



УКРАЇНА

(19) UA (11) 92670 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 231/54 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 493/04 (2006.01)

A61K 31/416

A61K 31/4162

A61P 9/12 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ПІРАЗОЛІНОВІ СПОЛУКИ ТА ЇХ ФАРМАЦЕВТИЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ, КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ

1

(21) a200903302

(22) 17.10.2007

(24) 25.11.2010

(86) РСТ/IB2007/003207, 17.10.2007

(31) 60/863,606

(32) 31.10.2006

(33) US

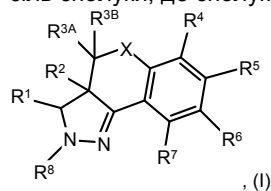
(46) 25.11.2010, Бюл.№ 22, 2010 р.

(72) МЕЙЕРС МАРВІН ДЖЕЙ, US, АРГАНСЕТ
ГРЕСІЕЛА БАРБІЕРІ, US, ЧЕН КІЯНГІАН, US, ГО-
КЕРМАН СЮЗАН ЛАНДІС, US, ЛОНГ СКОТТ АЛ-
ЛЕН, US, МАХОНІ МЕТ'Ю ВІЛЛІЯМ, US, РЕЙТС
ДЕВІД БРЮС, US, РІКО ДЖОЗЕФ ҐЕРАС, US

(73) ПФАЙЗЕР ПРОДАКТС ІНК., US

(56) WO 2005/066161 A

WO 98/09969 A

(57) 1. Сполука або фармацевтично прийнятна
сіль сполуки, де сполука має структуру формули I:

, (I)

де:

X вибрано з групи: -CH₂- та -O-;R¹ вибрано з групи: циклопентил, циклобутил та
феніл; де R¹ циклопентил, циклобутил та феніл
можуть бути необов'язково заміщеними одним або
більше замісниками, незалежно вибраними з гру-
пи: хлор, флуор, метил, етил, пропіл, хлорметил,
дихлорметил, трихлорметил, флуорметил, дифлу-
орметил та трифлуорметил;R² вибрано з групи: гідроген та алкіл;R^{3A} та R^{3B} є незалежно вибраними з групи: гідро-
ген та алкіл;R⁴, R⁶ та R⁷ є незалежно вибраними з групи: гідро-
ген, галоген, гідрокси, алкіл, галогеналкіл, гідрокси-
алкіл та алкокси;

2

R⁵ вибрано з групи: гідроген, -(CH₂)_mOR⁵⁰, -
(CH₂)_mC(O)R⁵⁰, -(CH₂)_mC(O)OR⁵⁰, -
(CH₂)_mC(O)NR⁵¹R⁵², -(CH₂)_mNR⁵¹R⁵², -
(CH₂)_mN(R⁵¹)C(O)R⁵² та -(CH₂)_mS(O)_nR⁵⁰;
m=0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6;

n=0, 1 або 2;

R⁵⁰ вибрано з групи: гідроген та алкіл;R⁵¹ та R⁵² є незалежно вибраними з групи: гідроген
та алкіл; або R⁵¹ та R⁵² разом з нітрогеном, до кот-
рого вони є приєднаними, утворюють 5- або 6-
членний кільцевий гетероциклі;де R⁵⁰, R⁵¹ та R⁵² алкіли та R⁵¹/R⁵² гетероциклі
можуть бути незалежно та необов'язково заміще-
ними одним або більше замісниками, вибраними з
групи: галоген, піролідиніл, -OR⁵³, -C(O)R⁵³, -
C(O)OR⁵³, -C(O)NR⁵⁴R⁵⁵, -NR⁵⁴R⁵⁵, -N(R⁵⁶)C(O)R⁵³, -
S(O)_pR⁵³ та -S(O)_pNR⁵⁴R⁵⁵;

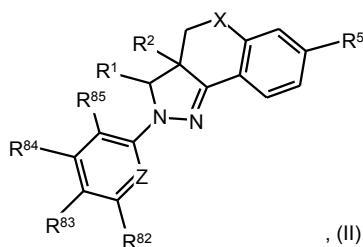
p=0, 1 або 2;

R⁵³ вибрано з групи: гідроген, алкіл, галогеналкіл,
гідроксіалкіл та карбоксіалкіл;R⁵⁴ та R⁵⁵ є незалежно вибраними з групи: гідро-
ген, алкіл, галогеналкіл, гідроксіалкіл та карбокси-
алкіл; або R⁵⁴ та R⁵⁵ разом з нітрогеном, до котрого
вони є приєднаними, утворюють 5- або 6-членний
кільцевий гетероциклі;R⁵⁶ вибрано з групи: гідроген та алкіл; аR⁸ вибрано з групи: феніл, піридиніл та піриміди-
ніл; де феніл, піридиніл та піримідиніл можуть бути
необов'язково заміщеними одним або більше за-
місниками, незалежно вибраними з групи: галоген,
ціано, гідрокси, карбокси, алкіл, галогеналкіл, ціа-
ноалкіл, гідроксіалкіл, карбоксіалкіл, алкокси, гало-
геналкокси, ціаноалкокси, аміно, алкіламіно, діал-
кіламіно та алкоксикарбоніл.2. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль
сполуки, де сполука має структуру формули II:

(13) C2

(11) 92670

(19) UA



де:

X вибрано з групи: $-\text{CH}_2-$ та $-\text{O}-$;

Z вибрано з групи: $-\text{C}(\text{R}^{81})-$ та $-\text{N}-$;

R^1 вибрано з групи: цикlopентил, циклобутил та феніл; де R^1 цикlopентил, циклобутил та феніл можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: хлор, флуор, метил, етил, пропіл, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, флуорметил, дифлуорметил та трифлуорметил;

R^2 вибрано з групи: гідроген або (C_1-C_4) -алкіл;

R^5 вибрано з групи: $-(\text{CH}_2)_m\text{OR}^{50}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OR}^{50}$ та $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$; де:

$m=0, 1, 2$ або 3 ;

R^{50} вибрано з групи: гідроген та (C_1-C_6) -алкіл;

R^{51} та R^{52} є незалежно вибраними з групи: гідроген та (C_1-C_6) -алкіл;

де R^{50} , R^{51} та R^{52} (C_1-C_6) -алкіли можуть бути незалежно та необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, вибраними з групи: галоген, $-\text{OR}^{53}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{53}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{53}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{54}\text{R}^{55}$, $-\text{NR}^{54}\text{R}^{55}$, $-\text{N}(\text{R}^{56})\text{C}(\text{O})\text{R}^{53}$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{53}$ та $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{54}\text{R}^{55}$, $p=0, 1$ або 2 ;

R^{53} вибрано з групи: гідроген, (C_1-C_6) -алкіл, галоген- (C_1-C_6) -алкіл, гідроксі- (C_1-C_6) -алкіл та карбокси- (C_1-C_6) -алкіл;

R^{54} та R^{55} є незалежно вибраними з групи: гідроген, (C_1-C_6) -алкіл, галоген- (C_1-C_6) -алкіл, гідроксі- (C_1-C_6) -алкіл та карбокси- (C_1-C_6) -алкіл; а R^{81} , R^{82} , R^{83} , R^{84} та R^{85} є незалежно вибраними з групи:

гідроген, хлор, флуор, ціано, гідрокси, карбокси, метил, етил, трихлорметил, трифлуорметил, ціанометил, гідроксиметил, карбоксиметил, метокси, аміно, метиламіно та диметиламіно.

3. Сполука за п.2, де R^2 - гідроген.

4. Сполука за п.3, де:

R^5 - $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OR}^{50}$; де:

$m=0, 1, 2$ або 3 ;

R^{50} вибрано з групи: гідроген та (C_1-C_6) -алкіл;

де R^{50} (C_1-C_6) -алкіл може бути незалежно та необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи: галоген, $-\text{OR}^{53}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{53}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{53}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{54}\text{R}^{55}$, $-\text{NR}^{54}\text{R}^{55}$, $-\text{N}(\text{R}^{56})\text{C}(\text{O})\text{R}^{53}$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{53}$ та $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{54}\text{R}^{55}$, $p=0, 1$ або 2 ;

R^{53} вибрано з групи: гідроген, (C_1-C_6) -алкіл, галоген- (C_1-C_6) -алкіл, гідроксі- (C_1-C_6) -алкіл та карбокси- (C_1-C_6) -алкіл; а R^{54} та R^{55} є незалежно вибраними з групи: гідроген, (C_1-C_6) -алкіл, галоген- (C_1-C_6) -алкіл, гідроксі- (C_1-C_6) -алкіл та карбокси- (C_1-C_6) -алкіл.

5. Сполука за п.3, де:

X - $-\text{CH}_2-$;

Z - $-\text{C}(\text{R}^{81})-$;

R^1 вибрано з групи: цикlopентил, циклобутил та феніл, де R^1 феніл може бути необов'язково заміщеним флуором; R^5 - $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OR}^{50}$, де: $m=0$;

R^{50} - гідроген;

R^{81} , R^{84} та R^{85} , кожний, - гідроген; а

R^{82} та R^{83} є незалежно вибраними з групи: хлор, ціано та метил.

6. Сполука за п.5, де R^{82} - хлор, а R^{83} - ціано.

7. Сполука за п.5, де R^1 - цикlopентил.

8. Сполука за п.5, де R^1 - феніл, де R^1 феніл може бути необов'язково заміщеним флуором.

9. Сполука за п.3, де:

X - $-\text{O}-$;

Z - $-\text{C}(\text{R}^{81})-$;

R^1 вибрано з групи: цикlopентил, циклобутил та феніл, де R^1 феніл може бути необов'язково заміщеним флуором; R^5 - $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OR}^{50}$, де: $m=0$;

R^{50} - гідроген;

R^{81} , R^{84} та R^{85} , кожний, - гідроген; а R^{82} та R^{83} є незалежно вибраними з групи: хлор, ціано та метил.

10. Сполука за п.3, де:

X - $-\text{CH}_2-$;

Z - $-\text{N}-$;

R^1 вибрано з групи: цикlopентил, циклобутил та феніл, де R^1 феніл може бути необов'язково заміщеним флуором;

R^5 - $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OR}^{50}$, де:

$m=0$;

R^{50} - гідроген;

R^{81} , R^{84} та R^{85} , кожний, - гідроген; а

R^{82} та R^{83} є незалежно вибраними з групи: хлор, ціано та метил.

11. Сполука за п.3, де:

X - $-\text{O}-$;

Z - $-\text{N}-$;

R^1 вибрано з групи: цикlopентил, циклобутил та феніл, де R^1 феніл може бути необов'язково заміщеним флуором;

R^5 - $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OR}^{50}$, де:

$m=0$;

R^{50} - гідроген;

R^{81} , R^{84} та R^{85} , кожний, - гідроген; а

R^{82} та R^{83} є незалежно вибраними з групи: хлор, ціано та метил.

12. Сполука за п.3, вибрана з групи:

2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[г]індазол-7-карбонова кислота;

3-(4-флуорфеніл)-7-гідрокси-3,3а,4,5-

тетрагідробензо[г]індазол-2-іл)-2-

метилбензонітрил;

3-(4-флуорфеніл)-7-гідрокси-3,3а,4,5-

тетрагідробензо[г]індазол-2-іл)-2-

(трифлуорметил)бензонітрил;

2-хлор-4-(3-(4-флуорфеніл)-7-гідрокси-3,3а,4,5-

тетрагідробензо[г]індазол-2-іл)бензонітрил;

2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-N-(2-

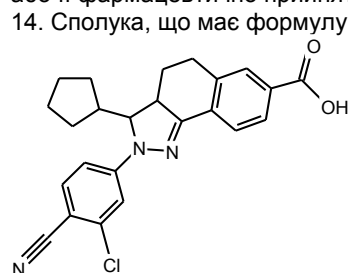
метилсульфоніл)етил)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-

бензо[г]індазол-7-карбоксамід;

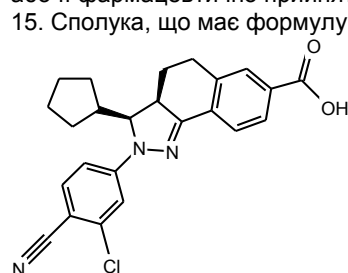
2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[г]індазол-7-карбонова кислота;

2-(4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонова кислота;
 2-(4-ціано-3-метилфеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонова кислота;
 2-(5-ціано-6-метилпіридин-2-іл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонова кислота;
 2-(4-ціано-3-метоксифеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонова кислота;
 N-(2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-іл)ацетамід;
 метил 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбоксилат;
 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3а-метил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонова кислота;
 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-N-(2-(метилсульфоніл)етил)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбоксамід;
 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-N-(2-гідроксіетил)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбоксамід;
 2-(4-ціано-3-метилфеніл)-3-циклопентил-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-*c*]піразол-7-карбонова кислота;
 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклобутил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонова кислота;
 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентеніл-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонова кислота;
 2-(4-ціано-3-метилфеніл)-3-циклопентеніл-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонова кислота;
 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(5-метил-2-фурил)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонова кислота;
 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(3-фурил)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонова кислота;
 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(5-метил-2-фурил)-N-[2-(метилсульфоніл)етил]-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбоксамід;
 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-N-[2-(метилсульфоніл)етил]-3-(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбоксамід;
 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-*c*]піразол-7-карбонова кислота;
 2-[4-ціано-3-(трифлуорметил)феніл]-3-циклопентил-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-*c*]піразол-7-карбонова кислота;
 2-(4-ціано-3-метилфеніл)-3-циклопентеніл-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-*c*]піразол-7-карбонова кислота та
 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентеніл-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-*c*]піразол-7-карбонова кислота;
 або її фармацевтично прийнятні солі.

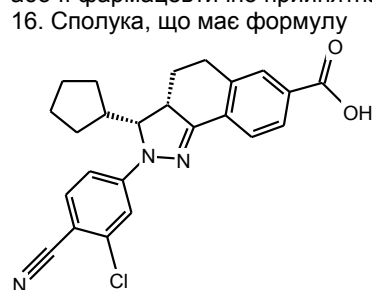
13. Сполука за п.3, вибрана з групи:
 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонова кислота;
 2-(4-ціано-3-метилфеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонова кислота та
 2-(4-ціано-3-метоксифеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонова кислота;
 або її фармацевтично прийнятні солі.



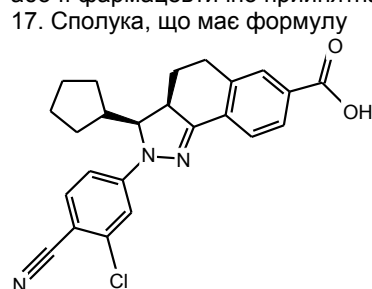
або її фармацевтично прийнятна сіль.



або її фармацевтично прийнятна сіль.



або її фармацевтично прийнятна сіль.



18. Фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким пп.1-17 або її фармацевтично прийнятною солі та фармацевтично прийнятний носій.

19. Композиція за п.18, що додатково містить терапевтично ефективну кількість одної або більше сполук, вибраних з групи: діуретики, інгібітори ферменту перетворення ангіотензину, блокатори рецептора ангіотензину II, блокатори каналів ка-

льцію, бета-блокатори, альфа-блокатори, альфа-бета-блокатори, антагоністи рецептора альдостерону та інгібітори реніну.

20. Спосіб лікування стану, вибраного з групи: серцево-судинні стани, ниркові стани, стани печінки, стани судин, запальні стани, біль, ретинопатія,

невропатія, інсулінопатія, набряк, ендотеліальна дисфункція та барорецепторна дисфункція, при якому застосовують терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп.1-17 або її фармацевтично прийнятної солі до суб'єкта, що потребує цього.

Заявлений винахід стосується класу піразолінових сполук, що мають структуру формул I або II та фармацевтичних композицій, що містять сполуку формул I або II. Заявлений винахід також стосується способів лікування суб'єкту застосуванням терапевтично ефективною кількості сполуки формул I або II до суб'єкту. Заявлений винахід крім того стосується способів отримання сполук формул I або II та відповідних інтермедіатів.

Гіпертензія вражає приблизно 20% популяції дорослих у розвинених країнах. У популяції дорослих віком 60 років або старше, цей відсоток збільшується до приблизно 60%-70%. Гіпертензія також є асоційованою зі збільшеним ризиком інших фізіологічних ускладнень, охоплюючи інсульт, інфаркт міокарду, мерехтіння передсердя, серцеву недостатність, хворобу периферійних судин та ниркову недостатність. Хоча ряд антигіпертензивних ліків є доступними у різних фармакологічних категоріях, ефективність та безпечність таких ліків може варіювати від пацієнта до пацієнта.

Антагоністи мінералокортикоїдного рецептору є одним класом ліків, що можна застосовувати для лікування гіпертензії та/або пов'язаних фізіологічних ускладнень (Jewell, C. W., et al., Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry (2006) Vol.4, pgs.129-153). Мінералокортикоїди, як-то альдостерон, приймають участь у регуляції балансу солі та води у ссавців. Активація мінералокортикоїдного рецептору може збуджувати гіпертензію та викликати інші шкідливі серцево-судинні та фізіологічні ефекти. Два антагоністи мінералокортикоїдного рецептору, спіронолактон (ALDACTONE™) та еплеренон (INSPIRA™), зараз доступні та показані для лікування гіпертензії та серцевої недостатності (Baxter, J. D., et al., Molecular та Cellular Endocrinology (2004) Vol.217, pgs.151-165).

Ідентифікація додаткових сполук, що є антагоністами мінералокортикоїдного рецептору, є потрібною. Такі сполуки можна застосовувати для лікування суб'єктів, які потерпають від гіпертензії або сприйнятливі до неї та/або пов'язаних фізіологічних проблем, а крім того розширення меж варіантів лікування, доступного для таких суб'єктів. Спіронолактон та еплеренон мають стероїдну структуру. Заявлений винахід зокрема стосується антагоністів мінералокортикоїдного рецептору, що є нестероїдними сполуками. Застосування нестероїдного антагоністу мінералокортикоїдного рецептору потенційно дає деякі переваги над стероїдним антагоністом мінералокортикоїдного рецептору, охоплюючи, наприклад, подальше поліпшення селективності відносно рецепторів ста-

тевих гормонів; меншу складність та вартість хімічного синтезу; тощо.

Про трициклічні піразоли повідомлено у літературі. Наприклад:

WO 06/086358 (опубліковано Серпень 17, 2006) повідомляє про клас трициклічних піразолів, як інгібітори мітотичного кінезину.

Про нестероїдні сполуки, корисні як антагоністи мінералокортикоїдного рецептору, повідомлено у літературі. Наприклад:

WO 06/076202 (опубліковано Липень 20, 2006) повідомляє про клас імідазол-карбоксамідів як антагоністів мінералокортикоїдного рецептору.

WO 06/012642 (опубліковано Лютий 2, 2006) повідомляє про клас пірол-карбоксамідів як антагоністів мінералокортикоїдного рецептору.

WO 04/052847 (опубліковано Червень 24, 2004) повідомляє про клас дибензосуберанів як антагоністів мінералокортикоїдного рецептору.

WO 05/066161 (опубліковано Липень 21, 2005) повідомляє про клас дибензосуберанів як антагоністів мінералокортикоїдного рецептору.

WO 03/078394 (опубліковано Вересень 25, 2003) повідомляє про клас 3,3-бісарил-оксиндолів як антагоністів мінералокортикоїдного рецептору.

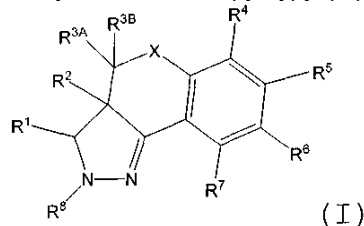
WO 05/097118 (опубліковано Жовтень 20, 2005) повідомляє про клас 4-арил-1,4-дигідропіридинів як антагоністів мінералокортикоїдного рецептору.

WO 04/067529 (опубліковано Серпень 12, 2004) повідомляє про клас 3-бензил-індолів як антагоністів мінералокортикоїдного рецептору.

WO 06/077821 (опубліковано Липень 27, 2006) повідомляє про класи бензоксазиніонів та тетрагідрокінолінів як антагоністів мінералокортикоїдного рецептору.

WO 06/010142 (опубліковано Січень 26, 2006) повідомляє про клас арил-бензоксазиніонів/тіонів як антагоністів мінералокортикоїдного рецептору.

В одному втіленні винахід стосується класу сполук, що мають структуру формули I:



та їх фармацевтично прийнятні солі, де R¹, R², R^{3A}, R^{3B}, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ та X є визначеними у детальному описі заявленого винаходу.

У ще одному втіленні винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить сполуку, що

має структуру формули I, або її фармацевтично прийнятну сіль; та фармацевтично-прийнятний носій.

У ще одному втіленні винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить сполуку, що має структуру формули I, або її фармацевтично прийнятну сіль; одну або більше додаткових фармацевтично активних сполук; та фармацевтично-прийнятний носій.

У ще одному втіленні винахід стосується способів лікування стану у суб'єкта застосуванням до суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки, що має структуру формули I. Стани, що можна лікувати згідно з заявленим винаходом, охоплюють серцево-судинні стани (охоплюючи гіпертензію та серцеву недостатність), ниркові стани, стани печінки, стани судин, ретинопатію, невродатію (охоплюючи периферійну невродатію), інсулінопатію, набряк, ендотеліальну дисфункцію, барорецепторну дисфункцію, тощо.

У ще одному втіленні винахід стосується способів лікування стану у суб'єкта застосуванням сполуки, що має структуру формули I у комбінації із ще одною фармацевтично активною сполукою. Стани, що можна лікувати згідно з заявленим винаходом, охоплюють серцево-судинні стани (охоплюючи гіпертензію та серцеву недостатність), ниркові стани, стани печінки, стани судин, ретинопатію, невродатію (охоплюючи периферійну невродатію), інсулінопатію, набряк, ендотеліальну дисфункцію, барорецепторну дисфункцію, тощо.

У ще одному втіленні винахід стосується застосування сполук, що мають структуру формули I, або їх фармацевтично прийнятних солей для виробництва медикаменту для лікування стану у суб'єкта. Стани, що можна лікувати згідно з заявленим винаходом, охоплюють серцево-судинні стани (охоплюючи гіпертензію та серцеву недостатність), ниркові стани, стани печінки, стани судин, ретинопатію, невродатію (охоплюючи периферійну невродатію), інсулінопатію, набряк, ендотеліальну дисфункцію, барорецепторну дисфункцію, тощо.

У ще одному втіленні винахід стосується способів отримання сполук, що має структуру формули I, або її фармацевтично прийнятної солі.

У ще одному втіленні винахід стосується інтермедіатів, корисних при отриманні сполуки, що має структуру формули I, або її фармацевтично прийнятної солі.

Цей детальний опис втілень призначено тільки для ознайомлення спеціалістів з винаходом, його принципами, та його практичним застосуванням так, щоб спеціалісти могли пристосовувати та застосовувати винаходи в їх численних формах, оскільки вони можуть бути найпідходящими для потреб певного застосування. Ці винаходи, тому, не є обмеженими втіленнями, описаними у цьому описі, та можуть бути різноманітно модифікованими.

А. Скорочення та Визначення

Як застосовувано стосовно ^1H ЯМР, символ "δ" стосується хімічного зсуву ^1H ЯМР.

Як застосовувано стосовно ^1H ЯМР, скорочення "br" стосується широкий сигнал ^1H ЯМР.

Як застосовувано стосовно ^1H ЯМР, скорочення "d" стосується дублету піку ^1H ЯМР.

Як застосовувано стосовно ^1H ЯМР, скорочення "dd" стосується дублету дублетів піку ^1H ЯМР.

Скорочення "MSBP" стосується мас-спектроскопії високого розділення (іонізація електророзпиленням, позитивне сканування).

Скорочення "m/z" стосується піку мас-спектру.

Як застосовувано стосовно ^1H ЯМР, скорочення "m" стосується мультиплету піку ^1H ЯМР.

Як застосовувано стосовно ^1H ЯМР, скорочення "q" стосується квартету піку ^1H ЯМР.

Як застосовувано стосовно ^1H ЯМР, скорочення "s" стосується синглету піку ^1H ЯМР.

Як застосовувано стосовно ^1H ЯМР, скорочення "t" стосується триплету піку ^1H ЯМР.

Термін "алкіл" стосується насиченого вуглеводневого замісника з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом (тобто, заміснику з вмістом тільки карбону та гідрогену) з вмістом в одному втіленні приблизно від одного до приблизно дванадцяти атомів карбону; у ще одному втіленні приблизно від одного до приблизно дванадцяти атомів карбону; у ще одному втіленні приблизно від одного до приблизно десяти атомів карбону; у ще одному втіленні приблизно від одного до приблизно восьми атомів карбону; у ще одному втіленні приблизно від одного до приблизно шести атомів карбону; у ще одному втіленні приблизно від трьох до приблизно шести атомів карбону; у ще одному втіленні приблизно від одного до приблизно чотирьох атомів карбону; у ще одному втіленні приблизно від одного до приблизно трьох атомів карбону; та у ще одному втіленні приблизно від одного до приблизно двох атомів карбону. Приклади таких замісників охоплюють метил, етил, пропіл (охоплюючи н-пропіл та ізопропіл), бутіл (охоплюючи н-бутіл, ізобутіл, втор-бутіл та трет-бутіл), пентил, ізоаміл, гексил тощо.

Термін "алкеніл" стосується вуглеводневого замісника з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом з вмістом одного або більше подвійних зв'язків та приблизно від двох до приблизно дванадцяти атомів карбону; у ще одному втіленні приблизно від двох до приблизно дванадцяти атомів карбону; у ще одному втіленні приблизно від двох до приблизно шести атомів карбону; у ще одному втіленні приблизно від трьох до приблизно шести атомів карбону; та у ще одному втіленні приблизно від двох до приблизно чотирьох атомів карбону. Приклади алкенілу охоплюють етеніл (також відомий як вініл), аліл, пропеніл (охоплюючи 1-пропеніл та 2-пропеніл) та бутеніл (охоплюючи 1-бутеніл, 2-бутеніл та 3-бутеніл). Термін "алкеніл" охоплює замісники, що мають "цис" та "транс" орієнтацію, або альтернативно, "E" та "Z" орієнтацію.

Термін "бензил" стосується метилу, заміщеного фенілом.

Термін "циклоалкіл" стосується насиченого карбоциклічного замісника, що має від трьох до приблизно чотирнадцяти атомів карбону. У ще одному втіленні циклоалкіл замісник має від трьох до приблизно восьми атомів карбону. У ще одному втіленні циклоалкіл має від трьох до приблизно шести атомів карбону; у ще одному втіленні від трьох до приблизно чотирьох атомів карбону. Приклади

циклоалкілу охоплюють циклопропіл, циклобутил, циклопентил та циклогексил.

Термін "арил" стосується карбоциклічної ароматичної системи з вмістом одного, двох або трьох кілець, де такі кільця можуть бути з'єднаними разом у підвішеному стані або можуть бути конденсованими. Термін "арил" стосується ароматичних замісників, як-то феніл, нафтил та антраценіл.

Термін "арилалкіл" стосується алкілу, заміщеного арилом.

У деяких випадках число атомів карбону у вуглеводневому заміснику (як-то, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, тощо.) є показаним префіксом " C_x-C_y ", де x є мінімальним, а y є максимальним число атомів карбону у заміснику. Тому, наприклад, " C_1-C_6 -алкіл" стосується алкілу з вмістом від 1 до 6 атомів карбону. Крім того, C_3-C_6 -циклоалкіл стосується насиченого карбоциклілу з вмістом від 3 до 6 кільцевих атомів карбону.

Терміни "гідрокси" та "гідроксил" стосуються -ОН. Гідроксил можна застосовувати поодиноці для позначення замісника, як у "гідроксильній групі." При застосуванні у комбінації із ще одним терміном, префікс "гідрокси" означає, що замісник, до котрого префікс є приєднаним, є заміщеним один або більше гідроксилами. Сполуки, у котрих є один або більше гідроксилів, охоплюють, наприклад, спирти, еноли та феноли.

Термін "гідроксіалкіл" стосується алкілу, що є заміщеним принаймні одним гідроксилом. Приклади гідроксіалкілу охоплюють гідроксиметил, гідроксіетил, гідроксипропіл та гідроксибутил.

Термін "алкіламіно" стосується аміногрупи, де принаймні один алкіл-ланцюг є зв'язаним з амінонітрогеном замість атома гідрогену. Приклади алкіламінозамісників охоплюють моноалкіламіно, як-то метиламіно (що представлено формулою $-NH(CH_3)$), та діалкіламіно, як-то диметиламіно, (що представлено формулою $-N((CH_3)_2)$).

Термін "амінокарбоніл" стосується $-C(O)-NH_2$.

Термін "галоген" стосується флуору, хлору, бромово або йоду (що можна зображувати, як -I). В одному втіленні галогеном є хлор. У ще одному втіленні галогеном є флуор.

Префікс "галоген" означає, що замісник, до котрого префікс приєднується, є заміщеним одним або більше незалежно вибраними галогенами. Наприклад, галогеналкіл стосується алкілу, що є заміщеним принаймні одним галогеном. Де більше одного гідрогену заміщено галогеном, заміщення можуть бути ідентичними або відмінними. Приклади галогеналкілів охоплюють хлорметил, дихлорметил, дифлуорхлорметил, дихлорфлуорметил, трихлорметил, 1-бромметил, флуорметил, дифлуорметил, трифлуорметил, 2,2,2-трифлуоретил, дифлуоретил, пентафлуоретил, дифлуорпропіл, дихлорпропіл, та гептафлуорпропіл. Крім того, "галогеналкокси" стосується алкокси, що є заміщеним принаймні одним галогеном. Приклади галогеналкоксизамісників охоплюють хлорметокси, 1-бромметокси, флуорметокси, дифлуорметокси, трифлуорметокси (також відомий, як "перфлуорметилокси"), та 2,2,2-трифлуоретокси. Слід розуміти, що якщо замісник є заміщеним більше, ніж

одним галогеном, ці галогени можуть бути ідентичними або відмінними (якщо не вказане інше).

Термін "оксо" стосується $=O$.

Термін "окси" стосується етер-замісника, та його можна зображувати, як -O-.

Термін "алкокси" стосується алкілу, приєданого до атому кисню, котрий можна також репрезентувати, як -O-R, де R - алкіл. Приклади алкокси охоплюють метокси, етокси, пропокси та бутокси.

Термін "алкілкарбоніл" стосується $-C(O)$ -алкілу. Наприклад, "етилкарбоніл". Приклади інших алкілкарбонілів охоплюють метилкарбоніл, пропілкарбоніл, бутилкарбоніл, пентилкарбоніл, та гексилкарбоніл.

Термін "аміноалкілкарбоніл" стосується $-C(O)$ -алкіл- NH_2 . Наприклад, "амінометилкарбоніл".

Термін "алкоксикарбоніл" стосується $-C(O)-O$ -алкілу. Наприклад, "етоксикарбоніл". Приклади інших алкоксикарбонілів охоплюють метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, пропоксикарбоніл, бутоксикарбоніл, пентоксикарбоніл, та гексиксикарбоніл. У ще одному втіленні, де атом карбону карбонілу є приєднаним до атому карбону другого алкілу, утворена функціональна група є естером.

Терміни "тіо" та "тіа" стосуються двовалентного атому сульфуру та такий замісник можна зображувати, як -S-. Наприклад, тіоетер репрезентує "алкіл-тіо-алкіл" або, альтернативно, алкіл-S-алкіл.

Термін "тіол" стосується сульфгідрильного замісника, та його можна зображувати, як-SH.

Термін "сульфоніл" стосується $-S(O)_2$ -. Тому, наприклад, "алкіл-сульфоніл-алкіл" стосується алкіл- $S(O)_2$ -алкілу. Приклади алкілсульфонілів охоплюють метилсульфоніл, етилсульфоніл, та пропілсульфоніл.

Термін "аміноссульфоніл" стосується $-S(O)_2-NH_2$.

Термін "сульфініл" стосується $-S(O)$ -. Тому, наприклад, "алкілсульфінілалкіл" або "алкілсульфоксидоалкіл" стосується алкіл-S(O)-алкілу. Зразкові алкілсульфініли охоплюють метилсульфініл, етилсульфініл, бутилсульфініл, та гексилсульфініл.

Термін "спіросполука" стосується двох або трьох кілець, котрі мають тільки один спільний атом та два або три кільця не є приєднаними містком. Спільний кільцевий атом позначають, як спіроатом. Спіросполука може містити один або більше гетероатомів; така сполука стосується визначення гетероциклілу, дивись нижче.

Термін "гетероцикліл" стосується насиченої, частково насиченої, або ненасиченої кільцевої структур з вмістом загалом 3-14 кільцевих атомів. Принаймні одним з кільцевих атомів є гетероатомом (як-то, кисень, нітроген, або сульфур), а залишкові кільцеві атоми незалежно вибрані з групи: карбон, кисень, нітроген та сульфур.

Гетероцикліл може бути одиничним кільцем, котре звичайно містить від 3 до 7 кільцевих атомів, більш звичайно від 3 до 6 кільцевих атомів, та навіть більш звичайно від 5 до 6 кільцевих атомів. Приклади одинично-кільцевих гетероциклілів охоплюють, без обмеження, азетидиніл, фураніл, дигідрофураніл, тетрагідрофураніл, тіофураніл, дигі-

дротіофураніл, тетрагідротіофураніл, піроліл, піролініл, піролідініл, імідазоліл, імідазолініл, імідазолідініл, піразоліл, піразолініл, піразолідініл, триазоліл, тетразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, тіазолініл, ізотіазолініл, тіазолідініл, оксатіазоліл, оксадіазоліл, фуразаніл, оксатриазоліл (охоплюючи 1,2,3,4-оксатриазоліл або 1,2,3,5-оксатриазоліл), діоксазоліл (охоплюючи 1,2,3-діоксазоліл, 1,2,4-діоксазоліл, 1,3,2-діоксазоліл, або 1,3,4-діоксазоліл), оксатіоланіл, піраніл (охоплюючи 1,2-піраніл або 1,4-піраніл), дигідропіраніл, піридиніл (також відомий як "піридил"), піперидиніл, піридазиніл, піримідиніл (також відомий як "піримідил"), піразиніл, піперазиніл, триазиніл, оксазиніл, оксазолідініл, ізоксазолідініл, оксатіазиніл, оксадіазиніл, морфолініл, азепініл, оксепініл, тієпініл, та діазепініл.

Гетероциклі може також містити 2 або 3 кільця, конденсовані разом, де принаймні одне таке кільце містить принаймні один гетероатом як кільцевий атом (наприклад, нітроген, кисень, або сульфур). Приклади 2-конденсованих кільцевих гетероциклів охоплюють, без обмеження, індолізиніл, 4Н-хінолізиніл, пуриніл, нафтиридиніл, птеридиніл, індоліл, ізоіндоліл, індолнініл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл, бензодіазиніл, бензопіраніл, бензотіопіраніл, бензоксазоліл, бензодіоксоліл, бензодіоксаніл, бензоксадіазоліл, бензофураніл, ізобензофураніл, бензотієніл, бензотіазоліл, бензотіадіазоліл, бензімідазоліл, бензотриазоліл, бензоксазиніл, тетрагідроізохінолініл, карбазоліл, ксантеніл, та акридиніл. Додаткові приклади конденсованих кільцевих гетероциклів охоплюють тетрагідродіоксоліпіроліл та тетрагідротриазолопіразиніл.

Термін "гетероарил" стосується ароматичного гетероциклілу з вмістом від 5 до 14 кільцевих атомів. Гетероарил може бути одиничним кільцем або 2 або 3 конденсованими кільцями. Приклади гетероарилалкілів охоплюють 6-членні кільцеві замісники, як-то піридиніл (також відомий як "піридил"), піразил, піримідиніл (також відомий як "піримідил"), та піридазиніл; 5-членні кільцеві замісники, як-то триазоліл, імідазил, фураніл, тіофураніл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, оксадіазоліл та ізотіазоліл; 6/5-членні конденсовані кільцеві замісники, як-то бензотіофураніл, бензізоксазоліл, бензоксазоліл, та пуриніл; та 6/6-членні конденсовані кільця, як-то хінолініл, ізохінолініл, цинолініл, та хіназолініл.

Термін "гетероцикліалкіл" стосується алкілу, заміщеного гетероциклілом.

Термін "гетероциклоалкіл" стосується повністю насиченого гетероциклілу.

Замісник є "здатним до заміщення" якщо він містить принаймні один карбон, сульфур, кисень або нітроген, що є зв'язаним з одним або більше атомами водню. Тому, наприклад, гідроген, галоген, та ціано не підпадають під це визначення.

Якщо замісник є описаним як "заміщений", замісник є замість водню на карбоні або нітрогені заміснику. Тому, наприклад, заміщений алкіл - алкіл, де принаймні один замісник є замість водню на алкілі. Для ілюстрації, монофлуоралкіл - алкіл, заміщений флуором, та дифлуоралкіл - ал-

кіл, заміщений двома флуорами. Слід розуміти, що якщо є більше одного заміщення на заміснику, кожний замісник може бути ідентичним або відмінним (якщо не вказане інше).

Якщо замісник є описаним як "необов'язково заміщений", замісник може бути (1) незаміщеним або (2) заміщеним. Якщо карбон заміснику є описаним як необов'язково заміщений одним або більше з перелічених замісників, один або більше гідрогенів на карбоні можуть окремо та/або разом бути заміщеними незалежно вибраним необов'язковим замісником. Якщо нітроген є описаний як необов'язково заміщений одним або більше з перелічених замісників, один або більше гідрогенів на нітрогені можуть бути заміщеними незалежно вибраним необов'язковим замісником.

Цей опис застосовує терміни "замісник", "радикал", та "група" взаємозамінними.

Якщо групу замісників описано разом як необов'язково заміщеними одним або більше з перелічених замісників, група може охоплювати: (1) нездатні до заміщення замісники, (2) здатні до заміщення замісники, що не є заміщеними необов'язковими замісниками, та/або (3) здатні до заміщення замісники, що є заміщеними одним або більше з необов'язкових замісників.

Якщо замісник є описаним як необов'язково заміщений певним числом замісників, цей замісник може бути (1) незаміщеним; або (2) заміщеним певним числом замісників або максимальним числом на придатних до заміщення позиціях на заміснику. Тому, наприклад, якщо замісник є описаним як гетероарил, необов'язково заміщений замісниками числом до 3, тоді будь-як гетероарил з менше, ніж 3 здатними до заміщення позиціями може бути необов'язково заміщеним стільки замісниками, скільки гетероарил має здатних до заміщення позицій. Для ілюстрації, тетразоліл (котрий має тільки одну здатну до заміщення позицію) може бути необов'язково заміщеним одним замісником. Для ілюстрації крім того, якщо амінітроген є описаним як необов'язково заміщений 2 замісниками, тоді нітроген може бути необов'язково заміщеним замісниками числом до 2, якщо амінітроген є первинним нітрогеном, амінітроген може бути необов'язково заміщеним тільки 1 замісником, якщо амінітроген є вторинним нітрогеном.

Префікс, приєднаний до багаточастинного заміснику стосується тільки першої частини. Для ілюстрації, термін "алкілциклоалкіл" містить дві частини: алкіл та циклоалкіл. Тому, префікс C₁-C₆- на C₁-C₆-алкілциклоалкілі означає, що алкіл алкілциклоалкілу містить від 1 до 6 атомів карбону; C₁-C₆- префікс не описує циклоалкіл. Для ілюстрації крім того, префікс "галоген" на галогеналкоксіалкілі означає, що тільки алкоксичастина алкоксіалкілу є заміщеною одним або більше галогенами. Якщо заміщення галогеном може альтернативно або додатково відбуватися на алкілі, замісник може бути описаним як "галоген-заміщений алкоксіалкіл" чи "галогеналкоксіалкіл." Та зрештою, якщо заміщення галогеном може відбуватися тільки на алкілі, замісник може бути описаним, як "алкоксигалогеналкіл."

Коли замісник складається з багатьох частин, якщо не вказане інше, він стосується кінцевої частини, як точки приєднання до залишку молекули.

Наприклад, у заміснику А-В-С, частина С є приєднаною до залишку молекули. У заміснику А-В-С-Д, частина Д є приєднаною до залишку молекули. Подібним чином у заміснику амінокарбоніл-метил метил є приєднаним до залишку молекули. У заміснику трифлуорметиламінокарбоніл, карбоніл є приєднаним до залишку молекули.

Вставні слова можна застосовувати для опису заміснику, коли багато перших частин призначено для заміщення одиначної другої частини. У заміснику (гідроксиметил)(етил)піперидиніл, гідроксиметил та етил є безпосередньо приєднаними до піперидинілу. Альтернативно, якщо замісник не є здатним до заміщення, вставні слова не є необхідними. Наприклад, "флуорхлорметан" описує атом карбону зв'язаний безпосередньо з хлором, флуором, та двома атомами гідрогену.

Якщо замісники є описаними, як "незалежно вибрані" з групи, кожний замісник є вибраним незалежно. Кожний замісник тому може бути ідентичним або відмінним від інших замісників.

Термін "фармацевтично прийнятний носій" стосується носія, що є сумісним із іншими інгредієнтами композиції та не є шкідливим для суб'єкту. Такі носії можуть бути фармацевтично прийнятними матеріалом, композицією або середовищем, як-то рідкий або твердий наповнювач, розріджувач, розчинник або інкапсулювальний матеріал, що приймає участь у переносі хімічного засобу. Краща композиція залежить від способу застосування.

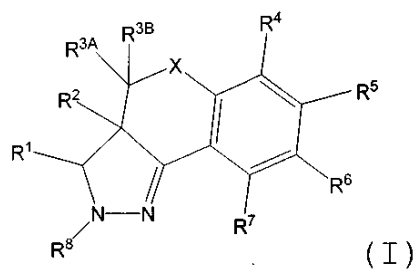
Термін "попередження" стосується попередження початку доклінічного стану або попередження початку доклінічної стадії стану у суб'єкта. Попередження охоплює, але без обмеження, профілактику суб'єкту при ризику розвитку стану.

Термін "терапевтично ефективна кількість" стосується кількості ліків або фармацевтичного засобу, що виявлятиме біологічну або медичну реакцію тканини, системи або тварини, що досліджує дослідник або клініцист.

Термін "лікування" охоплює пом'якшувальне, зміцнювальне та попереджувальне лікування суб'єкту. Термін "пом'якшувальне лікування" стосується лікування, що полегшує або зменшує ефект або інтенсивність стану у суб'єкта без лікування стану. Термін "попереджувальне лікування" (та відповідний термін "профілактика") стосується лікування, що попереджує появу стану у суб'єкта. Термін "зміцнювальне лікування" стосується лікування, що зупиняє прогресування, зменшує патологічні вияви, або повністю усуває стан у суб'єкта.

В. Сполуки

Заявлений винахід стосується класу сполук (охоплюючи фармацевтично прийнятні солі та таутомери сполук), де сполуки мають структуру формули I:



де:

X вибрано з групи: -CH₂- та -O-;

R¹ вибрано з групи: алкіл, циклоалкіл, циклоалкеніл, феніл та гетероцикліл; де гетероциклілалкіл є 5- або 6-членним кільцевим гетероциклілом, що містить принаймні один кільцевий гетероатом, вибраний з оксигену, сульфуру та нітрогену; та де алкіл, циклоалкіл, циклоалкеніл, феніл та гетероциклілалкіл можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: гідрокси, галоген, алкіл, та галогеналкіл;

R² вибрано з групи: гідроген та алкіл;

R^{3A} та R^{3B} є незалежно вибраними з групи гідроген та алкіл;

R⁴, R⁶, та R⁷ є незалежно вибраними з групи гідроген, галоген, гідрокси, алкіл, галогеналкіл, гідроксіалкіл, та алкокси;

R⁵ вибрано з групи: гідроген, -(CH₂)_mOR⁵⁰, -(CH₂)_mC(O)R⁵⁰, -(CH₂)_mC(O)OR⁵⁰, (CH₂)_mC(O)NR⁵¹R⁵², -(CH₂)_mNR⁵¹R⁵², (CH₂)_mN(R⁵¹)C(O)R⁵², та -(CH₂)_mS(O)_nR⁵⁰, m=0, 1, 2, 3, 4, 5, або 6;

n=0, 1, або 2;

R⁵⁰ вибрано з групи: гідроген та алкіл;

R⁵¹ та R⁵² є незалежно вибраними з групи: гідроген та алкіл; або R⁵¹ та R⁵² разом з нітрогеном, до якого вони є приєднаними, утворюють 5- або 6-членний кільцевий гетероцикліл; де R⁵⁰, R⁵¹ та R⁵² алкіли та R⁵¹/R⁵² гетероциклілалкіл можуть бути незалежно та необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, вибраними з групи: галоген, піролідиніл, -OR⁵³, -C(O)R⁵³, -C(O)OR⁵³, -C(O)NR⁵⁴R⁵⁵, -NR⁵⁴R⁵⁵, -N(R⁵⁶)C(O)R⁵³, -S(O)_pR⁵³, та -S(O)_pNR⁵⁴R⁵⁵;

p=0, 1, або 2;

R⁵³ вибрано з групи: гідроген, алкіл, галогеналкіл, гідроксіалкіл, та карбоксіалкіл;

R⁵⁴ та R⁵⁵ є незалежно вибраними з групи: гідроген, алкіл, галогеналкіл, гідроксіалкіл, та карбоксіалкіл; або R⁵⁴ та R⁵⁵ разом з нітрогеном, до якого вони є приєднаними, утворюють 5- або 6-членний кільцевий гетероцикліл;

R⁵⁶ вибрано з групи: гідроген та алкіл; та

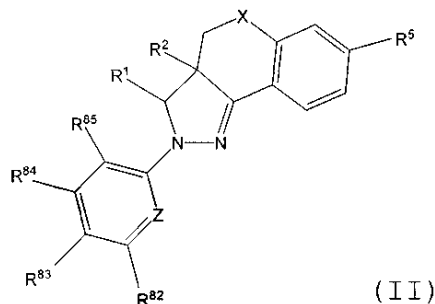
R⁸ вибрано з групи: феніл, піридиніл та піримідиніл; де феніл, піридиніл та піримідинілалкіл можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, ціано, гідрокси, карбокси, алкіл, галогеналкіл, ціаноалкіл, гідроксіалкіл, карбоксіалкіл, алкокси, галогеналкокси, ціаноалкокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, та алкоксикарбоніл.

В одному втіленні сполуки формули I R^{3A}, R^{3B}, R⁴, R⁶ та R⁷, кожний, - гідроген. У ще одному втіленні R², R^{3A}, R^{3B}, R⁴, R⁶ та R⁷, кожний, - гідроген.

У ще одному втіленні сполуки формули I R^2 , R^{3A} , R^{3B} , R^4 , R^6 та R^7 , кожний, -гідроген; R^1 - (C₃-C₇)-циклоалкіл; де R^1 (C₃-C₇)-Циклоалкіл може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, (C₁-C₆)-алкіл, та галоген-(C₁-C₆)-алкіл; R^5 вибрано з групи: $-(CH_2)_mOR^{50}$, $-(CH_2)_mC(O)OR^{50}$, та $-(CH_2)_mC(O)NR^{51}R^{52}$; де $m=0, 1, 2, 3, 4, 5$, або 6 ; R^{50} вибрано з групи: гідроген та (C₁-C₆)-алкіл; R^{51} та R^{52} є незалежно вибраними з групи: гідроген та (C₁-C₆)-алкіл; або R^{51} та R^{52} разом з нітрогеном, до котрого вони є приєднаними, утворюють 5- або 6-членний кільцевий гетероцикліл; де R^{50} , R^{51} та R^{52} (C₁-C₆)-алкілі та R^{61}/R^{52} гетероцикліалкілі можуть бути незалежно та необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, вибраними з групи: галоген, піролідиніл, $-OR^{53}$, $-C(O)R^{53}$, $-C(O)OR^{53}$, $-C(O)NR^{54}R^{55}$, $-NR^{54}R^{55}$, $-N(R^{56})C(O)R^{53}$, $-S(O)_pR^{53}$, та $-S(O)_pNR^{54}R^{55}$; $p=0, 1$ або 2 ; R^{53} вибрано з групи: гідроген, (C₁-C₆)-алкіл, галоген-(C₁-C₆)-алкіл, гідрокси-(C₁-C₆)-алкіл, та карбокси-(C₁-C₆)-алкіл; R^{54} та R^{55} є незалежно вибраними з групи: гідроген, (C₁-C₆)-алкіл, галоген-(C₁-C₆)-алкіл, гідрокси-(C₁-C₆)-алкіл, та карбокси-(C₁-C₆)-алкіл; або R^{54} та R^{55} разом з нітрогеном, до котрого вони є приєднаними, утворюють 5- або 6-членний кільцевий гетероцикліл; та R^{56} вибрано з групи: гідроген та (C₁-C₆)-алкіл; та R^8 вибрано з групи: феніл та піридиніл; де R^8 феніл та піридиніалкіл можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше

може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, ціано, гідрокси, карбокси, (C₁-C₄)-алкіл, галоген-(C₁-C₄)-алкіл, ціано-(C₁-C₄)-алкіл, гідрокси-(C₁-C₄)-алкіл та карбокси-(C₁-C₄)-алкіл. У ще одному втіленні R⁸ - піридиніл; де R⁸ піридинілалкіл може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, ціано, гідрокси, карбокси, (C₁-C₄)-алкіл, галоген-(C₁-C₄)-алкіл, ціано-(C₁-C₄)-алкіл, гідрокси-(C₁-C₄)-алкіл та карбокси-(C₁-C₄)-алкіл.

Заявлений винахід також стосується підкласу сполук (охоплюючи фармацевтично прийнятні солі та таутомери сполук), де сполуки мають структуру формули II:



де:

X вибрано з групи: -CH₂- та -O-;

Z вибрано з групи: -C(R⁸¹)- та -N-;

R¹ вибрано з групи: цикlopентил, циклобутил та феніл; де R¹ цикlopентил, циклобутил та фенілалкіл можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: хлор, флуор, метил, етил, пропіл, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, флуорметил, дифлуорметил та трифлуорметил,

R² вибрано з групи: гідроген або (C₁-C₄)-алкіл; R⁵ вибрано з групи: -(CH₂)_mOR⁵⁰, -(CH₂)_mC(O)OR⁵⁰, та -(CH₂)_mC(O)NR⁵¹R⁵², де: m=0, 1, 2, або 3;

R⁵⁰ вибрано з групи: гідроген та (C₁-C₆)-алкіл;

R⁵¹ та R⁵² є незалежно вибраними з групи: гідроген та (C₁-C₆)-алкіл; де R⁵⁰, R⁵¹ та R⁵² (C₁-C₆)-алкілі можуть бути незалежно та необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, вибраними з групи: галоген, -OR⁵³, -C(O)R⁵³, -C(O)OR⁵³, -C(O)NR⁵⁴R⁵⁵, -NR⁵⁴R⁵⁵, -N(R⁵⁶)C(O)R⁵³, -S(O)_pR⁵³, та -S(O)_pNR⁵⁴R⁵⁵;

p=0, 1 або 2;

R⁵³ вибрано з групи: гідроген, (C₁-C₆)-алкіл, галоген-(C₁-C₆)-алкіл, гідрокси-(C₁-C₆)-алкіл, та карбокси-(C₁-C₆)-алкіл;

R⁵⁴ та R⁵⁵ є незалежно вибраними з групи: гідроген, (C₁-C₆)-алкіл, галоген-(C₁-C₆)-алкіл, гідрокси-(C₁-C₆)-алкіл, та карбокси-(C₁-C₆)-алкіл; та

R⁸¹, R⁸², R⁸³, R⁸⁴, та R⁸⁵ є незалежно вибраними з групи: гідроген, хлор, флуор, ціано, гідрокси, карбокси, метил, етил, трихлорметил, трифлуорметил, ціанометил, гідроксиметил, карбоксиметил, метокси, аміно, метиламіно, та диметиламіно.

В одному втіленні сполуки формули II R² - метил.

У ще одному втіленні сполуки формули II R² - гідроген.

У ще одному втіленні сполуки формули II R² - гідроген; R⁵ - -(CH₂)_mC(O)OR⁵⁰; де m=0, 1, 2, або 3; R⁵⁰ вибрано з групи: гідроген та (C₁-C₆)-алкіл; де R⁵⁰ (C₁-C₆)-алкіл може бути незалежно та необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи: галоген, -OR⁵³, -C(O)R⁵³, -C(O)OR⁵³, -C(O)NR⁵⁴R⁵⁵, -NR⁵⁴R⁵⁵, -N(R⁵⁶)C(O)R⁵³, -S(O)_pR⁵³, та -S(O)_pNR⁵⁴R⁵⁵; p=0, 1 або 2; R⁵³ вибрано з групи: гідроген, (C₁-C₆)-алкіл, галоген-(C₁-C₆)-алкіл, гідрокси-(C₁-C₆)-алкіл, та карбокси-(C₁-C₆)-алкіл; та R⁵⁴ та R⁵⁵ є незалежно вибраними з групи: гідроген, (C₁-C₆)-алкіл, галоген-(C₁-C₆)-алкіл, гідрокси-(C₁-C₆)-алкіл, та карбокси-(C₁-C₆)-алкіл.

У ще одному втіленні сполуки формули II R² - гідроген; R⁵ - -(CH₂)_mC(O)OR⁵⁰; де m=0, 1, або 2; R⁵⁰ вибрано з групи: гідроген та (C₁-C₄)-алкіл; де R⁵⁰ (C₁-C₄)-алкіл може бути незалежно та необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи: галоген, -OR⁵³, -C(O)R⁵³, та -C(O)OR⁵³; та R⁵³ вибрано з групи: гідроген та (C₁-C₄)-алкіл.

У ще одному втіленні сполуки формули II R² - гідроген; Z вибрано з групи: -C(R⁸¹)- та -N-; R¹ вибрано з групи: цикlopентил, циклобутил та феніл; де R¹ цикlopентил, циклобутил та фенілалкіл можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: хлор, флуор, метил, та трифлуорметил; R⁵ - -(CH₂)_mC(O)OR⁵⁰; де m=0, 1, або 2; R⁵⁰ вибрано з групи: гідроген та (C₁-C₄)-алкіл; де R⁵⁰ (C₁-C₄)-алкіл може бути незалежно та необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи: галоген, -OR⁵³, -C(O)R⁵³, та -C(O)OR⁵³; та R⁵³ вибрано з групи: гідроген та (C₁-C₄)-алкіл; та R⁸¹, R⁸², R⁸³, R⁸⁴, та R⁸⁵ є незалежно вибраними з групи: гідроген, хлор, флуор, ціано, гідрокси, карбокси, метил, етил, ціанометил, гідроксиметил, карбоксиметил, метокси, аміно, метиламіно, та диметиламіно.

У ще одному втіленні сполуки формули II R² - гідроген; Z вибрано з групи: -C(R⁸¹)- та -N-; R¹ вибрано з групи: цикlopентил, циклобутил та феніл; де R¹ цикlopентил, циклобутил та фенілалкіл можуть бути необов'язково заміщеними флуором; R⁵ - -(CH₂)_mC(O)OR⁵⁰; де m=0; R⁵⁰ вибрано з групи: гідроген та (C₁-C₄)-алкіл; та R⁸¹ та R⁸⁵, кожний, - гідроген; та R⁸², R⁸³, та R⁸⁴ є незалежно вибраними з групи: хлор, ціано, та метил.

У ще одному втіленні сполуки формули II R² - гідроген; X - -CH₂-; Z - -C(R⁸¹)-; R¹ вибрано з групи: цикlopентил, циклобутил та де R¹ феніл може бути необов'язково заміщеним флуором; R⁵ - -(CH₂)_mC(O)OR⁵⁰; де m=0; R⁵⁰ - гідроген; R⁸¹, R⁸⁴ та R⁸⁵, кожний, - гідроген; та R⁸² та R⁸³ є незалежно вибраними з групи: хлор, ціано, та метил. У ще одному втіленні R⁸² вибрано з групи, хлор та метил; та R⁸³ - ціано. У ще одному втіленні R⁸² - хлор та R⁸³ - ціано. У ще одному втіленні R¹ - цикlopентил. У ще одному втіленні R¹ - феніл; де R¹ феніл може бути необов'язково заміщеним флуором. У ще одному втіленні R¹ - феніл; де R¹ феніл може бути необов'язково заміщеним флуором у парапозиції.

У ще одному втіленні сполуки формули II R² - гідроген; X - -O-; Z - -C(R⁸¹)-; R¹ вибрано з групи:

циклопентил, циклобутил та де R^1 феніл може бути необов'язково заміщеним флуором; R^5 - $-(CH_2)_mC(O)OR^{50}$; де $m=0$; R^{50} - гідроген; R^{81} , R^{84} та R^{86} , кожний, - гідроген; та R^{82} та R^{83} є незалежно вибраними з групи: хлор, ціано, та метил. У ще одному втіленні R^{82} вибрано з групи: хлор та метил; та R^{83} - ціано. У ще одному втіленні R^{82} - хлор та R^{83} - ціано. У ще одному втіленні R^1 - циклопентил. У ще одному втіленні R^1 - феніл; де R^1 феніл може бути необов'язково заміщеним флуором. У ще одному втіленні R^1 - феніл; де R^1 феніл може бути необов'язково заміщеним флуором у парапозиції.

У ще одному втіленні сполуки формули II R^2 - гідроген; X - $-CH_2-$; Z - $-N-$; R^1 вибрано з групи: циклопентил, циклобутил та де R^1 феніл може бути необов'язково заміщеним флуором; R^5 - $-(CH_2)_mC(O)OR^{50}$; де $m=0$; R^{50} - гідроген; R^{81} , R^{84} та R^{85} , кожний, - гідроген; та R^{82} та R^{83} є незалежно вибраними з групи: хлор, ціано, та метил. У ще одному втіленні R^{82} вибрано з групи: хлор та метил; та R^{83} - ціано. У ще одному втіленні R^{82} - хлор та R^{83} - ціано. У ще одному втіленні R^1 - циклопентил. У ще одному втіленні R^1 - феніл; де R^1 феніл може бути необов'язково заміщеним флуором. У ще одному втіленні R^1 - феніл; де R^1 феніл може бути необов'язково заміщеним флуором у парапозиції.

У ще одному втіленні сполуки формули II R^2 - гідроген; X - $-O-$; Z - $-N-$; R^1 вибрано з групи: циклопентил, циклобутил, та де R^1 феніл може бути необов'язково заміщеним флуором; R^5 - $-(CH_2)_mC(O)OR^{50}$; де $m=0$; R^{50} - гідроген; R^{81} , R^{84} та R^{85} , кожний, - гідроген; та R^{82} та R^{83} є незалежно вибраними з групи: хлор, ціано, та метил. У ще одному втіленні R^{82} вибрано з групи: хлор та метил; та R^{83} - ціано. У ще одному втіленні R^{82} - хлор та R^{83} - ціано. У ще одному втіленні R^1 - циклопентил. У ще одному втіленні R^1 - феніл; де R^1 феніл може бути необов'язково заміщеним флуором. У ще одному втіленні R^1 - феніл; де R^1 феніл може бути необов'язково заміщеним флуором у парапозиції.

У ще одному втіленні сполуки формули II є вибраними з групи:

2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонова кислота;

3-(4-флуорфеніл)-7-гідрокси-3,3а,4,5-тетрагідробензо[*g*]індазол-2-іл)-2-метилбензонітрил;

3-(4-флуорфеніл)-7-гідрокси-3,3а,4,5-тетрагідробензо[*g*]індазол-2-іл)-2-(трифлуорметил)бензонітрил;

2-хлор-4-(3-(4-флуорфеніл)-7-гідрокси-3,3а,4,5-тетрагідробензо[*g*]індазол-2-іл)бензонітрил; та

2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-N-(2-(метилсульфоніл)етил)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбоксамід.

У ще одному втіленні сполуки формули II є вибраними з групи:

2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонова кислота;

2-(4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонова кислота;

2-(4-ціано-3-метилфеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонова кислота;

2-(5-ціано-6-метилпіридин-2-іл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонова кислота;

2-(4-ціано-3-метоксифеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонова кислота; та

N-(2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-іл)ацетамід;

У ще одному втіленні сполуки формули II є вибраними з групи:

метил 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбоксилат;

2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонова кислота;

2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-N-(2-(метилсульфоніл)етил)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбоксамід;

2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-N-(2-гідроксietил)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбоксамід; та

2-(4-ціано-3-метилфеніл)-3-циклопентил-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-*c*]піразол-7-карбонова кислота.

У ще одному втіленні сполуки формули II є вибраними з групи:

2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклобутил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонова кислота;

2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентеніл-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонова кислота; та

2-(4-ціано-3-метилфеніл)-3-циклопентеніл-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонова кислота.

У ще одному втіленні сполуки формули II є вибраними з групи:

2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(5-метил-2-фурил)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонова кислота;

2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(3-фурил)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонова кислота;

2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(5-метил-2-фурил)-N-[2-(метилсульфоніл)етил]-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбоксамід; та

2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-N-[2-(метилсульфоніл)етил]-3-(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбоксамід.

У ще одному втіленні сполуки формули II є вибраними з групи:

2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-*c*]піразол-7-карбонова кислота;

2-[4-ціано-3-(трифлуорметил)феніл]-3-циклопентил-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонова кислота;

2-(4-ціано-3-метилфеніл)-3-циклопентеніл-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонова кислота; та

2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентеніл-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонова кислота.

С. Ізомери

Сполуки заявленого винаходу можуть бути стереоізомерами, як-то енантіомери та діастереомери. Наприклад, сполуки (охоплюючи сполуки формул I та II) загалом містять два або більше асиметричних атомів карбону та можуть бути у формі одного або більше стереоізомерів (як-то, індивідуальні енантіомери, діастереомери та їх суміші). Більш конкретно, сполуки заявленого винаходу можуть бути 3R,3aR стереоізомером, 3S,3aS стереоізомером, 3S,3aR стереоізомером, 3R,3aS стереоізомером, або сумішшю двох або більше цих стереоізомерів.

В одному втіленні сполуки формул I або II мають 3R,3aR конфігурацію.

У ще одному втіленні сполуки формул I або II мають 3S,3aS конфігурацію.

У ще одному втіленні сполуки формул I або II мають 3S,3aR конфігурацію.

У ще одному втіленні сполуки формул I або II мають 3R,3aS конфігурацію.

У ще одному втіленні сполуки формул I або II є сумішшю двох або більше стереоізомерів, вибраних з групи: 3R,3aR стереоізомер, 3S,3aS стереоізомер, 3S,3aR стереоізомер, та 3R,3aS стереоізомер.

На додаток, коли сполука заявленого винаходу містить алкеніл, можуть бути геометричні ізомери.

D. Таутомерні форми

Заявлений винахід стосується таутомерних форм сполук формул I та II. Де структурні ізомери є взаємоперетворюваними внаслідок низького енергетичного бар'єру, може відбуватися таутомерна ізомерія ('таутомерія'). Це може мати форму протонної таутомерії у сполуках формули I або формули II з вмістом, наприклад, іміно, кето, або оксимогрупи, або так званої валентної таутомерії у сполуках, котрі містять ароматичну частину. Звідси витікає, що одинична сполука може виявляти більше одного типу ізомерії. Різні співвідношення таутомерів у твердій та рідкій формі є залежними від різних замісників на молекулі, а також певного способу кристалізації, застосовуваного для виділення сполуки.

E. Солі

Сполуки цього винаходу можна застосовувати у формі солей, похідних від неорганічних або органічних кислот. Залежно від конкретної сполуки, сіль сполуки може бути переважною внаслідок одної або більше фізичних властивостей солі, як-то посилена фармацевтична стабільність при різних температурах та вологості, або потрібна розчинність у воді або олії. У деяких випадках сіль сполуки також можна застосовувати, як допоміжну у виділенні, очистці, та/або розділенні сполуки.

Коли сіль призначено для застосування до пацієнта (як протилежно, наприклад, застосуванню у контексті *in vitro*), зразкова сіль є фармацевтично прийнятною. Термін "фармацевтично прийнятна сіль", що стосується солі, отриманої комбінуванням сполуки формул I або II кислотою, або основою, загалом розглядають придатною для вживання людиною. Фармацевтично прийнятні солі є особливо корисними, як продукти способів заявленого винаходу внаслідок їх більшої водної розчинності відносно вихідної сполуки. Для застосування у медицині солі сполук цього винаходу є нетоксичними "фармацевтично прийнятними солями." Солі, охоплені у терміні "фармацевтично прийнятні солі" стосуються нетоксичних солей сполук цього винаходу, котрі загалом отримують реакцією вільної основи з придатною органічною або неорганічною кислотою.

Придатні фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі сполук заявленого винаходу, коли можливо, охоплюють похідні від неорганічної кислоти, як-то, хлоридна, бромідна, флуоридна, боратна, флуорборатна, фосфатна, метафосфатна, нітритна, карбонова сульфорова, та сульфатна кислоти, та органічні кислоти, наприклад, оцтова, бензенсульфонова, бензойна, лимонна, яблучна, етансульфонова, фумарова, глюконова, гліколева, ізотіонова, молочна, лактобіонова, малеїнова, метансульфонова, трифлуорметансульфонова, бурштинова, толуенсульфонова, винна та трифлуороцтова кислоти.

Придатні органічні кислоти загалом охоплюють, наприклад, аліфатичні, циклоаліфатичні, ароматичні, араліфатичні, гетероциклічні, карбонові, та сульфонові органічні кислоти. Певні приклади придатних органічних кислот дають ацетат, трифлуорацетат, формиат, пропіонат, сукцинат, гліколят, глюконат, диглюконат, лактат, малат, тарtrat, цитрат, аскорбат, глюкуронат, малеат, фумарат, піруват, аспартат, глютамат, бензоат, антранілат, мезилат, стеарат, саліцилат, п-гідроксибензоат, фенілацетат, манделат, ембонат, метансульфонат, етансульфонат, бензенсульфонат, толуенсульфонат, 2-гідроксіетансульфонат, циклогексиламіносальфонат, галактарат, галактуронат, адипат, альгінат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, циклопентанпропіонат, додецилсульфат, глікогептаноат, гліцерофосфат, гептаноат, гексаноат, нікотинат, 2-нафталсульфонат, оксалат, пальмоат, пектинат, 3-фенілпропіонат, пікрат, півалат, тіоціанат, тозилат та ундеканат.

У ще одному втіленні приклади придатних утворених адитивних солей охоплюють ацетат, аспартат, бензоат, безилат, гідрогенкарбонат/карбонат, гідрогенсульфат/сульфат, борат, камзилат, цитрат, едизилат, езилат, формиат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, гексафлуорфосфат, гібензат, гідрохлорид/хлорид, гідробромід/бромід, гідройодид/йодид, ізетіонат, лактат, малат, малеат, нітрат, оротат, оксалат, пальмітат, памоат, фосфат/гідрогенфосфат/дигідрогенфосфат, сахарат, стеарат, сукцинат, тарtrat, тозилат та трифлуорацетат. У ще одному втіленні репрезентативні

солі охоплюють бензенсульфонат, гідробромід та гідрохлорид.

Крім того, де сполуки заявленого винаходу мають кислотну частину, їх придатні фармацевтично прийнятні солі можуть охоплювати солі лужного металу, як-то, натрій або калій; солі лужноземельного металу, як-то, кальцій або магній; та солі, утворені з придатними органічними лігандами, наприклад, солі четвертинного амонію. У ще одному втіленні солі утворюють з основою, котра утворює нетоксичні солі, охоплюючи алюміній, аргінін, бензатин, холін, діетиламін, діоламін, гліцин, лізин, меглумін, оламін, трометамін та цинк.

Органічні солі можна робити з солей вторинних, третинних або четвертинних амінів, як-то трометамін, діетиламін, N,N'-дибензилетилендіамін, хлорпрокаїн, холін, діетаноламін, етилендіамін, меглумін (N-метилглюкамін), та прокаїн. Групи з вмістом основного нітрогену можна кватернізувати засобами, як-то нижчі (C₁-C₆) алкілгалогеніди (наприклад, метил, етил, пропіл, та бутилхлориди, броміди, та йодиди), діалкілсульфати (наприклад, диметил, діетил, дибутил, та діамілсульфати), довголанцюгові галогеніди (наприклад, децил, лаурил, міристил та стеарилхлориди, броміди, та йодиди), арилалкілгалогеніди (наприклад, бензил та фенетилброміди), та інші. В одному втіленні гемісолі кислот та основ можуть бути утвореними також, наприклад, гемісульфат та гемісолі кальцію.

Ф. Проліки

Також у рамках заявленого винаходу є так звані "проліки" сполук формул I та II. Тому, деякі похідні сполук будь-якої з формул I або II, котрі можуть мати малу фармакологічну активність або не мати її, можуть при застосуванні для організму, перетворитися у сполуки будь-якої з формул I або II, що мають потрібну активність, наприклад, при гідролітичному розщепленні. Так похідні стосуються "проліків".

Наступну інформацію про застосування проліків можна знайти у "Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol.14, ACS Symposium Series (T Higuchi та W Stella) та "Bioreversible Carriers in Drug Design" Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association). Проліки згідно з винаходом можна, наприклад, продукувати заміщенням прийнятих функціональних груп у сполуках будь-якої з формул I або II з деякими частинами, відомими спеціалістам, як "про-частини", які описані, наприклад, у "Design of Prodrugs" Bundgaard (Elsevier, 1985).

Г. Способи лікування

Заявлений винахід крім того стосується способів лікування стану у суб'єкта, що має або є сприйнятливим мати такий стан, застосуванням до суб'єкту терапевтично ефективної кількості одної або більше сполук формул I та II, які описані вище. В одному втіленні лікуванням є попереджувальне лікування. У ще одному втіленні лікуванням є пом'якшувальне лікування. У ще одному втіленні лікуванням є зміцнювальне лікування.

1. Стани

Стани, що можна лікувати згідно з заявленим винаходом, охоплюють, але без обмеження, сер-

цево-судинні стани, ниркові стани, стани печінки, стани судин, запальні стани, біль, ретинопатію, невропатію (як-то периферійну невропатію), інсулінопатію, набряк, ендотеліальну дисфункцію, барорецепторну дисфункцію тощо.

Серцево-судинні стани охоплюють, але без обмеження, гіпертензію, серцеву недостатність (як-то застійна серцева недостатність), діастолічну дисфункцію (як-то ліво-шлуночкова діастолічна дисфункція, діастолічна серцева недостатність, та порушене діастолічне наповнення), систолічну дисфункцію (як-то систолічна серцева недостатність), аритмію, ішемію, гіпертрофічну кардіоміопатію, раптову серцеву смерть, фіброз міокарду та судин, порушену артеріальну еластичність, некротичні ураження міокарду, пошкодження судин, інфаркт міокарду, ліво-шлуночкову гіпертрофію, зменшену фракцію викиду, серцеві ураження, гіпертрофію стінок судин, ендотеліальне ущільнення, фібриноїдний некроз коронарних артерій, інсульт, тощо.

Ниркові стани охоплюють, але без обмеження, гломерулосклероз, кінцеву стадію ниркової хвороби, діабетичну нефропатію, зменшений потік ниркової крові, збільшену фракцію гломерулярного фільтрування, протеїнурію, зменшену швидкість гломерулярного фільтрування, зменшений кліренс креатиніну, мікроальбумінурію, ниркову артеріопатію, ішемічні ураження, тромбозні ураження, глобальний фібриноїдний некроз, фокальний тромбоз гломерулярних капілярів, набряк та проліферацію внутрішньокapілярних (ендотеліальних та мезангіальних) та/або зовнішньокapілярних клітин (півмісячних), розширення сітчастого мезангіального матриксу із або без значної гіперцелюлярності, злоякісний нефросклероз (як-то ішемічна ретракція, тромбонекроз капілярних жмуктків, артеріолярний фібриноїдний некроз та тромбозні мікроангіопатичні ураження, що вражають гломерули та мікросудини), тощо.

Стани печінки охоплюють, але без обмеження, цироз печінки, асцит печінки, печінкову конгестію, тощо.

Стани судин охоплюють, але без обмеження, тромбозну хворобу судин (як-то муральний фібриноїдний некроз, екстравазація та фрагментація червоних клітин крові, та люмінальний та/або муральний тромбоз), проліферативну артеріопатію (як-то набряклі міоінтимальні клітини, оточені слизовітвірним зовнішньоклітинним матриксом та вузлуватим ущільненням), атеросклероз, зменшену еластичність судин (як-то ригідність, зменшена шлуночкова еластичність та зменшена еластичність судин), ендотеліальну дисфункцію, тощо.

Запальні стани охоплюють, але без обмеження, артрит (наприклад, остеоартрит), запальні хвороби дихальних шляхів (наприклад, хронічна обструктивна хвороба легень (COPD)), тощо.

Біль охоплює, але без обмеження, гострий біль, хронічний біль (наприклад, артралгію), тощо.

Набряк охоплює, але без обмеження, набряк периферійних тканин, печінкову конгестію, селезінкову конгестію, асцит печінки, респіраторну або легеневу конгестію, тощо.

Інсулінопатії охоплюють, але без обмеження, резистентність до інсуліну, цукровий діабет типу I, цукровий діабет типу I, чутливість до глюкози, переддіабетичний стан, синдром X, тощо. В одному втіленні стан вибрано з групи: серцево-судинні стани, ниркові стани та стани печінки.

У ще одному втіленні станом є серцево-судинний стан.

У ще одному втіленні станом є серцево-судинний стан, що вибрано з гіпертензії, серцевої недостатності (особливо серцевої недостатності після інфаркту міокарду), ліво-шлуночкової гіпертрофії та інсульту. У ще одному втіленні станом є гіпертензія.

У ще одному втіленні станом є серцева недостатність.

У ще одному втіленні станом є залишкова шлуночкова гіпертрофія.

У ще одному втіленні станом є інсульт.

У ще одному втіленні станом є нирковий стан.

У ще одному втіленні станом є нефропатія.

У ще одному втіленні станом є цукровий діабет типу I.

2. Суб'єкти

Придатні суб'єкти для лікування згідно із заявленим винаходом охоплюють ссавців. Ссавці згідно із заявленим винаходом охоплюють, але без обмеження, собак, котів, корів, кіз, коней, овець, свиней, гризунів, кролів, приматів, тощо. В одному втіленні людина є придатним суб'єктом. Людина може бути будь-якої статі та у будь-якій стадії розвитку.

3. Застосування та дозування

Сполуки заявленого винаходу загалом застосовують у терапевтично ефективній кількості. В одному втіленні сполуки заявленого винаходу застосовують в кількості для антагонізування мінералокортикоїдного рецептору.

Сполуки заявленого винаходу можна застосовувати будь-яким придатним шляхом у формі фармацевтичної композиції, пристосованої до такого шляху, та у дозі, ефективній для призначеного лікування. Терапевтично ефективні дози сполук заявленого винаходу, потрібні для попередження або затримки прогресу, або для лікування медичного стану, легко визначити спеціалісту, застосовуючи звичайні доклінічні та клінічні підходи.

Режим дозування для сполуки та/або композиції з вмістом сполуки є на основі багатьох факторів, охоплюючи тип, вік, масу, стать та медичний стан пацієнта; суворість стану; шлях застосування; та активність певної застосованої сполуки. Тому режим дозування може варіювати на основі певної ситуації. Рівні дозування приблизно від 0,001мг до 100мг сполуки заявленого винаходу на кілограм маси тіла на добу є корисними у лікуванні вищенаведених станів. В одному втіленні загальна добова доза сполуки заявленого винаходу (застосовувана в одиничній або поділених дозах) є звичайно приблизно від 0,001мг/кг до 20мг/кг (тобто, мг сполуки/кг маси тіла). У ще одному втіленні загальна добова доза сполуки заявленого винаходу є приблизно від 0,005мг/кг до 10мг/кг. У ще одному втіленні загальна добова доза є приблизно від 0,005мг/кг до 5мг/кг. У ще одному втіленні загаль-

на добова доза є приблизно від 0,01мг/кг до 1мг/кг. У ще одному втіленні загальна добова доза є приблизно від 0,8мг/кг до 15мг/кг. У ще одному втіленні загальна добова доза є приблизно від 0,2мг/кг до 4мг/кг. Ці дози є на основі середньої людини, що має масу приблизно 65кг-75кг. Лікарю легко визначити дози для суб'єктів, чия маса є поза цими межами, як-то дітей. Застосування сполуки заявленого винаходу можна повторювати багато разів на добу (звичайно не більше 4 разів) для досягнення потрібної добової дози.

Для зручності сполуки заявленого винаходу можна застосовувати у формі окремої дози. Якщо потрібно багато доз на добу, форми окремої дози можна застосовувати для збільшення загальної добової дози. Формою окремої дози, наприклад, може бути таблетка або капсула з вмістом приблизно 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 200, 250 або 500мг сполуки заявленого винаходу. В одному втіленні форма окремої дози містить приблизно від 0,01мг до 500мг сполуки заявленого винаходу. У ще одному втіленні форма окремої дози містить приблизно від 0,05мг до 250мг сполуки заявленого винаходу. У ще одному втіленні форма окремої дози містить приблизно від 0,1мг до 200мг сполуки заявленого винаходу. У ще одному втіленні форма окремої дози містить приблизно від 0,5мг до 150мг сполуки заявленого винаходу.

Н. Застосування при отриманні медикаменту

Заявлений винахід крім того стосується застосування сполуки формул I або II для застосування, як медикамент (як-то дозована таблетка або дозована капсула).

У ще одному втіленні заявлений винахід стосується застосування сполуки формул I або II для виробництва медикаменту (як-то дозована таблетка або дозована капсула) для лікування одного або більше станів, ідентифікованих у вищенаведених способах лікування. В одному втіленні станом є гіпертензія. У ще одному втіленні станом є серцева недостатність.

I. Фармацевтичні композиції

Для лікування вищенаведених станів сполуки формул I або II можна застосовувати самі по собі. Альтернативно, фармацевтично прийнятні солі є придатними для медичного застосування внаслідок їх більшої водної розчинності відносно вихідної сполуки. На додаток, сполуки заявленого винаходу можна застосовувати у формі фармацевтичної композиції, що містить сполуку формули I або II, або її фармацевтично прийнятну сіль, та фармацевтично-прийнятний носій. Носій може бути твердим, рідким або обома, та його можна формувати зі сполукою, як композицію окремої дози, як-то, таблетка, котра може містити від 0,05% до 95мас.% активних сполук. Інші фармакологічно активні речовини можуть бути також.

Активні сполуки заявленого винаходу можна застосовувати будь-яким придатним шляхом, де форму фармацевтичної композиції пристосовують до такого шляху, та у дозі, ефективній для призначеного лікування. Активні сполуки та композиції,

наприклад, можна застосовувати перорально, ректально, парентерально або місцево.

Пероральне застосування твердої форми дози може бути, наприклад, дискретними одиницями, як-то тверді або м'які капсули, пілюлі, облатки, пастилки або таблетки, кожна з вмістом попередньо визначеної кількості принаймні одної сполуки заявленого винаходу. У ще одному втіленні перораль не застосує ання може бути у формі порошку або гранул. У ще одному втіленні пероральна форма дози є сублінгвальною, як-то, наприклад, пастилка. У таких твердих дозованих формах сполуки формул I або II звичайно комбінують із одним або більше ад'ювантами. У випадку капсул, таблеток, та пілюль, дозовані форми також можуть містити буферувальні засоби або їх можна отримувати з ентérosолубільним покриттям.

У ще одному втіленні пероральне застосування може бути у рідкій формі дози. Рідкі дозовані форми для перорального застосування охоплюють, наприклад, фармацевтично прийнятні емульсії, розчини, суспензії, сиропи та еліксири з вмістом інертних розріджувачів, звичайно застосовуваних у рівні техніки (наприклад, води). Такі композиції також можуть містити ад'юванти, як-то емульгатори, змочувальні, суспендувальні, смакові засоби (наприклад, підсолоджувальні), та/або ароматизатори.

У ще одному втіленні заявлений винахід стосується парентеральної форми дози. "Парентеральне застосування" охоплює, наприклад, підшкірні ін'єкції, внутрішньовенні ін'єкції, інтраперитонеальні, внутрішньом'язові ін'єкції, інтрастернальні ін'єкції, та вливання. Придатні для ін'єкцій препарати (наприклад, стерильні придатні для ін'єкцій водні або олійні суспензії) можна формувати відомими способами, застосовуючи придатні диспергувальні, змочувальні засоби, та/або засоби суспендування.

У ще одному втіленні заявлений винахід стосується місцевої форми дози. У ще одному втіленні заявлений винахід стосується форми дози для інтраназального застосування або застосування інгаляцією. У ще одному втіленні заявлений винахід стосується ректальної форми дози.

Інші носії та режими застосування, відомі у фармацевтиці, можна також застосовувати. Фармацевтичні композиції заявленого винаходу можна отримувати будь-яким з добре відомих способів, як-то ефективні способи композиції та застосування. Вищенаведені міркування відносно ефективних композицій та способів застосування є добре відомими у рівні техніки та є описаними у стандартних довідниках. Композиції ліків є обговореними, наприклад, у Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman, et al., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; та Kibbe, et al., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3rd Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

J. Комбінації та комбінаційна терапія

Сполуки заявленого винаходу можна застосовувати, поодинокі або у комбінації із іншими фармацевтично активними сполуками для лікування

станів, як-то описаних вище. Сполуки заявленого винаходу та інші фармацевтично активні сполуки можна застосовувати одночасно (у будь-якій дозованій формі або у окремих дозованих формах) або послідовно. Відповідно, в одному втіленні заявлений винахід стосується способів лікування стану застосуванням до суб'єкту терапевтично ефективної кількості одної або більше сполук формул I або II та одної або більше додаткових фармацевтично активних сполук. У ще одному втіленні заявлений винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить одну або більше сполук формул I або II, одну або більше додаткових фармацевтично активних сполук, та фармацевтично прийнятний носій.

В одному втіленні одну або більше сполук формул I або II можна співзастосовувати з одним або більше діуретиками. Приклади придатних діуретиків охоплюють (a) петльові діуретики, як-то фуросемід (як-то LASIXTM), торсемід (як-то DEMADTM), беметанід (як-то BUMEXTM), та етакринова кислота (як-то EDECINTM); (b) діуретики тіазидного типу, як-то хлортіазид (як-то DIURILTM, ESIDRIXTM або HIDRODIURILTM), гідрохлортіазид (як-то MICROZIDETM або ORETICTM), бензтіазид, гідрофлуметіазид (як-то SALURONTM), бендрофлуметіазид, метилхлортіазид, політіазид, трихлорметіазид, та індапамід (як-то LOZOLTM); (c) діуретики фталімідинового типу, як-то хлорталідон (як-то HYGROTONTM), та метолазон (як-то ZAROKCOLYNTM); (d) діуретики хіназолінового типу, як-то хінетазон; та (e) калій-зберезувальні діуретики, як-то тріамтерен (як-то DYRENIUMTM), та амілорид (як-то MIDAMORTM або MODURETICTM). Переважно співзастосовуваними діуретиком або діуретиками повинні бути калій-відхідні діуретики. Калій-відхідні діуретики є діуретиками, що можуть викликати збільшення виділення калію, що може призводити до знижених рівнів калію, охоплюючи зменшення калію у сироватці. Приклади калій-відхідних діуретиків охоплюють, але без обмеження: петльові діуретики, як-то фуросемід та торсемід; діуретики типу тіазиду, як-то хлортіазид та гідрохлортіазид; та діуретики типу фталімідину, як-то хлорталідон.

У ще одному втіленні одну або більше сполук формул I або II можна співзастосовувати із петльовим діуретиком. У ще одному втіленні петльовий діуретик вибрано з фуросеміду та торсеміду. У ще одному втіленні одну або більше сполук формул I або II можна співзастосовувати із фуросемідом. У ще одному втіленні одну або більше сполук формул I або II можна співзастосовувати із торсемідом.

У ще одному втіленні одну або більше сполук формул I або II можна співзастосовувати із діуретиком типу тіазиду. У ще одному втіленні діуретик типу тіазиду вибрано з групи: хлортіазид та гідрохлортіазид. У ще одному втіленні одну або більше сполук формул I або II можна співзастосовувати із хлортіазидом. У ще одному втіленні одну або більше сполук формул I або II можна співзастосовувати із гідрохлортіазидом.

У ще одному втіленні одну або більше сполук формул I або II можна співзастосовувати із діуре-

тиком типу фталімідину. У ще одному втіленні діуретик типу фталімідину - хлорталідон.

У ще одному втіленні одну або більше сполук формул I або II можна співзастосовувати із одним або більше інгібіторами ферменту перетворення ангіотензину. Приклади придатних інгібіторів ферменту перетворення ангіотензину охоплюють хінаприл (як-то ACCUPRIL™), периндоприл (як-то ACEON™), каптоприл (як-то CAPOTEN™), еналаприл (як-то VASOTEC™), ENALAPRILAT™, раміприл (як-то ALTACE™), цилазаприл, делаприл, фозеноприл (як-то MONOPRIL™), зофеноприл, індолаприл, беназеприл (як-то LOTEN3/IN™), лізиноприл (як-то PRINIVIL™ та ZESTRIL™), спіраприл, трандолаприл (як-то MAVIK™), периндеп, пентоприл, моексиприл (як-то UNIVASC™) фазидонтрил, S-алімеркаптокаптоприл, та півоприл.

У ще одному втіленні одну або більше сполук формул I або II можна співзастосовувати із одним або більше блокаторами рецептору ангіотензину II. Приклади придатних блокаторів рецептору ангіотензину II охоплюють кандесартан (як-то ATACAND™), епросартан (як-то TEVETEN™), ір-бесартан (як-то AVEPRO™), лосартан (як-то COZAAR™), олмесартан, олмесартан медоксоміл (як-то BENICAR™), тазосартан, телмісартан (як-то MICARDIS™), валсартан (як-то DIOVAN™), зола-сартан, FI-6828K, RNH-6270, UR-7198, Way-126227, KRH-594, TAK-536, BRA-657, та TA-606.

У ще одному втіленні одну або більше сполук формул I або II можна співзастосовувати із одним або більше блокаторами каналів кальцію. Приклади придатних блокаторів каналів кальцію охоплюють ніфедипін (як-то ADALAT™, ADALAT CC™ та PROCARDIA™), верапаміл (як-то CALAN™, COVERA-HS™, ISOPTIN SR™ та VERELAN™), дитіазем (як-то CARDIZEM™ CARDIZEM CD™, CARDIZEM LA™, CARDIZEM SR™, DILACOR™, TIAMATE™ та TIA3AC™), ісрадіпін (як-то DYNACIRC™ та DYNACIRC CR™), амлодіпін (як-то NORVASC™), фелодипін (як-то PLENDIL™), нізолдипін (як-то SULAR™), бепридил (як-то VASCOR™), нікардипін, ватанідипін, клевідипін, леркапідипін, та NNC-55-0396.

У ще одному втіленні одну або більше сполук формул I або II можна співзастосовувати із одним або більше бета-блокаторами. Приклади придатних бета-блокаторів охоплюють тимолол (як-то BLOCARDEN™), картеолол (як-то CARTROL™), карведилол (як-то COREG™), надолол (як-то CORGARD™), пропраналол (як-то INNOPRAN XL™), бетаксоллол (як-то KERLONE™), пенбутолол (як-то LEVATOL™), метопролол (як-то LOPRESSOR™ та TOPROL-XL™), атенолол (як-то TENORMIN™), піндолол (як-то VISKEN™), ацебутолол, та бізопролол.

У ще одному втіленні одну або більше сполук формул I або II можна співзастосовувати із одним або більше альфа-блокаторами. Приклади придатних альфа-блокаторів охоплюють празозин, доксазозин (як-то CARDURA™), феноксибензамін (як-то ДИБЕНЗИЛШЕ™), теразозин (як-то HYTRIN™), CDRI-93/478 та CR-2991.

У ще одному втіленні одну або більше сполук формул I або II можна співзастосовувати із одним

або більше альфа-бета-блокаторами. Прикладом придатного альфа-бета-блокатору є лабеталол (як-то NORMODYNE™ або TRANDATE™).

У ще одному втіленні одну або більше сполук формул I або II можна співзастосовувати із одним або більше антагоністами рецептору альдостерону. Приклади придатних антагоністів рецептору альдостерону охоплюють еплеренон (як-то INSPIRA™) або спіронолактон (як-то ALDACTONE™).

У ще одному втіленні одну або більше сполук формул I або II можна співзастосовувати із одним або більше інгібіторами реніну. Приклади придатних інгібіторів реніну охоплюють аліскірен (SPP 100), SPP-500/600 та YS-004-39.

К. Комплекти

Заявлений винахід крім того стосується комплектів, що є придатними для застосування у вищевказаних способах лікування або попередження. В одному втіленні комплект містить першу дозовану форму, що містить одну або більше сполук заявленого винаходу та тару для доз, у кількості, достатній для здійснення способів заявленого винаходу.

У ще одному втіленні комплект заявленого винаходу містить одну або більше сполук формул I або II та діуретик.

У ще одному втіленні комплект заявленого винаходу містить одну або більше сполук формул I або II та інгібітор ферменту перетворення ангіотензину.

У ще одному втіленні комплект заявленого винаходу містить одну або більше сполук формул I або II та антагоніст рецептору ангіотензину II.

У ще одному втіленні комплект заявленого винаходу містить одну або більше сполук формул I або II та антагоніст рецептору альдостерону.

Л. Інтермедіати

У ще одному втіленні винахід стосується нових інтермедіатів, корисних для отримання сполук формул I або II.

У ще одному втіленні нові інтермедіати, корисні для отримання сполук формул I або II є вибраними з групи:

4-гідазиніл-2-метилбензонітрил гідрохлорид;
4-гідазиніл-2-(трифлуорметил)бензонітрил гідрохлорид;

4-гідазиніл-2-метоксибензонітрил гідрохлорид;

5-гідазинілпіколінонітрил дигідрохлорид;

6-гідазиніл-2-метилнікотинітрил;

4-гідазиніл-2-(метоксиметил)бензонітрил гідрохлорид;

2-((диметиламіно)метил)-4-

гідазинілбензонітрил дигідрохлорид; та

2-(бензилокси)-4-гідазинілбензонітрил.

У ще одному втіленні нові інтермедіати, корисні для отримання сполук формул I або II є вибраними з групи:

етил 7-(4-флуорбензіліден)-8-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилат;

метил 6-(циклопентилметил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилат;

метил 6-(циклобутилметил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилат;

метил 5-оксо-6-((тетрагідрофуран-3-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилат;
 метил 5-оксо-6-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилат;
 трет-бутил 4-((6-(метоксикарбоніл)-1-оксо-3,4-дигідронафталін-2(1Н)-іл)ден)метилпіперидин-1-карбоксилат;
 метил 6-(5-метил-2-фурилметил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилат;
 метил 6-(циклопент-1-ен-1-ілметил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилат;
 метил 6-(2-фурилметил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилат;
 метил 6-(3-фурилметил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилат;
 метил 6-[(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)метил]-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилат;
 метил 6-(ізоксазол-5-ілметил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилат;
 етил [3-(4-флуорбензіліден)-4-оксо-3,4-дигідро-2Н-хромен-7-іл]ацетат;
 метил 3-(4-флуорбензіліден)-4-оксохроман-7-карбоксилат;
 метил 3-(циклопентилметил)-4-оксохроман-7-карбоксилат;

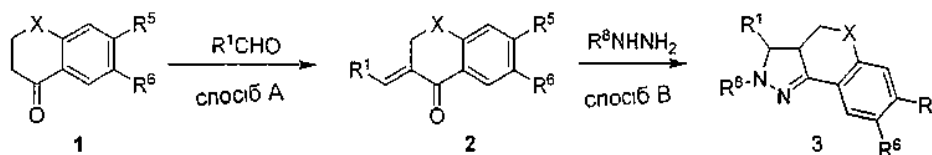
метил 3-(циклопентилметил)-4-оксохроман-7-карбоксилат;
 метил 3-(циклопропілметил)-4-оксохроман-7-карбоксилат;
 метил 3-(циклопентенілметил)-4-оксохроман-7-карбоксилат; та
 N-(6-(циклопентилметил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-іл)ацетамід.

М. Загальні схеми синтезу

Сполуки заявленого винаходу можна отримувати, застосовуючи способи, ілюстровані схемами синтезу та експериментальними способами детально нижче. Ці загальні схеми синтезу та експериментальні способи є для ілюстрації та не є обмежувальними. Вихідні матеріали, застосовувані для отримання сполук заявленого винаходу є комерційно доступними або можна отримувати, застосовуючи звичайні способи, відомі у рівні техніки (як-то способи, розкриті у COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS, Vol.I-VI (опубліковано Wiley-Interscience) або інших стандартних довідниках).

Схема 1 нижче ілюструє загальне отримання піразолінових сполук заявленого винаходу. Якщо не вказане інше, R^1 , R^5 , R^6 , R^8 , та X показані у Схем 1 є визначеними у різних втіленнях заявленого винаходу, розкритих раніше.

СХЕМА 1



Спосіб А: Отримання α,β -ненасиченого кетону 2

Спосіб А1

Піролідін (1,2 еквіваленти), або ще один циклічний вторинний амін, як-то піперидин, додають до суміші кетону 1 (1 еквівалент) та альдегіду R^1CHO (2 еквіваленти) у спирті, як-то метанол (2мл/ммоль кетону 1) при кімнатній температурі. Приблизно через одну - шість годин суміш охолоджують до 0°C . Утворений осад фільтрують та промивають, наприклад холодним спиртом, як-то метанол, отримуючи α,β -ненасичений кетон 2.

Спосіб А2

Суміш кетону 1 (1,0 еквівалент) та альдегіду R^1CHO (1,2 еквіваленти) у концентрованій хлоридній кислоті та етанол гріють при кипінні під зворотним холодильником протягом ночі. Альтернативно, 4н гідрогенхлорид у діоксані можна застосовувати замість концентрованої хлоридної кислоти. Прогріту при кипінні під зворотним холодильником суміш тоді розбавляють водою, фільтрують та сушать, отримуючи α,β -ненасичений кетон 2.

Спосіб А3

Розчин кетону 1 (1 еквівалент) у тетрагідрофурані (приблизно 2,5мл/ммоль кетону 1) додають краплями під азотом до 1М розчину літій гексаметилдисилазиду у тетрагідрофурані (1,05 еквіваленти) і охолоджують льодяною банею. Після повно-

го додавання утворену суміш перемішують протягом приблизно 30 хвилин. Розчин альдегіду R^1CHO (1,05 еквіваленти) у тетрагідрофурані (приблизно 2,5мл/ммоль кетону 1) додають до суміші, котру тоді нагрівають до кімнатної температури при перемішуванні. Через приблизно дві години суміш гасять насиченим амоній хлоридом та екстрагують етилацетатом. Органічні шари сушать натрій сульфат та концентрують. Сирий продукт очищають флеш-хроматографією на силікагелі (етилацетат/гептан) або зворотно-фазовою ВЕРХ (ацетонітрил/вод/0,1% трифлуороцтової кислоти), отримуючи α,β -ненасичений кетон 2.

Спосіб В: Конденсація піразоліну

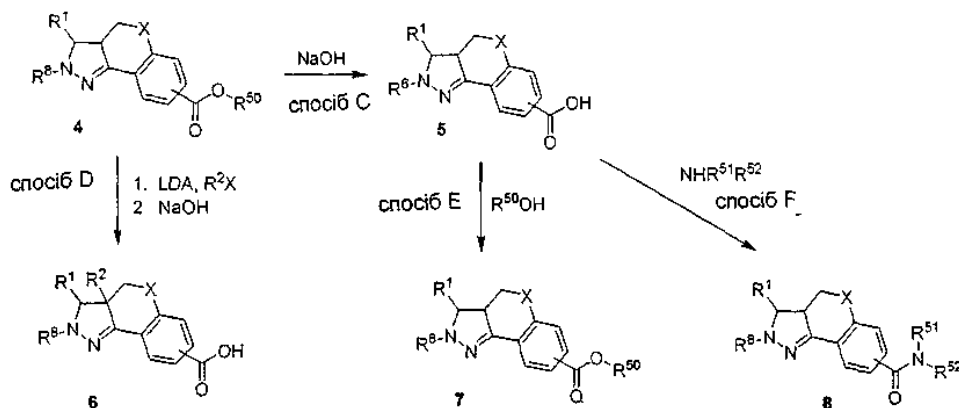
Суміш α,β -ненасиченого кетону 2 (1ммоль), гідразин (R^8NHNH_2) гідрохлориду (1,2-1,5ммоль), та абсолютного етанолу (приблизно 8мл/ммоль α,β -ненасиченого кетону 2) продувають аргоном та перемішують при приблизно 80°C протягом приблизно 4-24 годин. Суміш охолоджують до кімнатної температури та фільтрують. Утворені тверді продукти промивають етанолом, отримуючи піразолін 3.

Схема 2 нижче ілюструє наступну дериватизацію піразолінових сполук, отриманих згідно зі схемою 1. Якщо не вказане інше, замісники R^1 , R^2 , R^8 , R^{50} , R^{51} , R^{52} та X, показані у схемі 2, є визначеними у різних втіленнях заявленого винаходу, розк-

ритих раніше. Альтернативно, піразоліни 5, 6, 7, та 8 можна отримувати, застосовуючи кетон 1 як вихідний матеріал, що має потрібні замісники R^5 та

R^6 (та захист та поді зняття захисту цими замісниками, якщо необхідно, застосовуючи звичайний хімічний захист).

СХЕМА 2



Спосіб С: Похідні піразолінової кислоти

2,5 Н натрій гідроксид (2мл/ммоль естеру піразоліну 4) додають до розчину естеру піразоліну 4 (1 еквівалент) у тетрагідрофурани (6мл/ммоль естеру піразоліну 4) та метанолі (2мл/ммоль естеру піразоліну 4). Утворену суміш перемішують при кімнатній температурі до закінчення реакції, як визначають за допомогою ВЕРХ (1-24 години). Суміш концентрують під струмом азоту до половини вихідного об'єму та підкислюють водною хлоридною кислотою для зменшення рН до менше приблизно 4. Суміш розбавляють водою та фільтрують, отримуючи піразолінову кислоту 5.

Спосіб D: R^2 -Заміщені піразоліни

Замісник R^2 можна вводити обробкою естеру піразоліну 4 сильною основою, як-то літій діізопропіламід (LDA) або літій гексаметилдисилазид (LHMDS), та алкілувальним засобом, як-то алкілгалогенід R^2X . Алкілований естер піразоліну можна тоді гідролізувати, як описано у способі С, отримуючи алкіловану піразолінову кислоту 6.

Спосіб E: Похідні естеру піразоліну

N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімід гідрохлорид (1,2 еквіваленти) додають під азотом до суміші піразолінової кислоти 5 (1 еквівалент), спирт $R^{50}OH$ (1,2еквів.), та 4-(диметиламіно)-піридин (1,2 еквіваленти) у безводному тетрагідрофурани (5мл/200мг піразолінової кислоти 5). Суміш перемішують протягом ночі, обробляють надлишком 1Н хлоридної кислоти та екстрагують етилацетатом. Органічний шар випарюють. Залишок розчиняють у дихлорметані та очищають хроматографією на силікагелі сумішшю етилацетат/гептан. Потрібні фракції комбінують та випарюють, отримуючи естер піразоліну 7. Якщо заміщення у позиції R^2 є потрібним, піразолінову кислоту 6 можна застосовувати замість піразолінової кислоти 5.

Спосіб F: Амідні похідні піразоліну

2-(1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуроній гексафлуорфосфат (1,1ммоль), а потім N,N-діізопропілетиламін (1,5ммоль), додають під азотом при кімнатній температурі до роз-

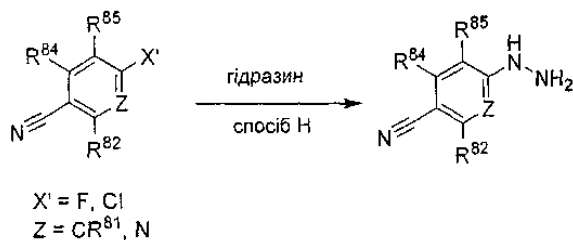
чину піразолінової кислоти 5 (1ммоль) у 5мл безводного диметилформаміду. Суміш перемішують протягом приблизно 5 хвилин та додають амін $NHR^{51}R^{52}$ (1,5ммоль). Суміш перемішують протягом ще години. Суміш тоді фільтрують та очищають зворотно-фазовою ВЕРХ (ацетонітрил/вода/0,1% трифлуороцтової кислоти). Фракції з вмістом чистого продукту комбінують та ліофілізують, отримуючи піразолінамід 8. Якщо заміщення у позиції R^2 є потрібним, піразолінову кислоту 6 можна застосовувати замість піразолінової кислоти 5.

Спосіб G: Хіральне розділення

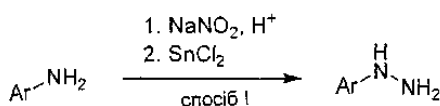
Піразолінові сполуки заявленого винаходу (охоплюючи інтермедіати) можуть мати два або більше хіральных центрів. Коли синтез дає сполуку як суміш енантіомерів або діастереомерів, потрібний енантіомер або діастереомер (або потрібну енантіомерно збагачену суміш або діастереомерно збагачену суміш) можна отримувати, застосовуючи звичайні способи хіального розділення. Звичайні способи, що можна застосовувати, охоплюють хроматографію (як-то ВЕРХ) або надкритичну хроматографію на асиметричній смолі. Приклади корисних смол охоплюють, але без обмеження Chiralcel OJ-H, Chiralpak AD-H, Chiralpak IA та Chiralpak-AS-H. Концентрація елюату дає збагачену суміш. Стереізомерно збагачений піразолін може бути крім того дериватизованим, як зображено у схемі 2 чином, аналогічним для піразолінів 4, 5 та 6.

Схеми 3a, 3b, та 3c нижче ілюструють кілька альтернативних схем синтезу, що можна застосовувати для отримання R^8NHNH_2 гідазинового реагенту, застосованого у схемі 1. Якщо не вказане інше, замісники R^{81} , R^{82} , R^{84} , та R^{85} , показані у схемі 1, є визначеними у різних втіленнях заявленого винаходу, розкритих раніше, а Ar - арил або гетероарил.

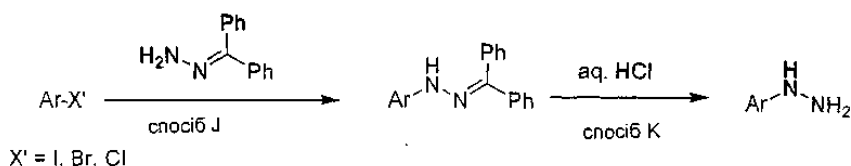
CXEMA 3a



CXEMA 3b



CXEMA 3c



Спосіб H: Отримання з галогенованого арилнітрилу

Розчин пара-заміщеного галогеном арил/гетероарилнітрилу гріють при кипінні під зворотним холодильником з надлишком гідразин моногідрату у спирті, як-то етанол. По закінченні реакції суміш розбавляють водою та фільтрують. Арил/гетероарилгідразин можна тоді перетворити у гідрохлорид обробкою еквівалентом безводного гідрогенхлориду у діетил-етері. Утворений гідразин гідрохлорид виділяють фільтруванням.

Спосіб I: Отримання з аніліну

Арил- або гетероариланіліни можна перетворити у відповідний арил- або гетероарилгідразин діазотуванням та наступним відновленням. Відповідно, охолоджену льодом суміш аніліну у сильній водній кислоті, як-то концентрованої хлоридної кислоти або водній сульфатній кислоті, обробляють натрій нітритом (звичайно 1-1,1 еквіваленти). Після короткого періоду часу, звичайно 15-60 хвилин, утворену суміш додають до охолодженої льодом суспензії надлишку станум хлориду у сильній водній кислоті, як-то концентрованої хлоридної кислоти або водній сульфатній кислоті. Суміш тоді нагрівають до кімнатної температури протягом кількох годин. Суміш тоді нейтралізують водною основою

та екстрагують придатним органічним розчинником, як-то етилацетат, для виділення арил/гетероарилгідразину.

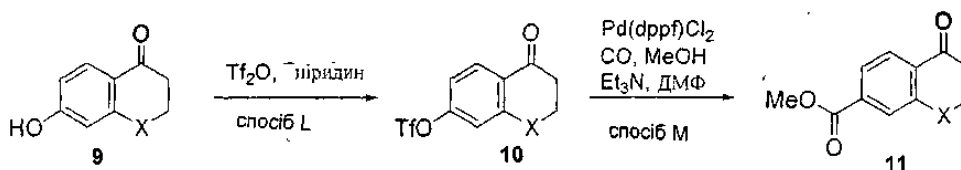
Арил/гетероарилгідразин можна тоді перетворити у гідрохлорид обробкою еквівалентом безводного гідрогенхлориду у діетил-етері. Утворений гідразин гідрохлорид виділяють фільтруванням.

Способи J та K: Отримання з арилгалогенідів

Арил- або гетероарилгідразини можна отримувати сполученням арил/гетероарилгалогеніду із бензофенон-гідразоном у присутності паладієвого каталізатору, фосфінового ліганду, та основи (Mauger та Mignani (2005) Advanced Synthesis and Catalysis 347 (6), 773-782; Haddad, et al. (2004) Tetrahedron Lett. 45, 5935-7; Haddad та Baron (2002) 43(12), 2171-2173; Wagaw et al. (1999) 121(44) 10251-10263 (Спосіб J). Сполучений продукт далі гідролізують нагріванням при кипінні під зворотним холодильником у водній кислоті та органічному співрозчиннику, як-то тетрагідрофуран, для виходу арил/гетероарилгідразину (Спосіб K).

Схема 4 нижче ілюструє схему синтезу, що можна застосовувати для отримання кетону 11 (тобто, кетону 1, де R^5 - метоксикарбоніл, а R^6 - гідроген), для застосування як реагенту у схемі 1.

CXEMA 4



Способи L та M: Отримання тетрадону 11

Чинном, аналогічним описаному Gerlach та Wollmann у Tetrahedron Letters (1992), 33(38),

5499-5502, кетон 11 можна отримувати з фенольного кетону 9 трифлатуванням трифлатним ангідридом та піридином у придатному органічному

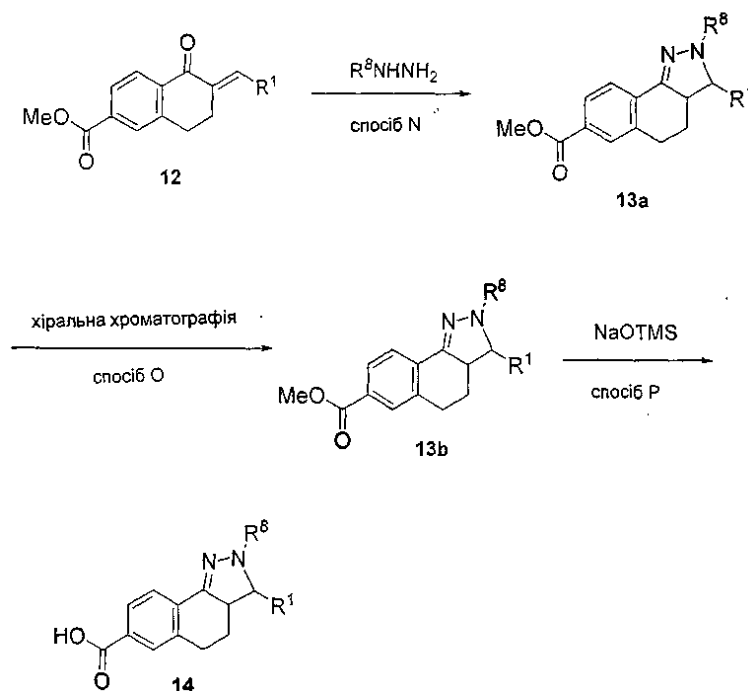
розчиннику, як-то метиленхлорид та гептан, з наступним каталізованим паладієм карбонілуванням карбон монооксидом у диметилформаміді та метанолі,

Синтез інших кетонів, корисних при отриманні піразолінів, описаних у схемі 1, є описаним у літературі (наприклад, дивись Reiter et al., Bioorganic та Medicinal Chemistry Letters, 7, 2307-2312; Koch et al., Патент США 5,550,152 (1996); Ferraz et al. Tetrahedron (2003) 59(31) 5817-5821; Cannon et al., Journal of Medicinal Chemistry (1989) 32(9), 2210-2214; та Beugelmans, et al. Journal of Organic

Chemistry (1985), 50(24), 4933-4938). Так кетони можуть бути крім того дериватизованими, застосовуючи звичайні способи, відомі у рівні техніки (як-то способи, розкриті у COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS, Vol.I-VI (опубліковано Wiley-Interscience) або інших довідниках).

Схема 5 нижче ілюструє схему синтезу, що можна застосовувати для отримання піразолінової кислоти 14 (тобто, піразолінової кислоти 5a, де X - карбон, а позиція карбоксизамісника R⁵ є показаною), котра може бути крім того дериватизованою, як показано у схемі 2.

СХЕМА 5



Спосіб N: Конденсація піразоліну

Піразолін 13a можна отримувати конденсацією R⁸NHNH₂ з α,β-ненасиченим кетоном 12 (отриманим, як описано у схемі 1, Спосіб A1) у киплячому спирт, як-то метанол або етанол, та одним - двома еквівалентами 4 Н гідрогенхлориду у діоксані або іншим придатним джерелом гідрогенхлориду. Через 4-24 години реакційну суміш охолоджують, а естер піразоліну 13a виділяють фільтруванням.

Спосіб O: Хіральне розділення

Сtereoізомерно збагачені естери піразоліну 13b загалом можна отримувати, застосовуючи хроматографію, як-то ВЕРХ на асиметричній смолі з рухомою фазою, що містить вуглеводень або галогенований вуглеводень, як-то гептан, гексан, або дихлорметан, та крім того з вмістом співрозчиннику, як-то ізопропанол (приблизно від 0% до 50об.%, звичайно приблизно від 2% до 20об.%), та алкіламіну (наприклад, від 0 до 5об.%, звичайно приблизно 0,1об.% діетиламіну). Stereoізомерно збагачені сполуки загалом можна також отримувати, застосовуючи надкритичну хроматографію (SFC) на асиметричній смолі з рухомою фазою, що містить спирт (приблизно 30% - 60об.%, звичайно приблизно 50об.%) та карбон діоксид. Приклади

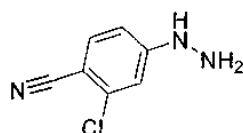
корисних смол охоплюють, але без обмеження Chiralcel OJ-H, Chiralpak AD-H, Chiralpak IA та Chiralpak-AS-H. Концентрація елюату дає stereoізомерно збагачену суміш 13b.

Спосіб P: Гідроліз

Суміш естеру піразоліну 13b у придатному органічному розчиннику, як-то тетрагідрофуран, обробляють натрій триметилсиланоатом, звичайно одним - трьома еквівалентами, в інертній атмосфері. Реакцію проводять між кімнатною температурою та 50°C.

N. Приклади сполук

Отримання 1

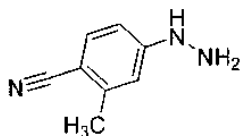


2-хлор-4-гідразинілбензонітрил гідрохлорид

Суміш 2-хлор-4-флуорбензонітрил (20,0г, 129ммоль), гідразин моногідрату (9,4мл, 193ммоль), та етанолу (80мл) гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом 4 годин (Спосіб H та Схема 3a). Суміш розбавляли водою

(200мл). Осад фільтрували, промивали водою, та сушили, отримуючи білуватий твердий продукт (16,8г). Твердий продукт суспендували у діетил-етері (400мл) та обробляли 2Н сумішшю гідрогенхлорид/етер (50мл, 100ммоль). Осад фільтрували, промивали діетил-етером, та сушили, отримуючи 2-хлор-4-гідразинілбензонітрил гідрохлорид як білий твердий матеріал (16,3г, 79,9ммоль, 62% виходу). ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ млн. $^{-1}$ 9,63 (br. s., 3H), 9,17 (br. s., 1H), 7,74 (d, $J=8,9\text{Гц}$, 1H), 7,13 (d, $J=2,1\text{Гц}$, 1H), 6,92 (dd, $J=8,6$, $2,1\text{Гц}$, 1H). ЕР-МС m/z 168 (M+H).

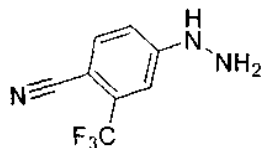
Отримання 2



4-гідразиніл-2-метилбензонітрил гідрохлорид

Суміш 4-флуор-2-метилбензонітрилу (20,4г, 151ммоль), гідазин моногідрату (14,6мл, 302ммоль), та етанолу (80мл) гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом 48 годин (Спосіб Н та схема 3а). Суміш розбавляли водою (200мл). Осад фільтрували, промивали водою, та сушили, отримуючи білуватий твердий продукт (16,1г). Твердий продукт суспендували у діетил-етері (400мл) та обробляли 2Н сумішшю гідрогенхлорид/етер (55мл, 110ммоль). Осад фільтрували, промивали діетил-етером, та сушили, отримуючи 4-гідразиніл-2-метилбензонітрил гідрохлорид як білий твердий матеріал (15,6г, 85,0ммоль, 56% виходу). ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ млн. $^{-1}$ 8,42 (br. s., 1H), 8,33 (br. s., 3H), 7,51 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 1H), 6,81 (d, $J=1,9\text{Гц}$, 1H), 6,74 (dd, $J=8,6$, $2,4\text{Гц}$, 1H), 2,35 (s, 3H). ЕР-МС m/z 148 (M+H).

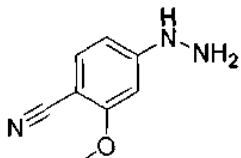
Отримання 3



4-гідразиніл-2-(трифлуорметил)бензонітрил гідрохлорид

Заголовну сполуку було отримано способом при отриманні 1 з 4-флуор-2-(трифлуорметил)бензонітрилу (1,89г, 10ммоль), замість 2-хлор-4-флуорбензонітрилу, при 80°C, отримуючи білуватий твердий продукт (1,89г, 8,0ммоль, 80% виходу). ЕР-МС m/z 202 (M+H).

Отримання 4

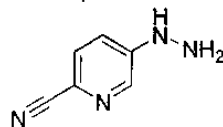


4-гідразиніл-2-метоксибензонітрил гідрохлорид

Заголовну сполуку було отримано способом при отриманні 1 з 4-флуор-2-метоксибензонітрилу

(4,97г, 32,9ммоль), замість 2-хлор-4-флуорбензонітрилу, гріючи при кипінні під зворотним холодильником протягом ночі, отримуючи 4-гідразиніл-2-метоксибензонітрил гідрохлорид (3,54г, 17,8ммоль, 54% виходу). ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ млн. $^{-1}$ 3,82 (s, 3H), 6,44 (dd, $J=8,46$, $2,01\text{Гц}$, 1H), 6,64 (d, $J=2,15\text{Гц}$, 1H), 7,41 (d, $J=8,32\text{Гц}$, 1H), 7,99 (s, 2H), 8,40 (s, 1H). ЕР-МС m/z 164 (M+H).

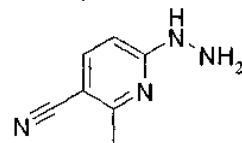
Отримання 5



5-гідразинілпіколінонітрил дигідрохлорид

До розчину 5-амінопіколінонітрилу (1,0г, 8,4ммоль) у 20% водній сульфатній кислоті (20мл) при 0°C, повільно додавали натрій нітрит (590мг, 9,2ммоль) у воді (3мл), тримаючи температуру нижче 10°C. Цей розчин перемішували на льодяній бані протягом 30 хвилин та тоді обробляли повільно охолодженим льодом розчином станум(II) хлориду дигідрату (5,7г, 25,2ммоль) у 20% водній сульфатній кислоті (20мл) тримаючи температуру нижче 10°C. Розчин перемішували при 0°C протягом 15 хвилин та нагрівали до кімнатної температури протягом 30 хвилин. Реакційну суміш нейтралізували амоній гідроксидом, та утворені солі стануму відфільтровували. Фільтрат екстрагували тричі етилацетатом, сушили магній сульфатом, фільтрували та випарювали. Утворений твердий залишок розчиняли в етилацетаті та тетрагідрофурані та обробляли 4Н гідрогенхлоридом у діоксані (приблизно 3мл). Суміш випарювали та утворений твердий продукт розтирали у порошок з діетил-етером та сушили під високим вакуумом протягом ночі, отримуючи 2:1 суміш 5-гідразинілпіколінонітрил дигідрохлориду до вихідного матеріалу (875мг). ЕР-МС m/z 135 (M+H).

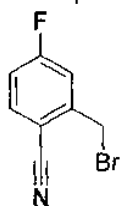
Отримання 6



6-гідразиніл-2-метилнікотиніонітрил

До суспензії 6-хлор-2-метилнікотиніонітрилу (6,2ммоль) у 6,2мл етанолу, додавали гідазин моногідрат (9,3ммоль). Утворену суміш тоді гріли до 80°C протягом ночі. Суміш охолоджували до кімнатної температури та додавали 2мл води. Це гріли до 80°C знов до прозорого розчину та тоді дозволяли охолонути до кімнатної температури та зрештою у льодяній бані. Твердий матеріал збирали фільтруванням, промивали холодним 50% етанолом, та сушили під вакуумом, отримуючи 550мг потрібного твердого продукту. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ млн. $^{-1}$ 2,41 (s, 3H), 4,41 (s, 2H), 6,60 (br. s., 1H), 7,66 (d, $J=8,59\text{Гц}$, 1H), 8,47 (s, 1H); ЕР-МС m/z 149 (M+H).

Отримання 7

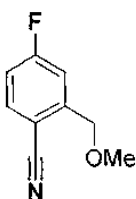


2-(бромметил)-4-флуорбензонітрил

Розчин 2-метил-4-флуорбензонітрилу (3,5г, 25,9ммоль) у 40мл карбон тетрахлориду обробляли N-бромсукцинимідом (4,6г, 25,9ммоль) та бензоїлпероксидом (157мг, 0,65ммоль). Суміш гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом 3 годин, охолоджували до кімнатної температури та перемішували протягом ночі.

Тверді продукти відфільтровували та промивали карбон тетрахлоридом. Фільтрат конденсували та очищали нормально-фазовою флеш-хроматографією на колонці на 50г силікагелю (градієнт 5-50% етилацетат/гексан). Два піки розділяли. Цим визначали, що другий пік елювання є потрібним продуктом. Чисті фракції цього піку поєднували та концентрували під вакуумом, отримуючи 2-(бромметил)-4-флуорбензонітрил (1,35г, 0,63ммоль, 25% виходу) як білий твердий матеріал. ^1H ЯМР (400МГц, DMCO-d_6) δ млн. $^{-1}$ 4,79 (s, 2H), 7,44 (dt, J=8,59, 2,69Гц, 1H), 7,68 (dd, J=9,53, 2,55Гц, 1H), 8,01 (dd, J=8,59, 5,64Гц, 1H).

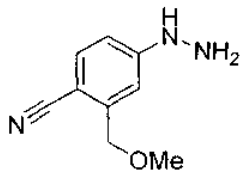
Отримання 8



4-флуор-2-(метоксиметил)бензонітрил

Розчин 2-(бромметил)-4-флуорбензонітрилу (501мг, 2,3ммоль) у метанолі (5мл) обробляли натрій метоксидом (5,6мл 0,5М розчин у метанолі, 2,81ммоль) та перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі і гріли до 55°C протягом 2 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, конденсували до сухого стану та безпосередньо очищали нормально-фазовою флеш-хроматографією на колонці на 20г силікагелю (градієнт 5-60% етилацетат/гексан). Чисті фракції поєднували та концентрували під вакуумом, отримуючи 4-флуор-2-(метоксиметил)бензонітрил (110мг, 0,66ммоль, 28% виходу) як оливу. ^1H ЯМР (400МГц, DMCO-d_6) δ млн. $^{-1}$ 7,97 (dd, J=8,46, 5,50Гц, 1H), 7,46 (dd, J=9,53, 2,55Гц, 1H), 7,39 (td, J=8,59, 2,69Гц, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,37 (s, 3H).

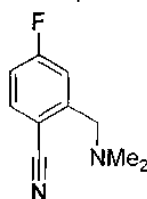
Отримання 9



4-гідразиніл-2-(метоксиметил)бензонітрил гідроклорид

Суміш 4-флуор-2-(метоксиметил)бензонітрилу (110мг, 0,67ммоль), гідразину моногідрату (133мг, 0,13мл, 2,6ммоль) та етанолу (5мл) гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом ночі. Суміш охолоджували до кімнатної температури та конденсували. Залишок розчиняли у метанолі та обробляли 2,0Н гідрогенхлоридом у діетил-етері. Розчинник видаляли та твердий продукт сушили, отримуючи 4-гідразиніл-2-(метоксиметил)бензонітрил гідроклорид як білуватий твердий продукт.

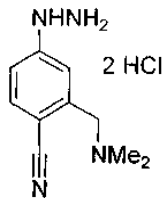
Отримання 10



2-((диметиламіно)метил)-4-флуорбензонітрил

Суміш 2-(бромметил)-4-флуорбензонітрилу (423мг, 1,9ммоль) та 2,0М диметиламіну (4мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Суміш тоді концентрували, очищали нормально-фазовою флеш-хроматографією на колонці, на 20г силікагелю (градієнт 5-45% етилацетат/гексан), та концентрували під вакуумом, отримуючи 2-((диметиламіно)метил)-4-флуорбензонітрил (241мг, 1,35ммоль, 68%). ^1H ЯМР (400МГц, DMCO-d_6) δ млн. $^{-1}$ 7,92 (dd, J=8,59, 5,37Гц, 1H), 7,42 (dd, J=9,94, 2,69Гц, 1H), 7,35 (td, J=8,46, 2,69Гц, 1H), 3,56 (s, 2H), 2,19 (s, 6H).

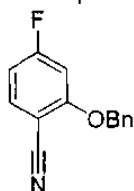
Отримання 11



2-((диметиламіно)метил)-4-гідразинілбензонітрил дигідрохлорид

Суміш 2-((диметиламіно)метил)-4-флуорбензонітрилу (241мг, 1,35ммоль), гідразин моногідрату (101мг, 0,10мл, 2,0ммоль) та етанолу (5мл) гріли протягом ночі при 90°C. Суміш охолоджували до кімнатної температури та концентрували до сухого стану. Залишок розчиняли у діетил-етері та обробляли 2,0М гідрогенхлоридом у діетил-етері. Утворений твердий продукт фільтрували та сушили, отримуючи 2-((диметиламіно)метил)-4-гідразинілбензонітрил дигідрохлорид (430мг, 1,63ммоль, >100% виходу). ^1H ЯМР (400МГц, DMCO-d_6) δ млн. $^{-1}$ 9,26 (s, 1H), 7,80 (d, J=8,59Гц, 1H), 7,36 (d, J=2,15Гц, 1H), 7,08 (dd, J=8,59, 2,15Гц, 1H), 4,35 (s, 2H), 2,78 (s, 6H). EР-МС m/z 191 (M+H).

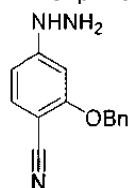
Отримання 12



2-(бензилокси)-4-флуорбензонітрил

Бензиловий спирт (3,25г, 30ммоль) повільно додавали при перемішуванні до суспензії натрій гідриду (1,15г, 28,7ммоль) у толуєні (50мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом 30 хвилин та тоді додавали 2,4-дифлуорбензонітрил та перемішування продовжували протягом ночі. Суміш гасили водою, екстрагували тричі етилацетатом, промивали розсоллом, сушили у магній сульфатом, фільтрували та конденсували. Сирий продукт розчиняли у гарячому етилацетаті та розтирали у порошок з гексаном, отримуючи 2-(бензилокси)-4-флуорбензонітрил (5,4г, 23,8ммоль, 88% виходу) як білий твердий матеріал. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ млн. $^{-1}$ 5,30 (s, 2H), 6,99 (td, $J=8,46$, 2,42Гц, 1H), 7,29-7,51 (m, 6H), 7,86 (dd, $J=8,59$, 6,44Гц, 1H).

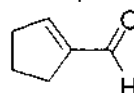
Отримання 13



2-(бензилокси)-4-гідразинілбензонітрил

Розчин 2-(бензилокси)-4-флуорбензонітрилу (4,8г, 21ммоль), в етанолі (80мл) обробляли гідразин моногідратом (2,6г, 2,5мл, 53ммоль) та гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом 3 діб. Суміш охолоджували до кімнатної температури та концентрували. Воду додавали та залишок екстрагували тричі етилацетатом, сушили магній сульфатом, фільтрували та конденсували, отримуючи 2-(бензилокси)-4-гідразинілбензонітрил (3,8г, 15,8ммоль, 75% виходу) як білуватий твердий продукт. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ млн. $^{-1}$ 4,27 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,36 (dd, $J=8,73$, 1,75Гц, 1H), 6,61 (d, $J=1,61$ Гц, 1H), 7,30 (d, $J=8,59$ Гц, 1H), 7,32-7,51 (m, 5H), 7,78 (s, 1H). ЕР-МС m/z 240 (M+H).

Отримання 14

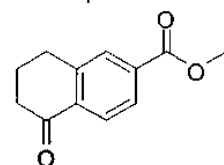


Циклопент-1-енкарбальдегід

До розчину натрій періодату (28,3г, 0,13ммоль) у воді (250мл) додавали етил-етерний розчин (150мл) 1,2-циклогександіолу (12,0г, 0,10ммоль). Розчин перемішували протягом 30 хвилин при зовнішній температурі. До цього розчину додавали 20% водний калій гідроксид (40мл) та розчин перемішували протягом години. Шари розділяли та органічний шар промивали водою та розсоллом та сушили магній сульфатом. Концентрація під вакуумом дала циклопент-1-енкарбальдегід як жовту

оливу (6,0г, 62% виходу). Зворотно-фазова ВЕРХ на 4,6×50мм колонці C-18, $t_R=0,825$ хвилин (10 до 90% ацетонітрил/вода протягом 4 хвилин при 4мл/хвилин з визначенням при 254нМ, при 20°C); ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ млн. $^{-1}$ 1,83-1,93 (m, 2H), 2,36 (td, $J=7,65$, 2,15Гц, 2H), 2,50-2,59 (m, 2H), 7,01-7,08 (m, 1H), 9,73 (s, 1H).

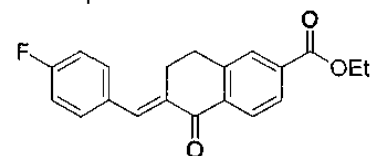
Отримання 15



Метил 5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилат

Розчин 5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбонової кислоти (5,14г, 27,0ммоль) (Peakdale Molecular) у 4Н хлоридній кислоті у метанолі гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом 18 годин. Розчин повертали до зовнішньої температури та концентрували під вакуумом. Залишок розбавляли етилацетатом та промивали насиченим розчином натрій гідрогенкарбонату та насиченим розчином натрій хлориду та сушили магній сульфатом. Фільтрування, а потім концентрація під вакуумом дали метил 5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилат як коричневий твердий продукт (4,76г, 86% виходу). Зворотно-фазова ВЕРХ на 4,6×50мм колонці C-18, $t_R=1,90$ хвилин (10 до 90% ацетонітрил/вода протягом 4 хвилин при 4мл/хвилин з визначенням при 254нМ, при 20°C); ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ млн. $^{-1}$ 1,99-2,08 (m, 2H), 2,58-2,66 (m, 2H), 2,99 (t, $J=6,04$ Гц, 2H), 3,85 (s, 3H), 7,83-7,87 (m, 1H), 7,91 (d, $J=0,81$ Гц, 1H), 7,92-7,97 (m, 1H).

Отримання 16

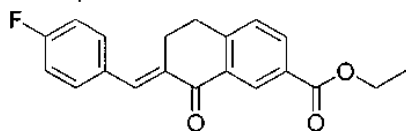


етил 6-(4-флуорбензіліден)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилат

Заголовну сполуку було отримано способом А2. Сирий осад був сумішшю етил 5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилату, етил 6-(4-флуорбензіліден)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилату та 6-(4-флуорбензіліден)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбонової кислоти. Суміш комбінували із 4-флуорбензальдегідом (0,5мл), етанолом (40мл) та сумішшю 4Н гідрогенхлорид/діоксан (10мл) та гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом 20 годин. Розчин виливали у 200мл води, фільтрували, та сушили, отримуючи етил 6-(4-флуорбензіліден)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилат як білуватий твердий продукт (826мг, 2,55ммоль, 49% виходу). ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ млн. $^{-1}$ 1,33 (t, $J=7,12$ Гц, 3H), 3,06 (m, 4H), 4,34 (q, $J=6,98$ Гц, 2H), 7,31 (t, $J=8,86$ Гц, 2H), 7,62 (dd, $J=8,59$, 5,64Гц,

2H), 7,74 (s, 1H), 7,94 (m, 2H), 8,06 (d, J=8,59Гц, 1H). ЕР-МС m/z 325 (M+H).

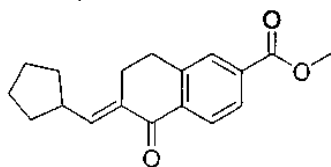
Отримання 17



етил 7-(4-флуорбензіліден)-8-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилат

Заголовну сполуку було отримано способом А2 з 8-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбонової кислоти та 4-флуорбензальдегіду як білуватий твердий продукт (64% виходу). ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ млн. $^{-1}$ 1,34 (t, J=7,12Гц, 3H), 3,05 (m, 4H), 4,34 (q, J=7,25Гц, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,54 (d, J=7,79Гц, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 8,10 (dd, J=7,92, 2,01Гц, 1H), 8,49 (d, J=1,88Гц, 1H). ЕР-МС m/z 325 (M+H).

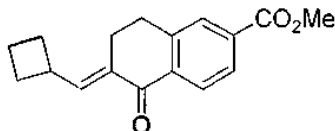
Отримання 18



метил 6-(циклопентилметил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилат

До розчину метил 5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилату (3,4г, 16,7ммоль) у метанолі (30мл) додавали циклопентанкарбоксальдегід (3,3г, 33,3ммоль) та піролідін (2,78мл, 33,3ммоль). Розчин перемішували протягом 20 годин при зовнішній температурі. Реакційну суміш доповнювали 0,5мл циклопентанкарбоксальдегіду. Утворений осад збирали вакуумним фільтруванням, отримуючи метил 6-(циклопентилметил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилат як твердий продукт (2,8г, 60% виходу). РХ/МС на 4,6×50мм колонці C-18, t_R =6,71 хвилин (10 до 90% ацетонітрил/вода протягом 8 хвилин при 2мл/хвилин з визначенням при 254нМ, при 50°C); ЕР-МС m/z 285 (M+H); ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ млн. $^{-1}$ 1,24-1,39 (m, 2H), 1,52-1,74 (m, 4H), 1,76-1,89 (m, 2H), 2,77 (t, J=5,77Гц, 2H), 2,79-2,90 (m, 1H), 2,97 (t, J=6,44Гц, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,71 (d, J=9,94Гц, 1H), 7,88 (d, J=6,44Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,98 (d, J=8,06Гц, 1H).

Отримання 19

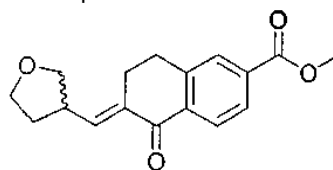


метил 6-(циклобутилметил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилат

Розчин метил 5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилату (600мг, 2,9ммоль) у тетрагідрфурані (10мл) охолоджували льодяною банею та обробляли 1,0М літій гексаметилдисилазидом у тетрагідрфурані (5мл). Після перемішування протягом 20 хвилин, циклобутанкарбоксальдегід (J. Med. Chem. 1989, 32, 1001-6) (24мл 0,5М розчин у тетрагідрфурані) повільно

додавали та суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 3 діб. Суміш виливали у воду, екстрагували тричі етилацетатом, промивали розсоллом, сушили магній сульфатом, фільтрували та концентрували. Сирий продукт очищали нормально-фазовою флеш-хроматографією на колонці на 50г силікагелю (градієнт 5-50% етилацетат/гексан). Чисті фракції поєднували та концентрували під вакуумом, отримуючи метил 6-(циклобутилметил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилат (300мг, 1,1ммоль, 38% виходу). ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ млн. $^{-1}$ 1,81-2,03 (т, 4 H), 2,14-2,27 (т, 2 H), 2,71 (t, J=6,58Гц, 2H), 2,93-3,00 (т, 2H), 3,34-3,44 (т, 1H), 3,88 (s, 3H), 6,91 (d, J=9,13Гц, 1H), 7,84-7,95 (m, 2H), 8,01 (d, J=8,06Гц, 1H). ЕР-МС m/z 271 (M+H).

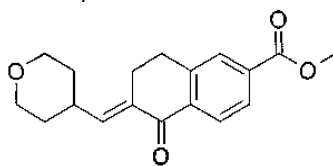
Отримання 20



(±)-метил 5-оксо-6-((тетрагідрофуран-3-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилат

До розчину метил 5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилату (240мг, 1,2ммоль) у метанолі (3мл) додавали (±)-тетрагідрофуран-3-карбоксальдегід (240мг, 2,4ммоль) та піролідін (0,20мл, 2,4ммоль). Розчин перемішували протягом 20 годин при зовнішній температурі та протягом 4 годин при 45°C. Реакційну суміш концентрували під вакуумом. Хроматографія (на силікагелі, етилацетат/гексан) дала (±)-метил 5-оксо-6-((тетрагідрофуран-3-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилат, суміш стереоізомерів, як оранжеву оливу (200мг, 58% виходу). РХ/МС на 4,6×50мм колонці C-18, t_R =2,52 хвилин (10 до 90% ацетонітрил/вода протягом 4 хвилин при 4мл/хвилину з визначенням при 254нМ, при 50°C); ЕР-МС m/z 287 (M+H).

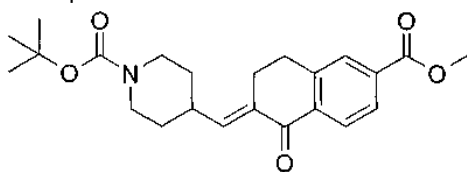
Отримання 21



метил 5-оксо-6-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилат

Розчин метил 5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилату (2,9ммоль), тетрагідро-піран-4-карбальдегіду (3,2ммоль), та піперидину (3,2ммоль) у 6мл метанолу гріли до 65°C протягом ночі. Охолоджену суміш розбавляли етилацетатом, промивали водою та розсоллом, сушили натрій сульфатом, та концентрували. Залишок очищали силікагелем, елюючи етилацетатом у гексан від 10% до 40%, отримуючи 430мг потрібного продукту. ЕР-МС m/z 301 (M+H).

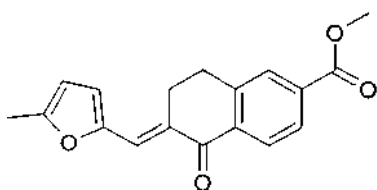
Отримання 22



трет-бутил 4-((6-(метоксикарбоніл)-1-оксо-3,4-дигідронафталін-2(1H)-іліден)метил)піперидин-1-карбоксилат

Отримано способом з отримання 21, застосовуючи трет-бутил 4-формілпіперидин-1-карбоксилат, замість тетрагідро-піран-4-карбальдегіду, отримуючи заголовну сполуку з 71% виходу. ЕР-МС m/z 422 (M+Na).

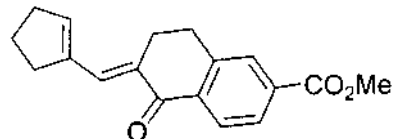
Отримання 23



метил 6-(5-метил-2-фурилметилен)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилат

Заголовну сполуку було отримано з 5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбонової кислоти метил-естеру (396мг, 1,9ммоль) та 5-метил-2-фуральдегіду способом А3. (192мг, 2,0ммоль). ЕР-МС m/z 297 (M+H).

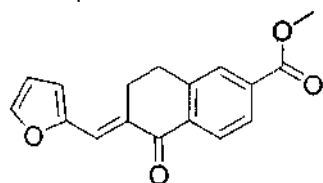
Отримання 24



Метил 6-(циклопент-1-ен-1-ілметилен)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилат

Заголовну сполуку було отримано з 5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбонової кислоти метил-естеру (396мг, 1,9ммоль) та 1-циклопентенкарбальдегіду (220мг, 2,0ммоль) способом А3 з 70% виходу. ЕР-МС m/z 283 (M+H).

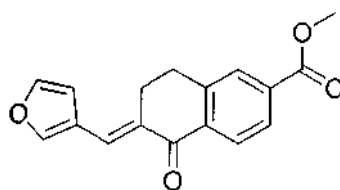
Отримання 25



метил 6-(2-фурилметилен)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилат

Заголовну сполуку було отримано з 5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбонової кислоти метил-естеру (396мг, 1,9ммоль) та 2-фуральдегіду (192мг, 2,0ммоль) способом А3 з 80% виходу. ЕР-МС m/z 283 (M+H).

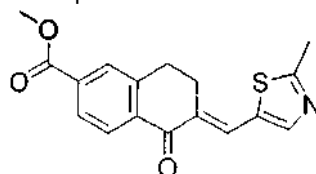
Отримання 26



метил 6-(3-фурилметилен)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилат

Заголовну сполуку було отримано з 5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбонової кислоти метил-естеру (396мг, 1,9ммоль) та 3-фуральдегіду (192мг, 2,0ммоль) способом А3 з 80% виходу. ЕР-МС m/z 283 (M+H).

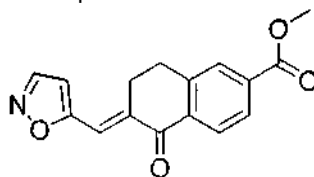
Отримання 27



метил 6-[(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)метилен]-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилат

Заголовну сполуку було отримано з 5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбонової кислоти метил-естеру (396мг, 1,9ммоль) та 2-метил-1,3-тіазол-5-карбальдегіду (220мг, 2,0ммоль) способом А3 з 60% виходу. ЕР-МС m/z 314 (M+H).

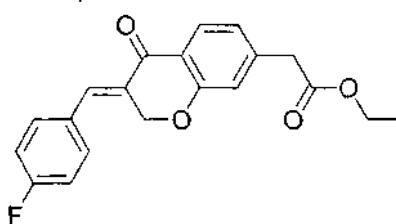
Отримання 28



метил 6-(ізоксазол-5-ілметилен)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилат

Заголовну сполуку було отримано з 5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбонової кислоти метил-естеру (396мг, 1,9ммоль) та ізоксазол-5-карбальдегіду (200мг, 2,0ммоль) способом А3 з 55% виходу. ЕР-МС m/z 284 (M+H).

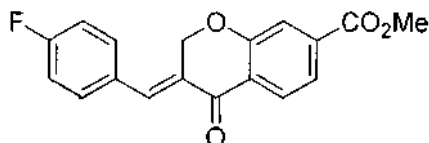
Отримання 29



етил [3-(4-флуорбензіліден)-4-оксо-3,4-дигідро-2H-хромен-7-іл]ацетат

Заголовну сполуку було отримано з метил [4-оксо-3,4-дигідро-2H-хромен-7-іл]ацетату (L.A. Reiter et al. Biorganic та Medicinal Chemistry Letters, 1997, 7 2307-2312) та 4-флуорбензальдегіду способом А2 з 45% виходу. ЕР-МС m/z 341 (M+H).

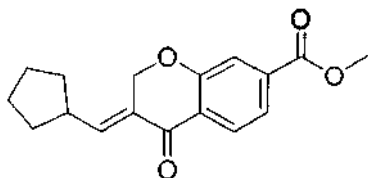
Отримання 30



метил 3-(4-флуорбензіліден)-4-оксохроман-7-карбоксилат

Заголовну сполуку було отримано з метил 4-оксохроман-7-карбоксилат (Koch, K., та Biggers, M. S. J. Org. Chem. 1994, 59, 1216-1218) та 4-флуорбензальдегіду способом A2, застосовуючи метанол та 4Н гідрогенхлорид/діоксан. Білуватий твердий продукт (76% виходу). ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ млн. $^{-1}$ 3,88 (s, 3H), 5,48 (s, 1H), 7,35 (t, $J=8,59\text{Гц}$, 2H), 7,50-7,61 (m, 3H), 7,66 (d, $J=7,25\text{Гц}$, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,01 (d, $J=8,06\text{Гц}$, 1H).

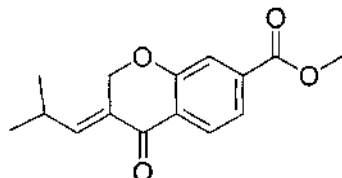
Отримання 31



метил 3-(циклопентилметилден)-4-оксохроман-7-карбоксилат

Заголовну сполуку було отримано загальним способом A1 з метил 4-оксохроман-7-карбоксилату (Koch, K., та Biggers, M. S. J. Org. Chem. 1994, 59, 1216-1218) та циклопентанкарбоксальдегіду як білуватий твердий продукт (2,12г, 7,42ммоль, 76% виходу). EP-MC m/z 287 (M+H).

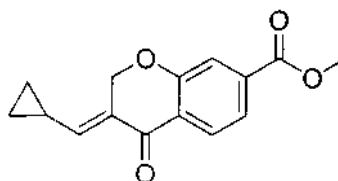
Отримання 32



метил 3-(2-метилпропіліден)-4-оксохроман-7-карбоксилат

Заголовну сполуку було отримано загальним способом A1 з метил 4-оксохроман-7-карбоксилату (Koch, K., та Biggers, M. S. J. Org. Chem. 1994, 59, 1216-1218) та ізобутиральдегіду. Після перемішування протягом ночі, розчин розділяли між 1Н гідрогенхлоридом та етилацетатом. Органічні шари промивали 1Н гідрогенхлоридом та розсоллом, сушили (натрій сульфат), та концентрували. Сирий продукт очищали флеш-хроматографією (0 до 20% етилацетат/гексан), отримуючи метил 3-(2-метилпропіліден)-4-оксохроман-7-карбоксилат як оливний твердий продукт (730мг, 2,8ммоль, 58% виходу). ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ млн. $^{-1}$ 7,95 (d, $J=8,2\text{Гц}$, 1H), 7,62 (dd, $J=8,2$, 1,6Гц, 1H), 7,53 (d, $J=1,6\text{Гц}$, 1H), 6,65 (dt, $J=10,3$, 1,7Гц, 1H), 5,22 (d, $J=1,6\text{Гц}$, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,73-2,86 (m, 1H), 1,04 (d, $J=6,6\text{Гц}$, 6H). EP-MC m/z 261 (M+H).

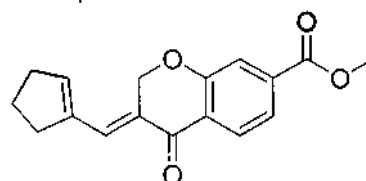
Отримання 33



метил 3-(циклопропілметилден)-4-оксохроман-7-карбоксилат

Заголовну сполуку було отримано способом A1 з метил 4-оксохроман-7-карбоксилату (Koch, K., та Biggers, M. S. J. Org. Chem. 1994, 59, 1216-1218) та циклопропанкарбоксальдегіду як білуватий твердий продукт (1,14г, 91% виходу). ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ млн. $^{-1}$ 0,75-0,86 (m, 2H), 1,00-1,11 (m, 2H), 1,80-1,95 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 5,31 (d, $J=1,56\text{Гц}$, 2H), 6,27 (d, $J=11,33\text{Гц}$, 1H), 7,52 (d, $J=1,56\text{Гц}$, 1H), 7,60 (dd, $J=8,20$, 1,56Гц, 1H), 7,94 (d, $J=8,20\text{Гц}$, 1H). EP-MC m/z 259 (M+H).

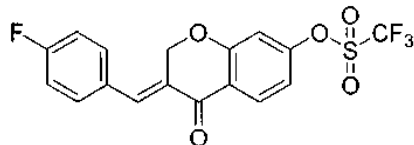
Отримання 34



метил 3-(циклопентенілметилден)-4-оксохроман-7-карбоксилат

До розчину метил 4-оксохроман-7-карбоксилату (500мг, 2,4ммоль) у метанолі (5мл) додавали циклопент-1-енкарбальдегід (465мг, 4,8ммоль) та піролідін (0,40мл, 4,8ммоль). Розчин перемішували протягом години при зовнішній температурі. Утворений коричневий осад збирали вакуумним фільтруванням та сушили, отримуючи метил 3-(циклопентенілметилден)-4-оксохроман-7-карбоксилат (444мг, 64% виходу). РХ/МС на 4,6x50мм колонці C-18, $t_R=6,49$ хвилин (10 до 90% ацетонітрил/вода протягом 8 хвилин при 2мл/хвилин з визначенням при 254нМ, при 50°C); EP-MC m/z 285 (M+H). ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ млн. $^{-1}$ 1,88-1,99 (m, 2H), 2,43 (d, $J=13,16\text{Гц}$, 2H), 2,63 (t, $J=6,98\text{Гц}$, 2H), 3,85 (s, 3H), 5,36 (s, 2H), 6,45 (br. s., 1H), 7,37 (s, 1H), 7,49 (d, $J=1,34\text{Гц}$, 1H), 7,60 (dd, $J=8,06$, 1,61Гц, 1H), 7,93 (d, $J=8,32\text{Гц}$, 1H).

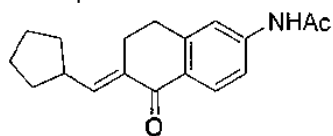
Отримання 35



3-(4-флуорбензіліден)-4-оксохроман-7-іл трифлуорметансульфонат

Заголовну сполуку було отримано способом A1 з 4-оксохроман-7-іл трифлуорметансульфонату (500мг, 1,7ммоль) (Патент США №5,550,152; Приклад 1, Етап С) та 4-флуорбензальдегіду (0,21мл, 2,0ммоль), отримуючи 3-(4-флуорбензіліден)-4-оксохроман-7-іл трифлуорметансульфонат (260мг, 0,65ммоль, 40% виходу) як твердий продукт. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ млн. $^{-1}$ 5,52 (d, $J=1,88\text{Гц}$, 2H), 7,25 (dd, $J=8,73$, 2,28Гц, 1H), 7,31-7,39 (m, 3H), 7,56 (dd, $J=8,73$, 5,50Гц, 2H), 7,80 (s, 1H), 8,06 (d, $J=8,86\text{Гц}$, 1H). EP-MC m/z 403 (M+H).

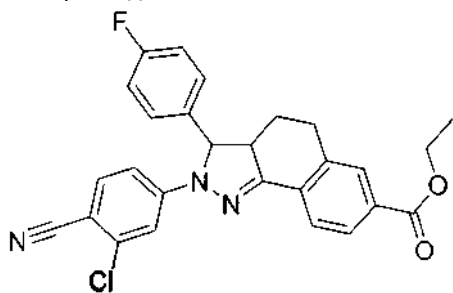
Отримання 36



N-(6-(циклопентилметил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-іл)ацетамід

Суміш 6-ацетамідо-1-тетрадону (Ryan Scientific) (200мг, 0,98ммоль) та циклопентанкарбосальдегіду (0,21мл, 1,9ммоль) у метанолі (2мл) обробляли піролідом (0,25мл, 2,9ммоль) при кімнатній температурі протягом 1 години і гріли при 55°C протягом ночі. Суміш охолоджували до кімнатної температури, обробляли 1Н гідрогенхлоридом (4мл) фільтрували, елюючи сумішшю 90% дихлорметан/10% етилацетат та конденсували фільтрат, отримуючи (Е)-N-(6-(циклопентилметил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-іл)ацетамід (200мг, 0,71ммоль, 72% виходу), як кремову пінку. ¹Н ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ мн.⁻¹ 1,25-1,44 (m, 2H), 1,52-1,76 (m, 4H), 1,77-1,90 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,70-2,92 (m, 5H), 6,63 (d, J=9,67Гц, 1H), 7,49 (dd, J=8,59, 2,15Гц, 1H), 7,59-7,66 (m, 1H), 7,86 (d, J=8,59Гц, 1H), 10,23 (s, 1H). ЕР-МС m/z 284 (M+H).

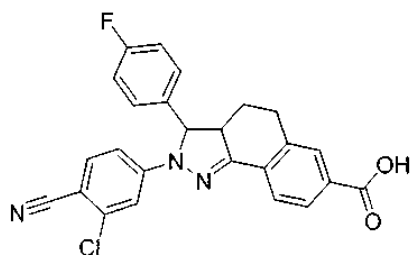
Приклад 1



етил 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[г]індазол-7-карбоксилат

Заголовну сполуку було отримано з етил 6-(4-флуорбензіліден)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилату (Отримання 16; 324мг, 1,0ммоль) та 2-хлор-4-гідразинілбензонітрил гідрохлориду (Отримання 1; 306мг, 1,5ммоль) способом В (жовтий твердий продукт, 394мг, 0,830ммоль, 83% виходу). Заголовна сполука головним чином представляла (±)-етил (3R,3aR)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[г]індазол-7-карбонову кислоту. ¹Н ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ мн.⁻¹ 0,80 (m, 1H), 1,31 (t, J=7,12Гц, 3H), 1,79 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 3,97 (ddd, J=13,49, 11,21, 4,83Гц, 1H), 4,31 (q, J=6,98Гц, 2H), 5,94 (d, J=11,28Гц, 1H), 7,15 (m, 6H), 7,66 (d, J=8,86Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,85 (dd, J=8,19, 1,75Гц, 1H), 8,16 (d, J=8,06Гц, 1H). ЕР-МС m/z 474 (M+H).

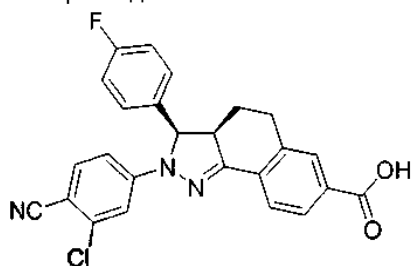
Приклад 2



2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[г]індазол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з етил 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[г]індазол-7-карбоксилату (Приклад 1; 330мг, 0,696ммоль) способом С (жовтий твердий продукт, 297мг, 0,666ммоль, 96% виходу). Заголовна сполука головним чином представляла (+)-(3R,3aR)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[г]індазол-7-карбонову кислоту. ¹Н ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ мн.⁻¹ 0,80 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 2,93 (m, 2H), 3,96 (m, 1H), 5,93 (d, J=11,01Гц, 1H), 7,15 (m, 6H), 7,66 (d, J=8,59Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,83 (dd, J=8,19, 1,48Гц, 1H), 8,14 (d, J=8,06Гц, 1H), 13,07 (s, 1H). ЕР-МС m/z 446 (M+H).

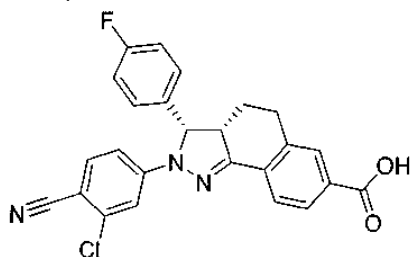
Приклад 3



(3R,3aR)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[г]індазол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[г]індазол-7-карбонової кислоти, отриманої у прикладі 2, застосовуючи хіральне розділення (наприклад, Спосіб G) (Chiralcel OJ-H 30×250мм, 50% етанол/карбон діоксид, 70мл/хвилини). Перший пік елювання: хіральна ВЕРХ t_R=2,3 хвилини (Chiralcel OJ-H 4,6×250мм; 50% етанол/карбон діоксид, 3мл/хвилини).

Приклад 4

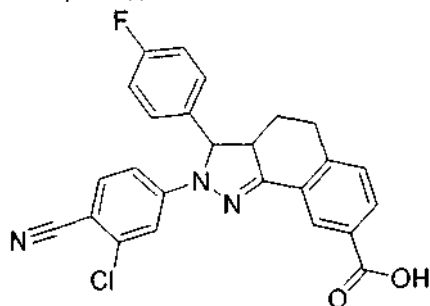


(3S,3aS)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[г]індазол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-3,3а,4,5-

тетрагідро-2H-бензо[г]індазол-7-карбонової кислоти, отриманої у прикладі 2, застосовуючи хіральне розділення (наприклад, Спосіб G) (Chiralcel OJ-H 30×250мм, 50% етанол/карбон діоксид, 70мл/хвилини). Другий пік елювання: хіральна ВЕРХ $t_R=4,0$ хвилини (Chiralcel OJ-H 4,6×250мм; 50% етанол/карбон діоксид, 3мл/хвилини)

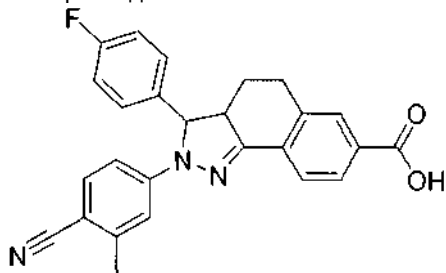
Приклад 5



2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[г]індазол-8-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з етил 7-(4-флуорбензіліден)-8-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилату (Отримання 17) та 2-хлор-4-гідазинілбензонітрил гідрохлориду (Отримання 1) способом В та способом С (білуватий твердий продукт, 299мг). Заголовна сполука головним чином представляла (±)-(3R,3aR)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[г]індазол-8-карбонову кислоту. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ млн. $^{-1}$ 0,80 (qd, $J=13,02$, 5,24Гц, 1H), 1,79 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 3,96 (m, 1H), 5,92 (d, $J=11,01$ Гц, 1H), 7,15 (m, 6H), 7,35 (d, $J=8,06$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J=8,86$ Гц, 1H), 7,86 (dd, $J=8,06$, 1,61Гц, 1H), 8,57 (d, $J=1,61$ Гц, 1H), 13,17 (s, 1H). ЕР-МС m/z 446 (M+H).

Приклад 6

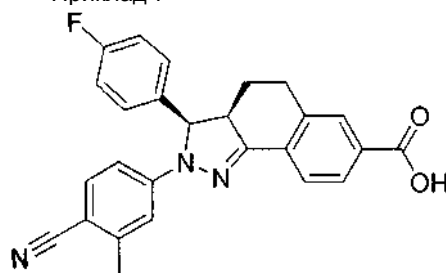


2-(4-ціано-3-метилфеніл)-3-(4-флуорфеніл)-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[г]індазол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з етил 6-(4-флуорбензіліден)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилату (Отримання 16; 324мг, 1,0ммоль) та 4-гідазиніл-2-метилбензонітрил гідрохлориду (Отримання 2; 275мг, 1,5ммоль) способом В та способом С (твердий продукт, 290мг, 0,68ммоль, 68% виходу). Заголовна сполука головним чином представляла (±)-(3R,3aR)-2-(4-ціано-3-метилфеніл)-3-(4-флуорфеніл)-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[г]індазол-7-карбонову кислоту. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ млн. $^{-1}$ 0,71-0,87 (m, 1H), 1,76-1,84 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,84-3,01 (m, 2H), 3,86-3,98 (m, 1H), 5,87 (d, $J=11,28$ Гц, 1H), 6,65-7,36 (m,

6H), 7,48 (d, $J=8,60$ Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,82 (dd, $J=8,19$, 1,75Гц, 1H), 8,10 (d, $J=8,33$ Гц, 1H). ЕР-МС m/z 426 (M+H).

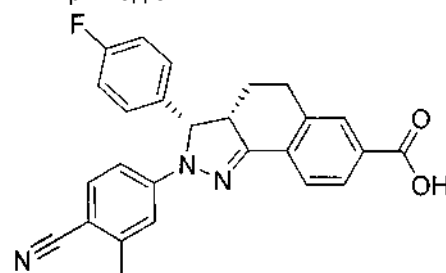
Приклад 7



(3R,3aR)-2-(4-ціано-3-метилфеніл)-3-(4-флуорфеніл)-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[г]індазол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з 2-(4-ціано-3-метилфеніл)-3-(4-флуорфеніл)-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[г]індазол-7-карбонової кислоти, отриманої у прикладі 6, застосовуючи хіральне розділення (наприклад, Спосіб G) (Chiralpak AD-H 21×250мм, 50% метанол/карбон діоксид, 50мл/хвилини). Другий пік елювання: хіральна ВЕРХ $t_R=3,8$ хвилини (Chiralpak AD-H 4,6×250мм; 50% метанол/карбон діоксид, 3мл/хвилини).

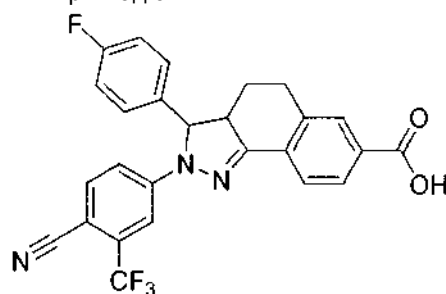
Приклад 8



(3S,3aS)-2-(4-ціано-3-метилфеніл)-3-(4-флуорфеніл)-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[г]індазол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з 2-(4-ціано-3-метилфеніл)-3-(4-флуорфеніл)-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[г]індазол-7-карбонової кислоти, отриманої у прикладі 6, застосовуючи хіральне розділення (наприклад, Спосіб G) (Chiralpak AD-H 21×250мм, 50% метанол/карбон діоксид, 50мл/хвилини). Перший пік елювання: хіральна ВЕРХ $t_R=2,5$ хвилини (Chiralpak AD-H 4,6×250мм; 50% метанол/карбон діоксид, 3мл/хвилини).

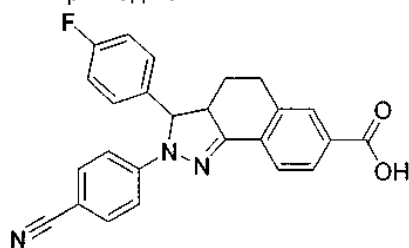
Приклад 9



2-[4-ціано-3-(трифлуорметил)феніл]-3-(4-флуорфеніл)-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[г]індазол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з етил 6-(4-флуорбензіліден)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилату (Отримання 16; 324мг, 1,0ммоль) та 4-гідразиніл-2-(трифлуорметил)бензонітрил гідрохлориду (Отримання 3; 356мг, 1,5ммоль) способом В та способом С (твердий продукт, 366мг, 0,76ммоль, 76% виходу). Заголовна сполука головним чином представляла (±)-(3RS,3aRS)-2-[4-ціано-3-(трифлуорметил)феніл]-3-(4-флуорфеніл)-3,3a,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонову кислоту. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ млн. $^{-1}$ 0,77-0,91 (m, J=13,17, 5,37Гц, 1H), 1,75-1,84 (m, 1H), 2,94 (d, J=2,96Гц, 2H), 3,94-4,05 (m, 1H), 6,00 (d, J=11,02Гц, 1H), 7,15 (s, 6H), 7,79 (s, 1H), 7,81-7,88 (m, 2H), 8,15 (d, J=8,33Гц, 1H). ЕР-МС m/z 480 (M+H).

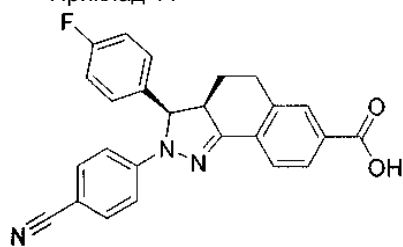
Приклад 10



2-(4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-3,3a,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з етил 6-(4-флуорбензіліден)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилату (Отримання 16; 324мг, 1,0ммоль) та 4-гідразинілбензонітрил гідрохлориду (Aldrich; 254мг, 1,5ммоль) способом В та способом С (твердий продукт, 294мг, 0,72ммоль, 72% виходу). Заголовна сполука головним чином представляла (±)-(3RS,3aRS)-2-(4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-3,3a,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонову кислоту. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ млн. $^{-1}$ 0,70-0,88 (m, 1H), 1,74-1,84 (m, 1H), 2,82-3,01 (m, 2H), 3,86-3,99 (m, 1H), 5,87 (d, J=11,28Гц, 1H), 7,13 (s, 6H), 7,57 (d, J=9,14Гц, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,78-7,83 (m, 1H), 8,05 (d, J=8,33Гц, 1H). ЕР-МС m/z 412 (M+H).

Приклад 11

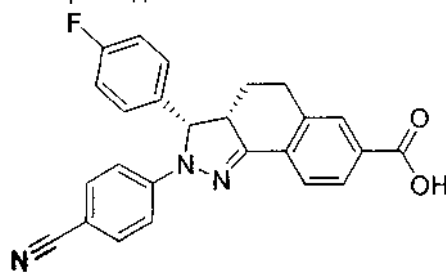


(3R,3aR)-2-(4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-3,3a,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з 2-(4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-3,3a,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонової кислоти, отриманої у прикладі 10, застосовуючи хіральне розділення (наприклад, Спосіб G) (Chiralpak AD-H 21×250мм, 50% етанол/карбон діоксид, 50мл/хвилини). Другий пік елювання: хіральна

ВЕРХ $t_R=3,4$ хвилини (Chiralpak AD-H 4,6×250мм; 50% етанол/карбон діоксид, 3мл/хвилини).

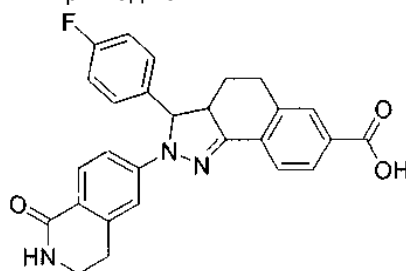
Приклад 12



(3S,3aS)-2-(4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-3,3a,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з 2-(4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-3,3a,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонової кислоти, отриманої у прикладі 10, застосовуючи хіральне розділення (наприклад, Спосіб G) (Chiralpak AD-H 21×250мм, 50% етанол/карбон діоксид, 50мл/хвилини). Перший пік елювання: хіральна ВЕРХ $t_R=2,3$ хвилини (Chiralpak AD-H 4,6×250мм; 50% етанол/карбон діоксид, 3мл/хвилини).

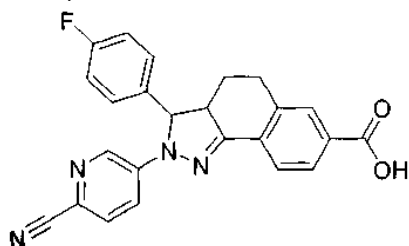
Приклад 13



3-(4-флуорфеніл)-2-(1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)-3,3a,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано таким чином: до етил 6-(4-флуорбензіліден)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилату (Отримання 16; 303мг, 1,07ммоль) та 6-гідразиніл-3,4-дигідроізохінолін-1(2Н)-ону (240мг, 1,3ммоль) (Патент США №6,432,974, Kelly et al., Aug. 13, 2002, інтермедіат 2) додавали етанол (8мл) та 21% натрій етоксид в етанолі (1,5мл, 4ммоль) у склянці. Склянку продували аргонем та гріли при 80°C протягом ночі з перемішуванням. Реакцію гасили 1М гідрогенхлоридом (8мл) та розбавляли водою, отримуючи осад. Осад збирали вакуумним фільтруванням, отримуючи жовтий твердий продукт. Твердий продукт розчиняли у диметилформаміді (3мл) та очищали зворотно-фазовою хроматографією сумішшю 45-75% ацетонітрил/вода, отримуючи (±)-3-(4-флуорфеніл)-2-(1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)-3,3a,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонову кислоту як 25/75 суміш цис/транс-діастереомерів (290мг, 0,68ммоль, 63% виходу). ЕР-МС m/z 430 (M+H).

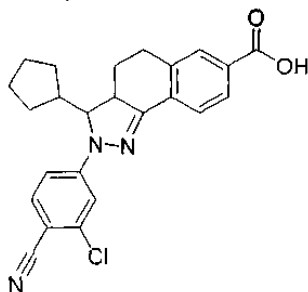
Приклад 14



2-(6-ціанопіридин-3-іл)-3-(4-флуорфеніл)-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[г]індазол-7-карбонової кислоти трифлуорацетат

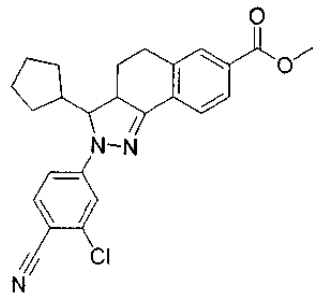
Заголовну сполуку було отримано з етил 6-(4-флуорбензіліден)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилату (Отримання 16; 0,300г, 0,93ммоль) та 5-гідразинілпіколінонітрил дигідрохлориду (Отримання 5; 535мг, 1,9ммоль) способом В та способом С. Сирий осад очищали зворотно-фазовою хроматографією сумішшю 40-80% ацетонітрил/вода, отримуючи заголовну сполуку, котра головним чином представляла (±)-(3RS,3aRS)-2-(6-ціанопіридин-3-іл)-3-(4-флуорфеніл)-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[г]індазол-7-карбонової кислоти трифлуорацетат (жовтий твердий продукт, 43мг, 0,10ммоль, 11% виходу). ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ млн. $^{-1}$ 0,75-0,91 (m, 1H), 1,74-1,87 (m, 1H), 2,84-3,06 (m, 2H), 3,91-4,04 (m, 1H), 5,96 (d, $J=11,01$ Гц, 1H), 6,82-7,59 (m, 5H), 7,76 (d, $J=8,59$ Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,84 (dd, $J=8,32, 1,61$ Гц, 1H), 8,14 (d, $J=8,06$ Гц, 1H), 8,45 (br. s., 1H), 12,93-13,19 (m, 1H). ЕР-МС m/z 413 (M+H).

Приклад 15



2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[г]індазол-7-карбонова кислота

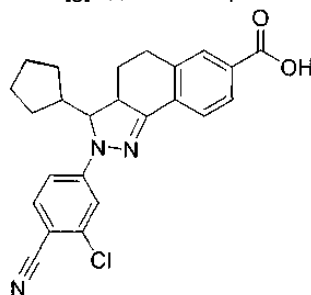
Етап 1: Отримання метил 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[г]індазол-7-карбоксилату



Метил 6-(циклопентилметилден)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилат (Отримання 18, 2,8г, 9,9ммоль) суспендували в етанолі (100мл) та

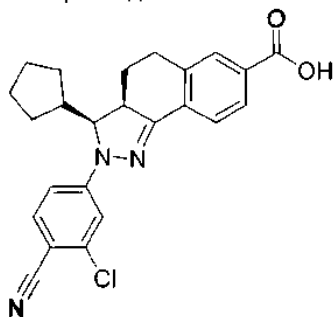
додавали 2-хлор-4-гідразинілбензонітрил гідрохлорид (Отримання 1, 2,6г, 12,8ммоль). Розчин гріли до 80°C протягом 8 годин. Розчин повертали до зовнішньої температури. Утворений твердий матеріал збирали вакуумним фільтруванням та промивали холодним етанолом, отримуючи заголовну сполуку головним чином як (±)-(3SR,3aRS)-метил 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[г]індазол-7-карбоксилат (3,75г, 87% виходу). РХ/МС на 4,6x50мм колонці C-18, $t_R=7,45$ хвилин (10 до 90% ацетонітрил/вода протягом 8 хвилин при 2мл/хвилин з визначенням при 254нМ, при 50°C); ЕР-МС m/z 434 (M+H); ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ млн. $^{-1}$ 1,06-1,54 (m, 6H), 1,62-1,74 (m, 1H), 1,73-1,87 (m, 1H), 1,99-2,09 (m, 1H), 2,21 (dd, $J=7,79, 2,15$ Гц, 1H), 2,82-2,94 (m, 2H), 3,09 (d, $J=16,92$ Гц, 1H), 3,54-3,66 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,95 (dd, $J=9,67, 5,64$ Гц, 1H), 7,19 (dd, $J=9,26, 1,75$ Гц, 1H), 7,39 (d, $J=2,15$ Гц, 1H), 7,67 (d, $J=8,86$ Гц, 1H), 7,82 (d, $J=8,32$ Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,10 (d, $J=8,06$ Гц, 1H).

Етап 2: Отримання 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[г]індазол-7-карбонова кислота



До розчину метил 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[г]індазол-7-карбоксилат з етапу 1 (3,75г, 8,6ммоль) у метанолі (10мл) та тетрагідрофурані (30мл) додавали 10% водний натрій гідроксид (10мл). Розчин перемішували протягом 20 годин при зовнішній температурі. Утворену суспензію концентрували до половини об'єму та підкислювали до pH of приблизно 2 із 1М хлоридною кислотою. Утворений твердий матеріал збирали вакуумним фільтруванням, отримуючи заголовну сполуку головним чином як (±)-(3SR,3aRS)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[г]індазол-7-карбонову кислоту (жовтий твердий продукт, 3,79г, кількісний вихід). РХ/МС на 4,6x50мм колонці C-18, $t_R=6,74$ хвилин (10 до 90% ацетонітрил/вода протягом 8 хвилин при 2мл/хвилин з визначенням при 254нМ, при 50°C); ЕР-МС m/z 420 (M+H); МСВР Розраховано для $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2$: 420,1473 (M+H) $^+$. Знайдено: 420,1449; ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ млн. $^{-1}$ 1,10-1,55 (m, 6H), 1,64-1,75 (m, 2H), 1,75-1,87 (m, 1H), 1,99-2,09 (m, 1H), 2,15-2,23 (m, 1H), 2,78-2,91 (m, 2H), 3,00 (d, $J=16,11$ Гц, 1H), 4,89 (dd, $J=9,26, 5,77$ Гц, 1H), 7,14 (dd, $J=9,00, 1,75$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J=1,88$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J=8,86$ Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,94 (d, $J=7,79$ Гц, 1H).

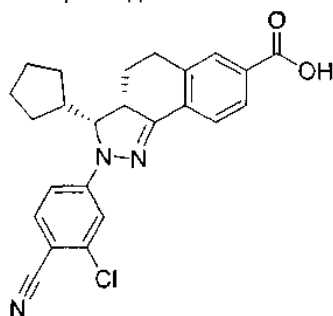
Приклад 16



(3S,3aR)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонової кислоти, отриманої у прикладі 15, застосовуючи хіральне розділення (наприклад, Спосіб G) (Chiralpak AD-H 21×250мм, 50% н-бутанол/карбон діоксид, 50мл/хвилини). Другий пік елювання: хіральна ВЕРХ $f_R=4,0$ хвилини (Chiralpak AD-H 4,6×250мм; 50% н-бутанол/карбон діоксид, 3мл/хвилини).

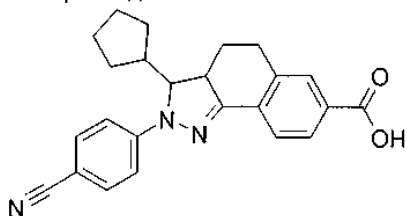
Приклад 17



(3R,3aS)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонової кислоти, отриманої у прикладі 15, застосовуючи хіральне розділення (наприклад, Спосіб G) (Chiralpak AD-H 21×250мм, 50% н-бутанол/карбон діоксид, 50мл/хвилини). Перший пік елювання: хіральна ВЕРХ $f_R=2,0$ хвилини (Chiralpak AD-H 4,6×250мм; 50% н-бутанол/карбон діоксид, 3мл/хвилини).

Приклад 18

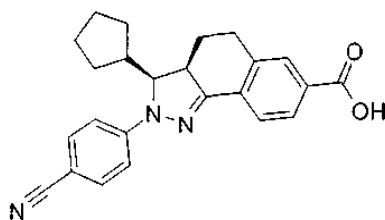


2-(4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з метил 6-(циклопентилметил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилату (Отримання 18) та 4-гідразинілбензонітрил гідрохлориду

(Aldrich) способом В та способом С. Заголовна сполука головним чином представляла (±)-(3SR,3aRS)-2-(4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонову кислоту. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ млн. $^{-1}$ 1,18-1,54 (m, 7H), 1,65-1,74 (m, 1H), 1,77-1,89 (m, 1H), 2,04-2,12 (m, 1H), 2,20-2,28 (m, 1H), 2,83-2,95 (m, 1H), 3,05-3,14 (m, 1H), 3,55-3,63 (m, 1H), 4,91 (dd, $J=9,53$, 5,50Гц, 1H), 7,29 (d, $J=8,86$ Гц, 2H), 7,60 (d, $J=8,86$ Гц, 2H), 7,82 (dd, $J=8,19$, 1,48Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,06 (d, $J=8,06$ Гц, 1H), 12,99 (br. s., 1H); MCBP m/z 386, 1838 (M+H).

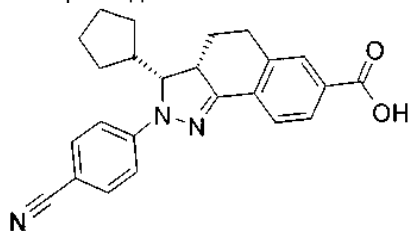
Приклад 19



(3S,3aR)-2-(4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з 2-(4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонової кислоти, отриманої у прикладі 18, застосовуючи хіральне розділення (наприклад, Спосіб G) (Chiralcel OJ-H 21×250мм, 50% метанол/карбон діоксид, 50мл/хвилини). Перший пік елювання: хіральна ВЕРХ $t_R=3,6$ хвилини (Chiralcel OJ-H 4,6×250мм; 50% метанол/карбон діоксид, 3мл/хвилини).

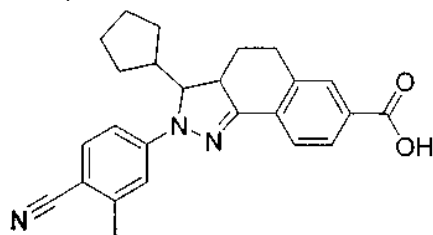
Приклад 20



(3R,3aS)-2-(4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з 2-(4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонової кислоти, отриманої у прикладі 18, застосовуючи хіральне розділення (наприклад, Спосіб G) (Chiralcel OJ-H 21×250мм, 50% метанол/карбон діоксид, 50мл/хвилини). Другий пік елювання: хіральна ВЕРХ $t_R=7,1$ хвилини (Chiralcel OJ-H 4,6×250мм; 50% метанол/карбон діоксид, 3мл/хвилини).

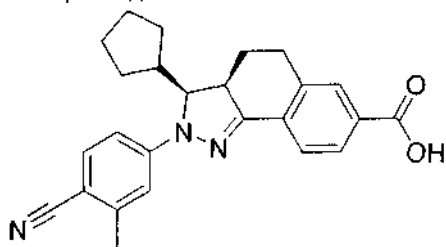
Приклад 21



2-(4-ціано-3-метилфеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з метил 6-(циклопентилметилєн)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилату (Отримання 18; 310,5мг, 1,09ммоль) та 4-гідразиніл-2-метилбензонітрил гідрохлориду (Отримання 2; 265мг, 1,45ммоль) способом В та способом С (гідроліз проводили при 60°C). Сирий осад очищали зворотно-фазовою хроматографією із 60-95% ацетонітрил/вода, отримуючи заголовну сполуку (жовтий твердий продукт, 280мг, 0,563ммоль, 64% виходу). Заголовна сполука головним чином представляла (+)-(3*SR*,3*aRS*)-2-(4-ціано-3-метилфеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонову кислоту. ¹Н ЯМР (400МГц, ДМСО-*d*₆) δ млн.⁻¹ 1,12-1,56 (m, 7H), 1,64-1,74 (m, 1H), 1,76-1,92 (m, J=12,89, 4,30Гц, 1H), 2,01-2,14 (m, 1H), 2,18-2,29 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,81-2,96 (m, 1H), 3,04-3,14 (m, 1H), 3,51-3,63 (m, 1H), 4,89 (dd, J=9,67, 5,37Гц, 1H), 7,09 (dd, J=8,59, 2,15Гц, 1H), 7,22 (d, J=1,88Гц, 1H), 7,52 (d, J=8,59Гц, 1H), 7,82 (dd, J=8,19, 1,48Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,07 (d, J=8,06Гц, 1H), 13,01 (s, 1H). ЕР-МС *m/z* 400 (M+H).

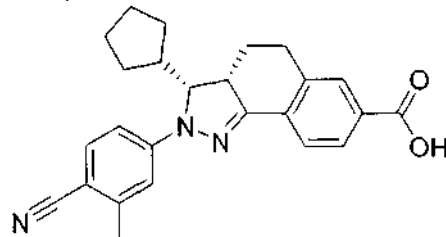
Приклад 22



(3*S*,3*aR*)-2-(4-ціано-3-метилфеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з 2-(4-ціано-3-метилфеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбоної кислоти, отриманої у прикладі 21, застосовуючи хіральне розділення (наприклад, Спосіб G (Chiralcel OJ-H 30×250мм; 50% етанол/карбон діоксид, 70мл/хвилини). Перший пік елювання: хіральна ВЕРХ *t_R*=2,31 хвилини (Chiralcel OJ-H 4,6×250мм; 50% етанол/карбон діоксид, 3мл/хвилини).

Приклад 23

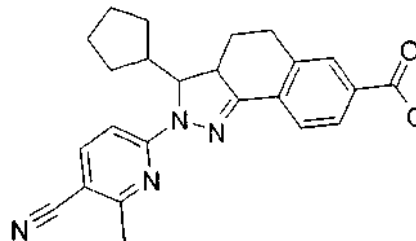


(3*R*,3*aS*)-2-(4-ціано-3-метилфеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з 2-(4-ціано-3-метилфеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбоної кислоти, отриманої у прикладі 21, застосовуючи хіральне розді-

лення (наприклад, Спосіб G (Chiralcel OJ-H 30×250мм; 50% етанол/карбон діоксид, 70мл/хвилини). Другий пік елювання: хіральна ВЕРХ *t_R*=3,5 хвилини (Chiralcel OJ-H 4,6×250мм; 50% етанол/карбон діоксид, 3мл/хвилини).

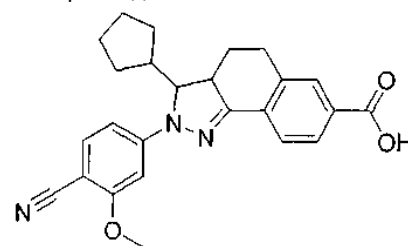
Приклад 24



2-(5-ціано-6-метилпіридин-2-іл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з метил 6-(циклопентилметилєн)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилату (Отримання 18) та 6-гідразиніл-2-метилнікотинонітрилу (Отримання 6) способом В та способом С. Заголовна сполука головним чином представляла (±)-(3*RP*?,3*aRS*)-2-(5-ціано-6-метилпіридин-2-іл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонову кислоту. ¹Н ЯМР (400МГц, ДМСО-*d*₆) δ млн.⁻¹ 1,24-1,52 (m, 5H), 1,56-1,89 (m, 5H), 2,11-2,19(m, 1H), 2,22-2,28 (m, 1H), 2,85-2,95 (m, 1H), 3,55-3,63 (m, 1H), 5,12 (dd, J=9,70, 5,67Гц, 1H), 7,17 (d, J=8,78Гц, 1H), 7,74-7,85 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 8,08 (d, J=8,05Гц, 1H). МСВР *m/z* 401, 1965 (M+H).

Приклад 25

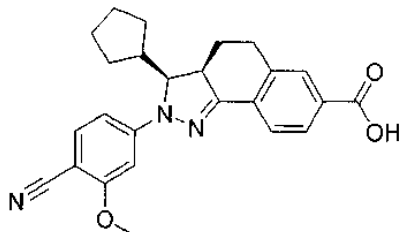


2-(4-ціано-3-метоксифеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з метил 6-(циклопентилметилєн)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилату (Отримання 18; 310мг, 1,09ммоль) та 4-гідразиніл-2-метоксибензонітрил гідрохлориду (Отримання 4; 282мг, 1,42ммоль) способом В (метанол застосовували замість етанолу, як розчинник) та способом С. Сирий осад очищали зворотно-фазовою хроматографією сумішшю 40-95% ацетонітрил/вода, отримуючи заголовну сполуку (жовтий твердий продукт, 220мг, 0,53ммоль, 49% виходу). Заголовна сполука головним чином представляла (±)-(3*SR*,3*aRS*)-2-(4-ціано-3-метоксифеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонову кислоту. ¹Н ЯМР (400МГц, ДМСО-*d*₆) δ млн.⁻¹ 1,34 (m, 7H), 1,65-1,90 (m, 2H), 1,99-2,12 (m, 1H), 2,18-2,27 (m, 1H), 2,82-2,95 (m, 1H), 3,04-3,13 (m, 1H), 3,52-3,63 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 4,94 (dd, J=9,67, 5,37Гц, 1H), 6,80 (dd,

$J=8,59$, $1,88\text{Гц}$, 1H), $6,90$ (d, $J=1,61\text{Гц}$, 1H), $7,45$ (d, $J=8,59\text{Гц}$, 1H), $7,81$ (dd, $J=8,19$, $1,48\text{Гц}$, 1H), $7,85$ (s, 1H), $8,08$ (d, $J=8,06\text{Гц}$, 1H), $13,02$ (s, 1H). ЕР-МС m/z 416 ($M+H$).

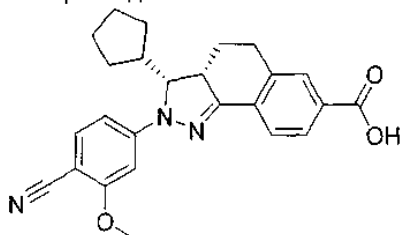
Приклад 26



(3S,3aR)-2-(4-ціано-3-метоксифеніл)-3-циклопентил-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[г]індазол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з 2-(4-ціано-3-метоксифеніл)-3-циклопентил-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[г]індазол-7-карбонової кислоти, отриманої у прикладі 25, застосовуючи хіральне розділення (наприклад, способом Г) (Chiralpak IA $30\times 250\text{мм}$, 50% метанол/карбон діоксид, 70мл/хвилини). Другий пік елювання: хіральна ВЕРХ $t_R=4,2$ хвилини (Chiralpak IA $4,6\times 250\text{мм}$; 50% метанол/карбон діоксид, 3мл/хвилини).

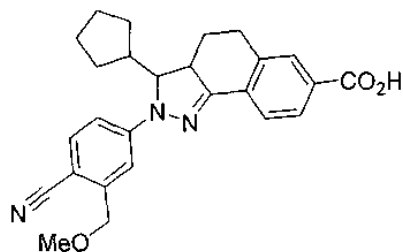
Приклад 27



(3R,3aS)-2-(4-ціано-3-метоксифеніл)-3-циклопентил-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[г]індазол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з 2-(4-ціано-3-метоксифеніл)-3-циклопентил-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[г]індазол-7-карбонової кислоти, отриманої у прикладі 25, застосовуючи хіральне розділення (наприклад, способом Г) (Chiralpak IA $30\times 250\text{мм}$, 50% метанол/карбон діоксид, 70мл/хвилини). Перший пік елювання: хіральна ВЕРХ $t_R=3,4$ хвилини (Chiralpak IA $4,6\times 250\text{мм}$; 50% метанол/карбон діоксид, 3мл/хвилини).

Приклад 28

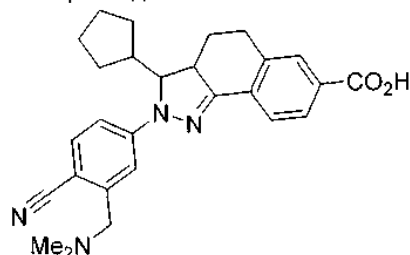


2-(4-ціано-3-(метоксиметил)феніл)-3-циклопентил-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[г]індазол-7-карбонова кислота

Суміш 4-гідразиніл-2-(метоксиметил)бензонітрил гідрохлориду (Отримання 9), метил 6-(циклопентилметил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилату (Отри-

мання 18; 209мг , $0,73\text{ммоль}$) та етанолу (4мл) перемішували під аргоном при 80°C протягом 4 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури та концентрували, отримуючи етил 2-(4-ціано-3-(метоксиметил)феніл)-3-циклопентил-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[г]індазол-7-карбоксилат як жовтий твердий продукт. Естер суспендували у тетрагідрофурані (4мл), метанолі (1мл) та обробляли $2,5\text{N}$ натрій гідроксидом (1мл) при кімнатній температурі. Через 4 години суміш концентрували до половини вихідного об'єму, обробляли 6N гідрогенхлоридом (2мл), диметилсульфоксидом (24мл) та очищали зворотно-фазовою ВЕРХ (ацетонітрил/вода/ $0,05\%$ трифлуороцтової кислоти), отримуючи 2-(4-ціано-3-(метоксиметил)феніл)-3-циклопентил-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[г]індазол-7-карбонову кислоту (жовто-оранжевий твердий продукт, 65мг , $0,015\text{ммоль}$, 18% виходу). Заголовна сполука головним чином представляла (\pm) -(3RS,3aSR)-2-(4-ціано-3-(метоксиметил)феніл)-3-циклопентил-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[г]індазол-7-карбонову кислоту. ^1H ЯМР (400МГц , DMCO-d_6) δ млн. $^{-1}$ $13,04$ (s, 1H), $8,07$ (d, $J=8,06\text{Гц}$, 1H), $7,80$ - $7,87$ (m, 2H), $7,60$ (d, $J=8,86\text{Гц}$, 1H), $7,35$ (d, $J=2,15\text{Гц}$, 1H), $7,18$ (dd, $J=8,86$, $2,15\text{Гц}$, 1H), $4,92$ (dd, $J=9,80$, $5,51\text{Гц}$, 1H), $4,50$ (s, 2H), $3,59$ (ddd, $J=13,83$, $9,40$, $4,70\text{Гц}$, 1H), $3,36$ (s, 3H), $3,06$ - $3,15$ (m, 1H), $2,82$ - $2,96$ (m, 1H), $2,19$ - $2,29$ (m, 1H), $2,00$ - $2,13$ (m, 1H), $1,65$ - $1,89$ (m, 2H), $1,14$ - $1,54$ (m, 7H). ЕР-МС m/z 430 ($M+H$).

Приклад 29

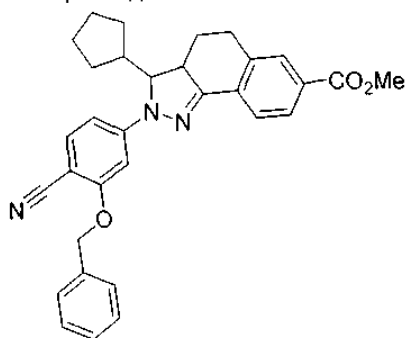


2-(4-ціано-3-((диметиламіно)метил)феніл)-3-циклопентил-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[г]індазол-7-карбонової кислоти трифлуорацетат

Суміш 2-((диметиламіно)метил)-4-гідразинілбензонітрил дигідрохлориду (Отримання 11; 208мг , $1,1\text{ммоль}$), Метил 6-(циклопентилметил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилату (Отримання 18; 153мг , $0,54\text{ммоль}$), та етанолу (6мл) перемішували під аргоном при 80°C протягом 4 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, концентрували та очищали зворотно-фазовою ВЕРХ (ацетонітрил/вода/ $0,05\%$ трифлуороцтової кислоти), отримуючи метил 2-(4-ціано-3-((диметиламіно)метил)феніл)-3-циклопентил-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[г]індазол-7-карбоксилат. Естер розчиняли у тетрагідрофурані (3мл), метанолі (1мл) та обробляли $2,5\text{N}$ натрій гідроксидом (1мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом 90 хвилин, концентрували та сирий продукт очищали зворотно-фазовою ВЕРХ (ацетонітрил/вода/ $0,05\%$ трифлуороцтової кислоти), отримуючи 2-(4-ціано-3-((диметиламіно)метил)феніл)-3-циклопентил-

3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбонової кислоти трифлуорацетат (жовтий твердий продукт, 104мг, 0,18ммоль, 35% виходу). Заголовна сполука головним чином представляла (±)-(3RS,3aSR)-2-(4-ціано-3-(диметиламіно)метил)феніл)-3-циклопентил-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбонової кислоти трифлуорацетат. ^1H ЯМР (400МГц, DMCO-d_6) δ млн. $^{-1}$ 10,06 (s, 1H), 8,08 (d, J=8,06Гц, 1H), 7,82-7,91 (m, 2H), 7,72 (d, J=8,59Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,30 (d, J=8,32Гц, 1H), 4,92 (dd, J=9,53, 5,50Гц, 1H), 4,28-4,47 (m, 2H), 3,62 (ddd, J=13,56, 9,26, 4,83Гц, 1H), 3,12 (d, J=16,11Гц, 1H), 2,89-2,97 (m, 1H), 2,84 (s, 6H), 2,22-2,30 (m, 1H), 2,04-2,16 (m, 1H), 1,85 (ddd, J=25,91, 13,02, 3,49Гц, 1H), 1,72 (s, 1H), 1,15-1,56 (m, 7H). ЕР-МС m/z 443 (M+H).

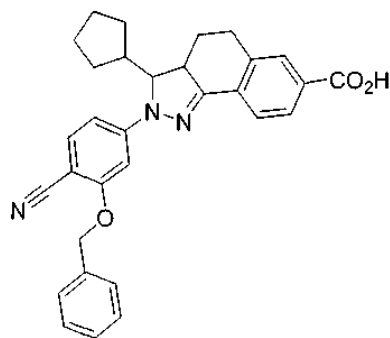
Приклад 30



метил 2-(3-(бензилокси)-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбоксилат

Суміш 2-(бензилокси)-4-гідразинілбензонітрилу (Отримання 13; 358мг, 1,5ммоль), Метил 6-(циклопентилметил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилату (Отримання 18; 284мг, 1,0ммоль), етанолу (7мл), та 1 краплі концентрованого гідрогенхлориду перемішували під аргоном при 80°C протягом 64 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, концентрували та очищали нормально-фазовою флеш-хроматографією на колонці на колонці з 40г силікагелю (градієнт 20-80% етилацетат/гексан). Чисті фракції поєднували та концентрували під вакуумом, отримуючи метил 2-(3-(бензилокси)-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбоксилат (жовта пінка, 485мг, 0,96ммоль, 96% виходу). Заголовна сполука головним чином представляла (±)-(3RS,3aSR)-метил 2-(3-(бензилокси)-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбоксилат. ^1H ЯМР (400МГц, DMCO-d_6) δ млн. $^{-1}$ 1,00-1,51 (m, 7H), 1,56-1,68 (m, 1H), 1,82 (ddd, J=25,85, 12,96, 3,89Гц, 1H), 1,95-2,08 (m, 1H), 2,15-2,31 (m, 1H), 2,82-2,95 (m, 1H), 3,11 (d, J=16,38Гц, 1H), 3,53-3,63 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,91 (dd, J=9,53, 5,50Гц, 1H), 5,31 (q, J=12,35Гц, 2H), 6,85 (d, J=8,32Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,35 (t, J=7,25Гц, 1H), 7,39-7,57 (m, 5H), 7,80-7,92 (m, 2H), 8,10 (d, J=8,32Гц, 1H). ЕР-МС m/z 506 (M+H).

Приклад 31

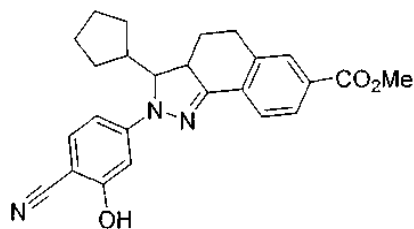


2-(3-(бензилокси)-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбонова кислота

Суміш метил 2-(3-(бензилокси)-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбоксилату (Приклад 30; 100мг, 0,20ммоль), тетрагідрофурану (3мл), та метанолу (1мл) обробляли 2,5Н натрій гідроксидом (1мл) при кімнатній температурі. Через 18 годин суміш концентрували до одної третьої вихідного об'єму, розбавляли водою (3мл) та обробляли 2Н гідрогенхлоридом (2мл). Суміш екстрагували тричі етилацетатом, сушили магній сульфатом, фільтрували та концентрували, отримуючи 2-(3-(бензилокси)-4-ціанофеніл)-3-

циклопентил-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбонову кислоту (жовто-оранжевий твердий продукт, 90мг, 0,18ммоль, 93% виходу). Заголовна сполука головним чином представляла (±)-(3RS,3aSR)-2-(3-(бензилокси)-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбонову кислоту. ^1H ЯМР (400МГц, DMCO-d_6) δ млн. $^{-1}$ 1,03-1,51 (m, 7H), 1,57-1,69 (m, 1H), 1,74-1,89 (m, 1H), 1,95-2,07 (m, 1H), 2,18-2,29 (m, 1H), 2,82-2,96 (m, 1H), 3,03-3,14 (m, 1H), 3,57 (ddd, J=13,70, 9,40, 4,30Гц, 1H), 4,91 (dd, J=9,53, 5,50Гц, 1H), 5,31 (q, J=12,35Гц, 2H), 6,84 (d, J=8,86Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,35 (t, J=7,25Гц, 1H), 7,40-7,53 (m, 5H), 7,81-7,88 (m, 2H), 8,09 (d, J=8,06Гц, 1H), 13,03 (s, 1H). ЕР-МС m/z 492 (M+H).

Приклад 32

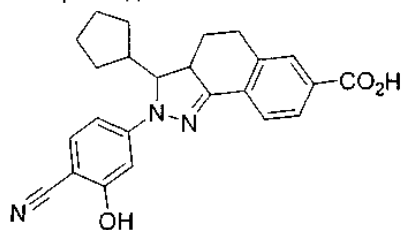


метил 2-(4-ціано-3-гідроксифеніл)-3-циклопентил-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбоксилат

Суміш метил 2-(3-(бензилокси)-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбоксилату (Приклад 30; 345мг, 0,68ммоль), каталітичного 10% паладію на вугіллі, та етилацетату гідрували при 30 фунт/кв.дюйм водню протягом трьох годин. Суміш фільтрували через целіт та концентрували. Твердий продукт суспендували у діетил-етері/гексані, малій кількості метанолу та фільтрували, отримуючи метил 2-(4-ціано-3-гідроксифеніл)-3-

циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбоксилат (150мг, 0,36ммоль, 53% виходу). Заголовна сполука головним чином представляла (±)-(3*RS*,3*aSR*)-метил 2-(4-ціано-3-гідроксифеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбоксилат. ¹Н ЯМР (400МГц, ДМСО-*d*₆) δ млн.⁻¹ 1,10-1,58 (m, 7H), 1,60-1,90 (m, 2H), 2,06 (s, 1H), 2,16-2,30 (m, 1H), 2,79-2,95 (m, 1H), 3,05-3,15 (m, 1H), 3,58 (ddd, J=13,76, 9,47, 4,70Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,77 (dd, J=9,67, 5,37Гц, 1H), 6,70 (d, J=8,59Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,36 (d, J=8,86Гц, 1H), 7,82-7,93 (m, 2H), 8,02 (d, J=8,06Гц, 1H), 10,70 (s, 1H). ЕР-МС *m/z* 416 (M+H).

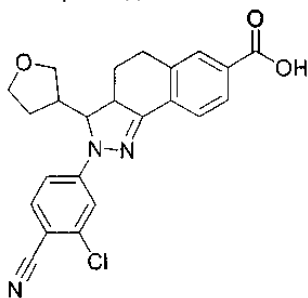
Приклад 33



метил 2-(4-ціано-3-гідроксифеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбоксилат

Суміш 2-(3-(бензилокси)-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонової кислоти (Приклад 31; 70мг, 0,14ммоль), етилацетату, тетрагідрофурану, та метанолу обробляли 10% паладієм на вугіллі (10мг) та гідрували протягом 4 годин при 30 фунт/кв.дюйм водню. Суміш фільтрували через целіт, та концентрували, отримуючи метил 2-(4-ціано-3-гідроксифеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбоксилат (57мг, 0,14ммоль) як жовтий твердий продукт. Заголовна сполука головним чином представляла (±)-(3*RS*,3*aSR*)-метил 2-(4-ціано-3-гідроксифеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбоксилат. ¹Н ЯМР (400МГц, ДМСО-*d*₆) δ млн.⁻¹ 1,10-1,58 (m, 8H), 1,61-1,75 (m, 1H), 1,74-1,90 (m, 1H), 2,00-2,12 (m, 1H), 2,16-2,30 (m, 1H), 2,79-2,96 (m, 1H), 3,09 (d, J=16,11Гц, 1H), 3,57 (ddd, J=13,76, 9,47, 4,70Гц, 1H), 4,76 (dd, J=9,67, 5,37Гц, 1H), 6,69 (dd, J=8,86, 1,61Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,36 (d, J=8,59Гц, 1H), 7,82-7,90 (m, 2H), 8,00 (d, J=8,06Гц, 1H), 10,70 (s, 1H). ЕР-МС *m/z* 402 (M+H).

Приклад 34

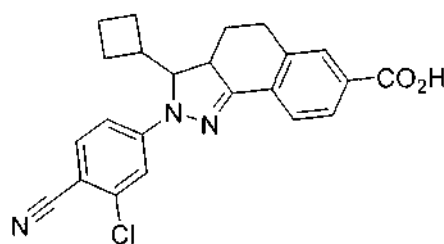


2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-((*R*)-тетрагідрофуран-3-іл)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонова кислота та 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-((*S*)-тетрагідрофуран-3-іл)-

3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонова кислота

Заголовні сполуки були отриманими способом В та способом С з (±)-метил 5-оксо-6-((тетрагідрофуран-3-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилату (Отримання 20) та 2-хлор-4-гідразинілбензонітрил гідрохлориду (Отримання 1), даючи жовтий твердий продукт (167мг, кількісний вихід). Заголовні сполуки були головним чином (±)-(3*RS*,3*aRS*)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-((*R*)-тетрагідрофуран-3-іл)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбоновою кислотою та (±)-(3*RS*,3*aRS*)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-((*S*)-тетрагідрофуран-3-іл)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбоновою кислотою, відповідно. РХ/МС на 4,6×50мм колонці С-18, *t*_R=4,93 хвилин (10 до 90% ацетонітрил/вода протягом 6 хвилин при 2мл/хвилини з визначенням при 254нМ, при 50°C); ЕР-МС *m/z* 422 (M+H); МСВР Розраховано для C₂₃H₂₀ClN₃O₃: 422,1266 (M+H)⁺. Знайдено: 422,1257; ¹Н ЯМР (400МГц, ДМСО-*d*₆) δ млн.⁻¹ 1,51-1,99 (m, 3H), 2,11-2,27 (m, 1H), 2,91 (dd, J=12,35, 4,03Гц, 1H), 3,03-3,13 (m, 1H), 3,38-3,47 (m, 1H), 3,49-3,57 (m, 1H), 3,58-3,69 (m, 1H), 3,73 (t, J=8,06Гц, 1H), 3,77-3,85 (m, 1H), 4,75-4,83 (m, 1H), 4,99 (dd, J=9,40, 6,71Гц, 1H), 7,18 (td, J=8,59, 2,15Гц, 1H), 7,39 (dd, J=18,80, 2,15Гц, 1H), 7,69 (dd, J=8,86, 5,10Гц, 1H), 7,80 (d, J=8,06Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,08 (d, J=8,32Гц, 1H), 13,07 (br. s., 1H).

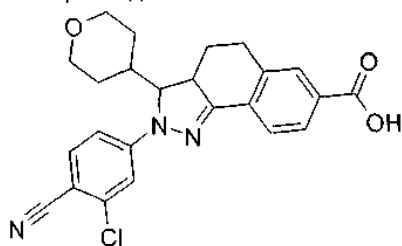
Приклад 35



2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклобутил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано способом В та способом С з метил 6-(циклобутилметил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилату (Отримання 19) та 2-хлор-4-гідразинілбензонітрил гідрохлориду (Отримання 1), отримуючи 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклобутил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонову кислоту (150мг, 0,36ммоль, 65% виходу) як жовтий твердий продукт. Заголовна сполука головним чином представляла (±)-(3*RS*,3*aSR*)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклобутил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонову кислоту. ¹Н ЯМР (400МГц, ДМСО-*d*₆) δ млн.⁻¹ 1,56-1,77 (m, 4H), 1,77-1,98 (m, 3H), 2,07-2,18 (m, 1H), 2,51-2,59 (m, 1H), 2,80-2,93 (m, 1H), 2,97-3,07 (m, 1H), 3,44-3,56 (m, 1H), 4,88 (dd, J=9,40, 6,98Гц, 1H), 7,22 (dd, J=8,86, 1,88Гц, 1H), 7,42 (d, J=2,15Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,86Гц, 1H), 7,75-7,83 (m, 2H), 8,01 (d, J=8,06Гц, 1H). ЕР-МС *m/z* 420 (M+H).

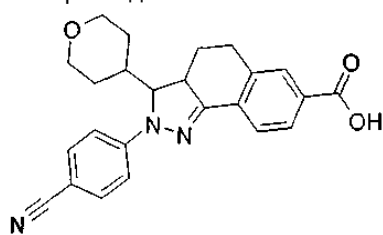
Приклад 36



2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з метил 5-оксо-6-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилату (Отримання 21) та 2-хлор-4-гідазинілбензонітрил гідрохлориду (Отримання 1) способом В та способом С. Заголовна сполука головним чином представляла (±)-(3*SR*,3*aRS*)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонову кислоту. ¹Н ЯМР (400МГц, ДМСО-*d*₆) δ млн.⁻¹ 1,24-1,33 (m, 2H), 1,40 (ddd, J=24,57, 12,08, 4,70Гц, 1H), 1,50-1,57 (m, 1H), 1,86-1,99 (m, 2H), 2,25-2,32 (m, 1H), 2,85-2,95 (m, 1H), 3,07-3,20 (m, 3H), 3,61-3,79 (m, 3H), 4,83 (dd, J=9,67, 3,76Гц, 1H), 7,21 (d, J=8,86Гц, 1H), 7,44 (d, J=1,61Гц, 1H), 7,71 (d, J=8,59Гц, 1H), 7,83 (dd, J=8,32, 1,34Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,09 (d, J=8,32Гц, 1H), 13,07 (s, 1H); MCBP *m/z* 436,1445 (M+H).

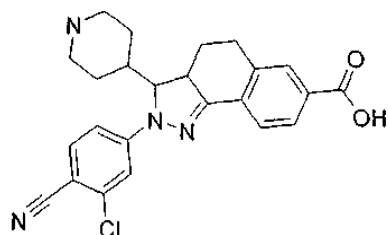
Приклад 37



2-(4-ціанофеніл)-3-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з метил 5-оксо-6-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилату (Отримання 21) та 4-гідазинілбензонітрил гідрохлориду (Aldrich) способом В та способом С. Заголовна сполука головним чином представляла (±)-(3*SR*,3*aRS*)-2-(4-ціанофеніл)-3-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонову кислоту. ¹Н ЯМР (400МГц, ДМСО-*d*₆) δ млн.⁻¹ 1,25-1,33 (m, 2H), 1,41 (ddd, J=24,64, 12,29, 4,43Гц, 1H), 1,48-1,55 (m, 1H), 1,87-1,99 (m, 2H), 2,25-2,33 (m, 1H), 2,84-2,95 (m, 1H), 3,07-3,20 (m, 3H), 3,57-3,68 (m, 1H), 3,68-3,78 (m, 2H), 4,78 (dd, J=9,94, 3,49Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,86Гц, 2H), 7,63 (d, J=8,86Гц, 2H), 7,82 (dd, J=8,19, 1,48Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,05 (d, J=8,06Гц, 1H), 13,03 (br. s., 1H); MCBP *m/z* 402,1838 (M+H).

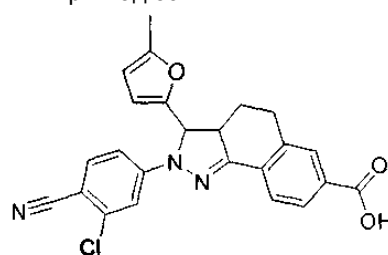
Приклад 38



2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(піперидин-4-іл)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбоної кислоти трифлуорацетат

Заголовну сполуку було отримано з трет-бутил 4-((6-(метоксикарбоніл)-1-оксо-3,4-дигідронафталін-2(1H)-іліден)метил)піперидин-1-карбоксилату (Отримання 22) та 2-хлор-4-гідазинілбензонітрил гідрохлориду (Отримання 1) способом В та способом С. Заголовна сполука головним чином представляла (±)-(3*SR*,3*aRS*)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(піперидин-4-іл)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбоної кислоти трифлуорацетат. ¹Н ЯМР (400МГц, ДМСО-*d*₆) δ млн.⁻¹ 1,36-1,60 (m, 3H), 1,91-1,99 (m, 2H), 2,07-2,14 (m, 1H), 2,80-2,96 (m, 2H), 3,03-3,09 (m, 2H), 3,22-3,28 (m, 1H), 3,32-3,41 (m, 3H), 4,35 (dd, J=8,06, 4,03Гц, 1H), 7,24 (dd, J=8,86, 2,15Гц, 1H), 7,41 (d, J=2,15Гц, 1H), 7,78 (d, J=8,86Гц, 1H), 7,82 (dd, J=8,32, 1,34Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,91 (d, J=8,06Гц, 1H), 8,08-8,18 (m, 1H), 8,52-8,59 (m, 1H), 13,10 (br. s., 1H); MCBP *m/z* 435,1589 (M+H).

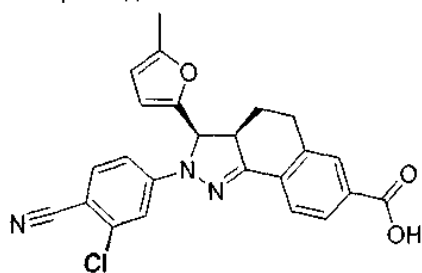
Приклад 39



2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(5-метил-2-фурил)-N-[2-(метилсульфоніл)етил]-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з метил 6-(5-метил-2-фурилметил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилату (Отримання 23; 444мг, 1,5ммоль) та 2-хлор-4-гідазинілбензонітрил гідрохлориду (Отримання 1; 303мг, 1,5ммоль) способом В та способом С. Заголовна сполука головним чином представляла (±)-(3*SR*,3*aRS*)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(5-метил-2-фурил)-N-[2-(метилсульфоніл)етил]-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонову кислоту. ¹Н ЯМР (400МГц, ДМСО-*d*₆) δ млн.⁻¹ 1,20-1,27 (m, 1H), 1,93 (dt, J=8,11, 4,35Гц, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,99 (d, J=5,47Гц, 2H), 3,90 (td, J=12,21, 4,88Гц, 1H), 5,93 (d, J=10,94Гц, 1H), 5,97 (d, J=2,34Гц, 1H), 6,30 (d, J=3,12Гц, 1H), 7,10 (br. s., 1H), 7,35 (br. s., 1H), 7,70 (d, J=8,59Гц, 1H), 7,83-7,86 (m, 2H), 8,12 (d, J=8,59Гц, 1H), 13,07 (s, 1H). ЕР-МС *m/z* 432 (M+H).

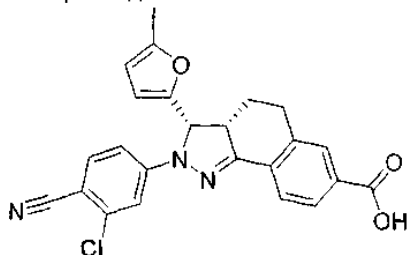
Приклад 40



(3R,3aR)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(5-метил-2-фурил)-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[г]індазол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(5-метил-2-фурил)-N-[2-(метилсульфоніл)етил]-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[г]індазол-7-карбонової кислоти, отриманої у прикладі 39, застосовуючи хіральне розділення (наприклад, Спосіб G) (Chiralcel OJ-H 30×250мм, 50% метанол/карбон діоксид, 70мл/хвилини). Перший пік елювання: хіральна ВЕРХ $t_R=2,6$ хвилини (Chiralcel OJ-H 4,6×250мм; 50% метанол/карбон діоксид, 3мл/хвилини). ЕР-МС m/z 432 (M+H).

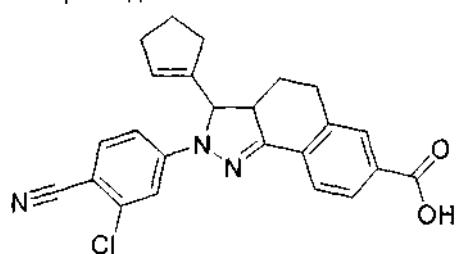
Приклад 41



(3S,3aS)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(5-метил-2-фурил)-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[г]індазол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(5-метил-2-фурил)-N-[2-(метилсульфоніл)етил]-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[г]індазол-7-карбонової кислоти, Приклад 39, способом G (Chiralcel OJ-H 30×250мм, 50% метанол/карбон діоксид, 70мл/хвилини). Другий пік елювання: хіральна ВЕРХ $t_R=3,8$ хвилини (Chiralcel OJ-H 4,6×250мм; 50% метанол/карбон діоксид, 3мл/хвилини).

Приклад 42

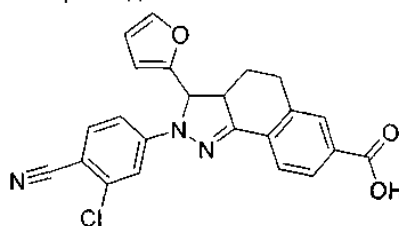


2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентеніл-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[г]індазол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з метил 6-(циклопент-1-ен-1-ілметил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилату (Отримання 24; 268мг, 1,0ммоль) та 2-хлор-4-гідразинілбензонітрил гідрохлориду (Отримання 1;

303мг, 1,5ммоль) способом В та способом С. Заголовна сполука головним чином представляла (±)-(3R,3aR)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентеніл-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[г]індазол-7-карбонову кислоту. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ млн. $^{-1}$ 1,52 (dd, $J=13,09$, 5,67Гц, 1H), 1,73 (dt, $J=17,59$, 6,64Гц, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,90-2,00 (m, 1H), 2,07 (s, 1H), 2,10 (dt, $J=5,86$, 3,71Гц, 1H), 2,22 (br. s., 2H), 2,99-3,06 (m, 2H), 3,71-3,77 (m, 1H), 5,48 (d, $J=10,55$ Гц, 1H), 5,69 (br s., 1H), 7,72 (d, $J=8,60$ Гц, 1H), 7,83 (d, $J=8,21$ Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,09 (d, $J=8,21$ Гц, 1H); ЕР-МС m/z 418 (M+H).

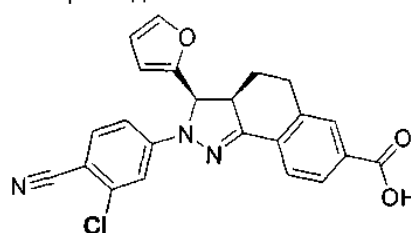
Приклад 43



2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(2-фурил)-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[г]індазол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з метил 6-(2-фурилметил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилату (Отримання 25; 268мг, 1,0ммоль) та 2-хлор-4-гідразинілбензонітрил гідрохлориду (Отримання 1; 254мг, 1,25ммоль) способом В та способом С. Заголовна сполука головним чином представляла (±)-(3R,3aR)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(2-фурил)-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[г]індазол-7-карбонову кислоту. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ млн. $^{-1}$ 1,12 (br s., 1H), 1,94 (d, $J=4,10$ Гц, 1H), 2,98 (br s., 2H), 3,93 (td, $J=12,06$, 4,98Гц, 1H), 6,02 (d, $J=10,74$ Гц, 1H), 6,38 (dd, $J=3,22$, 1,86Гц, 1H), 6,46 (d, $J=3,12$ Гц, 1H), 7,11 (br. s., 1H), 7,35 (br. s., 1H), 7,53 (d, $J=0,98$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J=8,79$ Гц, 1H), 7,83-7,85 (m, 2H), 8,12 (d, $J=8,20$ Гц, 1H); ЕР-МС m/z 418 (M+H).

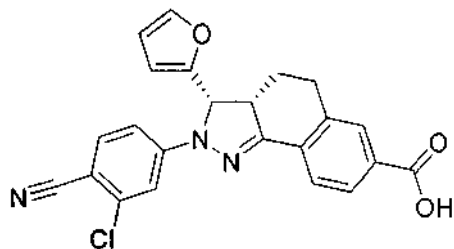
Приклад 44



(3R,3aR)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(2-фурил)-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[г]індазол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(2-фурил)-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[г]індазол-7-карбонової кислоти, отриманої у прикладі 43, застосовуючи хіральне розділення (наприклад, Спосіб G) (Chiralpak AD-H 30×250мм, 50% метанол/карбон діоксид, 70мл/хвилини). Другий пік елювання: хіральна ВЕРХ $t_R=3,7$ хвилини (Chiralpak AD-H 4,6×250мм; 50% метанол/карбон діоксид, 3мл/хвилини). ЕР-МС m/z 418 (M+H).

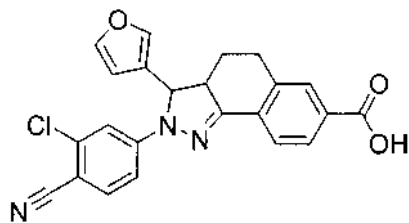
Приклад 45



(3S,3aS)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(2-фурил)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(2-фурил)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонової кислоти, отриманої у прикладі 43, застосовуючи хіральне розділення (наприклад, Спосіб G) (Chiralpak AD-H 30×250мм, 50% метанол/карбон діоксид, 70мл/хвилини). Перший пік елювання: хіральна ВЕРХ $f_R=2,8$ хвилини (Chiralpak AD-H 4,6×250мм; 50% метанол/карбон діоксид, 3мл/хвилини).

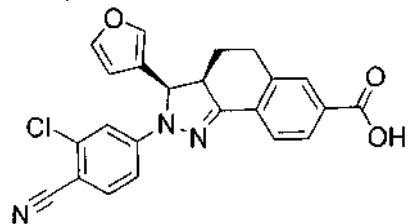
Приклад 46



2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(3-фурил)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з метил 6-(3-фурилметил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилату (Отримання 26; 268мг, 1,0ммоль) та 2-хлор-4-гідразинілбензонітрил гідрохлориду (Отримання 1; 254мг, 1,25ммоль) способом В та способом С. Заголовна сполука головним чином представляла (±)-(3RS,3aRS)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(3-фурил)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонову кислоту. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ млн. $^{-1}$ 1,21 (br. s., 1H), 1,91 (d, $J=5,08\text{Гц}$, 1H), 3,00 (d, $J=2,73\text{ НЗ}$, 2H), 3,85 (ddd, $J=13,38, 10,64, 4,88\text{Гц}$, 1H), 5,89 (d, $J=10,94\text{Гц}$, 1H), 6,08 (s, 1H), 7,05 (br. s., 1H), 7,32 (br. s., 1H), 7,56 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,69 (d, $J=8,59\text{Гц}$, 1H), 7,82-7,89 (m, 2H), 8,13 (d, $J=8,20\text{Гц}$, 1H), 13,06 (br. s., 1 H); EP-MC m/z 418 (M+H).

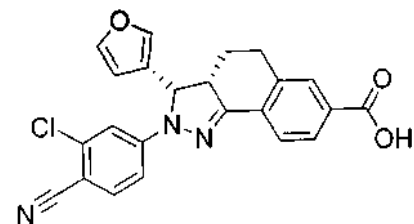
Приклад 47



(3R,3aR)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(3-фурил)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(3-фурил)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонової кислоти, отриманої у прикладі 46, застосовуючи хіральне розділення (наприклад, Спосіб G) (Chiralcel OJ-H 21×250мм, 50% метанол/карбон діоксид, 30мл/хвилини). Другий пік елювання: хіральна ВЕРХ $t_R=4,4$ хвилини (Chiralcel OJ-H 4,6×250мм; 50% метанол/карбон діоксид, 3мл/хвилини). EP-MC m/z 418(M+H).

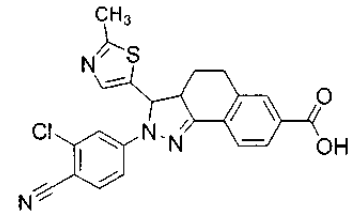
Приклад 48



(3S,3aS)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(3-фурил)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(3-фурил)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонової кислоти, отриманої у прикладі 46, застосовуючи хіральне розділення (наприклад, Спосіб G) (Chiralcel OJ-H 21×250мм, 50% метанол/карбон діоксид, 30мл/хвилини). Перший пік елювання: хіральна ВЕРХ $f_R=3,1$ хвилини (Chiralcel OJ-H 4,6×250мм; 50% метанол/карбон діоксид, 3мл/хвилини).

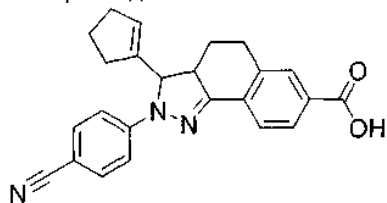
Приклад 49



2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з метил 6-[(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)метил]-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилату (Отримання 27; 469мг, 1,5ммоль) та 2-хлор-4-гідразинілбензонітрил гідрохлориду (Отримання 1; 303мг, 1,5ммоль) способом В та способом С. Заголовна сполука головним чином представляла (±)-(3RS,3aRS)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонову кислоту. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ млн. $^{-1}$ 1,22 (s, 1H), 1,94 (dt, $J=7,91, 4,44\text{Гц}$, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,99 (d, $J=5,47\text{Гц}$, 2H), 3,95 (br. s., 1H), 6,32 (d, $J=10,55\text{Гц}$, 1H), 7,11 (br. s., 1H), 7,38 (br. s., 1H), 7,64 (s, 1H), 7,72 (d, $J=8,59\text{Гц}$, 1H), 7,82-7,87 (m, 2H), 8,15 (d, $J=8,20\text{Гц}$, 1H); EP-MC m/z 449 (M+H).

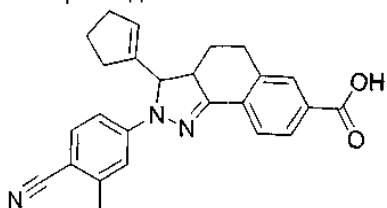
Приклад 50



2-(4-ціано-3-метилфеніл)-3-циклопентеніл-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з метил 6-(циклопент-1-ен-1-ілметил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилату (Отримання 24; 268мг, 1,0ммоль) та 4-гідразинілбензонітрил гідрохлориду (Aldrich; 254мг, 1,5ммоль) способом В та способом С. Заголовна сполука головним чином представляла (±)-(3*RS*,3*aRS*)-2-(4-ціано-3-метилфеніл)-3-циклопентеніл-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонову кислоту. ¹Н ЯМР (400МГц, ДМСО-*d*₆) δ мн.⁻¹ 1,51 (dd, *J*=13,28, 5,47Гц, 1Н), 1,66 (dt, *J*=7,32, 3,96Гц, 1Н), 1,75 (d, *J*=5,47Гц, 1Н), 1,79 (br. s., 1Н), 1,97 (br. s., 1Н), 2,10 (dd, *J*=8,79, 3,71Гц, 1Н), 2,21 (br. s., 2Н), 2,98-3,04 (m, 2Н), 3,67-3,74 (m, 1Н), 5,44 (d, *J*=10,55Гц, 1Н), 5,65 (s, 1Н), 7,16 (br. s., 2Н), 7,63 (d, *J*=8,98Гц, 2Н), 7,81-7,85 (m, 2Н), 8,05 (d, *J*=8,20Гц, 1Н); ЕР-МС *m/z* 384 (M+H).

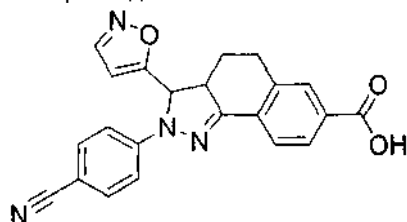
Приклад 51



2-(4-ціано-3-метилфеніл)-3-циклопентеніл-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з метил 6-(циклопент-1-ен-1-ілметил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилату (Отримання 24) та 4-гідразиніл-2-метилбензонітрил гідрохлориду (Отримання 2) способом В та способом С. Заголовна сполука головним чином представляла (+)-(3*RS*,3*aRS*)-2-(4-ціано-3-метилфеніл)-3-циклопентеніл-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонову кислоту. ¹Н ЯМР (400МГц, ДМСО-*d*₆) δ мн.⁻¹ 1,36-1,85 (m, 4Н), 1,88-2,12 (m, 2Н), 2,18 (s, 2Н), 2,38 (s, 3Н), 2,99 (d, *J*=4,0Гц, 2Н), 3,55-3,75 (m, 1Н), 5,39 (d, *J*=10,7Гц, 1Н), 5,62 (s, 1Н), 6,86 (br. s., 1Н), 7,13 (br. s., 1Н), 7,52 (d, *J*=8,6Гц, 1Н), 7,69-7,89 (m, 2Н), 8,03 (d, *J*=7,8Гц, 1Н), 12,99 (s, 1Н); ЕР-МС *m/z* 398 (M+H).

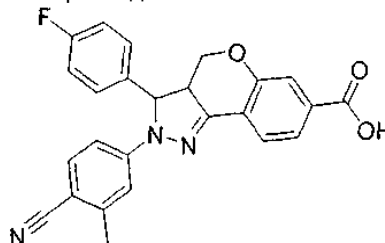
Приклад 52



2-(4-ціанофеніл)-3-ізоксазол-5-іл-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з метил 6-(ізоксазол-5-ілметил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксилату (Отримання 28; 268мг, 1,0ммоль) та 4-гідразинілбензонітрил гідрохлориду (Aldrich; 254мг, 1,5ммоль) способом В та способом С. Заголовна сполука головним чином представляла (±)-(3*RS*,3*aRS*)-2-(4-ціанофеніл)-3-ізоксазол-5-іл-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонову кислоту. ¹Н ЯМР (400МГц, ДМСО-*d*₆) δ мн.⁻¹ 1,00-1,26 (m, 1Н), 1,97 (d, *J*=13,67Гц, 1Н), 2,99 (dd, *J*=6,64, 2,73Гц, 1Н), 4,06 (d, *J*=4,69Гц, 1Н), 6,12 (d, *J*=11,33Гц, 1Н), 6,28 (s, 1Н), 7,12 (d, *J*=7,42Гц, 2Н), 7,63 (d, *J*=8,98Гц, 2Н), 7,82-7,86 (m, 3Н), 8,09 (d, *J*=8,20Гц, 1Н), 8,84 (s, 1Н), 13,05 (s, 1Н); ЕР-МС *m/z* 385 (M+H).

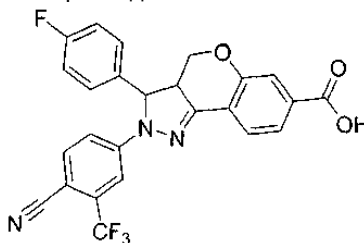
Приклад 53



2-(4-ціано-3-метилфеніл)-3-(4-флуорфеніл)-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з метил 3-(4-флуорбензілід)-4-оксохроман-7-карбоксилату (Отримання 30) та 4-гідразиніл-2-метилбензонітрил гідрохлориду (Отримання 2) способом В та способом С (жовтий твердий продукт, 32мг, 0,07ммоль, 15% виходу). Заголовна сполука головним чином представляла (±)-(3*SR*,3*aSR*)-2-(4-ціано-3-метилфеніл)-3-(4-флуорфеніл)-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонову кислоту. ¹Н ЯМР (400МГц, ДМСО-*d*₆) δ мн.⁻¹ 2,37 (s, 3Н), 3,16 (dd, *J*=12,49, 10,61Гц, 1Н), 4,19-4,31 (m, 1Н), 4,39 (dd, *J*=10,47, 5,91Гц, 1Н), 5,95 (d, *J*=11,28Гц, 1Н), 6,94-6,98 (m, 6Н), 7,40 (d, *J*=1,07Гц, 1Н), 7,50 (d, *J*=8,59Гц, 1Н), 7,61 (dd, *J*=8,32, 1,34Гц, 1Н), 7,99 (d, *J*=8,32Гц, 1Н), 13,17 (s, 1Н). ЕР-МС *m/z* 428 (M+H).

Приклад 54

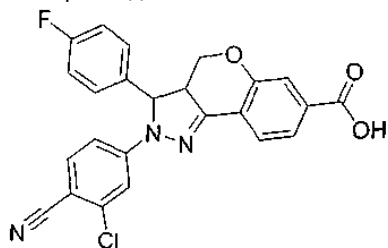


2-(4-ціано-3-(трифлуорметил)феніл)-3-(4-флуорфеніл)-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з метил 3-(4-флуорбензілід)-4-оксохроман-7-карбоксилату (Отримання 30; 155мг, 0,50ммоль) та 4-гідразиніл-2-(трифлуорметил)бензонітрил гідрохлориду (Отримання 3; 178мг, 0,75ммоль) способом В та

способом С. Сирий продукт очищали зворотно-фазовою ВЕРХ (ацетонітрил/вода/0,05% трифлуороцтової кислоти), отримуючи 2-(4-ціано-3-трифлуорметил)феніл)-3-(4-флуорфеніл)-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонову кислоту (58мг, 0,12ммоль, 24% виходу). Заголовна сполука головним чином представляла (±)-(3SR,3aSR)-2-(4-ціано-3-(трифлуорметил)феніл)-3-(4-флуорфеніл)-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонову кислоту. ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ млн.⁻¹ 3,22 (t, J=11,82Гц, 1H), 4,24-4,37 (m, 1H), 4,40 (dd, J=10,07, 5,77Гц, 1H), 6,08 (d, J=11,01Гц, 1H), 7,18 (s, 6H), 7,41 (s, 1H), 7,61 (d, J=8,32Гц, 1H), 7,85 (d, J=8,86Гц, 1H), 8,05 (d, J=8,06Гц, 1H), 13,23 (s, 1H). ЕР-МС m/z 482 (M+H).

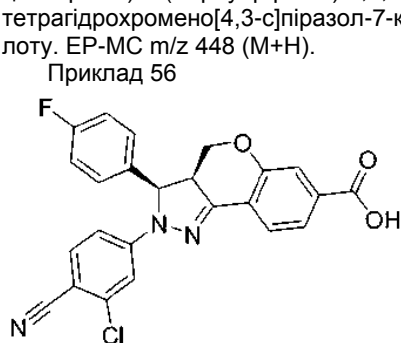
Приклад 55



2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з метил 3-(4-флуорбензіліден)-4-оксохроман-7-карбоксилату (Отримання 30; 155мг, 0,50ммоль) та 2-хлор-4-гідразинілбензонітрил гідрохлориду (Отримання 1; 153мг, 0,75ммоль) способом В та способом С. Сирий продукт очищали зворотно-фазовою ВЕРХ (ацетонітрил/вода/0,05% трифлуороцтової кислоти), отримуючи 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонову кислоту (41мг, 0,09ммоль, 18% виходу). Заголовна сполука головним чином представляла (±)-(3SR,3aSR)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонову кислоту. ЕР-МС m/z 448 (M+H).

Приклад 56

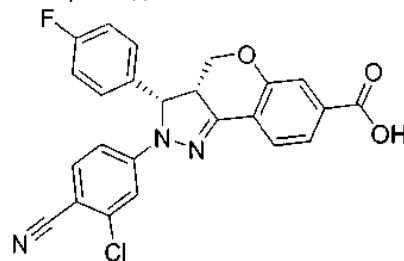


(3R,3aR)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонової кислоти, отриманої у прикладі 55, застосовуючи хіральне розділення (наприклад, Спосіб G) (Chiralpak

AD-H 21×250мм, 50% етанол/карбон діоксид, 35мл/хвилин). Перший пік елювання: хіральна ВЕРХ f_R=2,6 хвилин (Chiralpak AD-H 4,6×250мм; 50% етанол/карбон діоксид, 3мл/хвилин).

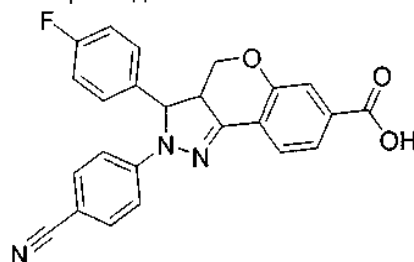
Приклад 57



(3S,3aS)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонової кислоти, отриманої у прикладі 55, застосовуючи хіральне розділення (наприклад, Спосіб G) (Chiralpak AD-H 21×250мм, 50% етанол/карбон діоксид, 35мл/хвилин). Другий пік елювання: хіральна ВЕРХ t_R=5,6 хвилин (Chiralpak AD-H 4,6×250мм; 50% етанол/карбон діоксид, 3мл/хвилин).

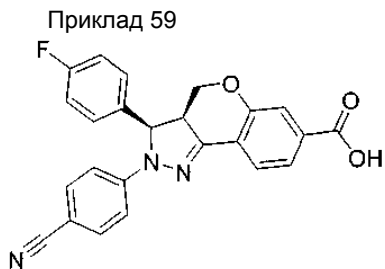
Приклад 58



2-(4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з метил 3-(4-флуорбензіліден)-4-оксохроман-7-карбоксилату (Отримання 30; 155мг, 0,50ммоль) та 4-гідразинілбензонітрил гідрохлориду (Aldrich) (127мг, 0,75ммоль) способом В та способом С. Сирий продукт очищали зворотно-фазовою ВЕРХ (ацетонітрил/вода/0,05% трифлуороцтової кислоти), отримуючи 2-(4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонову кислоту (52мг, 0,13ммоль, 25% виходу). Заголовна сполука головним чином представляла (±)-(3SR,3aSR)-2-(4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонову кислоту. ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ млн.⁻¹ 3,17 (dd, J=12,89, 10,47Гц, 1H), 4,19-4,32 (m, 1H), 4,39 (dd, J=10,47, 5,91Гц, 1H), 5,97 (d, J=11,55Гц, 1H), 6,93-7,27 (m, 6H), 7,40 (d, J=1,61Гц, 1H), 7,57-7,63 (m, 3H), 7,99 (d, J=8,06Гц, 1H), 13,18 (s, 1H). ЕР-МС m/z 414 (M+H).

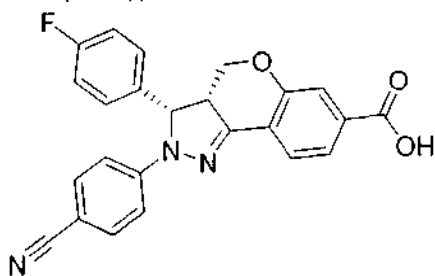
Приклад 59



(3R,3aR)-2-(4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-2,3,3a,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з 2-(4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-2,3,3a,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонової кислоти, отриманої у прикладі 58, застосовуючи хіральне розділення (наприклад, Спосіб G) (Chiralpak AD-H 21×250мм, 50% етанол/карбон діоксид, 35мл/хвилини). Перший пік елювання: хіральна ВЕРХ $t_R=3,1$ хвилини (Chiralpak AD-H 4,6×250мм; 50% етанол/карбон діоксид, 3мл/хвилини).

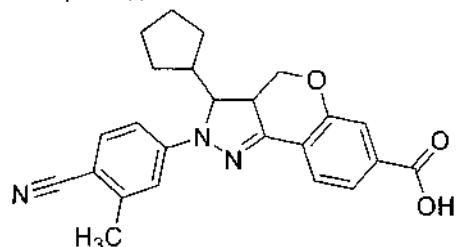
Приклад 60



(3S,3aS)-2-(4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-2,3,3a,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з 2-(4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-2,3,3a,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонової кислоти, отриманої у прикладі 58, застосовуючи хіральне розділення (наприклад, Спосіб G) (Chiralpak AD-H 21×250мм, 50% етанол/карбон діоксид, 35мл/хвилини). Другий пік елювання: хіральна ВЕРХ $t_R=4,6$ хвилини (Chiralpak AD-H 4,6×250мм; 50% етанол/карбон діоксид, 3мл/хвилини).

Приклад 61

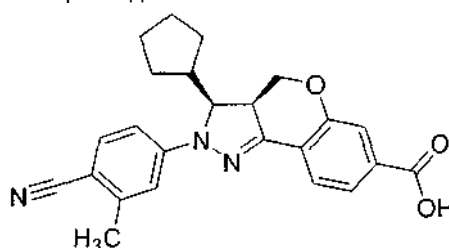


2-(4-ціано-3-метилфеніл)-3-циклопентил-2,3,3a,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з метил 3-(циклопентилметил)-4-оксохроман-7-карбоксилату (Отримання 31) та 4-гідразиніл-2-метилбензонітрил гідрохлориду (Отримання 2)

способом В та способом С (жовтий твердий продукт, 301мг, 0,751ммоль, 75% виходу). Заголовна сполука головним чином представляла (±)-(3R,3aR)-2-(4-ціано-3-метилфеніл)-3-циклопентил-2,3,3a,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонову кислоту. ^1H ЯМР (400МГц, DMCO-d_6) δ млн $^{-1}$ 13,15 (s, 1H), 7,94 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,58 (dd, $J=8,2, 1,6$ Гц, 1H), 7,53 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,21 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,08 (dd, $J=8,8, 2,1$ Гц, 1H), 4,89 (dd, $J=9,8, 7,0$ Гц, 1H), 4,78 (dd, $J=10,2, 5,9$ Гц, 1H), 4,30 (dd, $J=12,9, 10,5$ Гц, 1H), 3,97 (ddd, $J=13,0, 9,9, 5,7$ Гц, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,01-2,16(m, 1H), 1,13-1,67 (m, 8H). ЕР-МС m/z 402 (M+H).

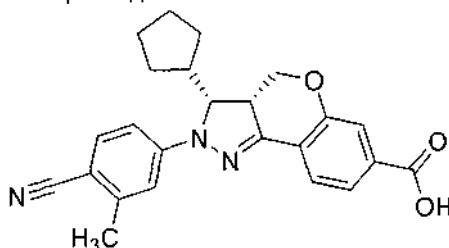
Приклад 62



(3S,3aR)-2-(4-ціано-3-метилфеніл)-3-циклопентил-2,3,3a,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з 2-(4-ціано-3-метилфеніл)-3-циклопентил-2,3,3a,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонової кислоти, отриманої у прикладі 61, застосовуючи хіральне розділення (наприклад, Спосіб G) (Chiralcel OJ-H 30×250мм, 50% метанол/карбон діоксид, 70мл/хвилини). Перший пік елювання: хіральна ВЕРХ $t_R=3,2$ хвилини (Chiralcel OJ-H 4,6×250мм; 50% метанол/карбон діоксид, 3мл/хвилини).

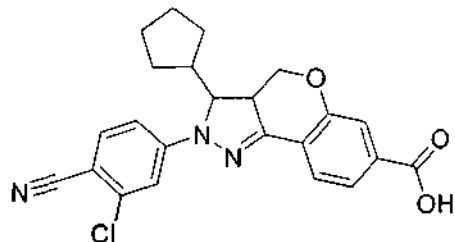
Приклад 63



(3R,3aS)-2-(4-ціано-3-метилфеніл)-3-циклопентил-2,3,3a,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з 2-(4-ціано-3-метилфеніл)-3-циклопентил-2,3,3a,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонової кислоти, отриманої у прикладі 61, застосовуючи хіральне розділення (наприклад, Спосіб G) (Chiralcel OJ-H 30×250мм, 50% метанол/карбон діоксид, 70мл/хвилини). Другий пік елювання: хіральна ВЕРХ $t_R=5,7$ хвилини (Chiralcel OJ-H 4,6×250мм; 50% метанол/карбон діоксид, 3мл/хвилини).

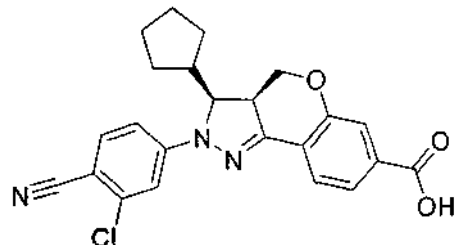
Приклад 64



2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з метил 3-(циклопентилметил)-4-оксохроман-7-карбоксилату (Отримання 31; 573мг, 2,0ммоль) та 2-хлор-4-гідразинілбензонітрил гідрохлориду (Отримання 1; 612мг, 3,0ммоль) способом В та способом С. Сирий осад було утворено з диметилформаміду та метанолу, отримуючи 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонову кислоту (жовтий твердий продукт, 237мг, 0,563ммоль, 28% виходу). Заголовна сполука головним чином представляла (±)-(3R,3aS)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонову кислоту. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ млн. $^{-1}$ 13,20 (s, 1H), 7,98 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,58 (dd, $J=8,2, 1,6$ Гц, 1H), 7,47 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,41 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,20 (dd, $J=8,8, 2,1$ Гц, 1H), 4,95 (dd, $J=9,4, 7,0$ Гц, 1H), 4,78 (dd, $J=10,2, 5,9$ Гц, 1H), 4,31 (dd, $J=13,3, 10,5$ Гц, 1H), 4,00 (ddd, $J=13,2, 9,7, 5,7$ Гц, 1H), 2,03-2,16 (m, 1H), 1,13-1,68 (m, 8H). ЕР-МС m/z 422 (M+H).

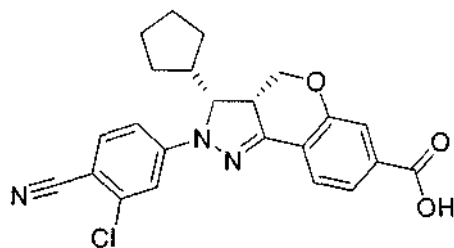
Приклад 65



(3S,3aR)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонової кислоти, отриманої у прикладі 64, застосовуючи хіральне розділення (наприклад, Спосіб G) (Chiralcel OJ-H 21×250 мм, 50% метанол/карбон діоксид, 50мл/хвилини). Перший пік елювання: хіральна ВЕРХ $t_R=4,1$ хвилини (Chiralcel OJ-H $4,6 \times 250$ мм; 50% метанол/карбон діоксид, 3мл/хвилини).

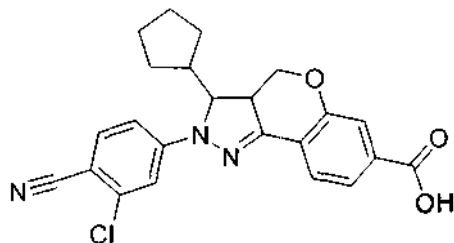
Приклад 66



(3R,3aS)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонової кислоти, отриманої у прикладі 64, застосовуючи хіральне розділення (наприклад, Спосіб G) (Chiralcel OJ-H 21×250 мм, 50% метанол/карбон діоксид, 50мл/хвилини). Другий пік елювання: хіральна ВЕРХ $t_R=6,2$ хвилини (Chiralcel OJ-H $4,6 \times 250$ мм, 50% метанол/карбон діоксид, 3мл/хвилини).

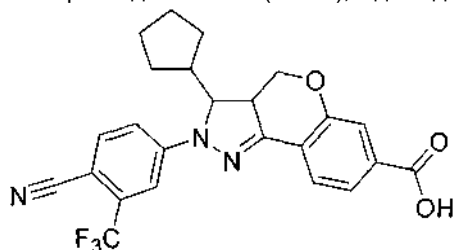
Приклад 67



2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонова кислота

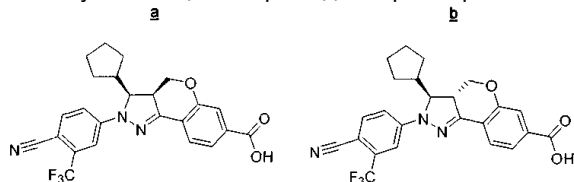
Заголовну сполуку було отримано епімеризацією 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонової кислоти (Приклад 64; 131мг) у розчині 0,5М натрій метоксид/метанол (4мл) та тетрагідрофуран (2мл) при 50°C . Через 24 години реакційну суміш концентрували під струмом азоту та очищали зворотно-фазовою ВЕРХ (60 до 90% ацетонітрил/вода/0,05% трифлуороцтової кислоти), отримуючи 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонову кислоту (жовтий твердий продукт, 26,7мг, 0,0634ммоль, 20% виходу). Заголовна сполука головним чином представляла (±)-(3R,3aR)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонову кислоту. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ млн. $^{-1}$ 13,16 (br. s., 1H), 7,82 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,75 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,56 (dd, $J=7,8, 1,6$ Гц, 1H), 7,43 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,18 (dd, $J=9,0, 2,3$ Гц, 1H), 4,63 (dd, $J=10,5, 5,9$ Гц, 1H), 4,52 (dd, $J=8,2, 4,7$ Гц, 1H), 4,26 (dd, $J=12,5, 10,5$ Гц, 1H), 3,54-3,62 (m, 1H), 2,68-2,85 (m, 1H), 1,79-1,91 (m, 1H), 1,20-1,71 (m, 7H). ЕР-МС m/z 422 (M+H).

Приклади 68 та 69 (а та b), відповідно,



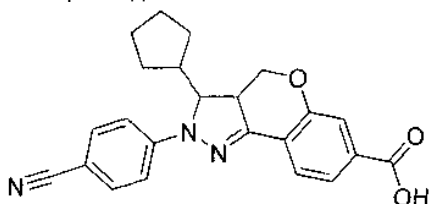
2-[4-ціано-3-(трифлуорметил)феніл]-3-циклопентил-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з метил 3-(циклопентилметил)-4-оксохроман-7-карбоксилату (Отримання 31; 286мг, 1,0ммоль) та 4-гідразиніл-2-(трифлуорметил)бензонітрил гідрохлориду (Отримання 3; 298мг, 1,3ммоль) способом В та способом С. Заголовна сполука була рацемічною сумішшю цис та транс діастереомерів:



Сирий продукт очищали зворотно-фазовою ВЕРХ (60 до 95% ацетонітрил/вода/0,05% трифлуороцтової кислоти), отримуючи (±)-(3RS,3aSR)-2-[4-ціано-3-(трифлуорметил)феніл]-3-циклопентил-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонову кислоту, перший ельований діастереомер (а: цис) (жовтий твердий продукт, 16,8мг, 0,0369ммоль, 3,7% виходу). ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ млн. $^{-1}$ 13,22 (br. s., 1H), 7,99 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,57-7,62 (m, 2H), 7,47 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,44 (dd, $J=8,8$, 1,8Гц, 1H), 5,04 (dd, $J=9,8$, 7,0Гц, 1H), 4,79 (dd, $J=10,5$, 5,9Гц, 1H), 4,33 (dd, $J=13,3$, 10,5Гц, 1H), 4,03 (ddd, $J=13,3$, 9,4, 5,9Гц, 1H), 2,04-2,17 (m, 1H), 1,59-1,69 (m, 1H), 1,29-1,58 (m, 5H), 1,13-1,29 (m, 2H). ЕР-МС m/z 456 (M+H). Другий ельований діастереомер (b: транс), (±)-(3RS,3aRS)-2-[4-ціано-3-(трифлуорметил)феніл]-3-циклопентил-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонова кислота (жовтий твердий продукт, 29мг, 0,0637ммоль, 6,4% виходу). ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ млн. $^{-1}$ 13,18 (br. s., 1H), 7,93 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,84 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,57 (dd, $J=8,2$, 1,6Гц, 1H), 7,44 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,39 (dd, $J=8,8$, 2,1Гц, 1H), 4,65 (dd, $J=10,4$, 5,7Гц, 1H), 4,59 (dd, $J=8,4$, 4,5Гц, 1H), 4,27 (dd, $J=12,5$, 10,5Гц, 1H), 3,61 (ddd, $J=13,0$, 7,7, 5,9Гц, 1H), 2,69-2,82 (m, 1H), 1,79-1,91 (m, 1H), 1,19-1,72 (m, 7H). ЕР-МС m/z 456 (M+H).

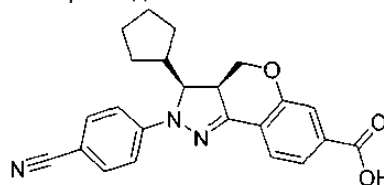
Приклад 70



2-(4-ціанофеніл)-3-циклопентил-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з метил 3-(циклопентилметил)-4-оксохроман-7-карбоксилату (Отримання 31; 286мг, 1,0ммоль) та 4-гідразинілбензонітрил гідрохлориду (Aldrich; 254мг, 1,5ммоль) способом В та способом С. Отримували 2-(4-ціанофеніл)-3-циклопентил-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонову кислоту (жовтий твердий продукт, 142мг, 0,367ммоль, 37% виходу). Заголовна сполука головним чином представляла (±)-(3RS,3aSR)-2-(4-ціанофеніл)-3-циклопентил-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонову кислоту. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ млн. $^{-1}$ 13,16 (br. s., 1H), 7,93 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,53-7,66 (m, 3H), 7,46 (s, 1H), 7,27 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 4,90 (dd, $J=9,4$, 7,0Гц, 1H), 4,77 (dd, $J=10,4$, 5,7Гц, 1H), 4,30 (dd, $J=12,7$, 10,7Гц, 1H), 3,98 (ddd, $J=12,9$, 9,8, 5,9Гц, 1H), 2,02-2,16 (m, 1H), 1,56-1,67 (m, 1H), 1,43-1,55 (m, 3H), 1,29-1,43 (m, 2H), 1,13-1,29 (m, 2H). ЕР-МС m/z 388 (M+H).

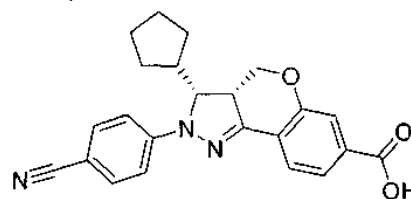
Приклад 71



(3S,3aR)-2-(4-ціанофеніл)-3-циклопентил-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з 2-(4-ціанофеніл)-3-циклопентил-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонової кислоти, отриманої у прикладі 70, застосовуючи хіральне розділення (наприклад, Спосіб G) (Chiralpak-AS-H 21×250мм, 50% метанол/карбон діоксид, 40мл/хвилини). Перший пік елювання: хіральна ВЕРХ $t_R=2,0$ хвилини (Chiralpak-AS-H 4,6×250мм; 50% метанол/карбон діоксид, 3мл/хвилини).

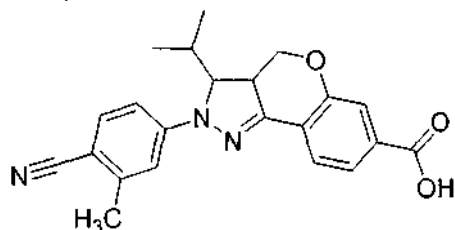
Приклад 72



(3R,3aS)-2-(4-ціанофеніл)-3-циклопентил-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з 2-(4-ціанофеніл)-3-циклопентил-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонової кислоти, отриманої у прикладі 70, застосовуючи хіральне розділення (наприклад, Спосіб G) (Chiralpak-AS-H 21×250мм, 50% метанол/карбон діоксид, 40мл/хвилини). Другий пік елювання: хіральна ВЕРХ $t_R=2,7$ хвилини (Chiralpak-AS-H 4,6×250мм; 50% метанол/карбон діоксид, 3мл/хвилини).

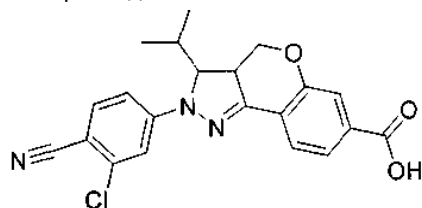
Приклад 73



2-(4-ціано-3-метилфеніл)-3-ізопропіл-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з метил 3-(2-метилпропіліден)-4-оксохроман-7-карбоксилату (Отримання 32; 260мг, 1,0ммоль) та 4-гідразиніл-2-метилбензонітрил гідрохлориду (Отримання 2; 275мг, 1,5ммоль) способом В та способом С (жовтий твердий продукт, 196мг, 0,523ммоль, 52% виходу, приблизно 7:1 суміш цис:транс діастереомерів). ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ млн. $^{-1}$ 13,12 (br. s., 1H), 7,93 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,58 (dd, $J=8,2$, 1,6Гц, 1H), 7,55 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,21 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,09 (dd, $J=8,6$, 2,3Гц, 1H), 4,76-4,86 (m, 2H), 4,42 (dd, $J=13,1$, 10,4Гц, 1H), 4,02 (ddd, $J=13,2$, 10,6, 5,9Гц, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,06-2,17 (m, 1H), 0,83 (d, $J=7,4$ Гц, 3H), 0,81 (d, $J=7,4$ Гц, 3H). ЕР-МС m/z 376 (M+H).

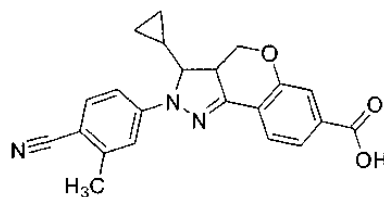
Приклад 74



2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-ізопропіл-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з метил 3-(2-метилпропіліден)-4-оксохроман-7-карбоксилату (Отримання 32; 260мг, 1,0ммоль) та 2-хлор-4-гідразинілбензонітрил гідрохлориду (Отримання 1; 306мг, 1,5ммоль) способом В та способом С. Сирий продукт очищали зворотно-фазовою ВЕРХ (30 до 95% ацетонітрил/вода/0,05% трифлуороцтової кислоти), а потім флеш-хроматографією (0 до 20% метанол/етилацетат), отримуючи 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-ізопропіл-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонову кислоту (жовтий твердий продукт, 18,4мг). Заголовна сполука головним чином представляла (\pm)-(3RS,3aSR)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-ізопропіл-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонову кислоту. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ млн. $^{-1}$ 13,10 (br. s., 1H), 7,95 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,71 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,58 (dd, $J=8,2$, 1,6Гц, 1H), 7,47 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,19 (dd, $J=9,0$, 1,6Гц, 1H), 4,77-4,88 (m, 2H), 4,41 (dd, $J=13,3$, 10,5Гц, 1H), 4,00-4,09 (m, 1H), 2,04-2,16 (m, 1H), 0,83 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,82 (d, $J=7,0$ Гц, 3H).

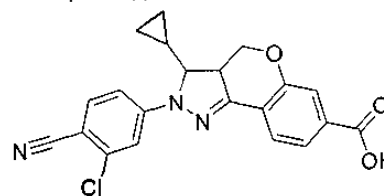
Приклад 75



2-(4-ціано-3-метилфеніл)-3-циклопропіл-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонова кислота

Заголовну сполуку було отримано з метил 3-(циклопропілметилден)-4-оксохроман-7-карбоксилату (Отримання 33), та 4-гідразиніл-2-метилбензонітрил гідрохлориду (Отримання 2) способом В та способом С. Сирий продукт очищали зворотно-фазовою ВЕРХ (65 до 85% ацетонітрил/вода/0,05% трифлуороцтової кислоти), отримуючи заголовну сполуку (жовтий твердий продукт, 23мг). Заголовна сполука головним чином представляла (\pm)-(3RS,3aSR)-2-(4-ціано-3-метилфеніл)-3-циклопропіл-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонову кислоту. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ млн. $^{-1}$ 13,11 (br. s., 1H), 7,94 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,58 (dd, $J=8,2$, 1,6Гц, 1H), 7,56 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,47 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,23 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,11 (dd, $J=8,6$, 2,0Гц, 1H), 4,84 (dd, $J=10,5$, 5,9Гц, 1H), 4,45 (dd, $J=12,9$, 10,5Гц, 1H), 4,31 (t, $J=10,0$ Гц, 1H), 3,89 (ddd, $J=13,0$, 9,9, 5,7Гц, 1H), 2,42 (s, 3H), 0,71-0,81 (m, 1H), 0,62-0,70 (m, 1H), 0,49-0,58 (m, 1H), 0,35-0,43 (m, 1H), 0,17-0,24 (m, 1H). ЕР-МС m/z 374 (M+H).

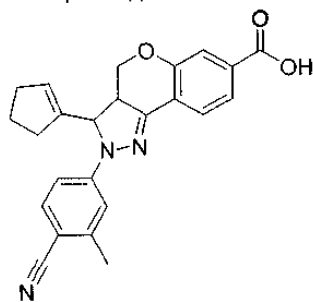
Приклад 76



2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопропіл-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонова кислота

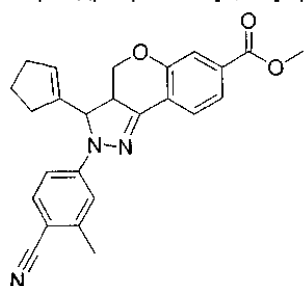
Заголовну сполуку було отримано з метил 3-(циклопропілметилден)-4-оксохроман-7-карбоксилату (Отримання 33) та 2-хлор-4-гідразинілбензонітрил гідрохлориду (Отримання 1) способом В та способом С. Сирий продукт очищали зворотно-фазовою ВЕРХ (65 до 85% ацетонітрил/вода/0,05% трифлуороцтової кислоти), отримуючи 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопропіл-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонову кислоту (жовтий твердий продукт, 14мг). Заголовна сполука головним чином представляла (\pm)-(3RS,3aSR)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопропіл-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонову кислоту. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ млн. $^{-1}$ 13,18 (br. s., 1H), 7,97 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,73 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,59 (dd, $J=8,2$, 1,6Гц, 1H), 7,48 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,43 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,23 (dd, $J=8,6$, 1,6Гц, 1H), 4,84 (dd, $J=10,5$, 5,9Гц, 1H), 4,46 (dd, $J=12,9$, 10,5Гц, 1H), 4,39 (t, $J=10,0$ Гц, 1H), 3,93 (ddd, $J=13,1$, 10,2, 5,7Гц, 1H), 0,74-0,85 (m, 1H), 0,63-0,71 (m, 1H), 0,52-0,61 (m, 1H), 0,37-0,45 (m, 1H), 0,18-0,26 (m, 1H).

Приклад 77



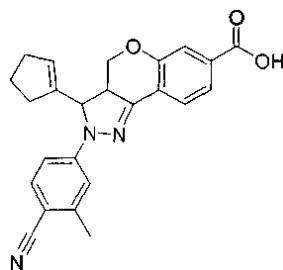
2-(4-ціано-3-метилфеніл)-3-циклопентеніл-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонова кислота

Етап 1: Отримання метил 2-(4-ціано-3-метилфеніл)-3-циклопентеніл-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбоксилату



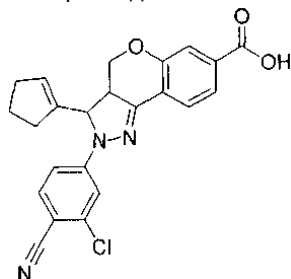
До суспензії метил 3-(циклопентенілметил)-4-оксохромен-7-карбоксилату (Отримання 34; 260мг, 0,92ммоль) в етанолі (7мл) додавали 4-гідразиніл-2-метилбензонітрил гідрохлорид (Отримання 2; 218мг, 1,2ммоль). Суспензію гріли до 80°C протягом 18 годин. Розчин повертали до зовнішньої температури та утворений твердий матеріал збирали вакуумним фільтруванням та промивали холодним етанолом. Хроматографія (нормально-фазова, етилацетат/гексан) дала головним чином цис ізомер метил 2-(4-ціано-3-метилфеніл)-3-циклопентеніл-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбоксилату (жовтий твердий продукт, 125мг, 33% виходу) РХ/МС на 4,6х50мм колонці С-18, t_R =6,98 хвилин (10 до 90% ацетонітрил/вода протягом 8 хвилин при 2мл/хвилин з визначенням при 254нМ, при 50°C); ЕР-МС m/z 414 (M+H). ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6) δ мл. $^{-1}$ 1,63-1,83 (m, 2H), 2,05-2,11 (m, 2H), 2,14-2,20 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,88 (dd, J=13,02, 10,34Гц, 1H), 3,98-4,03 (m, 1H), 4,67 (dd, J=10,20, 5,64Гц, 1H), 5,45 (d, J=11,01Гц, 1H), 5,60 (br. s., 1H), 6,86 (br. s., 1H), 7,11 (br. s., 1H), 7,44 (d, J=1,34Гц, 1H), 7,53 (d, J=8,59Гц, 1H), 7,58 (dd, J=8,06, 1,61Гц, 1H), 7,93 (d, J=8,06Гц, 1H).

Етап 2 Отримання 2-(4-ціано-3-метилфеніл)-3-циклопентеніл-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонової кислоти



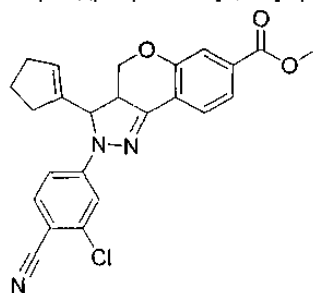
До розчину метил 2-(4-ціано-3-метилфеніл)-3-циклопентеніл-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбоксилату (125мг, 0,30ммоль) у метанолі (2мл) та тетрагідрофурані (2мл) додавали 1М водний натрій гідроксид (2мл). Розчин перемішували протягом 20 годин при зовнішній температурі. Утворену суспензію концентрували до половини об'єму, підкислювали до pH=2 1М хлоридною кислотою та збирали вакуумним фільтруванням (жовтий твердий продукт, 66мг, 55% виходу). Заголовна сполука головним чином представляла (\pm)-(3RS,3aRS)-2-(4-ціано-3-метилфеніл)-3-циклопентеніл-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонову кислоту. Зворотньо-фазова ВЕРХ на 4,6х50мм колонці С-18, t_R =2,92 хвилин (10 до 90% ацетонітрил/вода протягом 4 хвилин при 4мл/хвилин з визначенням при 254нМ, при 20°C); МСВР Розраховано для $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$: 400,1656 (M+H) $^+$. Знайдено: 400,1678. ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6) δ мл. $^{-1}$ 1,61-1,87 (m, 2H), 2,03-2,13 (m, 2H), 2,17 (br. s., 2H), 2,39 (s, 3H), 3,83-3,91 (m, 1H), 3,97-4,06 (m, 1H), 4,65 (dd, J=10,20, 5,91Гц, 1H), 5,44 (d, J=10,47Гц, 1H), 5,60 (br. s., 1H), 6,86 (br. s., 1H), 7,11 (br. s., 1H), 7,42 (d, J=1,34Гц, 1H), 7,53 (d, J=8,59Гц, 1H), 7,56 (dd, J=8,19, 1,48Гц, 1H), 7,90 (d, J=8,06Гц, 1H), 13,12 (br. s., 1H).

Приклад 78



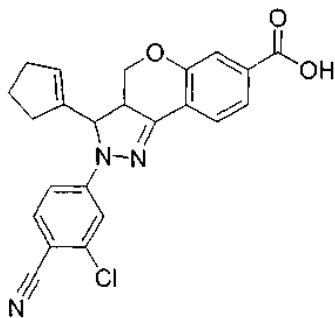
2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентеніл-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонова кислота

Етап 1: Отримання метил 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентеніл-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбоксилату



Метил 3-(циклопентенілметилен)-4-оксохроман-7-карбоксилат (Отримання 34; 310мг, 1,1ммоль) суспендували в етанолі (5мл) та додавали 2-хлор-4-гідразинілбензонітрил гідрохлорид (Отримання 1; 289мг, 1,4ммоль). Розчин гріли до 80°C протягом 18 годин. Розчин повертали до зовнішньої температури та утворений твердий матеріал збирали вакуумним фільтруванням та промивали холодним етанолом. Хроматографія (нормально-фазова, етилацетат/гексан) дала головним чином цис ізомер метил 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентеніл-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбоксилату (жовтий твердий продукт, 190мг, 55% виходу). ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6) δ млн. $^{-1}$ 1,60-1,90 (m, 2H), 2,04-2,14 (m, 2H), 2,14-2,22 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,89 (dd, J=12,76, 10,34Гц, 1H), 4,01-4,11 (m, 1H), 4,68 (dd, J=10,47, 6,18Гц, 1H), 5,51 (d, J=9,67Гц, 1H), 5,63 (br. s., 1H), 6,99 (br. s., 1H), 7,27 (br. s., 1H), 7,45 (d, J=1,61Гц, 1H), 7,58 (dd, J=8,19, 1,75Гц, 1H), 7,71 (d, J=8,86Гц, 1H), 7,97 (d, J=8,06Гц, 1H).

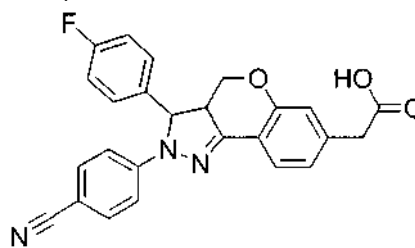
Етап 2: Отримання 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентеніл-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонової кислоти



До розчину метил 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентеніл-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбоксилат (190мг, 0,44ммоль) у метанолі (2мл) та тетрагідрофурані (2мл) додавали 1М водний натрій гідроксид (2мл). Розчин перемішували протягом 20 годин при зовнішній температурі. Утворену суспензію концентрували до половини об'єму та підкислювали до рН 2 1М хлоридною кислотою. Утворений твердий матеріал збирали вакуумним фільтруванням. Твердий продукт обробляли гарячим N,N-диметилформамідом та метанолом, отримуючи 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентеніл-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонову кислоту (жовтий твердий продукт, 40мг, 22% виходу). Заголовна сполука головним чином представляла (±)-(3RS,3aRS)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентеніл-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-карбонову кислоту. Зворотно-фазова ВЕРХ на 4,6×50мм колонці С-18, t_R =3,05 хвилин (10 до 90% ацетонітрил/вода протягом 4 хвилин при 4мл/хвилин з визначенням при 254нм, при 20°C); МСВР Розраховано для $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_3$: 420,1109 (M+H) $^+$. Знайдено: 420,1127; ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6) δ млн. $^{-1}$ 1,59-1,89 (m, 2H), 2,03-2,14 (m, 2H), 2,14-2,23 (m, 2H), 3,89 (dd, J=13,02, 10,34Гц, 1H), 4,05 (ddd, J=12,89, 10,74, 5,91Гц, 1H), 4,67 (dd, J=10,34, 5,77Гц, 1H), 5,51 (d, J=11,01Гц, 1H), 5,63 (br. s., 1H), 7,00 (br. s., 1H), 7,29 (br. s., 1H), 7,43 (d,

J=1,61Гц, 1H), 7,56 (dd, J=8,19, 1,48Гц, 1H), 7,71 (d, J=8,59Гц, 1H), 7,94 (d, J=8,06Гц, 1H), 13,16 (br. s., 1H).

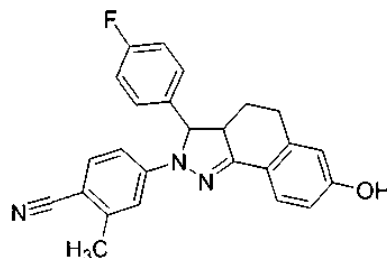
Приклад 79



[2-(4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-іл]оцтова кислота

Заголовну сполуку було отримано з етил [3-(4-флуорбензіліден)-4-оксо-3,4-дигідро-2H-хроман-7-іл]ацетату (Отримання 29; 170мг, 0,5ммоль) та 4-гідразинілбензонітрил гідрохлориду (Aldrich; 85мг, 0,5ммоль) способом В та способом С. Заголовна сполука головним чином представляла (±)-(3RS,3aRS)-[2-(4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-іл]оцтову кислоту. ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6) δ млн. $^{-1}$ 3,12 (dd, J=12,89, 10,55Гц, 1H), 3,56 (s, 2H), 4,12-4,25 (m, 1H), 4,34 (dd, J=10,16, 5,86Гц, 1H), 5,90 (d, J=10,94Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,97 (d, J=8,20Гц, 1H), 7,04 (s, 3H), 7,15 (br. s., 3H), 7,57 (d, J=9,37Гц, 2H), 7,82 (d, J=7,81Гц, 1H); ЕР-МС m/z 428 (M+H).

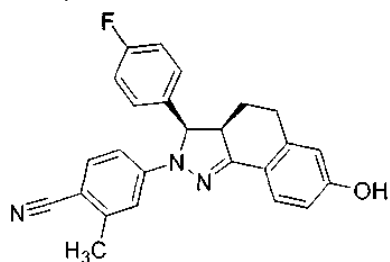
Приклад 80



3-(4-флуорфеніл)-7-гідрокси-3,3а,4,5-тетрагідробензо[г]індазол-2-іл)-2-метилбензонітрил

Заголовну сполуку було отримано з (Е)-2-(4-флуорбензіліден)-6-гідрокси-3,4-дигідронафталін-1(2H)-ону (Yoshihama et al. Патент США 6080781; Приклад 11) та 4-гідразиніл-2-метилбензонітрил гідрохлориду (Отримання 2) способом В (білуватий твердий продукт, 263мг, 0,662ммоль, 66% виходу, 20:1 суміш цистранс діастереомерів). Заголовна сполука головним чином представляла 4-((3RS,3aRS)-3-(4-флуорфеніл)-7-гідрокси-3,3а,4,5-тетрагідробензо[г]індазол-2-іл)-2-метилбензонітрил. ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6) δ млн. $^{-1}$ 0,73 (qd, J=12,50, 3,91Гц, 1H), 1,68-1,80 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,64-2,75 (m, 1H), 2,76-2,93 (m, 1H), 3,78 (ddd, J=13,09, 10,74, 5,08Гц, 1H), 5,73 (d, J=10,94Гц, 1H), 6,57 (d, J=2,34Гц, 1H), 6,72 (dd, J=8,40, 2,54Гц, 1H), 6,79-7,35 (m, 6H), 7,42 (d, J=8,59Гц, 1H), 7,85 (d, J=8,59Гц, 1H), 9,87 (s, 1H). ЕР-МС m/z 398 (M+H).

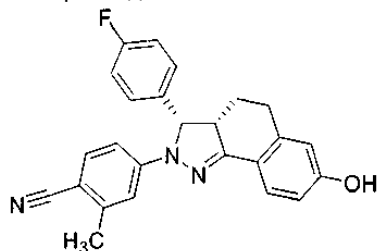
Приклад 81



4-((3R,3aR)-3-(4-флуорфеніл)-7-гідрокси-3,3a,4,5-тетрагідробензо[г]індазол-2-іл)-2-метилбензонітрил

Заголовну сполуку було отримано з 3-(4-флуорфеніл)-7-гідрокси-3,3a,4,5-тетрагідробензо[г]індазол-2-іл)-2-метилбензонітрилу, отриманого у прикладі 80, застосовуючи хіральне розділення, способом G (Chiralcel OJ-H 21×250мм, 50% етанол/карбон діоксид, 35мл/хвилини). Перший пік елювання: хіральна ВЕРХ $t_R=2,3$ хвилини (Chiralcel OJ-H 4,6×250мм; 50% етанол/карбон діоксид, 3мл/хвилини).

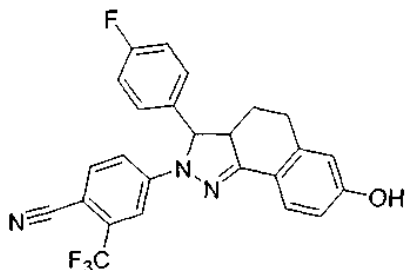
Приклад 82



4-((3S,3aS)-3-(4-флуорфеніл)-7-гідрокси-3,3a,4,5-тетрагідробензо[г]індазол-2-іл)-2-метилбензонітрил

Заголовну сполуку було отримано з 3-(4-флуорфеніл)-7-гідрокси-3,3a,4,5-тетрагідробензо[г]індазол-2-іл)-2-метилбензонітрилу, отриманого у прикладі 80, застосовуючи хіральне розділення, способом G (Chiralcel OJ-H 21×250мм, 50% етанол/карбон діоксид, 35мл/хвилини). Другий пік елювання: хіральна ВЕРХ $t_R=3,9$ хвилини (Chiralcel OJ-H 4,6×250мм; 50% етанол/карбон діоксид, 3мл/хвилини).

Приклад 83

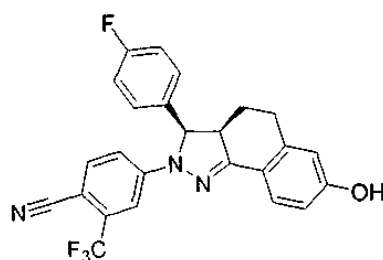


3-(4-флуорфеніл)-7-гідрокси-3,3a,4,5-тетрагідробензо[г]індазол-2-іл)-2-(трифлуорметил)бензонітрил

Заголовну сполуку було отримано з (E)-2-(4-флуорбензіліден)-6-гідрокси-3,4-дигідронафталін-1(2H)-ону (Yoshihama et al. Патент США 6080781; Приклад 11) та 4-гідразиніл-2-(трифлуорметил)бензонітрил гідрохлориду (Отри-

мання 3) способом В (білуватий твердий продукт, 342мг). Заголовна сполука головним чином представляла (±)-4-((3RS,3aRS)-3-(4-флуорфеніл)-7-гідрокси-3,3a,4,5-тетрагідробензо[г]індазол-2-іл)-2-(трифлуорметил)бензонітрил ^1H ЯМР (400МГц, DMCO-d_6) δ млн. $^{-1}$ 0,77 (dq, $J=13,02$, 4,69Гц, 1H), 1,65-1,82 (m, 1H), 2,65-2,76 (m, 1H), 2,78-2,94 (m, 1H), 3,86 (ddd, $J=13,67$, 11,33, 5,08Гц, 1H), 5,87 (d, $J=10,55$ Гц, 1H), 6,59 (d, $J=2,34$ Гц, 1H), 6,74 (dd, $J=8,59$, 2,34Гц, 1H), 6,76-7,70 (m, 6H), 7,69-7,84 (m, 1H), 7,89 (d, $J=8,59$ Гц, 1H), 9,96 (s, 1H) ЕР-МС m/z 452 (M+H).

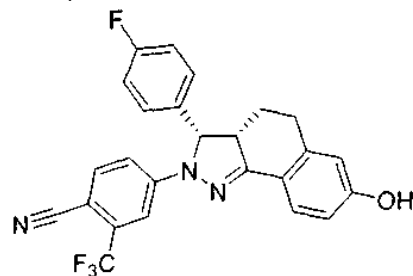
Приклад 84



4-((3R,3aR)-3-(4-флуорфеніл)-7-гідрокси-3,3a,4,5-тетрагідробензо[г]індазол-2-іл)-2-(трифлуорметил)бензонітрил

Заголовну сполуку було отримано з 3-(4-флуорфеніл)-7-гідрокси-3,3a,4,5-тетрагідробензо[г]індазол-2-іл)-2-(трифлуорметил)бензонітрилу, отриманого у прикладі 83, застосовуючи хіральне розділення (наприклад, Спосіб G) (Chiralcel OJ-H 30×250мм, 50% метанол/карбон діоксид, 70мл/хвилини). Перший пік елювання: хіральна ВЕРХ $t_R=1,6$ хвилини (Chiralcel OJ-H 4,6×250мм; 50% метанол/карбон діоксид, 3мл/хвилини).

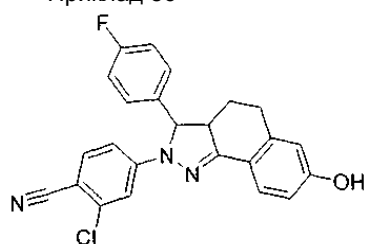
Приклад 85



4-((3S,3aS)-3-(4-флуорфеніл)-7-гідрокси-3,3a,4,5-тетрагідробензо[г]індазол-2-іл)-2-(трифлуорметил)бензонітрил

Заголовну сполуку було отримано з 3-(4-флуорфеніл)-7-гідрокси-3,3a,4,5-тетрагідробензо[г]індазол-2-іл)-2-(трифлуорметил)бензонітрилу, отриманого у прикладі 83, застосовуючи хіральне розділення (наприклад, Спосіб G) (Chiralcel OJ-H 30×250мм, 50% метанол/карбон діоксид, 70мл/хвилини). Другий пік елювання: хіральна ВЕРХ $t_R=3,3$ хвилини (Chiralcel OJ-H 4,6×250мм; 50% метанол/карбон діоксид, 3мл/хвилини).

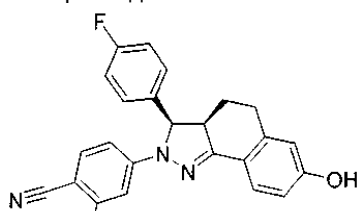
Приклад 86



2-хлор-4-((3-(4-флуорфеніл)-7-гідрокси-3,3а,4,5-тетрагідробензо[г]індазол-2-іл)бензонітрил

Заголовну сполуку було отримано з (Е)-2-(4-флуорбензіліден)-6-гідрокси-3,4-дигідронафталін-1(2Н)-ону (Yoshihama et al. Патент США 6080781, Приклад 11) та 2-хлор-4-гідазинілбензонітрил гідрохлориду (Отримання 1) способом В (білуватий твердий продукт, 293мг). Заголовна сполука головним чином представляла (±)-2-хлор-4-((3R,3aR)-3-(4-флуорфеніл)-7-гідрокси-3,3а,4,5-тетрагідробензо[г]індазол-2-іл)бензонітрил. ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6) δ млн. $^{-1}$ 0,74 (qd, $J=13,02$, 4,69Гц, 1H), 1,65-1,82 (m, 1H), 2,62-2,75 (m, 1H), 2,84 (ddd, $J=16,89$, 12,60, 4,49Гц, 1H), 3,83 (ddd, $J=13,38$, 10,84, 4,69Гц, 1H), 5,80 (d, $J=10,94$ Гц, 1H), 6,58 (d, $J=2,34$ Гц, 1H), 6,72 (dd, $J=8,59$, 2,34Гц, 1H), 6,82-7,50 (m, 6H), 7,59 (d, $J=8,59$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J=8,59$ Гц, 1H), 9,94 (s, 1H). ЕР-МС m/z 418 (M+H).

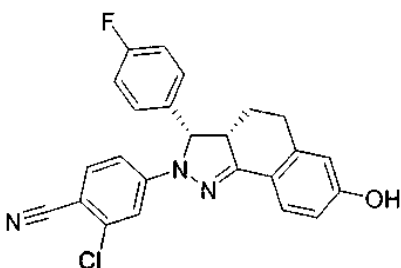
Приклад 87



2-хлор-4-((3R,3aR)-3-(4-флуорфеніл)-7-гідрокси-3,3а,4,5-тетрагідробензо[г]індазол-2-іл)бензонітрил

Заголовну сполуку було отримано з 2-хлор-4-((3-(4-флуорфеніл)-7-гідрокси-3,3а,4,5-тетрагідробензо[г]індазол-2-іл)бензонітрилу, отриманого у прикладі 86, застосовуючи хіральне розділення (наприклад, Спосіб G) (Chiralcel OJ-H 30×250мм, 50% етанол/карбон діоксид, 70мл/хвилини). Перший пік елювання: хіральна ВЕРХ $t_R=2,4$ хвилини (Chiralcel OJ-H 4,6×250мм; 50% етанол/карбон діоксид, 3мл/хвилини).

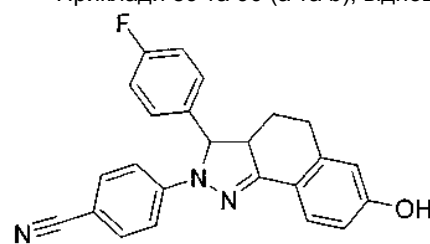
Приклад 88



2-хлор-4-((3S,3aS)-3-(4-флуорфеніл)-7-гідрокси-3,3а,4,5-тетрагідробензо[г]індазол-2-іл)бензонітрил

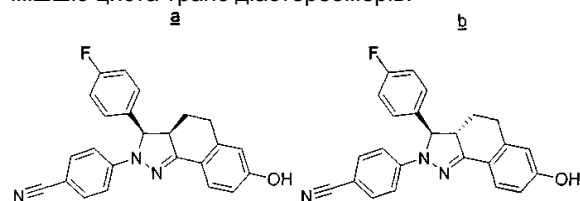
Заголовну сполуку було отримано з 2-хлор-4-((3-(4-флуорфеніл)-7-гідрокси-3,3а,4,5-тетрагідробензо[г]індазол-2-іл)бензонітрилу, отриманого у прикладі 86, застосовуючи хіральне розділення (наприклад, Спосіб G) (Chiralcel OJ-H 30×250мм, 50% етанол/карбон діоксид, 70мл/хвилини). Другий пік елювання: хіральна ВЕРХ $t_R=4,0$ хвилини (Chiralcel OJ-H 4,6×250мм; 50% етанол/карбон діоксид, 3мл/хвилини).

Приклади 89 та 90 (а та b), відповідно,



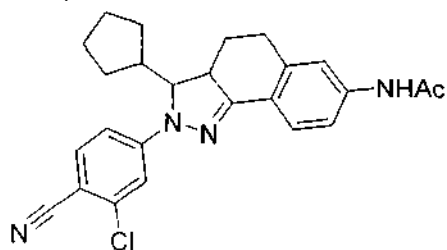
3-(4-флуорфеніл)-7-гідрокси-3,3а,4,5-тетрагідробензо[г]індазол-2-іл)бензонітрил

Заголовну сполуку було отримано з 2-(4-флуорбензіліден)-6-гідрокси-3,4-дигідронафталін-1(2Н)-ону (Yoshihama et al. Патент США 6080781, Приклад 11) та 4-гідазинілбензонітрил гідрохлориду (Aldrich) способом В. Після перемішування протягом ночі при 80°C, реакційну суміш концентрували та очищали зворотно-фазовою ВЕРХ (40 до 95% ацетонітрил/вода/0,05% трифлуороцтової кислоти). Заголовна сполука була рацемічною сумішшю циста транс діастереомерів.



Цис-діастереомер (а), (+)-4-((3R,3aR)-3-(4-флуорфеніл)-7-гідрокси-3,3а,4,5-тетрагідробензо[г]індазол-2-іл)бензонітрил, був першим елюваним продуктом (жовто-оранжевий твердий продукт, 187мг). ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6) δ млн. $^{-1}$ 0,75 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 3,80 (ddd, $J=13,38$, 10,84, 4,69Гц, 1H), 5,75 (d, $J=10,94$ Гц, 1H), 6,57 (d, $J=2,34$ Гц, 1H), 6,72 (dd, $J=8,59$, 2,34Гц, 1H), 7,12 (m, 5H), 7,31 (m, 1H), 7,51 (d, $J=8,98$ Гц, 2H), 7,85 (d, $J=8,59$ Гц, 1H), 9,88 (s, 1H). ЕР-МС m/z 384 (M+H) Транс-діастереомер (b), (±)-4-((3R,3aR)-3-(4-флуорфеніл)-7-гідрокси-3,3а,4,5-тетрагідробензо[г]індазол-2-іл)бензонітрил, був другим елюваним продуктом (жовто-оранжевий твердий продукт, 21,5мг). ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6) δ млн. $^{-1}$ 1,91 (qd, $J=12,76$, 5,47Гц, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,82 (m, 2H), 3,24 (ddd, $J=12,99$, 11,03, 4,88Гц, 1H), 4,90 (d, $J=11,33$ Гц, 1H), 6,61 (d, $J=2,34$ Гц, 1H), 6,71 (dd, $J=8,59$, 2,34Гц, 1H), 6,95 (d, $J=8,98$ Гц, 2H), 7,24 (t, $J=8,79$ Гц, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,53 (d, $J=8,98$ Гц, 2H), 7,76 (d, $J=8,59$ Гц, 1H), 9,86 (s, 1H). ЕР-МС m/z 384 (M+H).

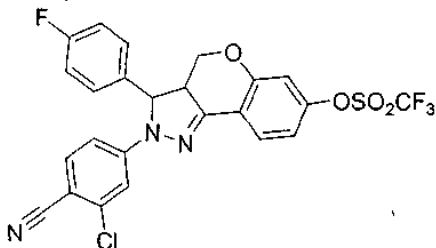
Приклад 91



N-(2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[г]індазол-7-іл)ацетамід

Заголовну сполуку було отримано з N-(6-(циклопентилметил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-іл)ацетаміду (Отримання 36) та 2-хлор-4-гідразинілбензонітрил гідрохлориду (Отримання 1) способом В (жовто-коричневий твердий продукт, 159мг, 0,37ммоль, 59% виходу). Заголовна сполука головним чином представляла (±)-N-((3RS,3aSR)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[г]індазол-7-іл)ацетамід. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ мнн. $^{-1}$ 1,08-1,59 (m, 7H), 1,65-1,87 (m, 2H), 1,98-2,05 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,13-2,24 (m, 1H), 2,78-2,97 (m, 2H), 3,51 (ddd, $J=13,56, 9,26, 4,83$ Гц, 1H), 4,86 (dd, $J=9,26, 5,50$ Гц, 1H), 7,11 (dd, $J=9,26, 1,48$ Гц, 1H), 7,32 (d, $J=1,88$ Гц, 1H), 7,46 (dd, $J=8,59, 1,88$ Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,64 (d, $J=8,86$ Гц, 1H), 7,93 (d, $J=8,59$ Гц, 1H), 10,11 (s, 1H). ЕР-МС m/z 433 (M+H).

Приклад 92

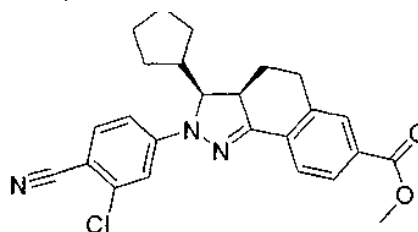


2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-іл трифлуорметансульфонат

Суміш 3-(4-флуорбензіліден)-4-оксохроман-7-ілтрифлуорметансульфонату (Отримання 35; 200мг, 0,50ммоль), 2-хлор-4-гідразинілбензонітрил гідрохлориду (Отримання 1; 152мг, 0,75ммоль), та етанолу (5мл) перемішували під аргоном при 80°C протягом 3 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури та концентрували. Воду додавали, залишок екстрагували тричі метиленхлоридом, промивали розсолем, сушили магній сульфатом, фільтрували та конденсували. Сирий продукт очищали нормально-фазовою флеш-хроматографією на колонці на колонці з 20г силікагелю (100% метиленхлориду). Чисті фракції поєднували та конденсували, отримуючи заголовну сполуку (жовтий твердий продукт, 75мг, 0,14ммоль, 28% виходу). Заголовна сполука головним чином представляла (±)-(3SR,3aSR)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-2,3,3а,4-тетрагідрохромено[4,3-с]піразол-7-іл трифлуорметансульфонат. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ мнн. $^{-1}$ 3,25 (dd, $J=12,89, 10,47$ Гц, 1H), 4,22-4,35 (m, 1H),

4,42 (dd, $J=10,34, 6,04$ Гц, 1H), 6,00 (d, $J=11,28$ Гц, 1H), 6,77-7,51 (m, 8H), 7,68 (d, $J=8,59$ Гц, 1H), 8,10 (d, $J=9,40$ Гц, 1H). ЕР-МС m/z 553 (M+H).

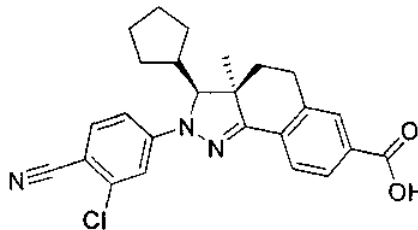
Приклад 93



(3S,3aR)-метил 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[г]індазол-7-карбоксилат

Розчин (триметилсиліл)діазометану (2,0М у діетил-етері, 0,286мл, 0,572ммоль) додавали до розчину (3S,3aR)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[г]індазол-7-карбонової кислоти, Приклад 16 (200мг, 0,476ммоль) у тетрагідрофурани (3мл) та метанолі (1мл). Через 90 хвилин, реакційну суміш концентрували, отримуючи сирий метил-естер (жовтий твердий продукт, 217мг). ЕР-МС m/z 434 (M+H).

Приклад 94

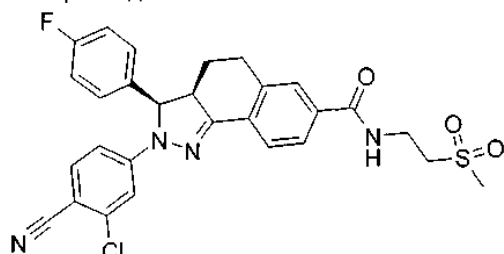


(3S,3aR)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3а-метил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[г]індазол-7-карбонова кислота

До розчину діізопропіламіну (0,0772мл, 0,551ммоль) у тетрагідрофурани (1,5мл) при 78°C додавали н-бутиллітій (2,5М у гексані, 0,206мл, 0,514ммоль). Через 10 хвилин, розчин (3S,3aR)-метил 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[г]індазол-7-карбоксилату (Приклад 93; 159мг, 0,367ммоль) у тетрагідрофурани (3,0мл) додавали краплями. Через 1 годину при 78°C, додавали йодметан (0,0343мл, 0,551ммоль). Реакційну суміш тримали при 78°C та контролювали за допомогою РХ-МС. Через 2 години ще 0,015мл йодметану додавали. Літій гексаметилдисилазид (1,0М у тетрагідрофурани, 0,100мл, 0,100ммоль) додавали, а потім ще 0,015мл йодметану. Повільно нагрівали до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш обробляли 0,5мл метанолу та 0,5мл 2,5Н NaOH. Через 4 години реакційну суміш нейтралізували 0,5мл 3Н гідрогенхлориду та концентрували під струмом азоту. Залишок розчиняли у суміші диметилформамід/метанол, фільтрували та очищали зворотно-фазовою ВЕРХ (60 до 95% ацетонітрил/вода/0,05% трифлуороцтової кислоти), отримуючи заголовну сполуку (жовтий твердий продукт, 48,6мг, 0,112ммоль, 30,5% виходу). ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ мнн. $^{-1}$ 13,06 (br. s., 1H), 8,10 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,81 (d, $J=7,8$ Гц, 1H),

7,69 (d, J=9,0Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,23 (d, J=9,0Гц, 1H), 4,57 (d, J=5,9Гц, 1H), 3,01-3,10 (m, 2H), 1,91-2,11 (m, 3H), 1,71-1,82 (m, 1H), 1,09-1,56 (m, 7H), 1,06 (s, 3H). EР-МС m/z 434 (M+H).

Приклад 95

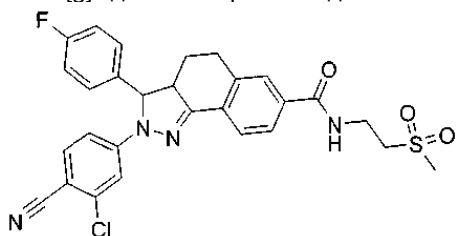


(3R,3aR)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-N-(2-(метилсульфоніл)етил)-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбоксамід

Заголовну сполуку було отримано з (3R,3aR)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбонової кислоти (Приклад 3) та 2-(метилсульфоніл)етанамін гідрохлориду способом F. ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹ 0,75-0,88 (m, 1H), 1,76-1,84 (m, 1H), 2,84-3,02 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,38 (t, J=6,85Гц, 2H), 3,67 (q, J=6,62Гц, 2H), 3,96 (ddd, J=13,43, 11,14, 4,97Гц, 1H), 5,93 (d, J=11,01Гц, 1H), 6,81-7,44 (m, 6H), 7,66 (d, J=8,86Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,76 (dd, J=8,19, 1,48Гц, 1H), 8,13 (d, J=8,32Гц, 1H), 8,78 (t, J=5,64Гц, 1H); MСВР m/z 551,1343 (M+H).

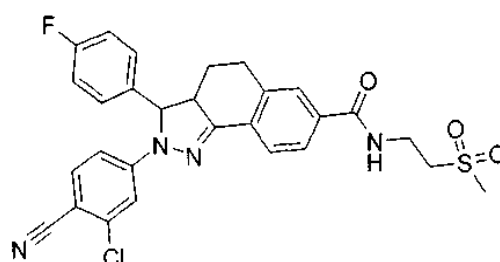
Приклад 96

2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-N-(2-(метилсульфоніл)етил)-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбоксамід



Заголовну сполуку було отримано з 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбонової кислоти (Приклад 2) та 2-(метилсульфоніл)етанамін гідрохлориду способом F. Заголовні сполуки виділяли, як (±)-(3RS,3aSR)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-N-(2-(метилсульфоніл)етил)-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбоксамід, другорядний діастереомер, застосовуючи зворотно-фазову ВЕРХ. ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹ 1,95-2,07 (m, 1H), 2,22-2,30 (m, 1H), 2,92-3,02 (m, 2H), 3,02-3,05 (m, 3H), 3,38 (t, J=6,98Гц, 2H), 3,41-3,48 (m, 1H), 3,65-3,71 (m, 2H), 5,18 (d, J=10,47Гц, 1H), 6,83 (dd, J=8,86, 2,15Гц, 1H), 7,21 (d, J=2,15Гц, 1H), 7,25-7,30 (m, 2H), 7,48-7,53 (m, 2H), 7,67 (d, J=8,86Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,76 (dd, J=8,19, 1,48Гц, 1H), 8,05 (d, J=8,32Гц, 1H), 8,79 (t, J=5,64Гц, 1H); MСВР m/z 551,1310 (M+H).

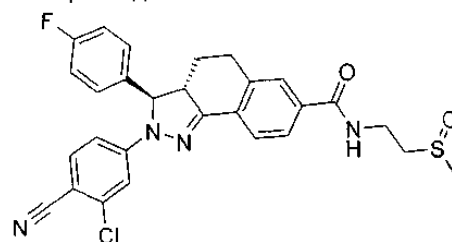
Приклад 97



2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-N-(2-(метилсульфоніл)етил)-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбоксамід

Заголовну сполуку було отримано з 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбонової кислоти (Приклад 2) та 2-(метилсульфоніл)етанамін гідрохлориду способом F. Заголовна сполука головним чином представляла (±)-(3RS,3aRS)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-N-(2-(метилсульфоніл)етил)-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбоксамід. ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹ 0,76-0,88 (m, 1H), 1,77-1,84 (m, 1H), 2,83-2,92 (m, 1H), 2,92-3,00 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 3,37 (t, J=6,85Гц, 2H), 3,63-3,70 (m, 2H), 3,92-4,01 (m, 1H), 5,93 (d, J=11,01Гц, 1H), 7,07-7,24 (m, 6H), 7,66 (d, J=8,86Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,76 (dd, J=8,19, 1,48Гц, 1H), 8,14 (d, J=8,32Гц, 1H), 8,78 (t, J=5,64Гц, 1H); MСВР m/z 551,1310 (M+H).

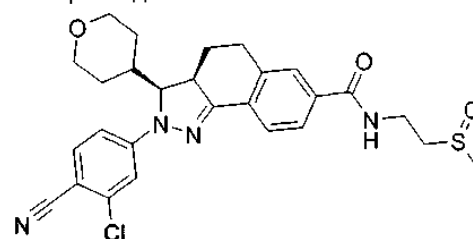
Приклад 98



(±)-(3RS,3aSR)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-N-(2-(метилсульфоніл)етил)-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбоксамід

Заголовну сполуку було отримано з 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбонової кислоти (Приклад 2) та 2-(метилсульфоніл)етанаміну способом F. ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹ 1,94-2,07 (m, 1H), 2,22-2,30 (m, 1H), 2,58-2,61 (m, 3H), 2,85-2,93 (m, 1H), 2,93-3,02 (m, 2H), 3,02-3,10 (m, 1H), 3,39-3,48 (m, 1H), 3,55-3,71 (m, 2H), 5,18 (d, J=10,74Гц, 1H), 6,83 (dd, J=8,86, 2,15Гц, 1H), 7,21 (d, J=2,42Гц, 1H), 7,24-7,31 (m, 2H), 7,47-7,53 (m, 2H), 7,67 (d, J=8,86Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,76 (dd, J=8,32, 1,34Гц, 1H), 8,04 (d, J=8,06Гц, 1H), 8,83 (t, J=5,50Гц, 1H); MСВР m/z 535,1365 (M+H).

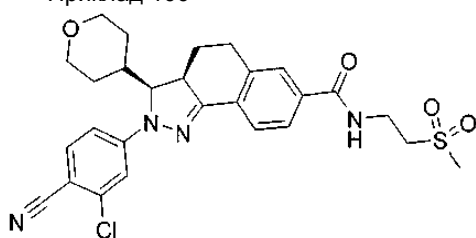
Приклад 99



(+)-(3SR,3aRS)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-N-(2-(метилсульфоніл)етил)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбоксамід

Заголовну сполуку було отримано з (±)-(3SR,3aRS)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбонової кислоти (Приклад 36) та 2-(метилсульфоніл)етанамініну способом F. ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ мн⁻¹ 1,19-1,28 (m, 2H), 1,31-1,42 (m, 1H), 1,44-1,53 (m, 1H), 1,83-1,94 (m, 2H), 2,19-2,29 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,82-2,93 (m, 2H), 2,95-3,05 (m, 2H), 3,05-3,15 (m, 2H), 3,53-3,75 (m, 5H), 4,78 (dd, J=9,70, 3,48Гц, 1H), 7,16 (d, J=8,42Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,66-7,77 (m, 3H), 8,03 (d, J=8,05Гц, 1H), 8,81 (t, J=5,31Гц, 1H); EР-МС m/z 525 (M+H).

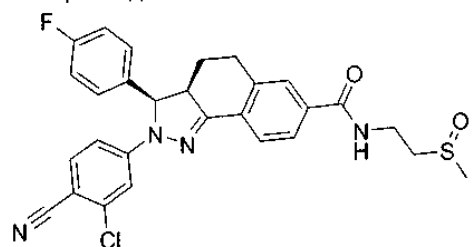
Приклад 100



(±)-(3SR,3aRS)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-N-(2-(метилсульфоніл)етил)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбоксамід

Заголовну сполуку було отримано з (±)-(3SR,3aRS)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбонової кислоти (Приклад 36) та 2-(метилсульфоніл)етанамініну гідрохлориду способом F. ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ мн⁻¹ 1,25-1,32 (m, 2H), 1,41 (ddd, J=24,50, 12,42, 4,43Гц, 1H), 1,51-1,57 (m, 1H), 1,87-1,99 (m, 2H), 2,25-2,33 (m, 1H), 2,87-3,00 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 3,08-3,21 (m, 3H), 3,38 (t, J=6,85Гц, 2H), 3,61-3,79 (m, 5H), 4,82 (dd, J=9,80, 3,63Гц, 1H), 7,18-7,23 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,71 (d, J=8,59Гц, 1H), 7,73-7,77 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,08 (d, J=8,06Гц, 1H), 8,79 (t, J=5,50Гц, 1H); MСВР m/z 541,1702 (M+H).

Приклад 101

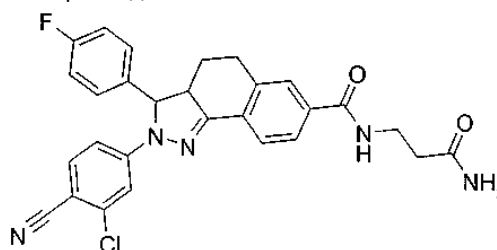


(±)-(3RS,3aRS)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-N-[2-(метилсульфоніл)етил]-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбоксамід

Заголовну сполуку було отримано з 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбонової кислоти (Приклад 2) та 2-(метилсульфоніл)етанамініну способом F. ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ мн⁻¹ 0,81 (ddd, J=25,98, 12,69, 4,57Гц, 1H), 1,70-1,84 (m, 3H), 2,27 (t, J=7,38Гц, 2H), 2,84-3,02 (m, 2H), 3,23-

3,30 (m, 2H), 3,96 (ddd, J=13,36, 11,35, 4,83Гц, 1H), 5,92 (d, J=11,01Гц, 1H), 6,90-7,28 (m, 6H), 7,66 (d, J=8,59Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,76 (dd, J=8,32, 1,34Гц, 1H), 8,11 (d, J=8,06Гц, 1H), 8,53 (t, J=5,50Гц, 1H), 12,04 (br. s., 1H); MСВР m/z 535,1357 (M+H).

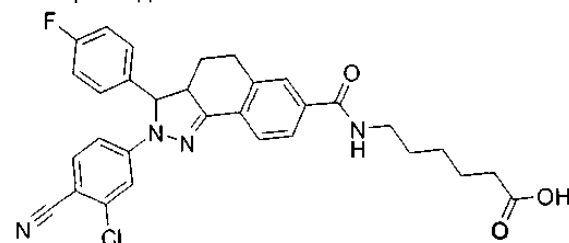
Приклад 102



N-(3-аміно-3-оксопропіл)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбоксамід

Заголовну сполуку було отримано з 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбонової кислоти (Приклад 2) та 3-амінопропанамід гідрохлориду способом F. Заголовна сполука головним чином представляла (±)-(3RS,3aRS)-N-(3-аміно-3-оксопропіл)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбоксамід. ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ мн⁻¹ 0,75-0,87 (m, 1H), 1,76-1,84 (m, 1H), 2,34 (t, J=7,12Гц, 2H), 2,83-2,91 (m, 1H), 2,91-3,02 (m, 1H), 3,40-3,46 (m, 2H), 3,64 (br. s., 2H), 3,92-4,00 (m, 1H), 5,93 (d, J=11,01Гц, 1H), 6,83 (br. s., 1H), 7,17 (t, 4H), 7,34 (s, 1H), 7,66 (d, J=8,86Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,75 (dd, J=8,06, 1,34Гц, 1H), 8,11 (d, J=8,06Гц, 1H), 8,55 (t, J=5,64Гц, 1H); MСВР m/z 516,1587 (M+H).

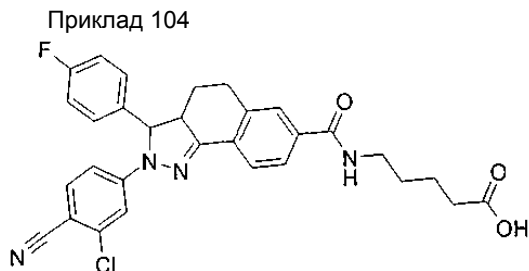
Приклад 103



6-(2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбоксамідо)гексанова кислота

Заголовну сполуку було отримано з 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбонової кислоти (Приклад 2) та метил 6-аміногексаної гідрохлориду способом F та способом С. Заголовна сполука головним чином представляла (±)-6-((3RS,3aRS)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбоксамідо)гексанову кислоту. ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ мн⁻¹ 0,75-0,87 (m, 1H), 1,76-1,84 (m, 1H), 2,34 (t, J=7,12Гц, 2H), 2,83-2,91 (m, 1H), 2,91-3,02 (m, 1H), 3,40-3,46 (m, 2H), 3,64 (br. s., 2H), 3,92-4,00 (m, 1H), 5,93 (d, J=11,01Гц, 1H), 6,83 (br. s., 1H), 7,17 (t, 4H), 7,34 (s, 1H), 7,66 (d, J=8,86Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,75 (dd, J=8,06, 1,34Гц, 1H), 8,11 (d, J=8,06Гц, 1H), 8,55 (t, J=5,64Гц, 1H); MСВР m/z 559,1895 (M+H).

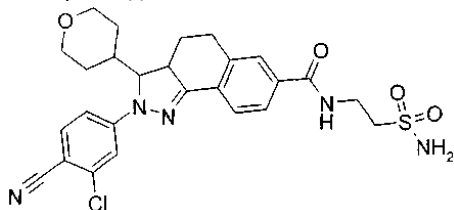
Приклад 104



5-(2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[г]індазол-7-карбоксамідо)пентанова кислота

Заголовну сполуку було отримано з 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[г]індазол-7-карбонової кислоти (Приклад 2) та етил 5-амінопентират гідрохлориду способом F та способом C. Заголовна сполука головним чином представляла (+)-5-((3RS,3aRS)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[г]індазол-7-карбоксамідо)пентанову кислоту. ^1H ЯМР (400МГц, DMCO-d_6) δ млн. $^{-1}$ 0,81 (ddd, $J=25,91, 12,89, 4,97\text{Гц}$, 1H), 1,49-1,55 (m, 4H), 1,76-1,84 (m, 1H), 2,21-2,26 (m, 2H), 2,84-3,02 (m, 2H), 3,22-3,28 (m, 2H), 3,96 (ddd, $J=13,56, 11,14, 4,83\text{Гц}$, 1H), 5,93 (d, $J=11,01\text{Гц}$, 1H), 7,11-7,24 (m, 6H), 7,66 (d, $J=8,86\text{Гц}$, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,76 (dd, $J=8,19, 1,48\text{Гц}$, 1H), 8,11 (d, $J=8,32\text{Гц}$, 1H), 8,51 (t, $J=5,64\text{Гц}$, 1H), 12,02 (br. s., 1H); MCBP m/z 545, 1745 (M+H).

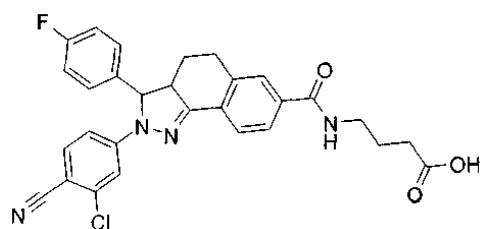
Приклад 105



N-[2-(аміносультоніл)етил]-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[г]індазол-7-карбоксамід

Заголовну сполуку було отримано з 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[г]індазол-7-карбонової кислоти (Приклад 36) та 2-амінометансульфонамід гідрохлориду способом F. Заголовна сполука головним чином представляла (\pm)-(3SR,3aRS)-N-[2-(аміносультоніл)етил]-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[г]індазол-7-карбоксамід. ^1H ЯМР (400МГц, DMCO-d_6) δ млн. $^{-1}$ 1,18-1,28 (m, 2H), 1,31-1,40 (m, 1H), 1,45-1,53 (m, 1H), 1,82-1,95 (m, 3H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,83-2,93 (m, 1H), 2,99-3,16 (m, 3H), 3,57-3,76 (m, 6H), 4,78 (dd, $J=9,52, 3,29\text{Гц}$, 1H), 6,92 (s, 2H), 7,16 (d, $J=8,42\text{Гц}$, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,66-7,75 (m, 3H), 8,04 (d, $J=8,05\text{Гц}$, 1H), 8,67 (t, $J=5,49\text{Гц}$, 1H); EP-МС m/z 542 (M+H).

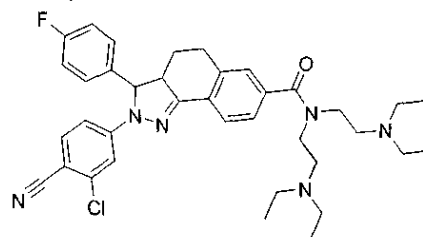
Приклад 106



4-(2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[г]індазол-7-карбоксамідо)бутанова кислота

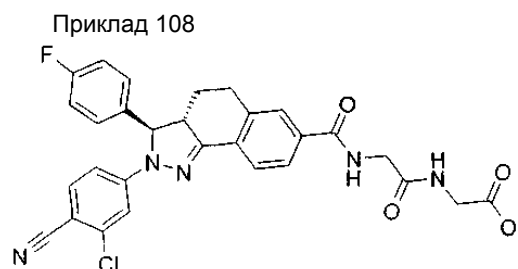
Заголовну сполуку було отримано з 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[г]індазол-7-карбонової кислоти (Приклад 2) та етил 4-амінобутират гідрохлориду способом F та способом C. Заголовна сполука головним чином представляла (\pm)-4-((3RS,3aRS)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[г]індазол-7-карбоксамідо)бутанову кислоту. ^1H ЯМР (400МГц, DMCO-d_6) δ млн. $^{-1}$ 0,75-0,88 (m, 1H), 1,76-1,84 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,84-2,92 (m, 2H), 2,92-2,99 (m, 1H), 3,00-3,09 (m, 1H), 3,54-3,70 (m, 2H), 3,92-4,01 (m, 1H), 5,93 (d, $J=11,01\text{Гц}$, 1H), 6,83-7,47 (m, 6H), 7,66 (d, $J=8,59\text{Гц}$, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,77 (dd, $J=8,32, 1,61\text{Гц}$, 1H), 8,13 (d, $J=8,06\text{Гц}$, 1H), 8,82 (t, $J=5,50\text{Гц}$, 1H); MCBP m/z 531, 1596 (M+H).

Приклад 107



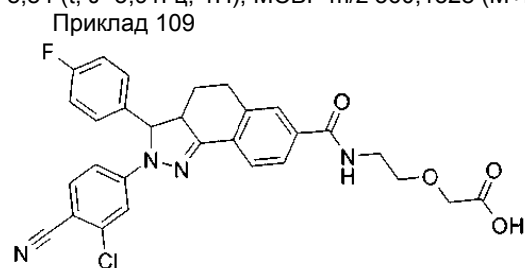
2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-N,N-біс(2-(діетиламіно)етил)-3-(4-флуорфеніл)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[г]індазол-7-карбоксамід біс-трифлуорацетат

Заголовну сполуку було отримано з 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[г]індазол-7-карбонової кислоти (Приклад 2) та N,N,N',N'-тетраетилдіетилентриаміну способом F. Заголовна сполука головним чином представляла (\pm)-(3RS,3aRS)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-N,N-біс(2-(діетиламіно)етил)-3-(4-флуорфеніл)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[г]індазол-7-карбоксамід біс-трифлуорацетат. ^1H ЯМР (400МГц, DMCO-d_6) δ млн. $^{-1}$ 0,79 (ddd, $J=25,58, 12,69, 4,97\text{Гц}$, 1H), 1,03 (br. s., 6H), 1,26 (br. s., 6H), 1,78-1,87 (m, 1H), 2,84-3,06 (m, 6H), 3,14-3,37 (m, 8H), 3,58 (br. s., 2H), 3,79 (br. s., 2H), 3,96 (ddd, $J=13,29, 11,14, 4,83\text{Гц}$, 1H), 5,95 (d, $J=11,01\text{Гц}$, 1H), 7,01-7,29 (m, 6H), 7,36 (s, 1H), 7,41 (d, $J=8,32\text{Гц}$, 1H), 7,67 (d, $J=8,86\text{Гц}$, 1H), 8,15 (d, $J=8,06\text{Гц}$, 1H), 9,86 (br. s., 2 H); MCBP m/z 643, 3334 (M+H).



(±)-2-(2-((3RS,3aSR)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбоксамідо)ацетамідо)оцтова кислота

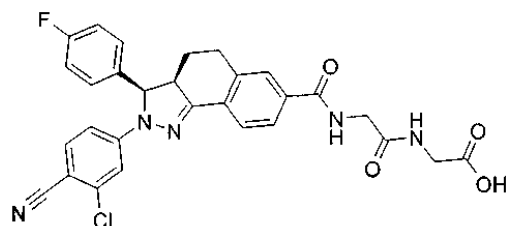
Заголовну сполуку було отримано з 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбонової кислоти (Приклад 2) та етил 2-(2-аміноацетамідо)ацетат гідрохлориду способом F та способом C. ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6) δ млн $^{-1}$ 2,01 (ddd, J=25,11, 12,49, 5,10Гц, 1H), 2,23-2,31 (m, 1H), 2,92-3,04 (m, 2H), 3,45 (ddd, J=13,09, 10,41, 4,97Гц, 1H), 3,78 (d, J=5,91Гц, 2H), 3,92 (d, J=5,91Гц, 2H), 5,18 (d, J=10,47Гц, 1H), 6,83 (dd, J=8,86, 2,15Гц, 1H), 7,21 (d, J=2,15Гц, 1H), 7,28 (tt, J=8,86, 1,88Гц, 2H), 7,48-7,53 (m, 2H), 7,67 (d, J=8,86Гц, 1H), 7,78-7,83 (m, 2H), 8,05 (d, J=8,06Гц, 1H), 8,23 (t, J=5,64Гц, 1H), 8,84 (t, J=5,91Гц, 1H); MCBP m/z 560,1528 (M+H).



2-(2-(2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбоксамідо)етокси)оцтова кислота

Заголовну сполуку було отримано з 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбонової кислоти (Приклад 2) та етил 2-(2-аміноетокси)ацетату способом F та способом C. Заголовна сполука головним чином представляла (±)-2-(2-((3RS,3aRS)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбоксамідо)етокси)оцтову кислоту. ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6) δ млн $^{-1}$ 0,81 (ddd, J=25,98, 13,09, 4,43Гц, 1H), 1,77-1,84 (m, 1H), 2,84-3,02 (m, 2H), 3,43 (q, J=5,73Гц, 2H), 3,60 (t, J=5,77Гц, 2H), 3,92-4,00 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 5,93 (d, J=11,28Гц, 1H), 7,04-7,21 (m, 6H), 7,66 (d, J=8,86Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,77 (d, J=8,32Гц, 1H), 8,12 (d, J=8,06Гц, 1H), 8,58 (t, J=5,64Гц, 1H), 12,64 (s, 1H); MCBP m/z 547,1522 (M+H).

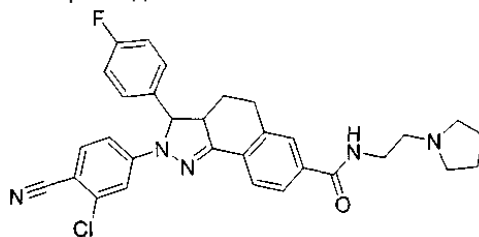
Приклад 110



(±)-2-(2-((3RS,3aRS)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбоксамідо)ацетамідо)оцтова кислота

Заголовну сполуку було отримано з 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбонової кислоти (Приклад 2) та етил 2-(2-аміноацетамідо)ацетат гідрохлориду способом F та способом C. ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6) δ млн $^{-1}$ 0,82 (ddd, J=25,98, 12,96, 4,83Гц, 1H), 1,77-1,85 (m, 1H), 2,85-3,04 (m, 2H), 3,77 (d, J=5,91Гц, 2H), 3,91 (d, J=6,18Гц, 2H), 3,97 (ddd, J=13,49, 11,21, 4,83Гц, 1H), 5,94 (d, J=11,01Гц, 1H), 6,76-7,43 (m, 6H), 7,67 (d, J=8,86Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,81 (dd, J=8,32, 1,34Гц, 1H), 8,14 (d, J=8,32Гц, 1H), 8,22 (t, J=5,77Гц, 1H), 8,83 (t, J=5,91Гц, 1H) 12,55 (s, 1H); MCBP m/z 560,1491 (M+H).

Приклад 111

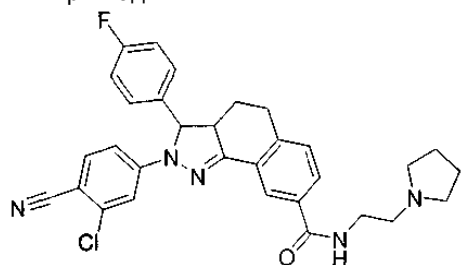


2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-N-(2-(піролідин-1-іл)етил)-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбоксамід

2-(1H-Бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуроній тетрафлуорборат (77мг, 0,24ммоль) додавали до розчину 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбонової кислоти (Приклад 2; 89мг, 0,20ммоль), триетиламіну (0,056мл, 0,40ммоль), та диметилформаміду (2,0мл) при кімнатній температурі. Через 10 хвилин додавали 2-(піролідин-1-іл)етанамін (0,051мл, 0,40ммоль). Через 40 хвилин, реакційну суміш гасили 0,30мл 3N гідрогенхлориду та очищали зворотно-фазовою ВЕРХ (20 до 90% ацетонітрил/вода/0,05% трифлуороцтової кислоти). Очищені фракції комбінували, нейтралізували насиченим розчином натрій гідрогенкарбонату, та концентрували до утворення осаду. Осад фільтрували, промивали водою, та сушили, отримуючи заголовну сполуку (жовтий твердий продукт, 45,5мг, 0,084ммоль, 42% виходу). Заголовна сполука головним чином представляла (±)-(3RS,3aRS)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-N-(2-(піролідин-1-іл)етил)-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбоксамід. ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6) δ млн $^{-1}$ 0,80 (m, 1H), 1,64 (m, 4H), 1,79 (m, 1H), 2,46 (m, 4H), 2,54 (t, J=7,03Гц, 2H), 2,91 (m, 2H), 3,35 (q, J=6,64Гц, 2H), 3,95 (ddd,

$J=13,57, 11,03, 5,08\text{Гц}, 1\text{H}), 5,92\text{ (d, } J=11,33\text{Гц}, 1\text{H}), 7,15\text{ (m, } 6\text{H}), 7,65\text{ (d, } J=8,59\text{Гц}, 1\text{H}), 7,69\text{ (s, } 1\text{H}), 7,75\text{ (dd, } J=8,20, 1,56\text{Гц}, 1\text{H}), 8,10\text{ (d, } J=8,20\text{Гц}, 1\text{H}), 8,47\text{ (t, } J=5,86\text{Гц}, 1\text{H})$. EP-МС m/z 542 (M+H).

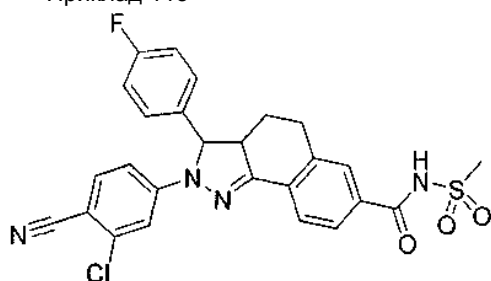
Приклад 112



2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-N-(2-(піролідин-1-іл)етил)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-8-карбоксамід

Заголовну сполуку було отримано способом, описаним у прикладі 111 з 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-8-карбонової кислоти (Приклад 5). Білуватий твердий продукт, 45,7мг. Заголовна сполука головним чином представляла (±)-(3*RS*,3а*RS*)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-N-(2-(піролідин-1-іл)етил)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-8-карбоксамід. ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6) δ млн. $^{-1}$ 0,79 (qd, $J=12,89, 5,08\text{Гц}, 1\text{H}), 1,68\text{ (m, } 4\text{H}), 1,79\text{ (m, } 1\text{H}), 2,48\text{ (m, } 4\text{H}), 2,58\text{ (t, } J=7,03\text{Гц}, 2\text{H}), 2,92\text{ (m, } 2\text{H}), 3,40\text{ (m, } 2\text{H}), 3,95\text{ (m, } 1\text{H}), 5,91\text{ (d, } J=10,94\text{Гц}, 1\text{H}), 7,15\text{ (m, } 6\text{H}), 7,31\text{ (d, } J=7,81\text{Гц}, 1\text{H}), 7,66\text{ (d, } J=8,98\text{Гц}, 1\text{H}), 7,79\text{ (dd, } J=8,01, 1,76\text{Гц}, 1\text{H}), 8,49\text{ (d, } J=1,95\text{Гц}, 1\text{H}), 8,59\text{ (t, } J=5,66\text{Гц}, 1\text{H})$. EP-МС m/z 542 (M+H).

Приклад 113

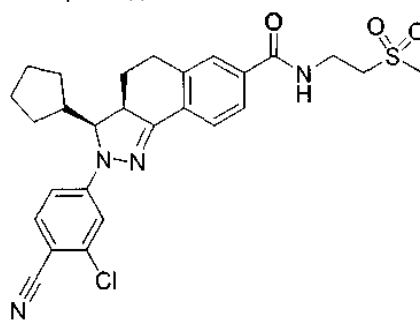


2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-N-(метилсульфоніл)етил)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбоксамід

Розчин 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонової кислоти (Приклад 2; 45мг, 0,10ммоль), метилсульфонамід (12мг, 0,12ммоль), триетиламіну (0,021мл, 0,15ммоль), та тетрагідрофурану (1,0мл) обробляли N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімід гідрохлоридом (29мг, 0,15ммоль), а потім 4-диметиламінопіридином (15мг, 0,12ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували та очищали зворотньо-фазовою ВЕРХ (40 до 95% ацетонітрил/вода/0,05% трифлуороцтової кислоти), отримуючи заголовну сполуку (жовтий твердий продукт, 20,6мг, 0,0394ммоль, 39% виходу). Заголовна сполука головним чином представляла (±)-

(3*RS*,3а*RS*)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(4-флуорфеніл)-N-(метилсульфоніл)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбоксамід. ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6) δ млн. $^{-1}$ 0,70-0,92 (m, 1H), 1,72-1,89 (m, 1H), 2,84-3,04 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,98 (ddd, $J=13,67, 10,94, 5,08\text{Гц}, 1\text{H}), 5,95\text{ (d, } J=11,33\text{Гц}, 1\text{H}), 6,65-7,58\text{ (m, } 6\text{H}), 7,67\text{ (d, } J=8,98\text{Гц}, 1\text{H}), 7,75-7,89\text{ (m, } 2\text{H}), 8,16\text{ (d, } J=8,20\text{Гц}, 1\text{H}), 12,17\text{ (s, } 1\text{H})$. EP-МС m/z 523 (M+H).

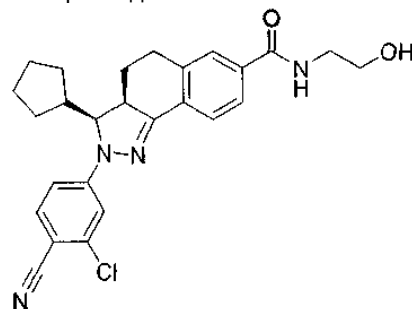
Приклад 114



(3*S*,3а*R*)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-N-(2-(метилсульфоніл)етил)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбоксамід

До розчину 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонової кислоти (Приклад 15; 90мг, 0,20ммоль) у N,N-диметилформаміді (1мл) додавали 1-гідроксибензотриазол (43мг, 0,32ммоль), триетиламіну (0,06мл, 0,40ммоль) та 0-бензотриазол-1-іл-N,N,N',N'-тетраметилуроній тетрафлуорборат (103мг, 0,32ммоль). Розчин перемішували протягом 15 хвилин, а потім додавали 2-(метилсульфоніл)етанамін (40мг, 0,32ммоль). Розчин перемішували протягом 20 годин при зовнішній температурі. Реакційну суміш гасили водою та утворений жовтий твердий матеріал збирали вакуумним фільтруванням. Хроматографія (зворотньо-фазова, ацетонітрил/вода) дала (3*S*,3а*R*)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-N-(2-(метилсульфоніл)етил)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбоксамід (жовтий твердий продукт, 55мг, 52% виходу). РХ/МС на 4,6×50мм колонці C-18, $t_R=6,01$ хвилин (10 до 90% ацетонітрил/вода протягом 6 хвилин при 2мл/хвилин з визначенням при 254нМ, при 50°C); EP-МС m/z 525 (M+H).

Приклад 115

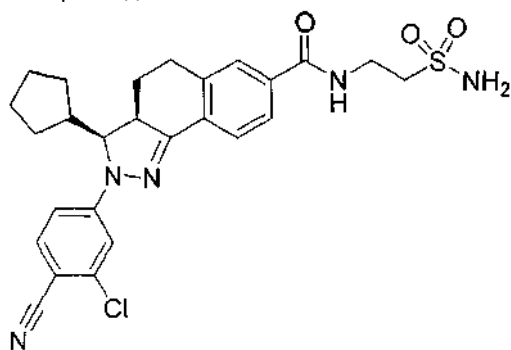


(3*S*,3а*R*)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-N-(2-гідрокіетил)-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбоксамід

До розчину 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-

бензо[*g*]індазол-7-карбонової кислоти (Приклад 15; 90мг, 0,20ммоль) у *N,N*-диметилформаміді (1мл) додавали 1-гідроксибензотриазол (43мг, 0,32ммоль), триетиламін (0,06мл, 0,40ммоль) та *O*-бензотриазол-1-іл-*N,N,N',N'*-тетраметилуроній тетрафлуороборат (103мг, 0,32ммоль). Розчин перемішували протягом 25 хвилин, а потім додавали етаноламін (0,02мл, 0,32ммоль). Розчин перемішували протягом 20 годин при зовнішній температурі. Реакційну суміш гасили водою та утворений жовтий твердий матеріал збирали вакуумним фільтруванням. Хроматографія (зворотно-фазова, ацетонітрил/вода) дала (3*S*,3*aR*)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-*N*-(2-гідроксіетил)-3,3*a*,4,5-тетрагідро-2*H*-бензо[*g*]індазол-7-карбоксамід (жовтий твердий продукт, 30мг, 33% виходу). РХ/МС на 4,6х50мм колонці *C*-18, t_R =6,00 хвилин (10 до 90% ацетонітрил/вода протягом 6 хвилин при 2мл/хвилин з визначенням при 254нМ, при 50°C); ЕР-МС m/z 463 ($M+H$); МСВР Розраховано для $C_{26}H_{27}ClN_4O_2$: 463,1895 ($M+H$)⁺. Знайдено: 463,1875; ¹Н ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6) δ млн.⁻¹ 1,10-1,50 (m, 6H), 1,66-1,84 (m, 2H), 2,17-2,25 (m, 1H), 2,87-2,93 (m, 1H), 2,99-3,06 (m, 1H), 3,26-3,34 (m, 2H), 3,48 (t, J =6,18Гц, 2H), 3,53-3,63 (m, 2H), 4,92 (dd, J =9,13, 6,18Гц, 1H), 7,17 (dd, J =8,46, 1,75Гц, 1H), 7,38 (d, J =2,15Гц, 1H), 7,65 (d, J =8,86Гц, 1H), 7,73 (d, J =8,59Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,03 (d, J =8,06Гц, 1H), 8,46 (t, J =6,31Гц, 1H).

Приклад 116

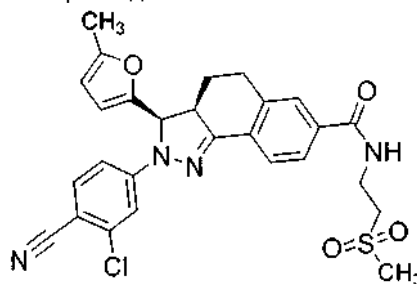


(3*S*,3*aR*)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-*N*-(2-сульфамойлетил)-3,3*a*,4,5-тетрагідро-2*H*-бензо[*g*]індазол-7-карбоксамід

До розчину 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3*a*,4,5-тетрагідро-2*H*-бензо[*g*]індазол-7-карбонової кислоти (Приклад 15; 100мг, 0,24ммоль) у *N,N*-диметилформаміді (3мл) додавали 1-гідроксибензотриазол (48мг, 0,36ммоль), триетиламін (0,07мл, 0,48ммоль) та *O*-бензотриазол-1-іл-*N,N,N',N'*-тетраметилуроній тетрафлуороборат (115мг, 0,36ммоль). Розчин перемішували протягом 15 хвилин, а потім додавали 2-аміноетансульфонамід (44мг, 0,36ммоль). Розчин перемішували протягом 20 годин при зовнішній температурі. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом та водою. Органічний шар промивали водою та розсолом та сушили магній сульфатом. Хроматографія (зворотно-фазова, ацетонітрил/вода) дала (3*S*,3*aR*)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-*N*-(2-сульфамойлетил)-3,3*a*,4,5-тетрагідро-2*H*-бензо[*g*]індазол-7-карбоксамід (жовтий твердий продукт, 10мг, 8% виходу). РХ/МС на

4,6х50мм колонці *C*-18, t_R =5,80 хвилин (10 до 90% ацетонітрил/вода протягом 6 хвилин при 2мл/хвилин з визначенням при 254нМ, при 50°C); ЕР-МС m/z 526 ($M+H$).

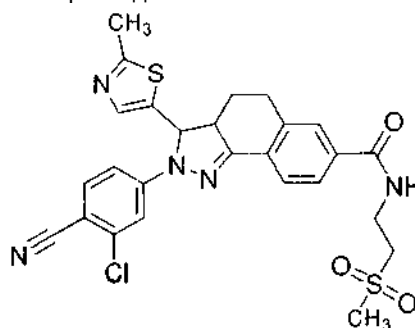
Приклад 117



(3*R*,3*aR*)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(5-метил-2-фурил)-*N*-[2-(метилсульфоніл)етил]-3,3*a*,4,5-тетрагідро-2*H*-бензо[*g*]індазол-7-карбоксамід

Заголовну сполуку було отримано з (3*R*,3*aR*)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(5-метил-2-фурил)-3,3*a*,4,5-тетрагідро-2*H*-бензо[*g*]індазол-7-карбонової кислоти (Приклад 40) та 2-(метилсульфоніл)етанамін гідрохлориду способом *F* (35мг, 70% виходу). ¹Н ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6) водне пригнічення, δ млн.⁻¹ 1,19-1,21 (m, 1H), 1,91 (d, J =9,88Гц, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,96 (d, J =16,84Гц, 2H), 3,01 (s, 3H), 3,63-3,66 (m, 2H), 3,86 (br. s., 1H), 5,92 (d, J =16,47Гц, 1H), 5,95 (br. s., 1H), 6,27 (d, J =2,93Гц, 1H), 7,06 (br. s., 1H), 7,33 (br. s., 1H), 7,65-7,74 (m, 3H), 8,08 (d, J =8,05Гц, 1H), 8,77 (t, J =5,49Гц, 1H); ЕР-МС m/z 537 ($M+H$).

Приклад 118

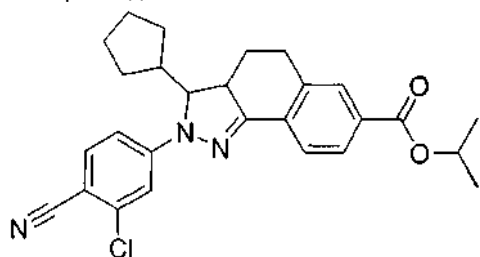


2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-*N*-[2-(метилсульфоніл)етил]-3-(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)-3,3*a*,4,5-тетрагідро-2*H*-бензо[*g*]індазол-7-карбоксамід

Заголовну сполуку було отримано з 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)-3,3*a*,4,5-тетрагідро-2*H*-бензо[*g*]індазол-7-карбонової кислоти (Приклад 49; 40мг, 0,09ммоль) та 2-(метилсульфоніл)етанамін гідрохлориду (15мг, 0,09ммоль) способом *F* у 72% виходу. Заголовна сполука головним чином представляла (3*RS*,3*aRS*)-2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-*N*-[2-(метилсульфоніл)етил]-3-(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)-3,3*a*,4,5-тетрагідро-2*H*-бензо[*g*]індазол-7-карбоксамід. ¹Н ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6) δ млн.⁻¹ 1,23 (dd, J =12,70, 5,27Гц, 1H), 1,95 (dd, J =8,79, 3,32Гц, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,96-3,05 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,68 (q, J =6,64Гц, 2H), 3,94 (br. s., 1H), 6,31 (d, J =10,16Гц, 1H), 7,10 (br. s., 1H), 7,40 (br. s., 1H), 7,64 (s, 1H), 7,72 (d, J =8,98Гц, 1H), 7,77-

7,87 (m, 2H), 8,14 (d, $J=8,20$ Гц, 1H), 8,80 (t, $J=5,66$ Гц, 1H); EP-MC m/z 554 (M+H).

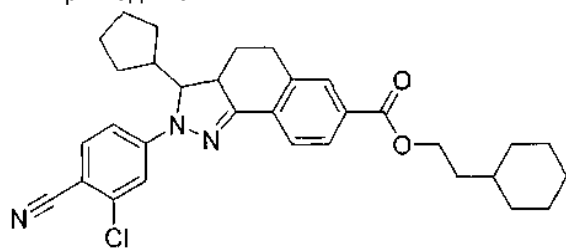
Приклад 119



Ізопропіл 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбоксилат

Заголовну сполуку було отримано з 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонової кислоти (Приклад 15) та пропан-2-олу способом Е (жовтий твердий продукт, 145мг, 0,313ммоль, 66% виходу). Заголовна сполука головним чином представляла (+)-(3SR,3aRS)-ізопропіл 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбоксилат. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ млн. $^{-1}$ 8,14 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,89-7,94 (m, 2H), 7,46 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,30 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,03 (dd, $J=8,9$, 2,1Гц, 1H), 5,22-5,32 (m, 1H), 4,63 (dd, $J=9,7$, 5,4Гц, 1H), 3,44-3,54 (m, 1H), 3,08-3,16 (m, 1H), 2,86-2,98 (m, 1), 2,25-2,36 (m, 1H), 2,07-2,19 (m, 1H), 1,88-2,03 (m, 1H), 1,73-1,83 (m, 1H), 1,42-1,66 (m, 5H), 1,39 (d, $J=6,4$ Гц, 6H), 1,20-1,37 (m, 2H). EP-MCBP m/z розраховано для $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{ClN}_3\text{O}_2$ (M+H) 462,1943, знайдено 462,1897.

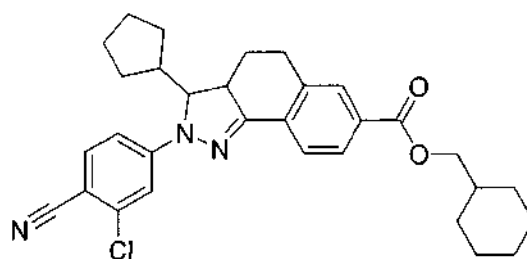
Приклад 120



2-циклогексилетил 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбоксилат

Заголовну сполуку було отримано з 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонової кислоти (Приклад 15) та 2-циклогексилетанолу способом Е (жовтий твердий продукт, 172мг, 0,325ммоль, 68% виходу). Заголовна сполука головним чином представляла (+)-(3SR,3aRS)-2-циклогексилетил 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбоксилат. EP-MCBP m/z розраховано для $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{ClN}_3\text{O}_2$ (M+H) 530,2569, знайдено 530,2534.

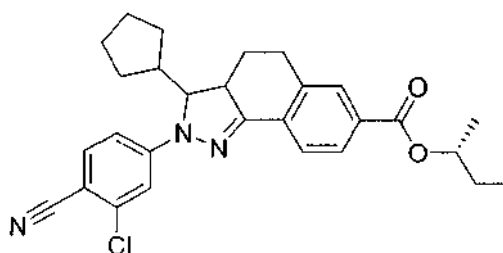
Приклад 121



Циклогексилметил 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбоксилат

Заголовну сполуку було отримано з 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонової кислоти (Приклад 15) та циклогексилметанолу способом Е (жовтий твердий продукт, 165мг, 0,320ммоль, 67% виходу). Заголовна сполука головним чином представляла (\pm)-(3SR,3aRS)-циклогексилметил 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбоксилат. EP-MCBP m/z розраховано для $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{ClN}_3\text{O}_2$ (M+H) 516,2412, знайдено 516,2403.

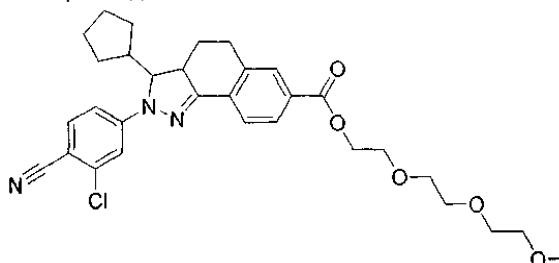
Приклад 122



((R)-втор-бутил) 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбоксилат

Заголовну сполуку було отримано з 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонової кислоти (Приклад 15) та (R)-бутан-2-олу способом Е (жовтий твердий продукт, 155мг, 0,326ммоль, 68% виходу). Заголовна сполука головним чином представляла (\pm)-(3SR,3aRS)-((R)-втор-бутил) 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбоксилат. EP-MCBP m/z розраховано для $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{ClN}_3\text{O}_2$ (M+H) 476,2099, знайдено 476,2100.

Приклад 123

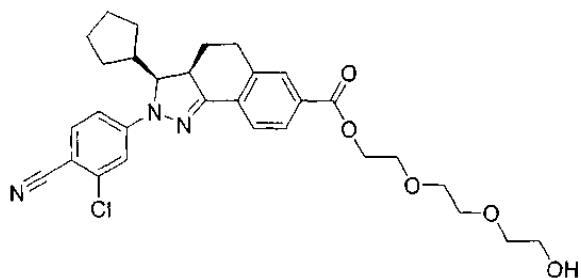


2-(2-(2-метоксіетокси)етокси)етил 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбоксилат

Заголовну сполуку було отримано з 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонової кислоти (Приклад

15) та 2-(2-(2-метоксіетокси)етокси)етанолу способом Е (жовтий твердий продукт, 199мг, 0,352ммоль, 74% виходу). Заголовна сполука головним чином представляла (±)-(3SR,3aRS)-2-(2-(2-метоксіетокси)етокси)етил 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбоксилат. ЕР-MCBP m/z розраховано для $C_{31}H_{36}ClN_3NaO_5$ (M+Na) 588,2241, знайдено 588,2245.

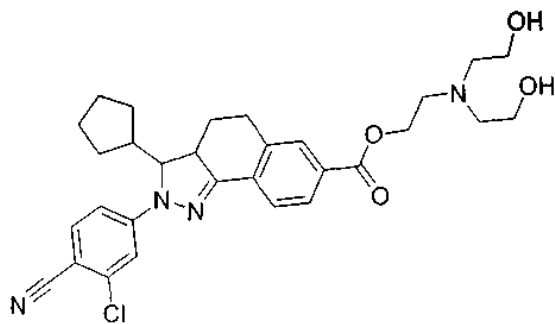
Приклад 124



2-(2-(2-гідроксіетокси)етокси)етил 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбоксилат

Заголовну сполуку було отримано з 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбонової кислоти (Приклад 15) та триетиленгліколю способом Е (жовтий твердий продукт, 125мг, 0,226ммоль, 47% виходу). Заголовна сполука головним чином представляла (±)-(3SR,3aRS)-2-(2-(2-гідроксіетокси)етокси)етил 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбоксилат. ЕР-MCBP m/z розраховано для $C_{30}H_{34}ClN_3NaO_5$ (M+Na) 574,2085, знайдено 574,2047.

Приклад 125

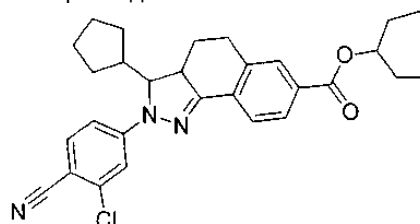


2-(біс(2-гідроксіетил)аміно)етил 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбоксилат

Заголовну сполуку було отримано з 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбонової кислоти (Приклад 15) та триетаноламіну способом Е. Заголовна сполука головним чином представляла (+)-(38K,3aRS)-2-(біс(2-гідроксіетил)аміно)етил 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбоксилат. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ млн. $^{-1}$ 1,17-1,66 (m, 7H), 1,70-1,82 (m, 1H), 1,88-2,02 (m, 1H), 2,06-2,18 (m, 1H), 2,23-2,45 (m, 1H), 2,79-2,85 (m, 4H), 2,86-2,97 (m, 1H), 3,03 (t, J=5,50Гц, 2H), 3,07-3,17 (m, 1H), 3,48 (ddd, J=13,90, 9,47, 4,83Гц, 1H), 3,63-3,70 (m, 4H), 4,48 (t, J=5,50Гц, 2H), 4,63 (dd, J=9,40, 5,37Гц,

1H), 7,01 (dd, J=8,86, 2,15Гц, 1H), 7,29 (d, J=2,15Гц, 1H), 7,45 (d, J=8,86Гц, 1H), 7,82-7,99 (m, 2H), 8,15 (d, J=8,59Гц, 1H). ЕР-MC m/z 551 (M+H).

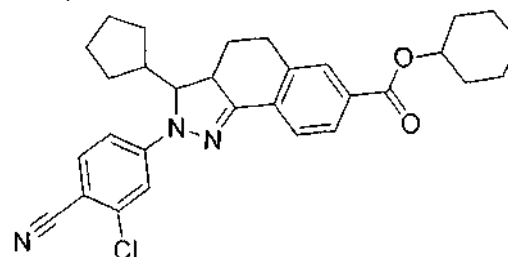
Приклад 126



Пентан-3-іл 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбоксилат

Заголовну сполуку було отримано з 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбонової кислоти (Приклад 15) та пентан-3-олу способом Е. Заголовна сполука головним чином представляла (±)-(3SR,3aRS)-пентан-3-іл 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбоксилат. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ млн. $^{-1}$ 0,97 (t, J=7,38Гц, 6H), 1,18-1,63 (m, 7H), 1,64-1,81 (m, 4H), 1,96 (ddd, J=26,11, 12,96, 4,16Гц, 1H), 2,06-2,18 (m, 1H), 2,23-2,40 (m, 1H), 2,83-3,01 (m, 1H), 3,07-3,18 (m, 1H), 3,49 (ddd, J=13,76, 9,33, 4,83Гц, 1H), 4,64 (dd, J=9,67, 5,37Гц, 1H), 5,04 (dt, J=12,35, 6,18Гц, 1H), 7,03 (dd, J=8,86, 2,15Гц, 1H), 7,30 (d, J=2,15Гц, 1H), 7,46 (d, J=8,86Гц, 2H), 7,84-7,99 (m, 2H), 8,15 (d, J=8,06Гц, 1H).

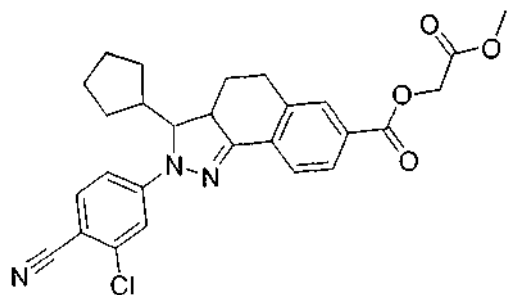
Приклад 127



Циклогексил 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбоксилат

Заголовну сполуку було отримано з 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбонової кислоти (Приклад 15) та циклогексанолу способом Е. Заголовна сполука головним чином представляла (±)-(3SR,3aRS)-циклогексил 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3a,4,5-тетрагідро-2H-бензо[g]індазол-7-карбоксилат. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ млн. $^{-1}$ 1,19-1,68 (m, 13H), 1,70-1,86 (m, 3H), 1,87-2,03 (m, 3H), 2,06-2,20 (m, 1H), 2,23-2,39 (m, 1H), 2,85-2,98 (m, 1H), 3,13 (ddd, J=16,18, 3,36, 3,02Гц, 1H), 3,49 (ddd, J=13,76, 9,33, 4,83Гц, 1H), 4,63 (dd, J=9,53, 5,50Гц, 1H), 5,04 (ddd, J=12,82, 8,93, 3,76Гц, 1H), 7,02 (dd, J=8,86, 1,88Гц, 1H), 7,30 (d, J=2,15Гц, 1H), 7,46 (d, J=8,86Гц, 1H), 7,87-7,97 (m, 2H), 8,14 (d, J=8,32Гц, 1H).

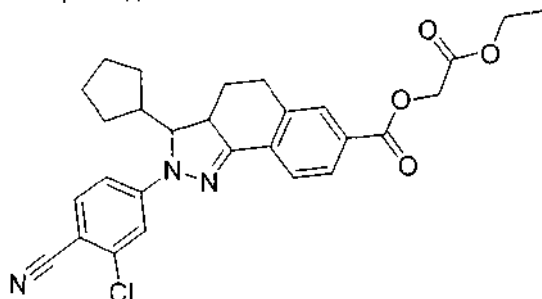
Приклад 128



2-метокси-2-оксоетил 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[г]індазол-7-карбоксилат

Заголовну сполуку було отримано з 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[г]індазол-7-карбонової кислоти (Приклад 15) та метилгліколяту способом Е. Заголовна сполука головним чином представляла (±)-(3SR,3aRS)-2-метокси-2-оксоетил 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[г]індазол-7-карбоксилат. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ млн. $^{-1}$ 1,20-1,69 (m, 7H), 1,72-1,84 (m, 1H), 1,89-2,03 (m, 1H), 2,06-2,20 (m, 1H), 2,26-2,36 (m, 1H), 2,86-2,99 (m, 1H), 3,07-3,18 (m, 1H), 3,49 (ddd, $J=13,70$, 9,40, 4,83Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 4,65 (dd, $J=9,53$, 5,50Гц, 1H), 4,89 (s, 2H) 7,03 (dd, $J=8,73$, 2,01Гц, 1H), 7,31 (d, $J=1,88$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J=8,86$ Гц, 1H), 7,95-8,01 (m, 2H), 8,17 (d, $J=8,86$ Гц, 1H). ЕР-МС m/z 492 (M+H).

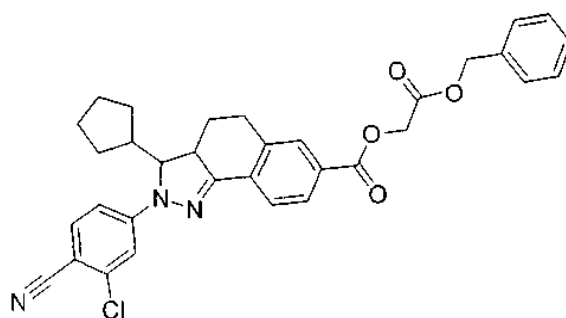
Приклад 129



2-етокси-2-оксоетил 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[г]індазол-7-карбоксилат

Заголовну сполуку було отримано з 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[г]індазол-7-карбонової кислоти (Приклад 15) та етилгліколяту способом Е. Заголовна сполука головним чином представляла (±)-(3SR,3aRS)-2-етокси-2-оксоетил 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[г]індазол-7-карбоксилат. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ млн. $^{-1}$ 1,32 (t, $J=7,12$ Гц, 4H), 1,40-1,67 (m, 6H), 1,72-1,83 (m, 1H), 1,96 (ddd, $J=26,25$, 13,09, 4,16Гц, 1H), 2,06-2,20 (m, 1H), 2,25-2,36 (m, 1H), 2,84-2,99 (m, 1H), 3,12 (ddd, $J=16,18$, 3,36, 3,02Гц, 1H), 3,49 (ddd, $J=13,76$, 9,33, 4,83Гц, 1H), 4,28 (q, $J=7,25$ Гц, 2H), 4,64 (dd, $J=9,67$, 5,37Гц, 1H), 4,87 (s, 2H), 7,03 (dd, $J=8,73$, 2,01Гц, 1H), 7,31 (d, $J=2,15$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J=8,59$ Гц, 1H), 7,93-8,02 (m, 2H), 3,17 (d, $J=8,86$ Гц, 1H). ЕР-МС m/z 506 (M+H).

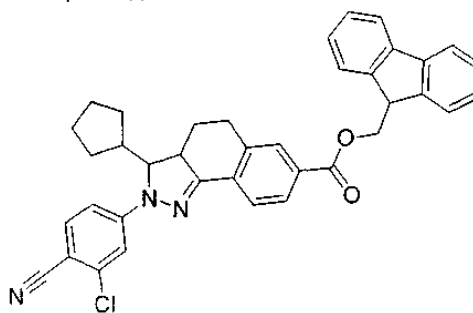
Приклад 130



2-(бензилокси)-2-оксоетил 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[г]індазол-7-карбоксилат

Заголовну сполуку було отримано з 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[г]індазол-7-карбонової кислоти (Приклад 15) та бензилгліколяту способом Е. Заголовна сполука головним чином представляла (±)-(3SR,3aRS)-2-(бензилокси)-2-оксоетил 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[г]індазол-7-карбоксилат. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ млн. $^{-1}$ 1,20-1,68 (m, 7H), 1,72-1,84 (m, 1H), 1,96 (ddd, $J=26,18$, 12,89, 4,16Гц, 1H), 2,06-2,20 (m, 1H), 2,25-2,35 (m, 1H), 2,84-2,98 (m, 1H), 3,12 (ddd, $J=15,91$, 3,36, 3,02Гц, 1H), 3,49 (ddd, $J=13,83$, 9,40, 4,70Гц, 1H), 4,65 (dd, $J=9,40$, 5,37Гц, 1H), 4,92 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 7,03 (dd, $J=8,73$, 2,01Гц, 1H), 7,31 (d, $J=2,15$ Гц, 1H), 7,33-7,42 (m, 5H), 7,46 (d, $J=8,86$ Гц, 1H), 7,93-8,03 (m, 2H), 8,17 (d, $J=8,59$ Гц, 1H).

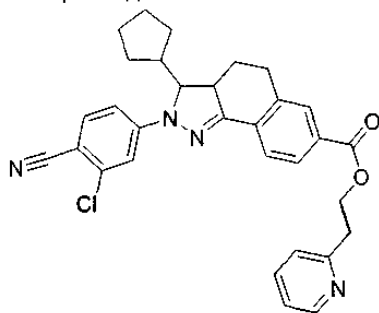
Приклад 131



(9Н-флуорен-9-іл)метил 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[г]індазол-7-карбоксилат

Заголовну сполуку було отримано з 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[г]індазол-7-карбонової кислоти (Приклад 15) та 9-флуоренілметанолу способом Е. Заголовна сполука головним чином представляла (±)-(3SR,3aRS)-(9H-флуорен-9-іл)метил 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[г]індазол-7-карбоксилат. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ млн. $^{-1}$ 1,19-1,67 (m, 7H), 1,72-1,85 (m, 1H), 1,99 (ddd, $J=26,11$, 12,96, 4,16Гц, 1H), 2,07-2,22 (m, 1H), 2,25-2,38 (m, 1H), 2,85-3,03 (m, 1H), 3,06-3,21 (m, 1H), 3,50 (ddd, $J=13,83$, 9,26, 4,83Гц, 1H), 4,41 (t, $J=7,12$ Гц, 1H), 4,60-4,70 (m, 3H), 7,03 (dd, $J=8,73$, 2,01Гц, 1H), 7,29-7,38 (m, 3H), 7,40-7,51 (m, 3H), 7,66 (d, $J=7,52$ Гц, 2H), 7,82 (d, $J=7,52$ Гц, 2H), 7,91-8,00 (m, 2H), 8,20 (d, $J=8,06$ Гц, 1H).

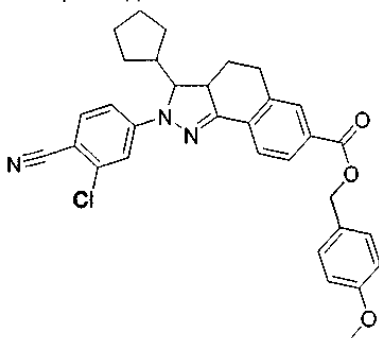
Приклад 132



2-(піридин-2-іл)етил 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбоксилат

Заголовну сполуку було отримано способом Е з 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонової кислоти (Приклад 15) та 2-(2-піридил)етанолу. Жовтий твердий продукт, 194мг. Заголовна сполука головним чином представляла (±)-(3SR,3aRS)-2-(піридин-2-іл)етил 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбоксилат. ЕР-МС m/z 525 (M+H).

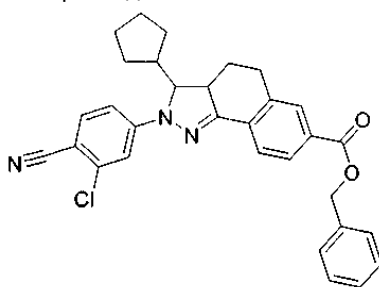
Приклад 133



4-метоксибензил 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбоксилат

Заголовну сполуку було отримано способом Е з 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонової кислоти (Приклад 15) та *p*-метоксибензилового спирту. Жовтий твердий продукт, 194мг. Заголовна сполука головним чином представляла (±)-(3SR,3aRS)-4-метоксибензил 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбоксилат. ЕР-МС m/z 540 (M+H).

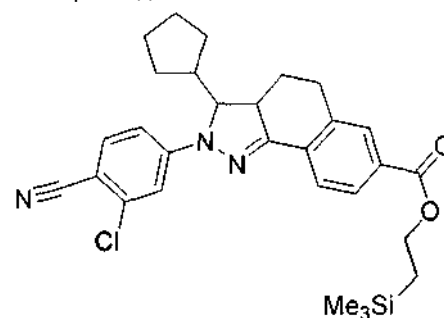
Приклад 134



Бензил 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбоксилат

Заголовну сполуку було отримано способом Е з 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонової кислоти (Приклад 15) та бензилового спирту. Жовтий твердий продукт, 193мг. Заголовна сполука головним чином представляла (±)-(3SR,3aRS)-бензил 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбоксилат. ЕР-МС m/z 510 (M+H).

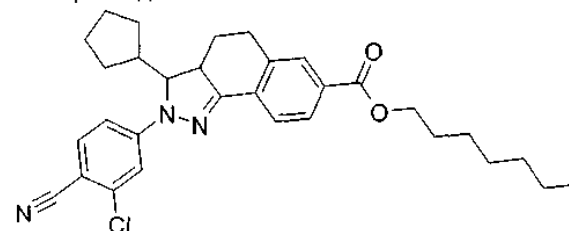
Приклад 135



2-(триметилсиліл)етил 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбоксилат

Заголовну сполуку було отримано способом Е з 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонової кислоти (Приклад 15) та 2-(триметилсиліл)етанолу. Жовтий твердий продукт, 192мг. Заголовна сполука головним чином представляла (+)-(3SR,3aRS)-2-(триметилсиліл)етил 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбоксилат. ЕР-МС m/z 520 (M+H).

Приклад 136

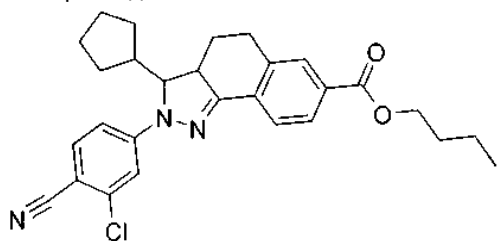


Гептил 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбоксилат

Заголовну сполуку було отримано з 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонової кислоти (Приклад 15) та 1-гептанолу способом Е. Заголовна сполука головним чином представляла (±)-(3SR,3aRS)-гептил 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбоксилат. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ мн. $^{-1}$ 0,86 (t, $J=6,98\text{Гц}$, 3H), 1,11-1,56(m, 15H), 1,67-1,75 (m, 3H), 1,83 (ddd, $J=25,98, 12,82, 3,89\text{Гц}$, 1H), 2,01-2,12 (m, 1H), 2,20-2,27 (m, 1H), 2,85-2,96 (m, 1H), 3,07-3,15 (m, 1H), 3,62 (ddd, $J=13,76, 9,33, 4,56\text{Гц}$, 1H), 4,28 (t, $J=6,58\text{Гц}$, 2H), 4,97 (dd, $J=9,40, 5,64\text{Гц}$, 1H), 7,21 (dd, $J=8,86, 2,15\text{Гц}$, 1H), 7,42 (d, $J=2,15\text{Гц}$, 1H), 7,69 (d, $J=8,86\text{Гц}$, 1H), 7,83 (dd, $J=8,19, 1,48\text{Гц}$,

1H), 7,87 (s, 1H), 8,12 (d, J=8,32Гц, 1H); EP-МС m/z 518 (M+H).

Приклад 137



Бутил 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбоксилат

Заголовну сполуку було отримано з 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбонової кислоти (Приклад 15) та н-бутанолу способом Е. Заголовна сполука головним чином представляла (±)-(3SR,3aRS)-бутил 2-(3-хлор-4-ціанофеніл)-3-циклопентил-3,3а,4,5-тетрагідро-2Н-бензо[*g*]індазол-7-карбоксилат. ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-*d*₆) δ млн.⁻¹ 0,94 (t, J=7,38Гц, 3H), 1,12-1,55 (m, 9H), 1,66-1,75 (m, 3H), 1,83 (ddd, J=25,91, 13,02, 4,03Гц, 1H), 2,01-2,11 (m, 1H), 2,20-2,27 (m, 1H), 2,85-2,96 (m, 1H), 3,07-3,15 (m, 1H), 3,61 (ddd, J=13,63, 9,33, 4,70Гц, 1H), 4,29 (t, J=6,44Гц, 2H), 4,97 (dd, J=9,53, 5,77Гц, 1H), 7,21 (dd, J=8,86, 1,88Гц, 1H), 7,42 (d, J=2,15Гц, 1H), 7,69 (d, J=8,86Гц, 1H), 7,83 (dd, J=8,32, 1,34Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,12 (d, J=8,32Гц, 1H); EP-МС m/z 476 (M+H).

О. Біологічні дослідження

1. In vitro Дослідження

Спосіб 1: Дослідження на основі клітин регульованого елементом реакції на Gal4 репортеру люциферази

Дослідження in vitro можна застосовувати для оцінки антагонізму мінералокортикоїдного рецептору (MR) тест-сполукою. Як описано більш конкретно нижче, це дослідження вимірює значення ІК₅₀ тест-сполуки стосовно мінералокортикоїдного рецептору (тобто, концентрацію тест-сполуки, потрібну для блокування збудженої агоністом активації мінералокортикоїдного рецептору на 50%, відносно активації у відсутності антагоністу. Клітини печінки людини (Huh7) трансфектували репортерним геном люциферази під контролем елементу реакції на Gal4, разом з плазмідом з вмістом злиття ДНК-зв'язувального домену Gal4 (DBD) доменів зв'язування лігандів стероїдного рецептору (мінералокортикоїдного рецептору) (LBD) та β-галактозидазної контрольної плазмиди. Агоніст рецептору може приєднуватися до рецептору LBD та активувати його, що активує експресію елементу реакції на Gal4 з вмістом репортерного гена люциферази. А нтагоністи можуть конкурувати стосовно зв'язування з рецептором LBD та зменшення транскрипційної активності репортерного гена. Вимір активності люциферази дозволяє кількісне визначення транскрипції репортеру у присутності агоністів або агоністів та антагоністів у комбінації. Активність β-галактозидази, на яку не

впливає ліганд, застосовують для нормалізації ефективності трансфекції у популяції клітин.

НіІ7-клітини розміщали у RPMI1640+ 10% сироватки зародка теляти (Invitrogen Corporation, San Diego, CA), при 10000 клітин на лунку у 96-лункових чашках для культур тканин протягом приблизно 24 годин. Клітини тоді трансфектували, застосовуючи 6 реагентів трансфекції FuGENE™ згідно з інструкціями виробника (Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN). Приблизно через 20 годин після трансфекції, середовища видаляли. Клітини промивали PBS та обробляли (n=6/групу) агоністом для кожного рецептору (усі хімікати від Sigma, St. Louis, MO), та сполуками. Концентрації агоністів репрезентують 70-80% повної активації кожного рецептору.

Сполуки розчиняли у ДМСО при 10мМ та розбавляли до кінцевої концентрації у середовищі без фенолу червоного, що містило десорбовану 10% активованого вугілля та декстраном сироватку (Life Technologies, Gaithersburg, MD). Після інкубації протягом ночі (18-20 годин) зі сполуками, середовище видаляли та заміщали 100мкл на лунку PBS та 100мкл лізисного буферу Steady-Glo™ з люциферазним субстратом (Promega Corporation, Madison, WI). Через 30 хвилин інкубації до повністю лізованих клітин 100мкл лізату переносили у чорний планшет для дослідження Dynatech Microfluor (Dynex Corporation, Chantilly, VA) для виміру активності люциферази. Планшет закривали самоадгезійною плівкою TopSeal, пристосовували до темряви протягом 5 хвилин, тоді рахували у TopCount планшетному зчитувачі (Packard Instrument Company, Meriden, CT) у режимі підрахунку одиничних фотонів. Залишковий лізат застосовували для визначення β-галактозидазної активності. У прозорий 96-лунковий планшет для дослідження додавали 100 мкл лізату клітин до 100 мкл β-галактозидазного буферу для дослідження на лунку. Буфер для дослідження, що складається з 60мМ Na₂HPO₄, 40мМ NaH₂PO₄, 10мМ KCl, 1мМ MgSO₄, 50мМ β-меркаптоетанолу, та 2,5мг/мл ONPG, останні два реагенти додавали безпосередньо перед дослідженням (усі хімікати від Sigma). Реакції дозволяли йти до розвитку чіткого жовтого кольору. Реакції зупиняли додаванням 100мкл на лунку 1М Na₂CO₃ та планшети зчитували при 420нМ у Victor-2 (Perkin Elmer Life Sciences, Boston, MA). Значення (відносна активність люциферази) для кожного зразку виражали, як співвідношення активності люциферази до ОГ₄₂₀-вимірної β-галактозидазної активності у довільних одиницях для кожної лунки. Підгонку кривих робили, застосовуючи 4-параметричну логістичну модель

$y = (a-d)/(1+(x/c)^b) + d$ із нижчими (a) та вищими (d) плато, що репрезентують значення активності для контролю середовищем та контролю агоністом відповідно. "b" - нахил, "c" - ІК₅₀ або ЕК₅₀. "x" - концентрація сполуки та "y" - активність при цій концентрації.

Сполуки, що тестували у вищеописаному дослідженні, дали нижченаведені значення ІК₅₀.

Приклад #	MR IK ₅₀ (мкМ)
1	1,07
2	0,223
3	0,0407
4	3,5
5	3,7
6	0,081
7	0,0172
8	2,74
9	0,17
10	0,553
11	0,205
12	>10,0
13	0,535
14	0,929
15	0,0212
16	0,0085
17	0,958
18	0,089
19	0,0376
20	2,88
21	0,004
22	0,004
23	>0,500
24	0,008
25	0,007
26	0,013
27	0,305
28	0,15
29	>1,00
30	0,446
31	0,488
33	>0,500
34	0,72
35	0,021
36	0,127
37	>1,00
38	>1,00
39	0,022
40	0,006

41	>1,00
42	0,015
43	0,021
44	0,016
45	>1,00
46	0,069
47	0,018
48	>1,00
49	0,103
50	0,205
51	0,007
52	4,98
53	0,307
54	0,973
55	0,849
56	0,302
57	3,51
58	3,18
59	>1,00
60	>1,00
61	0,039
62	0,026
63	>1,00
64	0,065
65	0,038
66	3,35
67	0,146
68	0,052
69	0,13
70	0,906
71	0,205
72	8,1
73	0,167
74	0,588
75	0,711
76	>1,00
77	0,013
78	0,07
79	6,92
80	0,049

81	0,035
82	>1,00
83	0,077
84	0,113
85	>1,00
86	0,086
87	0,036
88	>1,00
89	0,705
90	1,1
91	0,005
92	>1,00
94	0,025
95	0,002
96	0,012
97	0,012
98	0,013
99	0,014
100	0,021

101	0,023
102	0,035
103	0,113
104	0,122
105	0,141
106	0,312
107	0,523
108	>1,00
109	>1,00
110	>1,00
111	0,057
112	1,55
113	0,995
114	0,001
115	0,003
117	0,003
118	0,019

2. in vivo дослідження

Спосіб 2: Дослідження ободової експресії ENaCрамма

Дію тест-сполуки можна також оцінювати стосовно потенційного терапевтичного застосування функціональним дослідженням, у котрому тест-сполука блокує in vivo експресію сурогатного білкового маркера для активації мінералокортикоїдного рецептору. У цьому дослідженні вимірюють збуджену альдостероном експресію ободової ENaCрамма. Самців щурів Sprague-Dawley (225-250g) (Harlan Sprague-Dawley Industries, Indianapolis, IN) застосовували у цьому дослідженні. Усі тварини були розміщені у кімнаті із зовнішньою температурою $22 \pm 1^\circ\text{C}$ при 12-годинному циклі світло/темрява. Тваринам дозволяли один тиждень акліматизуватися та вони мали вільний доступ до корму для гризунів Teklad 22/5 (Harlan Teklad, Madison, WI) та води до початку дослідження.

Щурів спочатку анестезували 5% Ізофлураном (AErrane; Baxter, Inc., Deerfield, IL) у 100% O_2 (USP Medical Grade, Airgas-Mid America, Bowling Green, KY), застосовуючи анестезію VMS (Matrix Medical, Inc., Orchard Park, NY) Після анестезування, 1-2% Ізофлураном застосовували для підтримання анестезії. Операційний бік голили, чистили Dial 4% CHG хірургічною щіткою (Dial Corp., Phoenix, AZ), та обприскували місцевим антисептичним/бактерицидним спреєм Betadine Aerosol (Perdue Frederick Co., Stamford, CT). та білатеральну адренектомію (ADX) робили зі спини. М'язовий шар закривали 4-0 вікрилом та поранення шкіри покривали хірургічними скобами. Аналгетик, маркаїн (0,25%) (Abbot Laboratories, Chicago, IL)

уводили (0,1мл, підшкірно) збоку надрізу. Післяопераційний догляд охоплював контроль тварин, котрі були на термогенній підлозі при відновленні від анестезії до положення на груді. Тварин перевіряли раз на добу стосовно дистресу та інфекції. ADX-щурам давали 0,9% NaCl у воді для компенсації нестачі натрію, спричиненої ADX.

Через 3 доби відновлення від хірургії та дали голодування протягом ночі, щурів випадково розділяли на 5 груп ($n=5-9$), охоплюючи три групи лікування, одну контрольну групу та одну групу середовища. Середовищну та контрольну групи дозували розчином середовища (10% EtOH, 70% ПЕГ 400, 20% PBS); щурів у групах лікування дозували перорально тест-сполуками при 1мг/кг у розчині середовища. Альдостерон (5мг/кг, Sigma, St. Louis, MO) давали усім групам лікування та контрольній групі 30 хвилин після дози. Кров та дистальну ободову кишку збирали через 2 години після дози. Щурів вбивали CO_2 та тварин знекровлювали, застосовуючи голку 18 розміру, вставлену у серце. Дистальну ободову кишку екстрагували та негайно поміщали у рідкий азот для пізнішого визначення рівня ENaC γ . Кров центрифугували протягом 15 хвилин при 3000об./хвил., 4°C та сироватку збирали та заморожували при -80°C до наступного аналізу.

Заморожену дистальну ободову кишку розмелювали до порошку, лізували у буфері Qiagen RLT з хлороформом, та водний шар комбінували 70% етанолом та очищали Qiagen 96-лунковою системою RNeasy (Qiagen Inc, Valencia, CA). 5мкл реакційних сумішей були отриманими приладами Bioimaek 2000 та Fx, та Q-RT-PCR робили, застосовуючи одно-етапні реагенти Qiagen. Термоцик-

лування та збір даних робили на ABI 7900 (Applied Biosистеми, Foster City, CA). Порівняльний спосіб розрахунку СТ (пороговий цикл) застосовували для визначення відносної експресії цільових генів мінералокортикоїдного рецептору; циклофілін застосовували для нормалізації експресії.

Спосіб 3: Дослідження кров'яного тиску щурів Dahl

Дію тест-сполуки на системний тиск крові можна оцінювати *in vivo*, застосовуючи тваринну модель гіпертензії. Самців чутливих до солі щурів Dahl (225-250г) (Harlan Sprague-Dawley Industries, Indianapolis, IN) застосовували у цьому дослідженні. Усі тварини були розміщені у кімнаті із зовнішньою температурою $22 \pm 1^\circ\text{C}$ при 12-годинному циклі світло/темрява. Тваринам дозволяли один тиждень акліматизуватися та вони мали вільний доступ до корму для гризунів Teklad 22/5 (Harlan Teklad, Madison, WI) та води до початку дослідження.

Усі тварини були опоряджені радіотелеметричними пристроями (Data Sciences Inc., St. Paul, MN) для свідомих необмежених вимірів SBP. Тварини спочатку анестезували 5% Ізофлураном (AErrane; Baxter, Inc., Deerfield, IL) у 100% O_2 (USP Medical Grade, Airgas-Mid America, Bowling Green, KY), застосовуючи анестезію VMS (Matrix Medical, Inc., Orchard Park, NY) Після анестезування, 1-2% Ізофлураном застосовували для підтримання анестезії. Операційний бік голили, чистили Dial 4% CHG хірургічною щіткою (Dial Corp., Phoenix, AZ), та обприскували місцевим антисептичним/бактерицидним спреєм (Perdue Frederick Co., Stamford, CT). 5-см розріз робили через шкіру та шар м'язів брюшинної стінки, відкриваючи брюшинну порожнину. Органи обережно пересували ретракторами тканини для відкриття брюшної аорти та мезентерію. 1,5-см сегмент між нирковими артеріями та розгалуженням здухвинних артерій відкривали та фіксували, застосовуючи шовковий шов 4-0 поруч з аортою у поперековому м'язі. Мікросудинні скоби поміщали на обох кінцях чистої аорти для зупинки надлишкового потоку крові, та аорту канюлювали, застосовуючи 21-розміру криву голку для вставки радіотелеметричного катетеру зонду потоку. Катетер закріплювали на поперековому м'язі, застосовуючи 4-0 шовкові фіксатори, мікросудинні скоби та ретрактор видаляли, та органи повертали на місце. Телеметричний елемент поміщали зверху нижнього кишечника та 1мл нагрітого фізіологічного розчину вводили у порожнину тіла., застосовуючи переривчастий шов вікрилом 4-0, передавач вшивали у шар м'язів, брюшинну стінку закривали, та шар шкіри закривали, застосовуючи 4-0 етилоновий переривчастий шов. Аналгетик, маркаїн (0,25%) (Abbot Laboratories, Chicago, IL) вводили (0,1мл, підшкірно) біля розрі-

зу. Післяопераційний догляд охоплював лікування 0,1мг/кг, підшкірно буфенорфіном (Rickett & Colman Pharmaceuticals Inc., Richmond, VA) та контроль тварин, котрих поміщали термогенній підлозі при відновленні від анестезії до положення на груді. Тварин перевіряли раз на добу стосовно дистресу та інфекції.

Через 5-7 діб відновлення від хірургії, базове SBP вимірювали та усі тварини були тоді випадково розділені на різні групи лікування та сполуки продовжували давати протягом 21 доби. Усі тварини кормили Teklad 92034 для гризунів з 4% NaCl (Harlan Teklad), що підтримували протягом 21 доби. Група середовища отримувала 0,5% метилцелюлози/0,1% Твіну 80. Усі сполуки, дані групам лікування, розчиняли у 0,5% метилцелюлози/0,1% Твіну 80. Для лікованої сполуками групи, тварин дозували сполуками щодоби через зонд. Для лікованих еплереноном груп еплеренон вводили у корм з 4% NaCl при різних концентраціях (Research Diets, Inc., New Brunswick, NJ).

Радіотелеметризоване артеріальне SBP вимірювали за допомогою програми DATAQUEST A.R.T. Version 3,0- Gold (Date Sciences International, St. Paul, MN). Значення репрезентують середнє з усіх точок даних, зібраних від кожної тварини, кожні 15 хвилин протягом інтервалу 10 с протягом 24-годинного періоду (6:00 ранку - 6:00 раку наступної доби). SBP-дані збирали безперервно протягом повного дослідження (доби 1-21).

За 24 години до закінчення дослідження, тварин поміщали у клітку для метаболізм та сечу збирали 24 години. Тварини не голодували протягом 24 годин. Через 21 добу лікування тварини анестезували сумішшю кетаміну (40мг/кг) та ксилазинк (5мг/кг) (інтраперитонеально) та зважували на Mettler PM6000 (Mettler-Toledo, Inc., Hightstown, NJ). Тварин знекровлювали, застосовуючи голку 20-розміру, вставлену у брюшинну аорту. Зразки крові негайно переносили у вакуумні туби для збору (Becton-Dickinson та Co., Franklin Lakes, NJ) та поміщали на вологий лід. Кров центрифугували протягом 15 хвилин при 3000об./хвил., 4°C та плазму збирають та заморожують при -80°C до наступного аналізу. Хімічні складові плазми та сечі (наприклад, альбумін, креатинін та електроліти) аналізували за допомогою автоматизованого діагностичного клінічного хімічного аналізатору Hitachi 912 (Roche Diagnostics Corp., Indianapolis, IN) стандартними способами.

Усі згадані документи уведені як посилання. Терміни "що містить" та "що має" є нероздільними та означають, що можуть бути додаткові елементи окрім перелічених елементів. Хоча цей винахід описано відносно певних втілень, деталі цих втілень не є обмежувальними.