



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **95798** (13) **C2**(51) **МПК****C07D 403/04 (2006.01)****A61K 31/416 (2006.01)****A61P 3/10 (2006.01)****A61P 9/10 (2006.01)**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## ОПИС

### ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54)	ПОХІДНІ	ЦИКЛОГЕКСИЛПІРАЗОЛЛАКТАМУ	ЯК	ІНГІБІТОРИ	11-БЕТА-ГІДРОКСИСТЕРОЇДДЕГІДРОГЕНАЗИ 1
------	---------	---------------------------	----	------------	--

1

2

(21) а200812290

(22) 05.04.2007

(24) 12.09.2011

(86) PCT/US2007/066069, 05.04.2007

(31) 60/745,320

(32) 21.04.2006

(33) US

(46) 12.09.2011, Бюл.№ 17, 2011 р.

(72) ЕЙЧЕР ТОМАС ДАНЬЄЛ, US, АНЦЕВЕНО ПЕТЕР Б'ЯГІО, US, ЛІ ЖЕНЬХУА, US, КРАСУТСКИЙ АЛЕКСЕЙ ПАВЛОВІЧ, US, МЕБРІ ТОМАС ЕДВАРД, US, САІД АШРАФ, US, ШАЙДЕР НЕНСІ ДЖУН, US, СТЕФЕНСОН ГРЕГОРІ АЛАН, US, ТІАНЬ ХУНЦИ, US, УОЛЛІС ОУЕН БРЕНДАН, US, УІННЕРОСКІ ЛЕОНАРД ЛАРРІ, МОЛ., US, Ю ЯНПІНЬ, US

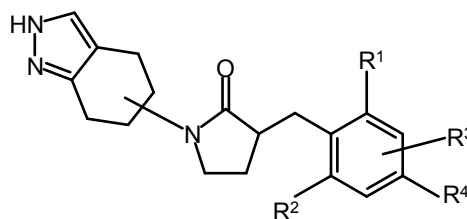
(73) ЕЛІ ЛІЛЛІ ЕНД КОМПАНІ, US

(56) WO 2005108360 A, 17.11.2005.

WO 2005108361 A, 17.11.2005

SCHUSTER, DANIELA ET AL: "The Discovery of New 11.beta.-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 Inhibitors by Common Feature Pharmacophore Modeling and Virtual Screening" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 49(12), 3454-3466 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 2006, XP002455964

(57) 1. Сполука, структура якої представлена формулою:



де:

R<sup>1</sup> - H, -галоген, -O-CH<sub>3</sub> (факультативно заміщений одним-трьома галогенами) або -CH<sub>3</sub> (факультативно заміщений одним-трьома галогенами);R<sup>2</sup> - H, -галоген, -O-CH<sub>3</sub> (факультативно заміщений одним-трьома галогенами) або -CH<sub>3</sub> (факультативно заміщений одним-трьома галогенами);R<sup>3</sup> - H або -галоген;R<sup>4</sup> - -OH, -галоген, -ціаногрупа, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл (факультативно заміщений одним-трьома галогенами), -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксигрупа (факультативно заміщена одним-трьома галогенами), -SCF<sub>3</sub>, -C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, -O-CH<sub>2</sub>-C(O)NH<sub>2</sub>, -(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл, -О-феніл-C(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, -CH<sub>2</sub>-феніл, -NHSO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, -NHSO<sub>2</sub>-феніл(R<sup>21</sup>)(R<sup>21</sup>), -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл-C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>),(13) **C2**(11) **95798**(19) **UA**

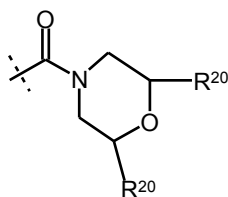


C(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, -C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами), -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, -N(R<sup>8</sup>)(R<sup>8</sup>), -феніл(R<sup>21</sup>)(R<sup>21</sup>), -C(O)-NH-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкіл,



де  $m$  - 1, 2 або 3; де  $n$  - 0, 1 або 2, та де, якщо  $n$  - 0, то  $(CH_2)_n$  - зв'язок;

$R^6$  - H, -галоген, -CN,  $-(C_1-C_4)$ алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами),  $-O-(C_1-C_4)$ -алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами) або



$R^7$  - H, -галоген або  $-(C_1-C_4)$ алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами);

$R^8$  незалежно у кожному випадку є -H,  $-(C_1-C_6)$ алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами),  $-C(O)(C_1-C_6)$ алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами),  $-C(O)-(C_3-C_8)$ циклоалкіл,  $-S(O_2)-(C_3-C_8)$ циклоалкіл або  $-S(O_2)-(C_1-C_3)$ алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами);

$R^9$  - H або -галоген;

кожен з  $R^{10}$  та  $R^{11}$  незалежно один від одного є -H або  $-(C_1-C_4)$ -алкіл, або  $R^{10}$  та  $R^{11}$  спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють піперидиніл, піперазиніл або піролідиніл;

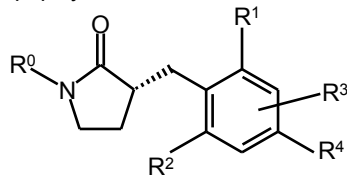
$R^{20}$  незалежно у кожному випадку є -H або  $-(C_1-C_3)$ -алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами);

$R^{21}$  незалежно у кожному випадку є -H, -галоген або  $-(C_1-C_3)$ -алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами);

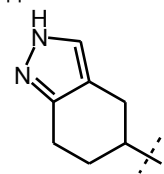
$R^{22}$  незалежно у кожному випадку є -H або  $-(C_1-C_6)$ -алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами); та

$R^{23}$  незалежно у кожному випадку є -H,  $-(C_1-C_4)$ алкіл або  $-C(O)O-(C_1-C_4)$ -алкіл; або стереоізомер такої сполуки, або фармацевтично прийнятна сіль такої сполуки.

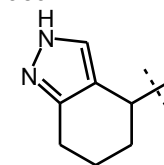
2. Сполука за п. 1, структура якої представлена формулою:



де  $R^0$  є



або

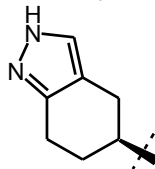


або стереоізомер такої сполуки, або фармацевтично прийнятна сіль такої сполуки.

3. Сполука за п. 1 або п. 2, де  $R^1$  та  $R^2$  - хлор, або стереоізомер такої сполуки, або фармацевтично прийнятна сіль такої сполуки.

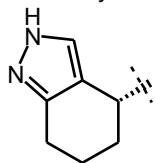
4. Сполука за будь-яким із пп. 1-3, де  $R^3$  - водень, або стереоізомер такої сполуки, або фармацевтично прийнятна сіль такої сполуки.

5. Сполука за будь-яким із пп. 2-4, де  $R^0$  -



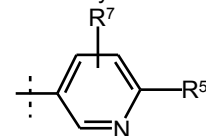
або фармацевтично прийнятна сіль такої сполуки.

6. Сполука за будь-яким із пп. 2-4, де  $R^0$  -



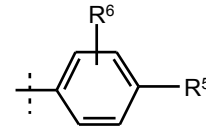
або фармацевтично прийнятна сіль такої сполуки.

7. Сполука за будь-яким із пп. 1-6, де  $R^4$  -



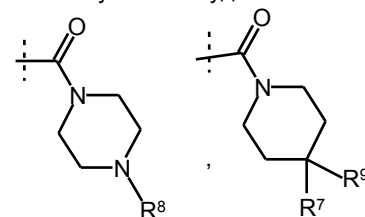
та  $R^7$  - водень, або стереоізомер такої сполуки, або фармацевтично прийнятна сіль такої сполуки.

8. Сполука за будь-яким із пп. 1-6, де  $R^4$  -

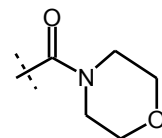


та  $R^6$  - водень, або стереоізомер такої сполуки, або фармацевтично прийнятна сіль такої сполуки.

9. Сполука за будь-яким із пп. 1-8, де  $R^5$  -



або

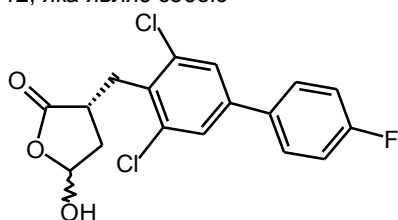


або стереоізомер такої сполуки, або фармацевтично прийнятна сіль такої сполуки.

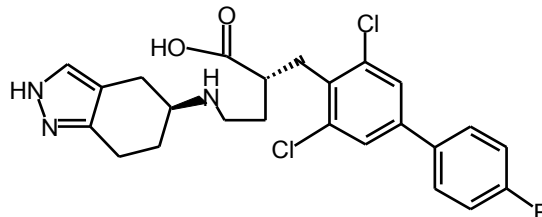
10. Сполука за будь-яким із пп. 1-8, де  $R^5$  - хлор або фтор, або стереоізомер такої сполуки, або фармацевтично прийнятна сіль такої сполуки.

11. Сполука за будь-яким із пп. 1-8, де  $R^5$  - фтор, або стереоізомер такої сполуки, або фармацевтично прийнятна сіль такої сполуки.

12. Сполука за п. 1, яка являє собою (3R)-3-[3,5-дихлор-4'-фтор[1,1'-біфеніл]-4-ілметил]-1-[(5S)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-5-іл]-2-піролідином, або фармацевтично прийнятна сіль такої сполуки.
13. Сполука за п. 1, яка являє собою (3R)-3-[3,5-дихлор-4'-фторбіфеніл-4-ілметил]-1-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-4-іл)піролідин-2-он, або фармацевтично прийнятна сіль такої сполуки.
14. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким із пп. 1-13 або стереоізомер такої сполуки, або фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки та фармацевтично прийнятний носій.
15. Сполука за будь-яким із пп. 1-13 або стереоізомер такої сполуки, або фармацевтично прийнятна сіль такої сполуки для застосування у виготовленні лікарського засобу.
16. Проміжна сполука для отримання сполуки за п. 12, яка являє собою



17. Проміжна сполука для отримання сполуки за п. 12, яка являє собою



18. Кристалічний (3R)-3-[3,5-дихлор-4'-фтор[1,1'-біфеніл]-4-ілметил]-1-[(5S)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-5-іл]-2-піролідином.
19. Кристалічний (3R)-3-[3,5-дихлор-4'-фтор[1,1'-біфеніл]-4-ілметил]-1-[(5S)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-5-іл]-2-піролідином за п. 18 у практично чистій формі.
20. Кристалічний (3R)-3-[3,5-дихлор-4'-фтор[1,1'-біфеніл]-4-ілметил]-1-[(5S)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-5-іл]-2-піролідином за п. 18 або п. 19, який характеризується піками на рентгенодифрактограмі при кутах дифракції  $2\theta$   $6,0\pm 0,1^\circ$ ,  $12,0\pm 0,1^\circ$  та  $18,1\pm 0,1^\circ$ .

Ця заявка претендує на пріоритет попередньої заявки № 60/745,320 на патент США, поданої 21 квітня 2006 р.

Цей винахід стосується сполук, які є інгібіторами 11- $\beta$ -гідроксистероїдегідрогенази типу 1 ("11- $\beta$ -HSD1"), та фармацевтичних композицій, які містять ці сполуки, застосування цих сполук та композицій для лікування людей або тварин та нових проміжних сполук, корисних при виготовленні цих інгібіторів. Згадані сполуки демонструють ефективне та селективне інгібування 11- $\beta$ -HSD1, а також є корисними для лікування розладів, чутливих до модулювання 11- $\beta$ -HSD1, наприклад, діабету, метаболічного синдрому, розладів пізнавальної здібності тощо.

Глюкокортикоїди, які діють на печінку, жирову тканину та м'язи, є важливими регуляторами метаболізму глюкози, ліпідів та білків. Хронічний надлишок глюкокортикоїдів пов'язаний з резистентністю до інсуліну, вісцеральним ожирінням, гіпертензією та дисліпідемією, які також вважаються класичними ознаками метаболічного синдрому. 11- $\beta$ -HSD1 каталізує перетворення неактивного кортизону у активний кортизол та бере участь у розвитку метаболічного синдрому. Інформація, одержана при дослідженнях на гризунах та людях, посвідчує зв'язок 11- $\beta$ -HSD1 з метаболічним синдромом. Ця інформація дозволяє припустити, що лікарські засоби, які специфічно інгібують 11- $\beta$ -HSD1 в організмі хворих на діабет типу 2, мають знижувати рівень глюкози у крові шляхом послаблення глюконеогенезу у печінці, зменшувати помірне ожиріння, покращувати фенотипи атерогенних ліпопротеїнів, знижувати кров'яний тиск та знижу-

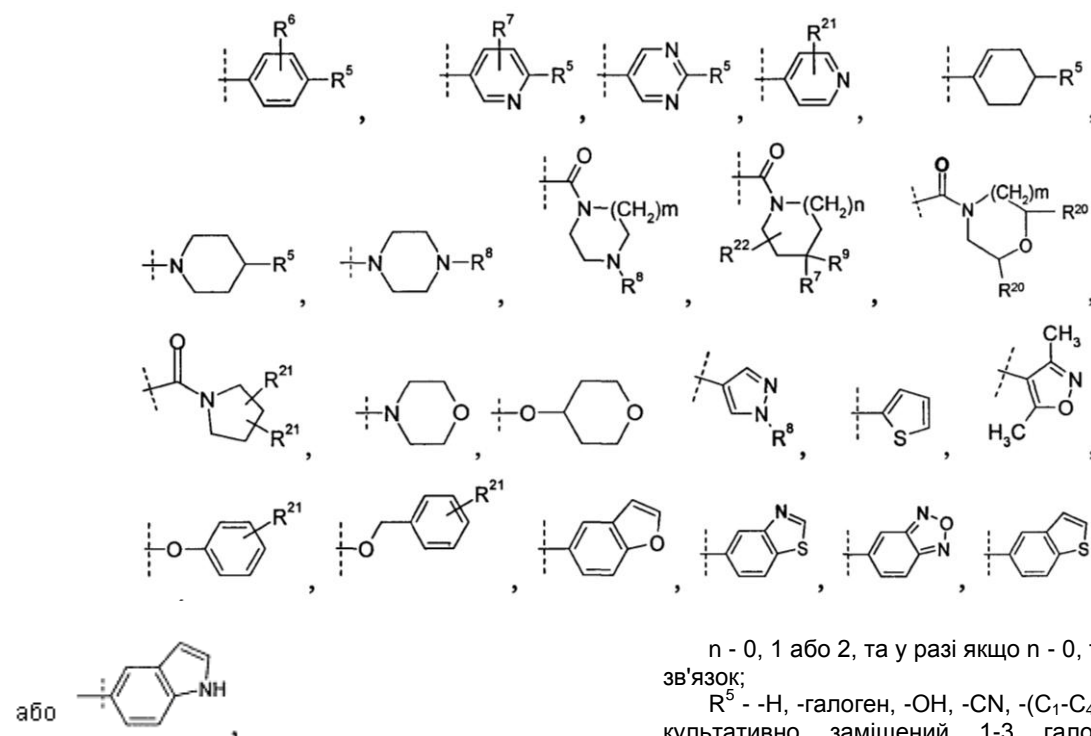
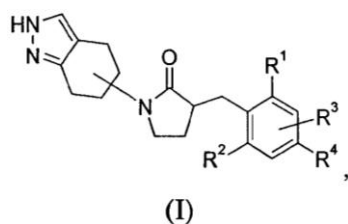
вати резистентність до інсуліну. Вплив інсуліну на м'язи має покращуватися, також може посилюватися секреція інсуліну з бета-клітин острівців. Інформація, одержана при дослідженнях на гризунах та людях, вказує також, що надлишок глюкокортикоїдів погіршує пізнавальну функцію. Результати недавніх досліджень вказують, що інактивація 11- $\beta$ -HSD1 покращує функцію пам'яті як у людей, так і у мишей. Показано, що карбенексолон, який є інгібітором 11- $\beta$ -HSD, покращує пізнавальну функцію у здорових літніх людей та у хворих на діабет типу 2, та що інактивація гена 11- $\beta$ -HSD1 запобігає віковим розладам у мишей. Останнім часом було показано, що селективне інгібування 11- $\beta$ -HSD1 фармацевтичними засобами покращує здатність до запам'ятовування у мишей.

За останні роки з'явилися численні публікації, що сповіщають про засоби, які інгібують 11- $\beta$ -HSD1. Дивись міжнародну заявку WO2004/056744, де описано адамантилацетаміди як інгібітори 11- $\beta$ -HSD; міжнародну заявку WO2005/108360, де описано похідні піролідин-2-ону та піперидин-2-ону як інгібітори 11- $\beta$ -HSD; та міжнародну заявку WO2005/108361, де описано похідні адамантилпіролідин-2-ону як інгібітори 11- $\beta$ -HSD. Незважаючи на численні способи лікування захворювань, пов'язаних із впливом 11- $\beta$ -HSD1, сучасні способи терапії мають окремі вади або групи вад, до яких належать низька або неповна ефективність, неприємні побічні ефекти та протипоказання до застосування для деяких груп пацієнтів. Отже, залишається потреба в удосконаленні лікування із застосуванням альтернативних або удосконале-



них фармацевтичних засобів, які інгібують 11- $\beta$ -HSD1, та лікування захворювань, при яких є корисним інгібуння 11- $\beta$ -HSD1. Цей винахід пропонує такий внесок у рівень техніки, який ґрунтується на віднайденні того, що новий клас сполук має сильну та селективну інгібувальну дію на 11- $\beta$ -HSD1. Цей винахід відрізняється конкретними структурами та їхніми активностями. Існує постійна потреба у нових способах лікування діабету, метаболічного синдрому та розладів пізнавальної здібності, і метою цього винаходу є задоволення цих та інших потреб.

Цей винахід пропонує сполуку, структура якої представлена формулою I:



де пунктирною лінією позначено точку приєднання у положення  $R^4$  у формулі I;  
 $m$  - 1, 2 або 3;

або фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки, де

$R^1$  - H, -галоген, -O-CH<sub>3</sub> (факультативно заміщений одним-трьома галогенами) або -CH<sub>3</sub> (факультативно заміщений одним-трьома галогенами);

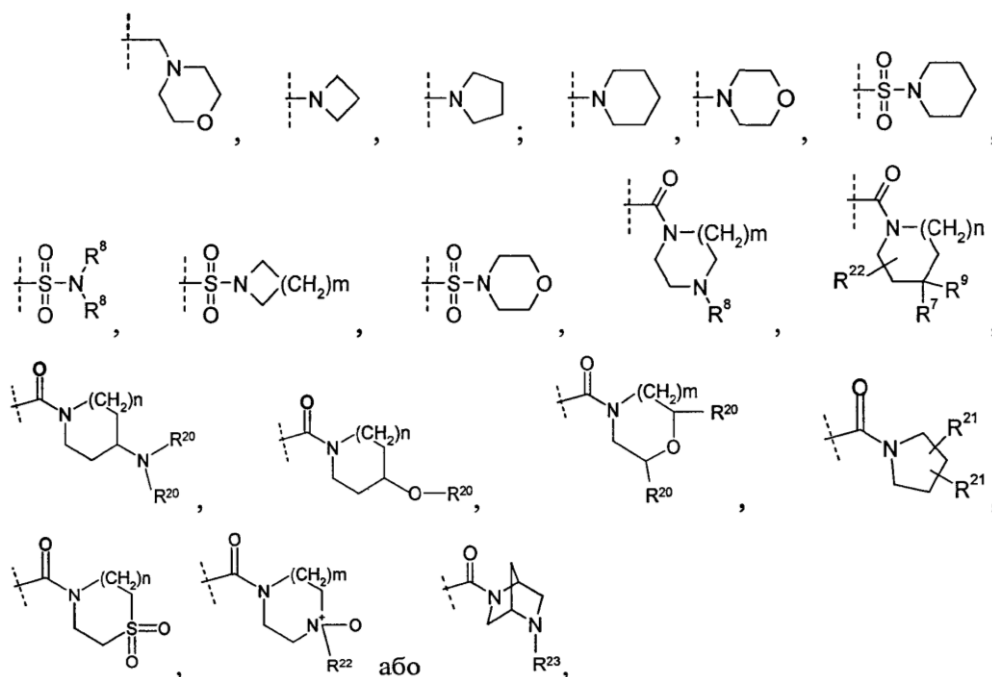
$R^2$  - H, -галоген, -O-CH<sub>3</sub> (факультативно заміщений одним-трьома галогенами) або -CH<sub>3</sub> (факультативно заміщений одним-трьома галогенами);

$R^3$  - H або -галоген;

$R^4$  - -OH, -галоген, -ціаногрупа, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл (факультативно заміщений одним-трьома галогенами), -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкоксигрупа (факультативно заміщена одним-трьома галогенами), -SCF<sub>3</sub>, -C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл, -O-CH<sub>2</sub>-C(O)NH<sub>2</sub>, -(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкіл, -O-феніл-C(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл, -CH<sub>2</sub>-феніл, -NHSO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл, -NHSO<sub>2</sub>-феніл( $R^{21}$ )( $R^{21}$ ), -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл-C(O)N( $R^{10}$ )( $R^{11}$ ), -C(O)N( $R^{10}$ )( $R^{11}$ ),

$n$  - 0, 1 або 2, та у разі якщо  $n$  - 0, то "(CH<sub>2</sub>) $n$ " - зв'язок;

$R^5$  - H, -галоген, -OH, -CN, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами), -C(O)OH, -C(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл, -C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами), -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл, -N( $R^8$ )( $R^8$ ), -феніл( $R^{21}$ )( $R^{21}$ ), -C(O)-NH-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкіл,

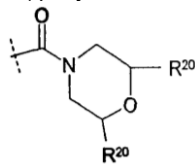


де пунктирною лінією позначено точку приєднання у положення, позначеного R<sup>5</sup>;

де m - 1, 2 або 3;

де n - 0, 1 або 2, та де якщо n - 0, то "(CH<sub>2</sub>)n" - зв'язок;

R<sup>6</sup> - -H, -галоген, -CN, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами), -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами)



або

R<sup>7</sup> - -H, -галоген або -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами);

R<sup>8</sup> незалежно у кожному випадку є -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами), -C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами), -C(O)-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-циклоалкіл, -S(O<sub>2</sub>)-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-циклоалкіл або -S(O<sub>2</sub>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами);

R<sup>9</sup> - -H або -галоген;

кожен з R<sup>10</sup> та R<sup>11</sup> незалежно один від одного є -H або -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл або R<sup>10</sup> та R<sup>11</sup> спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють піперидиніл, піперазиніл або піролідиніл;

R<sup>20</sup> незалежно у кожному випадку є -H або -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами);

R<sup>21</sup> незалежно у кожному випадку є -H, -галоген або -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами);

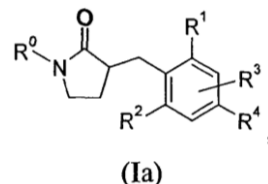
R<sup>22</sup> незалежно у кожному випадку є -H або -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами); та

R<sup>23</sup> незалежно у кожному випадку є -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл або -C(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл.

Цей винахід пропонує сполуки формули I, які є корисними як сильнодіючі та селективні інгібітори 11-β-HSD1. Цей винахід також пропонує фармацевтичну композицію, яка містить сполуку формули I або фармацевтичну сіль цієї сполуки та фармацевтично прийнятні носій, розріджувач або наповнювач. Крім того, цей винахід пропонує спосіб лікування метаболічного синдрому та захворювань, які мають відношення до нього, який включає введення в організм пацієнта, який цього потребує, ефективної кількості сполуки формули I або фармацевтично прийнятної солі такої сполуки.

За одним варіантом здійснення цей винахід пропонує сполуки формули I або фармацевтично прийнятні солі цих сполук, детально описані вище. В той час як всі сполуки за цим винаходом є корисними, певні сполуки становлять особливий інтерес, і їм віддається перевага. Нижче наведені декілька груп сполук, яким віддається перевага.

За іншим варіантом здійснення цей винахід пропонує сполуку, структура якої представлена формулою Ia



(Ia)

або фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки, де



$R^6$  - -H, -галоген, -CN або  $-(C_1-C_4)$ -алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами);

$R^7$  - -H, -галоген або  $-(C_1-C_4)$ -алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами);

$R^8$  незалежно у кожному випадку є -H,  $-(C_1-C_6)$ -алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами),  $-C(O)(C_1-C_6)$ -алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами),  $-C(O)-(C_3-C_6)$ -циклоалкіл або  $-S(O_2)-(C_1-C_3)$ -алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами);

$R^9$  - -H або -галоген;

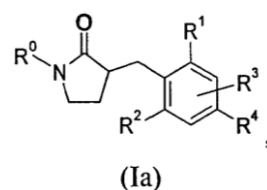
$R^{20}$  незалежно у кожному випадку є -H або  $-(C_1-C_3)$ -алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами);

$R^{21}$  незалежно у кожному випадку є -H, -галоген або  $-(C_1-C_3)$ -алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами);

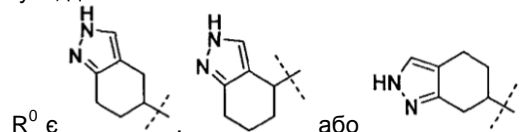
$R^{22}$  незалежно у кожному випадку є -H або  $-(C_1-C_3)$ -алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами); та

$R^{23}$  незалежно у кожному випадку є -H,  $-(C_1-C_3)$ -алкіл або  $-C(O)O-(C_1-C_4)$ -алкіл.

За іншим варіантом здійснення цей винахід пропонує сполуку, структура якої представлена формулою Ia

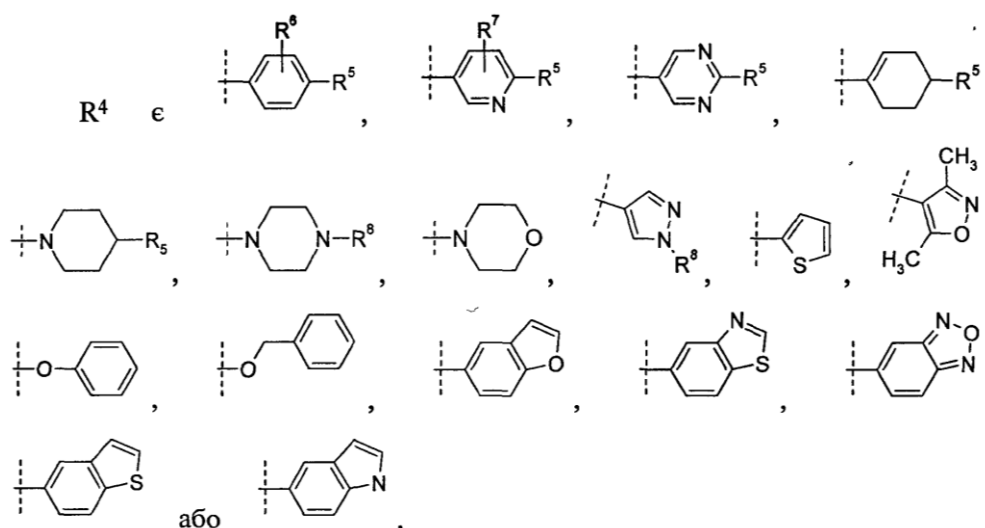


або фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки, де



де пунктирною лінією позначено точку приєднання у положення  $R^0$  у формулі Ia;

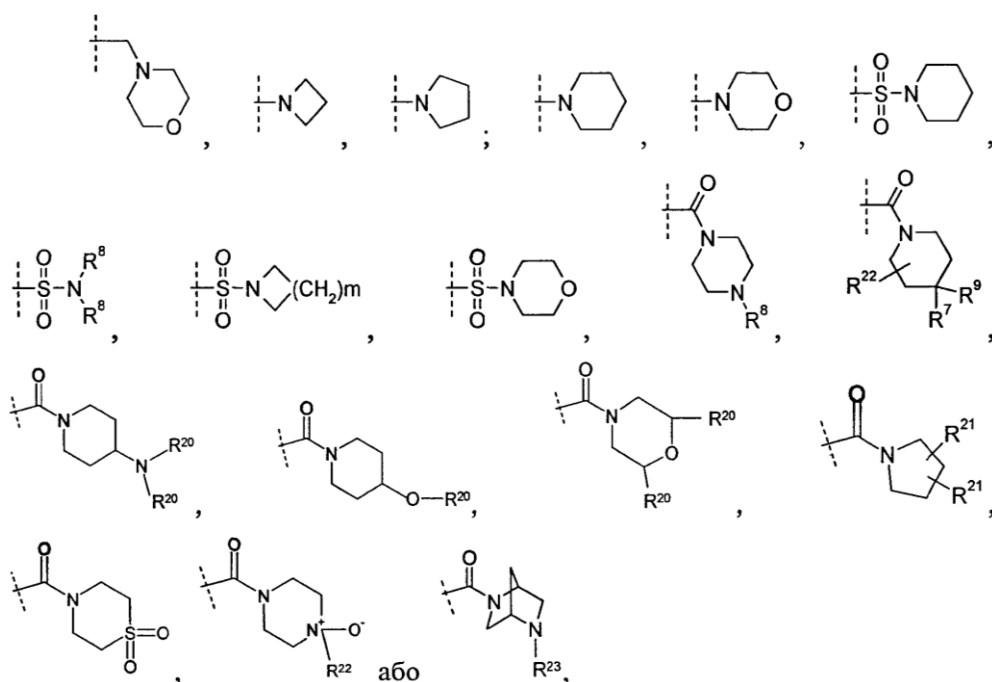
$R^1$  - -хлор, -фтор або -бром;  $R^2$  - -хлор, -фтор або -бром;  $R^3$  - -H або -галоген;



де пунктирною лінією позначено точку приєднання у положення  $R^4$  у формулі Ia;

$R^5$  є -H, -галоген, -OH, -CN,  $-(C_1-C_4)$ -алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами), -

$C(O)OH$ ,  $-C(O)O-(C_1-C_4)$ -алкіл,  $-C(O)-(C_1-C_4)$ -алкіл,  $-O-(C_1-C_4)$ -алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами),  $-SO_2-(C_1-C_4)$ -алкіл,  $-N(R^8)(R^8)$ , -феніл( $R^{21}$ )( $R^{21}$ ),  $-C(O)-NH-(C_3-C_6)$ -циклоалкіл,



де пунктирною лінією позначено точку приєднання у положення, позначеного R<sup>5</sup>;

де  $m = 1, 2$  або  $3$ ;

R<sup>6</sup> - -H, -галоген, -CN або -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами);

R<sup>7</sup> - -H, -галоген або -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами);

R<sup>8</sup> незалежно у кожному випадку є -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами), -C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами), -C(O)-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-циклоалкіл або -S(O<sub>2</sub>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами);

R<sup>9</sup> - -H або -галоген;

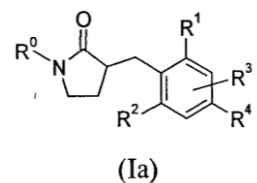
$R^{20}$  незалежно у кожному випадку є -H або -  
( $C_1$ - $C_3$ )-алкіл (факультативно заміщений 1-3 гало-  
генами);

$R^{21}$  незалежно у кожному випадку є -H, -галоген або  $-(C_1-C_3)$ -алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами);

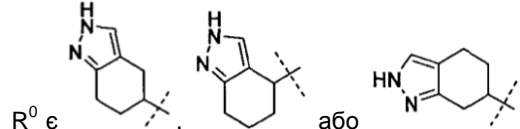
R<sup>22</sup> незалежно у кожному випадку є -H або -  
(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-алкіл (факультативно заміщений 1-3 гало-  
генами); та

$R^{23}$  незалежно у кожному випадку є -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-алкіл або -C(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл.

За іншим варіантом здійснення цей винахід пропонує сполуку, структура якої представлена формулою Ia

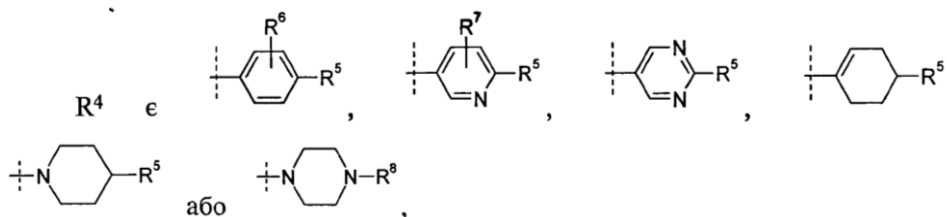


або фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки, де



де пунктирною лінією позначено точку приєднання у положення  $R^0$  у формулі Ia;

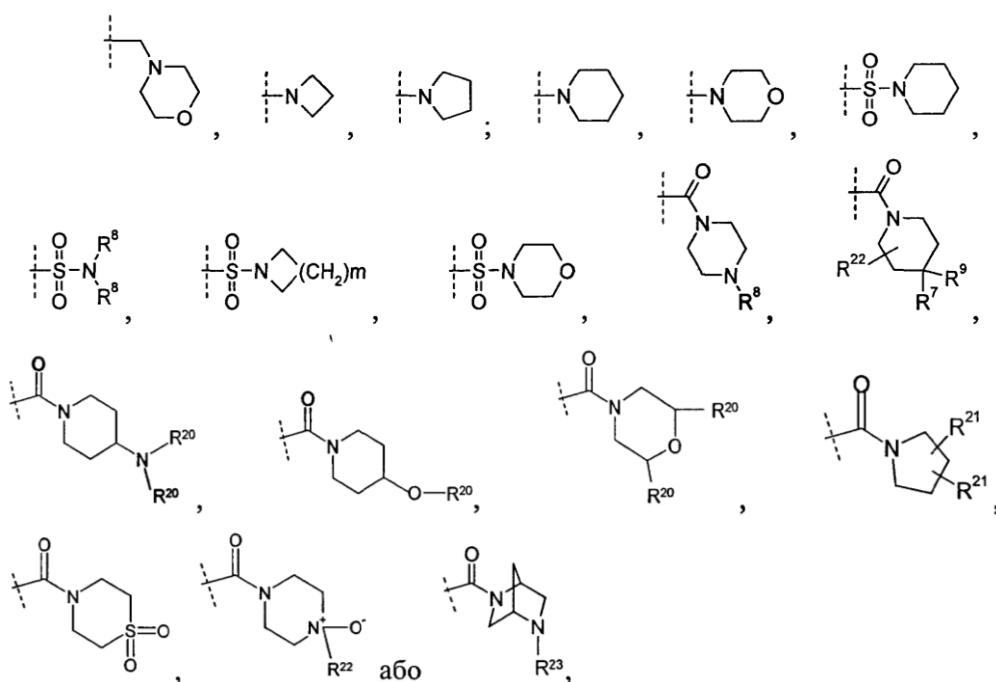
$R^1$  - хлор, -фтор або -бром;  $R^2$  - хлор, -фтор або -бром;  $R^3$  - H або -галоген;



де пунктирною лінією позначено точку приєднання у положення  $R^4$  у формулі 1a;

R<sup>5</sup> - H, -галоген, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами), -C(O)OH, -C(O)O-

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл, -C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами), -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл, -N(R<sup>8</sup>)(R<sup>8</sup>),



де пунктирною лінією позначено точку приєднання у положення, позначеного  $R^5$ ;

де  $m$  - 1, 2 або 3;

$R^6$  - -H, -галоген, -CN або  $-(C_1-C_4)$ -алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами);

$R^7$  - -H, -галоген або  $-(C_1-C_4)$ -алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами);

$R^8$  незалежно у кожному випадку є -H,  $-(C_1-C_6)$ -алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами),  $-C(O)(C_1-C_6)$ -алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами),  $-C(O)-(C_3-C_8)$ -циклоалкіл або  $-S(O_2)-(C_1-C_3)$ -алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами);

$R^9$  - -H або -галоген;

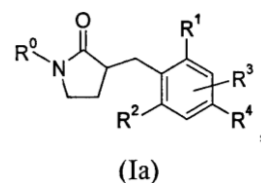
$R^{20}$  незалежно у кожному випадку є -H або  $-(C_1-C_3)$ -алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами);

$R^{21}$  незалежно у кожному випадку є -H, -галоген або  $-(C_1-C_3)$ -алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами);

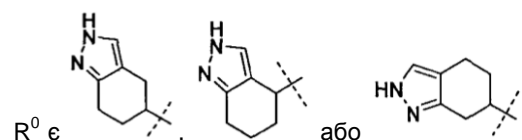
$R^{22}$  незалежно у кожному випадку є -H або  $-(C_1-C_3)$ -алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами); та

$R^{23}$  незалежно у кожному випадку є -H,  $-(C_1-C_3)$ -алкіл або  $-C(O)O-(C_1-C_4)$ -алкіл.

За іншим варіантом здійснення цей винахід пропонує сполуку, структура якої представлена формулою Ia

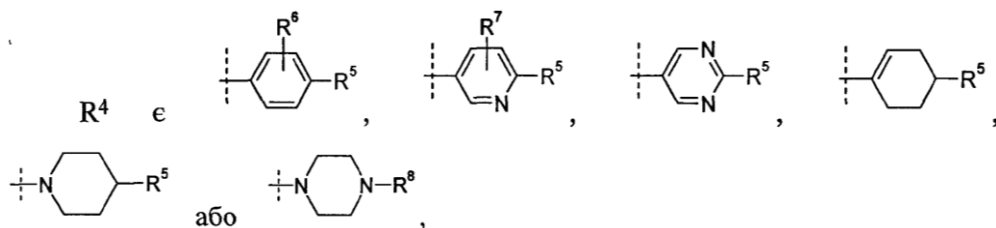


або фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки, де

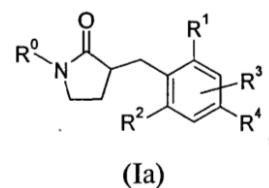


де пунктирною лінією позначено точку приєднання у положення  $R^0$  у формулі Ia;

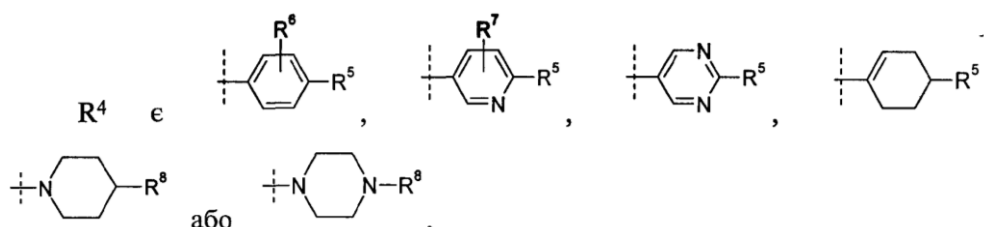
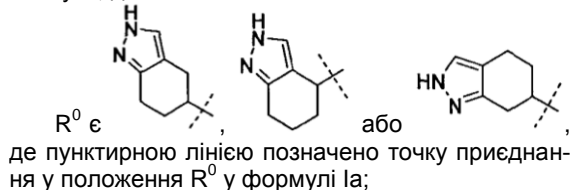
$R^1$  - -хлор, -фтор або -бром;  $R^2$  - -хлор, -фтор або -бром;  $R^3$  - -H або -галоген;



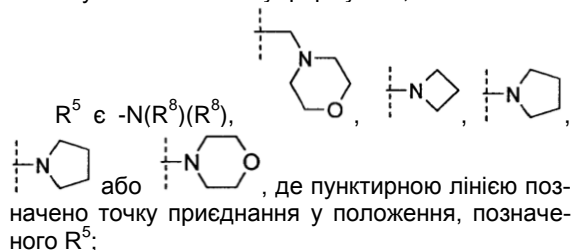
де пунктирною лінією позначено точку приєднання у положення  $R^4$  у формулі Ia;



або фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки, де



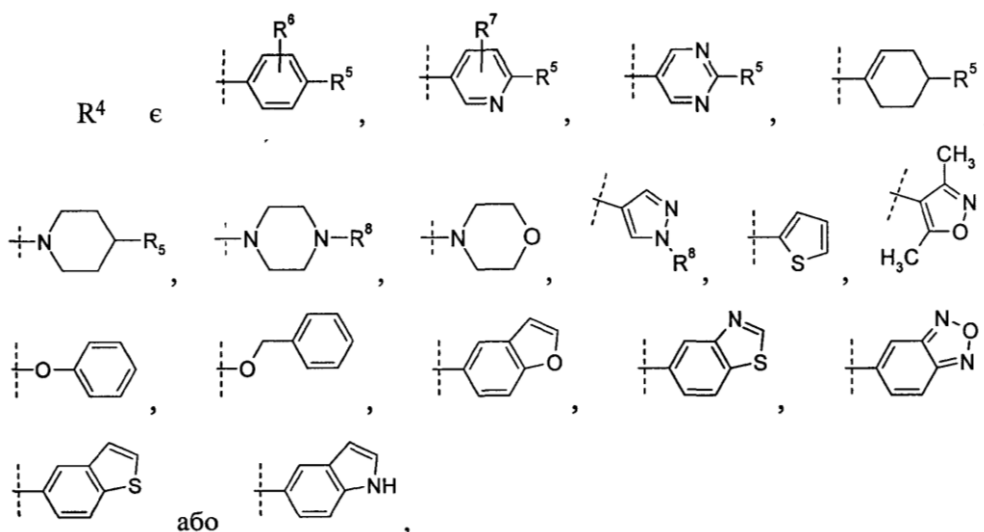
де пунктирною лінією позначено точку приєднання у положення  $R^4$  у формулі Ia;



$R^6$  - H, -галоген, -CN або  $-(C_1-C_4)$ -алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами);

$R^7$  - H, -галоген або  $-(C_1-C_4)$ -алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами); та

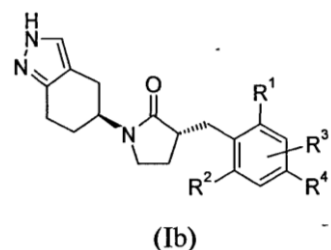
$R^8$  незалежно у кожному випадку є -H,  $-(C_1-C_6)$ -алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами),  $-C(O)(C_1-C_6)$ -алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами),  $-C(O)-(C_3-C_6)$ -циклоалкіл або  $-S(O_2)-(C_1-C_3)$ -алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами).



де пунктирною лінією позначено точку приєднання у положення  $R^4$  у формулі Ib;

$R^1$  - хлор, -фтор або -бром;  $R^2$  - хлор, -фтор або -бром;  $R^3$  - H або -галоген;

За іншим варіантом здійснення цей винахід пропонує сполуку, структура якої представлена формулою Ib



або фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки, де

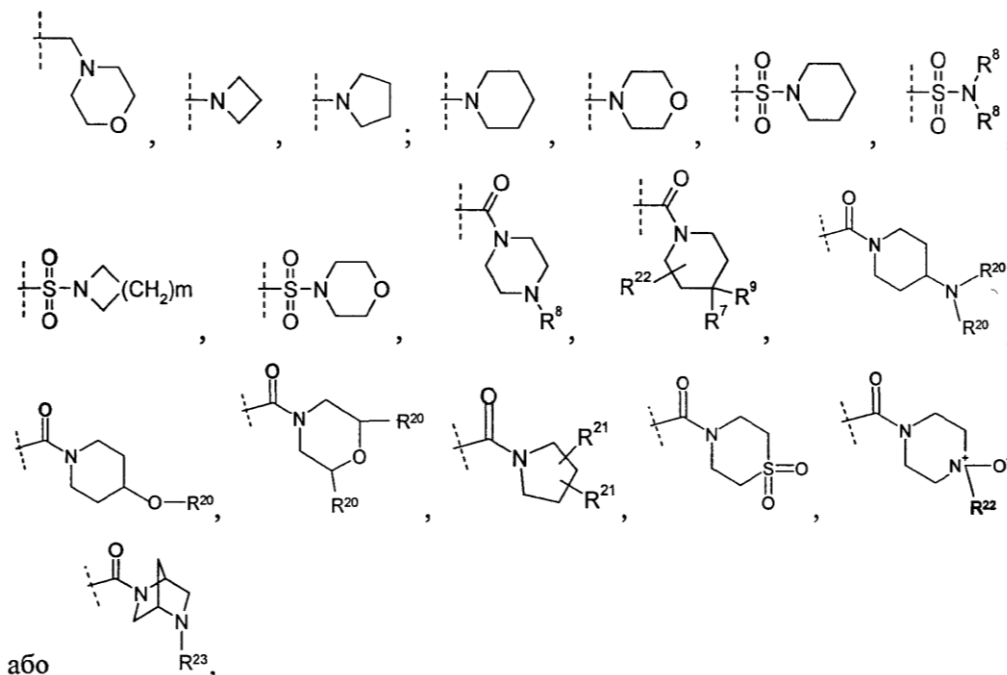
$R^1$  - хлор, -фтор або -бром;  $R^2$  - хлор, -фтор або -бром;  $R^3$  - H або -галоген;

$R^5$  - H, -галоген, -OH, -CN,  $-(C_1-C_4)$ -алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами),  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)O-(C_1-C_4)$ -алкіл,  $-C(O)-(C_1-C_4)$ -алкіл,



-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами), -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл, -N(R<sup>8</sup>)(R<sup>8</sup>), -

феніл(R<sup>21</sup>)(R<sup>21</sup>), -C(O)-NH-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкіл,



де пунктирною лінією позначено точку приєднання у положення, позначеного R<sup>5</sup>;

де m - 1, 2 або 3;

R<sup>6</sup> - -H, -галоген, -CN або -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами);

R<sup>7</sup> - -H, -галоген або -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами);

R<sup>8</sup> незалежно у кожному випадку є -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами), -C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами), -C(O)-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-циклоалкіл або -S(O<sub>2</sub>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами);

R<sup>9</sup> - -H або -галоген;

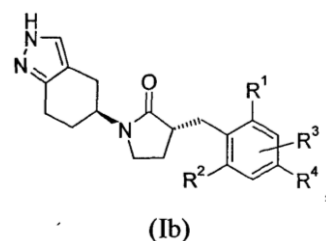
R<sup>20</sup> незалежно у кожному випадку є -H або -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами);

R<sup>21</sup> незалежно у кожному випадку є -H, -галоген або -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами);

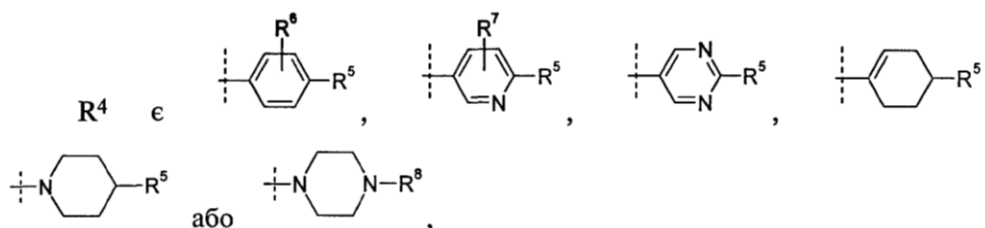
R<sup>22</sup> незалежно у кожному випадку є -H або -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами); та

R<sup>23</sup> незалежно у кожному випадку є -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-алкіл або -C(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл.

За іншим варіантом здійснення цей винахід пропонує сполуку, структура якої представлена формулою Ib



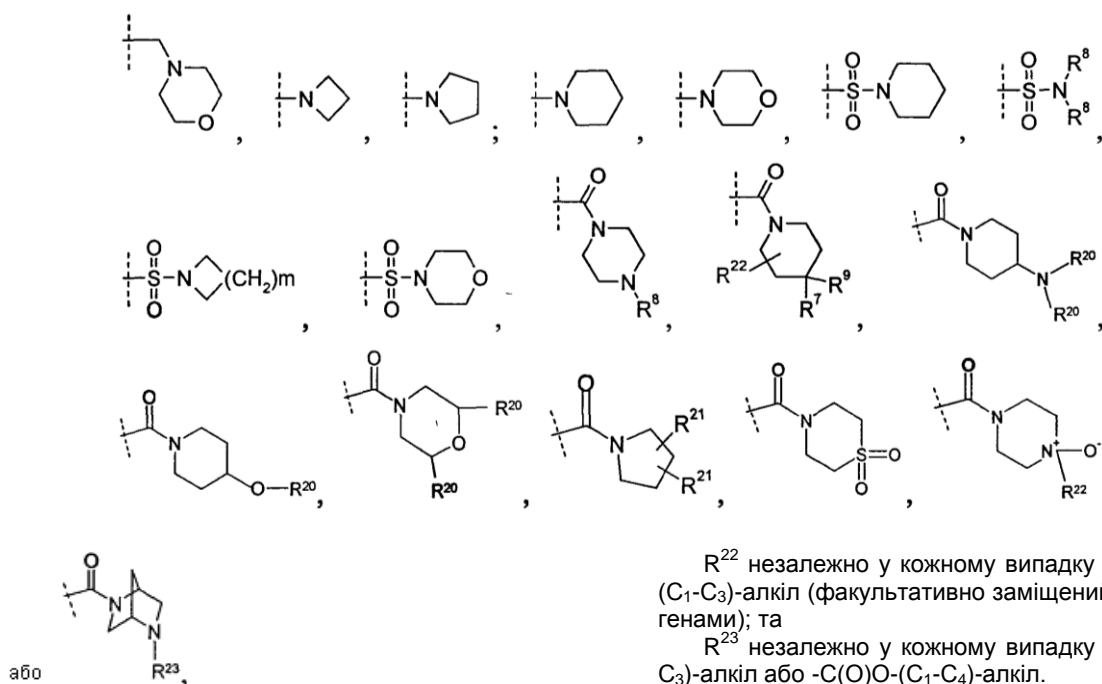
або фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки, де R<sup>1</sup> - -хлор, -фтор або -бром; R<sup>2</sup> - -хлор, -фтор або -бром; R<sup>3</sup> - -H або -галоген;



де пунктирною лінією позначено точку приєднання у положення R<sup>4</sup> у формулі Ib;

R<sup>5</sup> - -H, -галоген, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами), -C(O)OH, -C(O)O-

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл, -C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами), -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл, -N(R<sup>8</sup>)(R<sup>8</sup>),



де пунктирною лінією позначено точку приєднання у положення, позначеного  $R^5$ ;

де  $m$  - 1, 2 або 3;

$R^6$  - -H, -галоген, -CN або  $-(C_1-C_4)$ -алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами);

$R^7$  - -H, -галоген або  $-(C_1-C_4)$ -алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами);

$R^8$  незалежно у кожному випадку є -H,  $-(C_1-C_6)$ -алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами),  $-C(O)(C_1-C_6)$ -алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами),  $-C(O)-(C_3-C_8)$ -циклоалкіл або  $-S(O_2)-(C_1-C_3)$ -алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами);

$R^9$  - -H або -галоген;

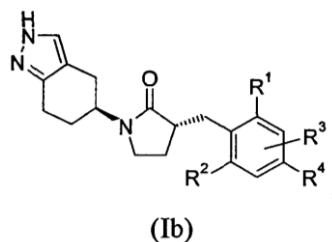
$R^{20}$  незалежно у кожному випадку є -H або  $-(C_1-C_3)$ -алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами);

$R^{21}$  незалежно у кожному випадку є -H, -галоген або  $-(C_1-C_3)$ -алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами);

$R^{22}$  незалежно у кожному випадку є -H або  $-(C_1-C_3)$ -алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами); та

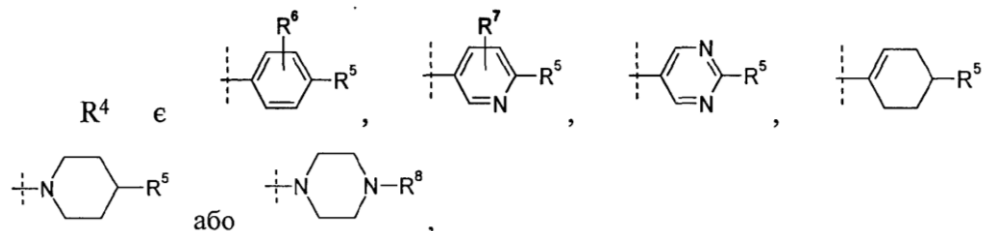
$R^{23}$  незалежно у кожному випадку є -H,  $-(C_1-C_3)$ -алкіл або  $-C(O)O-(C_1-C_4)$ -алкіл.

За іншим варіантом здійснення цей винахід пропонує сполуку, структура якої представлена формулою Ib

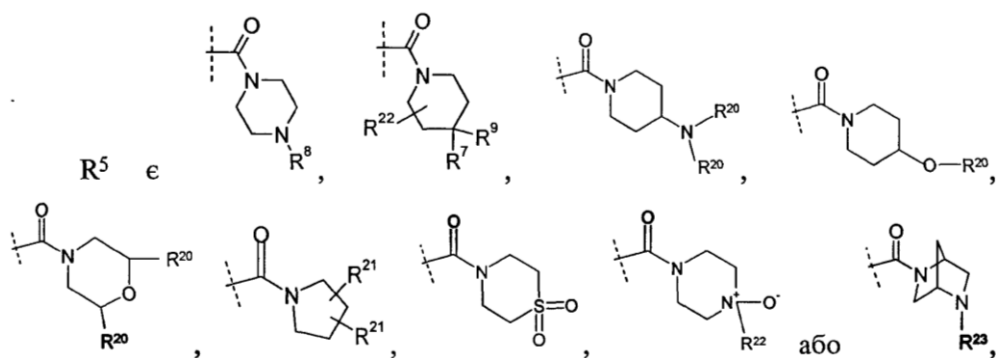


або фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки, де

$R^1$  - -хлор, -фтор або -бром;  $R^2$  - -хлор, -фтор або -бром;  $R^3$  - -H або -галоген;



де пунктирною лінією позначено точку приєднання у положення  $R^4$  у формулі Ib;



де пунктирною лінією позначено точку приєднання у положення, позначеного  $R^5$ ;

$R^6$  - H, -галоген, -CN або  $-(C_1-C_4)$ -алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами);

$R^7$  - H, -галоген або  $-(C_1-C_4)$ -алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами);

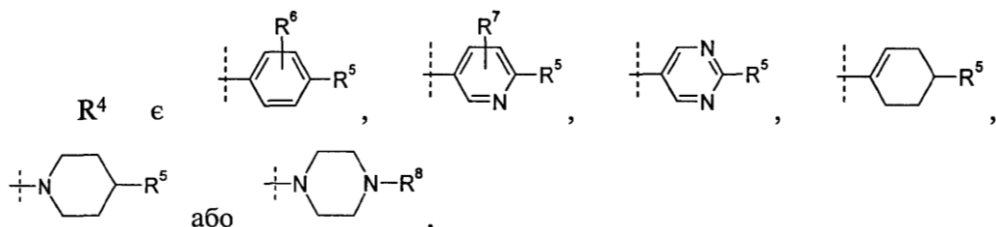
$R^8$  незалежно у кожному випадку є -H,  $-(C_1-C_6)$ -алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами),  $-C(O)(C_1-C_6)$ -алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами),  $-C(O)-(C_3-C_8)$ -циклоалкіл або  $-S(O_2)-(C_1-C_3)$ -алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами);

$R^9$  - H або -галоген;

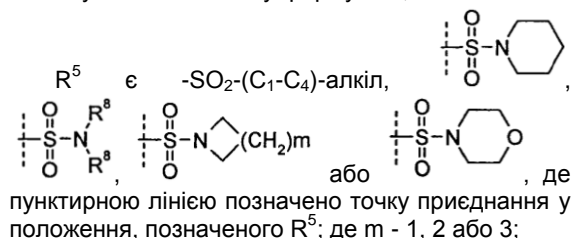
$R^{20}$  незалежно у кожному випадку є -H або  $-(C_1-C_3)$ -алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами);

$R^{21}$  незалежно у кожному випадку є -H, -галоген або  $-(C_1-C_3)$ -алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами);

$R^{22}$  незалежно у кожному випадку є -H або  $-(C_1-C_3)$ -алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами); та



де пунктирною лінією позначено точку приєднання у положення  $R^4$  у формулі Ib;



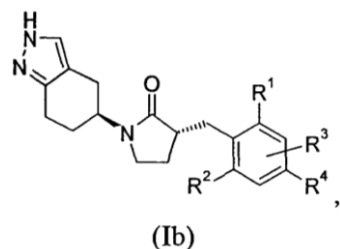
$R^6$  - H, -галоген, -CN або  $-(C_1-C_4)$ -алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами);

$R^7$  - H, -галоген або  $-(C_1-C_4)$ -алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами); та

$R^8$  незалежно у кожному випадку є -H,  $-(C_1-C_6)$ -алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами),  $-C(O)(C_1-C_6)$ -алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами),  $-C(O)-(C_3-C_8)$ -циклоалкіл

$R^{23}$  незалежно у кожному випадку є -H,  $-(C_1-C_3)$ -алкіл або  $-C(O)O-(C_1-C_4)$ -алкіл.

За іншим варіантом здійснення цей винахід пропонує сполуку, структура якої представлена формулою Ib

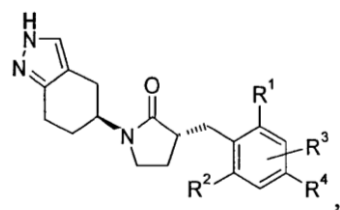


(Ib)

або фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки, де  $R^1$  - хлор, -фтор або -бром;  $R^2$  - хлор, -фтор або -бром;  $R^3$  - H або -галоген;

або  $-S(O_2)-(C_1-C_3)$ -алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами).

За іншим варіантом здійснення цей винахід пропонує сполуку, структура якої представлена формулою Ib

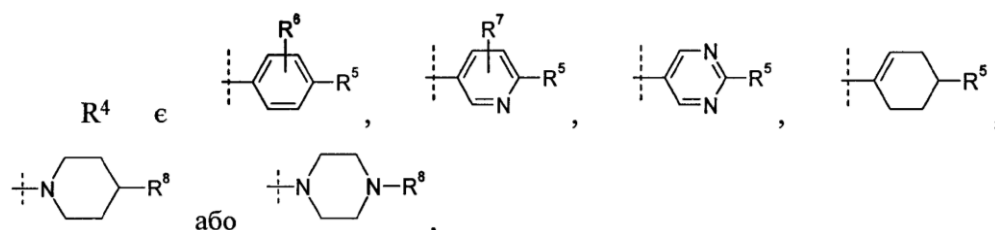


(Ib)

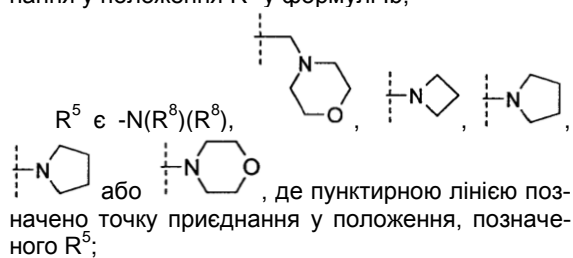
або фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки, де

$R^1$  - -хлор, -фтор або -бром;  $R^2$  - -хлор, -фтор

або -бром;  $R^3$  - -H або -галоген;



де пунктирною лінією позначено точку приєднання у положення  $R^4$  у формулі Ib;



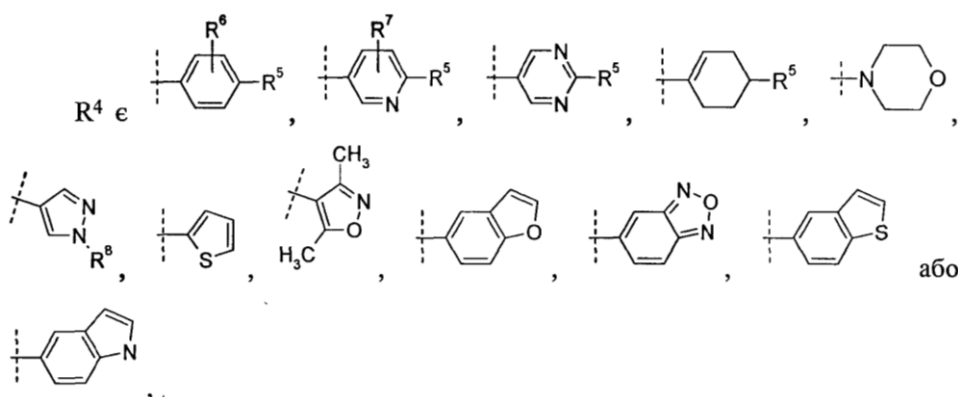
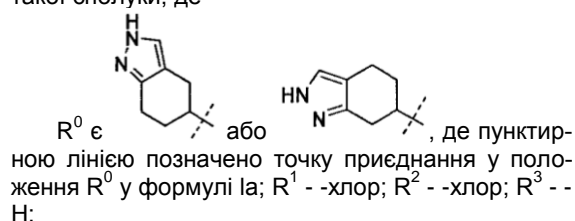
$R^6$  - -H, -галоген, -CN або -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами);

$R^7$  - -H, -галоген або -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами); та

$R^8$  незалежно у кожному випадку є -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами), -C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл (факультативно замі-

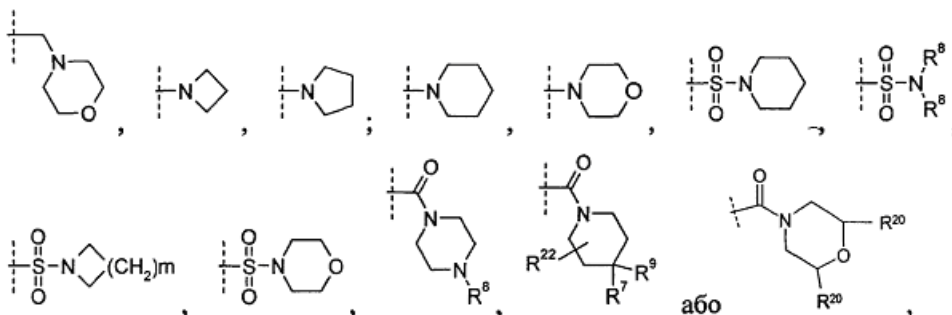
щений 1-3 галогенами), -C(O)-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-циклоалкіл або -S(O<sub>2</sub>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами).

За іншим варіантом здійснення цей винахід пропонує сполуку, структура якої представлена формулою Ia, або фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки, де



де пунктирною лінією позначено точку приєднання у положення  $R^4$  у формулі Ia;

$R^5$  - -H, -хлор, -фтор, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -O-CF<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)O-CH<sub>3</sub>, -N(-CH<sub>3</sub>)(-CH<sub>3</sub>),



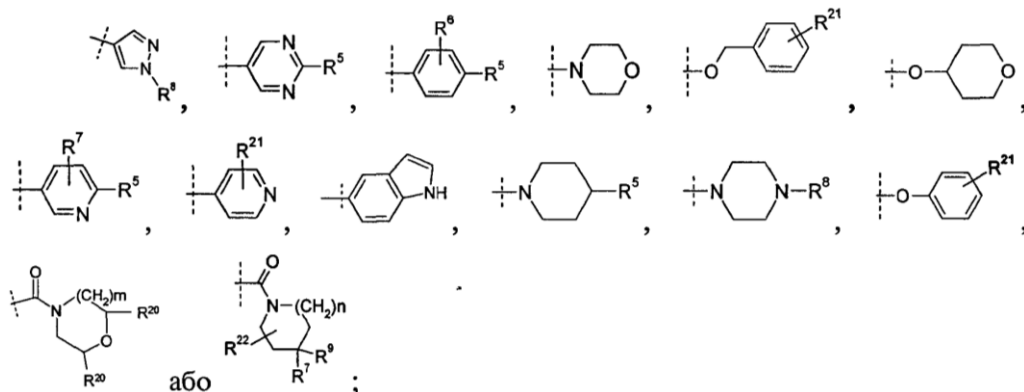
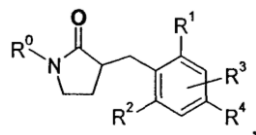
де пунктирною лінією позначено точку приєднання у положення, позначеного  $R^5$ ;

$R^6$  - -H, -хлор, -фтор, -бром, -CH<sub>3</sub> або -CF<sub>3</sub>;

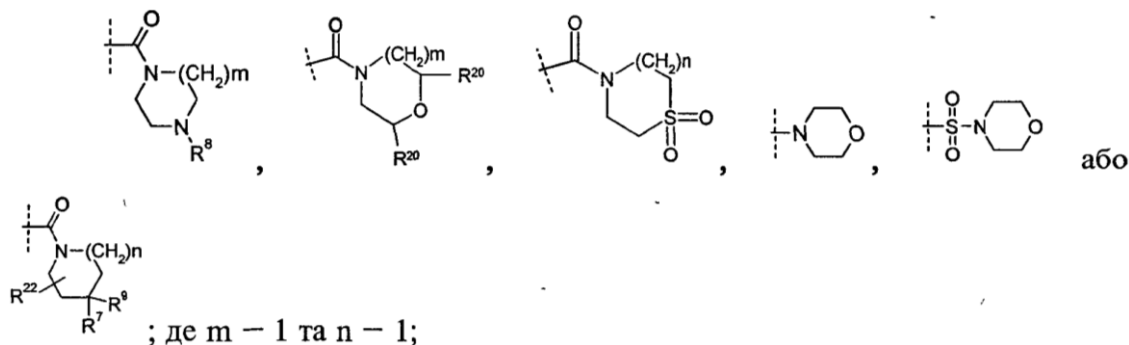
$R^7$  - -H, -хлор, -фтор або -бром;

$R^8$  незалежно у кожному випадку є -H, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> або -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

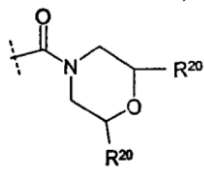
$R^9$  - -H або -хлор, -фтор або -бром;  
 $R^{20}$  незалежно у кожному випадку є -H або - $CH_3$ ; та  
 $R^{22}$  незалежно у кожному випадку є -H.  
 За іншим варіантом здійснення цей винахід пропонує сполуку, структура якої представлена формулою



$R^5$  - -H, -C(O)-NH-циклопропіл, -CN, -F, -OCF<sub>3</sub>, -Cl, -CF<sub>3</sub>, -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -C(O)OH, -N(R<sup>8</sup>)(R<sup>8</sup>), -OH, -SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -феніл(R<sup>21</sup>)(R<sup>21</sup>),



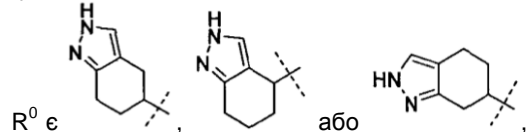
$R^6$  - -H, -CN, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub> або



$R^7$  - -H, -F або -CF<sub>3</sub>;  
 $R^8$  - -H, -CH<sub>3</sub>, -S(O<sub>2</sub>)-CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub> або -C(O)-CH<sub>3</sub>;  
 $R^9$  - -H або -F;  
 $R^{10}$  - -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;  
 $R^{11}$  - -H;  $R^{20}$  - -H;  $R^{21}$  - -F або -H; та  $R^{22}$  - -H.

За іншим варіантом здійснення цей винахід пропонує сполуку, структура якої представлена формулою

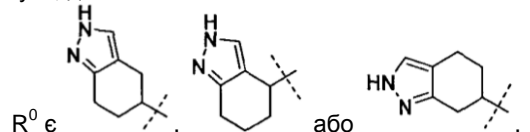
або фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки, де



$R^0$  є де пунктирною лінією позначено точку приєднання у положення  $R^0$ ;

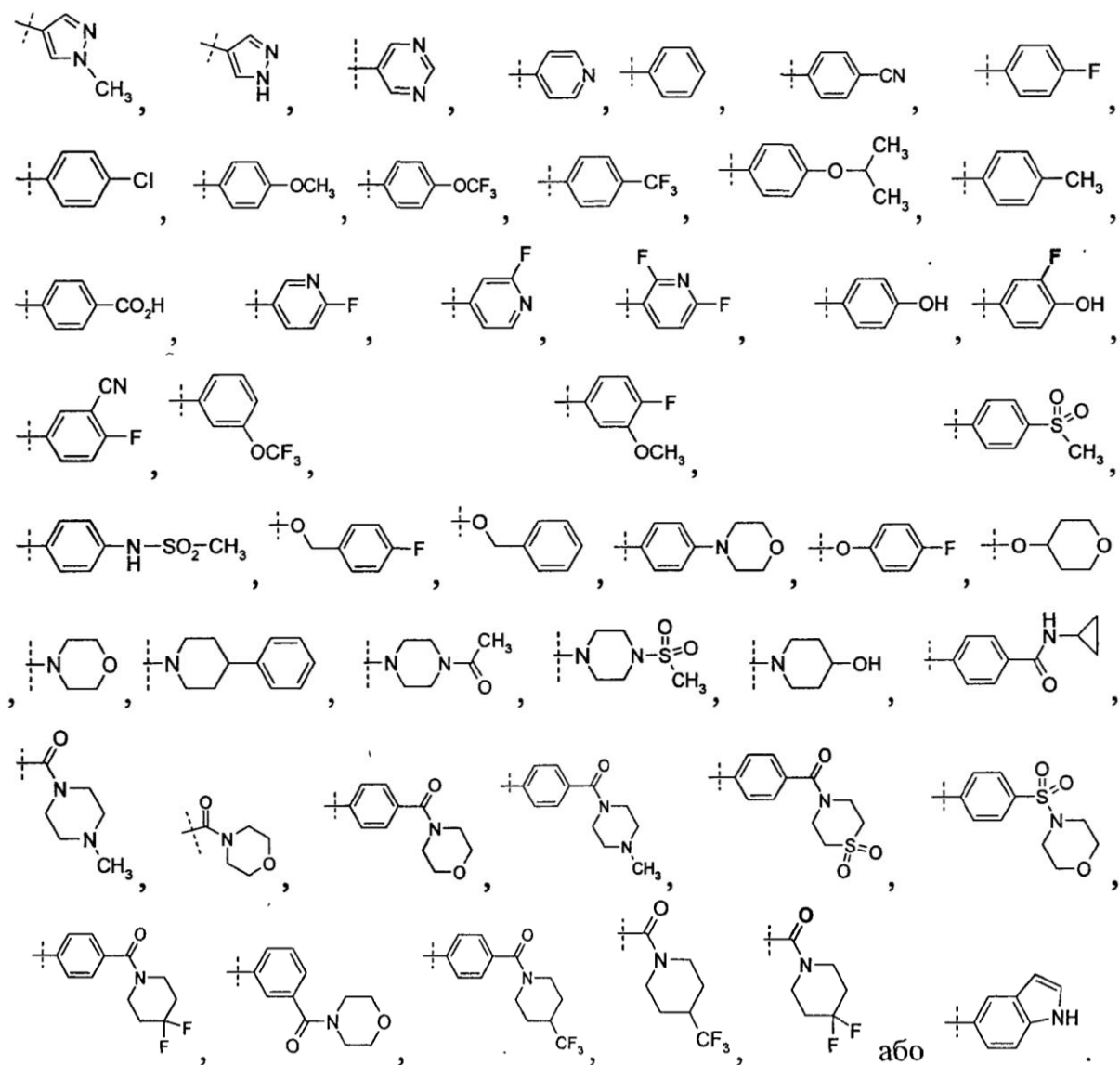
$R^1$  - -H, -Cl, -F або -CH<sub>3</sub>;  $R^2$  - -Cl, -F або -CH<sub>3</sub>;  
 $R^3$  - -H або -F;  
 $R^4$  - -OCH<sub>3</sub>, -F, -Br, -Cl, -OH, -CF<sub>3</sub>, -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>),

або фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки, де



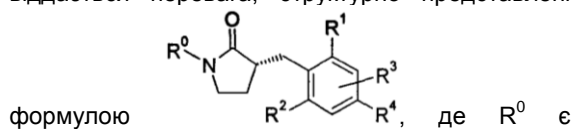
$R^0$  є де пунктирною лінією позначено точку приєднання у положення  $R^0$ ;

$R^1$  - -H, -Cl, -F або -CH<sub>3</sub>;  $R^2$  - -Cl, -F або -CH<sub>3</sub>;  
 $R^3$  - -H або -F; та  $R^4$  - -OCH<sub>3</sub>, -F, -Br, -Cl, -OH, -CF<sub>3</sub>, -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

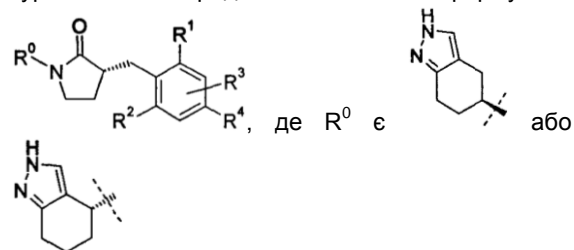


Пропонуються інші варіанти здійснення винаходу, причому кожний з описаних вище варіантів додатково конкретизований згідно з варіантами, яким віддається перевага, описаними нижче. Конкретно, кожний з описаних нижче варіантів, яким віддається перевага, незалежно від інших комбінується з кожним із варіантів, описаних вище, і кожна конкретна комбінація відповідає новому варіанту здійснення винаходу, в якому змінна, вказана як така, що їй віддається перевага, конкретизована згідно зі значенням, якому віддається перевага.

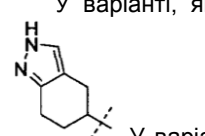
Варіанти здійснення цього винаходу, яким віддається перевага, структурно представлені



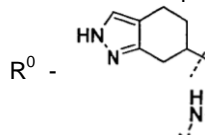
або . Варіанти здійснення цього винаходу, яким віддається перевага, структурно представлені формулою:



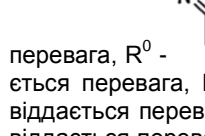
У варіанті, якому віддається перевага,  $R^0$  -



У варіанті, якому віддається перевага,  $R^0$  -



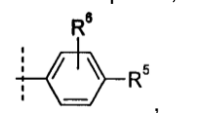
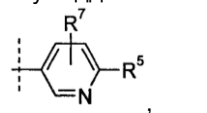
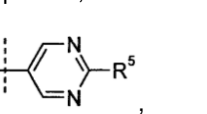
У варіанті, якому віддається перевага,  $R^0$  -



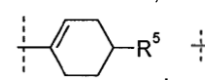
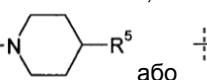
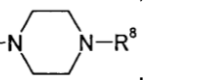
перевага,  $R^0$  - . У варіанті, якому віддається перевага,  $R^1$  - -галоген. У варіанті, якому віддається перевага,  $R^1$  -  $-CH_3$ . У варіанті, якому віддається перевага,  $R^1$  - -хлор, -фтор або -бром. У варіанті, якому віддається перевага,  $R^1$  - -хлор. У варіанті, якому віддається перевага,  $R^1$  - -фтор. У варіанті, якому віддається перевага,  $R^1$  - -бром. У варіанті, якому віддається перевага,  $R^2$  - -галоген. У варіанті, якому віддається перевага,  $R^2$  -  $-CH_3$ . У варіанті, якому віддається перевага,  $R^2$  - -хлор, -фтор або -бром. У варіанті, якому віддається перевага,  $R^2$  - -хлор. У варіанті, якому віддається перевага,  $R^2$  - -фтор. У варіанті, якому віддається перевага,  $R^2$  - -бром. У варіанті, якому віддається перевага,  $R^1$  - -хлор та  $R^2$  - -хлор.

У варіанті, якому віддається перевага,  $R^3$  - -H. У варіанті, якому віддається перевага,  $R^3$  - -галоген.

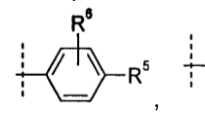
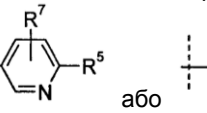
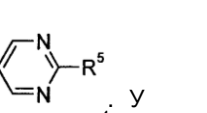
У варіанті, якому віддається перевага,  $R^4$  -

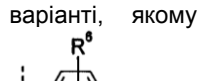
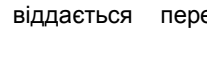
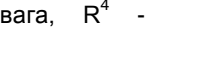
або

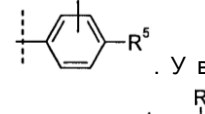
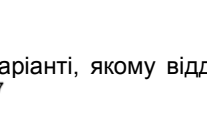
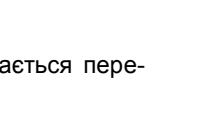
У варіанті, якому віддається перевага,  $R^4$  -

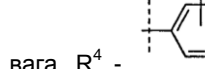
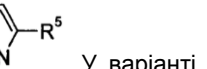
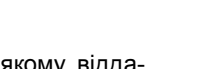
або

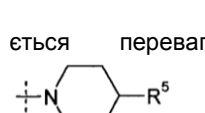
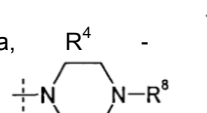
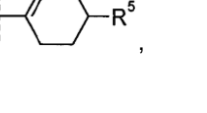
У варіанті, якому віддається перевага,  $R^4$  -

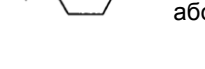
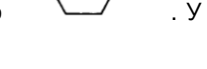
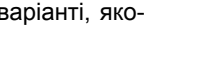
У варіанті, якому віддається перевага,  $R^4$  -

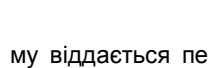
У варіанті, якому віддається перевага,  $R^4$  -

або

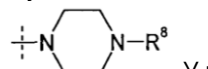




му віддається перевага,  $R^4$  -




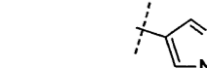
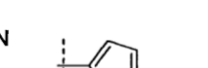
, або

У варіанті, якому



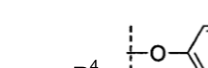
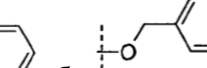
віддається перевага,  $R^4$  -

або






У варіанті, якому віддається перевага,  $R^4$  -

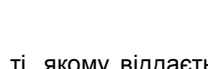
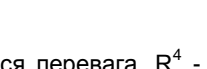
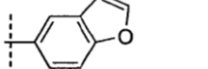
вага,  $R^4$  -

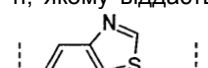
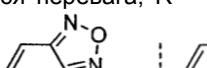

або



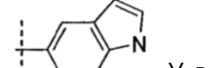


У варіанті, якому віддається перевага,  $R^4$  -

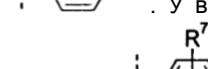
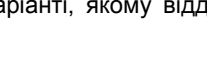
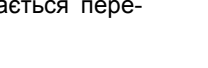
або



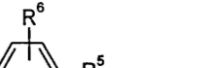
У варіанті, якому віддається перевага,  $R^4$  -

та  $R^7$  - водень. У варіанті, якому віддається перевага,  $R^4$  -

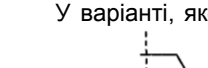
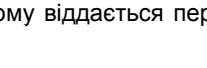
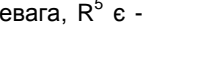




якому віддається перевага,  $R^4$  -

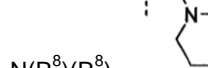
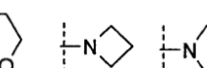
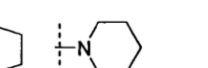




та  $R^6$  - водень.

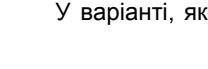
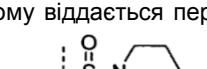
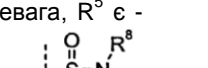
У варіанті, якому віддається перевага,  $R^5$  є -

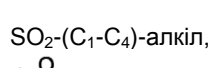
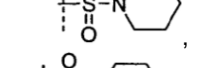
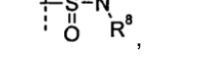
або

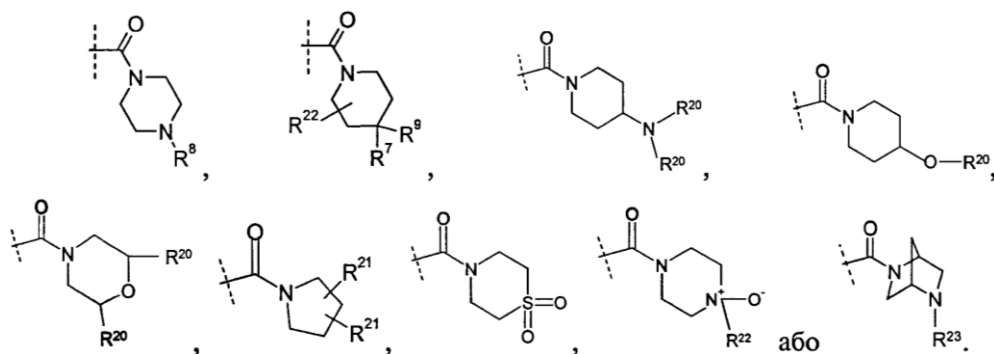
У варіанті, якому віддається перевага,  $R^5$  є -

або

У варіанті, якому віддається перевага,  $R^5$  є -



У варіанті, якому віддається перевага,  $R^5$  є

У варіанті, якому віддається перевага,  $R^5$  - хлор або фтор. У варіанті, якому віддається перевага,  $R^5$  - фтор.

У варіанті, якому віддається перевага,  $R^6$  - H. У варіанті, якому віддається перевага,  $R^6$  - галоген. У варіанті, якому віддається перевага,  $R^6$  -  $-(C_1-C_4)$ -алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами). У варіанті, якому віддається перевага,  $R^7$  - H. У варіанті, якому віддається перевага,  $R^7$  - галоген або  $-(C_1-C_4)$ -алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами). У варіанті, якому віддається перевага,  $R^7$  - галоген. У варіанті, якому віддається перевага,  $R^7$  -  $-(C_1-C_4)$ -алкіл (факультативно заміщений 1-3 галогенами).

У варіанті, якому віддається перевага,  $R^8$  незалежно у кожному випадку є H. У варіанті, якому віддається перевага,  $R^8$  незалежно у кожному випадку є  $-(C_1-C_3)$ -алкіл. У варіанті, якому віддається перевага,  $R^8$  незалежно у кожному випадку є  $-CH_3$ .

У варіанті, якому віддається перевага,  $R^9$  - H. У варіанті, якому віддається перевага,  $R^9$  - галоген. У варіанті, якому віддається перевага,  $R^9$  - фтор та  $R^9$  - фтор.

Варіантом здійснення цього винаходу, якому віддається перевага, є сполука формули 3-(3,5-дихлор-4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідін-2-он або фармацевтично прийнятні солі цієї сполуки. Іншим варіантом здійснення, якому віддається перевага, є (3R)-3-[3,5-дихлор-4'-фтор[1,1'-біфеніл]-4-ілметил]-1-[(5S)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-5-іл]-2-піролідін-2-он або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки. Іншим варіантом здійснення, якому віддається перевага, є (3R)-3-(3,5-дихлор-4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-4-іл)піролідін-2-он або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки. Іншим варіантом здійснення цього винаходу є описані у цьому документі нові проміжні сполуки, які є корисними для виготовлення інгібіторів 11- $\beta$ -HSD1 за формулою I та варіантів здійснення, описаних у цьому документі. Іншим варіантом здійснення цього винаходу є описані у цьому документі нові проміжні сполуки, які є корисними для виготовлення (3R)-3-[3,5-дихлор-4'-фтор[1,1'-біфеніл]-4-ілметил]-1-[(5S)-4,5,6,7-

тетрагідро-1H-індазол-5-іл]-2-піролідін-2-он або фармацевтично прийнятної солі цієї сполуки.

У пацієнтів, що хворіють на діабет типу 2, часто розвивається "резистентність до інсуліну", наслідком якої є аномальний гомеостаз глюкози та гіперглікемія, яка призводить до посилення захворюваності та передчасної смертності. Аномальний гомеостаз глюкози пов'язаний з ожирінням, гіпертензією та змінами у метаболізмі ліпідів, ліпопротеїдів та аполіпопротеїдів. У хворих на діабет типу 2 підвищується ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, наприклад, атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, інсульту, хвороби периферичних судин, гіпертензії, нефропатії, невропатії та ретинопатії. Отже, регулювання гомеостазу глюкози, метаболізму ліпідів, ожиріння та гіпертензії за допомогою терапевтичних засобів має важливе значення у профілактиці та лікуванні цукрового діабету. Багато пацієнтів, які мають резистентність до інсуліну, але у яких не розвився діабет типу 2, також знаходяться у групі ризику розвитку "синдрому X" або "метаболічного синдрому". Метаболічний синдром характеризується резистентністю до інсуліну разом із абдомінальним ожирінням, гіперінсулінемією, високим кров'яним тиском, низьким рівнем ліпопротеїдів високої густини (HDL), високим рівнем ліпопротеїдів дуже низької густини (VLDL), гіпертензією, атеросклерозом, ішемічною хворобою серця та хронічною нирковою недостатністю. Ці пацієнти знаходяться у групі підвищеного ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, перелічених вище, спільно з розвитком явного цукрового діабету або без нього.

Внаслідок здатності до інгібування 11- $\beta$ -HSD1, згадані сполуки є корисними у лікуванні різноманітних хворобливих станів та розладів, при яких інгібування 11- $\beta$ -HSD1 є сприятливим чинником. Ці розлади та хворобливі стани визначено у цьому описі як "діабетичні розлади" та "розлади типу метаболічного синдрому". Фахівець у галузі здатен ідентифікувати "діабетичні розлади" та "розлади типу метаболічного синдрому" за ознакою участі діяльності 11- $\beta$ -HSD1 або у патофізіології розладу, або у гомеостатичній реакції на розлад. Таким чином, ці сполуки можуть знайти застосування, наприклад, для попередження, лікування або полегшення захворювань, патологічних станів або пов'язаних із ними симптомів чи наслідків "діабетичних розладів" та "розладів типу метаболічного синдрому".



До "діабетичних розладів" та "розладів типу метаболічного синдрому" належать, проте без обмеження цим переліком, діабет, діабет типу 1, діабет типу 2, гіперглікемія, гіперінсулінемія, аномалія розвитку базofilічних клітин, посилене функціонування базofilічних клітин внаслідок відновлення першої фази реакції, пов'язана з прийманням їжі гіперглікемія, перешкоджання апоптозу, порушення рівня глюкози натщесерце (IFG), метаболічний синдром, гіпоглікемія, гіперкаліємія/гіпокаліємія, нормалізування рівнів глюкагону, підвищення відношення рівня ліпопротеїдів низької густини до рівня ліпопротеїдів високої густини (LDL/HDL), послаблення схильності до нерегулярного приймання їжі, розлади харчування, втрата маси тіла, синдром полікістозного яєчника (PCOS), ожиріння як наслідок діабету, латентний аутоімунний діабет дорослих (LADA), інсульт, трансплантація острівцевих клітин, дитячий діабет, обумовлений вагітністю діабет, пізні ускладнення діабету, мікроальбумінурія/макроальбумінурія, нефропатія, ретинопатія, невропатія, діабетичне вкривання ніг виразками, послаблена рухливість кишечника внаслідок застосування глюкагону, синдром скороченої тонкої кишки, застосування антидіаретиків, посилена шлункова секреція, послаблення кровотоку, еректильна дисфункція, глаукома, післяопераційний стрес, загосення пошкоджень тканин органів, спричинених післяішемічною реперфузією, ішемічне пошкодження серця, серцева недостатність, застійна серцева недостатність, інсульт, інфаркт міокарда, аритмія, передчасна смерть, антиапоптоз, загосення ран, порушення толерантності до глюкози (IGT), синдром резистентності до інсуліну, метаболічний синдром, синдром X, гіперліпідемія, дисліпідемія, гіпертригліцеридемія, гіперліпопротеїнемія, гіперхолестеринемія, артеріосклероз, в тому числі атеросклероз, глюкагономи, гострий панкреатит, серцево-судинні захворювання, гіпертензія, гіпертрофія серця, шлунково-кишкові розлади, ожиріння, діабет як наслідок ожиріння, діабетична дисліпідемія тощо. Отже, цей винахід також пропонує спосіб лікування "діабетичних розладів" та "розладів типу метаболічного синдрому" при послабленні та/або усуненні одного або декількох небажаних побічних ефектів, пов'язаних із чинними способами лікування.

Крім того, цей винахід пропонує сполуку формули I або фармацевтичну сіль цієї сполуки, або фармацевтичну композицію, яка містить сполуку формули I або фармацевтичну сіль цієї сполуки та фармацевтично прийнятні носії, розріджувач або наповнювач: для застосування при інгібуванні активності 11- $\beta$ -HSD1; для застосування при інгібуванні опосередкованої активності 11- $\beta$ -HSD1 клітинної реакції у ссавців; для застосування при зниженні рівня глюкози в крові у ссавців; для застосування у лікуванні захворювань, які виникають внаслідок надмірної активності 11- $\beta$ -HSD1; для застосування у лікуванні діабетичних та інших розладів типу метаболічного синдрому у ссавців; та для застосування у лікуванні діабету, метаболічного синдрому, ожиріння, гіперглікемії, атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, інсульту, невропатії та лікуванні ран. Отже, способи за цим винаходом

охоплюють профілактичне та терапевтичне застосування сполуки формули I.

Цей винахід також пропонує застосування сполуки формули I або фармацевтичної солі цієї сполуки для виготовлення лікарського засобу для інгібування активності 11- $\beta$ -HSD1; для виготовлення лікарського засобу для інгібування опосередкованої активності 11- $\beta$ -HSD1 клітинної реакції у ссавців; для виготовлення лікарського засобу для зниження рівня глюкози у крові у ссавців; для виготовлення лікарського засобу для лікування захворювань, спричинених надмірною активністю 11- $\beta$ -HSD1; для виготовлення лікарського засобу для лікування діабетичних та інших розладів типу метаболічного синдрому у ссавців; та для виготовлення лікарського засобу для попередження або лікування діабету, метаболічного синдрому, ожиріння, гіперглікемії, атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, інсульту, невропатії та погіршеного загоєння ран.

Цей винахід також пропонує спосіб лікування патологічних станів, які виникли внаслідок надмірної активності 11- $\beta$ -HSD1 у ссавців; спосіб інгібування активності 11- $\beta$ -HSD1 у ссавців; спосіб інгібування опосередкованої активності 11- $\beta$ -HSD1 клітинної реакції у ссавців; спосіб зниження рівня глюкози в крові у ссавців; спосіб лікування діабетичних та інших розладів типу метаболічного синдрому у ссавців; спосіб попередження або лікування діабету, метаболічного синдрому, ожиріння, гіперглікемії, атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, інсульту, невропатії та погіршеного загоєння ран; згадані способи включають введення в організм ссавця, який потребує такого лікування, сполуки формули I або фармацевтично прийнятної солі такої сполуки, або фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули I або фармацевтичну сіль цієї сполуки та фармацевтично прийнятні носії, розріджувач або наповнювач, у кількості, що забезпечує інгібування активності 11- $\beta$ -HSD1.

Крім того, цей винахід пропонує фармацевтичну композицію, яка містить сполуку формули I або фармацевтичну сіль цієї сполуки та фармацевтично прийнятні носії, розріджувач або наповнювач: адаптовану для застосування при інгібуванні активності 11- $\beta$ -HSD1; адаптовану для застосування при інгібуванні опосередкованої активності 11- $\beta$ -HSD1 клітинної реакції; адаптовану для застосування при зниженні рівня глюкози в крові у ссавців; адаптовану для застосування у лікуванні діабетичних та інших розладів типу метаболічного синдрому у ссавців; та адаптовану для застосування у попередженні або лікуванні діабету, метаболічного синдрому, ожиріння, гіперглікемії, атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, інсульту, невропатії та лікуванні ран.

За ще одним аспектом винаходу згадані сполуки застосовують у комбінації з одною або декількома додатковими активними речовинами у будь-якому придатному співвідношенні. Такі додаткові активні речовини можуть, наприклад, бути вибрані з групи, яку складають протидіабетичні засоби, засоби проти ожиріння, засоби для зниження артеріального тиску, засоби для лікування ускладнень, спричинених діабетом або пов'язаних

із ним, та засоби для лікування ускладнень та розладів, спричинених ожирінням або пов'язаних із ним. У поданих нижче переліках вказано кілька груп таких комбінацій. Мається на увазі, що кожний з названих засобів можна об'єднувати з іншими названими засобами, створюючи додаткові комбінації.

Таким чином, за ще одним варіантом здійснення винаходу, згадані сполуки можна застосовувати у комбінації з одним або декількома протидіабетичними засобами.

До придатних протидіабетичних засобів належать інсулін, аналоги та похідні інсуліну, наприклад, засоби, розкриті у EP 792290 (Novo Nordisk A/S), наприклад, N<sup>B29</sup>-тетрадеканоїл-des-(B30)-людський інсулін, EP 214826 та EP 705275 (Novo Nordisk A/S), наприклад, Asp<sup>B28</sup>-людський інсулін, US 5,504,188 (Eli Lilly), наприклад, Lys<sup>B28</sup>-Pro<sup>B29</sup>-людський інсулін, EP 368187 (Aventis), наприклад, Lantus<sup>®</sup>, похідні GLP-1 та GLP-1, наприклад, розкриті у заявці WO 98/08871 (Novo Nordisk A/S), а також активні при пероральному введенні гіпоглікемічні засоби.

До активних при пероральному застосуванні гіпоглікемічних засобів, яким віддається перевага, належать імідазоліни, сульфонілсечовини, бігуаніди, меглітиніди, оксадіазоліндіони, тіазоліндіони, сенсibilізатори до інсуліну, посилювачі секреції інсуліну, наприклад, глімепірид, інгібітори  $\alpha$ -глюкозидази, засоби, які впливають на залежні від АТФ калієві канали базифільних клітин, наприклад, активатори калієвих каналів, наприклад, засоби, розкриті у заявках WO 97/26265, WO 99/03861 та WO 00/37474 (Novo Nordisk A/S), або мітиглінід, або блокатори калієвих каналів, наприклад, BTS-67582, натеглінід, антагоністи глюкагону, наприклад, засоби, розкриті у заявках WO 99/01423 та WO 00/39088 (Novo Nordisk A/S та Agouron Pharmaceuticals, Inc.), антагоністи GLP-1, інгібітори DPP-IV (дипептидилпептидази-IV), інгібітори РТР-ази (протеїн-тирозин-фосфатази), інгібітори печінкових ферментів, що беруть участь у стимулюванні глюконеогенезу та/або глюкогенолізу, модулятори засвоєння глюкози, активатори глюккінази (GK), наприклад, засоби, розкриті у заявках WO 00/58293, WO 01/44216, WO 01/83465, WO 01/83478, WO 01/85706, WO 01/85707 та WO 02/08209 (Hoffman-La Roche) або розкриті у заявках WO 03/00262, WO 03/00267 та WO 03/15774 (AstraZeneca), інгібітори GSK-3 (глюкоген-синтази-кінази-3), сполуки, які модифікують метаболізм ліпідів, наприклад, протиліпідемічні засоби, наприклад, інгібітори HMG CoA (статини), сполуки, які зменшують споживання їжі, ліганди PPAR (рецептора, що активується проліфератами пероксисом), в тому числі підтипів PPAR-альфа, PPAR-гамма та PPAR-дельта та агоністи RXR (рецептора ретиноїду X), наприклад, ALRT-268, LG-1268 або LG-1069.

За іншим варіантом здійснення згадані сполуки застосовують у комбінації з інсуліном або аналогом чи похідним інсуліну, наприклад, N<sup>B29</sup>-тетрадеканоїл-des-(B30)-людським інсуліном, Asp<sup>B28</sup>-людським інсуліном, Lys<sup>B28</sup>-Pro<sup>B29</sup>-людським

інсуліном, Lantus<sup>®</sup>, або композицією, яка містить один або декілька із цих засобів.

За іншим варіантом здійснення цього винаходу згадані сполуки застосовують у комбінації із сульфонілсечовиною, наприклад, глібенкламідом, гліпізидом, толбутамідом, хлоропамідом, толазамідом, глімепридом, гліказидом та глібуридом.

За іншим варіантом здійснення цього винаходу згадані сполуки застосовують у комбінації з бігуанідом, наприклад, метформіном.

За ще одним варіантом здійснення цього винаходу згадані сполуки застосовують у комбінації з меглітинідом, наприклад, репаглінідом або натеглінідом.

За ще одним варіантом здійснення цього винаходу згадані сполуки застосовують у комбінації з тіазоліндіоновим сенсibilізатором до інсуліну, наприклад, троглітазоном, циглітазоном, піоглітазоном, розиглітазоном, ізаглітазоном, дарглітазоном, енглітазоном, CS-011/CI-1037 або T 174, або зі сполуками, розкритими у заявках WO 97/41097, WO 97/41119, WO 97/41120, WO 00/41121 та WO 98/45292 (Dr. Reddy's Research Foundation).

За ще одним варіантом здійснення цього винаходу згадані сполуки можуть застосовуватися у комбінації із сенсibilізатором до інсуліну, наприклад, GI 262570, YM-440, MCC-555, JTT-501, AR-H039242, KRP-297, GW-409544, CRE-16336, AR-H049020, LY510929, MBX-102, CLX-0940, GW-501516, або зі сполуками, розкритими у заявках WO 99/19313, WO 00/50414, WO 00/63191, WO 00/63192, WO 00/63193, наприклад, раглітазоном (NN 622 або (-)DRF 2725) (Dr. Reddy's Research Foundation) та у WO 00/23425, WO 00/23415, WO 00/23451, WO 00/23445, WO 00/23417, WO 00/23416, WO 00/63153, WO 63196, WO 00/63209, WO 00/63190 та WO 00/63189 (Novo Nordisk A/S).

За іншим варіантом здійснення цього винаходу згадані сполуки застосовують у комбінації з інгібітором  $\alpha$ -глюкозидази, наприклад, воглібозом, еміглітатом, міглітолом або акарбозою.

За іншим варіантом здійснення цього винаходу згадані сполуки застосовують у комбінації із засобом, який впливає на залежні від АТФ калієві канали базифільних клітин, наприклад, із толбутамідом, глібенкламідом, гліпізидом, гліказидом, BTS-67582 або репаглінідом.

За ще одним варіантом здійснення цього винаходу згадані сполуки можуть застосовуватися у комбінації з натеглінідом.

За ще одним варіантом здійснення цього винаходу згадані сполуки застосовують у комбінації з протиліпідемічним засобом або протигіперліпідемічним засобом, наприклад, холестераміном, коlestиполом, клофібратом, гемфіброзілом, ловастатином, правастатином, симвастатином, пітавастатином, розувастатином, пробуколом, декстротироксином, фенофібратом або аторвастатином.

За ще одним варіантом здійснення цього винаходу згадані сполуки застосовують у комбінації зі сполуками, які зменшують споживання їжі.

За іншим варіантом здійснення цього винаходу згадані сполуки застосовують у комбінації з декі-

лькама вищезгаданими сполуками, наприклад, у комбінації з метформіном та сульфонілсечовиною, наприклад, із глібуридом; сульфонілсечовиною та акарбозою; з натеглінідом та метформіном; із репаглінідом та метформіном, акарбозою та метформіном; із сульфонілсечовиною, метформіном та троглітазоном; з інсуліном та сульфонілсечовиною; з інсуліном та метформіном; з інсуліном, метформіном та сульфонілсечовиною; з інсуліном та троглітазоном; з інсуліном та ловастатином; тощо.

Загальні терміни, вжиті при описуванні сполук в цьому документі, мають свої звичайні значення.

У значенні, вживаному у цьому описі, терміни "(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-алкіл", "(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкіл" або "(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл" означають нерозгалужені або розгалужені ланцюгові насичені аліфатичні групи, які містять вказану кількість атомів вуглецю, наприклад, метил, етил, w-пропіл, ізопропіл, n-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил тощо. Термін "(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкокси(група)" означає групу C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, приєднану через атом кисню, та охоплює, наприклад, такі групи, як метокси-, етокси-, n-пропокси-, ізопропоксигрупа тощо. Термін "галоген" означає фтор, хлор, бром та йод. Термін "(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-циклоалкіл" означає насичену або частково насичену карбоциклічну групу, яка містить 3-8 атомів вуглецю, у типовому варіанті 3-7 атомів вуглецю. Приклади (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-циклоалкілів охоплюють, проте без обмеження ними, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, тощо.

Термін "факультативно заміщений" або "факультативні замісники" у значенні, вживаному у цьому описі, означає, що групи, про які йде мова, або незаміщені, або заміщені одним або декількома з перелічених замісників. Якщо групи, про які йде мова, заміщені декількома замісниками, ці замісники можуть бути однаковими або різними. Крім того, у разі вживання термінів "незалежно (один від одного або від інших)", "незалежно (один від одного або від інших) є" та "незалежно (один від одного або від інших) вибрані" мається на увазі, що групи, про які йде мова, можуть бути однаковими або різними. Деякі з визначених у цьому описі термінів можуть зустрічатися у структурній формулі більше одного разу, і в цьому випадку кожний з термінів буде визначений незалежно від інших.

Мається на увазі, що прикладами пацієнтів, які охоплюються терміном "пацієнт", є морські свинки, собаки, кішки, щури, миші, хом'ячки та примати, в тому числі люди. До пацієнтів, яким віддається перевага, належать люди. Термін "пацієнт" охоплює свійських тварин. Свійськими тваринами є тварини, яких вирощують для виробництва продуктів харчування. Прикладами свійських тварин є жуйні тварини, наприклад, корови, бики, телиці, бички, вівці, буйволи, бізони, кози та антилопи. Іншими прикладами свійських тварин є свині та птиця (свійська птиця), наприклад, кури, качки, індички та гуси. Серед пацієнтів, які потребують лікування, перевага віддається ссавцям, зокрема, людям.

Терміни "лікування" та "лікувати" у значенні, вживаному в цьому описі, охоплюють їхні загальноживані значення, тобто лікування та догляд хворого для цілей профілактики, зменшення ризи-

ку наслідків або розвитку даного стану або захворювання, запобігання, обмеження, полегшення, покращання, сповільнення, припинення, затримання або обернення напряму розвитку чи тяжкості, та тримання під контролем та/або лікування наявних характеристик певного захворювання, розладу або патологічного стану, описаного в цьому документі, в тому числі полегшення або зняття симптомів чи ускладнень, або вилікування чи усунення захворювання, розладу або патологічного стану. Цей винахід охоплює відповідно терапевтичне лікування та/або профілактичні заходи.

У значенні, вживаному у цьому описі, термін "терапевтично ефективна кількість" означає кількість сполуки за цим винаходом, яка здатна полегшити симптоми різноманітних патологічних станів, описаних у цьому документі. Конкретна доза сполуки, яка вводиться відповідно до цього винаходу, безперечно, визначається конкретними обставинами випадку, в тому числі, наприклад, сполукою, яку вводять, шляхом введення, станом пацієнта та патологічним станом, який підлягає лікуванню.

Термін "композиція" означає фармацевтичну композицію та охоплює фармацевтичні препарати, які містять активний інгредієнт (інгредієнти), в тому числі сполуку (сполуки) формули I, та інертний інгредієнт (інгредієнти), які складають носій. Відповідно, фармацевтичні композиції за цим винаходом охоплюють будь-які композиції, виготовлені шляхом змішування сполуки за цим винаходом та фармацевтично прийнятної носія.

Термін "практично чистий" означає чисту кристалічну форму сполуки, яка містить більше ніж приблизно 90% бажаної кристалічної форми, перевага віддається вмісту більше ніж приблизно 95% бажаної кристалічної форми.

Термін "придатний розчинник" означає будь-який розчинник або суміш розчинників, інертний стосовно до здійснюваної реакції, який достатньою мірою розчиняє реагенти, забезпечуючи середовище, в якому проходить бажана реакція.

Термін "одинична дозована форма" означає фізично дискретну одиницю лікарської форми, придатну для введення одиничної дози в організм людей та інших живих істот; кожна така одиниця містить заздалегідь визначену кількість активного інгредієнта, розраховану на досягнення бажаного терапевтичного ефекту, у комбінації з придатним фармацевтичним носієм.

Сполуки за цим винаходом можуть мати один або декілька хіральних центрів та можуть існувати у різноманітних стереоізомерних конфігураціях. Внаслідок присутності цих хіральних центрів сполуки за цим винаходом можуть мати форму рацематів, індивідуальних енантіомерів або сумішей енантіомерів, а також у формі діастереомерів та сумішей діастереомерів. Усі такі рацемати, енантіомери, діастереомери та суміші охоплюються обсягом цього винаходу незалежно від того, є вони чистими, частково очищеними або неочищеними сумішами. У прикладах, наведених у цьому описі, якщо представлена молекула, що містить хіральний центр або центри відомої конфігурації, то її стереохімія відображена у назві та у структурній

формулі молекули. Якщо ця стереохімія невідома або не визначена, то вона не відображена у назві та у структурній формулі молекули. Варіанти здійснення винаходу включають наведені в цьому описі приклади, і, незважаючи на те, що поданий приклад стосується однієї хіральної форми або певної конформації, або її солі, подальші варіанти здійснення винаходу охоплюють усі інші стереоізомерні форми та/або конформації сполук, описаних у прикладах, а також фармацевтично прийнятні солі таких сполук. Ці варіанти включають будь-які ізольовані енантіомери, діастереомери та/або конформери таких структур, а також будь-які суміші, що містять декілька форм.

Крім того, діастереомери можуть утворюватися, якщо молекула включає подвійний зв'язок або частково насичену циклічну систему, або більше одного центра асиметрії, або зв'язок, повертання навколо якого утруднене. Мається на увазі, що обсяг винаходу охоплює будь-які діастереомери, як виділені, чисті або частково очищені діастереомери, так і їх суміші. Крім того, деякі сполуки за цим винаходом можуть існувати у різних таутомерних формах, і мається на увазі, що обсяг винаходу охоплює будь-які таутомерні форми, які можуть утворювати ці сполуки.

Термін "енантіомерне збагачення" у значенні, вживаному у цьому описі, означає збільшення кількості одного енантіомера у порівнянні з кількістю іншого. Звичайний спосіб вираження досягнутого енантіомерного збагачення ґрунтується на понятті енантіомерного надлишку, або "еє", який визначають, використовуючи таке рівняння:

$$ee = [(E^1 - E^2) / (E^1 + E^2)] \times 100,$$

де  $E^1$  - кількість першого енантіомера, а  $E^2$  - кількість другого енантіомера. Таким чином, якщо початкове відношення двох енантіомерів становить 50:50, наприклад, якщо вони присутні у рацемічній суміші, та виконано енантіомерне збагачення, достатнє для досягнення кінцевого відношення 70:30, то значення еє стосовно до першого енантіомера становить 40%. Однак якщо кінцеве відношення становить 90:10, то еє стосовно до першого енантіомера становить 80%. Перевага віддається значенням еє понад 90%, більша перевага - еє понад 95% та особлива перевага - еє понад 99%. Пересічному фахівцю у галузі легко визначити енантіомерне збагачення, використовуючи стандартні способи та методики, наприклад, газову або високоефективну рідинну хроматографію на колонці з хіральним сорбентом. Вибір придатного хіального сорбенту, елюенту та умов, необхідних для розділення пари енантіомерів, лежить у межах знань пересічного фахівця у галузі. Крім того, пересічний фахівець у галузі може одержати конкретні стереоізомери та енантіомери сполук формул I-IV, використовуючи добре відомі способи та процеси, наприклад, описані у монографіях Жак та ін. (J. Jacques, et al., "Enantiomers. Racemates, and Resolutions". John Wiley and Sons, Inc., 1981) та Ельєль та Уайлен (E.L. Eliel and S.H. Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds". (Wiley-Interscience 1994), а також у заявці EP-A-838448,

опублікованій 29 квітня 1998 р. Прикладами способів розділення є перекристалізація та хіральна хроматографія.

Сполуки формули I можуть бути одержані фахівцем у галузі із застосуванням різноманітних способів; деякі з них ілюстровано поданими нижче методиками та схемами. Конкретна послідовність стадій, необхідних для одержання сполуки формули I, залежить від конкретної сполуки, яку слід синтезувати, вихідних сполук та відносної міцності зв'язування груп-замісників. Реагенти або вихідні матеріали легко доступні для фахівця у галузі і, в разі відсутності їх на ринку, можуть бути без утруднень синтезовані пересічним фахівцем у галузі за стандартними методиками, загальноновживаними у галузі, а також за різноманітними способами та схемами, поданими нижче.

Подані нижче схеми, описи підготовчих синтезів, приклади та методики наведено з метою кращого роз'яснення практики здійснення цього винаходу, і їх у жодному разі не слід розглядати як такі, що обмежують обсяг винаходу. Фахівцям у галузі зрозуміло, що можливі численні модифікації згаданих способів без відходу від суті та обсягу цього винаходу. Усі публікації, згадані в цьому описі, є характерними для рівня знань фахівця у галузі, якої стосується цей винахід.

Оптимальну тривалість реакцій, вказаних у схемах, описах підготовчих синтезів, прикладах та методиках, можна визначити шляхом спостереження за ходом реакцій із застосуванням звичайних хроматографічних способів. Крім того, перевага віддається проведенню реакцій за цим винаходом в інертній атмосфері, наприклад, в аргоні чи азоті. Вибір розчинника, як правило, не має вирішального значення, за умови, що застосовуваний розчинник є інертним відносно виконуваної реакції та достатньою мірою розчиняє реагенти для забезпечення здійснення бажаної реакції. Перевага віддається виділенню та очищенню сполук перед їх застосуванням у подальших реакціях. Деякі сполуки можна кристалізувати з реакційного розчину під час їх утворення з подальшим відділенням фільтруванням, або можна видаляти з реакційної суміші розчинник шляхом екстрагування, випарювання або декантування. Проміжні сполуки та кінцеві продукти формули I можна в разі бажання додатково очищати відомими способами, наприклад, перекристалізацією або хроматографією на твердих сорбентах, наприклад, на силікагелі або оксиді алюмінію.

Для досвідченого фахівця зрозуміло, що не всі замісники є сумісними з усіма умовами реакцій. Такі сполуки можна захистити або модифікувати на відповідних стадіях синтезу способами, добре відомими у галузі.

Терміни та аббревіатури, уживані у поданих схемах, описах підготовчих синтезів, прикладах та методиках, мають їхні звичайні значення, якщо не вказано інше. Наприклад, при вживанні в цьому описі подані нижче терміни мають вказані значення: "psi" означає фунти на кв. дюйм (1 фунт на кв. дюйм = 6,9 кПа); "ТШХ (TLC)" означає хроматографію в тонкому шарі; "PXBE (HPLC)" означає рідинну хроматографію високої ефективності; "R<sub>f</sub>"

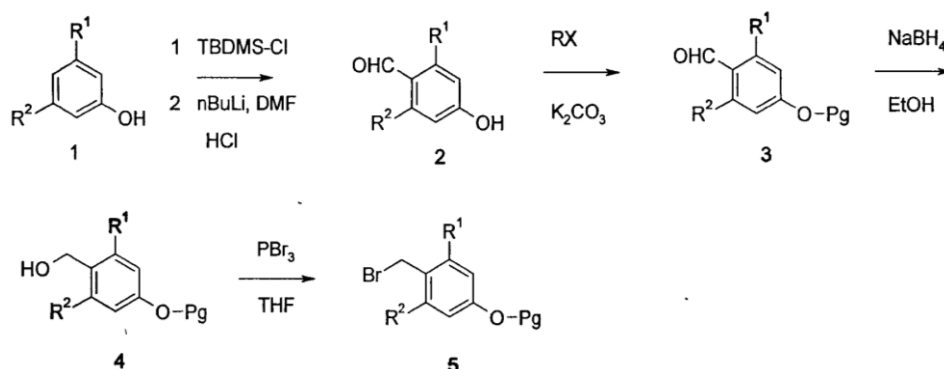
означає коефіцієнт затримання; "R<sub>t</sub>" означає час затримання; "δ" означає зсув відносно тетраметилсилану у мільйонних частках; "МС (MS)" означає мас-спектрометрію, "спостережувана маса" відповідає [M+H], якщо не вказано інше. "MS(APCI)" означає мас-спектрометрію з хімічною іонізацією при атмосферному тиску, "УФ" означає ультрафіолетову спектрометрію, "<sup>1</sup>H ЯМР" означає спектрометрію ядерного магнітного резонансу на протонах. "PXMC (LCMS)" означає рідинну хроматографію з мас-спектрометрією, "ГХ/МС (GC/MS)" означає газову хроматографію/мас-спектрометрію. "ІЧ" означає інфрачервону спектрометрію, а переліки максимумів поглинання, вказані для ІЧ спектрів, охоплюють не всі максимуми, а тільки ті, що становлять інтерес. "К.т." означає кімнатну температуру. "THF" означає тетрагідрофуран, "LAH" означає алюмогідрид літію, "LDA" означає діізопропіламід літію, "DMSO" означає диметилсульфоксид, "DMF" означає диметилформамід, "HCl" означає хлористоводневу кислоту, "EtOAc" означає етилацетат, "Pd-C" означає паладій на вугіллі, "DCM" означає дихлорметан, "DMAP" означає диметиламінопіридин, "LiHMDS" означає гексаметилдисилазанід літію, "TFA" означає трифтороцтову кислоту, "EDAC" означає гідрохлорид N-етил-N'-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду, "HOBT" означає 1-гідроксибензотриазол, "Bn-9-BBN" означає бензил-9-борабіцикло[3,3,1]нонан, "Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>" означає [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій (II), "EDCI" означає гідрохлорид N-етил-N'-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду, "DBU" означає 1,8-діазабіцикло[5,4,0]-ундецен-7, "TBSCl" означає трет-бутилдиметилсиланілоксиметилхлорид, "NBS" означає N-бромсукцинімід, "TsOH" означає пара-толуолсульфокислоту, "DCE" означає дихлоретан, "DAST" означає трифторид (діетиламіно)сірки, "EA/H" означає суміш етилацетат/гексан, "Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>" означає біс(добензиліденацетон)паладій, "BINAP" означає 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафталін, "NMP" означає N-метилпіролідин, "TMSCN" означає триметилсиліліціанід, "TBAF" означає фторид тетрабутиламонію, "Tf<sub>2</sub>O" означає трифторметансульфоновий ангідрид, "TBSO" означає трет-бутилдиметилсиланілоксигрупу, "OTf" означає трифторметансульфонат, MeTi(Oi-Pr)<sub>3</sub> означає триізопропоксид метилтитану, "BBr<sub>3</sub>" означає трибромід бору, "PBr<sub>3</sub>" означає трибромід фосфору, "Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>" означає тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0), "OAc" означає

ацетат, "DME" означає диметилетан, "Et<sub>2</sub>O" означає діетиловий простий ефір, "(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>Pd" означає тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0), "DMFDMA" означає N,N-диметилацеталь диметилформаміду, Et<sub>3</sub>N" означає триетиламін, "tBu" означає трет-бутил, "DIPEA" означає діізопропілетиламін, "EDC" означає гідрохлорид (3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду, "HOAc" означає оцтову кислоту, "bos" означає трет-бутоксикарбоніл. У структурних формулах "Ph" означає феніл, "Me" означає метил, "Et" означає етил, "Bn" означає бензил, "MeOH" означає метанол, "OTf" означає трифторметансульфонат, "TIPSO" означає триізопропілсиланілоксигрупу, "TBSO" означає трет-бутилдиметилсиланілоксигрупу, "NaBH(OAc)<sub>3</sub>" означає триацетоксисборгідрид натрію, "[Ir(cod)Cl]<sub>2</sub>" означає дихлорбіс((1,2,5,6-ета)-1,5-циклооктадієн)дііридій.

Приклади, представлені в цьому описі, ілюструють заявлений винахід та жодним чином не призначені для обмеження обсягу цього винаходу. Назви сполук, описаних у методиках підготовчих синтезів та прикладах, утворено із застосуванням пакетів програм AutoNom 2.2 у складі ChemDraw Ultra або AutoNom 2000 у складі MDL ISIS/Draw, версія 2.5 SP1, продуктах фірми MDL Information Systems, Inc., або, у відповідних випадках, згідно з Chemical Abstracts Services.

Сpektри <sup>1</sup>H-ЯМР реєструвалися на спектрометрі Varian INOVA 400 МГц у вказаному розчиннику. Для одержання даних PXMC застосовано прилад Agilent HP1100, обладнаний мас-спектрометром (Agilent MSD SL). Як стаціонарна фаза застосовувався сорбент Waters Xterra C18 (колонка 2,1×50 мм, розмір зерен сорбенту 3,5 мкм), а як стандартна процедура елюювання - градієнт 5-100% ацетонітрилу в метанолі (50:50) з домішкою 0,2% форміату амонію протягом 3,5 хв, із подальшим елююванням 100% елюенту В протягом 0,5 хв при температурі колонки 50°C та швидкості потоку 1,0 мл/хв. Інша стандартна процедура - градієнт 5-100% ацетонітрилу в метанолі (50:50) з домішкою 0,2% форміату амонію протягом 7,0 хв із подальшим елююванням 100% елюенту В протягом 1,0 хв при температурі колонки 50°C та швидкості потоку 1,0 мл/хв. Додатковий мас-спектроскопічний (MS) аналіз виконувався на приладі Agilent MSD (для контурного аналізу) за стандартною методикою аналізу з інжекцією потоку (Row injection Analysis, FIA), без колонки при швидкості потоку 0,5 мл/хв елюенту 80% MeOH із домішкою 6,5 mM ацетату амонію та тривалості циклу 30 с.

## Схема А



Як показано на Схемі А, факультативно заміщений фенол (1) захищають (наприклад, групою TBSCl), після чого перетворюють у альдегід (2). Сполуку 2 вводять у реакцію зі сполукою, яка містить групу захисту (Pg) та відщеплювану групу (Lg), одержуючи простий ефір 3. Група Pg може бути  $-CH_3$  або  $-CH_2$ -фенілом, а група Lg може бути мезилатом або галогеном. У варіанті, якому віддається перевага, сполукою Lg-Pg є  $I-CH_3$  або  $Br-CH_2$ -феніл. Одержаний альдегід відновлюють, одержуючи спирт (4), після чого перетворюють у сполуку 5. У варіанті, якому віддається перевага, сполуку 4 галогенують за допомогою  $PBr_3$ , одержуючи 2-бромметильне похідне.

Введення та відщеплення груп захисту від сполук з одержанням сполук формули I тощо добре відоме фахівцю у галузі та розкрито у літературі. (Дивись, наприклад: Greene and Wilts, Protective Groups in Organic Synthesis. Third Edition, John Wiley and Sons Inc., 1999).

## Підготовчий синтез 1

Трет-бутил-(3,5-дихлорфенокси)диметилсилан Розчиняють 3,5-дихлорфенол (1 кг, 6,13 моль) у 3 л диметилформаміду (DMF), та охолоджують до  $0^\circ C$ . Додають імідазол (918,74 г, 6,75 моль), після чого трет-бутилдиметилсилілхлорид (1017,13 г, 6,75 моль). Нагрівають суміш до кімнатної температури та перемішують протягом 15 хв. Виливають у воду (6 л), та екстрагують суміш діетиловим ефіром (4 л). Промивають одержаний органічний шар водою двічі, 10% водним розчином хлориду літію та розсоллом, а потім сушать над сульфатом натрію. Фільтрують та концентрують у вакуумі, одержуючи 135 г масла.

## Підготовчий синтез 2

2,6-дихлор-4-гідроксибензальдегід Розчиняють трет-бутил-(3,5-дихлорфенокси)диметилсилан (425 г, 1,5 моль) у 4л безводного тетрагідрофурану, та охолоджують до  $-68^\circ C$ . Повільно додають 1,1 екв вторбутиллітію (103,1 г, 1,61 моль) при  $-68^\circ C$  (приблизно 1,75 год). Після завершення додавання перемішують одержану реакційну суміш при  $-70^\circ C$  протягом 30 хв. Додають диметилформамід (168,5 г, 2,3 моль), та перемішують одержану реакційну суміш при  $-70^\circ C$  протягом 1 год. Додають 1 М розчин хлористоводневої кислоти у воді (3,5 л), та

дозволяють реакційній суміші нагрітися до кімнатної температури.

Виливають реакційну суміш у діетиловий ефір (5 л), промивають водою та розсоллом. Сушать над сульфатом натрію та концентрують у вакуумі до одержання оранжевої твердої речовини. Розтирають із холодним дихлорметаном та фільтрують, одержуючи 250 г (80%) блідо-жовтої твердої речовини.

## Підготовчий синтез 3

## 2,6-дихлор-4-метоксибензальдегід

Змішують 2,6-дихлор-4-гідроксибензальдегід (120 г, 628,24 ммоль) та карбонат калію (173,65 г, 1256,5 ммоль) у 900 мл диметилформаміду та обробляють йодметаном (107 г, 753,9 ммоль). Перемішують одержану реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 3 год. Відфільтровують тверді домішки, та виливають фільтрат у 6 л води. Відділяють фільтруванням тверду речовину, промивають декілька разів водою, сушать на повітрі та розчиняють у етилацетаті. Промивають водою, після чого розсоллом, а потім сушать над сульфатом натрію. Фільтрують та концентрують у вакуумі до об'єму приблизно 100 мл, при досягненні якого починається випадання твердої речовини. Фільтрують, потім концентрують фільтрат, одержуючи другу порцію продукту. Промивають гексаном, змішують всі тверді продукти, та сушать у вакуумі, одержуючи 112,3 г злегка забарвленої твердої речовини.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10,41 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

## Підготовчий синтез 4

## 2,6-дихлор-4-бензилоксибензальдегід

Обробляють суміш 2,6-дихлор-4-гідроксибензальдегіду (250 г, 1,3 моль) та карбонату калію (361,8 г, 2,62 моль) у 2 л диметилформаміду бензилбромідом (268,64 г, 1,57 моль). Перемішують одержану реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 1 год. Відфільтровують тверді домішки, та виливають фільтрат у 12 л води. Відділяють тверду речовину фільтруванням, промивають декілька разів водою, сушать на повітрі та розчиняють у етилацетаті. Сушать над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують у вакуумі до приблизно 1,5 л. Дозволяють відстоятися протягом ночі, після чого фільтрують. Промивають одержану тверду речовину мінімальною кількістю гексану та сушать у вакуумі. Концентру-

ють одержаний фільтрат у вакуумі, та розтирають залишок із гексаном, одержуючи другу порцію продукту, яку потім змішують із першою порцією, одержуючи в сумі 245 г білих кристалів. Повторюють вищевказані операції для одержання третьої порції продукту (80 г) у вигляді світло-жовто-коричневого порошку (загальний вихід 88%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,26 (s, 1H), 7,43 (m, 5H), 7,28 (s, 2H), 5,25 (s, 2H).

#### Підготовчий синтез 5

(2,6-дихлор-4-метоксибеніл)метанол

Суспендують 2,6-дихлор-4-метоксибензальдегід (112 г, 546 ммоль) у 1500 мл етанолу, та охолоджують у льодяній бані до 7°C. Додають порціями боргідрид натрію (20,67 г, 546 ммоль), одержуючи розчин. Відстороняють льодяну баню, та перемішують протягом 2 год. Обережно додають реакційну суміш до насиченого розчину хлориду амонію (приблизно 4 л), та перемішують до повного гасіння. Екстрагують дихлорметаном (3×1 л), та сушать змішані органічні екстракти над сульфатом натрію. Фільтрують, та концентрують у вакуумі, одержуючи 113 г світло-жовто-коричневої твердої речовини:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,86 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,07 (s, 1H).

#### Підготовчий синтез 6

(2,6-дихлор-4-бензилоксибеніл)метанол

Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою Підготовчого синтезу 5, застосовуючи як вихідну речовину 2,6-дихлор-4-бензилоксибензальдегід:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,38 (m, 4H), 7,33 (m, 1H), 7,12 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 5,05 (t, 1H), 4,59 (d, 2H).

#### Підготовчий синтез 7

2-бромметил-1,3-дихлор-5-метоксибензол

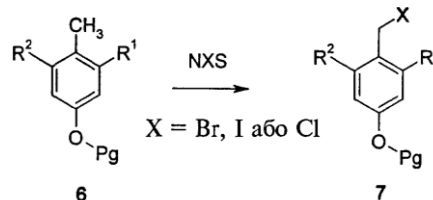
Розчиняють (2,6-дихлор-4-метоксибеніл)метанол (113 г, 545,76 ммоль) у 1200 мл безводного тетрагідрофурану, та охолоджують до 0°C у атмосфері азоту. Додають у атмосфері азоту  $\text{PBr}_3$  (59,1 г, 218,3 ммоль), та перемішують при 0°C протягом 30 хв. Виливають у насичений водний розчин бікарбонату натрію, та екстрагують етилацетатом. Сушать та концентрують у вакуумі, одержуючи 129,4 г продукту у вигляді злегка забарвленої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,88 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 3,79 (s, 3H).

#### Підготовчий синтез 8

2-бромметил-1,3-дихлор-5-бензилоксибензол

Вказану в заголовку сполуку одержують практично за методикою Підготовчого синтезу 6 із виходом 89%, застосовуючи як вихідну речовину 2,6-дихлор-4-бензилоксибеніл)метанол. ES MS (m/z): 347 (M+1).

#### Схема В



Як показано на Схемі В, обробляють заміщений метилбензол 6 сполукою NXS (X = Cl, N-хлорсукцинамід; X = Br, N-бромсукцинамід; X = I, N-йодсукцинамід) у присутності бензоїлпероксиду у  $\text{CCl}_4$  при нагріванні зі зворотним холодильником, одержуючи відповідний бензилгалогід 7.

#### Підготовчий синтез 9

2-хлор-4-метокси-1-метилбензол

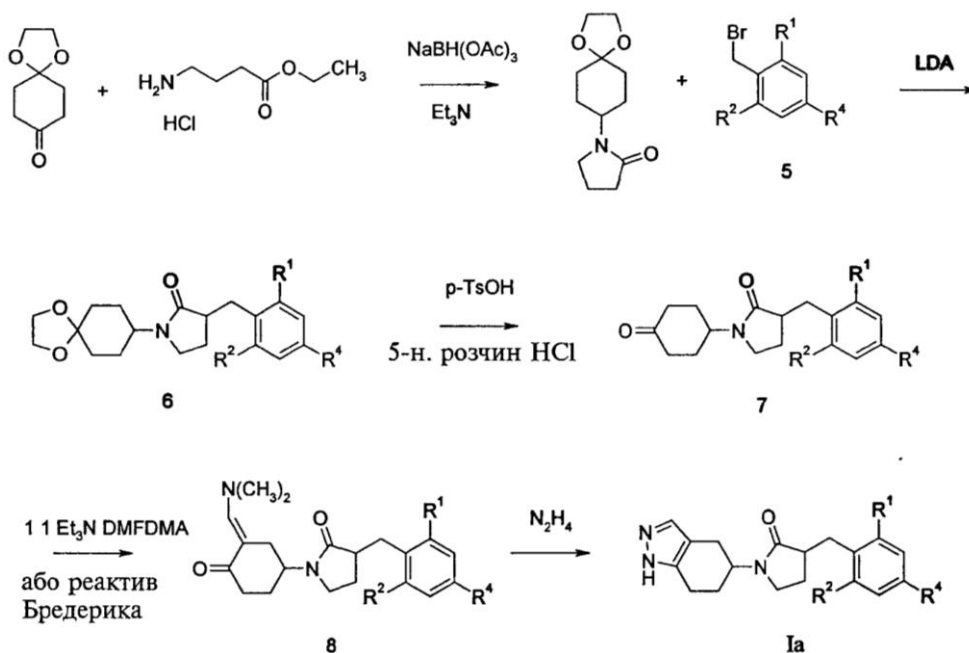
Нагрівають розчин 3-хлор-4-метилфенолу (15 г, 0,11 моль), йодметану (9,8 мл, 0,16 моль) та карбонату калію (22 г, 0,16 моль) у DMF (200 мл) до 50°C та перемішують протягом 2 год. Охолоджують одержану реакційну суміш до кімнатної температури та гасять 1-н. водним розчином  $\text{HCl}$ . Екстрагують водну фазу діетиловим ефіром ( $\text{Et}_2\text{O}$ ). Промивають органічну фазу розсоллом, сушать над  $\text{MgSO}_4$  та фільтрують. Видаляють розчинник, одержуючи 16,4 г (100%) бажаного продукту.

#### Підготовчий синтез 10

1-бро'мметил-2-хлор-4-метоксибензол

Нагрівають розчин 2-хлор-4-метокси-1-метилбензолу (2,0 г, 13 ммоль), N-бромсукциніміду (2,7 г, 15 ммоль) та бензоїлпероксиду (50 мг) у  $\text{CCl}_4$  (50 мл) зі зворотним холодильником та перемішують протягом 3 год. Охолоджують одержану реакційну суміш до кімнатної температури та гасять водою. Екстрагують водну фазу  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , сушать над  $\text{MgSO}_4$ , та фільтрують. Видаляють розчинник, одержуючи 3,0 г (98%) бажаного продукту.

## Схема С



Як показано на Схемі С, 1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-он обробляють гідрохлоридом етилового складного ефіру 4-аміноасляної кислоти у присутності NaBH(OAc)<sub>3</sub>, одержуючи 1-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-іл)піролідін-2-он. Алкілюють, застосовуючи LDA та бензилбромід 5, та одержують бажаний лактам 6. Відщеплюють групу захисту кеталю у кислотних умовах, одержуючи кетон 7. Сполуку 8 одержують шляхом обробки кетону 7 диметоксиметилдиметиламіном або реактивом Бредерика (Brederick). Обробляють сполуку 8 гідрaziном, та одержують піразол 1a.

Підготовчий синтез 11

1-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-іл)піролідін-2-он

Розчиняють 1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-он (100 г, 640,3 ммоль), гідрохлорид метил-4-амінобутирату (98,5 г, 640,3 ммоль) та триетиламін (90 мл, 640,3 ммоль) у дихлорметані (2 л), та перемішують при кімнатній температурі. Додають триацетоксиборгідрид натрію (135,7 г, 640,3 ммоль), та перемішують 17 год при кімнатній температурі. Гасять водою (1 л), розділяють шари, промивають водний шар дихлорметаном (3×500 мл), змішують органічні фази, та сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують, та концентрують. Очищають одержаний матеріал на колонці із 1,5 кг діоксиду кремнію, діаметром 6 дюймів (150 мм), елюючи градієнтом від 8:2 гексан/етилацетат до 95:5 етилацетат/метанол, та одержують 73 г вказаної в заголовку сполуки у вигляді воскоподібної коричневої твердої речови-

ни. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 3,99-4,10 (m, 1H), 3,93 (s, 4H), 3,32-3,36 (m, 2H), 2,36-2,40 (m, 2H), 1,94-2,03 (m, 2H), 1,65-1,83 (m, 8H).

Підготовчий синтез 12

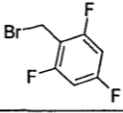
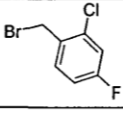
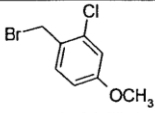
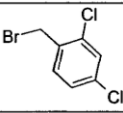
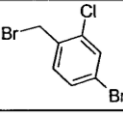
3-(2,6-дихлор-4-метоксибензил)-1-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-іл)піролідін-2-он

Охолоджують розчин 1-(1,4-

діоксаспіро[4,5]дец-8-іл)піролідін-2-ону (5 г, 22,2 ммоль) у тетрагідрофурані (100 мл) до -78°C, продуваючи азотом. Додають LDA (2,0 M, 15 мл, 30 ммоль) з такою швидкістю, щоб внутрішня температура реакційної суміші не піднімалася вище -67°C. Перемішують 30 хв при -78°C, додають розчин 2-бромметил-1,3-дихлор-5-метоксибензолу (6,6 г, 24,4 ммоль) у THF (20 мл) протягом 1-2 хв, відстороняють охолоджувальну баню, та дозволяють реакційній суміші нагріватися протягом 3 год. Гасять реакційну суміш насиченим водним розчином хлориду амонію (100 мл), екстрагують етилацетатом (3×100 мл), змішують одержані екстракти, та сушать над безводним сульфатом натрію. Очищають на колонці із діоксидом кремнію, елюючи градієнтом від 8:2 гексан:етилацетат до 1:1 гексан:етилацетат, одержуючи продукт у вигляді твердої речовини кольору слонової кістки, 6,5 г, 71%. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,86 (s, 2H), 4,06-4,12 (m, 1H), 3,94-(s, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,32-3,41 (m, 2H), 3,15-3,21 (m, 1H), 2,83-2,97 (m, 2H), 1,68-2,04 (m, 8H). PXMC m+1 414.



Таблиця 1: Сполуки Підготовчих синтезів, наведених у Таблиці 1, одержують практично за методикою, описаною у Підготовчому синтезі 12, за винятком того, що 2-бромметил-1,3-дихлор-5-метоксибензол замінюють реагентом, вказаним у стовпчику 3.

Підготовчий синтез	Структура та хімічна назва	Реагент	Фізичні дані
13	1-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-іл)-3-(2,4,6-трифторбензил)-піролідін-2-он		MS (m/z): 370 (M+1)
14	3-(2-хлор-4-фторбензил)-1-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-іл)піролідін-2-он		MS (m/z): 368 (M+1)
15	3-(2-хлор-4-метоксибензил)-1-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-іл)піролідін-2-он		MS (m/z): 385 (M+1)
16	3-(2,4-дихлорбензил)-1-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-іл)піролідін-2-он		MS (m/z): 385 (M+1)
17	3-(2-хлор-4-бромбензил)-1-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-іл)піролідін-2-он		MS (m/z): 429 (M+1)

#### Підготовчий синтез 18

3-(2,6-дихлор-4-метоксибензил)-1-(4-оксоциклогексил)піролідін-2-он

Розчиняють 3-(2,6-дихлор-4-метоксибензил)-1-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-іл)піролідін-2-он (6,5 г, 15,7 ммоль) в ацетоні (100 мл), додають гідрат п-толуолсульфо кислоти (3 г, 15,7 ммоль), та перемішують протягом 24 год при кімнатній температурі. Додають 5-н. розчин HCl (10 мл), та нагрівають до 45°C протягом 1 год. За ходом реакції спостерігають за допомогою ТШХ. Концентрують одержану реакційну суміш, розводять насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (500 мл),

та екстрагують етилацетатом (3×150 мл). Промивають змішані екстракти водою (100 мл) та розсолем (100 мл), сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують, та концентрують до об'єму приблизно 50 мл, розводять гексаном (50 мл), та фільтрують, одержуючи 5,5 г (95%) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,78 (s, 2H), 4,44-4,52 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,37-3,47 (m, 1H), 3,29-3,36 (m, 1H), 3,15-3,23 (m, 2H), 2,39-2,62 (m, 4H), 1,80-2,11 (m, 6H). PXMC m+1 370.

Таблиця 2: Сполуки Підготовчих синтезів, наведених у Таблиці 2, одержують практично за методикою, описаною у Підготовчому синтезі 18, замінюючи вказаний синтетичний реагент, як вказано у стовпчику 3.

Підготовчий синтез	Хімічна назва	Синтетичний реагент	Фізичні дані
19	1-(4-оксоциклогексил)-3-(2,4,6-трифторбензил)-піролідін-2-он	1-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-іл)-3-(2,4,6-трифторбензил)-піролідін-2-он	MS (m/z): 326 (M+1)

Підготовчий синтез	Хімічна назва	Синтетичний реагент	Фізичні дані
20	3-(2-хлор-4-фторбензил)-1-(4-оксоциклогексил)-піролідін-2-он	3-(2-хлор-4-фторбензил)-1-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-іл)піролідін-2-он	MS (m/z): 324 (M+1)
21	3-(2-хлор-4-метоксибензил)-1-(4-оксоциклогексил)піролідін-2-он	3-(2-хлор-4-метоксибензил)-1-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-іл)піролідін-2-он	MS (m/z): 336 (M+1)
22	3-(2,4-дихлорбензил)-1-(4-оксоциклогексил)піролідін-2-он	3-(2,4-дихлорбензил)-1-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-іл)піролідін-2-он	MS (m/z): 340 (M+1)
23	3-(2-хлор-4-бром-бензил)-1-(4-оксоциклогексил)-піролідін-2-он	3-(2-хлор-4-бромбензил)-1-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-іл)піролідін-2-он	MS (m/z): 441 (M+1)

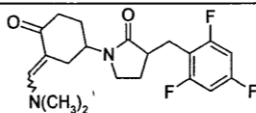
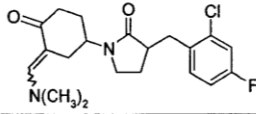
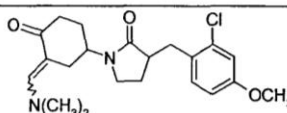
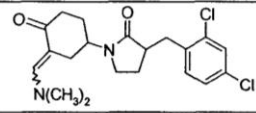
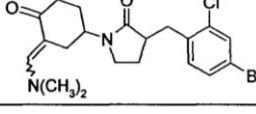
Підготовчий синтез 24

3-(2,6-дихлор-4-метоксибензил)-1-(3-диметиламінометил-4-оксоциклогексил)піролідін-2-он

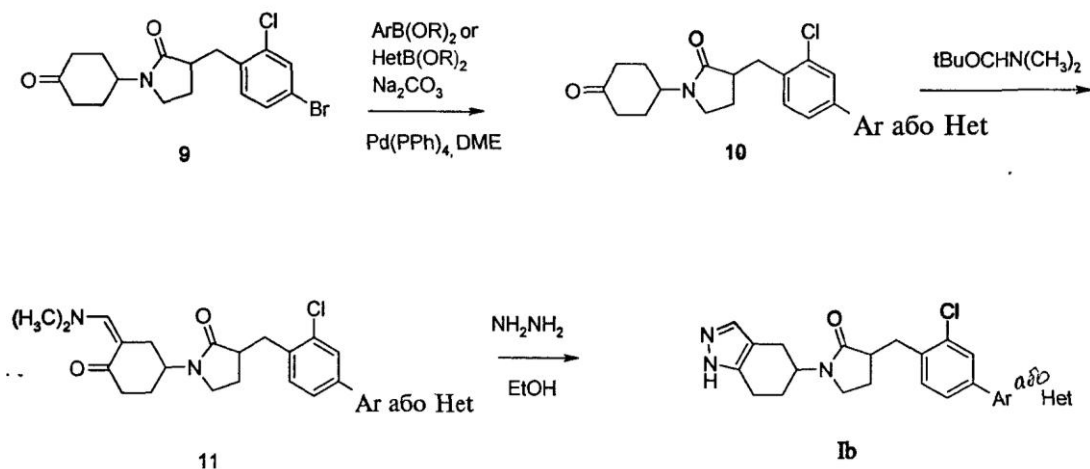
Нагрівають суміш 3-(2,6-дихлор-4-метоксибензил)-1-(4-оксоцикло-гексил)піролідін-2-ону (5 г, 13,5 ммоль), триетиламіну (20 мл) та N,N-диметилацеталю диметилформаміду (20 мл) у нагрітій до 140°C масляній бані до одержання сухої маси. Злегка охолоджують одержану реакційну суміш, додають ще порцію триетиламіну (20

мл) та диметилацеталю N,N-диметилформаміду (20 мл), та знову нагрівають при 140°C до одержання сухої маси. Видаляють органічну фазу у вакуумі, та спостерігають за ходом реакції за допомогою РХМС та ЯМР. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,50-7,53 (m, 1H), 6,86 (s, 2H), 4,24-4,33 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,44-3,46 (m, 2H), 3,19-3,28 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,86-2,97 (m, 2H), 2,56-2,69 (m, 1H), 2,43-2,52 (m, 2H), 1,83-2,03 (m, 3H). MS (m/z): 425 (M+1).

Таблиця 3: Сполуки Підготовчих синтезів, наведених у Таблиці 3, одержують практично за методикою, описаною у Підготовчому синтезі 24, замінюючи вказаний синтетичний реагент.

Підготовчий синтез	Хімічна структура	Синтетичний реагент
25		1-(4-оксоциклогексил)-3-(2,4,6-трифторбензил)піролідін-2-он
26		3-(2-хлор-4-фторбензил)-1-(4-оксоциклогексил)піролідін-2-он
27		3-(2-хлор-4-метоксибензил)-1-(4-оксоциклогексил)піролідін-2-он
28		3-(2,4-дихлорбензил)-1-(4-оксоциклогексил)піролідін-2-он
29		3-(2-хлор-4-бромбензил)-1-(4-оксоциклогексил)піролідін-2-он

## Схема D



Як показано на Схемі D, сполуку 10 одержують шляхом обробки сполуки 9 різноманітними арилборними кислотами або складними ефірами у стандартних умовах сполучення за Судзукі (Suzuki), тобто  $\text{Pd(PPh)}_4$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  у DME. Обробляють кетон 10 реактивом Бредерика (Brederick), одержуючи сполуку 11. Піразол 1b одержують шляхом обробки сполуки 11 гіdraзином.

Підготовчий синтез 30

3-[2-хлор-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-бензил]-1-(4-оксоциклогексил)піролідін-2-он

Змішують 3-(4-бром-2-хлорбензил)-1-(4-оксоциклогексил)піролідін-2-он (0,5 г, 1,3 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол (0,814 г, 3,9 ммоль), карбонат натрію (0,689 г, 6,5 ммоль) у суміші DME (8 мл)/ $\text{H}_2\text{O}$  (3 мл), та знегажують струменем азоту. Додають  $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$  (0,150 г, 0,13 ммоль), та перемішують при  $80^\circ\text{C}$  протягом 17 год у атмосфері азоту. Охолоджують до температури навколишнього середовища, та дода-

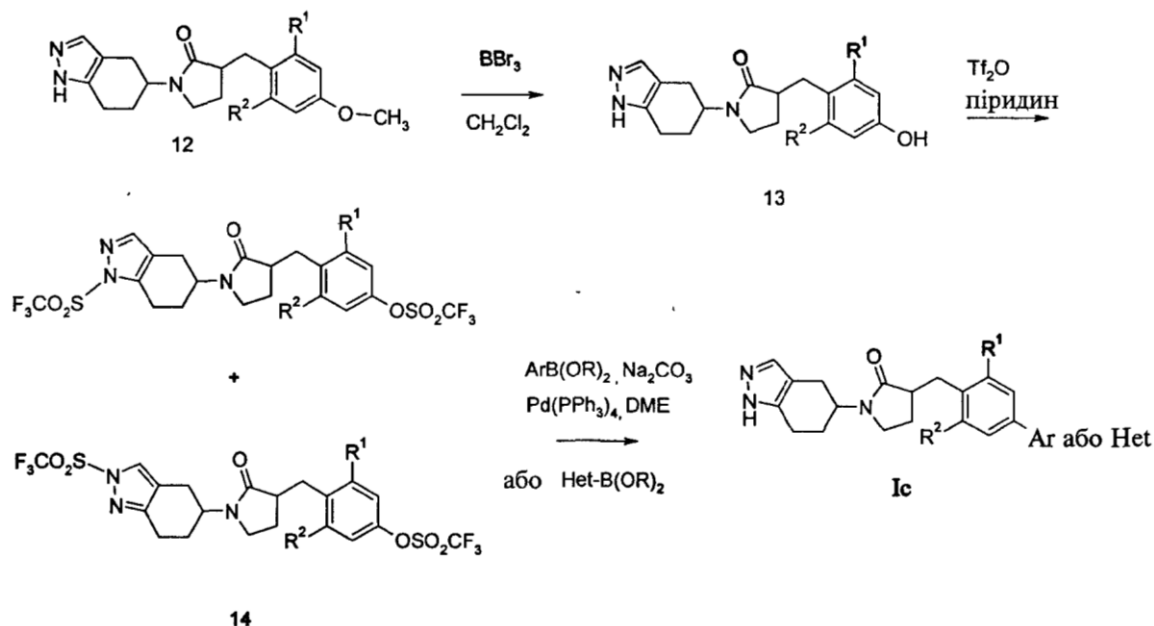
ють етилацетат (20 мл) та воду (10 мл). Екстрагують водну фазу етилацетатом ( $2 \times 20$  мл), сушать (сульфат натрію), та конденсують під зниженим тиском. Після хроматографування (діоксид кремнію, EtOAc) одержують 0,287 г (42%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. MS (m/z): 386 (M+1).

Підготовчий синтез 31

3-[2-хлор-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-бензил]-1-(3-диметиламінометил-4-оксоциклогексил)піролідін-2-он

Нагрівають суміш 3-[2-хлор-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-бензил]-1-(4-оксоциклогексил)піролідін-2-ону (0,287 г, 0,745 ммоль) та реактиву Бредерика (0,17 мл) у толуолі (3 мл) при  $90^\circ\text{C}$  протягом 30 хв. Видаляють органічну фазу у вакуумі, одержуючи 0,327 г масла, яке використовують без додаткового очищення. MS (m/z): 441 (M+1).

## Схема Е



Як показано на Схемі Е, сполуку 12 обробляють  $\text{BBr}_3$ , одержуючи фенол 13, у який потім можна ввести трифторметансульфонові групи, застосовуючи  $\text{Tf}_2\text{O}$  у присутності піридину, і одержати сполуку 14. Сполуку 1c можна одержати, застосовуючи різноманітні борні кислоти або складні ефіри у стандартних умовах сполучення Судзукі, тобто  $\text{Pd}(\text{PPh})_4$  та  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  у DME.

Підготовчий синтез 32

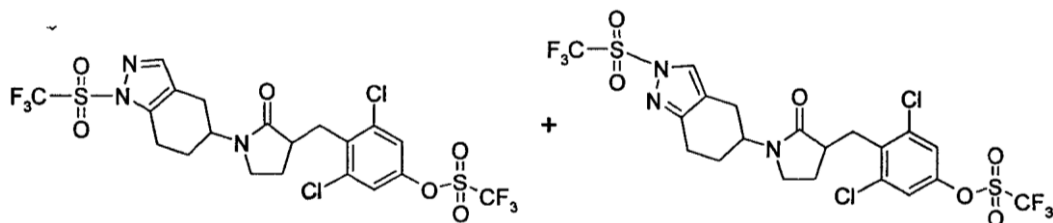
3-(2,6-дихлор-4-гідроксибензил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідін-2-он

Розчиняють 3-(2,6-дихлор-4-метоксибензил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідін-2-он (Приклад 1) (15,0 г, 38 ммоль) у дихлорметані (1,5 л), та охолоджують до  $0^\circ\text{C}$ . Обробляють розчин трибромистим бором (19,9 мл, 190 ммоль), додаючи його краплями протягом 30 хв, та дозволяють реакційній суміші нагрітися до кімнатної температури. Перемішують протягом 28 год при кімнатній температурі, знов охолоджують на льо-

дній бані, і обережно додають до реакційної суміші метанол (38 мл) протягом 15 хв при перемішуванні. Видаляють органічні розчинники за допомогою роторного випарника, та розчиняють одержаний залишок у суміші хлороформ/ізопропіловий спирт (4:1, 600 мл) та воді (100 мл). Нейтралізують до pH 7, застосовуючи 5-н. розчин NaOH, розділяють, залишають органічні фази, та двічі екстрагують водний шар сумішшю хлороформ/ізопропіловий спирт. Сушать об'єднані органічні фази над сульфатом натрію, фільтрують, випарюють до одержання твердого залишку, та сушать у вакуумі при  $90^\circ\text{C}$ , одержуючи 10,7 г (75%) вказаної в заголовку сполуки. MS (m/z): 380 (m+1).

Підготовчий синтез 33

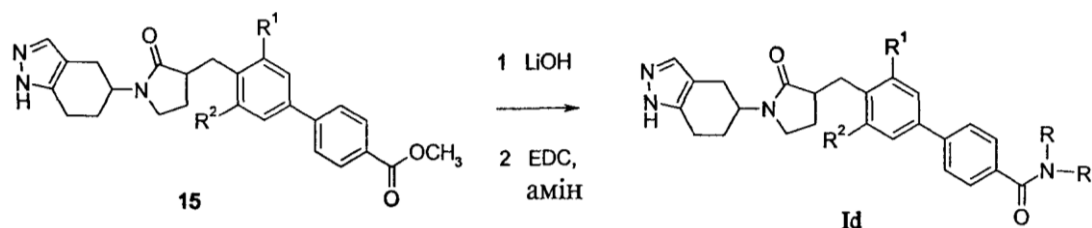
3,5-дихлор-4-[2-оксо-1-(2-трифторметансульфоніл-4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідін-3-ілметил]феніловий складний ефір трифторметансульфонові кислоти



Розчиняють 3-(2,6-дихлор-4-гідроксибензил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідін-2-он (5,0 г, 13,2 ммоль) у піридині (32 мл), та охолоджують до  $0^\circ\text{C}$ . Додають краплями трифторметансульфоновий ангідрид (7,1 мл, 42 ммоль) протягом 5 хв, та дозволяють реакційній суміші нагрітися до кімнатної температури. Перемішують протягом 4 год при кімнатній температурі у атмосфері азоту, додають воду, розводять сумі-

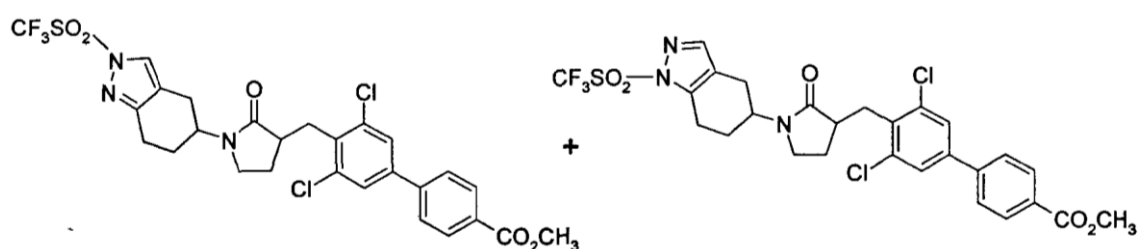
шю етилацетат/діетиловий ефір, та розділяють шари. Промивають органічні шари водою і розсолом, та сушать над сульфатом натрію. Після хроматографування (діоксид кремнію, 75:25 гексан/етилацетат, забарвлення CAM для візуалізації фракцій) одержують 4,97 г (58%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді суміші ізомерів, трифторметансульфонованих при N1/N2. MS (m/z): 645 (m+1).

## Схема F



Як показано на Схемі F, сполуку Id одержують зі сполуки 15, яку спочатку гідролізують до кислоти, а потім сполучають із різноманітними амінами у присутності EDC.

Підготовчий синтез 34



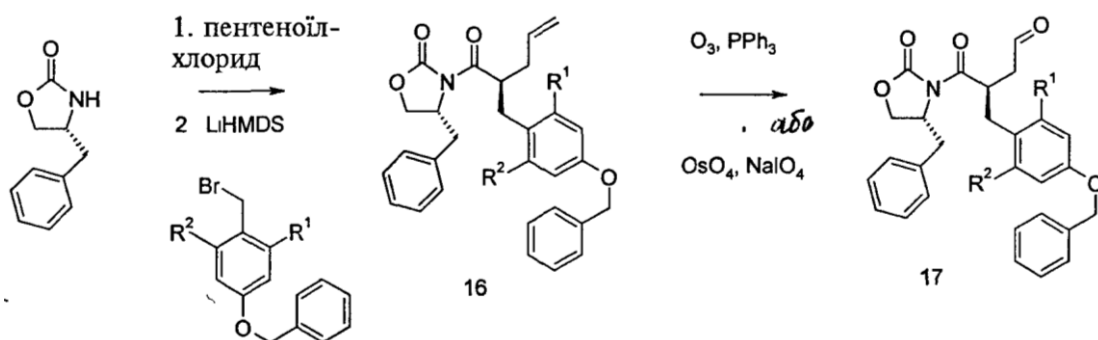
Змішують 3,5-дихлор-4-[2-оксо-1-(2-трифторметансульфоніл-4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідін-3-ілметил]феніловий складний ефір трифторметансульфонової кислоти (1,0 г, 1,55 ммоль), 4-карбоксиметилфенілборну кислоту (0,416 г, 2,3 ммоль), карбонат натрію (2,3 мл 2,0 М розчину, 5,4 ммоль) у DME (12 мл), та знегажують струменем азоту. Додають  $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$  (0,078 г, 0,15 ммоль), та перемішують при 80°C протягом 17 год у атмосфері азоту. Охолоджують до температури навколишнього середовища, та додають етилацетат (20 мл) та воду (10 мл). Екстрагують водну фазу етилацетатом (2×20 мл), сушать (сульфат натрію), та конденсують під зниженим тиском. Після хроматографування (діоксид кремнію, 95:5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /метанол) одержують 0,750 г вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. MS (m/z): 632 (M+2).

Підготовчий синтез 35

3-(2,6-дихлор-4-гідроксибензил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідін-2-он

Змішують сполуку Прикладу 7 (Ізомер 1, дивись Приклади 7-10), а саме 3-(2,6-дихлор-4-метоксибензил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідін-2-он (0,38 г, 0,96 ммоль),  $\text{VBr}_3$  (5,3 мл 1,0 М розчину, 5,3 ммоль) у дихлоретані (20 мл) при 0°C, дозволяють реакційній суміші нагрітися до кімнатної температури та перемішують протягом 7 год. Охолоджують до 0°C, гасять метанолом, нейтралізують 5,0-н. розчином NaOH, екстрагують продукт сумішшю  $\text{CHCl}_3$ /ізопропіловий спирт (3:1), та сушать над сульфатом натрію. Після хроматографування (діоксид кремнію, 95:5  $\text{CHCl}_3$ /EtOH/ $\text{NH}_3$ ) одержують 0,290 г вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. MS (m/z): 380 (M+1).

## Схема G



Як показано на Схемі G, сполуку 16 одержують з 4-бензілоксазолідін-2-ону, який спочатку

ацилюють пентеноїлхлоридом, а потім алкілюють різноманітними бензилбромідами при попередній

обробці LiHMDS. Окиснення вінільної групи у сполуці 16 можна досягти шляхом обробки озonom та  $\text{PPh}_3$  або  $\text{OsO}_4$  у присутності  $\text{NaIO}_4$ , з одержанням альдегіду 17.

Підготовчий синтез 36

(R)-4-бензил-3-пент-4-еноїлоксазолідин-2-он

Продувають азотом протягом 20 хв 3-горлу круглодонну колбу місткістю 12 л, обладнану механічною мішалкою, датчиком внутрішньої температури, патрубком для впуску азоту та завантажувальною лійкою місткістю 1 л, після чого додають (R)-4-бензил-2-оксазолідинон (250 г, 1,41 моль). Розводять тетрагідрофураном (1,8 л), та охолоджують на бані із сухого льоду з ацетоном до досягнення внутрішньої температури  $-74^\circ\text{C}$ . Переносять 1,6М гексановий розчин н-бутиллітію (970 мл, 1,552 моль) у завантажувальну лійку за допомогою канюлі, та додають його до оксазолідинового розчину з такою швидкістю, щоб внутрішня температура не підвищувалася вище  $-65^\circ\text{C}$ . Після завершення додавання залишають одержану реакційну суміш при перемішуванні на охолоджувальній бані протягом 30 хв. Переносять 4-пентеноїлхлорид (175 мл, 1,585 моль) у завантажувальну лійку, та додають його краплями до розчину аніону протягом 25 хв. Перемішують одержану реакційну суміш протягом 45 хв на охолоджувальній бані. Відстороняють охолоджувальну баню, та перемішують реакційну суміш 18 год, причому вона повільно досягає кімнатної температури. Розводять суміш 1-н. водним розчином хлористоводневої кислоти (1,5 л) та діетиловим ефіром (1,0 л). Розділяють шари, та промивають органічну фазу водою (2×1 л) та розсолom (1л). Екстрагують об'єднані водні змиви діетиловим ефіром (1л). Сушать об'єднані органічні фази над безводним сульфатом магнію, фільтрують, та концентрують, одержуючи 390 г жовтувато-коричневого масла. Очищають цю речовину хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю гексан:етилацетат, та одержують 345 г (94,5%) прозорого жовтого масла.

Підготовчий синтез 37

(R)-4-бензил-3-[(S)-2-(4-бензилокси-2,6-дихлорбензил)пент-4-еноїл]оксазолідин-2-он

Перемішують у атмосфері азоту суміш (R)-4-бензил-3-пент-4-еноїлоксазолідин-2-ону (345 г, 1,33 моль) та THF (1,8 л) у 3-горлій круглодонній колбі місткістю 12 л, обладнаній датчиком внутрішньої температури, патрубком для впуску азоту та завантажувальною лійкою, та охолоджують до  $-75^\circ\text{C}$ . Переносять 1 М розчин LiHMDS (1,6 л) у завантажувальну лійку, та додають його у колбу з такою швидкістю, щоб внутрішня температура не піднімалася вище  $-60^\circ\text{C}$ . Після завершення додавання залишають одержану реакційну суміш при перемішуванні при  $-25^\circ\text{C}$  протягом 30 хв, після чого охолоджують до приблизно  $-60^\circ\text{C}$ . При цій температурі додають частинами твердий 2-

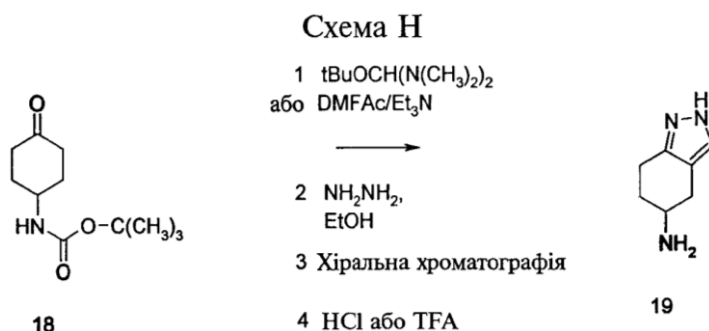
бромметил-1,3-дихлор-5-бензилоксибензол протягом 5 хв. Після завершення додавання переносять реакційну посудину у ацетонову баню з температурою  $-10^\circ\text{C}$ , та підтримують внутрішню температуру нижче  $10^\circ\text{C}$  протягом 1 год. Охолоджують суміш до  $0^\circ\text{C}$ , після чого гасять 2 л 1-н. водного розчину хлористоводневої кислоти. Переносять суміш у ділильну лійку місткістю 22 л, та розводять її 2,5 л води та 2 л діетилового ефіру. Розділяють шари, та екстрагують водний шар діетиловим ефіром. Сушать об'єднані органічні фази над безводним сульфатом магнію, фільтрують та концентрують, одержуючи 800 г густого масла. Очищають хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю гексан:етилацетат, та одержують 597 г (86%) безбарвного масла.

Підготовчий синтез 38

(R)-4-((R)-4-бензил-2-оксооксазолідин-3-іл)-3-(4-бензилокси-2,6-дихлорбензил)-4-оксомасляний альдегід

Охолоджують суміш (R)-4-бензил-3-[(S)-2-(4-бензилокси-2,6-дихлорбензил)пент-4-еноїл]оксазолідин-2-ону (100 г, 190,68 ммоль) та дихлорметану (800 мл) до  $-74^\circ\text{C}$ . Барботують озон, який виробляється генератором озону A-113 з концентрацією 75%, через одержану реакційну суміш із застосуванням як газу-носія повітря при швидкості 5 куб. футів за хвилину ( $0,14\text{ м}^3/\text{хв}$ ) до одержання розчину блакитного кольору (приблизно 3 год). Додають трифенілфосфін (60 г, 228,8 ммоль) у вигляді розчину у 200 мл дихлорметану, та залишають одержану реакційну суміш при перемішуванні до досягнення кімнатної температури протягом ночі. Концентрують розчин у вакуумі, очищають хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом 20-50% етилацетату в гексані, та одержують 82,1 г (82%) продукту у вигляді білої піни: MS (m/z): 526 (M+).

За альтернативним варіантом, обробляють суміш (R)-4-бензил-3-[(S)-2-(4-бензилокси-2,6-дихлорбензил)пент-4-еноїл]оксазолідин-2-ону (0,96 г, 1,8 ммоль), THF (21 мл) та води (7 мл) 2,5% розчином тетроксиду осмію у трет-бутанолі (46 мг, 0,18 ммоль). Додають періодат натрію (1,17 г, 5,5 ммоль), та перемішують одержану реакційну суміш 4 год при кімнатній температурі. Гасять реакційну суміш водою, та екстрагують етилацетатом. Промивають органічну фазу 1-н. водним розчином тіосульфату натрію та розсолom. Сушать органічний шар над сульфатом магнію, фільтрують, та концентрують у вакуумі. Очищають неочищену речовину хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю гексан:етилацетат, та одержують чистий продукт. Концентрують продукт, який містить фракції, у вакуумі, та одержують 0,46 г (48%) бажаного продукту. MS (m/z): 526 (M+).



Як показано на Схемі Н, кетон 18 перетворюють у піразол, застосовуючи реактив Бредерика, після чого обробляють розчином  $\text{N}_2\text{H}_4$  у  $\text{EtOH}$ . Енантімерно чистий амін 19 одержують шляхом розділення енантімерів хіральною хроматографією та подальшого відщеплення групи  $\text{Boc}$  у кислотних умовах, тобто із застосуванням  $\text{HCl}$  або  $\text{TFA}$ .

#### Підготовчий синтез 39

Трет-бутиловий складний ефір (+/-)-(4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)-карбамінової кислоти

Кип'яять суміш трет-бутилового складного ефіру (4-оксоциклогексил)-карбамінової кислоти (100 г, 0,469 моль), диметилацеталу  $\text{N,N}$ -диметилформаміду (100 мл) та  $\text{Et}_3\text{N}$  (100 мл) з випарюванням досуха на масляній бані при  $140^\circ\text{C}$  протягом 30 хв. Додають ще по 100 мл кожного реагента, та дозволяють википіти. Повторюють цю стадію тричі, застосовуючи загальну кількість 300 мл кожного з  $\text{DMFDMA}$  та  $\text{Et}_3\text{N}$ . Концентрують суміш, яка містить трет-бутиловий складний ефір (3-диметиламінометил-4-оксоциклогексил)-карбамінової кислоти, до одержання склоподібної маси, знов розчиняють у 250 мл етанолу, після чого додають 65 мл гідразингідрату, та перемішують одержану реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Концентрують суміш, розчиняють у 500 мл  $\text{EtOAc}$  та промивають водою ( $2 \times 500$  мл). Екстрагують водний шар 150 мл  $\text{EtOAc}$ , та промивають змішані органічні шари 250 мл розсолу, сушать над безводним  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують, та концентрують. Після хроматографування (діоксид кремнію, етилацетат) одержують 87 г сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини.  $\text{MS (m/z)}$ : 237.

Індивідуальні енантімери одержують хіральною хроматографією ( $\text{Chiralpak AD-H}$ ,  $4,6 \times 150$  мм, 80:10:10  $\text{C}_7$  (гексан)/етанол гатунку 3А/MeOH з домішкою 0,2%  $\text{DMEA}$ , 0,6 мл/хв, детектування на довжині хвилі 235 нм), одержуючи:

Ізомер 1 (час затримання = 6,8 хв, е.е. >99%,  $[\alpha]_D^{25} -41,7$  (с 1, MeOH))

Ізомер 2 (час затримання = 9,5 хв, е.е. >95%,  $[\alpha]_D^{25} 40,7$  (с 1, MeOH))

#### Підготовчий синтез 40

4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іламін (вільна основа)

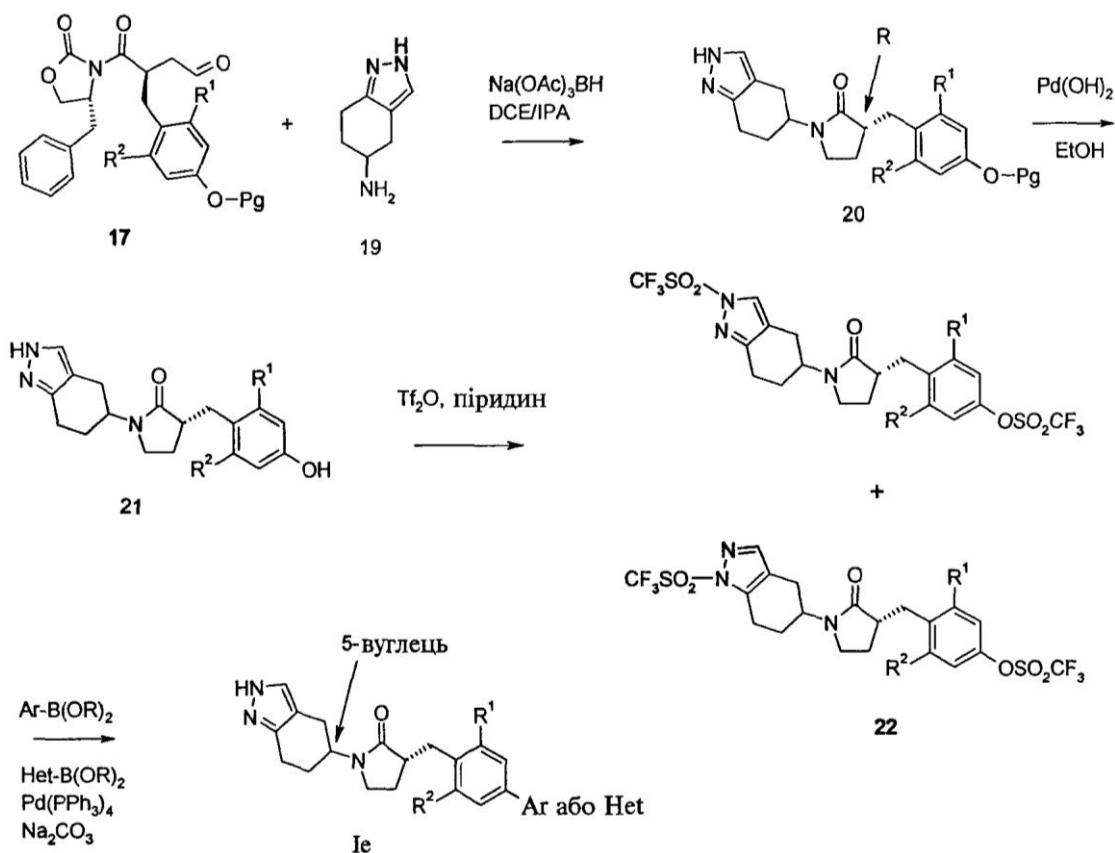
Змішують Ізомер 1 (з Підготовчого синтезу 39) та трет-бутиловий складний ефір (-)-(4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)-карбамінової кислоти, (5,3 г, 22,3 ммоль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 мл), обробляють  $\text{TFA}$  (16,5 мл, 223 ммоль), та перемішують при кімнатній температурі протягом 3 год. Видаляють розчинник під зниженим тиском, одержуючи густе масло. Виділяють вільну основу шляхом твердофазного екстрагування (50 г,  $\text{Mega-bond Elut}$ , Varian, 0,79 мекв./г смоли), застосовуючи метанол для змочування смоли, після чого елюють розчином 95:5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /метанол, а потім сумішшю (95:5)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /7 М розчин  $\text{NH}_3$  у метанолі, одержуючи 2,66 г (86%) жовтувато-коричневого масла, яке твердне при стоянні.

#### Підготовчий синтез 41

4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іламін (вільна основа)

Змішують Ізомер 2 (з Підготовчого синтезу 39), трет-бутиловий складний ефір (+)-(4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)-карбамінової кислоти, (5,01 г, 2,11 ммоль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 мл), обробляють  $\text{TFA}$  (16,0 мл, 211 ммоль), та перемішують при кімнатній температурі протягом 3 год. Видаляють розчинник під зниженим тиском, одержуючи густе масло. Виділяють вільну основу шляхом твердофазного екстрагування (50 г,  $\text{Mega-bond Elut}$ , Varian, 0,79 мекв./г смоли), застосовуючи метанол для змочування смоли, після чого елюють розчином 95:5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /метанол, а потім сумішшю (95:5)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /7 М розчин  $\text{NH}_3$  у метанолі, одержуючи 2,1 г (71%) жовтувато-коричневого масла, яке твердне при стоянні.

## Схема I

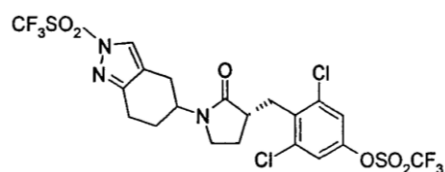


Як показано на Схемі I, обробляють альдегід 17 аміном 19 у присутності  $\text{NaBH(OAc)}_3$ , одержуючи піразол 20. Відщеплюють групу захисту бензилу шляхом гідронування у присутності  $\text{Pd(OH)}_2$ , та одержують фенол 21, який потім перетворюють у трифлат 22. Сполуку 1e одержують шляхом обробки трифлату 22 різноманітними борними кислотами або складними ефірами у стандартних умовах сполучення Судзукі, тобто  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  та  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ .

Як показано на Схемі I, сполука 19 може бути будь-яким енантіомером. При реакції між сполуками 17 та 19 утворюється стереоконфігурація "R" при атомі C-3, позначеному стрілкою. У сполуці 1e стереоконфігурація при атомі C-3 у молекулі піролідинону є "R", а стереоконфігурація при атомі C-5 у молекулі тетрагідроіндазолу визначається стереоконфігурацією у сполуці 19.

Підготовчий синтез 42

(3R,5S)-3-(4-гідрокси-2,6-дихлорбензил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідін-2-он

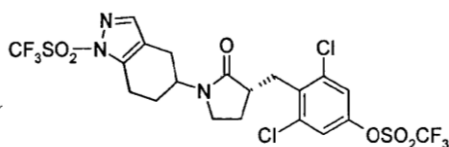


Розчиняють (3R,5S)-3-(4-гідрокси-2,6-дихлорбензил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-

Розчиняють (3R,5S)-3-(4-бензилокси-2,6-дихлорбензил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідін-2-он (Приклад 35) (8,79 г, 18,7 ммоль) у абсолютному етанолі (60 мл), обробляють 20%  $\text{Pd(OH)}_2$  (6,0 г), та перемішують у атмосфері водню під тиском 30 фунтів на кв. дюйм (0,21 МПа). Через 6 год ESMS засвідчує витрачання вихідного матеріалу та утворення продукту. Видаляють каталізатор фільтруванням, ополіскують осад етанолом, та випарюють фільтрат до одержання темної піни. Фільтрують через картридж із 50 г смоли SCX mega-bond, елюючи сумішшю 95:5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , а потім 95:5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/7,0 \text{ M розчин NH}_3/\text{MeOH}$ , та одержують 5,6 г (79%) вказаної у заголовку сполуки у вигляді аморфної твердої речовини. MS (m/z): 380 (M+1).

Підготовчий синтез 43

(3R,5S)-3,5-дихлор-4-[2-оксо-1-(2-трифторметансульфоніл-4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідін-3-ілметил]феніловий складний ефір трифторметансульфонової кислоти



5-іл)піролідін-2-он (Підготовчий синтез 42) (5,56 г, 14,6 ммоль) у безводному піридині (35 мл),



охолоджують до 0°C, та додають краплями трифторметансульфоновий ангідрид (7,4 мл, 44 ммоль) протягом 60 с. Дозволяють реакційній суміші нагрітися до кімнатної температури, та продовжують перемішування протягом 3,0 год у атмосфері азоту. Гасять реакційну суміш водою (20 мл), та розводять етилацетатом (75 мл). Розділяють шари, промивають органічні фази 0,1-н. розчином HCl (2x) та розсоллом, і сушать над сульфатом натрію. Фільтрують, випарюють, та одержують 7,71 г (80%) аморфної оранжевої твердої речовини. MS (m/z): 645 (M+1).

Підготовчий синтез 44

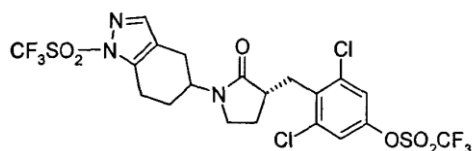
1-хлор-3,4-дифтор-2-йодметил-5-трифторметилбензол

Обробляють розчин 1-хлор-2-хлорметил-3,4-дифтор-5-трифторметилбензолу (1,0 г, 3,8 ммоль) у ацетоні (10 мл) йодидом натрію (2,8 г, 19 ммоль), та перемішують одержану реакційну суміш протягом 1 год при кімнатній температурі. Розводять реакційну суміш у EtOAc (50 мл), та фільтрують. Концентрують фільтрат, одержуючи 1,35 г (100%) продукту. <sup>1</sup>H ЯМР (d<sub>6</sub>-CDCl<sub>3</sub>) δ 7,39 (d, 1H, J=5,7 Гц), 4,46 (d, 2H, J=2,2 Гц).

Підготовчий синтез 45

(R)-4-бензил-3-[(S)-2-(6-хлор-2,3-дифтор-4-трифторметилбензил)пент-4-еноїл]оксазолідин-2-он

Охолоджують розчин (R)-4-бензил-3-пент-4-еноїл-оксазолідин-2-ону (0,94 г, 3,6 ммоль) у THF (10 мл) до -78°C. Додають до цього розчину краплями 1,0 М розчин LiHMDS у THF (4 мл, 4,0 ммоль), та перемішують при -78°C протягом 30 хв. Обробляють розчин 1-хлор-3,4-дифтор-2-йодметил-5-трифторметилбензолом (1,35 г, 3,8 ммоль), та дозволяють суміші повільно нагрітися до кімнатної температури. Одержану реакційну суміш перемішують 4 год при кімнатній температурі. Гасять реакційну суміш 1-н. розчином HCl (водним), та екстрагують Et<sub>2</sub>O. Промивають органічну фазу розсоллом, сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують, та видаляють розчинник. Очищають неочищену речовину хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю гексан:EtOAc, та одержують чистий продукт. Видаляють розчинник, одержуючи 0,725 г (41%) бажаного продукту. MS (m/e): 488 (M+1).



Розчиняють (3R,5R)-3-(4-гідрокси-2,6-дихлорбензил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідин-2-он (Підготовчий синтез 47) (0,261 г, 0,86 ммоль) у безводному піридині (2,0 мл), охолоджують до 0°C, та додають краплями трифторметансульфоновий ангідрид (0,359 мл, 2,1 ммоль) протягом 60 с. Дозволяють реакційній суміші нагрітися до кімнатної температури, та продовжують перемішування протягом 4,0 год у атмосфері азоту. Гасять реакційну суміш водою

Підготовчий синтез 46

(R)-4-((R)-4-бензил-2-оксооксазолідин-3-іл)-3-(6-хлор-2,3-дифтор-4-трифторметилбензил)-4-оксомасляний альдегід

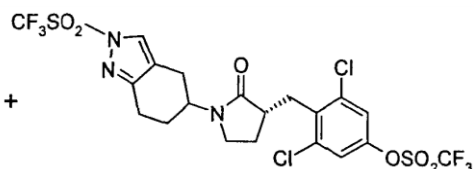
Обробляють розчин (R)-4-бензил-3-[(S)-2-(6-хлор-2,3-дифтор-4-трифторметилбензил)пент-4-еноїл]оксазолідин-2-ону (Підготовчий синтез 45) (0,72 г, 1,5 ммоль) у THF (9 мл) та воді (3 мл) 2,5% розчином OsO<sub>4</sub> у трет-BuOH (1,5 г, 0,15 ммоль). Потім додають до розчину періодат натрію (0,96 г, 4,5 ммоль), та перемішують одержану реакційну суміш протягом 4 год при кімнатній температурі. Гасять реакційну суміш водою, та екстрагують EtOAc. Промивають органічну фазу 1-н. розчином тіосульфату натрію та розсоллом. Відділяють органічну фазу, сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують, та видаляють розчинник. Очищають неочищену речовину хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю гексан:EtOAc, та одержують чистий продукт. Видаляють розчинник, одержуючи 0,60 г (82%) бажаного продукту. MS (m/e): 490 (M+1).

Підготовчий синтез 47

(3R,5R)-3-(2,6-дихлор-4-гідроксибензил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідин-2-он  
Розчиняють (3R,5R)-3-(4-бензилокси-2,6-дихлорбензил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідин-2-он (Приклад 57) (0,977 г, 2,1 ммоль) у THF (90 мл), обробляють 20% Pd(OH)<sub>2</sub> (0,977 г), та перемішують у атмосфері водню під тиском 30 фунтів на кв. дюйм (207 кПа). Після перемішування протягом ночі ESMS посвідчує співвідношення кількостей продукту та вихідного матеріалу 2:1. Видаляють каталізатор фільтруванням, ополіскують осад етанолом, та випарюють до одержання темної піни. Після хроматографування (діоксид кремнію, 95:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH/NH<sub>3</sub>) одержують 0,26 г (33%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді аморфної твердої речовини MS (m/z): 380 (M+1).

Підготовчий синтез 48

(3R,5R)-3,5-дихлор-4-[2-оксо-1-(2-трифторметансульфоніл-4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідин-3-ілметил]феніловий складний ефір трифторметансульфоновий

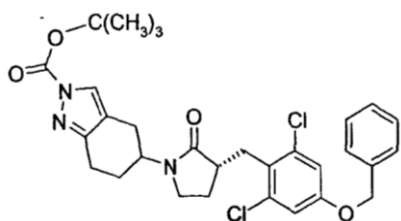


(20 мл), та розводять етилацетатом (75 мл). Розділяють шари, промивають органічні фази 0,1-н. розчином HCl (2x) та розсоллом, та сушать над сульфатом натрію. Після фільтрування та хроматографування (діоксид кремнію, 95:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) одержують 0,34 г (77%) аморфної оранжевої твердої речовини. MS (m/z): 645 (M+1).

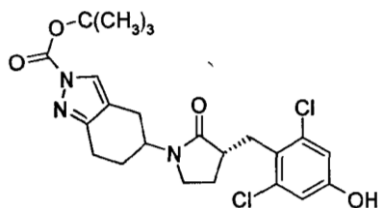
Підготовчий синтез 49

Трет-бутиловий складний ефір (3R,5S)-5-[3-(4-бензилокси-2,6-дихлорбензил)-2-

оксопіролідин-1-іл]-4,5,6,7-тетрагідроіндазол-2-карбонової кислоти та трет-бутиловий складний ефір (3R,5S)-5-[3-(4-бензилокси-2,6-



Обробляють розчин (3R,5S)-3-(4-бензилокси-2,6-дихлорбензил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідин-2-ону (Приклад 35) (0,429 г, 0,91 ммоль) та піридину (0,144 г, 1,82 ммоль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 мл) ди-трет-бутилдикарбонатом (0,24 г, 1,10 ммоль), та перемішують протягом 5 год при кімнатній температурі у атмосфері азоту. Екстрагують одержану реакційну суміш 1-н. розчином  $\text{HCl}$  та водою. Сушать органічний шар над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , видаляють розчинник у вакуумі, одержуючи неочищений продукт, який очищують на діоксиді кремнію, застосовуючи градієнт від 0% до

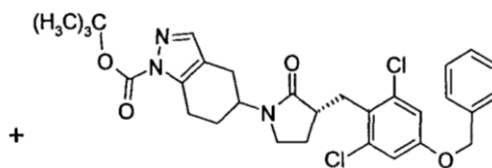


Барботують  $\text{N}_2$ , а потім  $\text{H}_2$  через суміш трет-бутилового складного ефіру (3R,5S)-5-[3-(4-бензилокси-2,6-дихлорбензил)-2-оксопіролідин-1-іл]-4,5,6,7-тетрагідроіндазол-2-карбонової кислоти та трет-бутилового складного ефіру (3R,5S)-5-[3-(4-бензилокси-2,6-дихлорбензил)-2-оксопіролідин-1-іл]-4,5,6,7-тетрагідроіндазол-1-карбонової кислоти (Підготовчий синтез 49) (0,44 г, 0,77 ммоль) та 20%  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  на вугіллі (0,44 г) у етилацетаті (50 мл). Перемішують суміш в атмосфері  $\text{H}_2$  (із застосуванням гумової камери) протягом 16 год при кімнатній температурі. Обробляють суміш  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , після чого фільтрують через матеріал "hyflow" для видалення каталізатора, та видаляють розчинник у вакуумі, одержуючи 0,388 г (100%) вказаних у заголовку продуктів у вигляді суміші.  $\text{Rf}=0,42$  (9/1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /метанол). Підготовчий синтез 51

#### 1-бром-3-бромметил-2,4-дихлорбензол

Обробляють суміш 2,6-дихлортолуолу (50,0 г, 0,31 ммоль), йоду (0,10 г, 0,39 ммоль) та залізного порошку (325 меш (змір частинок 0,044 мм), 0,70 г, 12,5 ммоль) у  $\text{CCl}_4$  (60 мл) краплями бром (52,8 г, 0,33 ммоль) протягом 20 хв, та перемішують протягом 3 год при кімнатній температурі. Виливають суміш у льодяну воду, та екстрагують 1,2-дихлоретаном. Промивають одержаний органічний шар насиченим розчином бісульфату натрію, та сушать, застосовуючи  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Видаляють розчинник у вакуумі, одержуючи 76,01 г (100%) 1-бром-2,4-дихлор-3-метилбензолу.

дихлорбензил)-2-оксопіролідин-1-іл]-4,5,6,7-тетрагідроіндазол-1-карбонової кислоти

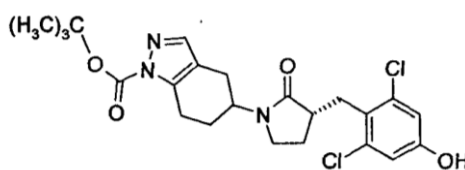


100% етилацетату у гексані, та одержують 0,443 г (85%) вказаних у заголовку продуктів у вигляді суміші.  $\text{Rf}=0,15$  та 0,05 (1/1 гексан/етилацетат).

#### Підготовчий синтез 50

Трет-бутиловий складний ефір (3R,5S)-5-[3-(2,6-діюіор-4-гідроксибензил)-2-оксопіролідин-1-іл]-4,5,6,7-тетрагідроіндазол-2-карбонової кислоти

та трет-бутиловий складний ефір (3R,5S)-5-[3-(2,6-дихлор-4-гідроксибензил)-2-оксопіролідин-1-іл]-4,5,6,7-тетрагідроіндазол-1-карбонової кислоти



Обробляють суміш 1-бром-2,4-дихлор-3-метилбензолу (76,01 г, 0,316 ммоль) та N-бромсукциніміду (59,2 г, 0,332 ммоль) у  $\text{CCl}_4$  (500 мл) бензоїлпероксидом (0,77 г, 3,18 ммоль), та нагрівають зі зворотним холодильником протягом 6 год у атмосфері азоту. Охолоджують одержану реакційну суміш до  $0^\circ\text{C}$  та фільтрують, застосовуючи гексан для ополіскування твердих речовин. Екстрагують одержаний фільтрат водою та насиченим  $\text{NaHCO}_3$ . Сушать органічний шар ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), та видаляють розчинник у вакуумі, одержуючи 97,89 г (97%) вказаного у заголовку продукту.  $\text{Rf}=0,34$  (100% гексан).

#### Підготовчий синтез 56

#### Етил 2-(4-бром-2-хлорбензил)пент-4-еноат

Додають LDA (5,27 мл, 10,5 ммоль, 2,0 M) до розчину етилпент-4-еноату (0,9 г, 7,0 ммоль) у THF (125 мл) при  $-78^\circ\text{C}$ , та перемішують суміш протягом 15 хв. Додають 4-бром-2-хлорбензилбромід (3,3 г, 10,5 ммоль), та нагрівають реакційну суміш до кімнатної температури. Гасять розчином хлориду амонію, екстрагують реакційну суміш дихлорметаном, та промивають органічний шар розсолем. Сушать над сульфатом натрію, фільтрують та концентрують. Очищують залишок на колонці із силікагелем (гексан), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,65 г, 73%) у вигляді безбарвного масла.

#### Підготовчий синтез 57

Етил-2-(4-бром-2-хлорбензил)-4-оксобутаноат

Змішують періодат натрію (41 г, 190 ммоль) з розчином етил-2-(4-бром-2-хлорбензил)пент-4-еноату (21 г, 63 ммоль), 2,5% (мас.)  $\text{OsO}_4$  (64 г, 6,3 ммоль) у THF (400 мл) та водою (160 мл), та перемішують протягом 2 год. Екстрагують одержану реакційну суміш етилацетатом, промивають органічний шар розчином тіосульфату натрію та розсоллом. Сушать над сульфатом натрію, фільтрують та концентрують. Очищують залишок на колонці із силікагелем, одержуючи вказану в заголовку сполуку (15,9 г, 75%) у вигляді безбарвного масла:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) 9,73 (s, 1H), 7,53 (d,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,32 (dd,  $J=8,20$  Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,08 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 4,05-4,15 (m, 2H), 3,20-3,28 (m, 1H), 3,07-3,15 (m, 1H), 2,84-2,92 (m, 2H), 2,53-2,61 (m, 1H), 1,51-1,21 (m, 3H).

Підготовчий синтез 58

(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]метанон

Стадія 1. Розчиняють 4-бромбензойну кислоту (4,98 г, 24 ммоль), гідрохлорид 4,4-дифторпіперидину (4,3 г, 27 ммоль),  $\text{HOBT}$  (4,09 г, 29 ммоль) та  $\text{DIPEA}$  (15,5 мл, 89 ммоль) у THF (50 мл). Додають EDC (5,7 г, 29 ммоль), та перемішують при кімнатній температурі протягом 24 год. Розводять реакційну суміш етилацетатом, промивають 0,1-н. розчином  $\text{HCl}$ , бікарбонатом натрію (насиченим), розсоллом, сушать над сульфатом натрію, фільтрують, та випарюють, одержуючи (4-бромфеніл)-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанон у вигляді масла. MS ( $m/z$ ): 305 ( $M+1$ ).

Стадія 2. Змішують (4-бромфеніл)-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)метанон (3,0 г, 9,86 ммоль), біс(пінаконато)диборан (2,74 г, 10,7 ммоль), ацетат калію (2,9 г, 29 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II)хлорид (0,804 г, 0,9 ммоль) у DMSO (20 мл), та перемішують суміш при  $80^\circ\text{C}$  протягом 17 год. Охолюють, розводять етилацетатом, промивають розсоллом (5 $\times$ ), сушать над сульфатом натрію, фільтрують, та випарюють. Після хроматографування (діоксид кремнію,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 98:2) одержують 1,7 г (47%) (4,4-дифторпіперидин-1-іл)-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]метанону.

Підготовчий синтез 59

4-бензилокси-2,6-диметилбензальдегід

Обробляють розчин 2,6-диметил-4-гідроксибензальдегіду (4,0 г, 27 ммоль) та бензилброміду (3,3 мл, 28 ммоль) у DMF (50 мл) карбонатом калію (4,5 г, 32 ммоль). Нагрівають одержану реакційну суміш до  $60^\circ\text{C}$  та перемішують протягом 1 год. Охолюють реакційну суміш та гасять 1-н. водним розчином  $\text{HCl}$ . Екстрагують водну фазу  $\text{Et}_2\text{O}$ . Промивають органічну фазу розсоллом, сушать над  $\text{MgSO}_4$ , та фільтрують. Видаляють розчинник, одержуючи 6,4 г (100%) продукту.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{d}_6\text{-CDCl}_3$ )  $\delta$  10,46 (s, 1H), 7,31-7,43 (m, 5H), 6,65 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 2,58 (s, 6H).

Підготовчий синтез 60

(4-бензилокси-2,6-диметилфеніл)метанол

Обробляють розчин 4-бензилокси-2,6-диметилбензальдегіду (6,4 г, 27 ммоль) у метанолі (60 мл) боргідридом натрію (0,82 г, 22

ммоль). Перемішують одержану реакційну суміш протягом 1 год при кімнатній температурі. Гасять реакційну суміш насиченим розчином бікарбонату натрію у воді, та екстрагують  $\text{Et}_2\text{O}$ . Промивають органічну фазу розсоллом, сушать над  $\text{MgSO}_4$ , та фільтрують. Видаляють розчинник, одержуючи 6,3 г (97%) продукту.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{d}_6\text{-CDCl}_3$ )  $\delta$  7,31-7,43 (m, 5H), 6,65 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 2,38 (s, 6H).

Підготовчий синтез 61

5-бензилокси-2-бромметил-1,3-диметилбензол

Охолюють розчин (4-бензилокси-2,6-диметилфеніл)метанолу (5,70 г, 24 ммоль) у THF (100 мл) до  $0^\circ\text{C}$ . Обробляють розчин трибромистим фосфором (0,9 мл, 9,4 ммоль), та перемішують одержану реакційну суміш протягом 2 год при  $0^\circ\text{C}$ . Гасять реакційну суміш водою, та екстрагують  $\text{Et}_2\text{O}$ . Промивають органічну фазу розсоллом, сушать над  $\text{MgSO}_4$ , та фільтрують. Видаляють розчинник, одержуючи 7,1 г (99%) продукту.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{d}_6\text{-CDCl}_3$ )  $\delta$  7,31-7,43 (m, 5H), 6,65 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 2,38 (s, 6H).

Підготовчий синтез 62

(R)-4-бензил-3-[(S)-2-(4-бензилокси-2,6-диметилбензил)пент-4-еноіл]оксазолідин-2-он

Охолюють розчин (R)-4-бензил-3-пент-4-еноїлоксазолідин-2-ону (4,8 г, 19 ммоль) у THF (100 мл) до  $-78^\circ\text{C}$ . Додають до цього розчину краплями 1,0 М розчин  $\text{LiHMDS}$  у THF (20 мл, 20 ммоль), та перемішують при  $-78^\circ\text{C}$  протягом 30 хв. Обробляють розчин 5-бензилокси-2-бромметил-1,3-диметилбензолом (6,8 г, 22 ммоль), та дозволяють суміші повільно нагрітись до кімнатної температури. Одержану реакційну суміш перемішують 3 год при кімнатній температурі. Гасять реакційну суміш 1-н. розчином  $\text{HCl}$  (водним), та екстрагують  $\text{Et}_2\text{O}$ . Промивають органічну фазу розсоллом, сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують, та видаляють розчинник. Очищують неочищену речовину хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю гексан:EtOAc, та одержують чистий продукт. Видаляють розчинник, одержуючи 7,0 г (78%) бажаного продукту. MS ( $m/e$ ): 484 ( $M+1$ ).

Підготовчий синтез 63

(R)-4-((R)-4-бензил-2-оксо-оксазолідин-3-іл)-3-(4-бензилокси-2,6-диметилбензил)-4-оксомасляний альдегід

Обробляють розчин (R)-4-бензил-3-[2-(4-бензилокси-2,6-диметилбензил)пент-4-еноїл]оксазолідин-2-ону (7,5 г, 16 ммоль) у THF (120 мл) та воді (40 мл) 2,5% розчином  $\text{OsO}_4$  у трет- $\text{BuOH}$  (16 г, 1,6 ммоль). Додають до розчину періодат натрію (10 г, 47 ммоль), та перемішують одержану реакційну суміш протягом 3 год при кімнатній температурі. Гасять реакційну суміш водою, та екстрагують EtOAc. Промивають органічну фазу 1-н. розчином тіосульфату натрію та розсоллом. Відділяють органічну фазу, сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують, та видаляють розчинник. Очищують неочищену речовину хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю гексан:EtOAc, та одержують чистий продукт. Видаляють роз-

чинник, одержуючи 3,25 г (43%) бажаного продукту. MS (m/e): 486 (M+1).

Підготовчий синтез 64

(R)-3-(4-бензилокси-2,6-диметилбензил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)піролідін-2-он  
Змішують розчин (R)-4-((R)-4-бензил-2-оксооксазолідин-3-іл)-3-(4-бензилокси-2,6-диметилбензил)-4-оксомасляного альдегіду (3,0 г, 6,2 ммоль) та рацемічного 4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іламіну (0,85 г, 6,2 ммоль) у дихлоретані (50 мл) та ацетонітрилі (50 мл). Обробляють розчин триацетоксиборгидридом натрію (6,6 г, 31 ммоль), та перемішують суміш 1 год при кімнатній температурі. Обробляють одержану реакційну суміш N,N-діізопропілетиламіном (5,6 мл, 31 ммоль), та перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Концентрують реакційну суміш до одержання залишку. Гасять залишок насиченим карбонатом натрію, та екстрагують EtOAc. Промивають органічну фазу розсолем, сушать над  $MgSO_4$ , фільтрують, та видаляють розчинник. Очищують неочищену речовину хроматографією на силікагелі, елюючи  $CH_2Cl_2$  та 2 М розчином аміаку в MeOH, одержуючи чистий продукт. Видаляють розчинник, одержуючи 1,66 г (62%) бажаного продукту. MS (m/e): 430 (M+1).

Підготовчий синтез 65

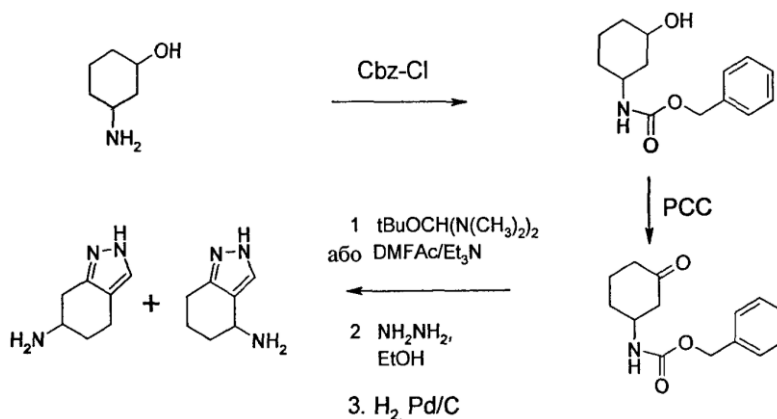
(R)-3-(4-гідрокси-2,6-диметилбензил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)піролідін-2-он  
Обробляють розчин (R)-3-(4-бензилокси-2,6-диметилбензил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-

5-іл)піролідін-2-ону (Підготовчий синтез 64) (1,65 г, 3,8 ммоль) у EtOH (20 мл) гідроксидом паладію на вугіллі (1,7 г). Продувають розчин воднем, та підвищують тиск до 35 фунтів на кв. дюйм (241 кПа). Одержану реакційну суміш перемішують 2 доби у атмосфері водню під тиском 35 фунтів на кв. дюйм. Фільтрують реакційну суміш через целіт для видалення каталізатора. Очищують неочищену речовину хроматографією на силікагелі, елюючи  $CH_2Cl_2$  та 2 М розчином аміаку в MeOH, та одержують чистий продукт. Видаляють розчинник, одержуючи 0,85 г (65%) бажаного продукту. MS (m/e): 340 (M+1).

Підготовчий синтез 66

3,5-диметил-4-[(R)-2-оксо-1-(2-трифторметансульфоніл-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)піролідін-3-ілметил]феніловий складний ефір трифторметансульфонової кислоти  
Охолоджують розчин (R)-3-(4-гідрокси-2,6-диметилбензил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)піролідін-2-ону (Підготовчий синтез 65) (0,85 г, 2,5 ммоль) у піридині (20 мл) до 0°C та обробляють трифторметансульфоновим ангідридом (1,3 мл, 7,5 ммоль). Дозволяють реакційній суміші нагрітися до кімнатної температури. Після перемішування протягом 2 год при кімнатній температурі гасять реакційну суміш 1-н. розчином HCl, та екстрагують EtOAc. Промивають органічну фазу розсолем, сушать над  $MgSO_4$ , та фільтрують. Видаляють розчинник, одержуючи 1,05 г (70%) бажаного продукту. MS (m/e): 604 (M+1).

### Схема J



Як показано на Схемі J, 4- або 6-аміно-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол можна одержати з 3-аміноциклогексанолу, в якого аміногрупу спочатку захищають групою Cbz, після чого окиснюють спирт до кетону, застосовуючи PCC. Тетрагідроіндазольний цикл замикають, обробляючи кетон спочатку реактивом Бредерика, а потім  $N_2H_4$ . Відщепленням групи Cbz шляхом гідролізу одержують бажані 4- та 6-аміно-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазоли у вигляді суміші.

Підготовчий синтез 67

(3-гідроксициклогексил)карбамінової кислоти бензиловий складний ефір

Обробляють суміш 3-гідроксициклогексиламіну (10 г, 86,96 ммоль),

карбонату калію (18 г, 130 ммоль), етилацетату (150 мл) та води (70 мл) бензилхлорформіатом (22,17 г, 130 ммоль). Перемішують одержану реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 12 год. Відділяють органічний шар, сушать органічну фазу над сульфатом натрію, фільтрують, та концентрують. Додають діетиловий ефір до одержаного залишку. Відділяють одержаний білий осад фільтруванням, та сушать його на повітрі, одержуючи 19,1 г вказаної в заголовку сполуки (88%). MS(m/z): 250 (M+).

Підготовчий синтез 68

Бензиловий складний ефір (3-оксоциклогексил)карбамінової кислоти

Розчин бензилового складного ефіру (3-гідроксициклогексил)карбамінової кислоти (15,5 г, 62,24 ммоль) у дихлорметані (300 мл) обробляють РСС (16,73 г, 77,81 ммоль), та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 12 год. Фільтрують одержану реакційну суміш через целіт. Видаляють розчинник у вакуумі. Очищують одержаний залишок на колонці із силікагелем, елюючи градієнтом від 25% до 50% етилацетату у гексані, та одержують 12,6 г (82%) вказаної в заголовку сполуки. MS (m/z): 248 (M+).

Підготовчий синтез 69

Бензиловий складний ефір (4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-4-іл)карбамінової кислоти

Перемішують суміш бензилового складного ефіру (3-оксоциклогексил)карбамінової кислоти (12,3 г, 49,8 ммоль), толуолу (60 мл) та трет-бутоксидіс(диметиламіно)метану (9,53 г, 54,77 ммоль) при 90°C протягом 1,5 год. Охолоджують одержану реакційну суміш, та видаляють розчин-

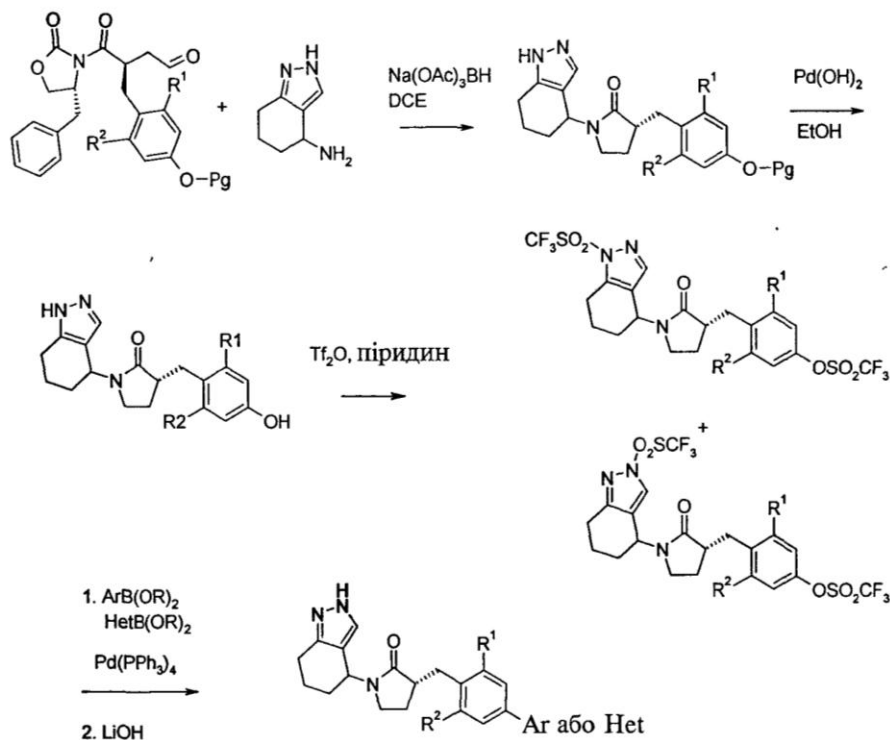
ник у вакуумі. До одержаного залишку додають метанол (60 мл) та гідразингідрат (2,74 г, 54,77 ммоль). Перемішують реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 3 год. Видаляють розчинник у вакуумі. До одержаного залишку додають етилацетат, та промивають суміш водою. Потім сушать органічний шар над сульфатом натрію, фільтрують, та концентрують, одержуючи 9,8 г вказаної в заголовку сполуки (чистота 80%).

Підготовчий синтез 70

4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-4-іламін

Перемішують суміш бензилового складного ефіру (4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-4-іл)карбамінової кислоти (3,5 г), метанолу (50 мл) та паладію на вугіллі (10%, 0,7 г) у струшувачі Парра для гідрування під тиском 50 фунтів на кв. дюйм (345 кПа) протягом 3 год. Видаляють реакційну суміш зі струшувача Парра, та фільтрують суміш через целіт. Концентрують фільтрат, одержуючи 1,7 г вказаної в заголовку сполуки.

### Схема К



Як показано на Схемі К, обробляють альдегід 4-аміно-4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазолом у присутності  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ , одержуючи піразол. Відщеплюють групу захисту бензилу шляхом гідрування у присутності  $\text{Pd}(\text{OH})_2$ , та одержують фенол, який потім перетворюють у трифлат. Кінцевий продукт одержують шляхом обробки трифлату різноманітними борними кислотами або складними ефірами у стандартних умовах сполучення Судзукі, тобто  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  та  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ .

Підготовчий синтез 71

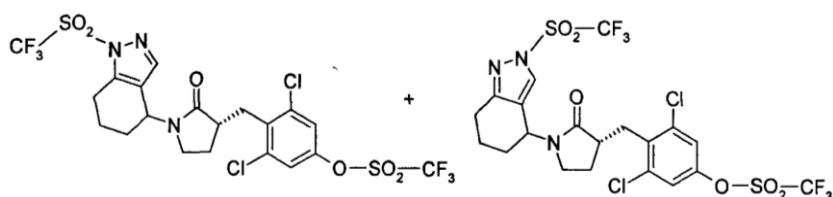
(R)-3-(4-бензилокси-2,6-дихлорбензил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-4-іл)піролідин-2-он

До розчину (R)-4-((R)-4-бензил-2-оксооксазолідин-3-іл)-3-(4-бензилокси-2,6-дихлорбензил)-4-оксобутиральдегіду (Підготовчий синтез 38, 2 г, 3,81 ммоль) у DCE (75 мл) при кімнатній температурі додають 4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-4-іламін (0,66 г, 4,77 ммоль) та триацетоксиборгідрид натрію (2,42 г, 11,45 ммоль). Перемішують одержану реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 12 год та при 50°C протягом 1 год. Охолоджують реакційну суміш, розводять дихлорметаном, та промивають водою. Потім сушать органічний шар над сульфатом натрію, фільтрують, та концентрують у вакуумі. Очищують одержаний залишок

хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом від 50% етилацетату у гексані до 100% етилацетату, та одержують 1,32 г вказаної в заголовку сполуки. MS (m/z): 470 (M+).

Підготовчий синтез 72

(R)-3-(2,6-дихлор-4-гідроксибензил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-4-іл)піролідін-2-он  
До розчину (R)-3-(4-бензилокси-2,6-дихлорбензил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-4-іл)піролідін-2-ону (1,32 г) в етанолі (50 мл) додають гідроксид паладію на вугіллі (10%, 0,65 г). Перемішують суміш при гідруванні (50 фунтів на кв. дюйм, 345 кПа) при кімнатній температурі



Обробляють охолоджений до 0°C розчин (R)-3-(2,6-дихлор-4-гідроксибензил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-4-іл)піролідін-2-ону (0,93 г, 2,45 ммоль) та піридину (0,97 г, 12,27 ммоль) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл) трифторметансульфоновим ангідридом (2,07 г, 7,36 ммоль) протягом 20 хв. Нагрівають одержану реакційну суміш до кімнатної температури та перемішують протягом 30 хв. Розводять реакційну суміш CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, та промивають 1-н. розчином HCl та водою. Сушать органічний шар (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), та видаляють розчинник. Очищують одержаний залишок хроматографією на силікагелі, одержуючи 1,45 г суміші вказаних у заголовку продуктів. MS (m/z): 644 (M+).

Підготовчий синтез 74

Трет-бутиловий складний ефір 5-[3-(4'-карбоксі-3,5-дихлор-біфеніл-4-ілметил)-2-оксопіролідін-1-іл]-4,5,6,7-тетрагідроіндазол-2-карбонової кислоти

Обробляють охолоджений до 0°C розчин (3R,5S)-3-[2,6-дихлор-4-(морфолін-4-карбоніл)бензил]-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідін-2-ону, (Приклад 73, (0,066 г, 0,14 ммоль) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл) та піридині (2,0 мл) Вос-ангідридом (0,036 г, 0,16 ммоль) протягом 5 год. Нагрівають одержану реакційну суміш до кімнатної температури, розводять CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, та промивають 1-н. розчином HCl та водою. Сушать органічний шар (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), та видаляють розчинник, одержуючи 0,074 г суміші вказаних у заголовку продуктів.

протягом 3 год. Фільтрують суміш через целіт. Видаляють розчинник у вакуумі, одержуючи 0,93 г вказаної в заголовку сполуки. MS (m/z): 380 (M+).

Підготовчий синтез 73

3,5-дихлор-4-[(R)-2-оксо-1-(1-трифторметансульфоніл-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-4-іл)піролідін-3-ілметил]феніловий складний ефір трифторметансульфонової кислоти та 3,5-дихлор-4-[(R)-2-оксо-1-(2-трифторметансульфоніл-4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-4-іл)піролідін-3-ілметил]феніловий складний ефір) трифторметансульфонової кислоти

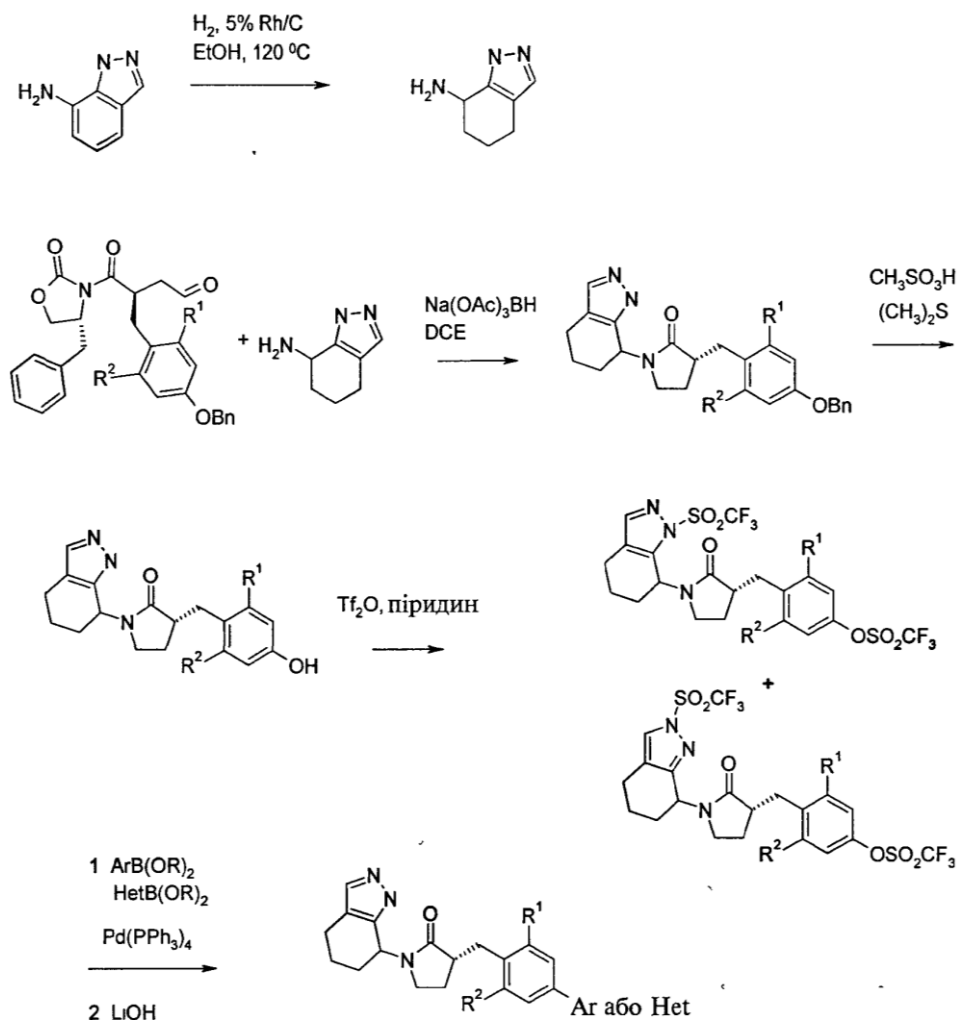
Підготовчий синтез 75

(4-трифторметилпіперидин-1-іл)-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]метанон

Стадія 1. Розчиняють 4-бромбензойну кислоту (4,98 г, 24 ммоль), гідрохлорид 4-трифторметилпіперидину (4,3 г, 27 ммоль), HOBt (4,09 г, 29 ммоль) та DIPEA (15,5 мл, 89 ммоль) у THF (50 мл). Додають EDC (5,7 г, 29 ммоль), та перемішують при кімнатній температурі протягом 24 год. Розводять реакційну суміш етилацетатом, промивають 0,1-н. розчином HCl, бікарбонатом натрію (насиченим), розсоллом, сушать над сульфатом натрію, фільтрують, та випарюють, одержуючи (4-бромфеніл)-(4-трифторметилпіперидин-1-іл)-метанон у вигляді масла.

Стадія 2. Додають (4-бромфеніл)-(4-трифторметилпіперидин-1-іл)метанон (3,13 г, 9,86 ммоль), біс(пінаконато)диборан (2,74 г, 10,7 ммоль), ацетат калію (2,9 г, 29 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II)хлорид (0,804 г, 0,9 ммоль) до DMSO (20 мл), та перемішують при 80°C протягом 17 год. Охолоджують, розводять етилацетатом, промивають розсоллом (5×), сушать над сульфатом натрію, фільтрують, та випарюють. Після хроматографування (діоксид кремнію, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 97:3) одержують 1,04 г (27%) (4-трифторметилпіперидин-1-іл)-[4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діокса-боролан-2-іл)-феніл]метанону.

## Схема М



Як показано на Схемі М, 4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-7-іамін одержують з 1H-індазол-7-іаміну шляхом гідрювання, застосовуючи 5% Rh/C як каталізатор. Обробляють 4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-7-іамін альдегідом у присутності  $\text{NaBH(OAc)}_3$ , одержуючи піразол. Відщеплюють групу захисту бензилу, застосовуючи  $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$  у присутності диметилсульфіду, та одержують фенол, який потім перетворюють у трифлат. Кінцевий продукт одержують шляхом обробки трифлату різноманітними борними кислотами або складними ефірами у стандартних умовах сполучення Судзукі, тобто  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  та  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ .

## Підготовчий синтез 76

## 4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-7-іамін

Змішують 1H-індазол-7-іамін (5,0 г, 37,6 ммоль) та 5% Rh/C (2,45 г) в етанолі (120 мл), та нагрівають при 120°C протягом 48 год у атмосфері водню під тиском приблизно 1000 фунтів на кв. дюйм (6,9 МПа). Охолоджують одержану реакційну суміш та фільтрують через матеріал NuFlo. Видаляють розчинник у вакуумі, та очищують неочищений продукт 5% розчином 2 M  $\text{NH}_3$  у MeOH у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , одержуючи 1,43 г (28%) вказано-го у заголовку продукту. MS (m/z): 138 (M+1).

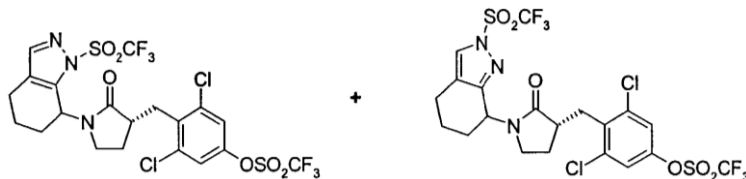
## Підготовчий синтез 77

(3R)-3-(4-бензилокси-2,6-дихлорбензил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-7-іл)піролідін-2-он  
Додають розчин (R)-4-((R)-4-бензил-2-оксооксазолідін-3-іл)-3-(4-бензилокси-2,6-дихлорбензил)-4-оксобутиральдегіду, (Підготовчий синтез 38, 9,95 г, 18,9 ммоль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 мл) до розчину 4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-7-іаміну (2,60 г, 19,00 ммоль) в ацетонітрилі (300 мл), та перемішують протягом 30 хв при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Додають до одержаної реакційної суміші триацетоксиборгідрид натрію (12,02 г, 56,9 ммоль), та перемішують протягом 72 год. Видаляють розчинник у вакуумі, та екстрагують тверді речовини етилацетатом, водою та насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Сушать органічний шар ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрують, та концентрують у вакуумі. Очищують одержаний залишок хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом від 0% до 10% метанолу у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , та одержують 2,53 г (28%) вказаної в заголовку сполуки. MS (m/z): 470 (M+).

## Підготовчий синтез 78

(3R)-3-(2,6-дихлор-4-гідроксибензил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-7-іл)піролідін-2-он

До розчину (R)-3-(4-бензилокси-2,6-дихлорбензил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-7-іл)піролідін-2-ону (2,46 г, 5,23 ммоль) у диметилсульфіді (28 мл) додають метансульфонову кислоту (8,23 г, 85,7 ммоль), та інтенсивно перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 18 год. Видаляють розчинник у вакуумі, розводять одержаний залишок водою, доводять рН до рН=7 5-н. розчином NaOH, та екстрагують суміш декілька разів етилацетатом та THF. Потім сушать об'єднані органічні шари ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрують, та концентрують у вакуумі, одержуючи



Додають краплями до охолодженого до  $0^\circ\text{C}$  розчину (R)-3-(2,6-дихлор-4-гідроксибензил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-7-іл)піролідін-2-ону (2,10 г, 5,52 ммоль) у піридині (50 мл) трифторметансульфоновий ангідрид (4,99 г, 17,7 ммоль), та перемішують при  $0^\circ\text{C}$  протягом 15 хв. Нагрівають одержану реакційну суміш до кімнат-

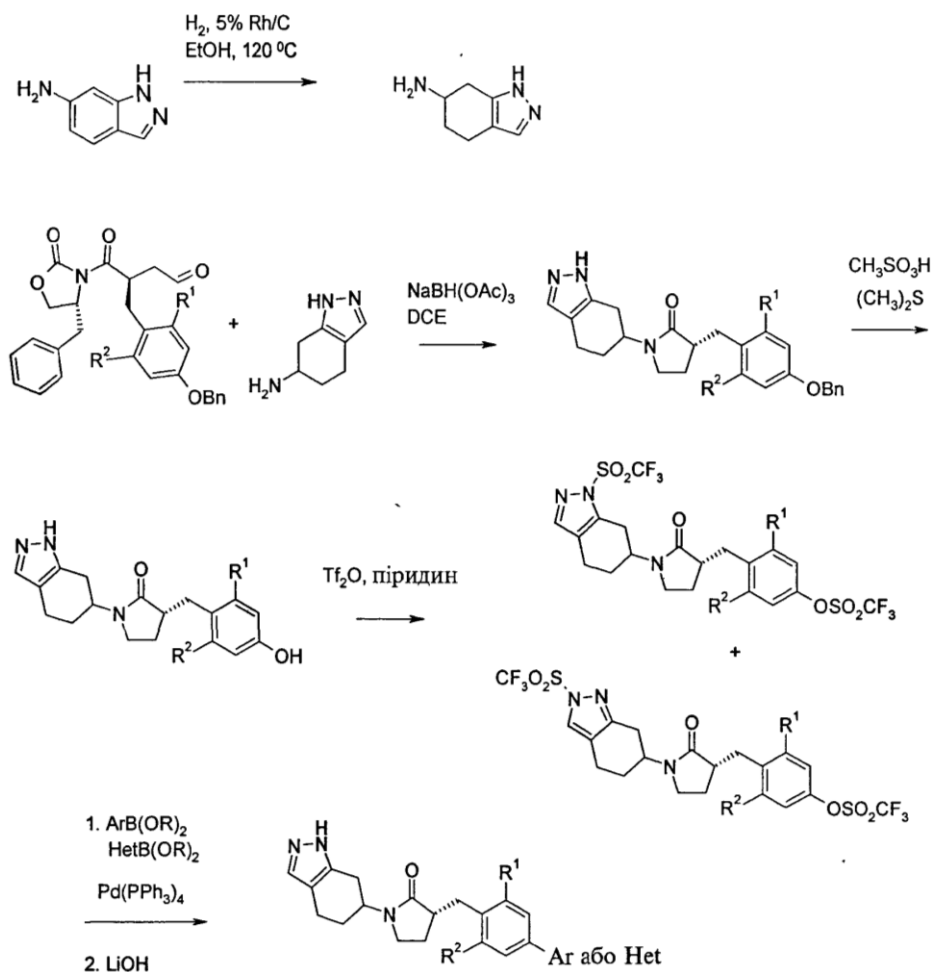
2,20 г (100%) вказаної в заголовку сполуки. MS (m/z): 381 (M+).

Підготовчий синтез 79

3,5-дихлор-4-[(R)-2-оксо-1-(1-трифторметансульфоніл-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-7-іл)піролідін-3-ілметил]феніловий складний ефір трифторметансульфонової кислоти та 3,5-дихлор-4-[(R)-2-оксо-1-(2-трифторметансульфоніл-4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-7-іл)піролідін-3-ілметил]феніловий складний ефір трифторметансульфонової кислоти

ної температури та перемішують протягом 90 хв. Розводять реакційну суміш  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , та промивають 1-н. розчином HCl ( $3 \times 300$  мл). Сушать органічний шар ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), та видаляють розчинник, одержуючи 2,93 г (82%) суміші вказаних у заголовку продуктів. MS (m/z): 645 (M+).

#### Схема N





Як показано на Схемі N, 4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-6-іамін одержують з 1H-індазол-6-іаміну шляхом гідрування, застосовуючи 5% Rh/C як каталізатор. Обробляють 4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-6-іамін альдегідом у присутності  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ , одержуючи піразол. Відщеплюють групу захисту бензилу, застосовуючи  $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$  у присутності диметилсульфіду, і одержують фенол, який потім перетворюють у трифлат. Кінцевий продукт одержують шляхом обробки трифлату різноманітними борними кислотами або складними ефірами у стандартних умовах сполучення Судзукі, тобто  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  та  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ .

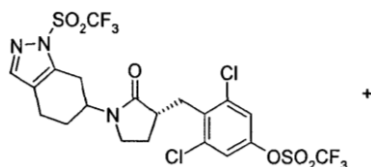
#### Підготовчий синтез 80

##### 4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-6-іамін

Змішують 1H-індазол-6-іамін (12,45 г, 93,6 ммоль) та 5% Rh/C (6,13 г) в етанолі (300 мл), та нагрівають при  $120^\circ\text{C}$  протягом 72 год у атмосфері водню під тиском приблизно 1000 фунтів на кв. дюйм (6,89 МПа). Охолоджують одержану реакційну суміш та фільтрують через матеріал Hyflo. Видаляють розчинник у вакуумі, та очищують неочищений продукт 10% розчином 2 M  $\text{NH}_3$  у MeOH у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , та вдруге очищують змішані фракції 15% розчином 2 M  $\text{NH}_3$  у MeOH у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , одержуючи 4,80 г (37%) вказаного у заголовку продукту. MS (m/z): 138 (M+1).

#### Підготовчий синтез 81

(3R)-3-(4-бензилокси-2,6-дихлорбензил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-6-іл)піролідін-2-он  
Додають розчин (R)-4-((R)-4-бензил-2-оксооксазолідін-3-іл)-3-(4-бензилокси-2,6-дихлорбензил)-4-оксобутиральдегіду (Підготовчий синтез 38, 8,17 г, 15,5 ммоль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл) до розчину 4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-6-іаміну (2,13 г, 15,5 ммоль) в ацетонітрилі (200 мл), та перемішують протягом 30 хв при кімнатній



Додають краплями до охолодженого до  $0^\circ\text{C}$  розчину (R)-3-(2,6-дихлор-4-гідроксибензил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-6-іл)піролідін-2-ону (3,58 г, 9,42 ммоль) у піридині (100 мл) трифторметансульфоновий ангідрид (8,52 г, 30,2 ммоль), та перемішують при  $0^\circ\text{C}$  протягом 15 хв. Нагрівають одержану реакційну суміш до кімнатної температури та перемішують протягом 90 хв. Розводять реакційну суміш  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , та промивають 1-н. розчином HCl ( $3 \times 600$  мл). Сушать органічний шар ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), та видаляють розчинник, одержуючи 5,12 г (84%) суміші вказаних у заголовку продуктів. MS (m/z): 645 (M+).

#### Підготовчий синтез 84

7-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-імідазо[1,2-a]піридин

Змішують 7-хлор-імідазо[1,2-a]піридин (500,4 г, 3,28 моль), біс(пінаконато)дибор (999 г, 3,93

температурі у атмосфері азоту. Додають до одержаної реакційної суміші триацетоксиборгідрид натрію (9,89 г, 46,7 ммоль), та перемішують протягом 18 год. Видаляють розчинник у вакуумі, та екстрагують тверді речовини етилацетатом, водою та насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Сушать органічний шар ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрують, та концентрують у вакуумі. Очищують одержаний залишок хроматографією на силікагелі з градієнтом 0-10% метанолу у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , одержуючи 3,93 г (54%) вказаної в заголовку сполуки. MS (m/z): 470 (M+).

#### Підготовчий синтез 82

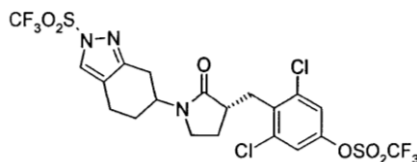
(3R)-3-(2,6-дихлор-4-гідроксибензил)-1-

(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-6-іл)піролідін-2-он

До розчину (3R)-3-(4-бензилокси-2,6-дихлорбензил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-6-іл)піролідін-2-ону (3,93 г, 8,36 ммоль) у диметилсульфіді (45 мл) додають метансульфонову кислоту (13,23 г, 138 ммоль), та інтенсивно перемішують суміш в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 18 год. Видаляють розчинник у вакуумі, розводять одержаний залишок водою, доводять pH до pH=7 5-н. розчином NaOH, та екстрагують суміш декілька разів етилацетатом та THF. Потім сушать об'єднані органічні шари ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрують, та концентрують у вакуумі, одержуючи 3,60 г (100%) вказаної в заголовку сполуки. MS (m/z): 381 (M+).

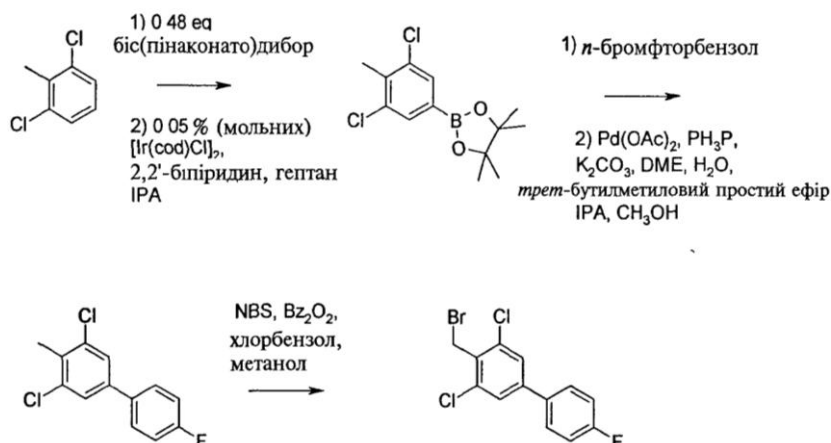
#### Підготовчий синтез 83

3,5-дихлор-4-[(R)-2-оксо-1-(1-трифторметансульфоніл-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-6-іл)піролідін-3-ілметил]феніловий складний ефір трифторметансульфонової кислоти та 3,5-дихлор-4-[(R)-2-оксо-1-(2-трифторметансульфоніл-4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-6-іл)піролідін-3-ілметил]феніловий складний ефір трифторметансульфонової кислоти



моль), трициклогексилфосфін (92 г, 328,06 ммоль) та ацетат калію (483 г, 4,92 моль) у диглімі (4 л) та воді (4,83 мл), та перемішують суміш протягом 5 хв. Додають ацетат паладію(II) (36,81 г, 163,96 ммоль) та додаткову кількість дигліму (1 л), та нагрівають при  $100^\circ\text{C}$  протягом 17 год. Охолоджують одержану реакційну суміш, додають карбонат калію (340 г, 2,46 моль), та перемішують 18 год. Фільтрують реакційну суспензію, та промивають тверді речовини диглімом ( $2 \times 1$  л). Суспендують тверді речовини у воді (5 л), після чого фільтрують, та промивають водою ( $2 \times 1$  л) та гептаном (1л). Сушать одержану тверду речовину у вакуум-сушильній шафі при  $60^\circ\text{C}$ , одержуючи 695,1 г (90%) вказаного у заголовку продукту. MS (m/z): 245 (M+1).

Схема О



Як показано на Схемі О, дихлортолуол перетворюють у боронат, застосовуючи Іг як каталізатор активації С-Н. Боронат сполучають з *n*-бромфторбензолом в умовах реакції Судзукі, одержуючи діарилтолуол. Одержаний діарилтолуол бромують у бензильне положення, застосовуючи NBS в умовах радикального бромовання.

Підготовчий синтез 85

4-бромметил-3,5-дихлор-4'-фторбіфеніл

Стадія 1. Нагрівають суміш 1,3-дихлортолуолу (250 мл, 1,95 моль), гептану (625 мл), біс(пінаконато)дибору (237,9 г, 937 ммоль), 2,2'-біпіридину (3,08 г, 19,47 ммоль) та дихлорбіс((1,2,5,6-ета)-1,5-циклооктадієн)діїридію (0,662 г, 0,98 ммоль) при 100°C протягом 4 год. Охолоджують суміш до 55°C, та додають 940 мл трет-бутилметилового простого ефіру. Розчин пропускають у флеш-режимі через 133 г силікагелю, та ополіскують силікагель 200 мл трет-бутилметилового простого ефіру. Замінують розчинник ізопропанолом (приблизно 1 л), та перемішують одержану суспензію при 5°C протягом 1 год. Збирають одержану тверду речовину фільтруванням, та ополіскують її 200 мл холодного ізопропанолу. Сушать одержану тверду речовину у вакуумі, та одержують 410 г (вихід 73%) 2-(3,5-дихлор-4-метил-феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолану у вигляді злегка забарвленої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ 1,34 (12H, s), 2,48 (3H, s), 7,68 (2H, s).

Стадія 2. До суспензії 2-(3,5-дихлор-4-метил-феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолану (119 г, 414,64 ммоль) у 1,2-диметоксіетані (240 мл) у атмосфері азоту, додають *n*-бромфторбензол (57 мл; 518,54 ммоль), воду (120 мл), карбонат калію (115,7 г, 828,79 ммоль), трифенілфосфін (2,72 г, 10,37 ммоль) та Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,47 г, 2,09 ммоль). Нагрівають суміш при 80°C протягом 12 год, після чого дозволяють охолотитися до кімнатної температури. До суміші додають 240 мл трет-бутилметилового ефіру та 480 мл води, після чого розділяють шари. Промивають одержаний органічний шар водним розчином ТМТ (гідрат натрієвої солі тритіоціанурової кислоти, 5 г у 120 мл), після чого насиченим водним розчином NaCl (120 мл). Замінують розчин-

ник в органічному шарі на приблизно 600 мл ізопропанолу, одержуючи суспензію. Додають воду (120 мл), та охолоджують суспензію до 3°C. Збирають одержану тверду речовину фільтруванням, та промивають її 120 мл холодного метанолу. Сушать тверду речовину у вакуумі, та одержують 92,8 г 3,5-дихлор-4'-фтор-4-метилбіфенілу у вигляді світло-жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ 2,49 (3H, s), 7,13 (2H, t, J=9 Гц), 7,46 (2H, s), 7,49 (2H, dd, J=9 Гц, 5 Гц).

Альтернативна Стадія 2. Перемішують суспензію 2-(3,5-дихлор-4-метил-феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолану (300 г, 1,05 моль) у 2 л ізопропанолу у атмосфері азоту. Додають *n*-бромфторбензол 61619 (150 мл; 1,36 моль), після чого водний розчин карбонату калію (160,5 г, 1,15 моль) у 300 мл води. Ополіскують завантажувальну ліжку 400 мл ізопропанолу. Додають трифенілфосфін (12,3 г, 46,89 ммоль) та Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,35 г, 10,47 ммоль), та нагрівають суміш при 75°C протягом 8 год. Додають воду (300 мл), та дозволяють суміші охолотитися до кімнатної температури, одержуючи суспензію. Охолоджують суспензію на льодяній бані, збирають одержану тверду речовину фільтруванням, та ополіскують її 350 мл суміші IPA-вода (6:1). Сушать тверду речовину у вакуум-сушильній шафі при кімнатній температурі протягом ночі, одержуючи 345 г неочищеного продукту. Суспендують неочищений продукт у 2,2 л етанолу, та нагрівають суспензію при 70°C, одержуючи розчин. Додають реактив Дарко (35 г), та перемішують суміш протягом 30 хв. Фільтрують суміш через шар матеріалу Hyflo (целіт), та дозволяють розчину охолотитися до кімнатної температури, одержуючи суспензію. Охолоджують суспензію до 5°C, збирають одержану тверду речовину фільтруванням, та ополіскують її холодним етанолом (530 мл). Сушать тверду речовину у вакуумі, та одержують 230 г 3,5-дихлор-4'-фтор-4-метилбіфенілу у вигляді злегка забарвленої твердої речовини (вихід 86%).

Стадія 3. До суспензії 3,5-дихлор-4'-фтор-4-метилбіфенілу (138 г, 541 ммоль) у 965 мл ацетонітрилу додають *N*-бромсукцинімід (109 г, 603 ммоль), після чого додають ще 140 мл ACN (зми-

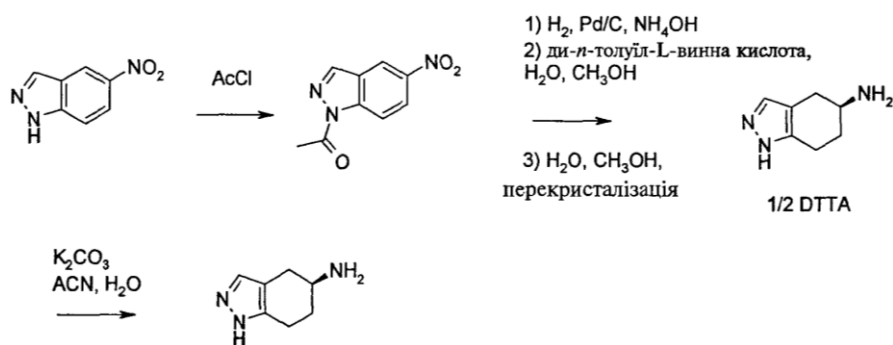
ви з колб). Додають бензоїлпероксид (1,37 г, 5,5 ммоль), та нагрівають суміш при 80°C протягом 2,5 год. Додають тіосульфат натрію (1,75 г) у 276 мл води, та дозволяють суміші поступово охолотитися. Додають до суміші ще 138 мл води при 55°C, та затравлюють кристалами 4-бромметил-3,5-дихлор-4'-фторбіфенілу. Після охолодження суспензії до кімнатної температури, додають ще 280 мл води, та охолоджують суспензію на льодяній бані. Збирають одержану тверду речовину фільтруванням, ополіскують 275 мл холодного метанолу, та сушать, одержуючи 170 г (94%) 4-бромметил-3,5-дихлор-4'-фторбіфенілу у вигляді твердої речовини.

Факультативне очищення зменшує вміст основної домішки з 2% до 1%. Суспендують 100 г порцію вищезазначеного матеріалу у 200 мл CAN, та нагрівають до 75°C. Додають метанол (200 мл), що знижує температуру до 54°C. Охолоджують суспензію на льодяній бані, та збирають одержану тверду речовину фільтруванням. Сушать тверду речовину у вакуумі, та одержують 79,5 г 4-бромметил-3,5-дихлор-4'-фторбіфенілу у вигляді твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 500 МГц)  $\delta$  4,81 (2H, s), 7,31 (2H, t, J=9 Гц), 7,82 (2H, dd, J=9, 5 Гц), 7,83 (2H, s).

Альтернативна Стадія 3. Очищають футерований склом реактор місткістю 55 галонів (250 л). Завантажують 3,5-дихлор-4'-фтор-4-метилбіфеніл (7712 г) та хлорбензол (77 л), та починають перемішування. Додають NBS (6457 г), та продовжують перемішування. Додають бензоїлпероксид (73 г), продовжуючи перемішування, та повільно нагрівають реакційну суміш до 85°C. Після послаблення вивільнення тепла про-

довжують нагрівання реакційної суміші до 120°C, та підтримують цю температуру до завершення реакції за даними газової хроматографії (1-2 год). Охолоджують реакційну суміш до 50-55°C, гасять її пентагідратом тіосульфату натрію (224 г) у воді (25,4 л), та перемішують суміш протягом мінімум 30 хв. Розділяють шари. Промивають органічний шар водою (1x20 л). Піддають зворотному екстрагуванню водні змиви (стадії 8 та 10) хлорбензолом (1x6 л). Об'єднують органічні шари, сушать над  $\text{MgSO}_4$ , додають деревне вугілля, та ретельно перемішують. Фільтрують суміш через лійку Бюхнера (Buchner), застосовуючи скловолоконний фільтр, промивають дихлорметаном (3x500 мл). Концентрують фільтрат до загального об'єму приблизно 3 л; випарюють одержане червоне масло спільно з ізопропанолом (3x7 л) для видалення будь-якого залишку хлорбензолу (ізопропанол може бути замінений метанолом). Переносять широкогорлу круглодонну колбу у охолоджувальну баню, розводять масло метанолом (5 л), та інтенсивно перемішують до осадження продукту. Розводять суміш додатковою кількістю метанолу (10 л), та перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Охолоджують суміш до 0-5°C (льодо-водяна баня) протягом мінімум 2 год. Фільтрують одержану тверду речовину через лійку Бюхнера, застосовуючи поліпропіленову фільтрувальну тканину. Промивають одержані тверді речовини метанолом (3x4 л, -20°C). Збирають тверді речовини, та сушать їх у вакуум-сушильній шафі при температурі в діапазоні від 25°C до 30°C протягом мінімум 12 год.

### Схема Р



Як показано на Схемі Р, 5-нітроіндазол захищають, утворюючи *N*-ацетильне похідне, після чого нітрогрупу та бензольний цикл відновлюють в умовах гідрування у присутності аміаку. Аміак у відновлювальних умовах спричинює деацилювання. Одержаний рацемічний амін розчиняють, застосовуючи ди-*n*-толуїлвинну кислоту. Одержану розділену сіль перетворюють у вільну основу шляхом перемішування суспензії цієї солі з карбонатом калію у суміші ACN/вода. За альтернативним варіантом, захист ацетилюванням можна не виконувати, а 5-нітроіндазол можна відновлювати безпосередньо.

Альтернативний спосіб одержання аміну без ацетильної групи захисту Нагрівають суміш 25 г 5-нітроіндазолу, 500 мл 8,3 М розчину гідроксиду амонію та 25 г 50% зволоженого 10% паладію на вугіллі при 100°C у атмосфері водню під тиском 200 фунтів на кв. дюйм (1,38 МПа) протягом 24 год. Очищають 10 г цієї суміші хроматографією, елюючи  $\text{NH}_3/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , та одержують 235 мг (обчислений вихід 58%) рацемічного аміну - (R,S)-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-5-іл)аміну. Рацемічний амін розділяють, як описано у Підготовчому синтезі 86.

Підготовчий синтез 86

(S)-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-5-іл)амін·1/2 DTTA

Стадія 1. Розчиняють наявний на ринку 5-нітроіндазол (100 г, 613 ммоль) у 2 л THF, після чого додають триетиламін (260 мл; 1,87 моль). Перемішують розчин при кімнатній температурі до повного розчинення твердої речовини, після чого додають оцтовий ангідрид (94 г, 927 ммоль). Через 2 год витримування суміші при кімнатній температурі додають 2 л EtOAc, та екстрагують суміш 1-н. розчином HCl (2×800 мл). Промивають одержаний органічний шар водним розчином бікарбонату натрію, після чого насиченим водним розчином NaCl. Сушать органічний шар сульфатом магнію, та концентрують до одержання густої суспензії. Додають трет-бутилметиловий ефір (300 мл), та фільтрують суспензію. Збирають одержану тверду речовину, ополіскують трет-бутилметиловим ефіром, сушать у вакуумі, та одержують 113 г (90%) 1-(5-нітро-індазол-1-іл)етанону у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,70 (d, 1H, J=2,0 Гц), 8,58 (d, 1H, J=9,5 Гц), 8,44 (dd, 1H, J=7,0 Гц, 2,0 Гц), 8,31 (s, 1H), 2,84 (s, 1H).

Стадія 2. Суміш 100 г 1-(5-нітро-індазол-1-іл)етанону та 100 г 10% Pd/C (вологість 50%) у 2 л концентрованого розчину гідроксиду амонію (7,7 М) вміщують у атмосферу водню під тиском 200 фунтів на кв. дюйм (1,38 МПа) та нагрівають при 100°C протягом 24 год. Дозволяють суміші охолودитися до кімнатної температури, фільтрують через матеріал Hyflo (целіт), та ополіскують гідроксидом амонію. Випарюють розчинник у вакуумі до маси залишку приблизно 300-400 г. Додають метанол (100 мл), видаляють розчинник у вакуумі до одержання 310 г розчину. Розводять цей розчин, додаючи 1,8 л метанолу, та повільно додають розчин ди-п-толуол-L-винної кислоти (DTTA) (37,7 г, 97,6 ммоль) у 250 мл нагрітого метанолу, після чого ополіскують колбу 250 мл метанолу. Через 30 хв збирають одержану тверду речовину фільтруванням, та ополіскують її метанолом (3×100 мл). Сушать тверду речовину у вакуумі, та одержують 52,9 г білої твердої речо-

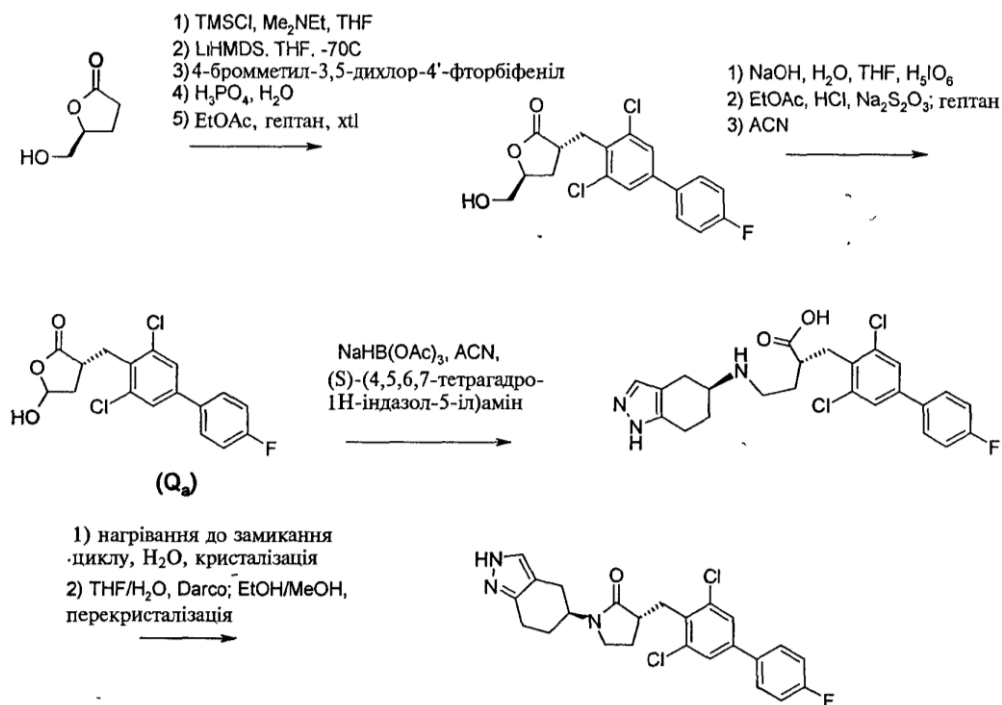
вини. Суспендують порцію цієї твердої речовини (50 г) у 1,5 л метанолу, та нагрівають суспензію зі зворотним холодильником протягом 1 год. Дозволяють суспензії охолудитися до кімнатної температури. Збирають тверду речовину фільтруванням, сушать у вакуумі, та одержують 47,5 г білої твердої речовини. Суспендують порцію цієї твердої речовини (47,3 г) у 1,42 л суміші MeOH/вода (1:1) при 75°C протягом 1 год, та дозволяють суспензії охолудитися до кімнатної температури. Збирають тверду речовину, сушать у вакуумі, та одержують 42,3 г розділеної солі, (S)-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-5-іл)амін·1/2 DTTA, у вигляді білої твердої речовини, ee 96%. (За альтернативною методикою, застосовують 71 об'єм (мл/г) суміші метанол/вода (1:2), одержуючи аналогічне ee після одного повторення суспендування). MS (m/z): 138 (M+1 для аміну).

Підготовчий синтез 87

(S)-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-5-іл)амін  
Завантажують 5,98 г (8,0 ммоль) (S)-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-5-іл)аміну·1/2 DTTA, 5,58 г (40 ммоль) карбонату калію, 72 мл ацетонітрилу та 1,45 мл води у колбу, та нагрівають суміш зі зворотним холодильником протягом 16 год. Дозволяють охолудитися до кімнатної температури та фільтрують. Ополіскують тверді речовини ацетонітрилом (2×10 мл), та випарюють фільтрат у вакуумі до одержання масла. Додають 10 мл ацетонітрилу, та затравлюють (S)-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-5-іл)аміном. Через 1,5 год фільтрують суспензію, ополіскують 3 мл ацетонітрилу, та сушать у вакуумі, одержуючи 0,73 г (33%) (S)-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-5-іл)аміну у вигляді білої твердої речовини. MS (m/z): 138 (M+1).

Кристалізований (S)-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-5-іл)амін розчиняють у CAN, та застосовують розчин на стадії відновлювального амінування за Прикладом 88. За альтернативним варіантом, цей амін застосовують у Прикладі 88 у формі розчину в ACN без виділення кристалічного аміну.

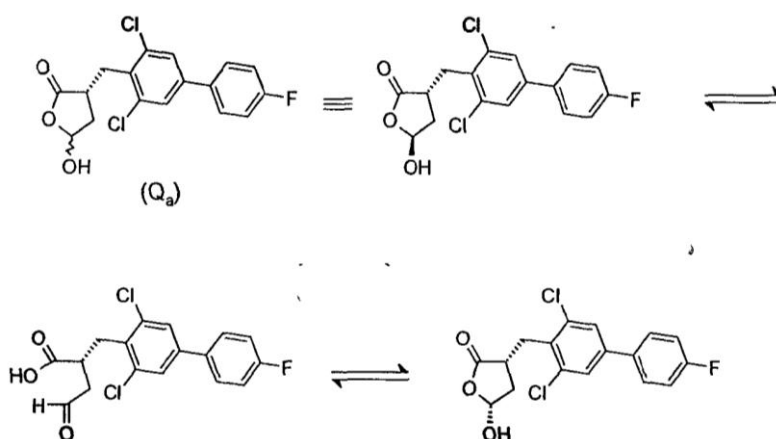
## Схема Q



Як показано на Схемі Q, лактон-спирт захищають *in situ* у формі триметилсилілового простого ефіру та алкілюють, застосовуючи LiHMDS як основу, з діарилбензилбромідом із Підготовчого синтезу 85. Триметилсилільну групу захисту відщеплюють під час обробки. Цикл алкілованого лактону розкривають у основних умовах, одержуючи діолкарбоксилат. Діол розкладають перйодною кислотою, одержуючи альдегід. При нейтралізації під час обробки одержують альдегід у замкнутій формі після захоплення фрагментом

карбонової кислоти. Замкнуту форму альдегіду перетворюють у нециклізовану проміжну амінокислоту шляхом відновлювального амінування. Нагрівають проміжну сполуку, одержуючи лактамовий продукт.

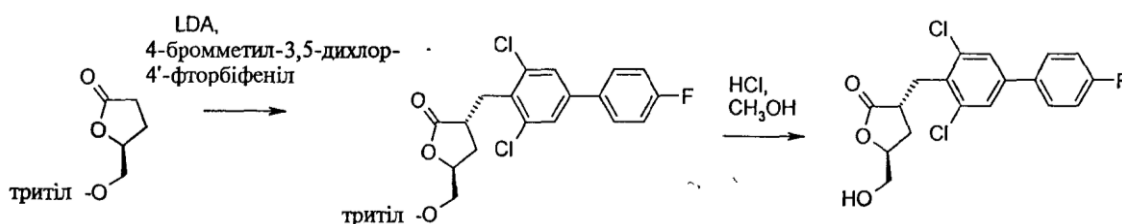
Для фахівця у галузі зрозуміло, що проміжну сполуку Q<sub>a</sub> зі Схеми Q можна представити, як показано нижче, і вона може існувати у вигляді кількох різних форм, що перебувають у рівновазі. Отже, представлення Q<sub>a</sub> охоплює кожну із цих форм:



Підготовчий синтез 88  
(3R,5S)-3-(3,5-дихлор-4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-5-гідроксиметилдигідрофуран-2-он  
Розчиняють наявний на ринку (S)-5-гідроксиметилдигідрофуран-2-он (33,0 г, 284 ммоль) у 450 мл THF, після чого додають 31,2 г (427 ммоль) диметилетиламіну одночасно з 50 мл THF (ополіскують). Вмішують суміш у атм-

феру азоту та охолоджують на льодо-водяній бані. Додають триметилсилілхлорид (39,8 мл, 313 ммоль), підтримуючи температуру нижче 13°C. Фільтрують суміш, та ополіскують одержаний осад THF (2×100 мл). Охолоджують розчин лактону, захищеного TMS (триметилсилілом), до -78°C, та додають 4-бромметил-3,5-дихлор-4'-фторбіфеніл (71,2 г, 213 ммоль). Додають 1 М

розчин гексаметилдисилазиду літію у THF (264 мл, 264 ммоль) протягом 1 год при температурі у діапазоні від  $-65^{\circ}\text{C}$  до  $-78^{\circ}\text{C}$ . Після перемішування протягом 1 год додають 600 мл розчину 120 мл концентрованої фосфорної кислоти у воді. Після перемішування протягом 10 хв при кімнатній температурі додають 1 л етилацетату, та перемішують суміш протягом 10 хв. Шари розділяють. Промивають одержаний органічний шар водою ( $2 \times 500$  мл). Випарюють розчинник до об'єму розчину приблизно 250 мл, та додають ще 250 мл EtOAc. Випарюють розчинник до кінцевого об'єму розчину приблизно 300-350 мл. Нагріва-



До 50 мл THF та 2,4 мл (16,9 ммоль) діізопропіламіну при  $-78^{\circ}\text{C}$  додають 10,6 мл розчину  $n\text{-BuLi}$  (1,6 М у гексані). Нагрівають розчин до  $-25^{\circ}\text{C}$ , після чого знову охолоджують до  $-78^{\circ}\text{C}$ . Додають розчин 5,5 г (S)-5-тритилоксиметилдигідрофуран-2-ону (одержаного із застосуванням описаної у літературі методики, Чакраборті та інші - Chakraborty T.K; et al., Tetrahedron, 2004, 60, 8329-8339; також може бути наявним на ринку) у 60 мл THF протягом 15 хв. Через 1 год протягом 20 хв додають розчин 5,64 г (16,9 ммоль) 4-бромметил-3,5-дихлор-4'-фторбіфенілу у 40 мл THF. Дозволяють суміші нагрітися до  $15^{\circ}\text{C}$  протягом ночі, та розподіляють її між водним розчином хлориду амонію та дихлорметаном. Розділяють шари, промивають одержаний органічний шар розсолон, та сушать над сульфатом натрію. Випарюють розчинник, одержуючи піну.

Знову розчиняють (3R,5S)-3-((3,5-дихлор-4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-5-тритилоксиметилдигідрофуран-2-он у 30 мл дихлорметану та 50 мл метанолу, який містить 0,5 мл концентрованої HCl. Перемішують суміш протягом ночі та нейтралізують водним розчином бікарбонату натрію. Більшу частину метанолу та дихлорметану видаляють. Екстрагують продукт етилацетатом. Промивають одержані органічні шари водою та розсолон. Випарюють розчинник, та піддають продукт флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи градієнтом від 5% до 25% ацетону у дихлорметані. Випарюють фракції, які містять продукт, та перекристалізують залишок з етилацетату та гептану, одержуючи 2,5 г (вихід 44%) (3R,5S)-3-((3,5-дихлор-4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-5-гідроксиметилдигідрофуран-2-ону.

Підготовчий синтез 90

(R)-3-((3,5-дихлор-4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-5-гідроксидигідрофуран-2-он

До (3R,5S)-3-((3,5-дихлор-4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-5-гідроксиметилдигідрофуран-2-ону (375 г, 1015 ммоль), розчиненого у 5 об'ємах THF,

ють суміш зі зворотним холодильником, та додають 494 мл гептану. Дозволяють суспензії охолотитися до кімнатної температури, збирають тверді речовини фільтруванням, та ополіскують їх гептаном ( $2 \times 100$  мл). Сушать одержану тверду речовину у вакуумі, та одержують 62,1 г (59%) вказаної в заголовку сполуки. MS (m/z): 369 ( $M+1$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ), 371 ( $M+1$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ).

Підготовчий синтез 89

Альтернативна методика синтезу (3R,5S)-3-((3,5-дихлор-4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-5-гідроксиметилдигідрофуран-2-ону:

додають 750 мл 2-н. розчину NaOH. Через 40 хв додають періодну кислоту (375 г, 1644 ммоль), розчиняють у 1125 мл води протягом 17 хв. ( $T_{\text{max}} 33^{\circ}\text{C}$ ). Додають EtOAc (3 л), після чого 800 мл 5,0-н. розчину HCl та 600 мл води. Перемішують шари, а потім розділяють. Промивають одержаний органічний шар 100 г тіосульфату натрію у 1 л води, після чого 1 л води, а потім 700 мл насиченого розчину NaCl у воді. Сушать органічний шар над сульфатом натрію, після чого розчинник замінюють на 4 об'єми (1500 мл) гептану. Збирають одержану тверду речовину фільтруванням, та сушать її у вакуумі. Вдруге суспендують тверду речовину у 3 об'ємах (1 л) ацетонітрилу при  $55^{\circ}\text{C}$ . Охолоджують суміш на льодяній бані, та збирають тверду речовину фільтруванням. Сушать тверду речовину у вакуумі, та одержують 273 г (вихід 78%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. MS (m/z): 355 ( $M+1$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ), 357 ( $M+1$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ).

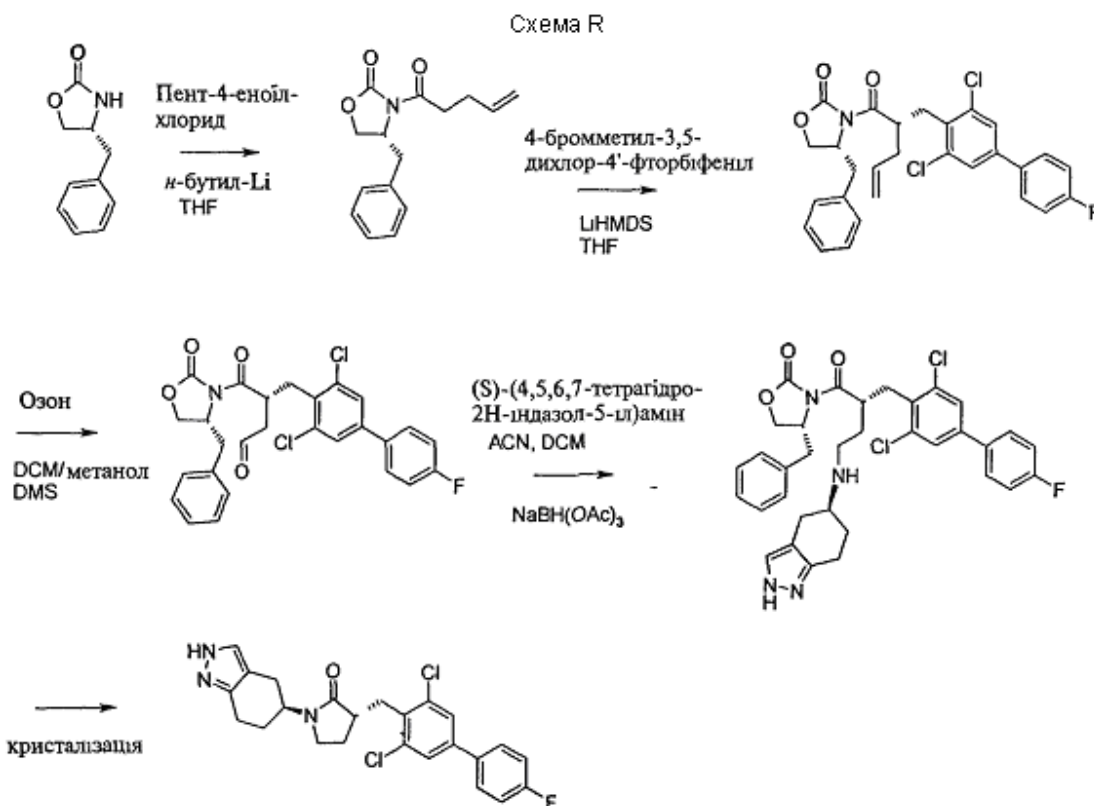
Підготовчий синтез 91

Виділення нециклізованого проміжного продукту (R)-2-((3,5-дихлор-4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-4-[(S)-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-5-іл)аміно]масляна кислота

До розчину 0,30 г (2,2 ммоль) (S)-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-5-іл)аміну у 15 мл ACN при  $43^{\circ}\text{C}$  додають 0,732 г (2,05 ммоль) (R)-3-((3,5-дихлор-4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-5-гідроксидигідрофуран-2-ону. Нагрівають суміш при  $50^{\circ}\text{C}$  протягом 0,5 год та дозволяють охолотитися до кімнатної температури. Додають 0,70 г (3,3 ммоль) триацетоксиборгідриду натрію. Через 2,5 год додають додаткову кількість триацетоксиборгідриду натрію (100 мг). Через 1 год нагрівають суміш до  $50^{\circ}\text{C}$ , та додають повільно 15 мл води. Дозволяють охолотитися до кімнатної температури, та перемішують суспензію протягом ночі. Збирають тверді речовини фільтруванням, та ополіскують їх водою ( $2 \times 5$  мл). Перемішують вологий осад з 15 мл ацетонітрилу, та фільтрують суміш. Ополіскують одержаний осад ацетоні-

трилом (2×5 мл) та сушать у вакуум-сушильній шафі, одержуючи 0,65 г (62%) вказаної в заголов-

ку сполуки у вигляді твердої речовини. MS (m/z): 476 (M+1, <sup>35</sup>Cl), 478 (M+1, <sup>37</sup>Cl).



Як показано на Схемі R, хіральний оксазолідинон ацилюють пент-4-еноїлхлоридом та алкілюють 4-бромметил-3,5-дихлор-4'-фторбіфенілом для утворення алкенової сполуки з альфа-хіральним центром. Біфенільну сполуку озонують для одержання альдегіду. Після відновлювального амінування альдегіду хіральним аміноіндазолом одержують ациклический проміжний продукт, який циклізується в умовах реакції, утворюючи лактам.

Підготовчий синтез 92

(R)-4-бензил-3-пент-4-еноїлксазолідин-2-он

Розчиняють (R)-4-бензил-2-оксазолідинон (5,906 г, 33,33 ммоль) та 4-пентеноїлхлорид (4,54 г, 38,33 ммоль) у THF (50 мл). Охолоджують суміш на бані із сухого льоду з ацетоном, та додають краплями н-бутиллітій (36,66 ммоль; 14,66 мл; 10,12 г) при -78°C. Перемішують суміш при -78°C протягом 30 хв, після чого нагрівають до температури навколишнього середовища. Гасять розчин 60 мл насиченого розчину хлориду амонію, після чого екстрагують 60 мл MTBE. Розділяють органічні фази, та сушать їх над сульфатом магнію. Відфільтровують осушувальний реагент, та концентрують у вакуумі до одержання масла (6,96 г). РХМС=100% продукту з мол. масою 260 (M+1).

Підготовчий синтез 93

(R)-4-бензил-3-[(S)-2-(3,5-дихлор-4'-фторбіфеніл-4-ілметил)пент-4-еноїл]оксазолідин-2-он

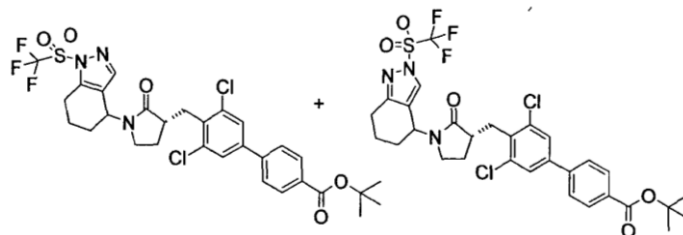
Розчиняють (R)-4-бензил-3-пент-4-еноїлксазолідин-2-он (3,86 ммоль; 1,00 г) у THF (2 мл), та охолоджують суміш на бані із сухого льоду з ацетоном. Додають краплями біс(триметилсиліл)амід літію (4,24 ммоль; 4,24 мл) при -78°C у атмосфері азоту. Перемішують суміш при -78°C протягом 10 хв, після чого нагрівають до -25°C протягом 1 год. Охолоджують суміш знову до -78°C, та додають краплями 4-бромметил-3,5-дихлор-4'-фторбіфеніл (4,43 ммоль; 1,48 г) у THF (2 мл) при -78°C. Нагрівають одержану реакційну суміш до температури навколишнього середовища. Після перемішування протягом ночі РХМС аналіз показав 2 піки. Очищують суміш через силікагель, елюючи градієнтом від гексану до 1:1 EtOAc/гексан, та одержують 1,3 г суміші масло/піна. Масовий вихід 65,8%, РХМС=89,6% (M+1=512,0).

Підготовчий синтез 94

(R)-4-((R)-4-бензил-2-оксооксазолідин-3-іл)-3-(3,5-дихлор-4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-4-оксомасляний альдегід

Розчиняють (R)-4-бензил-3-[(S)-2-(3,5-дихлор-4'-фторбіфеніл-4-ілметил)пент-4-еноїл]оксазолідин-2-он (1,95 ммоль; 1,00 г) у дихлорметані (10 мл) та метанолі (1 мл). Охолоджують суміш до -78°C на бані із сухого льоду з ацетоном, та барботують озон через реакційну суміш, причому вивільнюється тепло, і температура підвищується до -71°C. Реакційна суміш стає синьою, після чого її продувають азотом до просвітлення. Додають краплями диметилсуль-

фід (2 мл; 27,20 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Нагрівають розчин до температури навколишнього середовища, після чого піддають тесту із застосуванням крохмального паперу з KI (тест є негативним). Видаляють розчинники у вакуумі, екстрагують MTBE, промивають буфером із  $\text{pH}=7$ , водою та розсоллом. Концентрують органічні фази у вакуумі, одержуючи білу некристалічну тверду речовину (0,81 г). РХМС ( $M+1=515,39$ ).

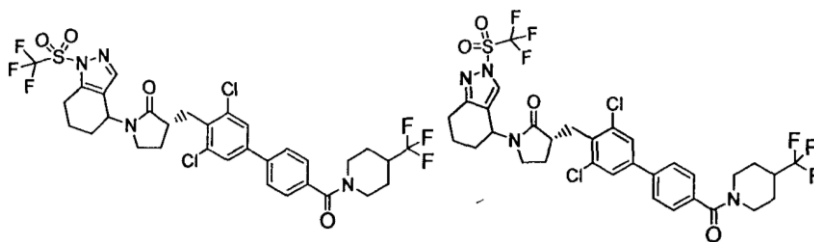


Підготовчий синтез 95  
(R)-3-(3,5-дихлор-4'-трет-бутоксикарбонілбіфеніл-4-ілметил)-1-(1-трифторметансульфоніл-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-4-іл)піролідін-2-он та  
(R)-3-(3,5-дихлор-4'-трет-бутоксикарбонілбіфеніл-4-ілметил)-1-(2-трифторметансульфоніл-4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-4-іл)піролідін-2-он

Нагрівають суміш продукту Підготовчого синтезу 73 (0,66 г, 1,02 ммоль), 4-трет-бутоксикарбонілфенілборної кислоти (0,27 г, 1,23 ммоль), карбонату натрію (0,33 г, 3,07 ммоль) у THF (15 мл) та воді (5 мл) до  $60^{\circ}\text{C}$ . До суміші при  $60^{\circ}\text{C}$  додають  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,06 г, 0,05 ммоль). Підвищують температуру реакційної суміші до  $80^{\circ}\text{C}$ , та перемішують реакційну суміш протягом 1 год. Охолоджують реакційну суміш, розводять етилацетатом, та промивають водою та розсоллом. Сушать органічний шар ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), видаляють розчинник у вакуумі, та очищають неочищений продукт через силікагель, елюючи градієнтом від 100% гексану до 50% етилацетату у гексані, та одержують 0,61 г вказаної у заголовку суміші. MS 672 ( $M+$ ).

Підготовчий синтез 96

(R)-3-(3,5-дихлор-4'-гідроксикарбонілбіфеніл-4-ілметил)-1-(1-трифторметансульфоніл-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-4-іл)піролідін-2-он



Обробляють розчин продукту Підготовчого синтезу 99 (0,5 г, 0,81 ммоль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 мл) 1,1'-карбонілдіімідазолом (0,27 г, 1,62 ммоль) при  $25^{\circ}\text{C}$  протягом 0,5 год. До суміші додають гідроксид 4-трифторметилпіперидину (0,23 г, 1,22 ммоль) та діізопропілетиламін (0,21 мл, 1,22 ммоль). Перемішують одержану реакційну суміш

(R)-3-(3,5-дихлор-4'-гідроксикарбонілбіфеніл-4-ілметил)-1-(2-трифторметансульфоніл-4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-4-іл)піролідін-2-он

Обробляють розчин продукту Підготовчого синтезу 98 (0,61 г) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 мл) трифтороцтовою кислотою (2 мл) при  $25^{\circ}\text{C}$  протягом 3 год. Концентрують одержану реакційну суміш у вакуумі, одержуючи 0,5 г вказаної у заголовку суміші. MS ( $m/z$ ): 615 ( $M$ ).

Підготовчий синтез 97

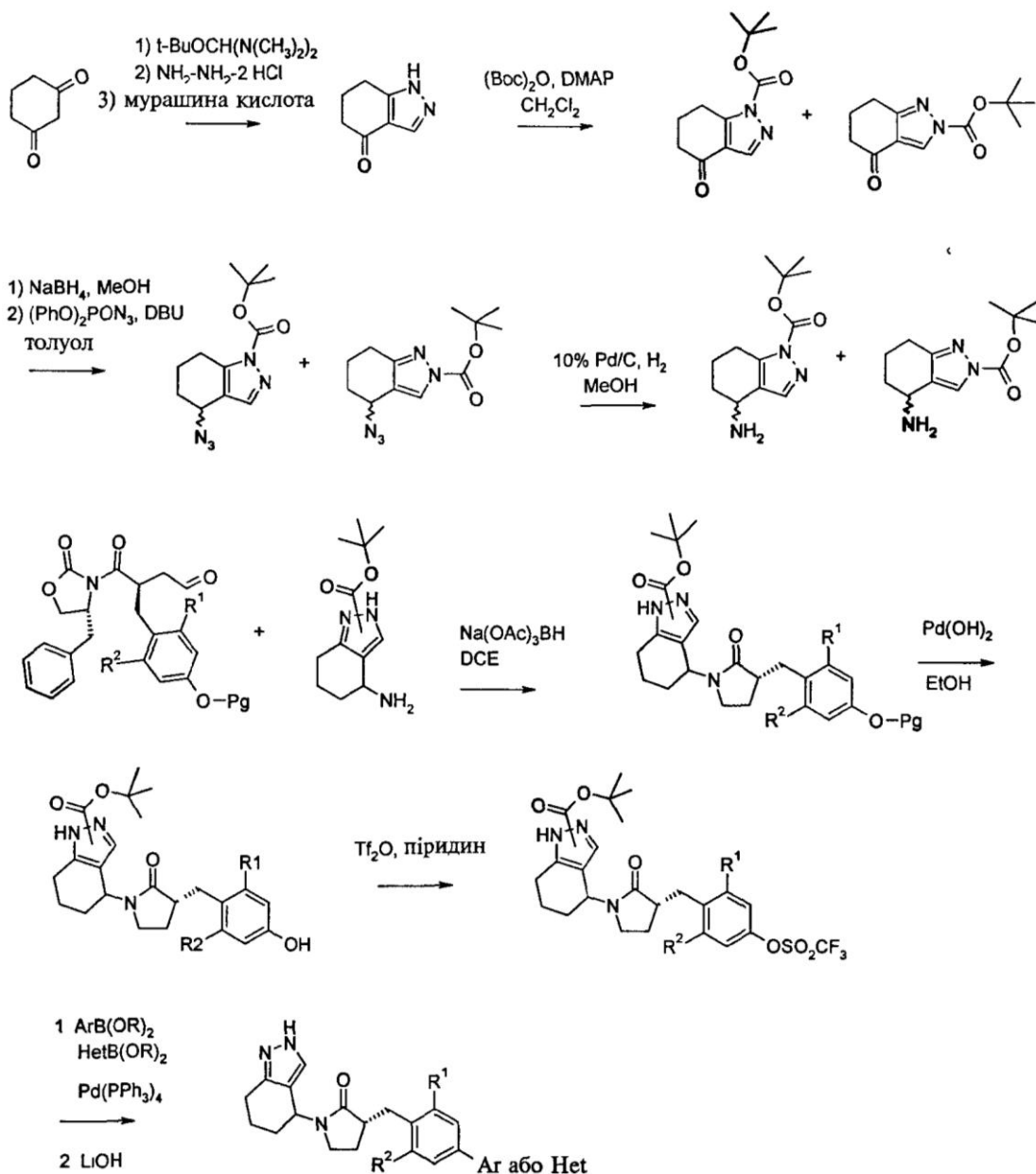
2-[3,5-дихлор-4'-(4-трифторметилпіперидин-1-карбоніл)біфеніл-4-ілметил]-5-(1-трифторметансульфоніл-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-4-іл)піролідін-2-он, та

2-[3,5-дихлор-4'-(4-трифторметилпіперидин-1-карбоніл)біфеніл-4-ілметил]-5-(2-трифторметансульфоніл-4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-4-іл)піролідін-2-он

при  $25^{\circ}\text{C}$  протягом 12 год. Розводять реакційну суміш  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , та промивають HCL (1-н. розчин) та водою. Сушать органічний шар ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), видаляють розчинник у вакуумі, та очищають неочищений продукт через силікагель, елюючи 50% етилацетату у гексані, та одержують 0,36 г вказаної у заголовку суміші. MS ( $m/z$ ): 751 ( $M+$ ).



## Схема S



Підготовчий синтез 98

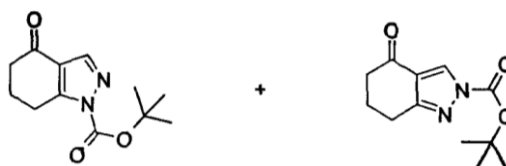
2,5,6,7-тетрагідроіндазол-4-он

До 1,3-цикогександіону (22,4 г, 0,19 моль) додають трет-бутоксидиб(диметиламіно)метан (23,1 г, 0,19 моль). Перемішують одержану реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 5 хв. До реакційної суміші додають дигідрохлорид гідазину (20,55 г, 0,19 моль), та перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год. Додають до суміші мурашину кислоту (50 мл). Нагрівають реакційну суміш до  $100^\circ\text{C}$  та перемішують протягом 2 год. Охолоджують реакційну суміш та екстрагують сумішню хлороформ:IPA (3:1) (10×60 мл на кожну екстракцію). Об'єднують органічні фази, та сушать над сульфатом натрію. Після фільтрування та концентрування, піддають одержаний залишок флеш-хроматографії на ко-

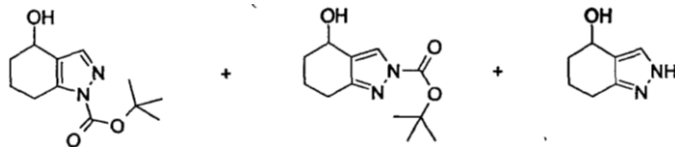
лонці із силікагелем, елюючи етилацетатом, та одержують 21,6 г (82%) бажаного продукту у вигляді біло-сірої твердої речовини. ЯМР відповідає структурі. MS (m/z): 137  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Підготовчий синтез 99

Трет-бутиловий складний ефір 4-оксо-4,5,6,7-тетрагідроіндазол-1-карбонової кислоти та трет-бутиловий складний ефір 4-оксо-4,5,6,7-тетрагідроіндазол-2-карбонової кислоти



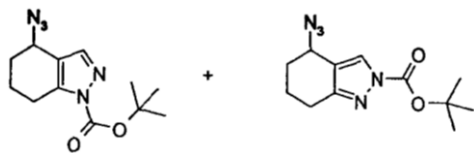
До суміші 2,5,6,7-тетрагідроіндазол-4-ону (23,0 г, 169 ммоль) у дихлорметані (750 мл) додають N,N-диметил-4-піридинамін (25,02 г, 203 ммоль) та ди-трет-бутилдикарбонат (44,2 г, 230 ммоль). Перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 45 хв. Концентрують реакційну суміш до 1/3 її об'єму, завантажують у колонку із силікагелем та елюють сумішшю 50% етилаце-



До суміші трет-бутилового складного ефіру 4-оксо-4,5,6,7-тетрагідроіндазол-1-карбонової кислоти та трет-бутилового складного ефіру 4-оксо-4,5,6,7-тетрагідроіндазол-2-карбонової кислоти (30,0 г, 127 ммоль) у дихлорметані додають тетрагідроборат натрію (6,31 г, 165 ммоль). Перемішують одержану реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 1 год. TLC засвідчує менш ніж 10% перетворення. До суміші додають метанол (5 мл), та перемішують протягом 1 год. TLC засвідчує завершення реакції. Завантажують реакційну суміш у колонку із силікагелем та елюють у флеш-режимі етилацетатом, одержуючи 10,2 г (34%) бажаного продукту у вигляді безбарвного масла, після чого елюють сумішшю 20% метанолу у дихлорметані, одержуючи 7 г (40%) продукту з відщепленою групою захисту (Boc) - 4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-4-олу. РХМС (петльовий режим): 139 (M-Boc + H)<sup>+</sup>.

#### Підготовчий синтез 101

Трет-бутиловий складний ефір 4-азидо-4,5,6,7-тетрагідроіндазол-1-карбонової кислоти та трет-бутиловий ефір 4-азидо-4,5,6,7-тетрагідроіндазол-2-карбонової кислоти



До трет-бутилового складного ефіру 4-гідрокси-4,5,6,7-тетрагідроіндазол-1-карбонової кислоти та трет-бутилового складного ефіру 4-гідрокси-4,5,6,7-тетрагідроіндазол-2-карбонової кислоти (1,86 г, 7,81 ммоль) у толуолі (35 мл) додають дифенілфосфоновий азид (3,01 г, 2,36 ммоль) та 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (1,66 г, 10,9 ммоль). Перемішують суміш при 80°C протягом 1,5 год, після чого охолоджують реакційну суміш та концентрують. Розчиняють одержаний

тату у гексані, одержуючи 30,1 г (75%) бажаного продукту у вигляді суміші двох ізомерів.

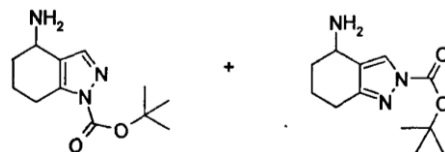
#### Підготовчий синтез 100

Трет-бутиловий складний ефір 4-гідрокси-4,5,6,7-тетрагідроіндазол-1-карбонової кислоти, трет-бутиловий ефір 4-гідрокси-4,5,6,7-тетрагідроіндазол-2-карбонової кислоти та 4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-4-ол

залишок у дихлорметані, завантажують у колонку із силікагелем та елюють сумішшю 25% етилацетату у гексані, одержуючи 1,83 г (89%) бажаного продукту у вигляді безбарвного масла. Продукт містить приблизно 5% дифенілфосфонового азида, але застосовується без додаткової обробки.

#### Підготовчий синтез 102

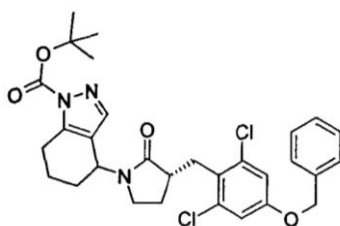
Трет-бутиловий складний ефір 4-аміно-4,5,6,7-тетрагідроіндазол-1-карбонової кислоти та трет-бутиловий складний ефір 4-аміно-4,5,6,7-тетрагідроіндазол-2-карбонової кислоти



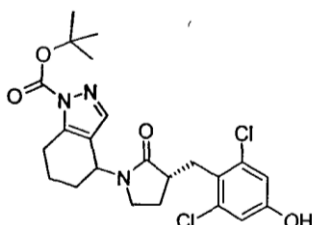
До розчину трет-бутилового складного ефіру 4-азидо-4,5,6,7-тетрагідроіндазол-1-карбонової кислоти та трет-бутилового складного ефіру 4-азидо-4,5,6,7-тетрагідроіндазол-2-карбонової кислоти (1,83 г, 6,95 ммоль) у метанолі (100 мл) додають у реакторі для гідрування 10% паладій на вугіллі (0,36 г). Перемішують суміш у атмосфері водню (30 фунтів на кв. дюйм (0,21 МПа)) протягом 1 год. Фільтрують одержану реакційну суміш через целіт для видалення каталізатора. Концентрують одержаний фільтрат, та очищають на колонці із SCX, одержуючи 1,44 г (87%) бажаного продукту у вигляді безбарвного масла.

#### Підготовчий синтез 103

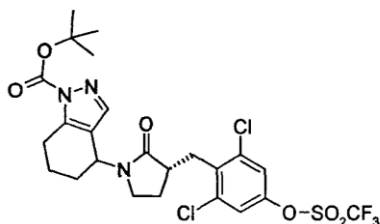
Трет-бутиловий складний ефір (R)-4-[3-(4-бензилокси-2,6-дихлорбензил)-2-оксопіролідін-1-іл]-4,5,6,7-тетрагідроіндазол-1-карбонової кислоти та трет-бутиловий складний ефір (R)-4-[3-(4-бензилокси-2,6-дихлорбензил)-2-оксопіролідін-1-іл]-4,5,6,7-тетрагідроіндазол-2-карбонової кислоти



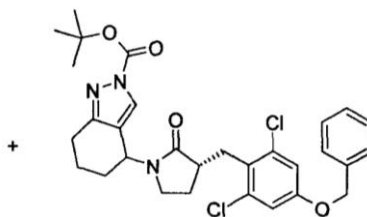
До суміші трет-бутилового складного ефіру 4-аміно-4,5,6,7-тетрагідроіндазол-1-карбонової кислоти та трет-бутилового складного ефіру 4-аміно-4,5,6,7-тетрагідроіндазол-2-карбонової кислоти (6,85 г, 28,9 ммоль) у 1,2-дихлоретані (40 мл) додають (R)-4-((R)-4-бензил-2-оксооксазолідин-3-іл)-3-(4-бензилокси-2,6-дихлорбензил)-4-оксомасляний альдегід (15,2 г, 28,9 ммоль) та триацетоксиборгідрид натрію (19,1 г, 86,6 ммоль). Перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 1 год, а потім при 70°C протягом 1 год. Охолоджують одержану



До розчину трет-бутилового складного ефіру (R)-4-[3-(4-бензилокси-2,6-дихлорбензил)-2-окспіролідін-1-іл]-4,5,6,7-тетрагідроіндазол-1-карбонової кислоти та трет-бутилового складного ефіру (R)-4-[3-(4-бензилокси-2,6-дихлорбензил)-2-окспіролідін-1-іл]-4,5,6,7-тетрагідроіндазол-2-карбонової кислоти (15,0 г, 26,3 ммоль) у метанолі (250 мл) у круглодонній колбі додають 20% гідроксид паладію на вугіллі (3,0 г). Перемішують одержану реакційну суміш в атмосфері водню із застосуванням еластичної камери протягом 1 год. Фільтрують через целіт, та концентрують



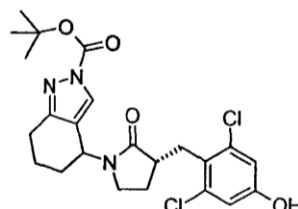
Охолоджують розчин трет-бутилового складного ефіру (R)-4-[3-(2,6-дихлор-4-гідроксибензил)-2-окспіролідін-1-іл]-4,5,6,7-тетрагідроіндазол-1-карбонової кислоти та трет-бутилового складного ефіру (R)-4-[3-(2,6-дихлор-4-гідроксибензил)-2-окспіролідін-1-іл]-4,5,6,7-тетрагідроіндазол-2-карбонової кислоти (11,4 г, 23,7 ммоль) у піридині (20 мл) до 0°C, та додають трифторметансульфоновий ангідрид (8,67 г, 30,7 ммоль). Перемішують одержану реакційну суміш при 0°C протягом 30 хв та при кімнатній температурі протягом 1



реакційну суміш та концентрують. Розподіляють одержаний залишок між етилацетатом та водою, сушать органічний шар, та очищують залишок на колонці із силікагелем, одержуючи 15 г (91%) бажаного продукту у вигляді суміші.

Підготовчий синтез 104

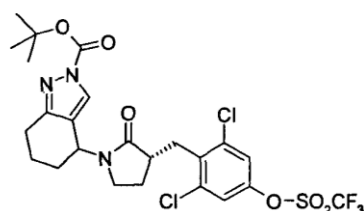
Трет-бутиловий складний ефір (R)-4-[3-(2,6-дихлор-4-гідроксибензил)-2-окспіролідін-1-іл]-4,5,6,7-тетрагідроіндазол-1-карбонової кислоти та трет-бутиловий складний ефір (R)-4-[3-(2,6-дихлор-4-гідроксибензил)-2-окспіролідін-1-іл]-4,5,6,7-тетрагідроіндазол-2-карбонової кислоти



залишок, одержуючи 11,36 г (90%) суміші бажаних продуктів у вигляді білої твердої речовини.

Підготовчий синтез 105

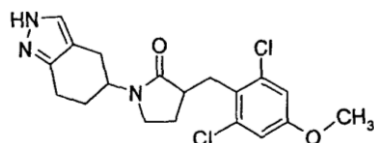
Трет-бутиловий складний ефір (R)-4-[3-(2,6-дихлор-4-трифторметансульфонілоксибензил)-2-окспіролідін-1-іл]-4,5,6,7-тетрагідроіндазол-1-карбонової кислоти та трет-бутиловий складний ефір (R)-4-[3-(2,6-дихлор-4-трифторметансульфонілоксибензил)-2-окспіролідін-1-іл]-4,5,6,7-тетрагідроіндазол-2-карбонової кислоти



год. Розводять одержану реакційну суміш дихлорметаном, та промивають тричі HCl (1-н. розчин). Відділяють органічну фазу, та сушать її над сульфатом натрію, фільтрують, концентрують, та одержують неочищений продукт, який очищують флеш-хроматографією, елюючи 50% розчином етилацетату у гексані, та одержують 10,6 г (73%) бажаного продукту у вигляді суміші двох регіоізомерів.

Приклад 1

(±)3-(2,6-дихлор-4-метоксибензил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідин-2-он



Розчиняють 3-(2,6-дихлор-4-метоксибензил)-1-(3-диметиламінометилен-4-

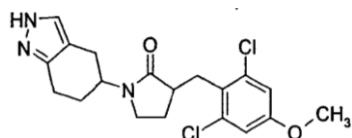
оксоциклогексил)піролідин-2-он (Підготовчий синтез 24) в етанолі (50 мл) та гідразингидраті (2,6 мл, 54 ммоль), перемішують одержаний оранжевий розчин протягом 3 діб при кімнатній температурі. Концентрують суміш досуха, розводять етанолом (15 мл) та діетиловим ефіром (20 мл), охолоджують до 0°C та фільтрують, одержуючи 3,6 г (68%) бажаного продукту у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини. MS (m/z): 394 (M+1).

Таблиця 4: Сполуки за Прикладами Таблиці 4 одержують практично як описано у Прикладі 1, замінюючи використану в ньому сполуку Підготовчого синтезу сполукою, вказаною у колонці "Підготовчий синтез".

Приклад	Структура та хімічна назва	Підготовчий синтез	Фізичні дані
2	<p>1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)-3-(2,4,6-трифторбензил)піролідин-2-он</p>	25	MS (m/z): 351 (M+1)
3	<p>3-(2-хлор-4-фторбензил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідин-2-он</p>	26	MS (m/z): 347 (M+1)
4	<p>3-(2-хлор-4-метоксибензил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідин-2-он</p>	27	MS (m/z): 360 (M+1)
5	<p>3-(2,4-дихлорбензил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідин-2-он</p>	28	MS (m/z): 364 (M+1)
6	<p>3-(4-бром-2-хлорбензил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідин-2-он</p>	29	MS (m/z): 410 (M+2)

Приклади 7-10

3-(2,6-дихлор-4-метоксибензил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідин-2-он



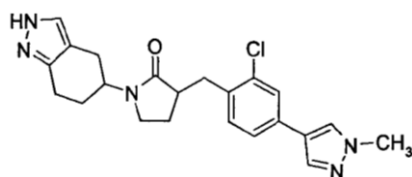
Чотирикомпонентну суміш (Приклад 1) можна розділити на індивідуальні енантіомери хіральною хроматографією (Chiralpak AD-H, 4,6×150 мм, 40/60 ізопропіловий спирт/гексан/0,2% DMEA, швидкість потоку=0,6 мл/хв, 290 нм).

Перелічені нижче енантіомери можна виділити із застосуванням описаної вище методики.

Приклад	Час затримання (хв)	еє, %	Номер ізомера	$[\alpha]_D^{23}$ (с 0,5, CHCl <sub>3</sub> )
7	7,088	>99	Ізомер 1	-32
8	8,872	>99	Ізомер 2	+17
9	11,084	>99	Ізомер 3	+29
10	14,064	>96	Ізомер 4	-16

## Приклад 11

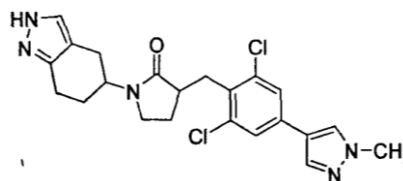
3-[2-хлор-4-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)бензил]-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)піролідин-2-он



Розчиняють 3-[2-хлор-4-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)бензил]-1-(3-диметиламінометил-4-оксоциклогексил)піролідин-2-он (Підготовчий синтез 30) (0,327 г, 0,745 ммоль) у метанолі (3,0 мл) та гідразингідраті (0,038 мл), перемішують одержаний оранжевий розчин протягом 17 год при кімнатній температурі. Фільтрують суміш, ополіскують холодним метанолом, та сушать у вакуумі, одержуючи 0,138 г твердої речовини. MS (m/z): 410 (M+1).

## Приклад 12

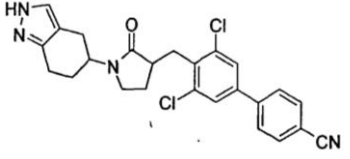
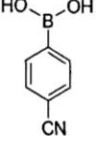
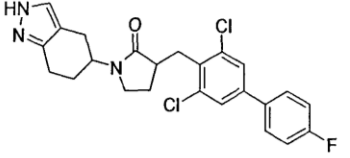
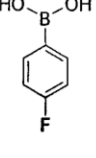
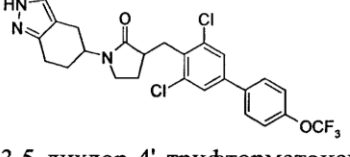
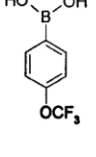
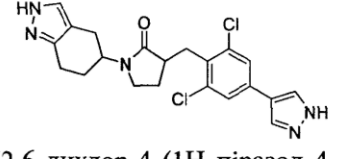
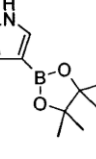
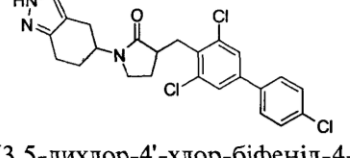
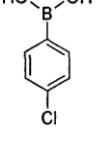
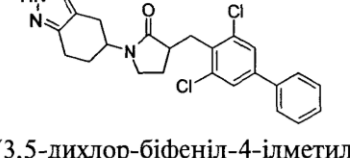
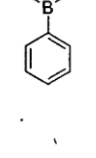
3-[2,6-дихлор-4-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)бензил]-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)піролідин-2-он

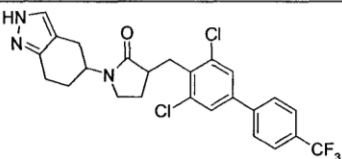
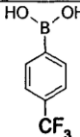
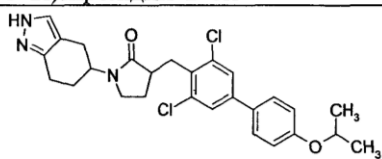
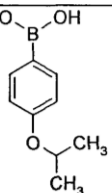
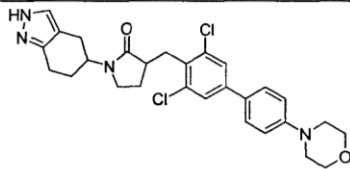
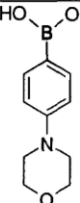
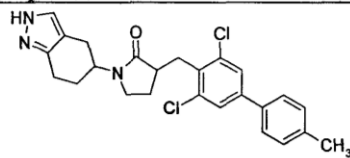
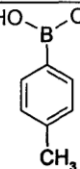
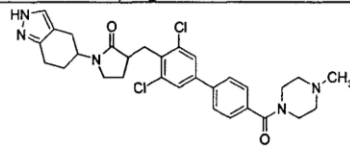
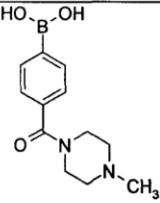


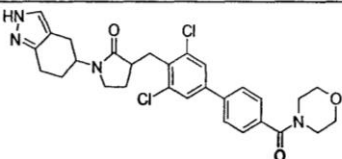
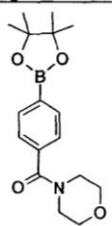
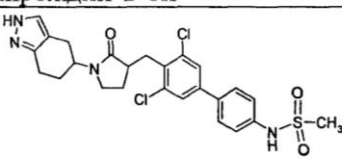
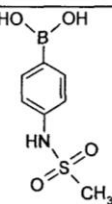
Змішують 3,5-дихлор-4-[2-оксо-1-(2-трифторметансульфоніл-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)піролідин-3-ілметил]феніловий складний ефір трифторметансульфонової кислоти (Підготовчий синтез 33) (0,5 г, 0,77 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол (0,484 г, 2,3 ммоль), карбонат натрію (2,7 мл 2,0 М розчину, 5,4 ммоль) у DME (12 мл), та знегажують суміш струменем азоту. Додають (Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>Pd (0,089 г, 0,07 ммоль), та перемішують при 80°C протягом 4 год у атмосфері азоту. Охолоджують до температури навколишнього середовища, та додають етилацетат (20 мл) та воду (10 мл). Екстрагують водну фазу етилацетатом (2×20 мл), сушать (сульфат натрію), та конденсують під зниженим тиском. Після хроматографування (діоксид кремнію, 95:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) одержують 0,144 г (42%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини MS (m/z): 445 (M+1).

Таблиця 5: Сполуки за Прикладами Таблиці 5 одержують практично як описано у Прикладі 12, замінюючи 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол реагентів, вказаним у колонці "Синтетичний реагент".

Приклад	Структура та хімічна назва	Синтетичний реагент	Фізичні дані
13	<p>3-(2,6-дихлор-4-піримідин-5-іл-бензил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)піролідин-2-он</p>		MS (m/z): 443 (M+1)
14	<p>циклопропіламід 3',5'-дихлор-4'-[2-оксо-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)піролідин-3-ілметил]-біфеніл-4-карбонової кислоти</p>		MS (m/z): 524 (M+1)

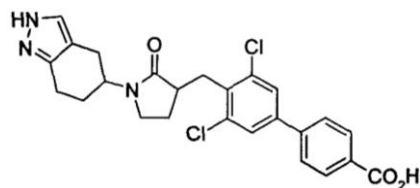
15	 <p>3-(3,5-дихлор-4'-ціано-біфеніл-4-ілметил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)піролідин-2-он</p>		MS (m/z): 467 (M+1)
Приклад	Структура та хімічна назва	Синтетичний реагент	Фізичні дані
16	 <p>3-(3,5-дихлор-4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)піролідин-2-он</p>		MS (m/z): 459 (M+1)
17	 <p>3-(3,5-дихлор-4'-трифторметокси-біфеніл-4-ілметил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)піролідин-2-он</p>		MS (m/z): 526 (M+2)
18	 <p>3-[2,6-дихлор-4-(1Н-піразол-4-іл)бензил]-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)піролідин-2-он</p>		MS (m/z): 431 (M+1)
19	 <p>3-(3,5-дихлор-4'-хлор-біфеніл-4-ілметил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)піролідин-2-он</p>		MS (m/z): 475 (M+1)
20	 <p>3-(3,5-дихлор-біфеніл-4-ілметил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)піролідин-2-он</p>		MS (m/z): 441 (M+1)

Приклад	Структура та хімічна назва	Синтетичний реагент	Фізичні дані
21	 <p>3-(3,5-дихлор-4'-трифторметилбifenіл-4-ілметил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідин-2-он</p>		MS (m/z): 510 (M+1)
22	 <p>3-(3,5-дихлор-4'-ізопропокси-бifenіл-4-ілметил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідин-2-он</p>		MS (m/z): 499 (M+1)
23	 <p>3-(3,5-дихлор-4'-морфолін-4-іл-бifenіл-4-ілметил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідин-2-он</p>		MS (m/z): 526 (M+1)
24	 <p>3-(3,5-дихлор-4'-метилбifenіл-4-ілметил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідин-2-он</p>		MS (m/z): 454 (M+1)
25	 <p>3-[3,5-дихлор-4'-(4-метил-піперазин-1-карбоніл)бifenіл-4-ілметил]-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідин-2-он</p>		MS (m/z): 567 (M+1)

Приклад	Структура та хімічна назва	Синтетичний реагент	Фізичні дані
25a	 3-[3,5-дихлор-4'-(морфолін-4-карбоніл)біфеніл-4-ілметил]-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідин-2-он		MS (m/z): 554 (M+1).
25b	 3-[3,5-дихлор-4'-(N-метансульфонамід)біфеніл-4-ілметил]-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідин-2-он		MS (m/z): 534 (M+1).

## Приклад 26

3-(3,5-дихлор-4'-карбоксилбіфеніл-4-ілметил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідин-2-он

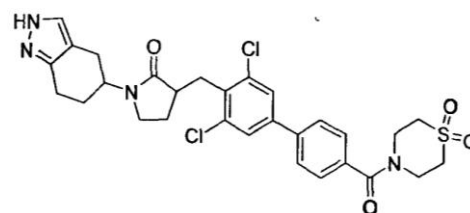


Змішують похідне трифторметансульфонові кислоти та 3-(3,5-дихлор-4'-карбоксиметилбіфеніл-4-ілметил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідин-2-ону (Підготовчий синтез 34) (0,75 г, 1,18 ммоль), гідроксид літію (0,49 г, 11,8 ммоль) у діоксані (15 мл) та воді (5 мл), та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 17 год у атмосфері азоту. Нейтралізують до pH 7,0 1-н. розчином HCl, випарюють до одержання твердого залишку, розводять водою, екстрагують сумішшю CHCl<sub>3</sub>/ізопропіловий спирт (3:1) (4×75 мл). Сушать (сульфат натрію) об'єднані органічні фази, та конденсують під зниженим тиском. Після хроматографування (діоксид кремнію, 93:7 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) одержують 0,12 г вказаної в заго-

ловку сполуки у вигляді білої твердої речовини MS (m/z): 485 (M+1).

## Приклад 27

3-[3,5-дихлор-4'-(1,1-діоксо-116-тіоморфолін-4-іл-1-карбоніл)біфеніл-4-ілметил]-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідин-2-он



Змішують 3-(3,5-дихлор-4'-карбоксилбіфеніл-4-ілметил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідин-2-он (0,057 г, 0,117 ммоль), EDCI (0,029 г, 0,153 ммоль), діоксид тіоморфоліну (0,029 г, 0,153 ммоль) у DMF (2,0 мл), та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 17 год у атмосфері азоту. Розводять етилацетатом та водою, промивають органічний шар водою, сушать (сульфат натрію), та конденсують під зниженим тиском. Після хроматографування (діоксид кремнію, 97:3 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/метанол) одержують 0,046 г вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. MS (m/z): 601(M+1).

## Схема Т

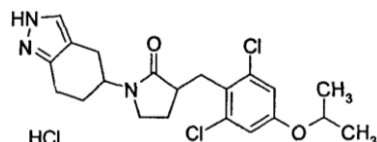




Як показано на Схемі Т, фенол 23 алкілюють, в умовах реакції Міцунобу (Mitsunobu), застосовуючи відповідний спирт у присутності ADDP та  $\text{Bu}_3\text{P}$ , і одержують сполуку If. Сполуку If можна також одержати шляхом прямого алкілювання фенолу 23 алкілгалогенідами у присутності  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  у DMF.

Приклад 28

Гідрохлорид 3-(2,6-дихлор-4-ізопропоксибензил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідин-2-ону



Змішують 3-(2,6-дихлор-4-гідроксибензил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідин-2-он (1,0 г, 2,26 ммоль) (Підготовчий синтез 32), ізо-

пропіловий спирт (1,0 мл, 13,1 ммоль), ADDP (0,994 г, 3,9 ммоль) у THF (40 мл) та DMF (15 мл), додають  $n\text{-Bu}_3\text{P}$  та перемішують при  $60^\circ\text{C}$  протягом 17 год у атмосфері азоту. Додають ще по 0,75 екв. кожного реагенту, та перемішують суміш ще 24 год при  $60^\circ\text{C}$ . Охолоджують до кімнатної температури та випарюють до одержання твердого залишку. Для попереднього очищення застосовують колонку SCX Mega-bond Elut (Varian, 0,79 мекв./г) та елюювання неосновних компонентів сумішшю 9:1 дихлорметан/метанол, після чого елюють продукт, застосовуючи суміш 9:1 дихлорметан/7,0 М  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$ . Після хроматографування (діоксид кремнію, 95:5:CHCl<sub>3</sub>/EtOH/ $\text{NH}_3$ ) одержують 0,700 г білої твердої речовини. Розчиняють одержану вільну основу у суміші діетиловий ефір/дихлорметан, обробляють 1,2 екв. HCl (1,0 М розчин у діетиловому ефірі), та випарюють до одержання порошку. MS (m/z): 422 (M+1).

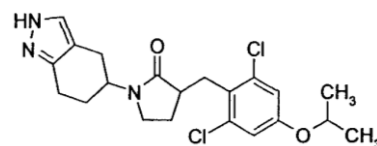
Таблиця 6: Сполуки за Прикладами Таблиці 6 одержують практично як описано у Прикладі 28 із заміною ізопропілового спирту реагентом, вказаним у колонці "Синтетичний реагент".

Приклад	Структура та хімічна назва	Синтетичний реагент	Фізичні дані
29	<p>3-[2,6-дихлор-4-(4-фторбензилокси)-бензил]-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідин-2-он</p>		MS (m/z): 490 (M+1)
30	<p>3-[2,6-дихлор-4-(тетрагідропіран-4-ілокси)бензил]-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідин-2-он</p>		MS (m/z): 465 (M+1)

Примітка: Умови хроматографування: C18 Xterra MS (19×100 5 мкм), 55:45 MeCN/ $\text{NH}_4\text{CO}_3$  (10 mM, pH 10).

Приклад 31

3-(2,6-дихлор-4-ізопропоксибензил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідин-2-он

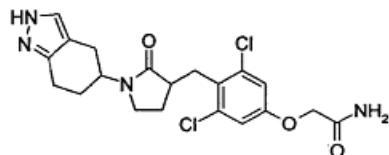


Змішують 3-(2,6-дихлор-4-гідроксибензил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідин-2-он (Підготовчий синтез 35, 0,29 г, 0,765 ммоль), ізо-

пропіловий спирт (0,58 мл, 7,6 ммоль), ADDP (0,29 г, 1,14 ммоль) у THF (12 мл), додають  $n\text{-Bu}_3\text{P}$ , та перемішують суміш при  $60^\circ\text{C}$  протягом 17 год у атмосфері азоту. Додають ще по 0,75 екв. кожного реагенту, та перемішують суміш ще 24 год при  $60^\circ\text{C}$ . Охолоджують до кімнатної температури та випарюють до одержання твердого залишку. Для попереднього очищення застосовують колонку SCX Mega-bond Elut (Varian, 0,79 мекв./г) та елюювання неосновних компонентів сумішшю 9:1 дихлорметан/MeOH, після чого елюють продукт, застосовуючи суміш 9:1 дихлорметан/7,0 М  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$ . Після хроматографу-

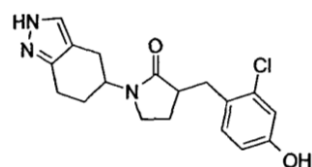
вання (діоксид кремнію, 95:5  $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}/\text{NH}_3$ ) одержують 0,065 г вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. MS (m/z): 422 (M+1).

Приклад 32  
(±) 2-{3,5-дихлор-4-[2-оксо-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)піролідін-3-ілметил]фенокси}ацетамід



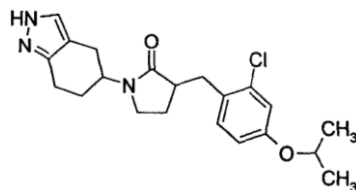
Змішують 3-(2,6-дихлор-4-гідроксибензил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)піролідін-2-он (Підготовчий синтез 32) (0,25 г, 0,66 ммоль), карбонат цезію (0,322 г, 0,99 ммоль), бромацетамід (0,136 г, 0,99 ммоль) у DMF (5,0 мл), та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 17 год у атмосфері азоту. Охолоджують до кімнатної температури та випарюють до одержання твердого залишку. Для попереднього очищення застосовують колонку SCX Mega-bond Elut (Varian, 0,79 мекв./г) та елювання неосновних компонентів сумішшю 9:1 дихлорметан/MeOH, після чого елюють продукт, застосовуючи суміш 9:1 дихлорметан/7,0 M  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$ . Після хроматографування (C18 Xterra MS, 19×100 мм, 5 мкм, 55:45 MeCN/ $\text{NH}_4\text{CO}_3$ , 10 mM, pH 10) одержують 0,095 г білої твердої речовини. MS (m/z): 437 (M+1).

Приклад 33  
(±) 3-(2-хлор-4-гідроксибензил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)піролідін-2-он



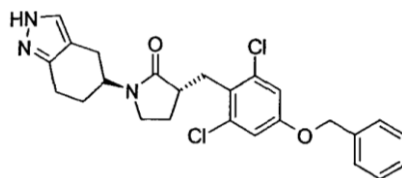
Охолоджують розчин 3-(2-хлор-4-метоксибензил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)піролідін-2-ону (3,0 г, 8,3 ммоль) у дихлоретані (100 мл) до  $-78^\circ\text{C}$ . Обробляють розчин 1,0 M розчином трибромистого бору у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (46 мл, 46 ммоль), дозволяють реакційній суміші нагрітися до кімнатної температури, та перемішують її протягом 4 год. Потім охолоджують одержану реакційну суміш до  $0^\circ\text{C}$  та гасять водою. Екстрагують органічну фазу  $\text{CHCl}_3$ , промивають розсоллом, сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують, та видаляють розчинник. Очищують неочищену речовину хроматографією на силікагелі, елюючи 10% EtOH у  $\text{CHCl}_3$ , та одержують чистий продукт. Видаляють розчинник, одержуючи 2,24 г (78%) продукту. MS (m/e): 364 (M+1).

Приклад 34  
3-(2-хлор-4-ізопропоксибензил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)піролідін-2-он



Обробляють розчин 3-(2-хлор-4-гідроксибензил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)піролідін-2-ону (0,2 г, 0,58 ммоль) та 2-йодпропану (0,06 мл, 0,64 ммоль) у DMF (4 мл) карбонатом калію (0,1 г, 0,7 ммоль), та перемішують реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Гасять одержану реакційну суміш 1-н. розчином HCl, та екстрагують EtOAc. Промивають органічну фазу розсоллом, сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують, та видаляють розчинник. Очищують неочищену речовину хроматографією на силікагелі, та видаляють розчинник, одержуючи 0,11 г (48%) продукту. MS (m/e): 388 (M+1).

Приклад 35  
(3R,5S)-(-)-3-(4-бензилокси-2,6-дихлорбензил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)піролідін-2-он



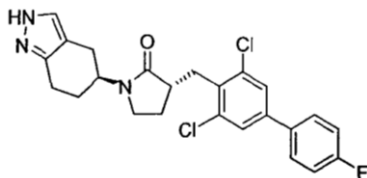
Суспендують сполуку Підготовчого синтезу 40 (4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іламін) (3,01 г, 21,9 ммоль) у DCE (150 мл), та додають достатню кількість IPA (6,0 мл) до утворення розчину. Розчиняють (R)-4-((R)-4-бензил-2-оксооксазолідін-3-іл)-3-(4-бензилокси-2,6-дихлорбензил)-4-оксомасляний альдегід (Підготовчий синтез 38) (11,5 г, 21,9 ммоль) у DCE (40 мл), та додають одержаний розчин до розчину аміну при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Перемішують протягом 17 год, додають  $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$  (13,7 г, 76 ммоль), та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 2 год, після чого додають діізопропілетиламін (DIPEA) (16 мл, 93 ммоль), та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом ще 1 год.

Після припинення виявлення аміну при детектуванні видаляють DCE шляхом випарювання, замінюють 300 мл етилацетату, гасять одержану суміш водою, та розділяють фази. Промивають органічні фази декількома порціями  $\text{NaHCO}_3$  (насичений розчин), сушать над сульфатом натрію, та випарюють до одержання піни. Для попереднього очищення застосовують колонку місткістю 50 г Mega-bond Elut, застосовуючи суміш 95:5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /метанол для елювання неосновних компонентів реакційної суміші, після чого елюють продукт сумішшю 95:5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /7,0 M  $\text{NH}_3$ /метанол. Після хроматографування (діоксид кремнію, 97:3  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /метанол/ $\text{NH}_3$ ) одержують 5,32 г (52%) аморфної твердої речовини. MS (m/z): 472 (M+2),  $[\alpha]_D^{25} -25$  (с 1, метанол).

## Приклад 36

(3R,5S)-(-)-3-(3,5-дихлор-4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідин-2-он

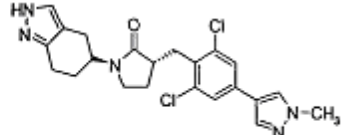
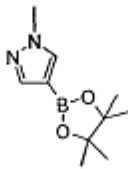
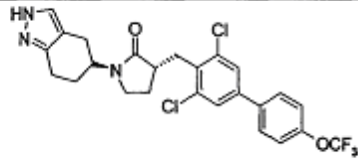
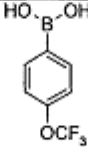
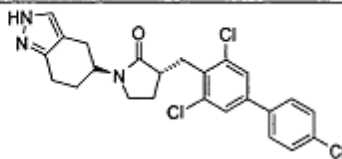
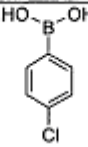
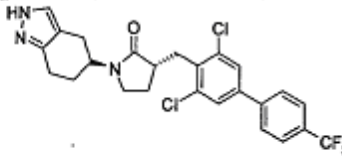
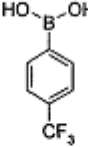
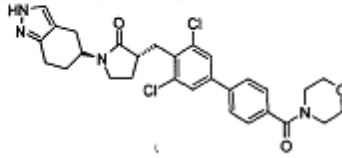
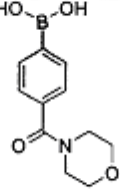
Ця сполука є однаковою з (3R)-3-[3,5-дихлор-4'-фтор[1,1'-біфеніл]-4-ілметил]-1-[(5S)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-5-іл]-2-піролідиноном та ідентифікується як названа вище сполука.

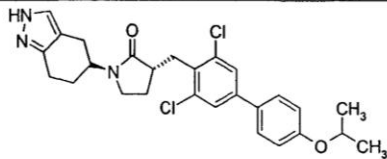
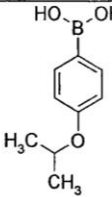
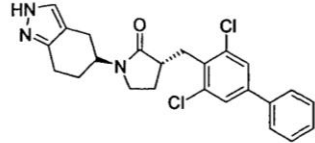
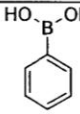
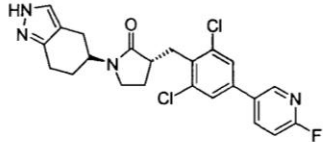
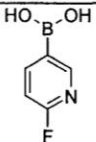
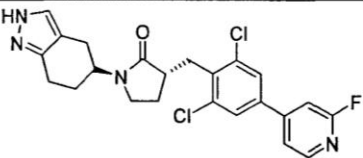
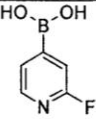
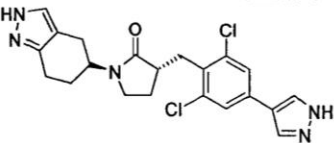
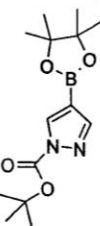


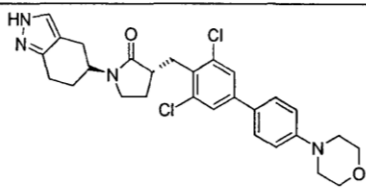
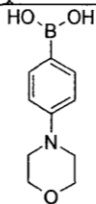
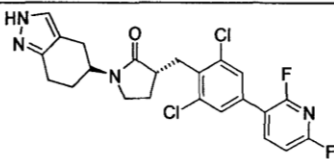
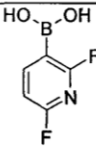
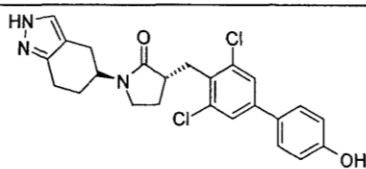
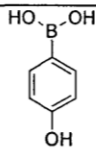
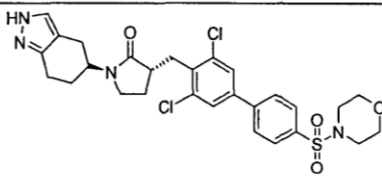
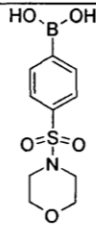
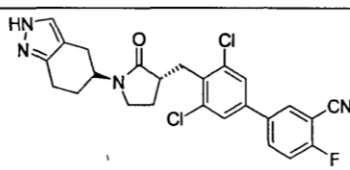
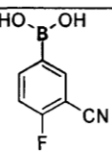
Розчиняють 3,5-дихлор-4-[2-оксо-1-(2-трифторметансульфоніл-4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідин-3-ілметил]феніловий складний ефір (3R,5S)-трифторметансульфонові кислоти (Підготовчий синтез 43) (7,3 г, 11,3 ммоль) у DME (90 мл), та знегажують розчин струменем азоту протягом 5,0 хв. Додають 4-фторфенілборну кислоту (3,17 г, 22,6 ммоль),

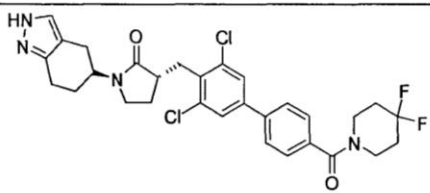
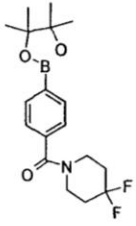
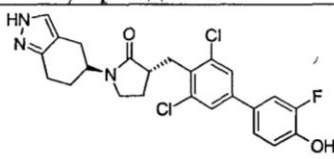
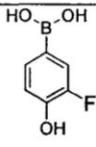
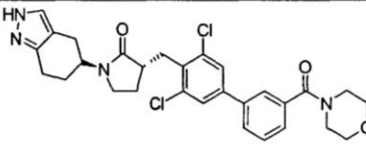
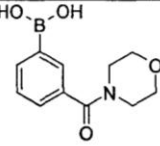
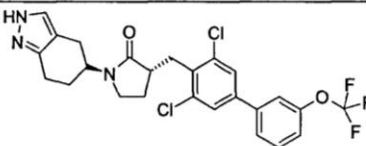
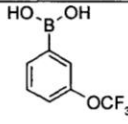
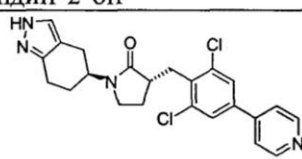
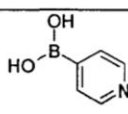
після чого 2,0 М розчин карбонату натрію (28,2 мл, 56 ммоль), та продовжують знегажування. Додають  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,65 г, 0,565 ммоль), та нагрівають при 80°C протягом 17 год. Гідроліз N1/N2-трифторсульфонових регіоізомерів виконують шляхом охолодження до кімнатної температури, додання  $\text{LiOH}$  (10 екв) та перемішування протягом 30 хв. Розводять етилацетатом та водою, розділяють та зберігають обидва шари. Доводять водний шар до pH 9, додаючи  $\text{NaHCO}_3$ , та піддають зворотному екстрагуванню трьома порціями етилацетату. Об'єднують органічні шари, сушать над сульфатом натрію, та випарюють до 7,4 г. Очищають на колонці із SCX (Mega-bond elut, 95:5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , після чого 95:5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ ), та одержують 4,93 г основного компоненту. Після хроматографування (діоксид кремнію, 95:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/1\% \text{NH}_3$ ) одержують 3,86 г (74%) аморфної піни. MS (m/z): 460 (M+1). Аналіз хіральною PXBE (Chiralpak AD-H, 0,46×15 см, 60:40:0,2 етанол гатунку 3A/гептан/DMEA, швидкість потоку 0,6 мл/хв, детектування УФ: 250 нм) 9,8 хв (> 99% ee).  $[\alpha]_D^{23}$  -20 (с 1, DMSO).

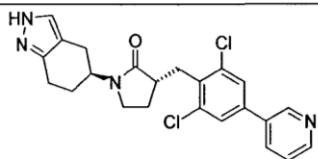
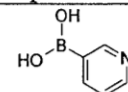
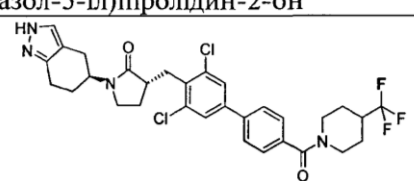
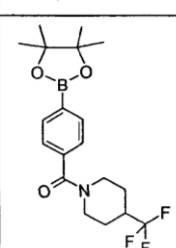
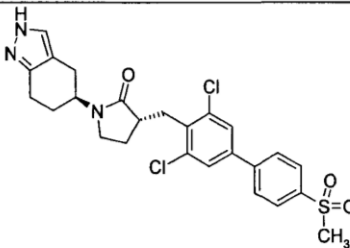
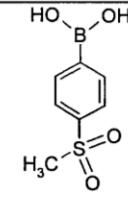
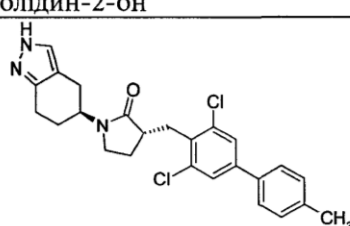
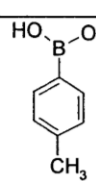
Таблиця 7: Сполуки за Прикладами Таблиці 7 одержують практично як описано у Прикладі 36, замінюючи реагент вказаним у колонці "Синтетичний реагент".

Приклад	Структура та хімічна назва	Синтетичний реагент	Фізичні дані
37	 <p>(3R,5S)-3-[2,6-дихлор-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)бензил]-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідин-2-он</p>		MS (m/z): 446 (M+1)
38	 <p>(3R,5S)-3-(3,5-дихлор-4'-трифторметоксибіфеніл-4-ілметил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідин-2-он</p>		MS (m/z): 524 (M+1)
39	 <p>(3R,5S)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)-3-(3,5,4'-трихлорбіфеніл-4-ілметил)піролідин-2-он</p>		MS (m/z): 475 (M+1)
40	 <p>(3R,5S)-3-(3,5-дихлор-4'-трифторметилбіфеніл-4-ілметил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідин-2-он</p>		MS (m/z): 510 (M+2)
41	 <p>(3R,5S)-3-[3,5-дихлор-4'-(морфолін-4-карбоніл)біфеніл-4-ілметил]-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідин-2-он</p>		MS (m/z): 555 (M+2)

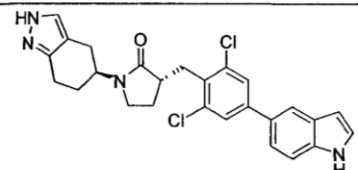
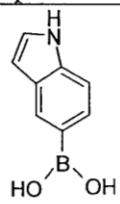
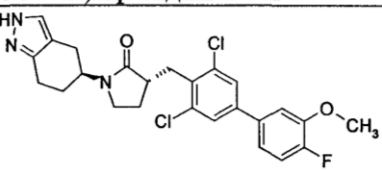
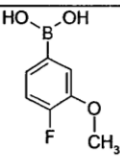
Приклад	Структура та хімічна назва	Синтетичний реагент	Фізичні дані
42	 <p>(3R,5S)-3-(3,5-дихлор-4'-ізопропоксибіфеніл-4-ілметил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)піролідін-2-он</p>		MS (m/z): 500 (M+2)
43	 <p>(3R,5S)-3-(3,5-дихлорбіфеніл-4-ілметил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)піролідін-2-он</p>		MS (m/z): 442 (M+2)
44	 <p>(3R,5S)-3-[2,6-дихлор-4-(6-фтор-піридин-3-іл)бензил]-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)піролідін-2-он</p>		MS (m/z): 461 (M+2)
45	 <p>(3R,5S)-3-[2,6-дихлор-4-(2-фтор-піридин-4-іл)бензил]-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)піролідін-2-он</p>		MS (m/z): 461 (M+2)
46	 <p>(3R,5S)-3-[2,6-дихлор-4-(1Н-піразол-4-іл)бензил]-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)піролідін-2-он</p>		MS (m/z): 432 (M+2)

Приклад	Структура та хімічна назва	Синтетичний реагент	Фізичні дані
47	 <p>(3R,5S)-3-(3,5-дихлор-4'-морфолін-4-іл-біфеніл-4-ілметил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)піролідін-2-он</p>		MS (m/z): 526 (M+1)
48	 <p>(3R,5S)-3-[2,6-дихлор-4-(2,6-дифтор-піридин-3-іл)бензил]-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)піролідін-2-он</p>		MS (m/z): 579 (M-1)
49	 <p>(3R,5S)-3-(3,5-дихлор-4'-гідроксибіфеніл-4-ілметил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)піролідін-2-он</p>		MS (m/z): 456 (M+1)
50	 <p>(3R,5S)-3-[3,5-дихлор-4'-(морфолін-4-сульфоніл)біфеніл-4-ілметил]-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)піролідін-2-он</p>		MS (m/z): 590 (M+1)
51	 <p>(3R,5S)-3-(3,5-дихлор-4'-фтор-3'-ціанобіфеніл-4-ілметил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)піролідін-2-он</p>		MS (m/z): 484 (M-1)

Приклад	Структура та хімічна назва	Синтетичний реагент	Фізичні дані
52	 <p>(3R,5S)-3-[3,5-дихлор-4'-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)біфеніл-4-ілметил]-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)піролідин-2-он</p>		MS (m/z): 589 (M+1)
53	 <p>(3R,5S)-3-(3,5-дихлор-3'-фтор-4'-гідроксибіфеніл-4-ілметил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)піролідин-2-он</p>		MS (m/z): 475 (M+1)
54	 <p>(3R,5S)-3-[3,5-дихлор-3'-(морфолін-4-карбоніл)біфеніл-4-ілметил]-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)піролідин-2-он</p>		MS (m/z): 554 (M+1)
55	 <p>(3R,5S)-3-(3,5-дихлор-3'-трифторметоксибіфеніл-4-ілметил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)піролідин-2-он</p>		MS (m/z): 525 (M+1)
56	 <p>(3R,5S)-3-[3,5-дихлор-4-піридил-4-ілметил]-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)піролідин-2-он</p>		MS (m/z): 441(M+).

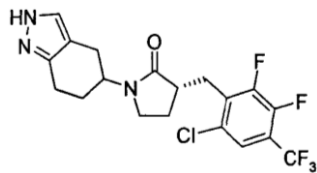
Приклад	Структура та хімічна назва	Синтетичний реагент	Фізичні дані
57	 <p>(3R,5S)-3-[3,5-дихлор-3-піридил-4-ілметил]-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідин-2-он</p>		MS (m/z): 441(M <sup>+</sup> )
*58	 <p>(3R,5S)-3-[3,5-дихлор-4'-(4-трифторметилпіперидин-1-карбоніл)біфеніл-4-ілметил]-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідин-2-он</p>		MS (m/z): 619(M <sup>+</sup> )
*59	 <p>(3R,5S)-3-[3,5-дихлор-4'-метансульфоніл-біфеніл-4-ілметил]-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідин-2-он</p>		MS (m/z): 518(M <sup>+</sup> )
*60	 <p>(3R,5S)-3-[3,5-дихлор-4'-метилбіфеніл-4-ілметил]-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідин-2-он</p>		MS (m/z): 454(M <sup>+</sup> )



Приклад	Структура та хімічна назва	Синтетичний реагент	Фізичні дані
*61	 (3R,5S)-3-[2,6-дихлор-4-(1H-індол-5-іл)бензил]-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідін-2-он		MS (m/z): 479(M+)
62	 (3R,5S)-3-(3,5-дихлор-4'-фтор-3'-метоксибеніл-4-ілметил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідін-2-он		MS (m/z): 488(M+)

\* Вказує на заміну диметилгліколю як розчинника тетрагідрофураном.

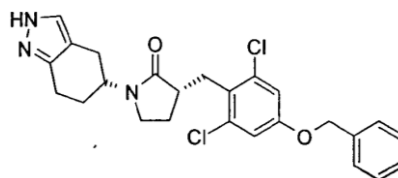
Приклад 63  
(R)-3-(6-хлор-2,3-дифтор-4-трифторметилбензил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідін-2-он



Змішують розчин (R)-4-((R)-4-бензил-2-оксооксазолідин-3-іл)-3-(6-хлор-2,3-дифтор-4-трифторметилбензил)-4-оксомасляного альдегіду (Підготовчий синтез 46) (0,30 г, 0,6 ммоль) та 4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іламіну (Підготовчий синтез 40) (88 мг, 0,64 ммоль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 мл) та MeOH (1 мл), та обробляють розчин HOAc (0,03 мл, 0,6 ммоль). Перемішують реакційну суміш протягом 30 хв при кімнатній температурі, обробляють реакційну суміш триацетоксиборгідром натрію (0,39 г, 1,8 ммоль), та перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Гасять реакційну суміш водою, та екстрагують EtOAc. Промивають органічну фазу розсоллом, сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують, та видаляють розчинник. Очищують неочищену речовину на іонообмінній колонці зі смолою SCX, застосовуючи 2 М розчин аміаку у MeOH, та одержують чистий продукт. Видаляють розчинник, одержуючи 0,12 г (46%) вказаної в заголовку сполуки. MS (m/e): 434 (M+1).

Приклад 64

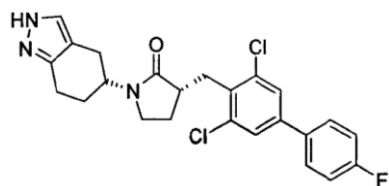
(3R,5R)-3-(4-бензилокси-2,6-дихлорбензил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідін-2-он



Суспендують сполуку Підготовчого синтезу 41 (4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іламін) (0,467 г, 3,4 ммоль) у THF (35 мл). Додають HOAc (0,38 мл, 6,8 ммоль) та (R)-4-((R)-4-бензил-2-оксооксазолідин-3-іл)-3-(4-бензилокси-2,6-дихлорбензил)-4-оксомасляний альдегід (Підготовчий синтез 38) (1,38 г, 2,4 ммоль) при кімнатній температурі у атмосфері азоту, та перемішують суміш протягом 17 год. Додають  $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$  (2,076 г, 9,8 ммоль), та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 4 год. Гасять водою, розводять етилацетатом, розділяють шари, органічні фази промивають декількома порціями  $\text{NaHCO}_3$  (насичений розчин), розсоллом, сушать над сульфатом натрію, та випарюють до одержання піни. Після очищення (колонка SCX Mega-bond Elut, спочатку застосовують суміш 95:5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  для елювання неосновних компонентів реакційної суміші, а потім суміш 95:5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/7,0$  М розчин  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  для елювання продукту) одержують 0,977 г (61%) аморфної твердої речовини. MS (m/z): 472 (M+2).

Приклад 65

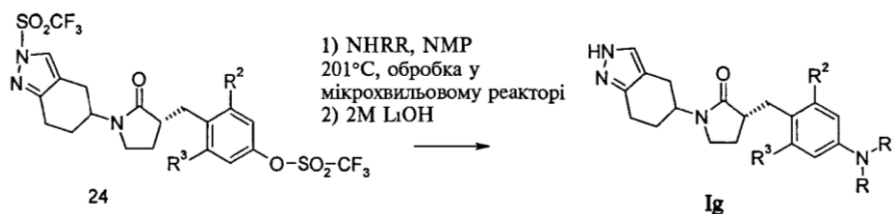
(3R,5R)-(+)-3-(3,5-дихлор-4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідін-2-он



Розчиняють 3,5-дихлор-4-[2-оксо-1-(2-трифторметансульфоніл-4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідін-3-ілметил]феніловий складний ефір (3R,5R)-трифторметансульфонової кислоти (Підготовчий синтез 48) (0,34 г, 0,527 ммоль) у DME (5,0 мл), та знегажують розчин струменем азоту протягом 5,0 хв. Додають 4-фторфенілборну кислоту (0,22 г, 1,58 ммоль), після чого 2,0 М розчин карбонату натрію (1,8 мл, 3,7 ммоль), та продовжують знегажування. Додають  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,061 г, 0,052 ммоль), та нагрівають при 80°C протягом 17 год. Розводять ети-

лацетатом та водою, розділяють та зберігають обидва шари. Доводять pH водного шару до pH 9, додаючи  $\text{NaHCO}_3$ , та піддають зворотному екстрагуванню трьома порціями етилацетату. Органічні шари об'єднують, сушать над сульфатом натрію, та випарюють. Після очищення на колонці із SCX (Mega-bond elut, суміш 95:5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /метанол, після чого суміш 95:5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /метанол/ $\text{NH}_3$ ) одержують основні компоненти. Після хроматографування (діоксид кремнію, суміш 95:5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /метанол/1%  $\text{NH}_3$ ) одержують 0,21 (88%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді аморфної піни. MS (m/z): 460 (M+2). Умови аналізу хіральною PXBE: Chiralpak AD-H, 0,46×15 см, 60:40:0,2 етанол гатунку 3A/гептан/DMEA, швидкість потоку 0,6 мл/хв, детектування УФ: 250 нм, 12,2 хв (97,3% ee).  $[\alpha]_D^{23}$  20 (с 1, DMSO).

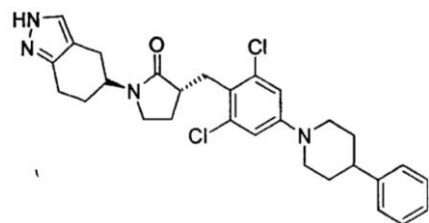
### Схема U



Як показано на Схемі U, сполуку Ig одержують шляхом обробки сполуки 24 різноманітними амінами (NHRR) в мікрохвильовому реакторі при 201°C, з подальшим відщепленням трифлатної групи від піразольного азоту із застосуванням 2 М розчину LiOH.

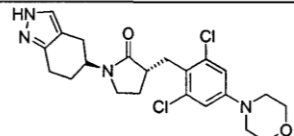

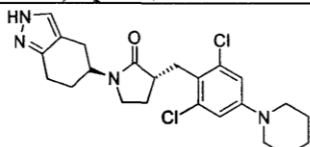

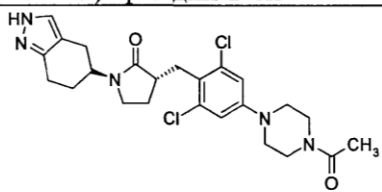
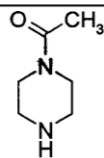
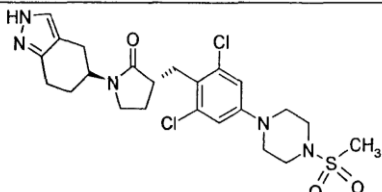
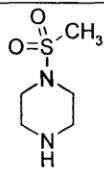
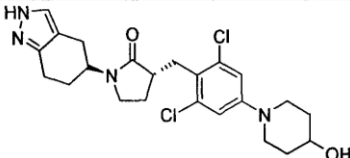
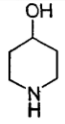
#### Приклад 66

(3R,5S)-3-[2,6-дихлор-4-(4-феніл-піперидин-1-іл)бензил]-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідін-2-он

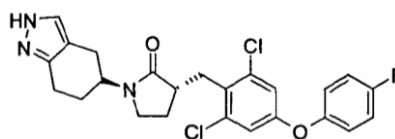


Нагрівають розчин 3,5-дихлор-4-[2-оксо-1-(2-трифторметансульфоніл-4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідін-3-ілметил]фенілового складного ефіру (3R,5S)-трифторметансульфонової кислоти (Підготовчий синтез 43) (0,10 г, 0,155 ммоль) та 4-фенілпіперидину (0,063 г, 0,39 ммоль) в 1-метил-2-піролідині (2,5 мл) до 201°C протягом 1,5 год у мікрохвильовому реакторі. Охолоджують реакційну суміш до кімнатної температури, додають 2 М розчин LiOH (1 мл), та перемішують суміш протягом 16 год при кімнатній температурі. Розводять реакційну суміш етилацетатом, та промивають водою. Сушать органічний шар ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), та видаляють розчинник у вакуумі, одержуючи неочищений продукт. Очищують, застосовуючи градієнт 0-5% метанолу у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , та одержують 0,039 г (48%) вказаної в заголовку сполуки. MS (m/z): 523 (M+).

Таблиця 8: Сполуки за Прикладами Таблиці 8 одержують практично як описано у Прикладі 66, замінюючи 4-фенілпіперидин реагентом, вказаним у колонці "Синтетичний реагент".

Приклад	Хімічна назва	Синтетичний реагент	Фізичні дані
67	 (3R,5S)-3-[(2,6-дихлор-4-морфолін-4-іл-бензил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)піролідин-2-он		MS (m/z) 449 (M+)
68	 (3R,5S)-3-(2,6-дихлор-4-піперидин-1-іл-бензил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)піролідин-2-он		MS (m/z) 447 (M+)
69	 (3R,5S)-3-[4-(4-ацетилпіперазин-1-іл)-2,6-дихлорбензил]-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)піролідин-2-он		MS (m/z) 490 (M+)
70	 (3R,5S)-3-[2,6-дихлор-4-(4-метансульфоніл-піперазин-1-іл)-бензил]-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)піролідин-2-он		MS (m/z) 526 (M+)
71	 (3R,5S)-3-[2,6-дихлор-4-(4-гідрокси-піперидин-1-іл)бензил]-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)піролідин-2-он		MS (m/z) 463 (M+)

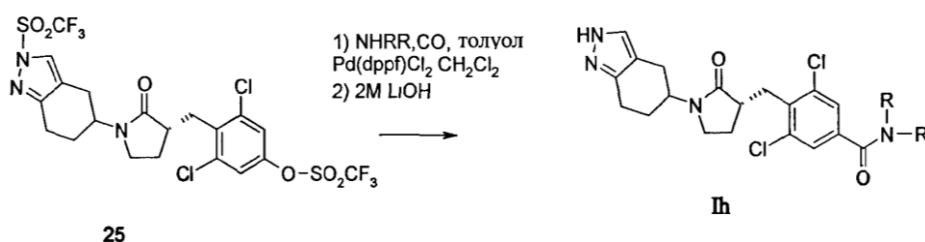
Приклад 72  
(3R,5S)-3-[2,6-дихлор-4-(4-фтор-фенокси)бензил]-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)піролідин-2-он



Обробляють суміш трет-бутилового складного ефіру (3R,5S)-5-[3-(2,6-дихлор-4-гідроксibenзил)-2-окспіролідin-1-іл]-4,5,6,7-тетрагідроіндазол-2-карбонової кислоти та трет-бутилового складного ефіру (3R,5S)-5-[3-(2,6-дихлор-4-гідроксibenзил)-2-окспіролідin-1-іл]-4,5,6,7-тетрагідроіндазол-1-карбонової кислоти (Підготовчий синтез 50) (0,238 г, 0,495 ммоль), 4-фторфенілборної кислоти (0,139 г, 0,99 ммоль), Et<sub>3</sub>N (0,10 г, 0,99 ммоль) та молекулярного сита 4A (200 мг) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 мл) ацетатом міді (II) (0,090 г, 0,49 ммоль), та перемішують протягом 16 год при кімнатній температурі у атмосфері азоту. Видаляють розчинник у вакуумі, одержують

чи неочищений продукт, очищають на діоксид кремнію, застосовуючи градієнт 0-100% етилацетату у гексані, та одержують 0,123 г (43%) Вос-заміщеного при N продукту (R<sub>f</sub>=0,25, 2/1 етилацетат/гексан). Розчиняють у метанолі (8 мл), обробляють 2 М розчином LiOH (1 мл), та перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розводять одержану реакційну суміш етилацетатом, та промивають водою. Сушать органічний шар (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), та видаляють розчинник у вакуумі, одержуючи неочищений продукт, який перекристалізують із суміші метанол/гексан, та одержують 0,034 г (14%) вказаної в заголовку сполуки. MS (m/z): 474 (M<sup>+</sup>).

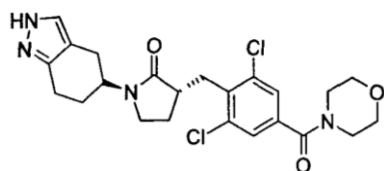
### Схема V



Як показано на Схемі V, сполуку 1h одержують шляхом обробки сполуки 25 різноманітними амінами (NHRR) в атмосфері монооксиду вуглецю та Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> з подальшим відщепленням трифлатної групи від піразольного азоту із застосуванням 2 М розчину LiOH.

#### Приклад 73

(3R,5S)-3-[2,6-дихлор-4-(морфолін-4-карбоніл)бензил]-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідin-2-он

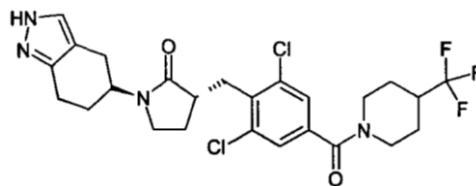


Розчиняють 3,5-дихлор-4-[2-оксо-1-(2-трифторметансульфоніл-4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідin-3-ілметил]феніловий складний ефір (3R,5S)-трифторметансульфонової кислоти (Підготовчий синтез 43) (0,312 г, 0,48 ммоль) у 4 мл продуктового аргону толуолу. Додають морфолін (0,17 г, 1,94 ммоль) та [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій (II) (0,02 г, 0,024 ммоль), та перемішують суміш у атмосфері монооксиду вуглецю під тиском 45 фунтів на кв. дюйм (0,31 МПа) при 80°C протягом 3 год. РХМС засвідчує вичерпання вихідного матеріалу. Охолоджують суміш до температури навколишнього середовища, та додають етилацетат (50 мл) та воду (10 мл). Екстрагують водну фазу етилацетатом (50 мл). Промивають органічні фази 0,5 М водним розчином HCl (2×10 мл), насиченим розчином бікарбонату натрію (10 мл) та розсолем (10 мл). Об'єднують органічні фази, сушать над сульфатом магнію, та концентрують під зниженим тиском. Розчиняють неочищений

продукт у 5 мл диметоксітану, та обробляють розчин 2 М водним розчином гідроксиду літію (1 мл). Перемішують протягом 2 год при температурі навколишнього середовища. Розводять етилацетатом (50 мл) та водою (10 мл), та екстрагують водну фазу етилацетатом (50 мл). Промивають органічні фази водою (10 мл) та розсолем (10 мл). Змішують органічні фази, сушать над сульфатом натрію, та концентрують під зниженим тиском. Після хроматографування (діоксид кремнію, 95:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/2 М розчин NH<sub>3</sub> у MeOH) одержують 0,170 г піни. MS (m/z): 477 (M<sup>+</sup>).

#### Приклад 74

(3R,5S)-3-[2,6-дихлор-4-(4-трифторметилпіперидин-1-карбоніл)бензил]-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідin-2-он

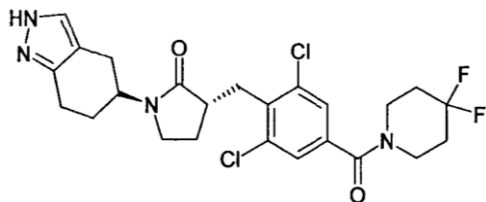


Розчиняють 3,5-дихлор-4-[2-оксо-1-(2-трифторметансульфоніл-4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідin-3-ілметил]феніловий складний ефір (3R,5S)-трифторметансульфонової кислоти (Підготовчий синтез 43) (0,307 г, 0,48 ммоль) у 5 мл толуолу, продуктового аргону. Додають гідрохлорид 4-трифторметилпіперидину (0,27 г, 1,43 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій (II) (0,02 г, 0,024 ммоль) та триетиламін (0,21 мл, 1,48 ммоль). Перемішують у атмосфері монооксиду вуглецю під тиском 48 фунтів на кв. дюйм (0,33 МПа) при 80°C протягом 4 год. Додають 3 мл продуктового аргону диметилформаміду та додаткову кількість триети-

ламину (0,25 мл, 1,76 ммоль). Нагрівають при 80°C протягом 5 год у атмосфері монооксиду вуглецю під тиском 50 фунтів на кв. дюйм (0,34 МПа). РХМС засвідчує вичерпання вихідного матеріалу. Охолоджують суміш до температури навколишнього середовища, та додають етилацетат (50 мл) та воду (10 мл). Екстрагують водну фазу етилацетатом (50 мл). Промивають органічні фази водою (10 мл) та розсолем (10 мл). Об'єднують органічні фази, сушать над сульфатом натрію, та концентрують під зниженим тиском. Розчиняють неочищений продукт у 5 мл диметоксітану, та обробляють розчин 2 М водним розчином гідроксиду літію (1 мл). Перемішують протягом 2 год при температурі навколишнього середовища. Розводять етилацетатом (50 мл) та водою (10 мл), та екстрагують водну фазу етилацетатом (50 мл). Промивають органічні фази водою (10 мл) та розсолем (10 мл). Об'єднують органічні фази, сушать над сульфатом натрію, та концентрують під зниженим тиском. Після хроматографування (діоксид кремнію, 97:3 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/2М розчин NH<sub>3</sub> у MeOH) одержують 0,080 г вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини MS (m/z): 543 (M+1).

#### Приклад 75

(3R,5S)-3-[2,6-дихлор-4-(4,4-дифторпіперидин-1-карбоніл)бензил]-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідин-2-он

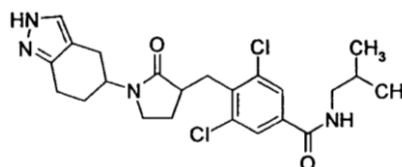


Розчиняють 3,5-дихлор-4-[2-оксо-1-(2-трифторметансульфоніл-4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідин-3-ілметил]феніловий складний ефір (3R,5S)-трифторметансульфонові кислоти (Підготовчий синтез 43) (0,304 г, 0,48 ммоль) у 5 мл продуктового аргону диметилформаміду. Додають гідрохлорид 4,4-дифторпіперидину (0,22 г, 1,41 ммоль), каталізатор: [1,1'-біс-(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій (II) (0,02 г, 0,024 ммоль) та триетиламін (0,21 мл, 1,48 ммоль). Перемішують у атмосфері монооксиду вуглецю під тиском 40 фунтів на кв. дюйм (0,27 МПа) при 80°C протягом 5 год. Додають додаткову кількість каталізатора (0,02 г, 0,024 ммоль) та додаткову кількість триетиламіну (0,25 мл, 1,76 ммоль). Нагрівають при 85°C протягом 4 год у атмосфері монооксиду вуглецю під тиском 50 фунтів на кв. дюйм (0,34 МПа). РХМС засвідчує вичерпання вихідного матеріалу. Охолоджують суміш до температури навколишнього середовища, та додають етилацетат (50 мл) та воду (10 мл). Екстрагують водну фазу етилацетатом

(50 мл). Промивають органічні фази водою (10 мл) та розсолем (10 мл). Об'єднують органічні фази, сушать над сульфатом натрію, та концентрують під зниженим тиском. Розчиняють неочищений продукт у 5 мл диметоксітану, та обробляють розчин 2 М водним розчином гідроксиду літію (1 мл). Перемішують протягом 2 год при температурі навколишнього середовища. Розводять етилацетатом (50 мл) та водою (10 мл), та екстрагують водну фазу етилацетатом (50 мл). Промивають органічні фази водою (10 мл) та розсолем (10 мл). Об'єднують органічні фази, сушать над сульфатом натрію, та концентрують під зниженим тиском. Після хроматографування (діоксид кремнію, 98:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/2 М розчин NH<sub>3</sub> у MeOH) одержують 0,028 г піни. MS (m/z): 511 (M+1).

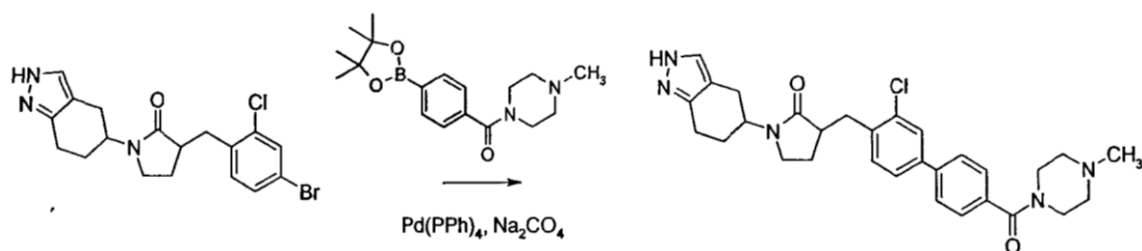
#### Приклад 76

3,5-дихлор-N-ізобутил-4-[2-оксо-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідин-3-ілметил]-бензамід



Розчиняють 3,5-дихлор-4-[2-оксо-1-(2-трифторметансульфоніл-4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідин-3-ілметил]феніловий складний ефір трифторметансульфонові кислоти (Підготовчий синтез 33) (0,229 г, 0,35 ммоль) у 5 мл продуктового аргону толуолу. Додають ізопропіламін (0,103 г, 1,42 ммоль) та [1,1'-біс-(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій (II) (0,02 г, 0,024 ммоль), та перемішують у атмосфері монооксиду вуглецю під тиском 45 фунтів на кв. дюйм (0,31 МПа) при 80°C протягом 17 год. РХМС засвідчує вичерпання вихідного матеріалу. Охолоджують до температури навколишнього середовища, та додають етилацетат (50 мл) та воду (10 мл). Екстрагують водну фазу етилацетатом (50 мл). Промивають органічні фази 0,5 М водним розчином HCl (2×10 мл), насиченим розчином бікарбонату натрію (10 мл) та розсолем (10 мл). Об'єднують органічні фази, сушать над сульфатом магнію, та концентрують під зниженим тиском. Розчиняють неочищений продукт у 5 мл диметоксітану та обробляють 2 М водним розчином гідроксиду літію (1,6 мл). Перемішують протягом 24 год при температурі навколишнього середовища. Розводять етилацетатом (50 мл) та водою (10 мл), та екстрагують водну фазу етилацетатом (50 мл). Промивають органічні фази водою (10 мл) та розсолем (10 мл). Об'єднують органічні фази, сушать над сульфатом натрію, та концентрують під зниженим тиском. Після хроматографування (діоксид кремнію, 95:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/2М розчин NH<sub>3</sub> у MeOH) одержують 0,073 г піни. MS (m/z): 464 (M+1).

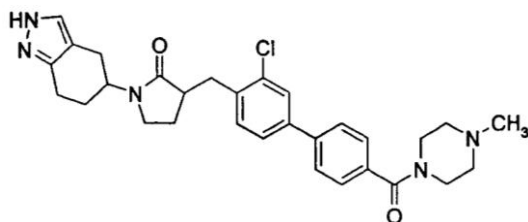
## Схема W



Як показано на Схемі W, 3-[3-хлор-4'-(4-метил-піперазин-1-карбоніл)біфеніл-4-ілметил]-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)піролідин-2-он одержують шляхом обробки 3-(4-бром-2-хлорбензил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)піролідин-2-ону (4-метил-піперазин-1-іл)-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]метанол у присутності  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  та  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ .

## Приклад 77

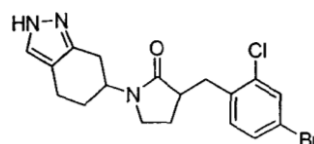
3-[3-хлор-4'-(4-метил-піперазин-1-карбоніл)біфеніл-4-ілметил]-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)піролідин-2-он



Розчиняють 3-(4-бром-2-хлорбензил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)піролідин-2-он (Приклад 6) (0,471 г, 1,16 ммоль) у DME (5,0 мл), та знегажують розчин струменем азоту протягом 5,0 хв. Додають гідрохлорид (4-метил-піперазин-1-іл)-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-метанолу (0,114 г, 1,58 ммоль), після чого 2,0 М розчин карбонату натрію (2,03 мл, 4,06 ммоль), та продовжують знегажування. Додають  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,134 г, 0,116 ммоль), та нагрівають до  $80^\circ\text{C}$  протягом 17 год. Розводять етилацетатом та водою, розділяють суміш, та зберігають обидва шари. Доводять рН водного шару до рН 9, додаючи 1,0-н. розчин  $\text{HCl}$ , та піддають зворотному екстрагуванню трьома порціями етилацетату. Органічні шари об'єднують, сушать над сульфатом натрію, та випарюють. Після хроматографування (діоксид кремнію, 95:5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/1\% \text{NH}_3$ ) одержують 0,08 г (0,6%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді аморфної піни. MS (m/z): 533 (M+1).

## Приклад 78

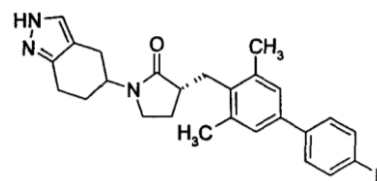
3-(4-бром-2-хлорбензил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-6-іл)піролідин-2-он



Змішують етил-2-(4-бром-2-хлорбензил)-4-оксобутаноат (0,92 г, 2,8 ммоль), гідрохлорид 4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-6-аміну (підготовчий синтез 80) (490 мг, 2,8 ммоль) та триацетоксидорид натрію (886 мг, 4,2 ммоль) у дихлоретані (50 мл), та перемішують суміш протягом 48 год при кімнатній температурі. Додають воду, та екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Сушать органічний шар над сульфатом магнію, фільтрують, та концентрують. Очищують одержаний залишок хроматографією на силікагелі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (428 мг, 68%): MS (m/z): 410 (M+2).

## Приклад 79

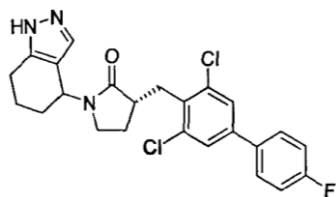
(R)-3-(4'-фтор-3,5-диметилбіфеніл-4-ілметил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)піролідин-2-он



Продувають розчин 3,5-диметил-4-[(R)-2-оксо-1-(2-трифторметан-сульфоніл-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-5-іл)піролідин-3-ілметил]фенілового складного ефіру трифторметансульфонової кислоти (Підготовчий синтез 66) (1,05 г, 2,2 ммоль), 4-фторфенілборної кислоти (0,38 г, 2,7 ммоль) та карбонату натрію (0,36 г, 3,4 ммоль) у THF (15 мл) та воді (5 мл) азотом. Додають до одержаної реакційної суміші тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (0,13 г, 0,1 ммоль), та знову продувають азотом. Нагрівають реакційну суміш до  $80^\circ\text{C}$  та перемішують протягом 2 год. Обробляють реакційну суміш 1-н. розчином  $\text{LiOH}$  (5 мл), та охолоджують до кімнатної температури. Гасять реакційну суміш 1-н. розчином  $\text{HCl}$ . Екстрагують водну фазу  $\text{EtOAc}$ . Промивають органічну фазу розсолем, сушать над  $\text{MgSO}_4$ , та фільтрують. Очищують неочищену речовину хроматографією на силікагелі, застосовуючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  та 2М розчин амонію у MeOH, та одержують чистий продукт. MS (m/e): 418 (M+1).

## Приклад 80

(3R)-3-(3,5-дихлор-4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-4-іл)піролідин-2-он

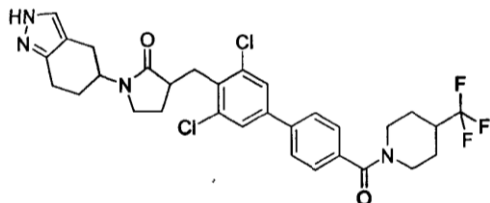


Суміш 3,5-дихлор-4-[(R)-2-оксо-1-(1-трифторметансульфоніл-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-4-іл)піролідин-3-ілметил]фенілового складного ефіру трифторметансульфонової кислоти та 3,5-дихлор-4-[(R)-2-оксо-1-(2-трифторметансульфоніл-4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-4-іл)піролідин-3-ілметил]фенілового складного ефіру трифторметансульфонової кислоти, сполуки Підготовчого синтезу 73, (0,49 г, 0,76 ммоль), 4-фторфенілборної кислоти (0,13 г, 0,91 ммоль), карбонату натрію (0,24 г, 2,28 ммоль) у THF (20 мл) та воді (6 мл) нагрівають до 60°C. До суміші при 60°C додають Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,044 г, 0,038 ммоль). Підвищують температуру

реакційної суміші до 80°C, та перемішують реакційну суміш протягом 1 год. Охолоджують реакційну суміш, розводять етилацетатом, та промивають водою та розсолем. Сушать органічний шар (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), та видаляють розчинник у вакуумі, одержуючи неочищений продукт (0,45 г). Розчиняють у THF (5 мл) та LiOH (2-н. розчин, 5 мл), та перемішують розчин при кімнатній температурі протягом 1 год. Гасять реакційну суміш HCl (1-н. розчин, 8 мл), розводять етилацетатом, та промивають водою. Сушать органічний шар (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), видаляють розчинник у вакуумі, одержуючи неочищений продукт, який очищають на колонці із силікагелем, елюючи градієнтом від 50% етилацетату у гексані до 100% етилацетату, та одержують 0,25 г вказаного у заголовку продукту. MS (m/z): 458 (M<sup>+</sup>). Розділяють суміш двох компонентів на індивідуальні енантіомери препаративною хіральною хроматографією (Chiralpak AD, 5×15 см, 60/40 етанол/гептан/0,2% DMEA, швидкість потоку=40 мл/хв, 260 нм). Умови аналізу: колонка Chiralpak AD-H, 4,6×150 мм, 60/40 етанол/гептан/0,2% DMEA, швидкість потоку 0,6 мл/хв, детектування на довжині хвилі 260 нм.

Приклад	Час затримання (хв)	ее, %	Ізомер	[α] <sup>23</sup> <sub>D</sub> (с 1,0, DMSO)
80a	7,7	>99	Ізомер 1	-33,80
80b	8,9	80	Ізомер 2	

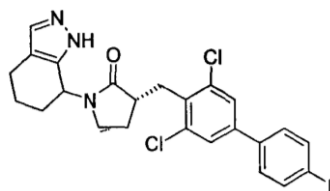
Приклад 81  
3-[3,5-дихлор-4'-(4-трифторметилпіпервдин-1-карбоніл)біфеніл-4-ілметил]-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідин-2-он



Перемішують розчин трет-бутилового складного ефіру 5-[3-(4'-карбокси-3,5-дихлор-біфеніл-4-ілметил)-2-оксопіролідин-1-іл]-4,5,6,7-тетрагідроіндазол-2-карбонової кислоти (Підготовчий синтез 74), (0,074 г, 0,13 ммоль) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл), карбонддїмідазол (0,033 г, 0,2 ммоль), DIPEA (0,11 мл, 0,63 ммоль) та гідрохлорид 4-трифторметилпіперидину (0,06 г, 0,32 ммоль) при кімнатній температурі протягом 24 год. Розводять CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, та промивають 1-н. розчином HCl та водою. Сушать органічний шар (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), видаляють розчинник під зниженим тиском, одержуючи неочищений продукт у вигляді захищеного Вос вказаного у заголовку продукту. Розчиняють у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5,0 мл), обробляють TFA, та перемішують протягом 1 год при кімнатній температурі. Випарюють, та одержують 0,041 г вказаного у заголовку продукту у вигляді солі із TFA. MS (m/z): 619 (M<sup>+</sup>).

Приклад 82

(3R)-3-(3,5-дихлор-4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-7-іл)піролідин-2-он



Продувають азотом розчин 3,5-дихлор-4-[(R)-2-оксо-1-(1-трифторметансульфоніл-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-7-іл)піролідин-3-ілметил]фенілового складного ефіру трифторметансульфонової кислоти та 3,5-дихлор-4-[(R)-2-оксо-1-(2-трифторметансульфоніл-4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-7-іл)піролідин-3-ілметил]фенілового складного ефіру трифторметансульфонової кислоти (Підготовчий синтез 79) (1,64 г, 2,54 ммоль), 4-фторфенілборної кислоти (0,427 г, 3,05 ммоль) та 2 M розчину карбонату натрію (3,8 мл) у THF (63 мл). Додають до одержаної реакційної суміші тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (0,147 г, 0,127 ммоль), нагрівають реакційну суміш до 80°C та перемішують протягом 1 год. Охолоджують до кімнатної температури, додають 2-н. розчин LiOH (12,7 мл), та перемішують протягом 1 год. Розводять реакційну суміш водою, та екстрагують етилацетатом. Органічний шар сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), та розчинник видаляють, одержуючи неочищений продукт, який очищають спершу градієнтом 0-10% метанолу у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, а потім на

колонці Varian із 10 г SCX, елюючи сумішшю 9/1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , після чого сумішшю 2:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/2\text{M}$  розчин  $\text{NH}_3$  у  $\text{MeOH}$ , та одержують 0,735 г (63%) вказаного у заголовку продукту. MS (m/z): 458 (M+1).

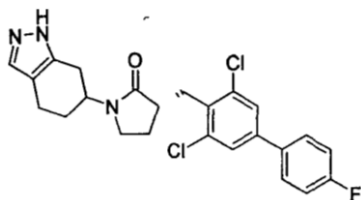
Приклади 83 та 84

(R)-3-(3,5-дихлор-4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-7-іл)піролідин-2-он (Ізомери 1 та 2)

Приклад	Час затримання (хв)	еє, %	Номер ізомера	$[\alpha]^{23}_{\text{D}}$ (с 1,0, DMSO)
83	7,2	>99	Ізомер 1	-61,5
84	14,2	>99	Ізомер 2	-1,00

Приклад 85

(3R)-3-(3,5-дихлор-4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-6-іл)піролідин-2-он



Продувають азотом розчин 3,5-дихлор-4-[(R)-2-оксо-1-(1-трифторметансульфоніл-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-6-іл)піролідин-3-ілметил]фенілового складного ефіру трифторметансульфонової кислоти та 3,5-дихлор-4-[(R)-2-оксо-1-(2-трифторметансульфоніл-4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-6-іл)піролідин-3-ілметил]фенілового складного ефіру трифторметансульфонової кислоти (Підготовчий синтез 83) (0,573 г, 0,89 ммоль), 4-фторфенілборної кислоти (0,149 г, 1,06 ммоль) та 2 М розчину карбонату натрію (1,3 мл) у THF (22 мл). Додають тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (0,051 г, 0,044 ммоль), нагрівають реакційну суміш до 80°C та

Суміш двох компонентів (Приклад 82) можна розділити на індивідуальні енантіомери хіральною хроматографією (колонка Chiralpak AD-H, 4,6×150 мм, 60/40 IPA/гептан/0,2% DMEA, швидкість потоку 0,6 мл/хв, 250 нм).

Перелічені нижче енантіомери виділяють за методикою, описаною вище.

перемішують протягом 1 год. Охолоджують до кімнатної температури, додають до реакційної суміші 2-н. розчин LiOH (4,5 мл), та перемішують суміш протягом 1 год. Розводять реакційну суміш водою, та екстрагують етилацетатом. Органічний шар сушать ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), і розчинник видаляють, одержуючи неочищений продукт, який очищають спершу градієнтом 0-10% метанолу у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , після чого на колонці Varian із 10 г SCX, елюючи сумішшю 9/1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , після чого сумішшю 2:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/2\text{M}$  розчин  $\text{NH}_3$  у  $\text{MeOH}$ , та одержують 0,233 г (57%) вказаного у заголовку продукту. MS (m/z): 458 (M+1).

Приклади 86 та 87

(R)-3-(3,5-дихлор-4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-6-іл)піролідин-2-он (Ізомери 1 та 2)

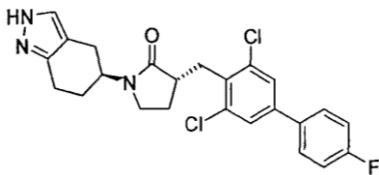
Суміш двох компонентів (Приклад 85) можна розділити на індивідуальні енантіомери хіральною хроматографією (колонка Chiralpak AD-H, 4,6×150 мм, 60/40 IPA/гептан/0,2% DMEA, швидкість потоку 0,6 мл/хв, детектування на довжині хвилі 250 нм).

Перелічені нижче енантіомери виділяють за методикою, описаною вище.

Приклад	Час затримання (хв)	еє, %	Номер ізомера	$[\alpha]^{23}_{\text{D}}$ (с 1,0, DMSO)
86	6,9	95,4	Ізомер 1	-22,5
87	9,4	98,2	Ізомер 2	+18,8

Приклад 88

(3R-5S)-(-)-3-(3,5-дихлор-4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідин-2-он Ця сполука є однаковою з (3R)-3-[3,5-дихлор-4'-фтор[1,1'-біфеніл]-4-ілметил]-1-[(5S)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-5-іл]-2-піролідиноном та ідентифікується як вищезазначена сполука.

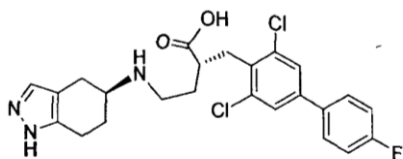


Нагрівають суспензію 463 г (700 ммоль) розділеної солі (S)-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-5-

іл)аміну·1/2 DTTA (Підготовчий синтез 86), 436 г (3151 ммоль) карбонату калію, 9 л ацетонітрилу та 180 мл води при 70°C протягом 12 год. Дозволяють суміші охолотитися до кімнатної температури, фільтрують, та ополіскують одержаний осад ACN (2×1,8 л). Дистилують одержаний фільтрат до об'єму розчину 5 л, після чого додають ACN порціями по 1 л, дистилуючи кожного разу 1 л (тричі). Дозволяють одержаному розчину аміну охолотитися до 53°C, після чого додають (R)-3-(3,5-дихлор-4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-5-гідроксидигідрофуран-2-он (Підготовчий синтез 90) (420 г, 1181 ммоль). Нагрівають суміш при 50°C протягом 1 год та дозволяють охолотитися до кімнатної температури. Додають триацетоксидригідрид натрію (413 г, 1949 ммоль), та перемішують суміш протягом 1,5 год. Нагрівають суміш при 70°C протягом 1,25 год, та повільно додають



воду (5 л) до гарячої суміші. Після нагрівання протягом ще 1,25 год після додавання води, дозволяють суспензії охолонути до кімнатної температури, та перемішують її протягом ночі. Збирають одержану тверду речовину фільтруванням, ополіскують сумішшю 1:1 ACN/вода (2×820 мл), сушать у вакуумі, та одержують 522 г твердої речовини. Розчиняють порцію (425 г) одержаної твердої речовини у 4,25 л 10% водного розчину THF при 37°C. Додають реактив Дарко (вуглець, 44 г), та фільтрують суміш. Ополіскують одержаний осад THF (2×425 мл). Розчинник фільтрату замінюють на EtOH гатунку 3A (95% EtOH, 5% MeOH), та затравлюють (3R-5S)-(-)-3-(3,5-дихлор-



До 1,0 г (2,1 ммоль) сполуки Підготовчого синтезу 91 додають 10 мл толуолу, та нагрівають суміш зі зворотним холодильником протягом 2,75 год. Дозволяють розчину охолонути до 40°C, та затравлюють (R)-3-(3,5-дихлор-4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-1-(S)-4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл-піролідін-2-оном. Залишають суспензію при перемішуванні при кімнатній температурі протягом 2 год, та збирають тверді речовини фільтруванням. Ополіскують одержану тверду речовину толуолом (2×1 мл), сушать у вакуумі, та одержують 492 мг (51%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

Альтернативна методика: До 0,36 г (0,76 ммоль) сполуки з Підготовчого синтезу 94 додають 3,6 мл оцтової кислоти, та нагрівають розчин при 100°C протягом 2 год. Додають 4,5 мл води при 95°C, та затравлюють (R)-3-(3,5-дихлор-4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-1-(S)-4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл-піролідін-2-оном. Дозволяють охолонути до кімнатної температури, збирають одержану тверду речовину, та ополіскують її ацетонітрилом (1×3 мл). Сушать тверду речовину у вакуумі, та одержують 250 мг (72%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

#### Приклад 90

(3R-5S)-(-)-3-(3,5-дихлор-4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідін-2-он

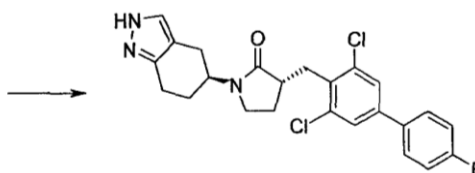
Додають (R)-4-((R)-4-бензил-2-оксооксазолідін-3-іл)-3-(3,5-дихлор-4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-4-оксомасляний альдегід (Підготовчий синтез 94) (1,13 ммоль; 580,00 мг) (розчинений у 5 мл дихлорметану) до (S)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-5-іл)аміну (1,13 ммоль; 154,69 мг), розчиненого у 5 мл ацетонітрилу (5 мл). Охолоджують суміш на льодо-водяній бані, та додають частинами триацетоксиборгідрид натрію (3,38 ммоль; 716,94 мг). Відстороняють охолоджувальну баню, та нагрівають суміш до температури навколишнього середовища. Охо-

4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідін-2-оном, одержуючи суспензію.

Охолоджують суспензію до кімнатної температури, та збирають одержану тверду речовину фільтруванням. Промивають осад на фільтрі EtOH гатунку 3A (2×425 мл), сушать у вакуумі, та одержують 351 г (вихід 80%) вказаної в заголовку сполуки. MS (m/z): 458 (M+1, <sup>35</sup>Cl), 460 (M+1, <sup>37</sup>Cl).

#### Приклад 89

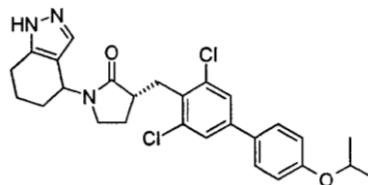
(Циклізація сполуки з Підготовчого синтезу 94)



лджують суміш на льодо-водяній бані, та гасять 10 мл насиченого розчину бікарбонату натрію. Додають 15 мл етилацетату, після чого 10 мл розсолу. Завантажують розчин у ділильну лійку, відділяють органічний шар, сушать над сульфатом магнію, фільтрують, та концентрують до 1/3 об'єму. Додають затравлювальний кристал (R)-3-(3,5-дихлор-4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-1-(S)-4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл-піролідін-2-ону. Перемішують розчин при температурі навколишнього середовища протягом 16 год. Після завершення кристалізації охолоджують суміш на льодо-водяній бані. Фільтрують холодну суміш, збирають тверду речовину, сушать, та одержують 284 мг білої твердої речовини - порція А. РХМС=100% (M+1) при 458 атомних одиниць маси. До одержаного фільтрату (висушеного після випарювання), додають 10 мл МТВЕ для кристалізації решти продукту, та одержують 89 мг білої твердої речовини - порція В. РХМС=100% (M+1) при 458 атомних одиниць маси; 0,373/0,52=71,7%.

#### Приклад 91

(3R)-3-(3,5-дихлор-4'-ізопропоксибіфеніл-4-ілметил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-4-іл)піролідін-2-он



Нагрівають суміш 3,5-дихлор-4-[(R)-2-оксо-1-(1-трифторметансульфоніл-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-4-іл)піролідін-3-ілметил]фенілового складного ефіру трифторметансульфонові кислоти та 3,5-дихлор-4-[(R)-2-оксо-1-(2-трифторметансульфоніл-4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-4-іл)піролідін-3-ілметил]фенілового складного ефіру трифторметансульфонові кис-

лоти (0,43 г, 0,76 ммоль), 4-ізопропоксибенілборної кислоти (0,14 г, 0,8 ммоль), карбонату натрію (0,21 г, 2,0 ммоль) у THF (15 мл) та воді (5 мл) до 60°C. До суміші (при 60°C) додають Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,04 г, 0,03 ммоль). Підвищують температуру реакційної суміші до 80°C, та перемішують реакційну суміш протягом 1 год. Охолоджують реакційну суміш, розводять етилацетатом, та промивають водою та розсоллом. Сушать органічний шар (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), та видаляють розчинник у вакуумі, одержуючи неочищений продукт (0,40 г). Розчиняють неочищену речовину у THF (5 мл), після чого перемішують у розчині LiOH (2-н., 3 мл) при кімнатній температурі протягом 1,5 год. Гасять реакційну суміш HCl (1-н. розчин, 8 мл), розводять етилацетатом, та промивають водою. Сушать органічний шар (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), та видаляють розчинник у вакуумі, одержуючи неочищений продукт. Очищають на колонці із силікагелем, елюючи градієнтом від 50% етилацетату у гексані до 100% етилацетату, та одержують 0,28 г вказаного у заголовку продукту. MS (m/z): 499 (M+).

Приклади 92 та 93

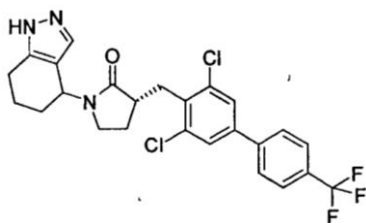
(R)-3-(3,5-дихлор-4'-ізопропоксибіфеніл-4-ілметил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-4-(R)-іл)піролідін-2-он та (R)-3-(3,5-дихлор-4'-ізопропоксибіфеніл-4-ілметил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-4-(S)-іл)піролідін-2-он

Очищають (R)-3-(3,5-дихлор-4'-ізопропоксибіфеніл-4-ілметил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-4-іл)піролідін-2-он (0,25 г) шляхом хірального розділення, застосовуючи колонку Chiralpak AD-H 4,6×150 мм та елюючи сумішшю 50/50 гептан/IPA, та одержують чисті ізомери. Після хроматографування одержують 0,12 г (48%) ізомеру 1 та 0,12 г (48%) ізомеру 2.

Приклад	Час затримання (хв)	еє, %	Ізомер
92	7,9	>99	Ізомер 1
93	11,7	>99	Ізомер 2

Приклад 94

(3R)-3-(3,5-дихлор-4'-трифторметилбіфеніл-4-ілметил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-4-іл)піролідін-2-он



Нагрівають суміш 3,5-дихлор-4-[(R)-2-оксо-1-(1-трифторметансульфоніл-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-4-іл)піролідін-3-ілметил]бенілового складного ефіру трифторметансульфонові кислоти та 3,5-дихлор-4-[(R)-2-оксо-1-(2-трифторметансульфоніл-4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-4-іл)піролідін-3-ілметил]бенілового складного ефіру трифторметансульфонові кислоти (0,5 г, 0,78 ммоль), 4-

трифторметилбенілборної кислоти (0,18 г, 0,93 ммоль), карбонату натрію (0,25 г, 2,3 ммоль) у THF (15 мл) та воді (5 мл) до 60°C. До суміші при 60°C додають Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,04 г, 0,03 ммоль). Підвищують температуру реакційної суміші до 80°C, та перемішують реакційну суміш протягом 1 год. Охолоджують реакційну суміш, розводять етилацетатом, та промивають водою та розсоллом. Сушать органічний шар (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), та видаляють розчинник у вакуумі, одержуючи неочищений продукт (0,48 г). Розчиняють у THF (5 мл), та перемішують у LiOH (2-н. розчин, 3 мл) при кімнатній температурі протягом 1,5 год. Гасять одержану реакційну суміш HCl (1-н. розчин, 8 мл), розводять етилацетатом, та промивають водою. Сушать органічний шар (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), видаляють розчинник у вакуумі, одержуючи неочищений продукт, після чого очищають на колонці із силікагелем, елюючи градієнтом від 100% дихлорметану до 10% метанолу у дихлорметані, та одержують 0,35 г вказаного у заголовку продукту. MS (m/z): 508 (M+).

Приклади 95 та 96

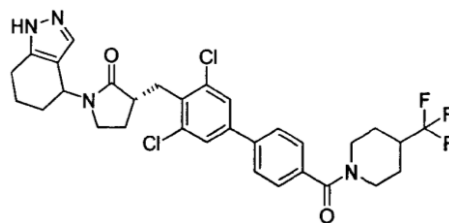
(3R)-3-(3,5-дихлор-4'-трифторметилбіфеніл-4-ілметил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-4-(R)-іл)піролідін-2-он та (R)-3-(3,5-дихлор-4'-трифторметилбіфеніл-4-ілметил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-4-(S)-іл)піролідін-2-он

Очищають (R)-3-(3,5-дихлор-4'-трифторметилбіфеніл-4-ілметил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-4-іл)піролідін-2-он (0,32 г) шляхом хірального розділення, застосовуючи колонку Chiralpak AD-H 4,6×150 мм та елюючи сумішшю 50/50 гептан/IPA, та одержують чисті ізомери. Після хроматографування одержують 0,13 г (41%) ізомеру 1 та 0,13 г (41%) ізомеру 2.

Приклад	Час затримання (хв)	еє, %	Ізомер
95	6,4	>98,5	Ізомер 1
96	10,5	>95	Ізомер 2

Приклад 97

(R)-3-[3,5-дихлор-4'-(4-трифторметилпіперидин-1-карбоніл)біфеніл-4-ілметил]-1-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-4-іл)піролідін-2-он

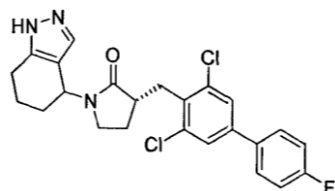


Обробляють розчин сполуки з Підготовчого синтезу 97 (0,36 г, 0,48 ммоль) у THF (10 мл) LiOH (2 М розчин, 5 мл) при 25°C протягом 3 год. Гасять одержану реакційну суміш HCl (1-н. розчин, 10 мл), розводять етилацетатом, та промивають водою. Сушать органічний шар (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), видаляють розчинник у вакуумі, одержуючи неочищений продукт, який очищають на колонці із силікагелем, елюючи градієнтом від 100% дих-

лорметану до 10% метанолу у дихлорметані, та одержують 0,27 г вказаного у заголовку продукту. MS (m/z): 619 (M+).

#### Приклад 98

(3R)-3-(3,5-дихлор-4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-4-іл)піролідін-2-он



До розчину трет-бутилового складного ефіру (R)-4-[3-(2,6-дихлор-4-трифторметансульфонілоксибензил)-2-окспіролідін-1-іл]-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-карбонової кислоти та трет-бутилового складного ефіру (R)-4-[3-(2,6-дихлор-4-трифторметансульфонілоксибензил)-2-окспіролідін-1-іл]-4,5,6,7-тетрагідроіндазол-2-карбонової кислоти (Підготовчий синтез 105) (0,90 г, 1,39 ммоль) у THF (35 мл) додають 2M розчин карбонату натрію (2,1 мл, 2,78 ммоль) та 4-фторфенілборну кислоту (0,23 г, 1,64 ммоль).

Приклад	Час затримання (хв)	еє, %	Ізомер	$[\alpha]^{23}_D$ (с 1,0, DMSO)
99	6,4	>99	Ізомер 1	-33,80
100	10,5	>99	Ізомер 2	

Нижченаведені методика та приклад додатково ілюструють синтез кристалічної речовини за цим винаходом. Всі вихідні речовини та реагенти є добре відомими та прийнятими у галузі та легко доступними або можуть бути одержані за методиками, описаними у цьому документі.

#### Приклад 101

Кристалічний (3R,5S)-(-)-3-(3,5-дихлор-4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідін-2-он

Розчиняють (3R,5S)-(-)-3-(3,5-дихлор-4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідін-2-он (100 мг) (Приклад 88) при 70°C у n-PrOH (3 мл). Додають до розчину воду (11 мл), підтримуючи температуру приблизно 70°C. Стьіке помутніння розчину та подальше випадання в осад білої твердої речовини відбувається після додання приблизно 4 мл води. Дозволяють суспензії охолотитися до кімнатної температури. Виділяють тверду речовину вакуумним фільтруванням, сушать на повітрі, та одержують вказану в заголовку сполуку (84 мг).

Порошковий рентгеноструктурний аналіз

Аналіз методом порошкової рентгенографії виконують із застосуванням дифрактометра D4 Endeavor, обладнаного джерелом випромінювання  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$ ) при напрузі 40 кВ та струмі 50 мА. Сканування зразка виконують в діапазоні  $2\theta$  від  $3^\circ$  до  $40^\circ$  з кроком  $2\theta$   $0,009^\circ$  та швидкості сканування  $\geq 3$  с на крок. Похибки, викликані зміщенням зразка, можна коригувати, застосовуючи стандарт SRM675 NIST (пик стан-

днегажують суміш протягом 5 хв, застосовуючи барботер для азоту. Додають тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0,081 г, 0,070 ммоль), нагрівають одержану реакційну суміш до 80°C та перемішують у атмосфері азоту протягом 1 год. Охолоджують реакційну суміш до кімнатної температури, після чого обробляють 2 M водним розчином LiOH (14 мл), та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 1 год. Розділяють суміш між етилацетатом та водою; відділяють органічну фазу, сушать над сульфатом натрію, фільтрують, та концентрують, одержуючи неочищений продукт, який очищають флеш-хроматографією (градієнт 0-10% метанолу у дихлорметані), одержуючи 0,57 г (89%) бажаного продукту у вигляді суміші регіоізомерів. PXMC: 458 (M+N).

#### Приклади 99 та 100

Розділяють суміш двох компонентів із Прикладу 98 на індивідуальні енантіомери за допомогою препаративної хіральної хроматографії (Chiralpak AD,  $8 \times 32$  см, 60/40 IPA/гептан/0,2% DMEA, швидкість потоку=350 мл/хв, 260 нм). Умови аналізу: колонка Chiralpak AD-H,  $4,6 \times 150$  мм, 60/40 IPA/гептан/0,2% DMEA, швидкість потоку 0,6 мл/хв, детектування на довжині хвилі 270 нм.

дарту при  $2\theta = 8,8^\circ$ ). У галузі кристалографії добре відомо, що при будь-якій конкретній формі кристала відносні інтенсивності дифракційних піків можуть змінюватися внаслідок переважної орієнтації, яка виникає внаслідок різних чинників, наприклад, морфології та габітусу кристала. У присутності ефектів переважної орієнтації інтенсивності піків змінюються, однак характерні положення піків для даної поліморфної модифікації залишаються незмінними. Дивись, наприклад, Фармакопею США (The United States Pharmacopeia #23, National Formulary #18, стор. 1843-1844, 1995). Крім того, у галузі кристалографії добре відомо, що при будь-якій конкретній формі кристала кутові положення піків можуть незначно варіювати. Наприклад, положення піків можуть змінюватися внаслідок коливань температури або вологості, при яких аналізується зразок, зміщення положення зразка або присутності чи відсутності внутрішнього стандарту. У даному випадку відмінності положень піків у межах  $\pm 0,1$  кута  $2\theta$  враховують ці можливі варіації, не заважаючи однозначній ідентифікації вказаної кристалічної форми.

Кристалічна форма може бути підтверджена на основі будь-якої характерної комбінації відокремлених піків (у градусах кута  $2\theta$ ), як правило, піків підвищеної інтенсивності. Кристалічний (3R,5S)-(-)-3-(3,5-дихлор-4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідін-2-он характеризується порошковою рентгенодифрактограмою, яка містить виразні піки при значеннях

2 $\theta$  6,0°, 12,0° та 18,1°. Кристалічний (3R-5S)-(-)-3-(3,5-дихлор-4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідін-2-он можна додатково характеризувати порошковою рентгенодифрактограмою, яка містить виразні піки при значеннях 2 $\theta$  14,5° та 30,4°. Усі значення кутів дифракції вказано з допуском  $\pm 0,1^\circ$ .

Таблиця X

Рентгенодифракційні піки (джерело випромінювання CuK $\alpha$ ,  $\lambda=1,54056$  Å) кристалічного (3R-5S)-(-)-3-(3,5-дихлор-4'-фторбіфеніл-4-ілметил)-1-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-5-іл)піролідін-2-ону

Кут 2 $\theta$ ( $\pm 0,1^\circ$ )	Інтенсивність (%)
6,0	38,4
12,0	58,4
14,5	60,9
15,9	26,6
18,1	63,9
20,2	73,9
22,6	47,8
22,7	35,0
24,0	100,0
24,2	51,2
25,6	41,3
26,4	22,3
28,6	21,0
30,4	77,3

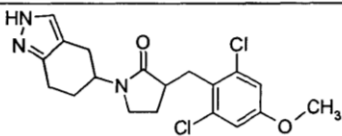
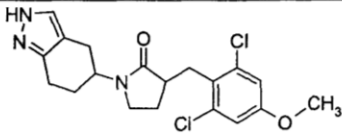
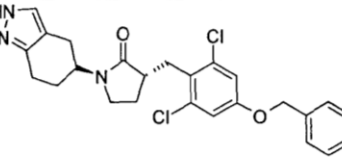
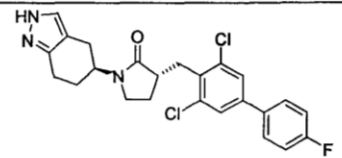
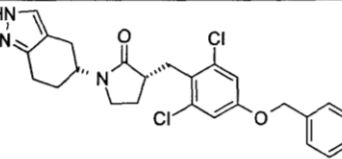
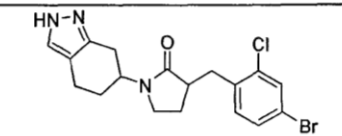
У наступному розділі описано ферментні та функціональні випробування, корисні для оцінювання сполук за цим винаходом.

Проба на фермент 11 $\beta$ -HSD типу 1

Активність людського ферменту 11 $\beta$ -HSD типу 1 вимірюється шляхом визначення продуктування NADPH (фосфату коензиму 1) з використанням флуоресцентного аналізу. Тверді сполуки розчиняють у DMSO у концентрації 10 мМ. 10 мкл кожного розчину переносять у ряд лунок 96-лункового поліпропіленового планшета типу Nunc, де розчини додатково розводять у 50 разів,

а потім послідовним подвійним титруванням (10 разів поперек планшета) додатковою кількістю DMSO, застосовуючи автоматизовану систему Tecan Genesis 200. Потім планшети переносять у систему Tecan Freedom 200 з приєднаною 96-лунковою насадкою Tecan Temo та сканером для планшетів Ultra 384. Реагенти вносять у 96-лункові поліпропіленові планшети Nunc та розподіляють окремо у чорні 96-лункові випробувальні планшети високої ефективності Molecular Devices High Efficiency (40 мкл/лунка), як описано нижче: 9 мкл/лунка субстрату (2,22 мМ NADP, 55,5 мкМ кортизол, 10 мМ Tris, 0,25% пріонекс (Prionex), 0,1% Triton X100), 3 мкл/лунка води у лунки зі сполуками або 3 мкл у лунки з контролем та стандартом, 6 мкл/лунка рекомбінантного людського ферменту 11 $\beta$ -HSD типу 1, 2 мкл/лунка розведення сполуки. Для кінцевого обчислення ступеня інгібування у відсотках додають серію лунок, які відповідають максимальному та мінімальному значенням: одну групу, яка містить субстрат з 667 мкМ карбоноксолоном (фон), та другу групу, яка містить субстрат та фермент без випробовуваної сполуки (максимальний сигнал). Кінцева концентрація DMSO становить 0,5% для всіх сполук, контрольних та стандартних проб. Потім планшети обробляють на струшувачі за допомогою роботизованого важеля Tecan протягом 15 с, після чого закривають кришками та витримують на стелажі для інкубування 3 год при кімнатній температурі. Після завершення інкубування видаляють кожний планшет окремо зі стелажа за допомогою роботизованого важеля Tecan та вміщують у положення, зручне для додання 5 мкл/лунка 250 мкМ розчину карбоноксолону для припинення ферментної реакції. Потім планшети знов струшують протягом 15 с, після чого вміщують у сканер Ultra 384 для мікропланшетів (355EX/460EM) для детектування флуоресценції NADPH.

Результати дослідження сполук за різними прикладами у пробі на 11- $\beta$  HSD1 вказано нижче:

Приклад	Структура	Людський 11-β HSD1, IC <sub>50</sub> (нМ)
1		100
7		37
35		243
36		276
57		1010
72		416

Сполуки за цим винаходом можна також випробовувати на селективність стосовно до 11-βHSD2 за методикою, аналогічною описаній для випробування із застосуванням 11-βHSD1, але з використанням ферменту 11-βHSD2. Випробування з використанням ферменту 11-βHSD2 можна виконувати за методиками, описаними у цьому документі, доповненими методиками, відомими у галузі. При випробуванні на селективність проти ферменту 11-βHSD2 виявлено, що сполука за Прикладом 36 інгібує фермент 11-βHSD1 у 535 разів сильніше, ніж 11-βHSD2.

Випробування на клітинах гладких м'язів людської аорти

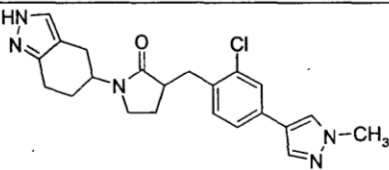
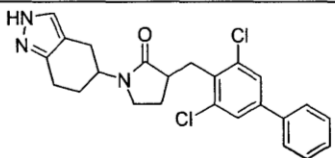
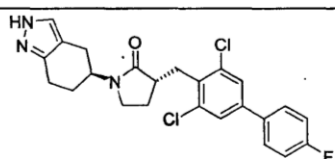
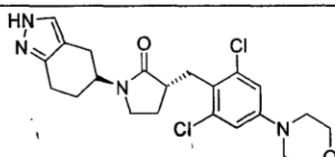
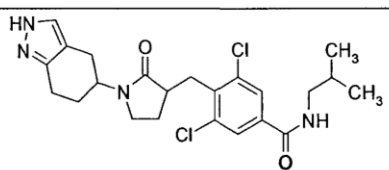
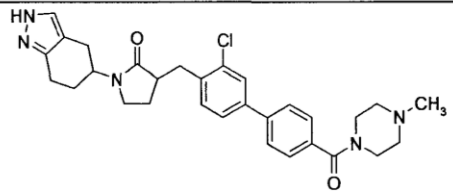
Первинні клітини гладких м'язів людської аорти (AoSMC) вирощують у ростовому середовищі з 5% FBS до 6 пасажів, потім таблетують центрифугуванням та вдруге суспендують у концентрації  $9 \times 10^4$  клітин/мл у випробувальному середовищі з 0,5% FBS, яке містить 12 нг/мл hTNFα, для індукування експресії 11β-HSD1. Культуру клітин висівають у 96-лункові планшети для культивування тканини у кількості 100

мкл/лунка ( $9 \times 10^3$  клітин/лунка) та інкубують протягом 48 год при 37°C в атмосфері з 5% CO<sub>2</sub>. Після індукування клітини інкубують протягом 4 год при 37°C в атмосфері з 5% CO<sub>2</sub> у випробувальному середовищі, яке містить випробовувані сполуки, потім додають 10 мкл/лунка 10 мкМ розчину кортизону, солюбілізованого у випробовувальному середовищі та інкубують протягом 16 год при 37°C в атмосфері з 5% CO<sub>2</sub>. Середовище з кожної лунки переносять у планшет для наступного аналізу кортизолу із застосуванням флуоресцентного конкурентного імуноаналізу із часовим розділенням. У розчині кон'югат алофікоціаніну (APC) з кортизолом та вільний кортизол, що підлягає аналізу, конкурують у зв'язуванні з комплексом мишачого антитіла до кортизолу та європейським (Eu) комплексом протимишачого IgG. Підвищені рівні вільного кортизолу спричиняють послаблення перенесення енергії від Eu-IgG до комплексу APC-кортизол, при цьому флуоресценція APC послаблюється. Інтенсивності флуоресценції європію та APC вимірюють, застосовуючи прилад LJI Analyst AD. Збудження європію та

АРС вимірюють, застосовуючи довжину хвилі збудження 360 нм та фільтри випромінювання для довжин хвиль відповідно 615 нм та 650 нм. Параметри часового розрішення для Європі становлять 1000 мкс інтегрування із затримкою 200 мкс. Для АРС встановлюють параметр часу інтегрування 150 мкс із затримкою 50 мкс. Значення інтенсивності флуоресценції, виміряні для АРС, модифікують шляхом ділення на показник флуоресценції Eu (АРС/Eu). Потім це відношення застосовують для визначення невідомої концентрації кортизолу шляхом інтерполяції, використовуючи стандартну криву для кортизолу, апроксимовану 4-параметровим логістичним рівнянням. Потім ці концентрації застосовують для визна-

чення активності сполук шляхом побудови графіків у координатах концентрація-відсоток інгібування, апроксимації за 4-параметровою кривою та визначення  $IC_{50}$ .

Усі речовини за вищенаведеними прикладами виявляють активність при випробуванні із застосуванням клітин гладких м'язів людської аорти при  $IC_{50}$  менше 500 нМ. Сполуки за прикладами, яким віддається перевага, виявляють активність при випробуванні із застосуванням клітин гладких м'язів людської аорти при  $IC_{50}$  менше ніж 300 нМ. Результати дослідження сполук за різними прикладами у пробі із застосуванням клітин гладких м'язів людської аорти подано нижче:

Приклад	Структура	$IC_{50}$ (нМ)
11		24
20		2
36		0,4
60		1
70		16
71		6

Проба на конверсію кортизолу *in vivo* у гострому режимі

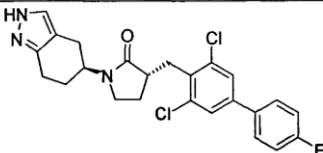
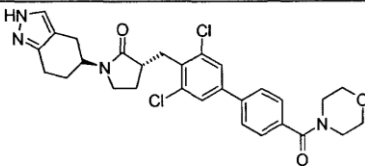
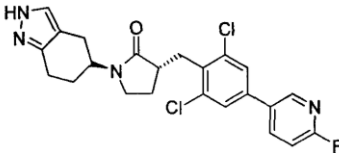
Загалом, сполуки вводять в організм мишей перорально, після чого мишей провокують підш-

кірною ін'єкцією кортизолу у певний момент часу після введення сполуки і через деякий час збирають кров кожної тварини. Відділену сироватку аналізують на вміст кортизолу та кортизолу ме-

тодом LC-MS/MS, після чого обчислюють середній вміст кортизолу та процент інгібування для кожної дослідної групи. Конкретно, самців мишей лінії C57BL/6 одержують від фірми Harlan Sprague Dawley при середній масі тіла 25 г. Після прибуття визначають точні значення маси тіла, і мишей розподіляють за випадковою схемою по групах із близькими значеннями маси тіла. Сполуки розчиняють у концентраціях 1% (об'єм на об'єм) НЕС, 0,25% (об'єм на об'єм) полісорбату 80, 0,05% (об'єм на об'єм) протиспінювача Dow Corning #1510-US у різних дозах, виходячи з приблизної середньої маси тіла 25 г. Сполуки вводять перорально по 200 мкл на одну тварину, після чого вводять підшкірно кортизон (200 мкл на одну тварину, 30 мг/кг) через 1-24 год після введення випробовуваних сполук. Через 10 хв після кортизонової провокації кожну тварину безболісно умертвляють обробкою у камері з CO<sub>2</sub> протягом 1 хв, після чого збирають кров шляхом серцевої пункції у пробірці сепаратора сироват-

ки. Після повного згортання пробірки центрифугують при 2500g, 4°C протягом 15 хв, переносять сироватку у лунки 96-лункового планшета (Corning Inc, Costar #4410, кластерні трубки, 1,2 мл, поліпропілен), і планшети заморожують при -20°C до проведення аналізу методом LC-MS/MS. Для аналізу проби сироватки піддають відтаванню, і протеші осаджують доданням ацетонітрилу, який містить внутрішній стандарт d4-кортизол. Проби перемішують шляхом збовтування та центрифугують. Надосадову рідину видаляють та висушують у струмені нагрітого азоту. Екстракти знов розчиняють у метанольно-водній суміші (1:1) та вводять у систему для LC-MS/MS. Вміст кортизону та кортизолу визначають у режимі селективного моніторингу реакції після позитивної хімічної іонізації під атмосферним тиском (ACPI) на потрійному квадрупольному мас-спектрофотометрі.

Результати дослідження сполук за різними прикладами у пробі на конверсію кортизону в гострому режимі подано нижче:

Приклад	Структура	Відсоток інгібування через 16 год (доза 10 мг/кг)
36		95
41		84
44		92

Фармацевтично прийнятні солі та загальна методологія їх виготовлення є добре відомими у галузі. Дивись, наприклад, П. Шталь та ін., "Довідник із фармацевтичних солей: властивості, добір та застосування" (P. Stahl, et al., Handbook of pharmaceutical salts: properties, selection and use, (VCH/VCH-Wiley-VCH, 2002)); СМ. Берг та ін., "Фармацевтичні солі" (S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 66, № 1, January 1977. Сполуки за цим винаходом у варіанті, якому віддається перевага, входять до складу фармацевтичних композицій, які вводяться в організм різноманітними шляхами. Найбільша перевага віддається композиціям для перорального застосування. Такі фармацевтичні композиції та способи їх виготовлення є добре відомими у галузі. Дивись, наприклад, "Ремінгтон: Наука та практика фармації" (Remington: The science and practice of

pharmacy (A. Gennaro, et al., eds., 19<sup>th</sup> ed., Mack Publishing Co., 1995)).

Конкретна схема дозування сполуки формули (I) або фармацевтично прийнятної солі такої сполуки, необхідна для забезпечення ефективної кількості за цим винаходом, залежить від конкретних обставин станів, які підлягають лікуванню. Міркування, що стосуються, наприклад, дози, шляху застосування та частоти дозування, найкраще враховуються лікарем-куратором. Як правило, прийняті та ефективні діапазони доз для перорального або парентерального застосування лежать у межах від приблизно 0,1 мг/кг на добу до приблизно 10 мг/кг на добу, що відповідає кількостям від приблизно 6 мг до 600 мг, у більш типових випадках від 30 мг до 200 мг для пацієнтів-людей. Такі дози вводяться пацієнту, який потребує лікування, від одного до трьох разів на добу або із частотою, необхідною для ефективно-

го лікування захворювання, вибраного з поданого в цьому описі переліку.

Фахівець у галузі виготовлення лікарських засобів може без утруднень вибрати відповідну форму та спосіб вживання залежно від конкретних характеристик вибраної сполуки, розладу або стану, що підлягає лікуванню, стадії розвитку розладу або стану та інших релевантних обставин. (Дивись Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co. (1990)). Сполуки за цим винаходом можна застосовувати різноманітними шляхами. При здійсненні лікування пацієнта, ураженого розладами, описаними в цьому документі, або з ризиком розвитку таких розладів, сполуку формули (I) або фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки можна застосовувати у будь-якій формі або режимі, які забезпе-

чують біодоступність цієї сполуки в ефективній кількості, в тому числі пероральним та парентеральними шляхами. Наприклад, активні сполуки можна вводити в організм хворого ректальним, пероральним, інгаляційним шляхом або підшкірним, внутрішньом'язовим, внутрішньовенним, черезшкірним, назальним, ректальним, очним, місцевим, під'язичним, букальним або іншими способами. При лікуванні розладів, описаних у цьому документі, перевагу можна віддавати пероральному застосуванню. За обставин, коли пероральне застосування є неможливим або недоцільним, фармацевтична композиція може бути виготовлена у формі, придатній для парентерального застосування, наприклад, внутрішньовенного, внутрішньоочеревинного або внутрішньом'язового.