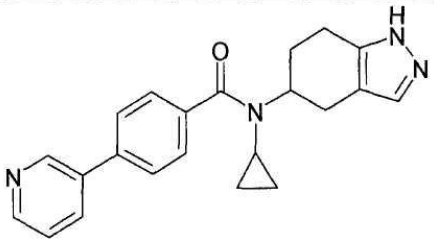
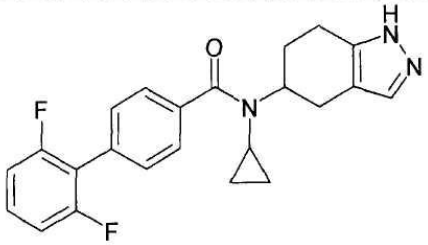
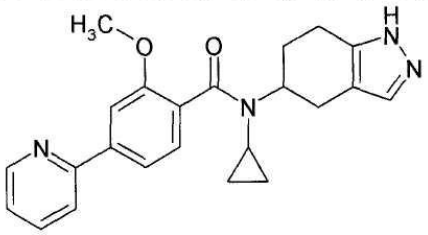
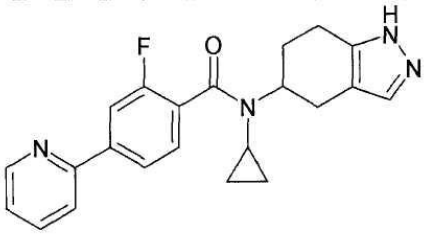
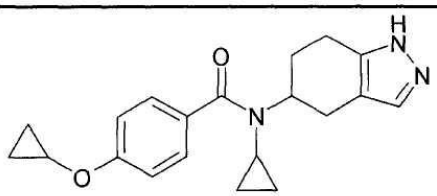
[Таблиця 132]

207		
208		
209		
210		Sal: HCl

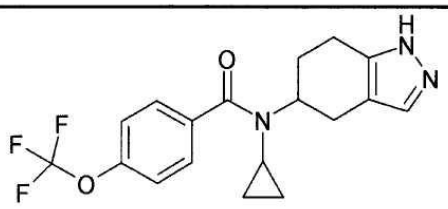
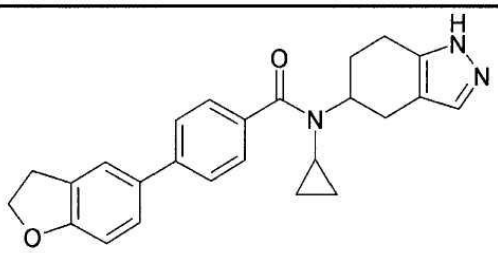
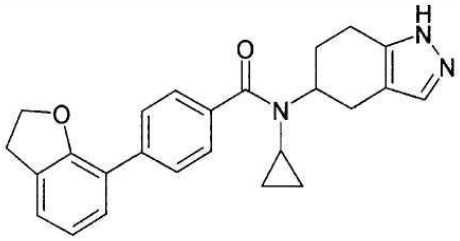
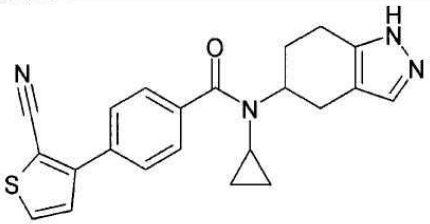
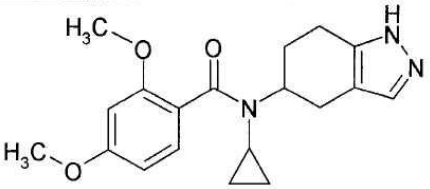
[Таблиця 133]

211		
212		
213		
214		

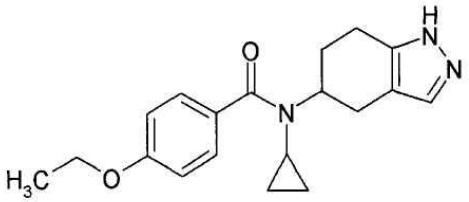
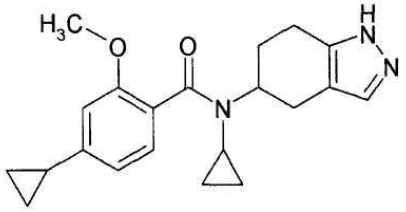
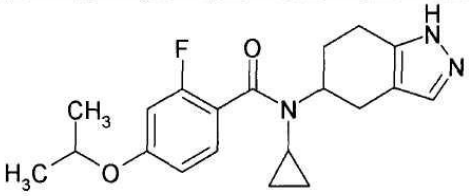
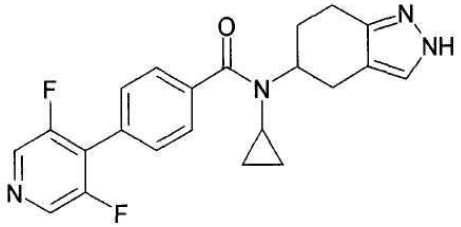
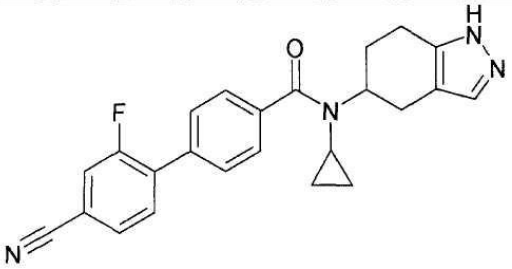
[Таблиця 134]

215		
216		
217		
218		
219		

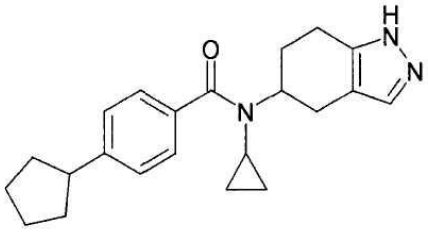
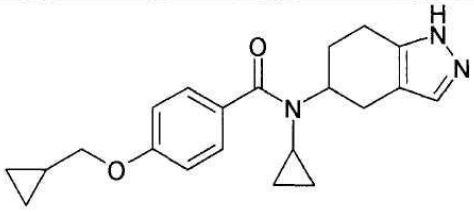
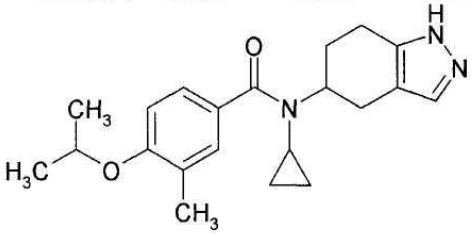
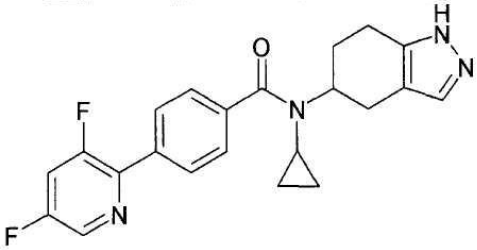
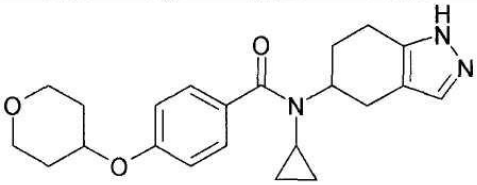
[Таблиця 135]

220		
221		
222		
223		
224		

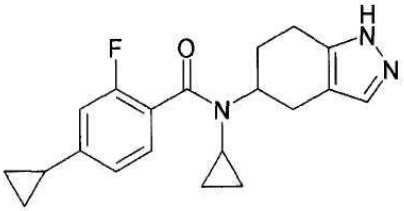
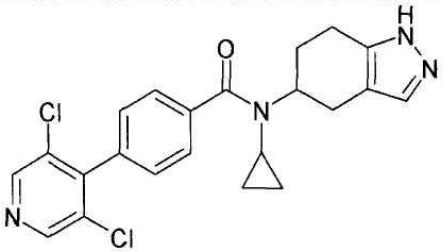
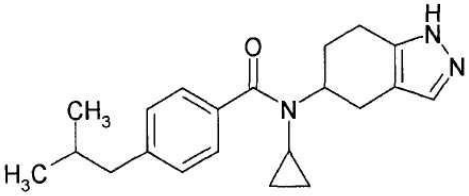
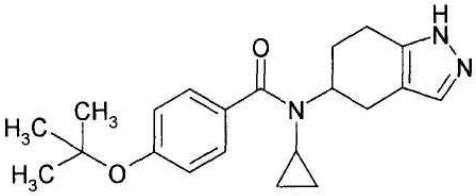
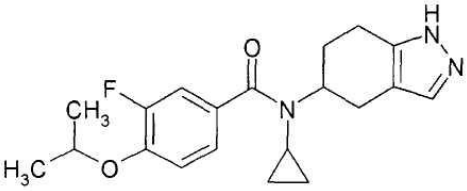
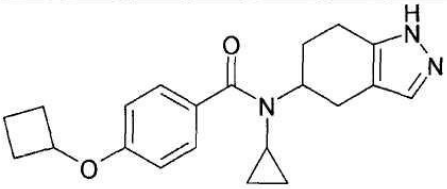
[Таблиця 136]

225		
226		
227		
228		
229		

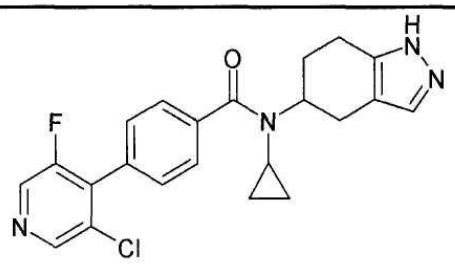
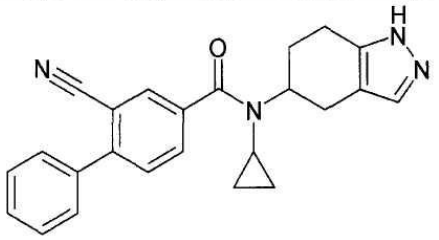
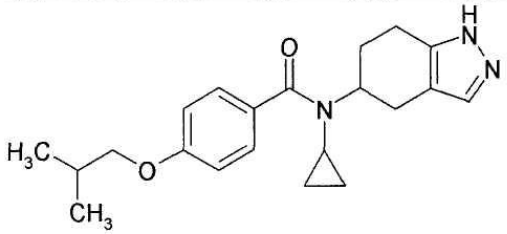
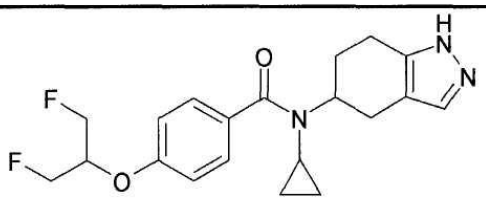
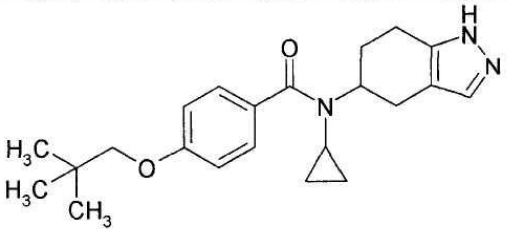
[Таблиця 137]

230		
231		
232		
233		
234		

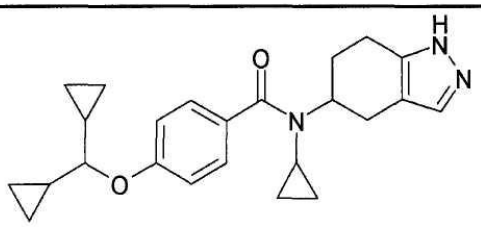
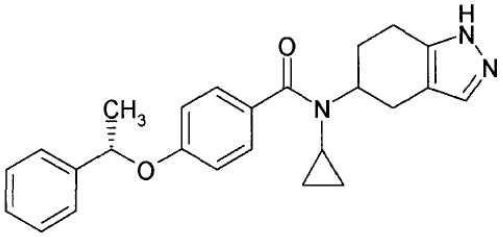
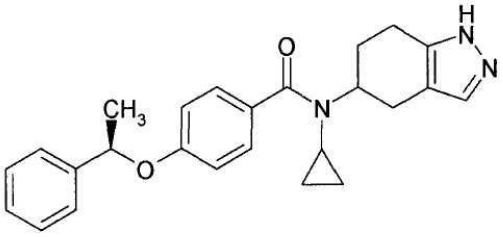
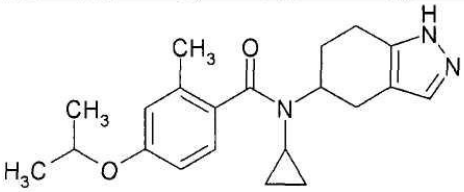
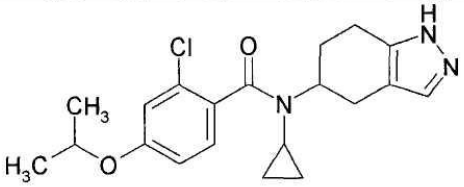
[Таблиця 138]

235		
236		
237		
238		
239		
240		

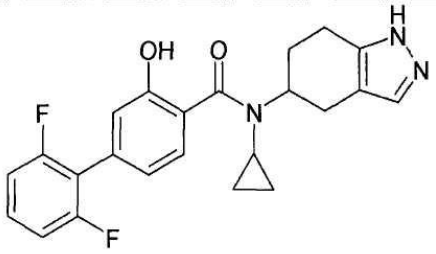
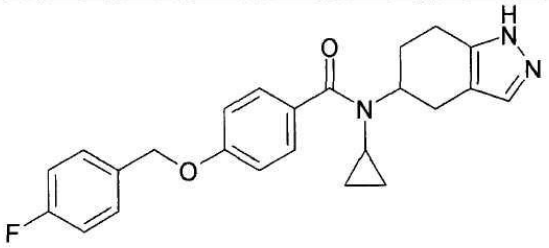
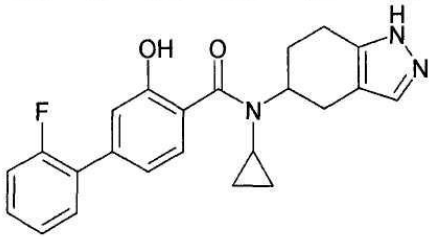
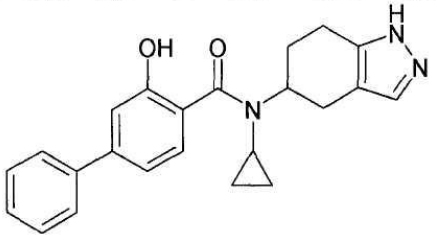
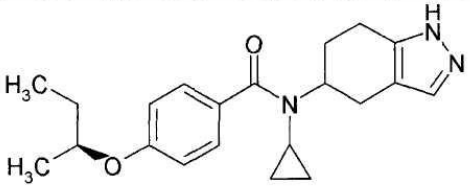
[Таблиця 139]

241		
242		
243		
244		
245		

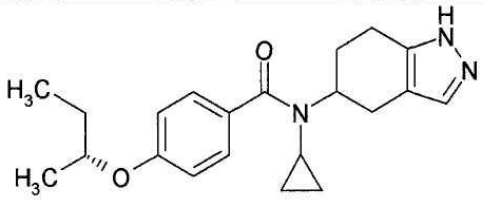
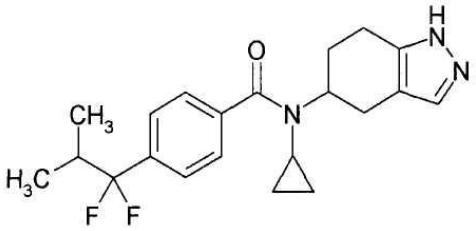
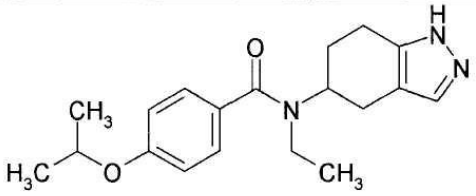
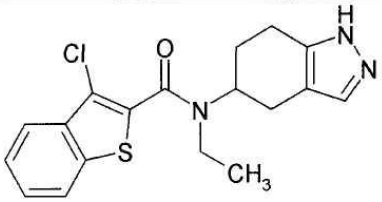
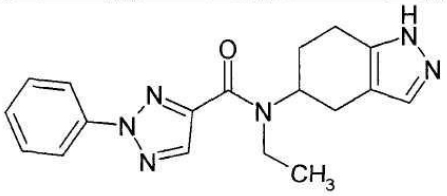
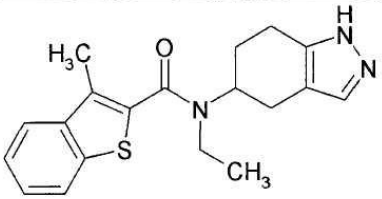
[Таблиця 140]

246		
247		
248		
249		
250		

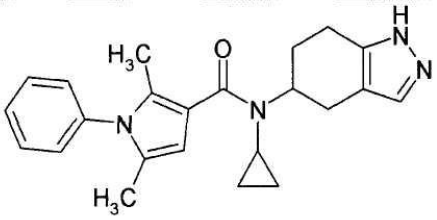
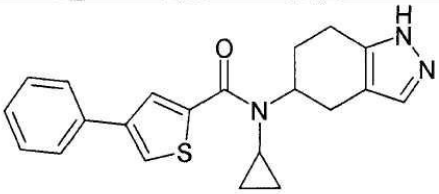
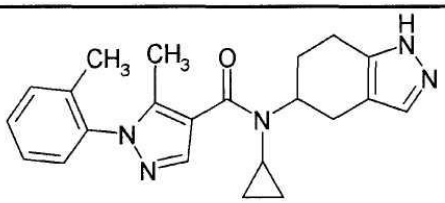
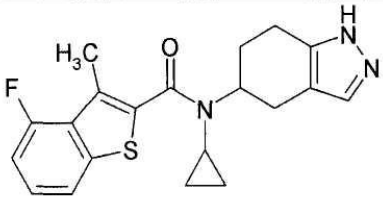
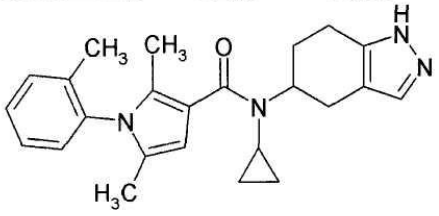
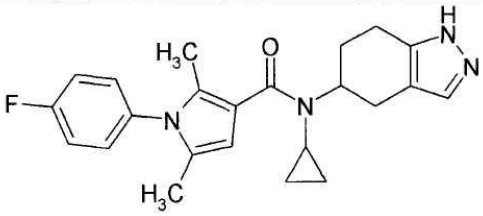
[Таблиця 141]

251		
252		
253		
254		
255		

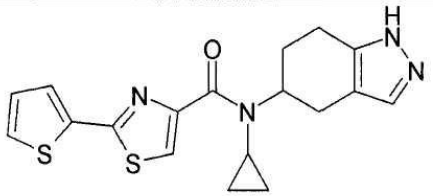
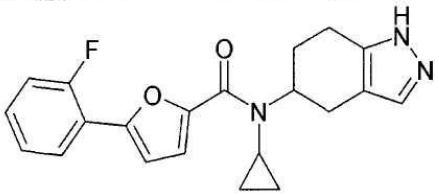
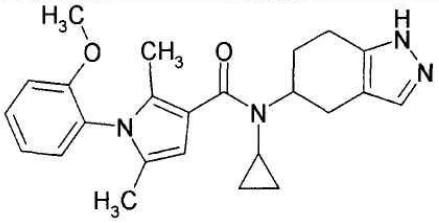
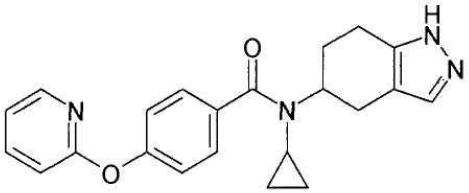
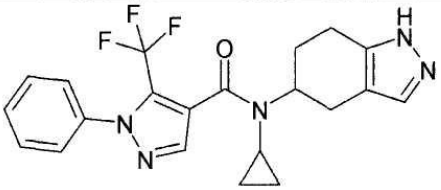
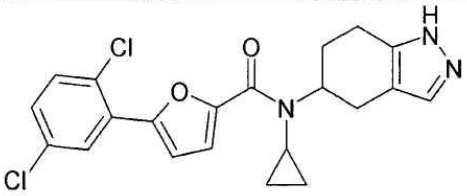
[Таблиця 142]

256		
257		
258		
259		
260		
261		

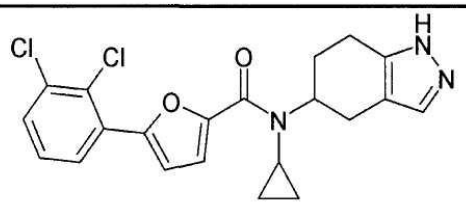
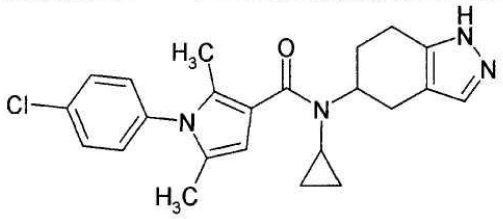
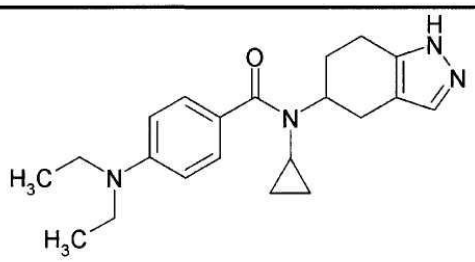
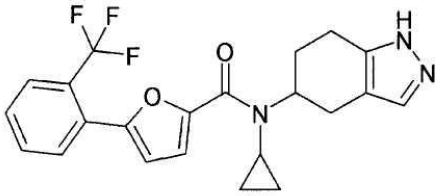
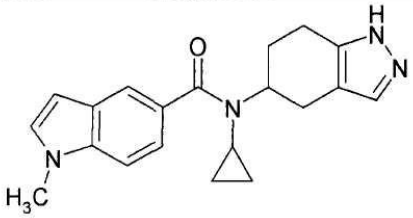
[Таблиця 143]

262		
263		
264		
266		
266		
267		

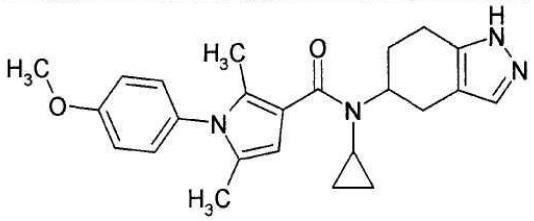
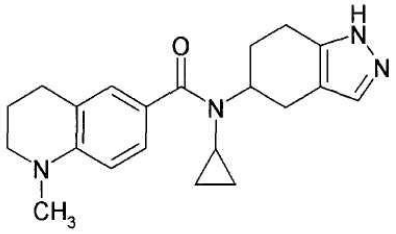
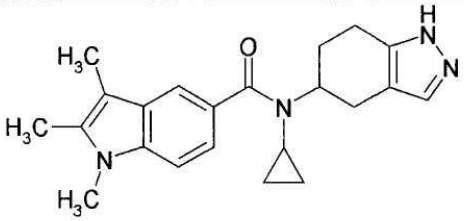
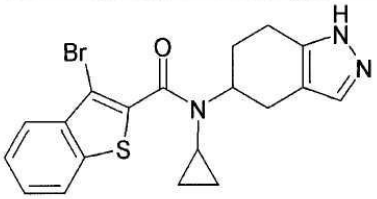
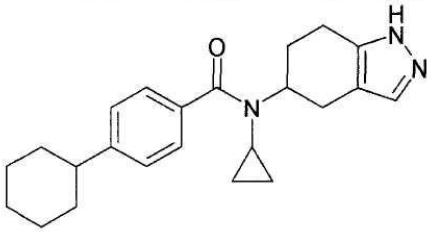
[Таблиця 144]

268		
269		
270		
271		
272		
273		

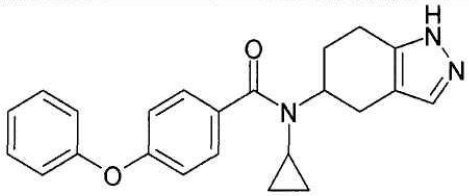
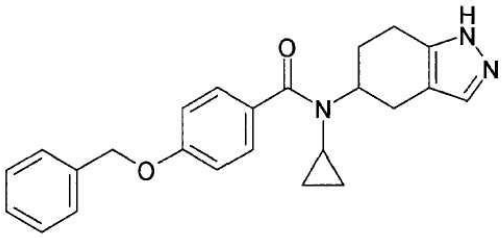
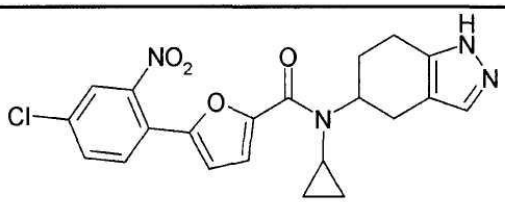
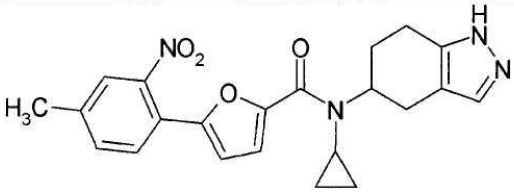
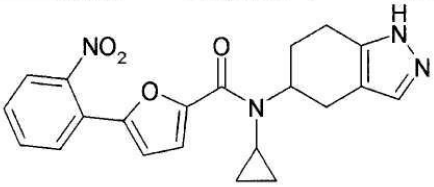
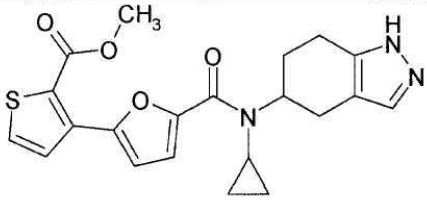
[Таблиця 145]

274		
275		
276		
277		
278		

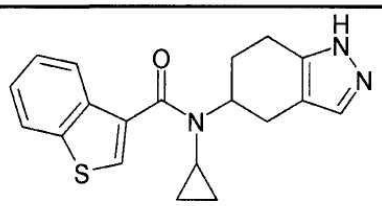
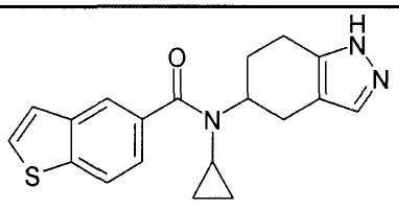
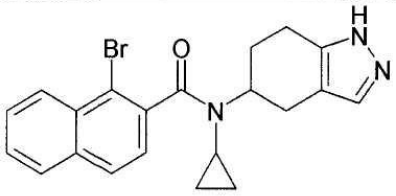
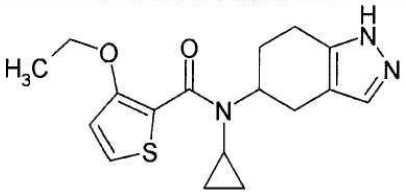
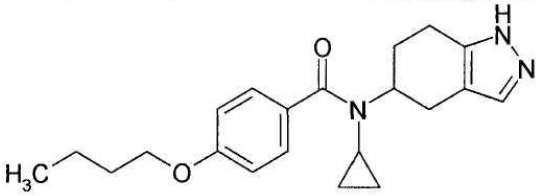
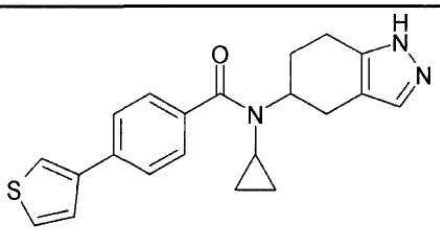
[Таблиця 146]

279		
280		
281		
282		
283		

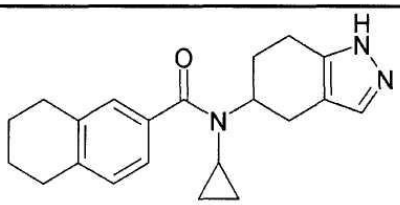
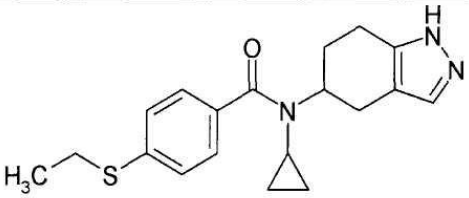
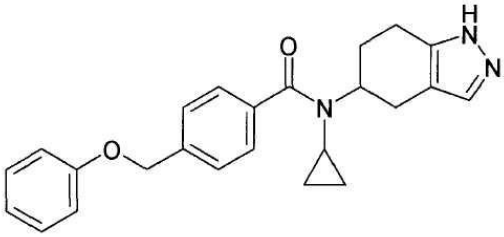
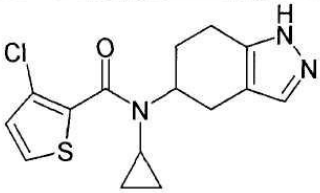
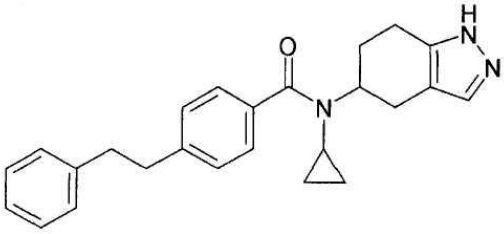
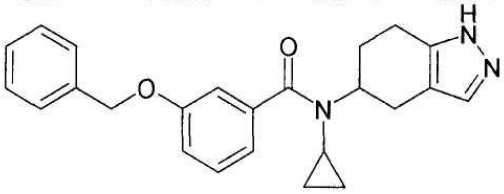
[Таблиця 147]

284		
285		
286		
287		
288		
289		

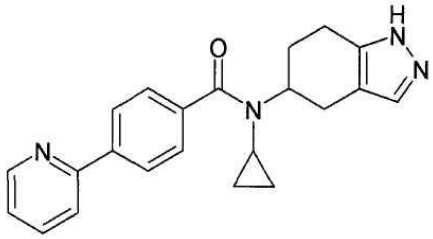
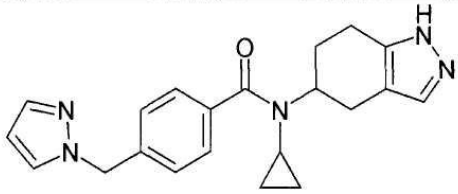
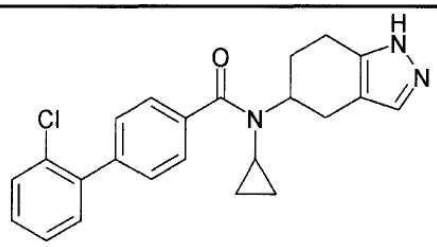
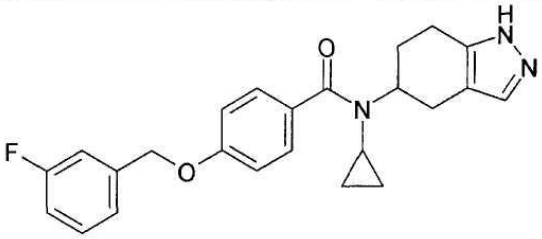
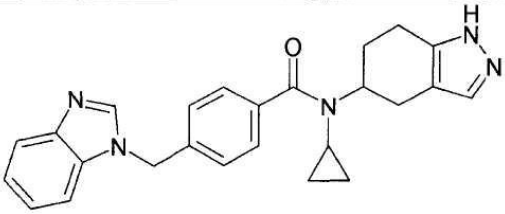
[Таблиця 148]

290		
291		
292		
293		
294		
295		

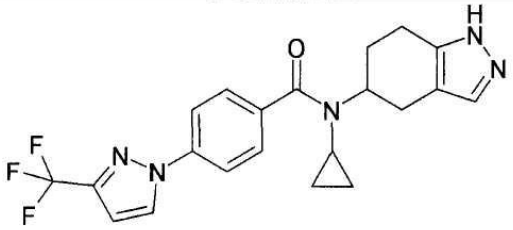
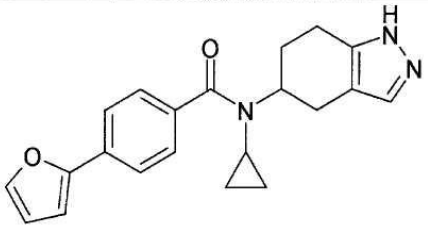
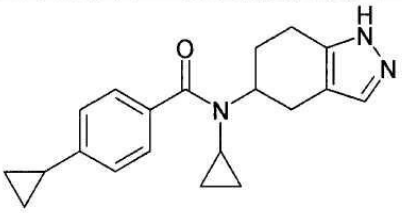
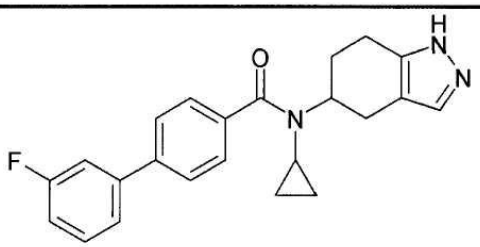
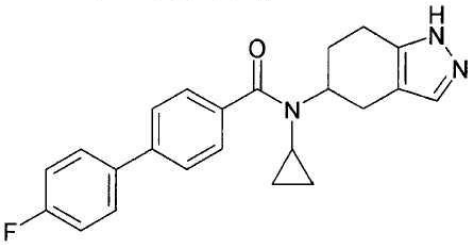
[Таблиця 149]

296		
297		
298		
299		
300		
301		

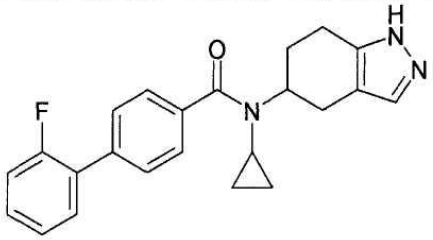
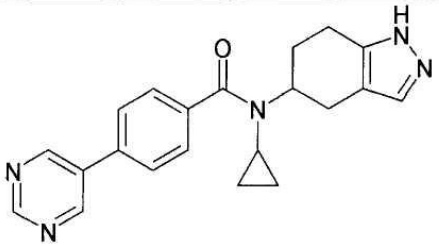
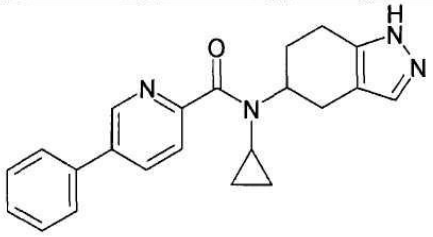
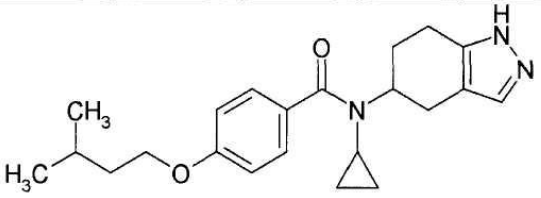
[Таблиця 150]

302		
303		
304		
305		
306		

[Таблиця 151]

307		
308		
309		
310		
311		

[Таблиця 152]

312		
313		
314		
315		

[Таблиця 153]

Ex	Syn	Дані
1	1	ESI+: 383,2
2	2	ESI+: 367,2
3	3	ESI+: 426
4	4	ESI+: 411
5	5	ESI+: 370,3, ЯМР-ДМСО-d_6: 0,21-0,60 (м, 4H), 1,27 (д, J=8 H, 6H), 1,93-2,34 (м, 2H), 2,57-3,00 (м, 5H), 3,78 (с, 3H), 4,16-4,31 (м, 1H), 4,62-4,71 (м, 1H), 6,50-6,53 (м, 2H), 7,06 (д, J=8 Гц, 1H), 7,29, 12,3 (два шир. с, 2H).
6	6	ESI+: 417
7-1	7	ESI+: 401,2, ЯМР-ДМСО-d_6: 0,40-0,57 (м, 4H), 2,11-2,34 (м, 2H), 2,63-3,03 (м, 5H), 4,20-4,30 (м, 1H), 7,18-7,87 (м, 8H), 12,3 (шир. с, 1H). $[\alpha]_D$ -22,2 ($CHCl_3$, с 0,515, 23,6°C)

7-2	7	ESI+: 401,2
8-1	8	ESI+: 340,2 ЯМР-ДМСО-d_6: 0,35-0,59 (м, 4H), 1,28 (д, J=8 Гц, 6H), 2,06-2,25 (м, 2H), 2,58-2,99 (м, 5H), 4,11-4,22 (м, 1H), 4,61-4,71 (м, 1H), 6,90 (д, J=8 Гц, 2H), 7,45 (д, J=8 Гц, 2H), 7,30, 12,3 (два шир. с, 2H). $[\alpha]_D$ -30,8 ($CHCl_3$, с 0,5, 22,5°C)
8-2	8	ESI+: 340,2
9	9	ESI+: 379
10	10	ESI+: 324
11	11	ESI+: 347
12	12	ESI+: 325
13	13	ESI+: 338
14	14	ESI+: 365
15	15	ESI+: 430
16	16	ESI+: 341
17	17	ESI+: 395
18	18	ESI+: 426
19	19	ESI+: 402
20	20	ESI+: 365
21	21	ESI+: 374
22	22	ESI+: 363
23	23	ESI+: 340,2
24	24	ESI+: 388
25	2	ESI+: 312
26	2	ESI+: 326
27	P2, 2	ESI+: 366
28	P2, 2	ESI+: 415
29	P2, 2	ESI+: 425
30	P1, 2	ESI+: 425
31	P2, 2	ESI+: 443, 445
32	2	ESI+: 390

[Таблиця 154]

33	2	ESI+: 376
34	P2, 2	ESI+: 389
35	P2, 2	ESI+: 403
36	2	ESI+: 395
37	2	ESI+: 381
38	P2, 2	ESI+: 423, 425
39	P2, 2	ESI+: 423, 425
40	P2, 2	ESI+: 423, 425
41	2	ESI+: 457
42	2	ESI+: 457
43	2	ESI+: 457

44	2	ESI+: 419
45	2	ESI+: 419
46	2	ESI+: 419
47	15	ESI+: 444
48	2	ESI+: 383
49	2	ESI+: 397
50	2	ESI+: 390
51	2	ESI+: 390
52	2	ESI+: 409
53	2	ESI+: 395
54	15	ESI+: 403
55	4	ESI+: 411
56	4	ESI+: 389
57	4	ESI+: 349
58	4	ESI+: 372
59	4	ESI+: 362
60	P2, 1	ESI+: 307
61	P2, 1	ESI+: 325
62	P2, 1	ESI+: 341, 343
63	P2, 1	ESI+: 365
64	P2, 1	ESI+: 365
65	P2, 1	ESI+: 411
66	P2, 1	ESI+: 411
67	P2, 1	ESI+: 411
68	2	ESI+: 425
69	P2, 1	ESI+: 350
70	2	ESI+: 412
71	2	ESI+: 412
72	12	ESI+: 343
73	12	ESI+: 359, 361
74	P2, 1	ESI+: 369, 371

[Таблиця 155]

75	2	ESI+: 416
76	2	ESI+: 416
77	P2, 1	ESI+: 356
78	P2, 1	ESI+: 356
79	P2, 1	ESI+: 349
80	P2, 1	ESI+: 363
81	P2, 1	ESI+: 335
82	2	ESI+: 412
83	2	ESI+: 412
84	2	ESI+: 412

85	2	ESI+: 362
86	2	ESI+: 388
87	2	ESI+: 372
88	2	ESI+: 390
89	2	ESI+: 412
90	2	ESI+: 405
91	2	ESI+: 392
92	2	ESI+: 434, 436
93	2	ESI+: 356
94	2	ESI+: 356
95	2	ESI+: 352
96	2	ESI+: 356
97	2	ESI+: 349
98	2	ESI+: 379
99	1	ESI+: 419
100	2	ESI+: 354
101	2	ESI+: 368
102	3	ESI+: 349
103	3	ESI+: 335
104	3	ESI+: 335
105	3	ESI+: 399
106	2	ESI+: 383
107	2	ESI+: 441
108	2	ESI+: 434
109	1	ESI+: 392
110	1	ESI+: 350
111	3	ESI+: 349
112	1	ESI+: 407
113	1	ESI+: 335
114	1	ESI+: 335
115	1	ESI+: 393
116	1	ESI+: 391,2

[Таблиця 156]

117	1	ESI+: 405,3
118	2	ESI+: 393,3
119	1	ESI+: 336
120	1	ESI+: 336
121	1	ESI+: 393,4
122	2	ESI+: 381,3
123	9	ESI+: 393
124	1	ESI+: 321,5
125	P20, P1, 1	ESI+: 391,3

126	1	ESI+: 432,3
127	1	ESI+: 447,3
128	P1, 2	ESI+: 392,3
129	1	ESI+: 377
130	1	ESI+: 406,4
131	1	ESI+: 418,2
132	P20, P1, 1	ESI+: 365,3, ЯМР-ДМСО-d_6: 0,72-0,47 (м, 4H), 2,08-2,30 (м, 2H), 2,53-3,05 (м, 5H), 3,91 (с, 3), 4,00 (с, 3H), 4,14-4,24 (м, 1H), 6,31 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,65 (д, J=8 Гц, 1H), 7,00 (д, J=8 Гц, 1H), 7,23 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,31, 12,3 (шир. с, 2H).
133	1	ESI+: 337
134	11	ESI+: 351
135	11	ESI+: 363
136	1	ESI+: 413
137	1	ESI+: 336,2
138	1	ESI+: 385,2
139	P1, 1	ESI+: 353,2
140	1	ESI+: 380,3
141	1	ESI+: 350,2
142	1	ESI+: 364,2
143	1	ESI+: 364,2
144	P20, P1, 1	ESI+: 382,2
145	1	ESI+: 368,3
146	1	ESI+: 394,2
147	1	ESI+: 366,2
148	P20, P1, 1	ESI+: 392,3
149	1	ESI+: 420
150	1	ESI+: 336
151	1	ESI+: 480
152	1	ESI+: 390

[Таблиця 157]

153	1	ESI+: 394,3
154	1	ESI+: 394,2
155	1	ESI+: 386,2
156	1	ESI+: 397,3
157	1	ESI+: 392,3
158	1	ESI+: 358,3
159	1	ESI+: 428,2
160	1	ESI+: 398
161	1	ESI+: 466,1
162	1	ESI+: 432,3
163	1	ESI+: 394,3

164	1	ESI+: 373
165	1	ESI+: 365
166	1	ESI+: 397
167	1	ESI+: 397
168	1	ESI+: 417, 419
169	1	ESI+: 422,3
170	1	ESI+: 418,3
171	1	ESI+: 384,2
172	1	ESI+: 401,2
173	1	ESI+: 416,2
174	1	ESI+: 359
175	1	ESI+: 424,3
176	1	ESI+: 401,3, ЯМР-ДМСО-d_6: 0,40-0,60 (м, 4H), 2,10-2,34 (м, 2H), 2,57-3,03 (м, 5H), 4,14-4,24 (м, 1H), 7,13-8,01 (м, 8H), 12,3 (шир. с, 1H).
177	1	ESI+: 411
178	1	ESI+: 392
179	1	ESI+: 378
180	1	ESI+: 406,2
181	1	ESI+: 375,2
182	1	ESI+: 413
183	1	ESI+: 384,3
184	1	ESI+: 437
185	1	ESI+: 392
186	1	ESI+: 406
187	1	ESI+: 437
188	3	ESI+: 367
189	1	ESI+: 436
190	1	ESI+: 401,2, ЯМР-ДМСО-d_6: 0,46-0,60 (м, 4H), 2,04-2,34 (м, 2H), 2,63-3,05 (м, 5H), 4,24-4,39 (м, 1H), 7,17-8,00 (м, 8H), 12,3 (шир. с, 1H).

[Таблиця 158]

191	1	ESI+: 413,2
192	1	ESI+: 398
193	1	ESI+: 383,2
194	1	ESI+: 377,2
195	1	ESI+: 373,2
196	1	ESI+: 360
197	5	ESI+: 346
198	1	ESI+: 417,1
199	1	ESI+: 401,2
200	5	ESI+: 360

201	P1, 5	ESI+: 332
202	1	ESI+: 377,3
203	1	APCI/ESI+: 373,0
204	1	ESI+: 429
205	1	ESI+: 360
206	P1, 1	ESI+: 415
207	P1, 1	ESI+: 401
208	1	APCI/ESI+: 401
209	5	ESI+: 360
210	1	ESI+: 398
211	1	APCI/ESI+: 401
212	1	APCI/ESI+: 402
213	1	ESI+: 416
214	1	APCI/ESI+: 415
215	5	ESI+: 359
216	1	ESI+: 394,3, ЯМР-ДМСО-d_6: 0,43-0,58 (м, 4H), 2,11-2,33 (м, 2H), 2,60-3,03 (м, 5H), 4,14-4,28 (м, 1H), 7,17-7,67 (м, 8H), 12,3 (шир. с, 1H).
217	P4, P1, 5	ESI+: 389,3
218	P4, P1, 5	ESI+: 377,3
219	1	APCI/ESI+: 338,1
220	1	APCI/ESI+: 366,0
221	1	APCI/ESI+: 400
222	1	APCI/ESI+: 400
223	5	ESI+: 389
224	5	APCI/ESI+: 342,1
225	1	APCI/ESI+: 326
226	5	APCI/ESI+: 352,1
227	5	APCI/ESI+: 358,1
228	5	ESI+: 395

[Таблиця 159]

229	5	ESI+: 401
230	5	ESI+: 350
231	5	ESI+: 352
232	5	ESI+: 354
233	5	ESI+: 395

234	5	ESI+: 382,3
235	P1, 5	ESI+: 340
236	5	ESI+: 427, 429, 431
237	5	ESI+: 338
238	5	ESI+: 354
239	5	ESI+: 358,2
240	5	ESI+: 352
241	5	ESI+: 411, 413
242	5	ESI+: 383
243	5	ESI+: 354
244	5	ESI+: 376
245	5	ESI+: 368
246	5	ESI+: 392
247	5	ESI+: 402
248	5	ESI+: 402
249	5	ESI+: 354,2
250	5	ESI+: 374,2
251	6	ESI+: 410,1
252	5	ESI+: 406
253	6	ESI+: 392,3
254	6	ESI+: 374,3
255	5	ESI+: 354
256	5	ESI+: 354
257	5	ESI+: 374
258	16	ESI+: 328
259	16	ESI+: 360
260	16	ESI+: 337
261	16	ESI+: 340
262	17	ESI+: 375
263	17	ESI+: 364
264	17	ESI+: 376
266	17	ESI+: 370
266	17	ESI+: 389
267	17	ESI+: 393
268	17	ESI+: 371
269	17	ESI+: 366
270	17	ESI+: 405

[Таблиця 160]

271	17	ESI+: 375
272	17	ESI+: 416
273	17	ESI+: 416
274	17	ESI+: 416

275	17	ESI+: 409
276	17	ESI+: 353
277	17	ESI+: 416
278	17	ESI+: 335
279	17	ESI+: 405
280	17	ESI+: 351
281	17	ESI+: 363
282	17	ESI+: 416
283	17	ESI+: 364
284	17	ESI+: 374
285	17	ESI+: 388
286	17	ESI+: 427
287	17	ESI+: 407
288	17	ESI+: 393
289	17	ESI+: 412
290	17	ESI+: 338
291	17	ESI+: 338
292	17	ESI+: 410
293	17	ESI+: 332
294	17	ESI+: 354
295	17	ESI+: 364
296	17	ESI+: 336
297	17	ESI+: 342
298	17	ESI+: 388
299	17	ESI+: 322
300	17	ESI+: 386
301	17	ESI+: 388
302	17	ESI+: 359
303	17	ESI+: 362
304	18	ESI+: 392
305	18	ESI+: 406
306	18	ESI+: 412
307	18	ESI+: 416
308	18	ESI+: 348
309	18	ESI+: 322
310	19	ESI+: 376
311	19	ESI+: 376
312	19	ESI+: 376

[Таблиця 161]

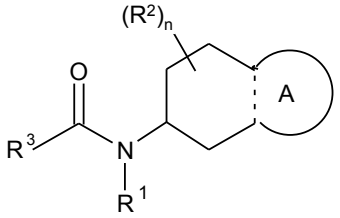
313	19	ESI+: 360
314	19	ESI+: 377
315	19	ESI+: 368

Промислова застосовність

Сполука за даним винаходом має чудову інгібуючу 11β-HSD1 дію. Таким чином, сполука за даним винаходом може бути використана як активний інгредієнт фармацевтичної композиції для лікування 11β-HSD1 захворювань, таких як деменція (зокрема, деменція альцгеймерівського типу), шизофренія, депресія, біль (зокрема, нейропатичний біль або фіброміалгія), діабет (зокрема, цукровий діабет II типу), резистентність до інсуліну, ожиріння, гіперліпідемія, гіпертензия, остеопороз і глаукома, зокрема, для лікування деменції (зокрема, деменції альцгеймерівського типу), шизофренії, депресії, болю (зокрема, нейропатичного болю або фіброміалгії), діабету (зокрема, цукрового діабету II типу) і резистентності до інсуліну.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука, представлена формулою (I), або її фармацевтично прийнятна сіль,
[Хімічна структура 15]



, (I)

символи в формулі являють собою наступне:
кільце A: 5-6-членний моноциклічний гетероцикл, який може бути заміщений і як гетероатом містить тільки атоми азоту; де атоми в положенні, яким кільце конденсоване з сусіднім кільцем, являють собою атоми вуглецю,
R^1: нижчий алкіл, галоген-нижчий алкіл або циклоалкіл, який може бути заміщений,
R^2: галоген або нижчий алкіл,
R^3: арил, гетероарил або нижчий алкіленгетероарил; де кожний арил і гетероарил, представлений R^3, може бути заміщений,
n: ціле число від 0 до 3, і
пунктирна лінія означає одинарний зв'язок або подвійний зв'язок.

2. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де n дорівнює 0.

3. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 2, де R^1 являє собою циклопропіл.

4. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 3, де біциклічне кільце, яке утворене кільцем A, конденсованим з сусіднім кільцем, являє собою 4,5,6,7-тетрагідроіндазол-5-іл.

5. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 4, де
R^3 являє собою феніл, індоліл або індазоліл, які можуть бути заміщені, відповідно, групою, вибраною з Групи Q,
Група Q являє собою групу, що складається з галогену, нижчого алкілу, галоген-нижчого алкілу, $-OR^0$, нижчого алкілен-OR^0, -S-нижчого алкілу, арилу, гетероциклічної групи і нижчої алкілен-гетероциклічної групи (де арил і гетероциклічна група в Групі Q можуть бути заміщені галогеном, ціано, нижчим алкілом, $-OR^0$ або оксо), і
R^0 являє собою -H або нижчий алкіл.

6. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 5, де
R^3 являє собою феніл, який може бути заміщений групою, вибраною з групи, що складається з
(i) фенілу або піридилу, які можуть бути заміщені, відповідно, галогеном або ціано,
(ii) галогену,
(iii) нижчого алкілу і
(iv) -O-нижчого алкілу.

7. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 5,
де R^3 являє собою індоліл, який може бути заміщений нижчим алкілом або -O-нижчим алкілом.

8. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, яка вибрана з групи, що складається з
(-)-N-циклопропіл-4-ізопропокси-N-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-5-іл)бензаміду,
(-)-2'-ціано-N-циклопропіл-6'-фтор-N-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-5-іл)біфеніл-4-карбоксаміду,
N-циклопропіл-1-метил-N-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-5-іл)-1H-індол-4-карбоксаміду,
N-циклопропіл-7-метокси-1-метил-N-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-5-іл)-1H-індол-4-карбоксаміду,
2'-ціано-N-циклопропіл-4'-фтор-N-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-5-іл)біфеніл-4-карбоксаміду,
2'-ціано-N-циклопропіл-3-фтор-N-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-5-іл)біфеніл-4-карбоксаміду,
N-циклопропіл-2',6'-дифтор-N-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-5-іл)біфеніл-4-карбоксаміду,
N-циклопропіл-4-(3,5-дифторпіридин-4-іл)-N-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)бензаміду і
N-циклопропіл-4-ізопропокси-2-метокси-N-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-5-іл)бензаміду
або їх фармацевтично прийнятної солі.

9. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, яка являє собою
(-)-N-циклопропіл-4-ізопропокси-N-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-5-іл)бензамід
або його фармацевтично прийнятну сіль.

10. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, яка являє собою
(-)-2'-ціано-N-циклопропіл-6'-фтор-N-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-5-іл)біфеніл-4-карбоксамід
або його фармацевтично прийнятну сіль.

11. Фармацевтична композиція, що містить:

сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким з пп. 1-10 і фармацевтично прийнятний носій.

12. Фармацевтична композиція за п. 11, яка являє собою агент, що інгібує 11β-гідроксистероїдну дегідрогеназу 1 типу.

13. Фармацевтична композиція за п. 11, яка являє собою засіб для профілактики або лікування деменції, шизофренії, депресії або болю.

14. Фармацевтична композиція за п. 11, яка являє собою засіб для профілактики або лікування деменції.

15. Фармацевтична композиція за п. 11, яка являє собою засіб для профілактики або лікування болю.

16. Застосування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 1-10 при отриманні агента, що інгібує 11β-гідроксистероїдну дегідрогеназу 1 типу, або засобу для профілактики або лікування деменції, шизофренії, депресії або болю.

17. Застосування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 1-10 для профілактики або лікування деменції, шизофренії, депресії або болю.

18. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-10 для профілактики або лікування деменції, шизофренії, депресії або болю.

19. Спосіб профілактики або лікування деменції, шизофренії, депресії або болю, що включає введення ефективної кількості сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 1-10 пацієнту.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601