

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 044347

(13) B1

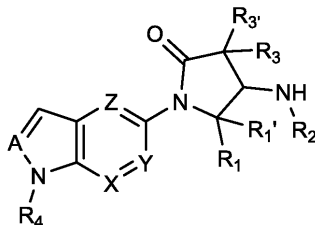
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента	(51) Int. Cl.	<i>C07D 401/14</i> (2006.01)
2023.08.18		<i>C07D 413/14</i> (2006.01)
(21) Номер заявки		<i>C07D 401/12</i> (2006.01)
202191879		<i>C07D 403/04</i> (2006.01)
(22) Дата подачи заявки		<i>C07D 403/14</i> (2006.01)
2020.01.13		<i>C07D 417/14</i> (2006.01)
		<i>C07D 471/04</i> (2006.01)
		<i>A61P 37/00</i> (2006.01)
		<i>A61K 31/416</i> (2006.01)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ АМИДЫ ПИРРОЛИДИНА III

(31) 19151406.6; 19152282.0; 19181203.1	(56) WO-A1-2009142569
(32) 2019.01.11; 2019.01.17; 2019.06.19	WO-A1-2007114763
(33) EP	WO-A1-2019121611
(43) 2021.11.16	WO-A1-2019121606
(86) PCT/EP2020/050626	
(87) WO 2020/144375 2020.07.16	
(71)(73) Заявитель и патентовладелец: ГРЮНЕНТАЛЬ ГМБХ (DE)	
(72) Изобретатель: Якоб Флориан (DE), Ален Йо (BE), Крюгер Зебастиан, Фрибе Даниэла, Хеннен Штефани, Барби Филипп (DE)	
(74) Представитель: Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)	

(57) Изобретение относится к соединениям общей формулы (I),



(I)

которые действуют как модуляторы рецептора глюкокортикоидов и могут применяться при лечении и/или профилактике нарушений, которые, по меньшей мере, частично опосредованы рецептором глюкокортикоидов.

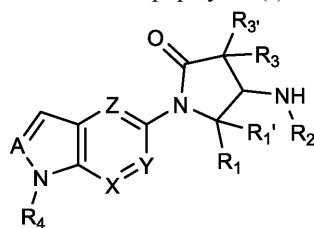
B1

044347

044347

B1

Изобретение относится к соединениям общей формулы (I)



(I)

которые действуют как модуляторы рецептора глюкокортикоидов и могут использоваться при лечении и/или профилактике нарушений, которые, по меньшей мере, частично опосредованы рецептором глюкокортикоидов.

Глюкокортикоиды (GC) оказывают сильное противовоспалительное, подавляющее иммунитет и модифицирующее заболевание терапевтические эффекты, опосредованные рецептором глюкокортикоидов (GR). Они широко используются для лечения воспалительных и иммунных заболеваний на протяжении десятилетий и до сих пор представляют собой наиболее эффективную терапию при этих состояниях. Однако хроническое лечение GC воспалительных заболеваний, таких как астма, ревматоидный артрит, воспалительное заболевание кишечника, хроническая обструктивная болезнь легких, острый респираторный дистресс-синдром, муковисцидоз, остеоартрит, ревматическая полимиалгия и гигантоклеточный артериит, затрудняется побочными эффектами, связанными с GC. Эти нежелательные побочные эффекты включают инсулинорезистентность, диабет, гипертонию, глаукому, депрессию, остеопороз, подавление функции надпочечников и мышечное истощение, причем остеопороз и диабет являются наиболее серьезными из них с точки зрения врача (Hargood JP. et al., *Pharmacol Ther.* 2016 Sep; 165: 93-113; Buttgerit F. et al, *Clin Exp Rheumatol.* 2015 Jul-Aug;33(4 Suppl 92):S29-33; Hartmann K. et al, *Physiol Rev.* 2016 Apr;96(2):409-47).

Одним из примеров перорального глюкокортикоида является преднизон, который часто назначают для лечения нескольких воспалительных заболеваний (De Bosscher K et al., *Trends Pharmacol Sci.* 2016 Jan;37(1):4-16; Buttgerit F. et al., *JAMA.* 2016;315(22):2442-2458). Поскольку GC вызывают угнетение функции надпочечников, симптомы отмены преднизолона могут быть серьезными, если прием препарата прекращается резко, когда все признаки заболевания исчезли. Таким образом, постепенное снижение GC до физиологических доз часто является частью лечебных протоколов для снижения риска рецидива и других симптомов отмены (Liu D. et al., *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2013 Aug 15;9(1):30). Следовательно, существует высокая медицинская потребность в новых сильнодействующих противовоспалительных препаратах с меньшими побочными эффектами.

Недавние исследования были сосредоточены на разработке частичных агонистов или селективных модуляторов глюкокортикоидных рецепторов, которые активируют пути подавления воспаления, но избегают нацеливания на пути, которые приводят к побочным эффектам, связанным с GC. Было продемонстрировано, что большинство из этих эффектов опосредовано различными геномными механизмами, зависящими от GR, называемыми трансактивацией и трансрепрессией. Противовоспалительное действие GC в основном связано с трансрепрессией воспалительных генов, в то время как определенные побочные эффекты преимущественно опосредуются трансактивацией нескольких генов. В зависимости от природы лиганда GR можно избирательно модулировать в определенной конформации, которая способствует трансрепрессии по сравнению с трансактивацией, что приводит к улучшенному терапевтическому эффекту (De Bosscher K et al., *Trends Pharmacol Sci.* 2016 Jan;37(1):4-16). Концепция таких диссоциирующих лигандов уже была определена около двух десятилетий назад, и несколько соединений были идентифицированы и оценивались в доклинических и клинических испытаниях, но ни одно из них еще не было одобрено для клинического использования.

Также известны соединения, которые действуют как модуляторы рецептора глюкокортикоидов, к примеру, из WO 2007/122165, WO 2008/076048 и WO 2008/043789, WO 2009/035067, WO 2009/142571, WO 2016/046260 и WO 2017/034006.

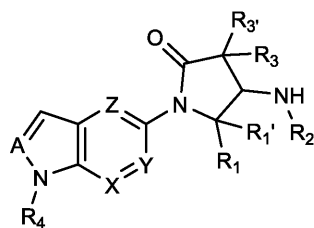
Целью изобретения было предоставить новые соединения, которые являются модуляторами рецептора глюкокортикоидов и которые предпочтительно имеют преимущества по сравнению с соединениями предшествующего уровня техники.

Новые соединения должны, в частности, подходить для использования при лечении и/или профилактике расстройств или заболеваний, которые, по меньшей мере, частично опосредованы рецептором глюкокортикоидов.

Эта цель была достигнута объектом патентной формулы.

Неожиданно было обнаружено, что соединения изобретения являются мощными модуляторами рецептора глюкокортикоидов.

Изобретение относится к соединению общей формулы (I)



(I)

где

R_1 представляет собой фенил; $-C_{1-6}$ -алкилен-фенил; 5 или 6-членный гетероарил; $-C_{1-6}$ -алкилен-(5 или 6-членный гетероарил); или $-C_{1-10}$ -алкил;

R_1' представляет собой H; $-C_{1-10}$ -алкил; или $-C_{3-10}$ -циклоалкил;

R_2 представляет собой $-C(=O)-C_{1-10}$ -алкил; $-C(=O)-C_{3-10}$ -циклоалкил; $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкилен- C_{3-10} -циклоалкил; $-C(=O)$ -(3 до 7 членный гетероциклоалкил); $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкилен-(3 до 7 членный гетероциклоалкил); $-C(=O)$ -фенил; $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкилен-фенил; $-C(=O)$ -(5 или 6-членный гетероарил); $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкилен-(5 или 6-членный гетероарил); $-S(=O)_{1-2}-C_{1-10}$ -алкил; $-S(=O)_{1-2}-C_{3-10}$ -циклоалкил; $-S(=O)_{1-2}-C_{1-6}$ -алкилен- C_{3-10} -циклоалкил; $-S(=O)_{1-2}$ -(3 до 7 членный гетероциклоалкил); $-S(=O)_{1-2}-C_{1-6}$ -алкилен-(3 до 7-членный гетероциклоалкил); $-S(=O)_{1-2}$ -фенил; $-S(=O)_{1-2}-C_{1-6}$ -алкилен-фенил; $-S(=O)_{1-2}$ -(5 или 6-членный гетероарил); или $-S(=O)_{1-2}-C_{1-6}$ -алкилен-(5 или 6-членный гетероарил);

R_3 и R_3' независимо друг от друга представляют H; F; Cl; $-C_{1-10}$ -алкил; $-C_{3-6}$ -циклоалкил; $-CH_2-C_{3-6}$ -циклоалкил; от 3 до 7 членный гетероциклоалкил; $-CH_2$ -(3 до 7 членный гетероциклоалкил); $-CH_2$ -фенил; или $-CH_2$ -(5 или 6-членный гетероарил);

или R_3 и R_3' вместе с атомом углерода, с которым они связаны, образуют C_{3-10} -циклоалкил; или от 3 до 7 членный гетероциклоалкил;

R_4 представляет собой-фенил; $-C_{1-6}$ -алкилен-фенил;-5 или 6-членный гетероарил;

или $-C_{1-6}$ -алкилен-(5 или 6-членный гетероарил);

A, X, Y и Z независимо друг от друга представляют собой N или CH;

где по меньшей мере один из R_1 , R_3 и R_3' не является H;

где $-C_{1-10}$ -алкил и $-C_{1-6}$ -алкилен- в каждом случае независимо друг от друга является линейным или разветвленным, насыщенным или ненасыщенным; где $-C_{1-10}$ -алкил, $-C_{1-6}$ -алкилен-, $-C_{3-10}$ -циклоалкил и от 3 до 7 членный гетероциклоалкил в каждом случае независимо друг от друга являются незамещенными или моно- или полизамещенными одним или несколькими заместителями, выбранными из -F; -Cl; -Br; -I; -CN; $-C_{1-6}$ -алкила; $-CF_3$; $-CF_2H$; $-CFH_2$; $-CF_2Cl$; $-CFCl_2$; $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкила; $-C(=O)-OH$; $-C(=O)-OC_{1-6}$ -алкила; $-C(=O)-NH_2$; $-C(=O)-NH(C_{1-6}$ -алкила); $-C(=O)-N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$; -OH; =O; $-OCF_3$; $-OCF_2H$; $-OCFH_2$; $-OCF_2Cl$; $-OCFCl_2$; $-O-C_{1-6}$ -алкила; $-O-C(=O)-C_{1-6}$ -алкила; $-O-C(=O)-O-C_{1-6}$ -алкила; $-O-(CO)-NH(C_{1-6}$ -алкила); $-O-C(=O)-N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$; $-O-S(=O)_2-NH_2$; $-O-S(=O)_2-NH(C_{1-6}$ -алкила); $-O-S(=O)_2-N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$; $-NH_2$; $-NH(C_{1-6}$ -алкила); $-N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$; $-NH-C(=O)-C_{1-6}$ -алкила; $-NH-C(=O)-O-C_{1-6}$ -алкила; $-NH-C(=O)-NH_2$; $-NH-C(=O)-NH(C_{1-6}$ -алкила); $-NH-C(=O)-N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$; $-N(C_{1-6}$ -алкил)- $C(=O)-C_{1-6}$ -алкила; $-N(C_{1-6}$ -алкил)- $C(=O)-O-C_{1-6}$ -алкила; $-N(C_{1-6}$ -алкил)- $C(=O)-NH_2$; $-N(C_{1-6}$ -алкил)- $C(=O)-NH(C_{1-6}$ -алкила); $-N(C_{1-6}$ -алкил)- $C(=O)-N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$; $-NH-S(=O)_2-OH$; $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$ -алкила; $-NH-S(=O)_2-O-C_{1-6}$ -алкила; $-NH-S(=O)_2-NH_2$; $-NH-S(=O)_2-NH(C_{1-6}$ -алкила); $-NH-S(=O)_2-N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$; $-N(C_{1-6}$ -алкил)- $S(=O)_2-OH$; $-N(C_{1-6}$ -алкил)- $S(=O)_2-C_{1-6}$ -алкила; $-N(C_{1-6}$ -алкил)- $S(=O)_2-O-C_{1-6}$ -алкила; $-N(C_{1-6}$ -алкил)- $S(=O)_2-NH_2$; $-N(C_{1-6}$ -алкил)- $S(=O)_2-NH(C_{1-6}$ -алкила); $-N(C_{1-6}$ -алкил)- $S(=O)_2-N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$; $-SCF_3$; $-SCF_2H$; $-SCFH_2$; $-S-C_{1-6}$ -алкила; $-S(=O)-C_{1-6}$ -алкила; $-S(=O)_2-C_{1-6}$ -алкила; $-S(=O)_2-OH$; $-S(=O)_2-O-C_{1-6}$ -алкила; $-S(=O)_2-NH_2$; $-S(=O)_2-NH(C_{1-6}$ -алкила); $-S(=O)_2-N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$; $-C_{3-6}$ -циклоалкила; от 3 до 6-членного гетероциклоалкила; фенила; 5 или 6-членного гетероарила; $-O-C_{3-6}$ -циклоалкила; $-O$ -(от 3 до 6-членного гетероциклоалкила); $-O$ -фенила; $-O$ -(5 или 6-членного гетероарила); $-C(=O)-C_{3-6}$ -циклоалкила; $-C(=O)$ -(от 3 до 6-членного гетероциклоалкила); $-C(=O)$ -фенила; $-C(=O)$ -(5 или 6-членного гетероарила); $-S(=O)_2-(C_{3-6}$ -циклоалкила); $-S(=O)_2$ -(от 3 до 6-членного гетероциклоалкила); $-S(=O)_2$ -фенил или $-S(=O)_2$ -(от 5 или 6-членного гетероарила);

где фенил и 5- или 6-членный гетероарил в каждом случае независимо друг от друга являются незамещенными или моно- или полизамещенными одним или несколькими заместителями, выбранными из -F; -Cl; -Br; -I; -CN; $-C_{1-6}$ -алкила; $-CF_3$; $-CF_2H$; $-CFH_2$; $-CF_2Cl$; $-CFCl_2$; $-C_{1-4}$ -алкилен- $-CF_3$; $-C_{1-4}$ -алкилен- $-CF_2H$; $-C_{1-4}$ -алкилен- $-CFH_2$; $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкила; $-C(=O)-OH$; $-C(=O)-OC_{1-6}$ -алкила; $-C(=O)-NH(OH)$; $-C(=O)-NH_2$; $-C(=O)-NH(C_{1-6}$ -алкила); $-C(=O)-N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$; -OH; =O; $-OCF_3$; $-OCF_2H$; $-OCFH_2$; $-OCF_2Cl$; $-OCFCl_2$; $-O-C_{1-6}$ -алкила; $-O-C_{3-6}$ -циклоалкила; $-O$ -(3 до 6-членного гетероциклоалкила); $-NH_2$; $-NH(C_{1-6}$ -алкила); $-N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$; $-NH-C(=O)-C_{1-6}$ -алкила; $-N(C_{1-6}$ -алкил)- $C(=O)-C_{1-6}$ -алкила; $-NH-C(=O)-NH_2$; $-NH-C(=O)-NH(C_{1-6}$ -алкила); $-NH-C(=O)-N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$; $-N(C_{1-6}$ -алкил)- $C(=O)-NH(C_{1-6}$ -алкила); $-N(C_{1-6}$ -алкил)- $C(=O)-N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$; $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$ -алкил; $-SCF_3$; $-S-C_{1-6}$ -алкила; $-S(=O)-C_{1-6}$ -алкила; $-S(=O)_2-C_{1-6}$ -алкила; $-S(=O)_2-NH_2$; $-S(=O)_2-NH(C_{1-6}$ -алкила); $-S(=O)_2-N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$; $-C_{3-6}$ -циклоалкила; $-C_{1-4}$ -алкилен-

C₃₋₆-циклоалкила; от 3 до 6-членного гетероциклоалкила; -C₁₋₄-алкилен-(3 до 6-членный гетероциклоалкила); фенила или 5 или 6-членного гетероарила;

в форме свободного соединения или его физиологически приемлемой соли;

при условии, что исключены следующие соединения:

N-[(2R, 3S)-4,4-Диметил-1-[1-(1-метил-6-оксо-1H-пиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]-циклопропанкарбоновой кислоты амид;

N-[(2S,3R)-4,4-Диметил-1-[1-(1-метил-6-оксо-1H-пиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]-циклопропанкарбоновой кислоты амид;

N-[(2S,3R)-4,4-Диметил-1-[1-(1-метил-6-оксо-1H-пиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]-1-метил-1H-пирозол-3-карбоновой кислоты амид;

N-[(2S,3R)-4,4-Диметил-1-[1-(1-метил-6-оксо-1H-пиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]-5-метил-[1,2,4]оксодиазол-3-карбоновой кислоты амид;

N-[(2S,3R)-4,4-Диметил-1-[1-(1-метил-6-оксо-1H-пиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]-4-метил-тиазол-5-карбоновой кислоты амид;

N-[(2S,3R)-4,4-Диметил-1-[1-(1-метил-6-оксо-1H-пиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]-тиазол-4-карбоновой кислоты амид; и

N-[(2S,3R)-4,4-диметил-1-[1-(1-метил-6-оксо-1H-пиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]-5-метил-тиазол-4-карбоновой кислоты амид.

В предпочтительном воплощении соединение согласно изобретению присутствует в форме свободного соединения. Для целей описания "свободное соединение" предпочтительно означает, что соединение изобретения присутствует не в форме соли. Способы определения того, присутствует ли химическое вещество в виде свободного соединения или в виде соли, известны квалифицированным специалистам в данной области техники, такие как ¹⁴N или ¹⁵N ЯМР твердого тела, рентгеновская дифракция, рентгеновская порошковая дифракция, инфракрасное излучение (IR), комбинационное рассеивание света, рентгеновская фотоэмиссионная спектроскопия (XPS). Записанный ¹H-NMR в растворе также можно использовать для учета протонирования.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение изобретения присутствует в форме физиологически приемлемой соли. Для целей данного описания термин "физиологически приемлемая соль" предпочтительно относится к соли, полученной из соединения изобретения и физиологически приемлемой кислоты или основания.

В соответствии с изобретением соединение изобретения может присутствовать в любой возможной форме, включая сольваты, сокристаллы и полиморфы. Для целей данного описания термин "сольват" предпочтительно относится к аддукту (i) соединения изобретения и/или его физиологически приемлемой соли с (ii) различными молекулярными эквивалентами одного или нескольких растворителей.

Кроме того, соединение изобретения может присутствовать в форме рацемата, энантиомеров, диастереомеров, таутомеров или любых их смесей.

Изобретение также включает изотопные изомеры соединения изобретения, где по крайней мере один атом соединения заменен изотопом соответствующего атома, который отличается от преимущественно встречающегося в природе изотопа, а также любые смеси изотопных изомеров таких соединения. Предпочтительными изотопами являются ²H (дейтерий), ³H (тритий), ¹³C и ¹⁴C. Изотопные изомеры соединения изобретения обычно можно получить обычными методами, известными квалифицированному специалисту в данной области техники.

Согласно изобретению термины "-C₁₋₁₀-алкил", "-C₁₋₈-алкил", "-C₁₋₆-алкил" и "-C₁₋₄-алкил" предпочтительно означают ациклические насыщенные или ненасыщенные алифатические (т.е. неароматические) углеводородные остатки, которые могут быть линейными (т.е. неразветвленными) или разветвленными и которые могут быть незамещенными, моно- или полизамещенными (например, ди- или тризамещенными) и которые содержат от 1 до 10 (т.е. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10), от 1 до 8 (т.е. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8), от 1 до 6 (т.е. 1, 2, 3, 4, 5 или 6) и от 1 до 4 (т.е. 1, 2, 3 или 4) атомов углерода соответственно. В предпочтительном варианте осуществления, -C₁₋₁₀-алкил, -C₁₋₈-алкил, -C₁₋₆-алкил и -C₁₋₄-алкил являются замещенными.

Предпочтительно -C₁₋₁₀-алкильные группы выбраны из метила, этила, этенила (винила), н-пропила, 2-пропила, 1-пропина, 2-пропина, пропина (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), н-бутила, 1-бутина, 2-бутина, 1-бутенила, 2-бутенила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, н-пентила, 2-пентила, 3-пентила, 1-пентенила, 2-пентенила, 1-пентина, 2-пентина, 2-метилбутила, 3-метилбутила, 3-метилбут-2-ила, 2-метилбут-2-ила, 3-метилбут-1-инила, 2,2-диметилпропила, н-гексила, 2-гексила, 3-гексила, 2-метилпентила, 4-метилпентила, 4-метилпент-2-ила, 2-метилпент-2-ила, 3,3-диметилбутила, 3,3-диметилбут-2-ила, 3-метилпентил, 3-метилпент-2-ила и 3-метилпент-3-ила; более предпочтительно метила, этила, н-пропила, 2-пропила, 1-пропина, 2-пропина, пропина (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), н-бутила, 1-бутина, 2-бутина, 1-бутенила, 2-бутенила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, н-пентила, 2-пентила, 3-пентила, 1-пентенила, 2-пентенила, 1-пентина, 2-пентина, 2-метилбутила, 3-метилбутила, 3-метилбут-2-ила, 2-метилбут-2-ила, 3-метилбут-1-инила, 2,2-диметилпропила, н-гексила, н-гептила, н-октила, н-нонила и н-децила. Особенно предпочтительные

-C₁₋₁₀-алкильные группы выбраны из C₁₋₄-алкильных групп.

Предпочтительно -C₁₋₈-алкильные группы выбраны из метила, этила, этенила (винила), н-пропила, 2-пропила, 1-пропинила, 2-пропинила, пропенила (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), н-бутила, 1-бутинила, 2-бутинила, 1-бутенила, 2-бутенила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, н-пентила, 2-пентила, 3-пентила, 1-пентенила, 2-пентенила, 1-пентинила, 2-пентинила, 2-метилбутила, 3-метилбутила, 3-метилбут-2-ила, 2-метилбут-2-ила, 3-метилбут-1-инила, 2,2-диметилпропил, н-гексил, 2-гексил, 3-гексил, 2-метилпентил, 4-метилпентил, 4-метилпент-2-ила, 2-метилпент-2-ила, 3,3-диметилбутила, 3,3-диметилбут-2-ила, 3-метилпентила, 3-метилпент-2-ила и 3-метилпент-3-ила; более предпочтительно метила, этила, н-пропила, 2-пропила, 1-пропинила, 2-пропинила, пропенила (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), н-бутила, 1-бутинила, 2-бутинила, 1-бутенила, 2-бутенила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, н-пентила, 2-пентила, 3-пентила, 1-пентенила, 2-пентенила, 1-пентинила, 2-пентинила, 2-метилбутила, 3-метилбутила, 3-метилбут-2-ила, 2-метилбут-2-ила, 3-метилбут-1-инила, 2,2-диметилпропила, н-гексила, н-гептила и н-октила. Особенно предпочтительные -C₁₋₈-алкильные группы выбраны из C₁₋₄-алкильных групп.

Предпочтительно -C₁₋₆-алкильные группы выбраны из метила, этила, этенила (винила), н-пропила, 2-пропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, н-пентила, 2-пентила, 3-пентила, 2-метилбутила, 3-метилбутила, 3-метилбут-2-ила, 2-метилбут-2-ила, 2,2-диметилпропила, н-гексила, 2-гексила, 3-гексила, 2-метилпентила, 4-метилпентила, 4-метилпент-2-ила, 2-метилпент-2-ила, 3,3-диметилбутила, 3,3-диметилбут-2-ила, 3-метилпентила, 3-метилпент-2-ила и 3-метилпент-3-ила; более предпочтительно метила, этила, н-пропила, 2-пропила, 1-пропинила, 2-пропинила, пропенила (-CH₂-CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), н-бутила, 1-бутинила, 2-бутинила, 1-бутенила, 2-бутенила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, н-пентила, 2-пентила, 3-пентила, 1-пентенила, 2-пентенила, 1-пентинила, 2-пентинила, 2-метилбутила, 3-метилбутила, 3-метилбут-2-ила, 2-метилбут-2-ила, 3-метилбут-1-инила, 2,2-диметилпропила, н-гексила. Особенно предпочтительные -C₁₋₆-алкильные группы выбраны из C₁₋₄-алкильных групп.

Предпочтительно -C₁₋₄-алкильные группы выбраны из метила, этила, этенила (винила), н-пропила, 2-пропила, 1-пропинила, 2-пропинила, пропенила (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), н-бутила, 1-бутинила, 2-бутинила, 1-бутенила, 2-бутенила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила и 3-метилбут-1-инила. Более предпочтительно -C₁₋₄-алкильные группы выбраны из метила, этила, н-пропила, 2-пропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила и трет-бутила.

Далее, согласно изобретению, термины "-C₁₋₆-алкилен-"; "-C₁₋₄-алкилен-" и "-C₁₋₂-алкилен-" относятся к линейным или разветвленным, предпочтительно линейным и предпочтительно насыщенным алифатическим остаткам, которые предпочтительно выбраны из группы, состоящей из метилена (-CH₂-), этилена (-CH₂CH₂-), пропилена (-CH₂CH₂CH₂- или -C(CH₃)₂-), бутилена (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), пентилена (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-) и гексилена (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-); более предпочтительно метилена (-CH₂-) и этилена (-CH₂CH₂-) и наиболее предпочтительно метилена (-CH₂-).

Предпочтительно -C₁₋₆-алкилен- выбран из -C₁₋₄-алкилена-, более предпочтительно из -C₁₋₂-алкилена-.

Кроме того, согласно изобретению термины "-C₃₋₁₀-циклоалкил" и "-C₃₋₆-циклоалкил" предпочтительно означают циклические алифатические углеводороды, содержащие 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода и 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, соответственно, причем углеводороды в каждом случае могут быть насыщенными или ненасыщенными (но не ароматическими), незамещенными или моно- или полизамещенными.

Предпочтительно -C₃₋₁₀-циклоалкил и -C₃₋₆-циклоалкил являются насыщенными. -C₃₋₁₀-циклоалкил и -C₃₋₆-циклоалкил может быть связан с соответствующей вышестоящей общей структурой через любой желаемый и возможный член кольца циклоалкильной группы. -C₃₋₁₀-циклоалкильные и -C₃₋₆-циклоалкильные группы также могут быть конденсированы с дополнительными насыщенными, (частично) ненасыщенными, (гетеро) циклическими, ароматическими или гетероароматическими кольцевыми системами, то есть с циклоалкильными, гетероциклическими, арильными или гетероарильными остатками, которые в каждом случае, в свою очередь, могут быть незамещенными, моно- или полизамещенными. Кроме того, -C₃₋₁₀-циклоалкил и -C₃₋₆-циклоалкил могут иметь одиночные или множественные мостиковые связи, такие как, например, в случае адамантила, бицикло[2.2.1]гептила или бицикло[2.2.2]октила. Однако предпочтительно, чтобы -C₃₋₁₀-циклоалкил и -C₃₋₆-циклоалкил не конденсировались с другими кольцевыми системами и не образовывались мостиком. Более предпочтительно, -C₃₋₁₀-циклоалкил и -C₃₋₆-циклоалкил не конденсируются с другими кольцевыми системами, не соединяются мостиком и не насыщаются. Предпочтительные -C₃₋₁₀-циклоалкильные группы выбраны из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклопентенила, циклогексенила, циклогептила, циклооктила, циклононила, циклодецила, адамантила, циклопентенила, циклогексенила, циклогептенила, циклооктенила, бицикло[2.2.1]гептила и бицикло[2.2.2]октила. Особенно предпочтительные -C₃₋₁₀-циклоалкильные группы выбирают из -C₃₋₆-циклоалкильных групп.

Предпочтительные -C₃₋₆-циклоалкильные группы выбраны из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклопентенила и циклогексенила. Особенно предпочтительные -C₃₋₆-циклоалкильные группы выбраны из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила,

циклопентила и циклогексила, наиболее предпочтительно циклопропила.

Согласно изобретению термины "3-7-членный гетероциклоалкил" и "3-6-членный гетероциклоалкил" предпочтительно означают гетероциклоалифатические насыщенные или ненасыщенные (но не ароматические) остатки, содержащие от 3 до 7, т.е. 3, 4, 5, 6 или 7 членов кольца и от 3 до 6, то есть 3, 4, 5 или 6 членов кольца, соответственно, где в каждом случае по меньшей мере один, при необходимости также два или три атома углерода замещены гетероатомом или группой гетероатома, каждый выбран независимо друг от друга из группы, состоящей из O, S, S(=O), S(=O)₂, N, NH и N(C₁₋₄-алкила), таких как N(CH₃), где атомы углерода кольца могут быть незамещенными, моно- или полизамещенными. Предпочтительно 3-7-членный гетероциклоалкил и 3-6-членный гетероциклоалкил содержат только один гетероатом или группу гетероатома в кольце.

Предпочтительно 3-7-членный гетероциклоалкил и 3-6-членный гетероциклоалкил являются насыщенными. 3-7-членные гетероциклоалкильные и 3-6-членные гетероциклоалкильные группы также могут быть конденсированы с дополнительными насыщенными или (частично) ненасыщенными циклоалкильными или гетероциклоалкильными, ароматическими или гетероароматическими кольцевыми системами. Однако более предпочтительно 3-7-членный гетероциклоалкил и 3-6-членный гетероциклоалкил не конденсируются с другими кольцевыми системами. Еще более предпочтительно 3-7-членный гетероциклоалкил и 3-6-членный гетероциклоалкил не конденсируются с другими кольцевыми системами и являются насыщенными. 3-7-членный гетероциклоалкил и 3-6-членная гетероциклоалкильная группа могут быть связаны с вышестоящей общей структурой через любой желаемый и возможный член кольца гетероциклоалифатического остатка, если не указано иное. В предпочтительном варианте осуществления изобретения 3-7-членный гетероциклоалкил и 3-6-членный гетероциклоалкил связаны с вышестоящей общей структурой через атом углерода.

Предпочтительные 3-7-членные гетероциклоалкильные группы выбраны из группы, включающей тетрагидрофуранил, азепанил, диоксепанил, оксазепанил, диазепанил, тиазолидинил, тетрагидротиофенил, тетрагидропиридинил, тиоморфолинил, тетрагидропиранил, оксетанил, оксиранил, морфолинил, пирролидинил, 4-метилпиперазинил, морфолинонил, азетидинил, азиридинил, дитиоланил, дигидропирролил, диоксанил, диоксоланил, дигидропиридинил, дигидрофуранил, дигидроизоксазол, дигидрооксазол, имидазолидинил, изоксазолидинил, оксазолидинил, пиперазинил, пиперидинил, пирозолидинил, пиранил; тетрагидропирролил, дигидрохинолинил, дигидроизохинолинил, дигидроиндолинил, дигидроизоиндолинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и тетрагидроиндолинил. Особенно предпочтительные 3-7-членные гетероциклоалкильные группы выбирают из 3-6-членных гетероциклоалкильных групп.

Предпочтительные 3-6-членные гетероциклоалкильные группы выбраны из группы, включающей тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, оксетанил, оксиранил, тиазолидинил, тетрагидротиофенил, тетрагидропиридинил, тиоморфолинил, морфолинил, пирролидинил, 4-метилпиперазинил, морфолинонил, азетидинил, азиридинил, дитиоланил, дигидропирролил, диоксанил, диоксоланил, дигидропиридинил, дигидрофуранил, дигидроизоксазол, дигидрооксазол, имидазолидинил, изоксазолидинил, оксазолидинил, пиперазинил, пиперидинил, пирозолидинил, пиранил, тетрагидропирролил, дигидроиндолинил, дигидроизоиндолинил и тетрагидроиндолинил. Более предпочтительные 3-6-членные гетероциклоалкильные группы выбраны из группы, состоящей из тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, оксетанила и оксиранила; наиболее предпочтительно тетрагидрофуранила.

В соответствии с изобретением термин "5-6-членный гетероарил" предпочтительно означает 5- или 6-членный циклический ароматический остаток, содержащий по меньшей мере 1, при необходимости также 2, 3, 4 или 5 гетероатомов, при этом каждый из гетероатомов выбран независимо друг от друга из группы S, N и O и гетероарильный остаток может быть незамещенным или моно- или полизамещенным, если не указано иное. В случае замещения в гетероариле заместители могут быть одинаковыми или разными и находиться в любом желаемом и возможном положении гетероарила. Связывание с вышестоящей общей структурой можно осуществлять через любой желаемый и возможный член кольца гетероарильного остатка, если не указано иное. Предпочтительно 5-6-членный гетероарил связан с более высокой общей структурой через атом углерода гетероцикла. Гетероарил также может быть частью би- или полициклической системы, содержащей до 14 кольцевых членов, где кольцевая система может быть образована с дополнительными насыщенными или (частично) ненасыщенными циклоалкильными или гетероциклоалкильными, ароматическими или гетероароматическими кольцевыми системами, которые, в свою очередь, могут быть незамещенными или моно- или полизамещенными, если не указано иное. В предпочтительном варианте осуществления изобретения 5-6-членный гетероарил является частью би- или полициклической, предпочтительно бициклической, системы. В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения 5-6-членный гетероарил не является частью би- или полициклической системы.

Предпочтительно 5-6-членный гетероарил выбран из группы, включающей пиридил (т.е. 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил), тиазолил, оксазолил, изоксазолил, пирозолил, оксадиазолил, пиридон (пиридион), пиримидинил, пиридазинил, пиразинил, пирролил, имидазолил, изотиазолил, фуранил, тиненил (тиофенил), триазолил, тиадиазолил, 4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазолил, 2,4,5,6-

тетрагидроциклопента [с] пиразолил, бензофуранил, бензоимидазолил, бензотиенил, бензотиадиазолил, бензотиазолил, бензотриазолил, бензооксазолил, бензооксадиазолил, хиназолинил, хиноксалинил, карбазолил, хинолинил, дибензофуранил, дибензотиенил, имидазотиазолил, индазолил, индолизинил, индоллил, изохинолинил, нафтиридилил, оксазолил, феназинил, фенотиазинил, фталазинил, пуринил, феназинил, тетразолил и триазинил. Особенно предпочтительный 5-6-членный гетероарил выбирают из группы, состоящей из пиридила (т.е. 2-пиридила, 3-пиридила, 4-пиридила), тиазолила, оксазолила, изоксазолила, пиразолила и оксадиазолила. Поскольку пиридоны можно рассматривать как пиридины, которые замещены =O, для целей описания определение пиридинов, которые могут быть необязательно замещены =O, охватывает пиридоны.

Соединения согласно изобретению определяются заместителями, например R₁, R₂ и R₃ (заместители 1-го поколения), которые необязательно сами могут быть замещенными (заместители 2-го поколения). В зависимости от определения эти заместители заместителей необязательно могут быть повторно замещены (заместители 3-го поколения). Если, например, R₁ = фенил (заместитель 1-го поколения), то фенил со своей стороны может быть замещен, например, -C₁₋₆-алкилом (заместитель 2-го поколения). Это дает функциональную группу R₁ = фенил-C₁₋₆-алкил. Затем -C₁₋₆-алкил может быть повторно замещен, например, -F (заместитель 3-го поколения). В целом получается функциональная группа R₁ = фенил-C₁₋₆-алкил, где -C₁₋₆-алкил замещен -F.

Однако в предпочтительном варианте осуществления заместители 3-го поколения не могут быть повторно замещены, т.е. тогда не будет заместителей 4-го поколения.

Более предпочтительно, чтобы заместители 2-го поколения не могли быть повторно замещены, т.е. отсутствуют заместители 3-го поколения.

Если остаток встречается в молекуле многократно, то этот остаток может иметь соответственно разные значения для разных заместителей: если, например, оба R₃ и R₃ обозначают -C₁₋₁₀-алкил, тогда -C₁₋₁₀-алкил может например, обозначать этил для R₃ и может обозначать метил для R₃.

В связи с терминами "-C₁₋₁₀-алкил", "-C₁₋₆-алкил", "-C₁₋₄-алкил", "-C₃₋₁₀-циклоалкил", "-C₃₋₆-циклоалкил", "3-7 членный гетероциклоалкил", "3-6-членный гетероциклоалкил", "-C₁₋₆-алкилен-", "-C₁₋₄-алкилен-" и "-C₁₋₂-алкилен-", термин "замещенный" относится в смысле изобретения в отношении соответствующих остатков или групп к единственному замещению (монозамещение) или множественному замещению (полизамещение), например дизащению или тризамещению; более предпочтительно к монозамещению или дизащению; из одного или нескольких атомов водорода, каждый независимо друг от друга, по меньшей мере одним заместителем. В случае множественного замещения, т.е. в случае полизамещенных остатков, таких как ди- или тризамещенные остатки, эти остатки могут быть полизамещены либо по разным, либо по одним и тем же атомам, например, тризамещены по одному и тому же атому углерода, как в случае -CF₃, -CH₂CF₃ или двузамещенный, как в случае 1,1-дифторциклогексила, или в различных точках, как в случае -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂ или 1-хлор-3-фторциклогексила. Множественное замещение можно проводить с использованием одинаковых или разных заместителей.

Что касается терминов "фенил", "гетероарил" и "5-6-членный гетероарил", термин "замещенный" относится в смысле данного изобретения к единственному замещению (монозамещение) или множественному замещению (полизамещение), например дизащению или тризамещению одного или нескольких атомов водорода, каждый независимо друг от друга, по меньшей мере одним заместителем. Множественное замещение можно проводить с использованием одинаковых или разных заместителей.

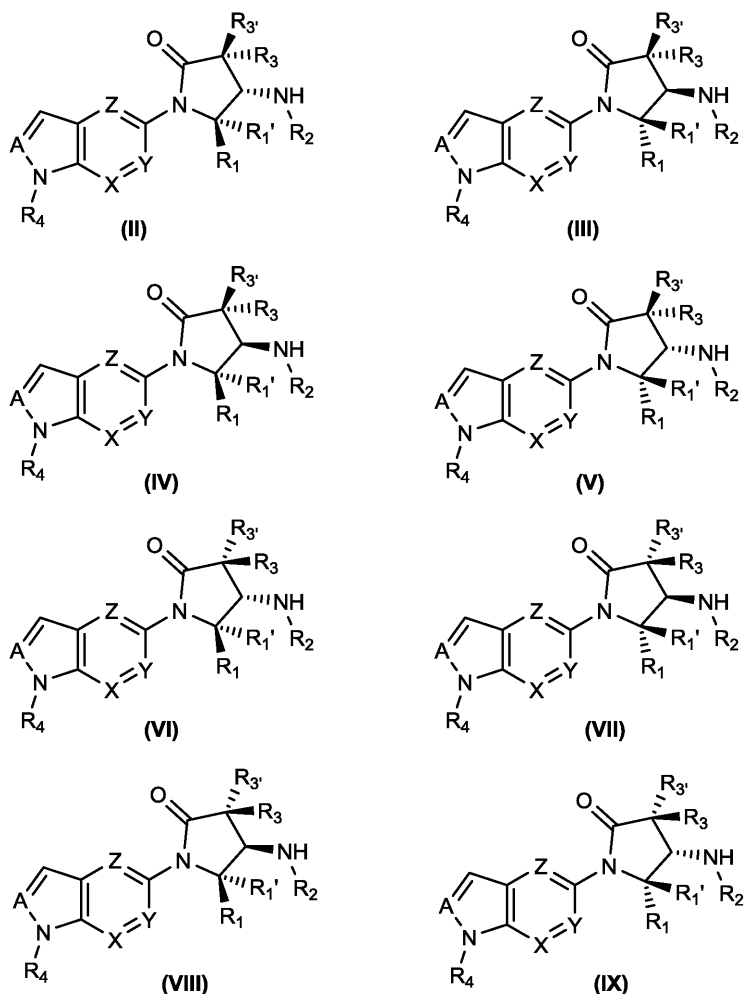
Согласно изобретению предпочтительно -C₁₋₁₀-алкил-, -C₁₋₆-алкил-, -C₁₋₄-алкил-, -C₃₋₁₀-циклоалкил-, -C₃₋₆-циклоалкил-, 3-7 членный гетероциклоалкил-, 3-6-членный гетероциклоалкил-, -C₁₋₆-алкилен-, -C₁₋₄-алкилен- и -C₁₋₂-алкилен- в каждом случае независимо друг от друга являются незамещенными или моно- или полизамещенными одним или несколькими заместителями, выбранными из -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -C₁₋₆-алкила; -CF₃; -CF₂H; -CFH₂; -CF₂Cl; -CFCl₂; -C(=O)-C₁₋₆-алкила; -C(=O)-OH; -C(=O)-OC₁₋₆-алкила; -C(=O)-NH₂; -C(=O)-NH(C₁₋₆-алкила); -C(=O)-N(C₁₋₆-алкил)₂; -OH; =O; -OCF₃; -OCF₂H; -OCFH₂; -OCF₂Cl; -OCFCl₂; -O-C₁₋₆-алкила; -O-C(=O)-C₁₋₆-алкила; -O-C(=O)-O-C₁₋₆-алкила; -O-(CO)-NH(C₁₋₆-алкила); -O-C(=O)-N(C₁₋₆-алкил)₂; -O-S(=O)₂-NH₂; -O-S(=O)₂-NH(C₁₋₆-алкила); -O-S(=O)₂-N(C₁₋₆-алкил)₂; -NH₂; -NH(C₁₋₆-алкила); -N(C₁₋₆-алкил)₂; -NH-C(=O)-C₁₋₆-алкил; -NH-C(=O)-O-C₁₋₆-алкила; -NH-C(=O)-NH₂; -NH-C(=O)-NH(C₁₋₆-алкила); -NH-C(=O)-N(C₁₋₆-алкил)₂; -N(C₁₋₆-алкил)-C(=O)-C₁₋₆-алкила; -N(C₁₋₆-алкил)-C(=O)-O-C₁₋₆-алкила; -N(C₁₋₆-алкил)-C(=O)-NH₂; -N(C₁₋₆-алкил)-C(=O)-NH(C₁₋₆-алкила); -N(C₁₋₆-алкил)-C(=O)-N(C₁₋₆-алкил)₂; -NH-S(=O)₂OH; -NH-S(=O)₂-C₁₋₆-алкила; -NH-S(=O)₂-O-C₁₋₆-алкила; -NH-S(=O)₂-NH₂; -NH-S(=O)₂-NH(C₁₋₆-алкила); -NH-S(=O)₂-N(C₁₋₆-алкил)₂; -N(C₁₋₆-алкил)-S(=O)₂-OH; -N(C₁₋₆-алкил)-S(=O)₂-C₁₋₆-алкила; -N(C₁₋₆-алкил)-S(=O)₂-O-C₁₋₆-алкил; -N(C₁₋₆-алкил)-S(=O)₂-NH₂; -N(C₁₋₆-алкил)-S(=O)₂-NH(C₁₋₆-алкила); -N(C₁₋₆-алкил)-S(=O)₂-N(C₁₋₆-алкил)₂; -SCF₃; -SCF₂H; -SCFH₂; -S-C₁₋₆-алкила; -S(=O)-C₁₋₆-алкила; -S(=O)₂-C₁₋₆-алкила; -S(=O)₂-OH; -S(=O)₂-O-C₁₋₆-алкила; -S(=O)₂-NH₂; -S(=O)₂-NH(C₁₋₆-алкила); -S(=O)₂-N(C₁₋₆-алкил)₂; -C₃₋₆-циклоалкила; 3-6-членного гетероциклоалкила; фенила; 5 или 6-членного гетероарила; -O-C₃₋₆-циклоалкила; -O-(3-6-членного гетероциклоалкила); -O-фенила; -O-(5 или 6-членного гетероарила); -C(=O)-C₃₋₆-циклоалкила; C(=O)-(3-6-членного гетероциклоалкила); -C(=O)-фенила; -C(=O)-(5 или 6-членного гетероарила); -S(=O)₂-(C₃₋₆-циклоалкила); -S(=O)₂-(3-6-членного гетероциклоалкила); -S(=O)₂-фенила и -S(=O)₂-(5 или 6-членного гетероарила).

Предпочтительные заместители $-C_{1-10}$ -алкила, $-C_{1-6}$ -алкила, $-C_{1-4}$ -алкила, $-C_{3-10}$ -циклоалкила, $-C_{3-6}$ -циклоалкила, 3-7 членного гетероциклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, $-C_{1-6}$ -алкилена- и $-C_{1-4}$ -алкилена- выбраны из группы состоящей из $-F$; $-Cl$; $-Br$; $-I$; $-CN$; $-C_{1-6}$ -алкила; $-CF_3$; $-CF_2H$; $-CFH_2$; $-C(=O)-NH_2$; $-C(=O)-NH(C_{1-6}$ -алкила); $-C(=O)-N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$; $-OH$; $-OCF_3$; $-OCF_2H$; $-OCFH_2$; $-O-C_{1-6}$ -алкил; $-NH_2$; $-NH(C_{1-6}$ -алкила); $-N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$; $-SCF_3$; $-SCF_2H$; $-SCFH_2$; $-S-C_{1-6}$ -алкила; $-S(=O)-C_{1-6}$ -алкила; $-S(=O)_2-C_{1-6}$ -алкила; $-C_{3-6}$ -циклоалкила; 3-6-членного гетероциклоалкила; фенила и 5 или 6-членного гетероарила; и особенно предпочтительно $-F$, $-CN$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$; $-CF_2H$; $-CFH_2$; $-C(=O)-NH_2$; $-C(=O)-NH(CH_3)$; $-C(=O)-N(CH_3)_2$; $-OH$, $-NH_2$, $-OCH_3$, $-SCH_3$, $-S(=O)_2(CH_3)$, $-S(=O)(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, циклопропила и оксетанила. Согласно этому варианту осуществления изобретения, $-C_{1-10}$ -алкил, $-C_{1-6}$ -алкил, $-C_{1-4}$ -алкил, $-C_{3-10}$ -циклоалкил, $-C_{3-6}$ -циклоалкил, 3-7 членный гетероциклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил предпочтительно каждый независимо друг от друга незамещенный, моно- или тризамещенный, более предпочтительно незамещенный, или монозамещенный, или дизамещенный заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-F$; $-Cl$; $-Br$; $-I$; $-CN$; $-C_{1-6}$ -алкила; $-CF_3$; $-CF_2H$; $-CFH_2$; $-C(=O)-NH_2$; $-C(=O)-NH(C_{1-6}$ -алкила); $-C(=O)-N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$; $-OH$; $-OCF_3$; $-OCF_2H$; $-OCFH_2$; $-O-C_{1-6}$ -алкила; $-NH_2$; $-NH(C_{1-6}$ -алкила); $-N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$; $-SCF_3$; $-SCF_2H$; $-SCFH_2$; $-S-C_{1-6}$ -алкил; $-S(=O)-C_{1-6}$ -алкила; $-S(=O)_2-C_{1-6}$ -алкила; $-C_{3-6}$ -циклоалкила; 3-6-членного гетероциклоалкила; фенила и 5 или 6-членного гетероарила; более предпочтительно $-F$; $-Cl$; $-Br$; $-CN$; $-C_{1-6}$ -алкила; $-CF_3$; $-CF_2H$; $-CFH_2$; $-OH$; $-OCF_3$; $-OCF_2H$; и $-OCFH_2$; и особенно предпочтительно $-F$; $-Cl$; $-Br$. Предпочтительно, $-C_{1-6}$ -алкиленовые- группы и $-C_{1-4}$ -алкиленовые- группы являются незамещенными.

Согласно изобретению предпочтительно фенил и 5- или 6-членный гетероарил в каждом случае независимо друг от друга являются незамещенными или моно- или полизамещенными; предпочтительно незамещенным, моно- или тризамещенным, еще более предпочтительно незамещенным или монозамещенным или дизамещенным; с одним или несколькими заместителями, выбранными из $-F$; $-Cl$; $-Br$; $-I$; $-CN$; $-C_{1-6}$ -алкила; $-CF_3$; $-CF_2H$; $-CFH_2$; $-CF_2Cl$; $-CFCl_2$; $-C_{1-4}$ -алкилен- CF_3 ; C_{1-4} -алкилен- CF_2H ; $-C_{1-4}$ -алкилен- CFH_2 ; $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкил; $-C(=O)-OH$; $-C(=O)-OC_{1-6}$ -алкил; $-C(=O)-NH(OH)$; $-C(=O)-NH_2$; $-C(=O)-NH(C_{1-6}$ -алкила); $-C(=O)-N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$; $=O$; $-OH$; $-OCF_3$; $-OCF_2H$; $-OCFH_2$; $-OCF_2Cl$; $-OCFCl_2$; $-O-C_{1-6}$ -алкила; $-O-C_{3-6}$ -циклоалкила; $-O$ (3 до 6-членного гетероциклоалкила); $-NH_2$; $-NH(C_{1-6}$ -алкила); $-N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$; $-NH-C(=O)-C_{1-6}$ -алкила; $-N(C_{1-6}$ -алкил)- $C(=O)-C_{1-6}$ -алкила; $-NH-C(=O)-NH_2$; $-NH-C(=O)-NH(C_{1-6}$ -алкила); $-NH-C(=O)-N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$; $-N(C_{1-6}$ -алкил)- $C(=O)-NH(C_{1-6}$ -алкила); $-N(C_{1-6}$ -алкил)- $C(=O)-N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$; $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$ -алкила; $-SCF_3$; $-S-C_{1-6}$ -алкила; $-S(=O)-C_{1-6}$ -алкила; $-S(=O)_2-C_{1-6}$ -алкила; $-S(=O)_2-NH_2$; $-S(=O)_2-NH(C_{1-6}$ -алкила); $-S(=O)_2-N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$; $-C_{3-6}$ -циклоалкила; $-C_{1-4}$ -алкилен- C_{3-6} -циклоалкила; от 3 до 6-членного гетероциклоалкила; $-C_{1-4}$ -алкилен-(3 до 6-членного гетероциклоалкила); фенила или 5 или 6-членного гетероарила.

Предпочтительные заместители фенила и 5- или 6-членного гетероарила выбраны из группы, состоящей из $-F$; $-Cl$; $-Br$; $-I$; $-CN$; $-C_{1-6}$ -алкила; $-CF_3$; $-CF_2H$; $-CFH_2$; $-C_{1-4}$ -алкилен- CF_3 ; $-C_{1-4}$ -алкилен- CF_2H ; $-C_{1-4}$ -алкилен- CFH_2 ; $-OH$; $-OCF_3$; $-OCF_2H$; $-OCFH_2$; $-O-C_{1-6}$ -алкил; $-O-C_{3-6}$ -циклоалкила и $-C_{3-6}$ -циклоалкила; и более предпочтительно $-F$; $-Cl$; $-Br$; $-CN$; $-CH_3$; $-CH_2CH_3$; $-CF_3$; $-CF_2H$; $-CFH_2$; $-CH_2-CF_3$; $=O$; $-OH$; $-OCF_3$; $-OCF_2H$; $-OCFH_2$; $-O-CH_3$; $-O$ -циклопропила и циклопропила; еще более предпочтительно $-F$; $-Cl$; $-Br$; $-CH_3$; $-CH_2CH_3$; $-CF_3$; $-CF_2H$; $-CFH_2$; $=O$; $-OH$; $-OCF_3$; и $-O-CH_3$; и особенно предпочтительно $-F$; $-Cl$; $-Br$; $-CH_3$; $=O$; и $-O-CH_3$. Согласно этому варианту осуществления фенил и 5- или 6-членный гетероарил предпочтительно каждый независимо друг от друга незамещенный, моно- или тризамещенный, более предпочтительно незамещенный, или монозамещенный, или дизамещенный заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-F$; $-Cl$; $-Br$; $-I$; $-CN$; $-C_{1-6}$ -алкила; $-CF_3$; $-CF_2H$; $-CFH_2$; $-C_{1-4}$ -алкилен- CF_3 ; $-C_{1-4}$ -алкилен- CF_2H ; $-C_{1-4}$ -алкилен- CFH_2 ; $=O$; $-OH$; $-OCF_3$; $-OCF_2H$; $-OCFH_2$; $-O-C_{1-6}$ -алкил; $-O-C_{3-6}$ -циклоалкила и $-C_{3-6}$ -циклоалкила. Особенно предпочтительным замещенным 5- или 6-членным гетероарилом является N-метил-2-оксопиридил.

В предпочтительном варианте соединения согласно изобретению имеет стереохимию в соответствии с общей формулой (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) или (IX).



В предпочтительном варианте соединения согласно изобретению имеет стереохимию в соответствии с общей формулой (II), (III), (VI) или (VII), так что остатки $-R_1$ и $-NH-R_2$ на пирролидоновом кольце ориентированы транс. Предпочтительно соединение согласно изобретению имеет стереохимию в соответствии с общей формулой (II) или (VI). Предпочтительно соединение согласно изобретению имеет стереохимию в соответствии с общей формулой (III) или (VII). Стереохимия в соответствии с общей формулой (II) или (VI) является особенно предпочтительной.

В другом предпочтительном варианте соединения согласно изобретению имеет стереохимию согласно общей формуле (IV), (V), (VIII) или (IX), так что остатки $-R_1$ и $-NH-R_2$ на пирролидоновом кольце ориентированы цис. Предпочтительно соединение согласно изобретению имеет стереохимию в соответствии с общей формулой (IV) или (VIII). Предпочтительно соединение согласно изобретению имеет стереохимию в соответствии с общей формулой (V) или (IX).

В особенно предпочтительном варианте соединения согласно изобретению имеет стереохимию в соответствии с общей формулой (II) или (VI), более предпочтительно (II).

В соединении согласно изобретению любая из общих формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), или (IX) R_1 представляет собой фенил; $-C_{1-6}$ -алкилен-фенил; 5 или 6-членный гетероарил; $-C_{1-6}$ -алкилен-(5 или 6-членный гетероарил); или $-C_{1-10}$ -алкил.

В предпочтительном варианте, R_1 представляет собой фенил или этил, более предпочтительно фенил.

В особенно предпочтительном варианте осуществления, R_1 представляет собой фенил, незамещенный или моно- или дизамещенный заместителями независимо друг от друга, выбранными из группы, состоящей из $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-OCH_3$; $-CH_3$, $-CF_3$, $-CN$, и циклопропила; более предпочтительно $-F$, $-OCH_3$; и $-CH_3$.

В соединении согласно изобретению любая из общих формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), или (IX) R_1' представляет собой H; $-C_{1-10}$ -алкил; или $-C_{3-10}$ -циклоалкил.

В предпочтительном варианте осуществления, R_1' представляет собой H; метил, этил, н-пропил, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил; более предпочтительно H, метил, этил, циклопропил или циклобутил; еще более предпочтительно H, метил или циклопропил.

В особенно предпочтительном варианте осуществления, R_1' представляет собой H.

В соединении согласно изобретению любая из общих формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), или (IX) R_2 представляет собой $-C(=O)-C_{1-10}$ -алкил; $-C(=O)-C_{3-10}$ -циклоалкил; $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкилен- C_{3-10} -циклоалкил; $-C(=O)-(3-7$ членный гетероциклоалкил); $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкилен-(3-7 членный гетероцик-

лоалкил); $-C(=O)$ -фенил; $-C(=O)$ - C_{1-6} -алкилен-фенил; $-C(=O)$ -(5 или 6-членный гетероарил); $-C(=O)$ - C_{1-6} -алкилен-(5 или 6-членный гетероарил); $-S(=O)_{1-2}$ - C_{1-10} -алкил; $-S(=O)_{1-2}$ - C_{3-10} -циклоалкил; $-S(=O)_{1-2}$ - C_{1-6} -алкилен- C_{3-10} -циклоалкил; $-S(=O)_{1-2}$ -(3-7-членный гетероциклоалкил); $-S(=O)_{1-2}$ - C_{1-6} -алкилен-(3-7 членный гетероциклоалкил); $-S(=O)_{1-2}$ -фенил; $-S(=O)_{1-2}$ - C_{1-6} -алкилен-фенил; $-S(=O)_{1-2}$ -(5 или 6-членный гетероарил); или $-S(=O)_{1-2}$ - C_{1-6} -алкилен-(5 или 6-членный гетероарил).

В предпочтительном варианте осуществления, R_2 представляет собой $-C(=O)$ - C_{1-10} -алкил; $-C(=O)$ - C_{3-10} -циклоалкил; $-C(=O)$ - C_{1-6} -алкилен- C_{3-10} -циклоалкил; $-C(=O)$ -(3-7-членный гетероциклоалкил); $-C(=O)$ -(5 или 6-членный гетероарил); $-S(=O)_2$ - C_{1-10} -алкил; $-S(=O)_2$ - C_{3-10} -циклоалкил; $-S(=O)_2$ - C_{1-6} -алкилен- C_{3-10} -циклоалкил; $-S(=O)_2$ -(3-7 членный гетероциклоалкил); или $-S(=O)_2$ -(5 или 6-членный гетероарил).

В особенно предпочтительных вариантах осуществления, R_2 представляет собой

(i) $-C(=O)$ - C_{1-10} -алкил, незамещенный или моно- или дизамещенный заместителями независимо от друг друга выбирают из группы, состоящей из $-F$, $-Cl$ и $-Br$;

(ii) $-C(=O)$ -циклопропил, незамещенный или моно- или дизамещенный заместителями, независимо друг от друга, выбранными из группы, состоящей из $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CN$, $-OCH_3$;

(iii) $-C(=O)$ -2-тетрагидрофуранил, незамещенный;

(iv) $-C(=O)$ -(5-6-членный гетероарил), где указанный 5-6-членный гетероарил выбран из группы, состоящей из тиазолила, пиразолила, оксазолила, изоксазолила, 1-окса-2,4-диазолила, 1,2,5-оксадиазолила и изотиазолила, где в каждом случае указанный 5-6-членный гетероарил незамещен или моно- или двузамещен заместителями, независимо друг от друга, выбранными из группы, состоящей из $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CN$, $=O$, и $-OCH_3$;

(v) $-S(=O)_2$ - C_{1-10} -алкил, незамещенный; (vi) $-S(=O)_2$ -циклопропил, незамещенный; (vii) $-S(=O)_2$ - CH_2 -циклопропил, незамещенный; (viii) $-S(=O)_2$ -тетрагидрофуранил; или

(ix) $-S(=O)_2$ -(5-6-членный гетероарил), где указанный 5-6-членный гетероарил выбран из группы, состоящей из тиазолила, пиразолила, оксазолила, изоксазолила, 1-окса-2,4-диазолила, 1,2,5-оксадиазолила и изотиазолила, где в каждом случае указанный 5-6-членный гетероарил является незамещенным или моно- или двузамещенным заместителями, независимо друг от друга, выбранными из группы, состоящей из $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CN$, $=O$, и $-OCH_3$.

В соединении согласно изобретению любая из общих формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), или (IX) R_3 и R_3' независимо друг от друга представляет H ; F ; Cl ; $-C_{1-10}$ -алкил; $-C_{3-6}$ -циклоалкил; $-CH_2$ - C_{3-6} -циклоалкил; 3-7 членный гетероциклоалкил; $-CH_2$ -(3-7 членный гетероциклоалкил); $-CH_2$ -фенил; или $-CH_2$ -(5 или 6-членный гетероарил); или R_3 и R_3' вместе с атомом углерода, с которым они связаны, образуют C_{3-10} -циклоалкил, или 3-7 членный гетероциклоалкил.

В предпочтительном варианте осуществления, R_3 и R_3' оба представляют $-C_{1-10}$ -алкил. В особенно предпочтительном варианте осуществления, R_3 и R_3' оба представляют $-CH_3$.

В другом предпочтительном варианте, R_3 и R_3' независимо друг от друга представляют H ; F ; $-CH_3$; циклопропил; $-CH_2$ -циклопропил; или $-CH_2$ -фенил. В еще одном предпочтительном варианте осуществления, R_3 и R_3' оба представляют F .

В другом предпочтительном варианте по меньшей мере один из R_3 и R_3' не представляет собой H . В еще одном предпочтительном варианте осуществления один из R_3 и R_3' представляет H .

В еще одном предпочтительном варианте осуществления, R_3 и R_3' вместе с атомом углерода, с которым они связаны, образуют циклопропил.

В соединении согласно изобретению любая из общих формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), или (IX) R_4 представляет собой фенил; $-C_{1-6}$ -алкилен-фенил; 5 или 6-членный гетероарил; или $-C_{1-6}$ -алкилен-(5 или 6-членный гетероарил).

В предпочтительном варианте, R_4 представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил.

В особенно предпочтительных вариантах осуществления, R_4 представляет собой фенил, незамещенный или моно- или дизамещенный заместителями независимо друг от друга, выбранными из группы, состоящей из $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CN$, и $-OCH_3$; или

5- или 6-членный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиридила, пиразолила и пиримидинила, где в каждом случае указанный 5-6-членный гетероарил незамещен или моно- или дизамещен заместителями, независимо друг от друга, выбранными из группы, состоящей из $=O$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CN$, и $-OCH_3$.

В особенно предпочтительном варианте осуществления, R_4 не представляет собой N-метилпиридинон.

В соединении согласно изобретению любая из общих формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) или (IX) A , X , Y и Z независимо друг от друга представляют собой N или CH . В предпочтительном варианте, A представляет N .

В предпочтительном варианте осуществления, X представляет собой CH .

В предпочтительном варианте осуществления, Y представляет собой CH .

В предпочтительном варианте осуществления, Z представляет собой CH .

В предпочтительном варианте осуществления изобретения

(i) A представляет собой N , X представляет собой CH , Y представляет собой CH ; и Z представляет

собой СН; или

(ii) А представляет собой N, X представляет собой N, Y представляет собой СН; и Z представляет собой СН; или

(iii) А представляет собой N, X представляет собой СН, Y представляет собой N; и Z представляет собой СН; или

(iv) А представляет собой N, X представляет собой СН, Y представляет собой СН; и Z представляет собой N; или

(v) А представляет собой N, X представляет собой N, Y представляет собой N; и Z представляет собой СН; или

(vi) А представляет собой N, X представляет собой N, Y представляет собой СН; и Z представляет собой N; или

(vii) А представляет собой N, X представляет собой СН, Y представляет собой N; и Z представляет собой N; или

(viii) А представляет собой N, X представляет собой N, Y представляет собой N; и Z представляет собой N; или

(ix) А представляет собой СН, X представляет собой СН, Y представляет собой СН; и Z представляет собой СН; или

(x) А представляет собой СН, X представляет собой N, Y представляет собой СН; и Z представляет собой СН; или

(xi) А представляет собой СН, X представляет собой СН, Y представляет собой N; и Z представляет собой СН; или

(xii) А представляет собой СН, X представляет собой СН, Y представляет собой СН; и Z представляет собой N; или

(xiii) А представляет собой СН, X представляет собой N, Y представляет собой N; и Z представляет собой СН; или

(xiv) А представляет собой СН, X представляет собой N, Y представляет собой СН; и Z представляет собой N; или

(xv) А представляет собой СН, X представляет собой СН, Y представляет собой N; и Z представляет собой N; или

(xvi) А представляет собой СН, X представляет собой N, Y представляет собой N; и Z представляет собой N.

В особенно предпочтительном варианте осуществления изобретения согласно любой из общих формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) или (IX),

R₁ представляет собой фенил, незамещенный или моно- или дизамещенный заместителями независимо друг от друга, выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl -Br, -CH₃, и -OCH₃; и/или

R₁ представляет собой H, CH₃, или циклопропил и/или

R₂ представляет собой -C(=O)-C₁₋₆-алкил; -C(=O)-циклопропил; или -C(=O)-(5-6-членный гетероарил), незамещенный или моно- или дизамещенный заместителями независимо друг от друга, выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl -Br; и -CH₃; и/или

R₄ представляет собой фторфенил или N-метил-2-оксопиридил.

В предпочтительном воплощении соединение согласно изобретению выбрано из группы, состоящей из

- 1 N-[(2R,3S)-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4,4-Диметил-5-оксо-2-фенил-пирролидин-3-ил]-циклопропанкарбоновой кислоты амид
- 2 N-[(2S,3R)-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4,4-Диметил-5-оксо-2-фенил-пирролидин-3-ил]-циклопропанкарбоновой кислоты амид
- 3 N-[рац-(6R,7S)-5-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-оксо-6-фенил-5-азаспиро[2,4]гептан-7-ил]-циклопропанкарбоновой кислоты амид
- 4 2,2-Дифторо-N-[(2S,3R)-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4,4-Диметил-5-оксо-2-фенил-пирролидин-3-ил]-пропионамид
- 5 N-[рац-(6R,7S)-5-[1-(4-Фторфенил)-1H-индол-5-ил]-4-оксо-6-фенил-5-азаспиро[2,4]гептан-7-ил]-циклопропанкарбоновой кислоты амид
- 6 N-[(2R,3S)-4,4-Диметил-1-[1-(1-метил-6-оксо-1H-пиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенил-пирролидин-3-ил]-5-метил-тиазол-2-карбоновой кислоты амид
- 7 N-[(2R,3S)-4,4-Диметил-1-[1-(1-метил-6-оксо-1H-пиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенил-пирролидин-3-ил]-5-метил-изоксазол-3-карбоновой кислоты амид
- 8 N-[(2S,3R)-4,4-Диметил-1-[1-(1-метил-6-оксо-1H-пиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенил-пирролидин-3-ил]-2,2-дифторо-пропионамид
- 9 N-[(2R,3S)-4,4-Диметил-1-[1-(1-метил-6-оксо-1H-пиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенил-пирролидин-3-ил]-2,2-дифторо-пропионамид

- 10 2,2-Дифторо-N-[(2R,3S)-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4,4-Диметил-5-оксо-2-фенил-пирролидин-3-ил]-пропионамид
- 12 N-[(2R,3S)-4,4-Диметил-1-[1-(1-метил-6-оксо-1H-пиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенил-пирролидин-3-ил]-1-метил-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты амид
- 13 N-[(2R,3S)-4,4-Диметил-1-[1-(1-метил-6-оксо-1H-пиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенил-пирролидин-3-ил]-оксазол-5-карбоновой кислоты амид
- 14 N-[(2R,3S)-4,4-Диметил-1-[1-(1-метил-6-оксо-1H-пиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенил-пирролидин-3-ил]-5-метил-[1,2,4]оксодиазол-3-карбоновой кислоты амид
- 15 N-[(2R,3S)-4,4-Диметил-1-[1-(1-метил-6-оксо-1H-пиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенил-пирролидин-3-ил]-тиазол-5-карбоновой кислоты амид
- 16 N-[(2R,3S)-4,4-Диметил-1-[1-(1-метил-6-оксо-1H-пиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенил-пирролидин-3-ил]-4-метил-тиазол-5-карбоновой кислоты амид
- 17 N-[(2R,3S)-4,4-Диметил-1-[1-(1-метил-6-оксо-1H-пиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенил-пирролидин-3-ил]-тиазол-4-карбоновой кислоты амид
- 18 N-[(2R,3S)-4,4-Диметил-1-[1-(1-метил-6-оксо-1H-пиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенил-пирролидин-3-ил]-5-метил-тиазол-4-карбоновой кислоты амид
- 21 N-[(2S,3R)-4,4-Диметил-1-[1-(1-метил-6-оксо-1H-пиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенил-пирролидин-3-ил]-оксазол-5-карбоновой кислоты амид
- 22 N-[(2S,3R)-4,4-Диметил-1-[1-(1-метил-6-оксо-1H-пиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенил-пирролидин-3-ил]-5-метил-изоксазол-3-карбоновой кислоты амид
- 24 N-[(2S,3R)-4,4-Диметил-1-[1-(1-метил-6-оксо-1H-пиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенил-пирролидин-3-ил]-тиазол-5-карбоновой кислоты амид
- 26 N-[(2S,3R)-4,4-Диметил-1-[1-(1-метил-6-оксо-1H-пиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенил-пирролидин-3-ил]-5-метил-тиазол-2-карбоновой кислоты амид
- 30 N-[рац-(6R,7S)-5-[1-(1-Метил-6-оксо-1H-пиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил]-4-оксо-6-фенил-5-азаспиро[2,4]гептан-7-ил]-циклопропанкарбоновой кислоты амид
- 31 N-[рац-(6R,7S)-5-[1-(4-Фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил]-4-оксо-6-фенил-5-азаспиро[2,4]гептан-7-ил]-циклопропанкарбоновой кислоты амид
- 32 N-[рац-(6R,7S)-5-[1-(4-Фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил]-4-оксо-6-фенил-5-азаспиро[2,4]гептан-7-ил]-циклопропанкарбоновой кислоты амид

- 33** N-[рац-(6R,7S)-5-[1-(4-Фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил]-4-оксо-6-фенил-5-азаспиро[2,4]гептан-7-ил]-циклопропанкарбоновой кислоты амид
- 34a** N-((2R,3S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4,4-диметил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)метансульфонамид
- 34b** N-((2S,3R)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4,4-диметил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)метансульфонамид
- 35a** N-((2R,3S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4,4-Диметил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропансульфонамид
- 35b** N-((2S,3R)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4,4-Диметил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропансульфонамид
- 36a** N-((2R,3S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4,4-Диметил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)оксазол-5-карбоксамид
- 36b** N-((2S,3R)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4,4-Диметил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)оксазол-5-карбоксамид
- 37** N-((2R,3S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4,4-Диметил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксамид
- 38a** N-((2S,3R)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4,4-диметил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид
- 38b** N-((2R,3S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4,4-диметил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид
- 39a** N-((2R,3S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4,4-диметил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)-5-метилтиазол-4-карбоксамид
- 39b** N-((2S,3R)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4,4-диметил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)-5-метилтиазол-4-карбоксамид
- 40a** N-((2R,3S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4,4-диметил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)-3-метилизоксазол-4-карбоксамид
- 40b** N-((2S,3R)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4,4-диметил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)-3-метилизоксазол-4-карбоксамид
- 41a** N-((2R,3S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4,4-диметил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид
- 41b** N-((2S,3R)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4,4-диметил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид
- 42a** N-((2R,3S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4,4-диметил-5-оксо-2-

фенилпирролидин-3-ил)никотинамид

- 42b** N-((2S,3R)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4,4-диметил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)никотинамид
- 43a** N-((2R,3S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4,4-диметил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)пиримидин-2-карбоксамид
- 43b** N-((2S,3R)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4,4-диметил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)пиримидин-2-карбоксамид
- 44a** N-((2R,3S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4,4-диметил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)-2-метилоксазол-5-карбоксамид
- 44b** N-((2S,3R)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4,4-диметил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)-2-метилоксазол-5-карбоксамид
- 45a** N-((2R,3S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4,4-диметил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)-4-метилоксазол-5-карбоксамид
- 45b** N-((2S,3R)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4,4-диметил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)-4-метилоксазол-5-карбоксамид
- 46** N-[рац-(2R,3S,4S)-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]-циклопропанкарбоновой кислоты амид
- 47** N-[рац-(2R,3S,4S)-2-(2-Хлорфенил)-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-5-оксо-пирролидин-3-ил]-2,2-дифторо-пропионамид
- 48** N-[рац-(2R,3S,4S)-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-2-(3-метоксифенил)-4-метил-5-оксо-пирролидин-3-ил]-циклопропанкарбоновой кислоты амид
- 49** N-[рац-(2R,3S,4S)-2-(4-Фторфенил)-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-5-оксо-пирролидин-3-ил]-циклопропанкарбоновой кислоты амид
- 60** N-[рац-(2R,3S,4S)-1-[1-(4-Фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]-4-метил-тиазол-5-карбоновой кислоты амид
- 61** N-[рац-(2R,3S,4S)-1-[1-(4-Фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]-метансульфоновой кислоты амид
- 62** N-[рац-(2R,3S,4S)-1-[1-(4-Фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-2-м-толил-5-оксо-пирролидин-3-ил]-метансульфоновой кислоты амид
- 63** N-[рац-(2R,3S,4S)-1-[1-(4-Фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-2-м-толил-5-оксо-пирролидин-3-ил]-циклопропанкарбоновой кислоты амид
- 64** N-[рац-(2R,3S,4S)-1-[1-(4-Фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]-1-метил-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты амид

- 65 N-[рац-(2R,3S,4S)-1-[1-(4-Фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-5-оксо-2-фенил-пирролидин-3-ил]-пиридин-3-карбоновой кислоты амид
- 66 N-[рац-(2R,3S,4S)-1-[1-(4-Фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-5-оксо-2-фенил-пирролидин-3-ил]-пиримидин-2-карбоновой кислоты амид
- 67 N-[рац-(2R,3S,4S)-1-[1-(4-Фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-2-м-толил-5-оксо-пирролидин-3-ил]-4-метил-тиазол-5-карбоновой кислоты амид
- 68 N-[рац-(2R,3S,4S)-1-[1-(4-Фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-2-м-толил-5-оксо-пирролидин-3-ил]-пиридин-3-карбоновой кислоты амид
- 69 N-[рац-(2R,3S,4S)-1-[1-(4-Фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-2-м-толил-5-оксо-пирролидин-3-ил]-пиримидин-2-карбоновой кислоты амид
- 70 N-[рац-(2R,3S,4R)-1-[1-(4-Фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-2-м-толил-5-оксо-пирролидин-3-ил]-циклопропанкарбоновой кислоты амид
- 71 N-[рац-(2R,3S,4R)-1-[1-(4-Фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-2-м-толил-5-оксо-пирролидин-3-ил]-4-метил-тиазол-5-карбоновой кислоты амид
- 72 N-[рац-(2R,3S,4R)-1-[1-(4-Фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-2-м-толил-5-оксо-пирролидин-3-ил]-1-метил-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты амид
- 73 N-[рац-(2R,3S,4R)-1-[1-(4-Фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-2-м-толил-5-оксо-пирролидин-3-ил]-пиридин-3-карбоновой кислоты амид
- 74 N-[рац-(2R,3S,4R)-1-[1-(4-Фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-2-м-толил-5-оксо-пирролидин-3-ил]-пиримидин-2-карбоновой кислоты амид
- 75 N-[рац-(2R,3S,4S)-1-[1-(4-Фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-2-м-толил-5-оксо-пирролидин-3-ил]-1-метил-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты амид
- 76 N-[рац-(2R,3S,4R)-1-[1-(4-Фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-2-м-толил-5-оксо-пирролидин-3-ил]-метансульфоновой кислоты амид
- 77 2,2-Дифторо-N-[рац-(2R,3S,4R)-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-2-м-толил-5-оксо-пирролидин-3-ил]-пропионамид
- 78 N-[рац-(2R,3S,4R)-2-(2-хлорфенил)-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-5-оксо-пирролидин-3-ил]-циклопропанкарбоновой кислоты амид
- 79 N-[рац-(2R,3S,4R)-2-(2-)Хлорфенил-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-5-оксо-пирролидин-3-ил]-2,2-дифторо-пропионамид
- 80 2,2-Дифторо-N-[рац-(2R,3S,4S)-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-5-оксо-2-фенил-пирролидин-3-ил]-пропионамид
- 81 2,2-Дифторо-N-[рац-(2R,3S,4S)-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-2-м-

толил-5-оксо-пирролидин-3-ил]-пропионамид

- 82 N-[рац-(2R,3S,4S)-1-[1-(4-Фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-2-(4-метоксифенил)-4-метил-5-оксо-пирролидин-3-ил]-4-метил-тиазол-5-карбоновой кислоты амид
- 83 N-[рац-(2R,3S,4S)-1-[1-(4-Фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-2-(4-метоксифенил)-4-метил-5-оксо-пирролидин-3-ил]-1-метил-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты амид
- 84 N-[рац-(2R,3S,4S)-1-[1-(4-Фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-2-(4-метоксифенил)-4-метил-5-оксо-пирролидин-3-ил]-пиридин-3-карбоновой кислоты амид
- 85 N-[рац-(2R,3S,4S)-1-[1-(4-Фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-2-(4-метоксифенил)-4-метил-5-оксо-пирролидин-3-ил]-пиримидин-2-карбоновой кислоты амид
- 86 N-[рац-(2R,3S,4R)-2-(2-Хлорфенил)-1-[1-(4-Фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-5-оксо-пирролидин-3-ил]-метансульфоновой кислоты амид
- 87 N-[рац-(2R,3S,4R)-2-(2-Хлорфенил)-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-5-оксо-пирролидин-3-ил]-пиридин-3-карбоновой кислоты амид
- 88 N-[рац-(2R,3S,4R)-2-(2-Хлорфенил)-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-5-оксо-пирролидин-3-ил]-пиримидин-2-карбоновой кислоты амид
- 89 N-[рац-(2R,3S,4S)-4-бензил-2-этил-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-пирролидин-3-ил]-пиридин-3-карбоновой кислоты амид
- 90 N-[рац-(2R,3S,4S)-4-бензил-2-этил-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-пирролидин-3-ил]-пиримидин-2-карбоновой кислоты амид
- 91 N-[рац-(2R,3S,4S)-4-Бензил-2-этил-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-пирролидин-3-ил]-метансульфоновой кислоты амид
- 92 N-[рац-(2R,3S,4S)-2-(2-Хлорфенил)-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-5-оксо-пирролидин-3-ил]-пиридин-3-карбоновой кислоты амид
- 93 N-[рац-(2R,3S,4S)-2-(2-Хлорфенил)-1-[1-(4-Фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-5-оксо-пирролидин-3-ил]-метансульфоновой кислоты амид
- 94 N-[рац-(2R,3S,4R)-2-(2-Хлорфенил)-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-5-оксо-пирролидин-3-ил]-1-метил-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты амид
- 95 N-((2R,3R,4S)-4-фторо-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид
- 96 N-((2R,3R)-4,4-дифторо-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид
- 97 2,2-Дифторо-N-[рац-(2R,3S,4R)-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-2-(4-метоксифенил)-4-метил-5-оксо-пирролидин-3-ил]-пропионамид

- 98 2,2-Дифторо-N-[рац-(2R,3S,4S)-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-2-(4-метоксифенил)-4-метил-5-оксо-пирролидин-3-ил]-пропионамид
- 99 N-[рац-(2R,3S,4S)-1-[1-(4-Фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-2-(4-метоксифенил)-4-метил-5-оксо-пирролидин-3-ил]-метансульфоновой кислоты амид
- 100 2,2-Дифторо-N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-2-метил-5-оксо-2-фенил-пирролидин-3-ил]-пропионамид
- 101 N-[рац-(2R,3S)-1-[1-(4-Фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-2-метил-5-оксо-2-фенил-пирролидин-3-ил]-циклопропанкарбоновой кислоты амид
- 102 2,2-Дифторо-N-[рац-(2R,3S)-2-метил-1-[1-(1-метил-6-оксо-1H-пиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенил-пирролидин-3-ил]-пропионамид
- 103 N-[рац-(2R,3S)-2-Метил-1-[1-(1-метил-6-оксо-1H-пиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенил-пирролидин-3-ил]-циклопропанкарбоновой кислоты амид
- 104 N-[рац-(2R,3S,4S)-4-Бензил-2-этил-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-пирролидин-3-ил]-1-метил-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты амид
- 105 N-[рац-(2R,3S,4S)-4-Бензил-2-этил-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-пирролидин-3-ил]-4-метил-тиазол-5-карбоновой кислоты амид
- 106 N-[рац-(2R,3S,4S)-4-Бензил-2-этил-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-пирролидин-3-ил]-циклопропанкарбоновой кислоты амид
- 107 N-[рац-(2R,3S,4S)-4-Бензил-2-этил-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-пирролидин-3-ил]-2,2-дифторо-пропионамид
- 108 N-[рац-(2S,3S,4S)-2-(5-Хлоро-тиофен-2-ил)-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-5-оксо-пирролидин-3-ил]-циклопропанкарбоновой кислоты амид
- 109 N-[рац-(2S,3S,4S)-2-(5-Хлоро-тиофен-2-ил)-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-5-оксо-пирролидин-3-ил]-пиримидин-2-карбоновой кислоты амид
- 110 N-[рац-(2S,3S,4S)-2-(5-Хлоро-тиофен-2-ил)-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-5-оксо-пирролидин-3-ил]-1-метил-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты амид
- 111 N-[рац-(2S,3S,4S)-2-(5-Хлоро-тиофен-2-ил)-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-5-оксо-пирролидин-3-ил]-пиридин-3-карбоновой кислоты амид
- 112 N-[рац-(2R,3S,4S)-2-(2-хлорфенил)-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-5-оксо-пирролидин-3-ил]-циклопропанкарбоновой кислоты амид
- 113 N-[рац-(2S,3S,4S)-2-(5-Хлоро-тиофен-2-ил)-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-5-оксо-пирролидин-3-ил]-4-метил-тиазол-5-карбоновой кислоты амид
- 114 N-[(2S,3S,4S)-2-(5-Хлоро-тиофен-2-ил)-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-

метил-5-оксо-пирролидин-3-ил]-метансульфоновой кислоты амид

- 115** N-[рац-(2S,3S,4S)-1-[1-(4-Фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-оксо-пирролидин-3-ил]-циклопропанкарбоновой кислоты амид
- 116** N-[рац-(2S,3S,4S)-1-[1-(4-Фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-оксо-пирролидин-3-ил]-4-метил-тиазол-5-карбоновой кислоты амид
- 117** N-[рац-(2S,3S,4S)-1-[1-(4-Фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-оксо-пирролидин-3-ил]-1-метил-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты амид
- 118** N-[рац-(2S,3S,4S)-1-[1-(4-Фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-оксо-пирролидин-3-ил]-пиридин-3-карбоновой кислоты амид
- 119** N-[рац-(2S,3S,4S)-1-[1-(4-Фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-оксо-пирролидин-3-ил]-пиримидин-2-карбоновой кислоты амид
- 120** 2,2-Дифторо-N-[рац-(2S,3S,4S)-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-оксо-пирролидин-3-ил]-пропионамид
- 121** N-[рац-(2R,3S,4S)-4-(Циклопропил-метил)-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенил-пирролидин-3-ил]-циклопропанкарбоновой кислоты амид
- 122** N-[рац-(2S,3S,4S)-1-[1-(4-Фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-оксо-пирролидин-3-ил]-метансульфоновой кислоты амид
- 123** N-[рац-(2S,3S,4S)-2-(5-Хлоро-тиофен-2-ил)-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-5-оксо-пирролидин-3-ил]-2,2-дифторо-пропионамид
- 124** N-[рац-(2S,3S,4R)-2-(5-Хлоро-тиофен-2-ил)-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-5-оксо-пирролидин-3-ил]-циклопропанкарбоновой кислоты амид
- 125** N-[рац-(2S,3S,4R)-2-(5-Хлоро-тиофен-2-ил)-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-5-оксо-пирролидин-3-ил]-2,2-дифторо-пропионамид
- 126** N-[рац-(2R,3S,4S)-4-Этил-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенил-пирролидин-3-ил]-циклопропанкарбоновой кислоты амид
- 127** N-((2R,3S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-4-фенэтил-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид, диастереомер 2
- 128** N-[рац-(2R,3R,4R)-4-Фторо-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-5-оксо-2-фенил-пирролидин-3-ил]-циклопропанкарбоновой кислоты амид
- 129** N-[рац-(2R,3R,4S)-4-Фторо-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-5-оксо-2-фенил-пирролидин-3-ил]-циклопропанкарбоновой кислоты амид

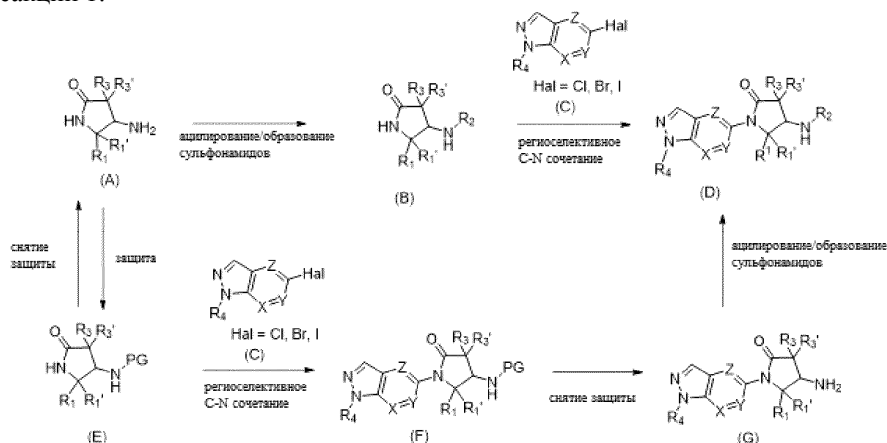
- 130** N-((2R,3S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-4-фенэтил-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид, диастереомер 1
- 131** N-((2R,3S,4S)-4-(2,2-дифторэтил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид
- 132** N-((2R,3S,4R)-4-(2,2-дифторэтил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид
- 133** N-[рац-(2R,3S,4S)-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-2-(4-метоксифенил)-4-метил-5-оксо-пирролидин-3-ил]-циклопропанкарбоновой кислоты амид
- 134** N-(рац-(2R,3S,4R)-4-этил-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4-метил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид
- 135** N-((7R,8S)-6-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-7-фенил-6-азаспиро[3,4]октан-8-ил)циклопропанкарбоксамид
- 136** N-(рац (2R,3S,4S)-4-(2,2-дифторэтил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4-метил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид
- 137** N-(рац-(2R,3R,4S)-4-бензил-2-этил-4-фторо-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид
- 138** N-((2R,3S,4S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4-((3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид
- 139** N-((2R,3S,4S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид
- 142** N-(рац-(2R,3S)-2-циклопропил-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид
- 143** N-(рац-(2R,3R)-2-циклопропил-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид
- 144** N-(рац-(2R,3S)-2-циклопропил-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)-2,2-дифторопропанамид
- 145** N-(рац-(2R,3R)-2-циклопропил-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)-2,2-дифторопропанамид
- 146** N-(рац-(2R,3S)-2-циклопропил-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)оксетан-3-карбоксамид
- 147** N-(рац-(2R,3R)-2-циклопропил-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)оксетан-3-карбоксамид
- 148** N-(рац-(2R,3S,4S)-4-(2,2-дифторэтил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4-метил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид
- 149** N-(рац-(2R,3S,4S)-4-(циклопропилметил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4-метил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид
- 150** N-((2R,3S,4R)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенил-4-(тиазол-2-илметил)пирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид
- 151** N-((2S,3S)-2-(5-хлортиофен-2-ил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-2-метил-5-оксопирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид

в каждом случае в форме свободного соединения или его физиологически приемлемой соли.

Соединения изобретения могут быть синтезированы стандартными реакциями в области органической химии, известными квалифицированному специалисту в данной области техники, или способом, описанным здесь (см. схемы реакций ниже) или по аналогии. Условия реакции в способах синтеза, опи-

санных в данном документе, известны квалифицированному специалисту в данной области техники и для некоторых случаев также проиллюстрированы примерами, приведенными в описанных здесь Примерах.

Схема реакции 1.



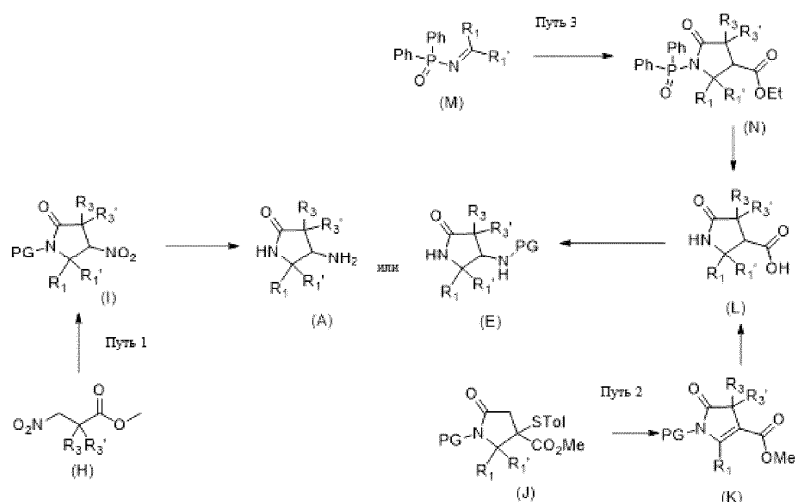
Замещенные индазольные фрагменты в соединениях формулы (D) и формулы (F) вводят, подвергая лактам (B) или лактам (E) региоселективной катализируемой металлом реакции сочетания C-N с соответствующими галогенидами индазола (C), предпочтительно с соответствующими иодидами индазола. Катализируемые металлами реакции сочетания C-N обычно известны в данной области техники (Current Organic Synthesis, 2011, 8, 53). Благоприятными реакциями сочетания C-N являются реакции кросс-сочетания, катализируемые палладием и медью. (Chem. Rev., 2016, 116, 12564; Chem. Soc. Rev., 2014, 43, 3525; Chem. Sci., 2010, 1, 13). Региоселективные связывания C-N с арилгалогенидами известны в данной области техники (Chem. Sci., 2011, 2, 27; J. Am. Chem. Soc., 2001, 123, 7727).

Первичные амины (A) и (G) превращаются в соответствующие амиды и сульфонамиды (ацилирование и образование сульфонамидов) (B) и (D) с использованием коммерчески доступных кислот (активация кислот с использованием, к примеру, HATU) или хлорангидридов в стандартных условиях реакции амидного сочетания (March's Advanced Organic Chemistry, 2007, 6th Edition, page 1427-1474).

Введение различных ортогональных защитных групп PG (к примеру, BOC, Cbz) для преобразования (A) в (E), а также снятие защиты с соединений формулы (E) в (A) хорошо описано в литературе. (T.W. Green, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, New York, 1999).

Схема реакции 1.1.

Соединения (A) и (E) можно синтезировать согласно методикам, описанным в литературе.



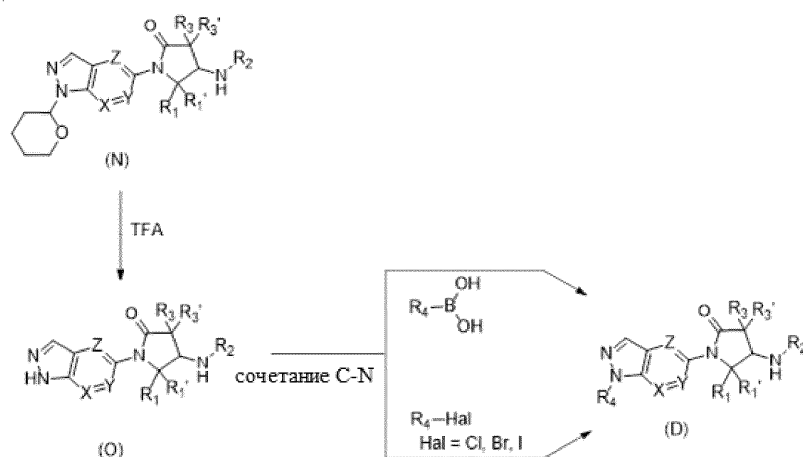
Путь 1. Синтез соединений формулы (I), исходя из соединений формулы (H), описан в литературе. (Org. Lett, 2011, 13, 6406, Org. Lett, 2009, 4512, ACS Sustainable Chem. Eng. 2015, 1873). Для R3 и R3' =Me описан синтез соответствующей кислоты (H) (Journal of Chemical and Engineering Data, 1966, 11, 617), и синтез можно проводить аналогично приведенным выше ссылкам. Удаление PG=PMB хорошо известно в данной области техники (Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 2007, 4th Edition, page 905ff). Восстановление нитрогрупп хорошо известно в данной области техники (March's Advanced Organic Chemistry, 2007, 6th Edition, page 1815f).

Путь 2. Синтез соединений формулы (J) описан в литературе (Org. Lett., 2007, 9, 4077). Введение заместителей R3 и R3' может быть достигнуто путем алкилирования. C-алкилирование пирролидинонов (Tetrahedron, 1999, 55, 13321) и отщепление солей сульфония (Tetrahedron Letters 1983, 24, 4331) хорошо

известны в данной области техники. Соединения формулы (А) и (Е) могут быть синтезированы с использованием перегруппировки Курциуса в качестве ключевого Стадия для превращения карбоновой кислоты (1) в соответствующий первичный амин (А) или (Е). Перегруппировка Курциуса хорошо известна в данной области техники (Tetrahedron Letters, 2010, 51, 385).

Путь 3. Синтез соединений формулы (N), исходя из соединений формулы (M), описан в литературе (J. Am. Chem. Soc, 2008, 130, 16146). Амидофосфатное расщепление описано в литературе (J. Am. Chem. Soc, 2008, 130, 16146). Соединения формулы (А) и (Е) могут быть синтезированы с использованием перегруппировки Курциуса в качестве ключевого Стадия для превращения карбоновой кислоты (1) в соответствующий первичный амин (А) или (Е). Перегруппировка Курциуса хорошо известна в данной области техники (Tetrahedron Letters, 2010, 51, 385).

Схема реакции 2.



Соединения формулы (D) можно синтезировать посредством региоселективного C-N сочетания соединения (O). Подходящие реакции сочетания C-N для NH-содержащих гетероциклов известны в данной области техники (Synthesis, 2011, 829; Chem. Sci., 2011, 2, 27; Beilstein J. Org Chem., 2011, 7, 59; J. Org Chem., 2004, 69, 5578). Соединение формулы (O) синтезируют снятием защиты с соединения (N) в кислотной среде.

Соединения изобретения могут быть получены описанным здесь способом или аналогичным способом.

В предпочтительном варианте осуществления, соединения изобретения являются модуляторами рецептора глюкокортикоидов. По смыслу изобретения термин "селективный модулятор рецептора глюкокортикоидов (модулятор рецептора глюкокортикоидов)" предпочтительно означает, что соответствующее соединение проявляет в анализе взаимодействия с клеточной мишенью агонистической или антагонистической активности в отношении рецептора глюкокортикоидов значение EC₅₀ или IC₅₀ на рецептор глюкокортикоидов максимум 15 мкМ (10·10⁻⁶ моль/л) или максимум 10 мкМ; более предпочтительно не более 1 мкМ; еще более предпочтительно самое большее 500 нМ (10⁻⁹ моль/л); еще более предпочтительно самое большее 300 нМ; еще более предпочтительно не более 100 нМ; наиболее предпочтительно не более 10 нМ; и, в частности, не более 1 нМ. В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение изобретения демонстрирует в анализе взаимодействия с клеточной мишенью для агонистической или антагонистической активности в отношении рецептора глюкокортикоидов значение EC₅₀ или IC₅₀ в отношении рецептора глюкокортикоидов в диапазоне от 1 мкМ до 15 мкМ, более предпочтительно от 100 нМ до 1 мкМ, наиболее предпочтительно менее 100 нМ.

Квалифицированный специалист в данной области техники знает, как тестировать соединения на модуляцию (агонистическую или антагонистическую) активности рецептора глюкокортикоидов. Ниже описаны предпочтительные анализы взаимодействия с мишенью для тестирования соединений на их агонистическую или антагонистическую активность (EC₅₀, IC₅₀) в отношении рецептора глюкокортикоидов.

Клеточные анализы глюкокортикоидных рецепторов.

Возможные селективные модуляторы глю кортикоидных рецепторов этого вмешательства могут быть протестированы на модуляцию активности глю кортикоидных рецепторов с использованием клеточных анализов. Эти анализы включают клеточную линию яичников китайского хомячка (CHO), которая содержит фрагменты рецептора глюкокортикоидов, а также слитые белки. Используемые фрагменты рецептора глюкокортикоидов способны связывать лиганд (к примеру, беклометазон) для идентификации молекул, которые конкурируют за связывание с лигандами рецептора глюкокортикоидов. Более подробно, лиганд-связывающий домен глю кортикоидного рецептора слит с ДНК-связывающим доменом (DBD) транскрипционного фактора GAL4(GAL4 DBD-GR) и стабильно интегрируется в клеточную линию CHO, содержащую репортерную конструкцию GAL4-UAS-люциферазы. Для идентификации селективных модуляторов глюкокортикоидных рецепторов линию репортерных клеток инкубируют с молекулами, используя кривую разбавления соединения с полулогарифмическими 8 точками в течение несколь-

ких часов. После лизиса клеток детектируют люминесценцию, производимую люциферазой после добавления субстрата, и можно рассчитать значения EC50 или IC50. Вовлечение молекул, которые индуцируют экспрессию гена через связывание глюкокортикоидного рецептора с DNA, приводит к экспрессии гена люциферазы под контролем слитого белка GAL4 DBD-GR и, следовательно, к дозозависимому увеличению сигнала люминесценции. Связывание молекул, которые подавляют индуцированную беклометазоном экспрессию гена люциферазы под контролем слитого белка GAL4 DBD-GR, приводит к дозозависимому снижению сигнала люминесценции.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение изобретения демонстрирует в анализе взаимодействия с клеточной мишенью на агонистическую или антагонистическую активность в отношении глюкокортикоидного рецептора значение EC50 или IC50 для глюкокортикоидного рецептора не более 1 мкМ (10^{-6} моль/л); еще более предпочтительно самое большее 500 нМ (10^{-9} моль/л); еще более предпочтительно самое большее 300 нМ; еще более предпочтительно не более 100 нМ; наиболее предпочтительно не более 50 нМ; и, в частности, не более 10 нМ или не более 1 нМ.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение изобретения демонстрирует в анализе взаимодействия с клеточной мишенью для агонистической или антагонистической активности в отношении рецептора глюкокортикоидов значение EC50 или IC50 в отношении рецептора глюкокортикоидов в диапазоне от 1 мкМ до 15 мкМ, более предпочтительно от 100 нМ до 1 мкМ, наиболее предпочтительно менее 100 нМ.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение изобретения демонстрирует в анализе взаимодействия с клеточной мишенью на агонистическую или антагонистическую активность в отношении рецептора глюкокортикоидов значение EC50 или IC50 в отношении рецептора глюкокортикоидов в диапазоне от 0,1 нМ (10^{-9} моль/л) до 1000 нМ; еще более предпочтительно от 1 нМ до 800 нМ; еще более предпочтительно от 1 нМ до 500 нМ; еще более предпочтительно от 1 нМ до 300 нМ; наиболее предпочтительно от 1 нМ до 100 нМ; и, в частности, от 1 нМ до 80 нМ.

Анализ связывания лиганда человеческого глюкокортикоидного рецептора (hGR).

Потенциальные селективные модуляторы глюкокортикоидного рецептора этого вмешательства могут быть протестированы на их аффинность связывания с глюкокортикоидным рецептором, используя анализ связывания, описанный ниже.

Предпочтительно, глюкокортикоидный рецептор, экстрагированный из цитозоля клеток IM9, используется для конкурентных анализов связывания радиолиганда для расчета процентного ингибирования связывания радиоактивно меченного лиганда 3H-дексаметазона с человеческим рецептором глюкокортикоидов. Предпочтительно фиксированная концентрация радиолиганда 3H-дексаметазона и 1 мкМ соединения настоящего изобретения (в качестве немеченных конкурентов дексаметазона) смешивают с экстрагированным рецептором глюкокортикоидов, чтобы измерить процент ингибирования связывания 3H-дексаметазона.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение изобретения демонстрирует в анализе связывания лиганда hGR ингибирование связывания 3H-дексаметазона при 1 мкМ по меньшей мере 40%, более предпочтительно по меньшей мере 60%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 85%. В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение изобретения демонстрирует в анализе связывания лиганда hGR ингибирование связывания 3H-дексаметазона при 1 мкМ, которое находится в диапазоне от 40% до 60%, более предпочтительно от более чем 60% до 85%, наиболее предпочтительно более 85%.

Предпочтительно соединения изобретения полезны в качестве селективных модуляторов рецептора глюкокортикоидов.

Следовательно, соединения изобретения предпочтительно полезны для лечения или профилактики заболеваний *in vivo*, в которые вовлечен глюкокортикоидный рецептор.

Таким образом, изобретение дополнительно относится к соединению изобретения для использования для модуляции активности рецептора глюкокортикоидов.

Следовательно, другой аспект изобретения относится к соединению изобретения для использования в лечении и/или профилактике расстройства, которое опосредуется, по меньшей мере частично, рецептором глюкокортикоидов. Еще один аспект изобретения относится к способу лечения расстройства, опосредованного, по меньшей мере частично, рецептором глюкокортикоидов, включающему введение терапевтически эффективного количества соединения изобретения нуждающемуся в этом субъекту, предпочтительно человеку.

Дополнительный аспект изобретения относится к применению соединения изобретения в качестве лекарственного средства.

Другой аспект изобретения относится к фармацевтической лекарственной форме, содержащей соединение изобретения. Предпочтительно фармацевтическая лекарственная форма включает соединение изобретения и один или несколько фармацевтических наполнителей, таких как физиологически приемлемые носители, добавки и/или вспомогательные вещества; и необязательно один или несколько дополнительных фармакологически активных ингредиентов. Примерами подходящих физиологически приемлемых носителей, добавок и/или вспомогательных веществ являются наполнители, растворители, разба-

вители, красители и/или связующие. Эти вещества известны квалифицированным специалистам в данной области техники (см. Н. Р. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Editio Cantor Aulendorf).

Фармацевтическая лекарственная форма изобретения предпочтительно предназначена для системного, локального или местного введения, предпочтительно для перорального введения. Следовательно, фармацевтическая лекарственная форма может быть в форме жидкости, полутвердого или твердого вещества, к примеру в виде растворов для инъекций, капель, соков, сиропов, спреев, суспензий, таблеток, пластырей, пленок, капсул, пластырей, суппозиторий, мазей, кремов, лосьонов, гелей, эмульсий, аэрозолей или в форме множества частиц, к примеру в форме гранул, при необходимости спрессованных в таблетки, декантированных в капсулы или суспензированных в жидкости, а также могут вводиться как таковые.

Фармацевтическую дозированную форму изобретения предпочтительно получают с помощью обычных средств, устройств, способов и процессов, известных в данной области техники. Количество соединения изобретения, которое вводится пациенту, может варьироваться и составляет, к примеру, в зависимости от веса или возраста пациента, а также от типа введения, показаний и тяжести заболевания. Предпочтительно вводят от 0,001 до 100 мг/кг, более предпочтительно от 0,05 до 75 мг/кг, наиболее предпочтительно от 0,05 до 50 мг соединения изобретения на кг веса тела пациента.

Считается, что рецептор глюкокортикоидов может изменять различные заболевания или расстройства у млекопитающих, таких как человек. К ним, в частности, относятся воспалительные заболевания.

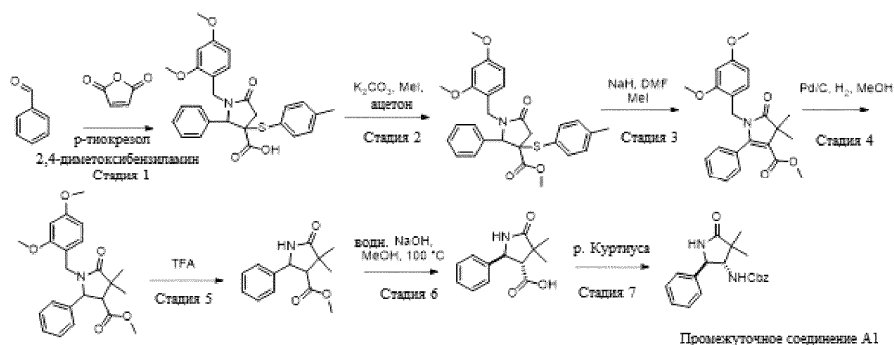
Другой аспект изобретения относится к соединению изобретения для применения при лечении и/или профилактике боли и/или воспаления; более предпочтительно воспалительной боли.

Другой аспект изобретения относится к способу лечения боли и/или воспаления; более предпочтительно воспалительной боли.

Следующие ниже примеры дополнительно иллюстрируют изобретение, но не должны рассматриваться как ограничивающие его объем.

В описании экспериментов используются следующие сокращения: AcOH = уксусная кислота; Cbz = карбоксибензил; DCM = дихлорметан; DEA = диэтиламин; DIPEA = N,N-диизопропилэтиламин; DMAP = 4-(диметиламино)пиридин; DMF = N,N-диметилформамид; DMSO = диметилсульфоксид; DPPA = дифенилфосфорилизид; EtOAc = этилацетат; EtOH = этанол; HATU = 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло [4,5-b]пиридиний-3-оксид гексафторфосфат; ; ч = час; MeOH = метанол; min = минута; sat. = насыщенный; RT = комнатная температура; Rt = время удерживания; tert = третичный; TEA = триэтиламин; TFA = трифторуксусная кислота; THF = тетрагидрофуран.

Синтез транс-бензил-4,4-диметил-(5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)карбамата (промежуточное соединение A1).



Стадия 1. Раствор бензальдегида (95,18 г, 0,898 моль), 4-метилбензолтиола (111,37 г, 0,898 моль), малеинового ангидрида (88,04 г, 0,898 моль) и 2,4-диметоксибензиламина (150,00 г, 0,898 моль) в толуоле (600 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч, а затем нагревали до 120°C в течение 16 ч. После завершения реакции (контроль с помощью TLC, подвижная фаза 5% MeOH-DCM, Rf 0,4) реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который растирали с МТВЕ с получением 1-(2,4-диметоксибензил)-5-оксо-2-фенил-3-р-толилсульфанилпирролидин-3-карбоновой кислоты (150,0 г, 35%) в виде не совсем белого твердого вещества.

Стадия 2. К суспензии 1-(2,4-диметоксибензил)-5-оксо-2-фенил-3-р-толилсульфанилпирролидин-3-карбоновой кислоты (500,0 г, 1,05 моль) в ацетоне (5 л) добавляли K₂CO₃ (579,0 г, 4,19 моль), а затем метилиодид (261,0 мл, 4,19 моль). Полученную суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc (1,5 л) и промывали водой. Органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением сложного метилового эфира 1-(2,4-диметоксибензил)-5-оксо-2-фенил-3-р-толилсульфанилпирролидин-3-карбоновой кислоты (480,0 г, 94%) в виде не совсем белого твердого вещества.

Стадия 3. К раствору сложного метилового эфира 1-(2,4-диметоксибензил)-5-оксо-2-фенил-3-р-толилсульфанилпирролидин-3-карбоновой кислоты (50,0 г, 0,101 моль) в DMF (0,5 л) добавляли гидрид натрия (50% в минеральном масле, 24,4 г, 0,509 моль) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Через 30 мин медленно добавляли метилиодид (31,7 мл, 0,509 моль). Полученную реакционную смесь затем перемешивали в течение 30 мин при 0°C. После завершения реакции (контроль с помощью TLC, подвижная фаза 30%-этилацетат-гексан, R_f 0,3) реакцию гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали EtOAc (2,0 л). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое очищали колоночной хроматографией (силикагель, 100-200 меш, 10-20% EtOAc/гексан) с получением сложного метилового эфира 1-(2,4-диметоксибензил)-4,4-диметил-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты (28,0 г, 70%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

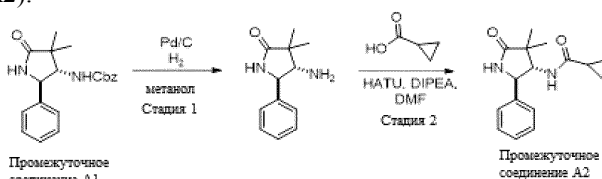
Стадия 4. К раствору сложного метилового эфира 1-(2,4-диметоксибензил)-4,4-диметил-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты (26,0 г, 0,117 моль) в метаноле (300 мл) добавляли 10% палладия на угле (50% влажность, 13,4 г, 0,063 моль) и полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды под давлением водорода (баллонное давление). После завершения реакции (контроль с помощью TLC, подвижная фаза 30% -этилацетат-гексан, R_f 0,30) реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое растирали в диэтиловом эфире, получая сложный метиловый эфир 1-(2,4-диметоксибензил)-4,4-диметил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-карбоновой кислоты (25,0 г, 96%).

Стадия 5. Перемешиваемая суспензия сложного метилового эфира 1-(2,4-диметоксибензил)-4,4-диметил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-карбоновой кислоты (25,0 г, 0,063 моль) в TFA (250 мл) нагревали до 90°C в течение 16 ч. После завершения реакции (контроль с помощью TLC, 50% этиловый эфир-гексан, R_f 0,3) реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали при пониженном давлении. Останки были подкреплены насыщ. раствором NaHCO₃ с последующим добавлением EtOAc (1 л) и перемешиванием полученной смеси в течение 30 мин. Полученное твердое вещество отфильтровывали и сушили в высоком вакууме с получением сложного метилового эфира 4,4-диметил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-карбоновой кислоты (18,0 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии.

Стадия 6. К суспензии сложного метилового эфира 4,4-диметил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-карбоновой кислоты (43,0 г, 0,174 ммоль) в MeOH (400 мл) добавляли 2 М NaOH (174 мл.) при 0°C. Полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение 4 часов. После израсходования исходного материала (контроль с помощью TLC, подвижная фаза 5% MeOH/DCM, R_f 0,2) реакционную смесь концентрировали, а остаток разбавляли водой и промывали этилацетатом (2×75 мл). Затем водный слой подкисляли до pH 3 с помощью 6N HCl и экстрагировали 10% MeOH/DCM (2×75 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением транс-4,4-диметил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-карбоновой кислоты (22,0 г, 55,0%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

Стадия 7. К перемешиваемому раствору транс-4,4-диметил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-карбоновой кислоты (22,0 г, 0,095 моль) в бензол-THF (4:1, 125 мл) добавляли DPPA (25,0 мл, 0,114 моль), затем TEA (13,35 мл, 0,095 моль) при температуре окружающей среды, и смесь перемешивали в течение 2 ч. Затем добавляли бензиловый спирт (14,8 мл, 0,142 моль) и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 4 часов. После завершения реакции (контроль с помощью TLC) реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали 10%-ным раствором лимонной кислоты (100 мл), затем насыщенным раствором NaHCO₃ (2×100 мл), а затем сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с диэтиловым эфиром (2×80 мл). Полученное твердое вещество отфильтровывали и сушили в высоком вакууме с получением промежуточного соединения A1 (25,0 г, 78%) в виде грязно белого твердого вещества.

Синтез N-((транс)-4,4-диметил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил) циклопропанкарбоксамида (промежуточное соединение A2).

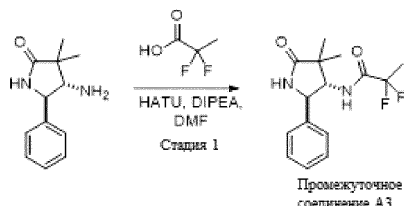


Стадия 1. К перемешиваемому раствору промежуточного соединения A1 (5,0 г, 14,775 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле:THF (80 мл, 2:1), добавляли Pd/C (10,0 г, 10%, влажный) и реакционную смесь перемешивали в баллоне с водородом в течение 2 ч при температуре окружающей среды. После завершения (контроль с помощью TLC, система TLC, 5% метанол в DCM, R_f 0,2) реакционную смесь фильтровали через слой

целита, который затем промывали 2-3 раза THF. Фильтрат концентрировали с получением (транс)-4-амино-3,3-диметил-5-фенилпирролидин-2-она в виде коричневой смолы (3,0 г, 99%).

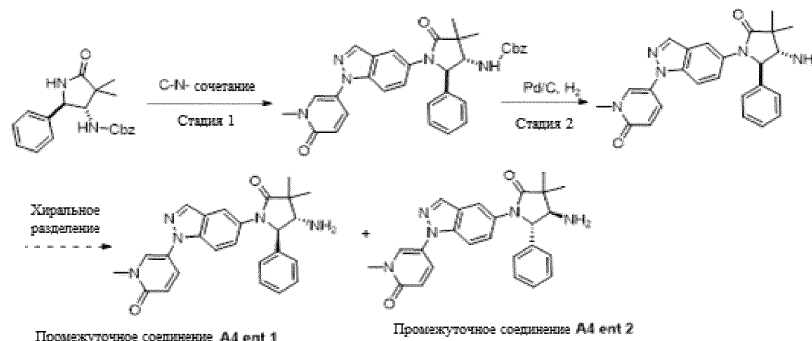
Стадия 2. К перемешиваемому раствору циклопропанкарбоновой кислоты (0,253 г, 2,941 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (10 мл), HATU (1,86 г, 4,90 ммоль, 2,0 экв.), DIPEA (2,0 мл, 12,25 ммоль, 5,0 экв.) и (транс)-4-амино-3,3-диметил-5-фенилпирролидин-2-он (0,50 г, 2,45 ммоль, 1,0 экв.) добавляли при 0°C и реакцию смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. После завершения реакции (контроль с помощью TLC, система TLC, 5% метанол в DCM, Rf-0,3) реакцию смесь разбавляли EtOAc (50 мл), промывали ледяной водой (3×25 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш; от 0 до 2% MeOH-DCM) с получением промежуточного соединения A2 (0,46 г, 70%).

Синтез N-((транс)-4,4-диметил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)-2,2-дифторпропанамида (промежуточное соединение A3).



Стадия 1. К перемешиваемому раствору 2,2-дифторпропановой кислоты (0,647 г, 5,88 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (15 мл), HATU (3,72 г, 9,80 ммоль, 2,0 экв.), DIPEA (4,0 мл, 24,50 ммоль, 5,0 экв.) и (транс)-4-амино-3,3-диметил-5-фенилпирролидин-2-он (1,0 г, 4,90 ммоль, 1,0 экв.) добавляли при 0°C и реакцию смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. После завершения реакции (контроль с помощью TLC, система TLC, 5% метанол в DCM, Rf-0,3) реакцию смесь разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали ледяной водой (3×25 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (силикагель 230-400 меш; от 0 до 2% MeOH-DCM) с получением промежуточного соединения A3 (0,93 г, 64%).

Синтез 5-(5-((4S,5R)-4-амино-3,3-диметил-2-оксо-5-фенилпирролидин-1-ил)-1H-индазол-1-ил)-1-метилпиридин-2(1H)-он (промежуточное соединение A4-ent1) и 5-(5-((4R,5S)-4-амино-3,3-диметил-2-оксо-5-фенилпирролидин-1-ил)-1H-индазол-1-ил)-1-метилпиридин-2(1H)-он (промежуточное соединение A4-ent2).



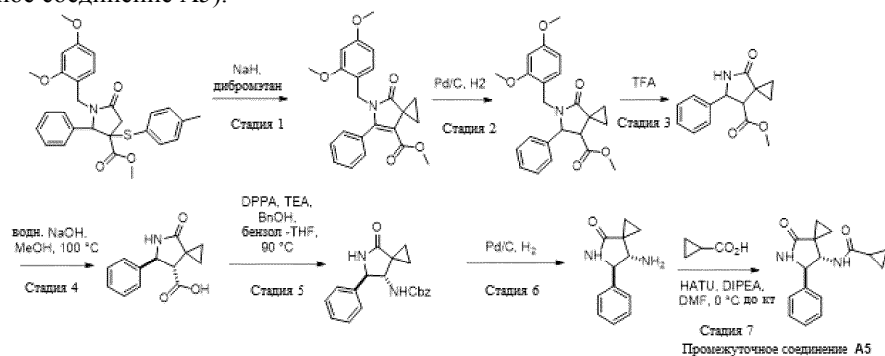
Стадия 1. К перемешиваемому раствору транс-бензил-4,4-диметил-(5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)карбамата (2,0 г, 5,91 ммоль) в 1,4-диоксане (80 мл) в герметичную пробирку добавляли 5-(5-йодиндазол-1-ил)-1-метил-1H-пиридин-2-он (2,28 г, 6,5 ммоль), а затем фосфат калия (2,51 г, 11,83 ммоль). Смесь дегазировали в атмосфере аргона в течение 30 мин. Добавляли транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (0,37 мл, 2,36 ммоль) и CuI (225 мг, 1,18 ммоль), и смесь нагревали до 90° C в течение 16 ч. После завершения реакции (под контролем ЖХМС) реакцию смесь фильтровали через слой целита, и слой целита промывали 1,4-диоксаном (100 мл). Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Реакцию проводили параллельно четырьмя партиями (2,0 г каждая), и остатки всех партий очищали вместе с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 100-200 меш, 1-2% MeOH/DCM), чтобы получить бензил((транс)-4,4-диметил-1-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)-карбамата (12,8 г, 48%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

Стадия 2. Перемешиваемая суспензия бензил((транс)-4,4-диметил-1-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)карбамата (3,0 г, 5,35 ммоль) в TFA (30 мл) нагревали до 90°C в течение 3 часов. После завершения реакции (контроль с помощью ЖХМС, 5% MeOH в DCM) реакцию смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали при пониженном давлении. Затем остатки подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2×50 мл). Полученный остаток подщелачивали насыщенным раствором NaHCO₃ и смесь экстрагировали 5% MeOH/DCM (2×150 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого соединения. Эту реакцию про-

дили параллельно в четырех партиях (по 3,0 г каждая), и объединенное неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией (100-200 силикагель, 1,5-2% MeOH/DCM в качестве элюента) с получением 5-(5-((транс)-4-амино-3,3-диметил-2-оксо-5-фенилпирролидин-1-ил)-1H-индазол-1-ил)-1-метилпиридин-2(1H)-она (7,0 г, 76 %) в виде серого твердого вещества.

Хиральное разделение (Chiralpak IC (21,0×250 мм), 5 мкм, подвижная фаза DCM: EtOH 50:50, скорость потока 18,0 мл/мин) рацемического соединения (7,0 г) в нормальной фазе (промежуточное соединение A4-ent1, время удерживания 5,56 минут) и (промежуточное соединение A4-ent2, время удерживания 6,41 минуты).

Синтез N-[рац-((6R,7S)-4-оксо-6-фенил-5-азаспиро[2.4]гептан-7-ил)]циклопропанкарбоксамид (промежуточное соединение A5).



Стадия 1. К перемешиваемому раствору сложного метилового эфира (2,4-диметоксибензил)-5-оксо-2-фенил-3-р-толилсульфанилпирролидин-3-карбоновой кислоты (56,0 г, 152,42 ммоль) в DMF (560 мл) медленно добавляли NaH (18,3 г, 60% дисперсия в минеральном масле, 457,24 ммоль), а затем 1,2-дибромэтан (17,13 мл, 198,14 ммоль) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 часов. После завершения реакции (контроль с помощью TLC, подвижная фаза 20% - этилацетат-гексан, Rf 0,4) реакционную смесь выливали в холодный насыщенный раствор NH₄Cl. Затем смесь экстрагировали EtOAc (2×1 л). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое очищали колоночной хроматографией (силикагель 100-200 меш, 10% этилацетат-гексан в качестве элюента) с получением метил 5-(2,4-диметоксибензил)-4-оксо-6-фенил-5-азаспиро[2,4]гепт-6-ен-7-карбоксилата (34,0 г, 57%) в виде грязно белого твердого вещества.

Стадия 2: К перемешиваемому раствору метил 5-(2,4-диметоксибензил)-4-оксо-6-фенил-5-азаспиро[2,4]гепт-6-ен-7-карбоксилата (7,5 г, 19,08 ммоль) в MeOH (125 мл) добавляли 10% Pd/C (3,0 г, 50% влажность) и каталитическое количество AcOH. Реакционную смесь перемешивали под давлением водорода (используя баллон) до тех пор, пока не было достигнуто потребление исходного материала (отслеживаемое с помощью ЖХМС). Реакцию проводили параллельно в двух партиях, которые объединяли для обработки. Объединенную реакционную смесь фильтровали через слой целита, который промывали MeOH (75 мл). Затем фильтрат концентрировали с получением неочищенного сложного метилового эфира 5-(2,4-диметоксибензил)-4-оксо-6-фенил-5-азаспиро[2,4]гептан-7-карбоновой кислоты (12,0 г), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3. Перемешиваемая суспензия сложного метилового эфира 5-(2,4-диметоксибензил)-4-оксо-6-фенил-5-азаспиро[2,4]гептан-7-карбоновой кислоты (16,0 г, 40,5 ммоль) в TFA (80 мл) нагревали до 50°C в течение 14 часов. После завершения реакции (под контролем ЖХМС) реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали при пониженном давлении. Остатки подвергали азеотропной перегонке с толуолом, затем подщелачивали раствором NaHCO₃ с последующей экстракцией этилацетатом (2×125 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сложного метилового эфира 4-оксо-6-фенил-5-азаспиро[2,4]гептан-7-карбоновой кислоты (9,0 г сырого) в виде твердого вещества коричневого цвета.

Стадия 4. К суспензии сложного метилового эфира 4-оксо-6-фенил-5-азаспиро[2,4]гептан-7-карбоновой кислоты (9,0 г сырого) в MeOH (90 мл) добавляли 2 M NaOH (60 мл., 3,0 экв.) при 10°C. Полученную суспензию затем перемешивали при 100°C в течение 4 часов. После завершения реакции (контроль с помощью TLC, подвижная фаза 50% EtOAc-гексан, Rf 0,1) реакционную смесь концентрировали. Остаток разбавляли водой и промывали EtOAc. Щелочной водный слой подкисляли до pH 2-3 с помощью 6 N HCl и затем экстрагировали 10% MeOH/DCM (3 × 60 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением транс-4-оксо-6-фенил-5-азаспиро[2,4]гептан-7-карбоновой кислоты (40 г, 32% через 3 стадию) в виде коричневого твердого вещества.

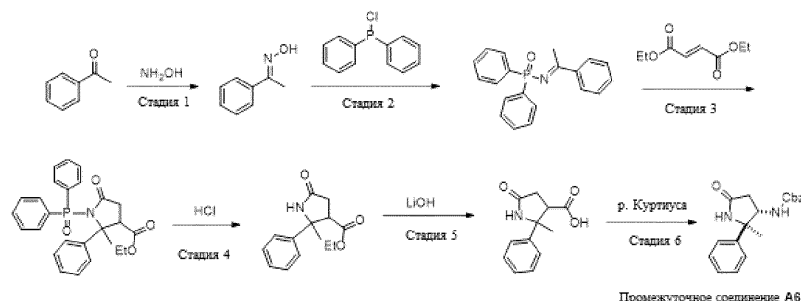
Стадия 5. К перемешиваемому раствору транс-4-оксо-6-фенил-5-азаспиро[2,4]гептан-7-карбоновой

кислоты (5,0 г, 21,6 ммоль) в бензоле-THF (4:1, 80 мл) и DPPA (5,6 мл, 25,9 ммоль) добавляли TEA (3 мл, 21,6 ммоль) при температуре окружающей среды. Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч с последующим добавлением бензилового спирта (3,4 мл, 32,4 ммоль) и нагреванием до 90°C в течение 4 часов. После завершения реакции (контроль с помощью TLC, подвижная фаза 5% MeOH в DCM, R_f 0,4) реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали 10%-ным раствором лимонной кислоты, затем насыщ. NaHCO_3 , сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растирали с 10% DCM-гексаном, а затем с МТВЕ (25 мл). Полученное твердое вещество отфильтровывали и сушили с получением 6,5 г сырого соединения, которое очищали препаративной ЖХМС с получением сложного бензилового эфира N-(транс-4-оксо-6-фенил-5-аза-спиро[2,4]гепт-7-ил)карбаминовой кислоты (1,16 г, 16%) в виде грязно белого твердого вещества.

Стадия 6: К перемешиваемому раствору сложного бензилового эфира N-(транс-4-оксо-6-фенил-5-аза-спиро[2,4]гепт-7-ил)карбаминовой кислоты (3,2 г, 9,52 ммоль) в MeOH (300 мл) добавляли 10% Pd/C (1,7 г, влажность 50%) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в атмосфере водорода с использованием баллона. После завершения реакции (контроль с помощью TLC, подвижная фаза 10% MeOH/DCM, R_f 0,2) реакционную смесь фильтровали через слой целита, который затем промывали MeOH (50 мл×2). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растирали с диэтиловым эфиром (5 мл), получая неочищенный транс-7-амино-6-фенил-5-азаспиро[2,4]гептан-4-он (1,6 г), который использовали без дополнительной очистки в следующей стадии.

Стадия 7. К перемешиваемой суспензии транс-7-амино-6-фенил-5-азаспиро[2,4]гептан-4-она (1,1 г, 5,44 ммоль) в DCM (25 мл) добавляли TEA (1,3 мл, 1,7 экв.) с последующим добавлением циклопропанкарбонилхлорида (0,65 мл, 1,3 экв.) при 0°C. Полученную реакционную смесь затем перемешивали в течение 1 ч при той же температуре. После завершения реакции (контроль с помощью TLC, подвижная фаза 5% MeOH/DCM) реакционную смесь концентрировали и разбавляли водой. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при температуре окружающей среды, вызывая осаждение белого твердого вещества. Твердое вещество отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром (10 мл × 2) и сушили с получением неочищенного N-(транс-4-оксо-6-фенил-5-азаспиро[2,4]гептан-7-ил)циклопропанкарбоксамид (1,2 г). Реакцию проводили параллельно двумя партиями. Полученное твердое вещество из обеих партий смешивали и очищали препаративной ЖХМС с обращенной фазой с получением промежуточного соединения A5 (436,9 мг, 13%) в виде грязно белого твердого вещества.

Синтез бензил(транс-2-метил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)карбамата (промежуточное соединение A6).



Стадия 1. К перемешиваемому раствору ацетофенона (5 г, 41,614 ммоль, 1,0 экв.) в EtOAc (50 мл) и гидрхлориде гидроксиламина (8,68 г, 124,844 ммоль, 3,0 экв.) добавляли ацетат натрия (17,07 г, 208,07 ммоль, 5 экв.) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 12 ч. После завершения (контроль с помощью TLC) реакционную смесь упаривали для удаления EtOAc и разбавляли EtOAc (2×300 мл) и водой (300 мл). Экстрагированный органический слой промывали рассолом (300 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 230-400 меш, система ТСХ: EtOAc/гексан (2:8); R_f = 0,3) с получением (E)-1-фенилэтан-1-он оксима (4,73 г, 84%).

Стадия 2. К перемешиваемому раствору (E)-1-фенилэтан-1-он оксима (5 г, 36,993 ммоль, 1 экв.) в DCM (50 мл), TEA (5,7 мл, 40,692 ммоль, 1,2 экв.), а затем хлордифенилфосфан (7,3 мл, 40,692 ммоль, 1,1 экв.) добавляли при -40°C. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции (контроль с помощью TLC, 50% EtOAc в гексане, R_f =0,3) реакционную смесь гасили льдом и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой (200 мл), рассолом (200 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением сырого продукта, который очищали колоночной хроматографией с использованием силикагеля 230-400 и 30-50% EtOAc в гексане с получением (E)-P, P-дифенил-N-(1-фенилэтилиден)фосфинового амида (10,1 г, 86%) в виде коричневой смолы.

Стадия 3. К перемешиваемому раствору (E)-P, P-дифенил-N-(1-фенилэтилиден)фосфинового амида (5 г, 15,657 ммоль, 1 экв.) в THF (75 мл) 1,4-диэтил (2E)-бут-2-ендиоат (6,75 г, 39,143 ммоль, 2,5 экв.),

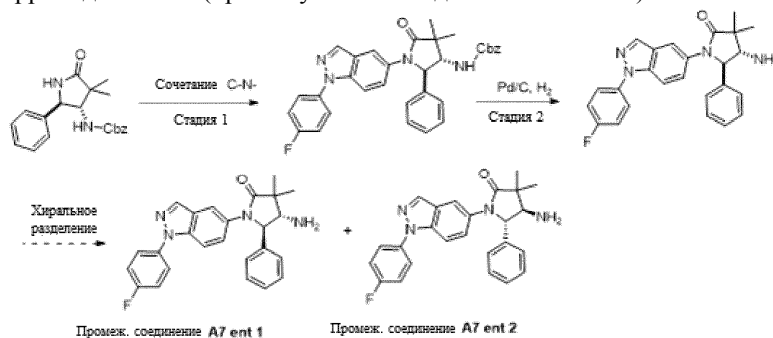
Cu(OAc) (285 мг, 1,5657 ммоль, 0,1 экв.), PPh₃ (410 мг, 1,5657 ммоль, 0,1 экв.) добавляли при комнатной температуре и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Затем добавляли пинаколборан (5,62 г, 43,839 ммоль, 2,8 экв.) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов. После завершения реакции (контроль с помощью TLC, 50% EtOAc в гексане, R_f = 0,4) реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой (100 мл) и рассолом (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, чтобы получить неочищенный продукт, который очищали колоночной хроматографией с использованием силикагеля 230-400 и 20-40% EtOAc в гексане с получением чистого желаемого этил-1-(дифенилфосфорил)-2-метил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-карбоксилата (4 г, 57%).

Стадия 4. К раствору этил-1-(дифенилфосфорил)-2-метил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-карбоксилата (5 г, 11,174 ммоль, 1 экв.) в EtOAc (50 мл) концентрированную HCl (6 мл) добавляли при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. После завершения реакции (контроль с помощью TLC, 50% EtOAc в гексане, R_f = 0,6) реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия, экстрагировали EtOAc, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, получая этил 2-метил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-карбоксилат (1,1 г, 40%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

Стадия 5. К раствору этил 2-метил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-карбоксилата (4 г, 16,1753 ммоль, 1 экв.) в THF:H₂O (3:1) (80 мл), LiOH·H₂O (1,36 г, 32,351 ммоль, 2 экв.) добавляли при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции (контроль с помощью TLC, 5% MeOH в DCM, R_f = 0,1) органический растворитель выпаривали при пониженном давлении, растворяли в воде, промывали эфиром и подкисляли HCl. Образовывался твердый осадок, фильтровался, промывался водой и гексаном, сушился на роторном испарителе, давая 2-метил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-карбоновую кислоту (3 г, 85%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 6. К перемешиваемому раствору 2-метил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-карбоновой кислоты (3 г, 13,684 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (60 мл) добавляли TEA (2 мл, 14,368 ммоль, 1,05 экв.) и DPPA (4,5 г, 16,4203 ммоль, 1,2 экв.), и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 30 мин. Затем к реакционной смеси добавляли бензиловый спирт (2,8 г, 27,3672 ммоль, 2,0 экв.) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. После завершения (контроль с помощью TLC, система ТСХ 5% MeOH в DCM, R_f 0,3) реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и разбавляли EtOAc (100 мл), промывали водой (2×100 мл), сушили над анг. Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель 230-400 меш; 0-3% MeOH в DCM) с получением бензил(транс-2-метил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)карбамата (1,8 г, 41%).

Синтез (4S,5R)-4-амино-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-3,3-диметил-5-фенилпирролидин-2-она (промежуточное соединение A7-ent1) и (4R,5S)-4-амино-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-3,3-диметил-5-фенилпирролидин-2-она (промежуточное соединение A7-ent2).

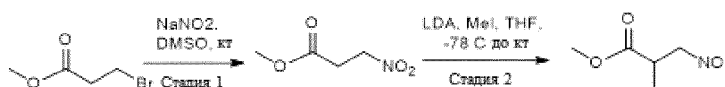


Стадия 1. К перемешиваемому раствору бензил(транс-4,4-диметил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)карбамата (2,0 г, 5,91 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) в герметичную пробирку добавляли 1-(4-Фторфенил)-5-йод-1H-индазол (2,4 г, 7,10 ммоль), затем фосфат калия (2,51 г, 11,83 ммоль), и смесь дегазировали с использованием аргона в течение 30 мин. Затем добавляли транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (0,4 мл, 2,37 ммоль) и йодид меди (I) (225 мг, 1,18 ммоль), и смесь нагревали до 100-110°C в течение 16 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ЖХМС, 5% MeOH в DCM) реакционную смесь фильтровали через слой целита и слой целита промывали 1,4-диоксаном (100 мл), затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Реакцию проводили параллельно 10 порциями (по 2 г каждая). Объединенный неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (силикагель, 100-200 меш, 2-2,5% MeOH/DCM) с получением бензил (транс-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4,4-диметил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)карбамата (14,5 г, 45%) в виде бледно-желтого твердого вещества. Стадия 2: К перемешиваемому раствору бензил (транс-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4,4-диметил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)карбамата (4,0 г, 7,68 ммоль) в THF/MeOH (500 мл, 1:1) добавляли 10% Pd/C (влажность 50%, 2,0 г) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды под дав-

лением баллона H_2 до завершения реакции (контроль с помощью TLC, 5% MeOH в DCM). Затем реакционную смесь фильтровали через целит и слой целита промывали THF. Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Реакцию проводили параллельно четырьмя партиями (по 4 г каждая), и объединенный неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (силикагель, 100-200 меш, 1,5-2% MeOH/DCM в качестве элюента) с получением транс-4-амино-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-3,3-диметил-5-фенилпирролидин-2-она (7,1 г, 56%) в виде грязно белого твердого вещества.

Хиральное разделение (Chiralpak IC (21,0×250 мм), 5 мкм, подвижная фаза н-гексан/EtOAc/EtOAc/изопропиламин 70/15/15/0,1, скорость потока 21,0 мл/мин) рацемического соединения (7,1 г) в нормальной фазе получали (промежуточное соединение A7-ent1, время удерживания 6,10 мин) и (промежуточное соединение A7-ent2, время удерживания 7,30 мин).

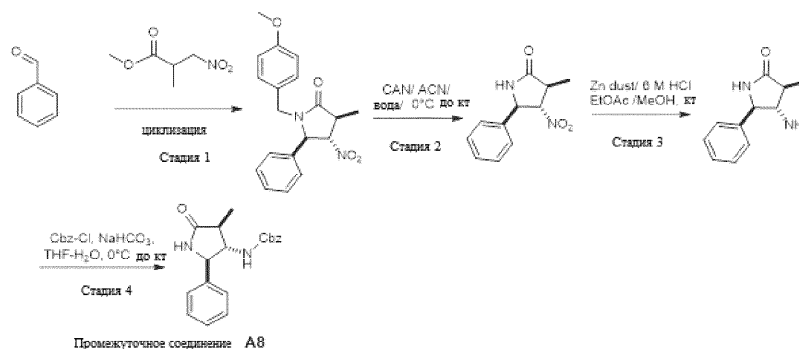
Синтез метил-2-метил-3-нитропропаноата.



Стадия 1. Получение сложного метилового эфира 3-нитропропионовой кислоты: к перемешиваемому раствору сложного метилового эфира 3-бромпропионовой кислоты (200 г, 1,19 моль) в DMSO (3 л) добавляли $NaNO_2$ (120,6 г, 1,74 моль) порциями при $0^\circ C$. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. После завершения реакции смесь разбавляли холодным рассолом (1,5 л) и экстрагировали МТВЕ (3×1500 мл). Объединенные органические слои промывали холодной водой (500 мл×2), затем рассолом (500 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении (температура бани $30^\circ C$) с получением сырого сложного метилового эфира 3-нитропропионовой кислоты. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (используя силикагель 100-200 меш, 10% EA-гексан в качестве элюента). Получили масло, которое дополнительно перегоняли при пониженном давлении ($120^\circ C$, 0,1-0,5 мм рт.ст.) с получением сложного метилового эфира 3-нитропропионовой кислоты (45 г, 28%) в виде светло-желтого масла.

Стадия 2. Метил-2-метил-3-нитропропаноат: к перемешиваемому раствору сложного метилового эфира 3-нитропропионовой кислоты (25 г, 187,97 ммоль) в THF (400 мл) добавляли LDA (2M в EPA, 188 мл, 376 ммоль, 2,0 экв.) при $-78^\circ C$ и перемешивали в течение 30 мин при той же температуре. MeI (23,4 мл, 375,93 ммоль, 2,0 экв.) добавляли при $-78^\circ C$. Реакционную смесь постепенно нагревали до $25^\circ C$ и перемешивание продолжали в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водным NH_4Cl при $0^\circ C$. Слои разделяли, и водную часть экстрагировали этилацетатом (600 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (300 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (используя силикагель 100-200, 5-10% этилацетат-гексан в качестве элюента) с получением метил-2-метил-3-нитропропаноата (10 г, 36%).

Синтез промежуточного соединения A8 (бензил(рац-(2R,3S,4S)-4-метил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)карбамат).



Стадия 1. Синтез рац-(3S, 4S, 5R)-1-(4-метоксибензил)-3-метил-4-нитро-5-фенилпирролидин-2-она: к перемешиваемому раствору бензальдегида (10,82 г, 102,04 ммоль) в толуоле (100 мл) добавляли 4-метоксибензиламин (13,99 г, 102,04 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. К этой реакционной смеси добавляли метил 2-метил-3-нитропропаноат (10 г, 68,03 ммоль), затем бензойную кислоту (12,46 г, 102,04 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 16 ч при $70^\circ C$. После завершения реакции (под контролем ЖХМС) реакционную смесь разбавляли этилацетатом (400 мл) и промывали водой (100 мл × 2), а затем насыщ. $NaHCO_3$ (100 мл × 2). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием силикагеля 100-200 меш; 25-30% этилацетата в гексане в качестве элюента) с получением рац-(3S, 4S, 5R)-1-(4-метоксибензил)-3-метил-4-нитро-5-фенилпирролидин-2-она (10 г, 43%) в виде коричневатого твердого вещества.

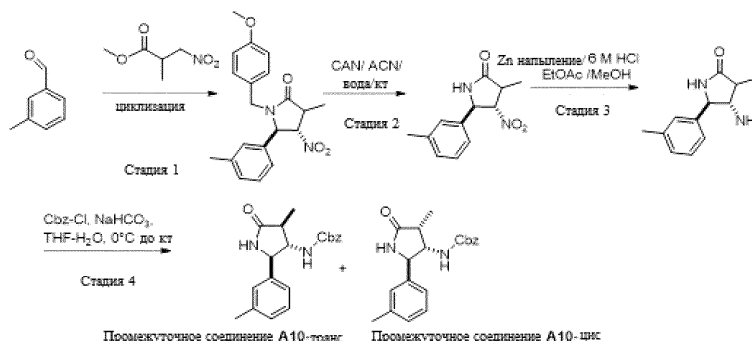
Стадия 2. Синтез рац-(3S, 4S, 5R)-3-метил-4-нитро-5-фенилпирролидин-2-она. К перемешиваемому раствору рац-(3S, 4S, 5R)-1-(4-метоксибензил)-3-метил-4-нитро-5-фенилпирролидин-2-она (10

г, 29,41 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) добавляли раствор CAN (48,37 г, 88,24 ммоль) в воде (100 мл) по каплям при 0°C. Реакционную смесь медленно нагревали до 15°C и перемешивание продолжали в течение 3-4 ч. После завершения (контроль с помощью TLC, 50% этилацетат/гексан, R_f 0,2) реакционную смесь разбавляли этилацетатом (500 мл) и промывали водой (100 мл × 2), а затем рассолом (250 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (с использованием силикагеля 100-200 меш; 40-50% этилацетата в гексане в качестве элюента) с получением рац-(3S,4S,5R)-3-метил-4-нитро-5-фенилпирролидин-2-она (4,00 г, 62%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 3. Синтез рац-(3S,4S,5R)-4-амино-3-метил-5-фенилпирролидин-2-она: К перемешиваемому раствору рац-(3S,4S,5R)-3-метил-4-нитро-5-фенилпирролидин-2-она (4,5 г, 20,45 ммоль) в EtOAc-MeOH (2:1, 450 мл) добавляли 6 М водн. HCl (102,2 мл) при 0°C. К этой реакционной смеси добавляли напыление Zn (80,25 г, 1,227 моль) частями при той же температуре. Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ЖХМС) реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO₃ при 0°C, перемешивали в течение 1 ч, фильтровали через целит и промывали EtOAc-MeOH (500 мл, 2:1). Фильтрат концентрировали с получением рац-(3S, 4S, 5R)-4-амино-3-метил-5-фенилпирролидин-2-она (3,9 г сырого, что считается выходом 100%), который использовали без дополнительной очистки.

Стадия 4. К перемешиваемой суспензии рац-(3S,4S,5R)-4-амино-3-метил-5-фенилпирролидин-2-она (3,9 г сырого, 20,45 ммоль) в THF:воде (1:1, 225 мл) добавляли бикарбонат натрия (9,95 г, 118,42 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин. Бензилхлорформиат (11,8 мл, 35,53 ммоль, 50% в толуоле) добавляли к реакционной смеси при 0°C и перемешивание продолжали в течение 16 ч при комнатной температуре. После завершения (под контролем ЖХМС) реакционную смесь разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×500 мл). Объединенные органические слои промывали водой (200 мл × 2), затем рассолом (200 мл) и сушили над Na₂SO₄. После удаления растворителя неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (с использованием силикагеля 100-200 меш; 2-2,5% MeOH в DCM в качестве элюента) с получением промежуточного соединения А8 бензил (рац-(2R,3S,4S)-4-метил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)карбамат (3,5 г, 53% в две стадии).

Синтез промежуточного соединения А10-транс(бензил(рац(2R,3S,4S)-4-метил-5-оксо-2-(*m*-толил)пирролидин-3-ил) карбамат) и промежуточного соединения А10-цис (бензил(рац(2S,3S, 4S)-4-метил-5-оксо-2-(*m*-толил)пирролидин-3-ил)карбамат).



Стадия 1. Синтез рац-(4S,5R)-1-(4-метоксибензил)-3-метил-4-нитро-5-(*m*-толил)пирролидин-2-она: К перемешиваемому раствору 3-метил-бензальдегида (11,02 г, 91,75 ммоль) в толуоле (90 мл) добавляли 4-метоксибензиламин (12,58 г, 91,75 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 2 ч. К этой реакционной смеси добавляли метил 2-метил-3-нитропропаноат (9,00 г, 61,27 ммоль), затем бензойную кислоту (11,2 г, 91,75 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч при 70°C. После завершения реакции (под контролем ЖХМС) реакционную смесь разбавляли этилацетатом (500 мл) и промывали водой (200 мл × 2), а затем насыщенным NaHCO₃ (150 мл × 2). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением рац-(4S,5R)-1-(4-метоксибензил)-3-метил-4-нитро-5-(*m*-толил)пирролидин-2-она (7,1 г, 32,7%) в виде коричневой смолы.

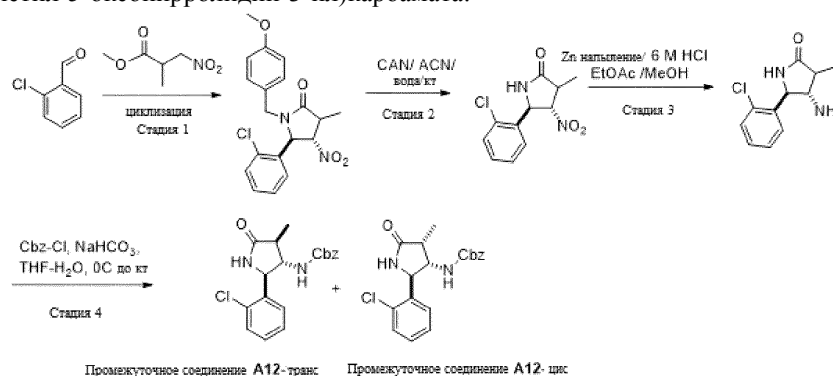
Стадия 2. Синтез рац-(4S,5R)-3-метил-4-нитро-5-(*m*-толил)пирролидин-2-она: к перемешиваемому раствору рац-(4S,5R)-1-(4-метоксибензил)-3-метил-4-нитро-5-(*m*-толил)пирролидин-2-она (4 г, 11,28 ммоль) в ацетонитриле (42 мл) добавляли раствор CAN (18,56 г, 33,86 ммоль) в воде (42 мл) по каплям при 0°C. Реакционную смесь медленно нагревали до 15°C и продолжали перемешивание в течение 3-4 ч. После завершения (под контролем ЖХМС) реакционную смесь разбавляли этилацетатом (300 мл) и промывали водой (100 мл × 2), а затем рассолом (200 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией (с использованием силикагеля 100-200 меш; 1-1,5% MeOH в DCM) с получением рац-(4S,5R)-3-метил-4-нитро-5-(*m*-толил)пирролидин-2-она (1,5 г, 56,8%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

Стадия 3. Синтез рац-(4S,5R)-4-амино-3-метил-5-(*m*-толил)пирролидин-2-она: к перемешиваемому

раствору рац-(4S,5R)-3-метила-4-нитро-5-(*m*-толил)пирролидин-2-она (1,5 г, 6,37 ммоль) в EtOAc-MeOH (2:1, 136 мл) добавляли 6N водн. HCl (34 мл) при 0°C. К этой реакционной смеси добавляли Zn напыление (25,01 г, 382,55 ммоль) небольшими порциями при той же температуре. Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции (контроль с помощью ЖХМС) реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO₃ (до основной реакции) при 0°C, перемешивали в течение 1 ч, фильтровали через целит и промывали EtOAc:MeOH (250 мл, 2:1). Фильтрат концентрировали, получая рац-(4S,5R)-4-амино-3-метил-5-(*m*-толил)пирролидин-2-он (1,3 г сырого, что считается 100% выходом).

Стадия 4. Синтез промежуточных соединений A10-транс и A10-цис. К перемешиваемой суспензии рац-(4S,5R)-4-амино-3-метил-5-(*m*-толил)пирролидин-2-она (1,3 г сырого, 6,37 ммоль) в THF-воде (1:1, 160 мл) добавляли бикарбонат натрия (2,67 г, 31,89 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин. К этой реакционной смеси добавляли бензилхлорформиат (50% в толуоле, 3,7 мл) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения (под контролем ЖХМС) реакционную смесь разбавляли водой (75 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×75 мл). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл ×2), затем рассолом (50 мл ×2), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный материал смешивали с другой партией того же размера и очищали колоночной хроматографией (с использованием силикагеля 100-200 меш; 1-2% MeOH в DCM в качестве элюента) с получением промежуточного соединения A10-транс(бензил(рац-(2R,3S, 4S)-4-метил-5-оксо-2-(*m*-толил)пирролидин-3-ил)карбамата, 1,39 г, 20,8% в две стадии) и содержащейся нечистой фракцией, которая была дополнительно очищена препаративной HPLC с получением промежуточного соединения A10-цис(бензил (рац-(2R,3S, 4S)-4-метил-5-оксо-2-(*m*-толил)пирролидин-3-ил)карбамат 690 мг, 10,3% в две стадии).

Синтез промежуточного соединения A12-транс-бензил(рац-(2R,3S,4S)-2-(2-хлорфенил)-4-метил-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата и промежуточного соединения A12-цисбензил(рац-(2S, 3S, 4S)-2-(2-хлорфенил)-4-метил-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата.



Стадия 1. Синтез рац-(4S,5R)-5-(2-хлорфенил)-1-(4-метоксибензил)-3-метил-4-нитропирролидин-2-она. К перемешиваемому раствору 2-хлорбензальдегида (11,46 г, 81,56 ммоль) в толуоле (80 мл) добавляли 4-метоксибензиламин (11,2 г, 81,56 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 2 ч. К этой реакционной смеси добавляли метил 2-метил-3-нитропропаноат (8 г, 54,37 ммоль), а затем бензойную кислоту (9,96 г, 81,56 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч при 70°C. После завершения реакции (под контролем ЖХМС) реакционную смесь разбавляли этилацетатом (500 мл) и промывали водой (150 мл ×2), затем насыщ. водн. NaHCO₃ (150 мл ×2). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением рац-(4S,5R)-5-(2-хлорфенил)-1-(4-метоксибензил)-3-метил-4-нитропирролидин-2-она (8,2 г, 40,3%) в виде коричневого твердого вещества.

Стадия 2. Синтез рац-(4S,5R)-5-(2-хлорфенил)-3-метил-4-нитропирролидин-2-она. К перемешиваемому раствору рац-(4S,5R)-5-(2-хлорфенил)-1-(4-метоксибензил)-3-метил-4-нитропирролидин-2-она (8 г, 21,33 ммоль) в ацетонитриле (80 мл) добавляли водный раствор CAN (35 г, 64 ммоль) в воду (80 мл) по каплям при 0°C. Реакционную смесь медленно нагревали до 15°C и перемешивание продолжали в течение 3-4 ч.

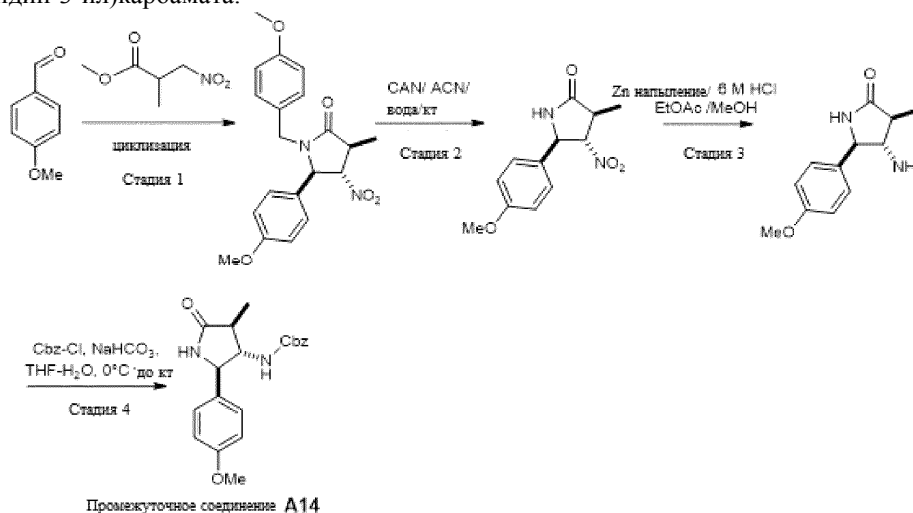
После завершения (под контролем ЖХМС) реакционную смесь разбавляли этилацетатом (500 мл) и промывали водой (100 мл ×2), а затем рассолом (200 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (с использованием силикагеля 100-200 меш; 25-30% этилацетата в гексане в качестве элюента) с получением рац-(4S,5R)-5-(2-хлорфенил)-3-метил-4-нитропирролидин-2-она (2,5 г, 46%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

Стадия 3. рац-(4S,5R)-4-Амино-5-(2-хлорфенил)-3-метилпирролидин-2-он. К перемешиваемому раствору рац-(4S,5R)-5-(2-хлорфенил)-3-метил-4-нитропирролидин-2-она (2,5 г, 10,684 ммоль) в EtOAc/MeOH (2:1, 250 мл) добавляли 6 N водн. HCl (53 мл) при 0°C. К этой реакционной смеси добавляли Zn напыление (41,92 г, 641 ммоль) частями при той же температуре. Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции (под контролем ЖХМС)

смесь гасили насыщенным раствором NaHCO_3 (до основной реакции) при 0°C , перемешивали в течение 1 ч, фильтровали через целит и промывали EtOAc/MeOH (250 мл, 2:1). Фильтрат концентрировали, получая рац-(4S,5R)-4-амино-5-(2-хлорфенил)-3-метилпирролидин-2-он (2,2 г сырого, что считается 100% выходом). Неочищенный продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия 4. Синтез промежуточного соединения A12-транс и промежуточного соединения A12-цис. К перемешиваемой суспензии рац-(4S,5R)-4-амино-5-(2-хлорфенил)-3-метилпирролидин-2-она (1,9 г сырого, 8,48 ммоль) в THF-воде (1:1, 100 мл) добавляли бикарбонат натрия (3,56 г, 86,36 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали в течение 30 мин. К этой реакционной смеси добавляли бензилхлорформиат (50% в толуоле, 4,3 мл) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После того, как реакция была признана завершенной (контроль с помощью ЖХМС), реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл $\times 2$), затем рассолом (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт смешивали с другой партией 1,5 г, и объединенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием силикагеля 100-200 меш; 1-2% MeOH в DCM в качестве элюента) с получением смеси изомеров промежуточного соединения A12-транс и промежуточного соединения A12-цис (3,3 г). Очистка препаративной HPLC дала промежуточное соединение A12-транс-бензил (рац-(2R,3S,4S)-2-(2-хлорфенил)-4-метил-5-оксопирролидин-3-ил)карбамат (815 мг, 14,9%, в две стадии после предварительной очистки) и другую фракцию (1,7 г), которую дополнительно очищали препаративной HPLC с получением промежуточного соединения A12-цис-бензил(рац-(2R,3S,4S)-2-(2-хлорфенил)-4-метил-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата(810 мг, 14,8%).

Синтез промежуточного соединения A14 бензил (рац-(2R,3S, 4S)-2-(4-метоксифенил)-4-метил-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата.



Стадия 1. Синтез рац-(3S, 4S, 5R)-1-(4-метоксибензил)-5-(4-метоксифенил)-3-метил-4-нитропирролидин-2-она. К перемешиваемому раствору 4-метоксибензальдегида (13,88 г, 101,95 ммоль) в толуоле (100 мл) добавляли 4-метоксибензиламин (13,98 г, 101,95 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 2 ч. К этой реакционной смеси добавляли 2-метил-3-нитропропаноат (10,0 г, 67,96 ммоль), затем бензойную кислоту (12,45 г, 101,95 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч при 70°C . После завершения реакции (под контролем ЖХМС) смесь разбавляли этилацетатом (250 мл) и промывали водой (100 мл), а затем насыщ. водн. NaHCO_3 (100 мл $\times 2$). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (с использованием силикагеля 100-200 меш; элюент 20-25% этилацетат/гексаны) рац-(3S,4S,5R)-1-(4-метоксибензил)-5-(4-метоксифенил)-3-метил-4-нитропирролидин-2-она (11,5 г, 45,7%) в виде коричневого твердого вещества.

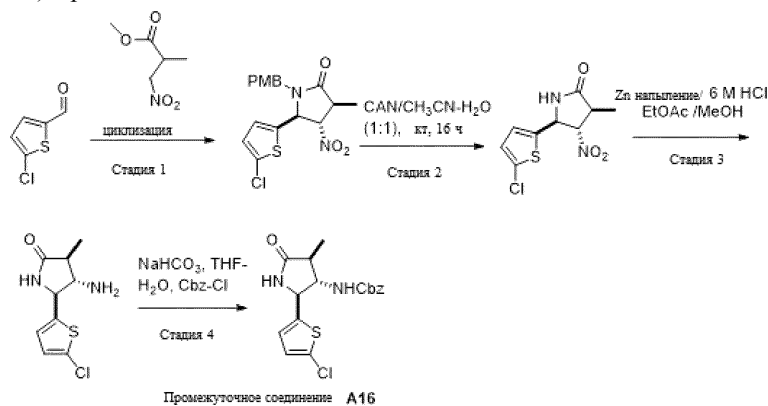
Стадия 2. Синтез рац-(3S, 4S, 5R)-5-(4-метоксифенил)-3-метил-4-нитропирролидин-2-она. К перемешиваемому раствору рац-(3S, 4S, 5R)-1-(4-метоксибензил)-5-(4-метоксифенил)-3-метил-4-нитропирролидин-2-она (14,5 г, 39,04 ммоль) в ацетонитриле (150 мл) добавляли раствор CAN (64,2 г, 117,12 ммоль) в воде (150 мл) по каплям при 0°C . Реакционную смесь медленно нагревали до 15°C и перемешивание продолжали в течение 3-4 ч. После израсходования исходного материала (контроль с помощью TLC, 50% этилацетат/гексан, Rf 0,2) реакционную смесь разбавляли этилацетатом (300 мл) и промывали водой (100 мл $\times 2$), а затем рассолом (150 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (с использованием силикагеля 100-200 меш; элюент 20-30% этилацетат/гексан) с получением рац-(3S, 4S, 5R)-5-(4-метоксифенил)-3-метил-4-нитропирролидин-2-она (3,82 г, 39%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 3. Синтез рац-(3S, 4S, 5R)-4-амино-5-(4-метоксифенил)-3-метилпирролидин-2-она. К перемешиваемому раствору рац-(3S, 4S, 5R)-5-(4-метоксифенил)-3-метил-4-нитропирролидин-2-она (3,8 г,

15,2 ммоль) в EtOAc/MeOH (2:1, 380 мл) добавляли 6 N водн. HCl (76 мл) при 0°C. К этой реакционной смеси добавляли напыление Zn (59,64 г, 912 ммоль) частями при той же температуре. Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции (под контролем ЖХМС) реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO₃ при 0°C, перемешивали в течение 1 ч, фильтровали через целит и промывали EtOAc/MeOH (300 мл, 2:1). Фильтрат концентрировали с получением рац-(3S, 4S, 5R)-4-амино-5-(4-метоксифенил)-3-метилпирролидин-2-она (3,52 г сырого, что считается 100% выходом). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 4. К перемешиваемой суспензии рац-(3S,4S,5R)-4-амино-5-(4-метоксифенил)-3-метилпирролидин-2-она (3,52 г сырого, 15,2 ммоль) в THF-воде (1:1, 200 мл) добавляли бикарбонат натрия (7,25 г, 86,36 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин. К этой реакционной смеси добавляли бензилхлорформиат (50% в толуоле, 8,66 мл) при 0°C и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения (под контролем ЖХМС) реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×150 мл). Объединенные органические слои промывали водой (150 мл×2), затем рассолом (200 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (с использованием силикагеля 100-200 меш; 1-2% MeOH в DCM в качестве элюента) до промежуточного соединения A14 в виде грязно-белого твердого вещества (2,5 г, 39% в две стадии).

Синтез промежуточного соединения A16 бензил (рац-(2S,3S, 4S)-2-(5-хлортиофен-2-ил)-4-метил-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата.



Стадия 1. Синтез рац-(3S,4S,5S)-5-(5-хлортиофен-2-ил)-1-(4-метоксибензил)-3-метил-4-нитропирролидин-2-она. К перемешиваемому раствору 5-хлортиофен-2-карбальдегида (10 г, 0,068 моль) в толуоле (250 мл) добавляли 4-метоксибензиламин (10,26 г, 0,0748 моль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 2 ч. К этой реакционной смеси добавляли 2-метил-3-нитропропанат (11 г, 0,0748 моль), затем бензойную кислоту (12,46 г, 0,102 моль) и перемешивали при 80°C в течение 16 ч. После завершения реакции (контроль с помощью TLC, 30% EA/гексан) реакционную смесь разбавляли этилацетатом (200 мл) и промывали водой (500 мл), а затем нас. водн. NaHCO₃ (300 мл ×3). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием силикагеля 100-200 меш; элюент 25-30% этилацетат/гексан) с получением рац-(3S,4S,5S)-5-(5-хлортиофен-2-ил)-1-(4-метоксибензил)-3-метил-4-нитропирролидин-2-она (8 г, 28%) в виде коричневой смолы.

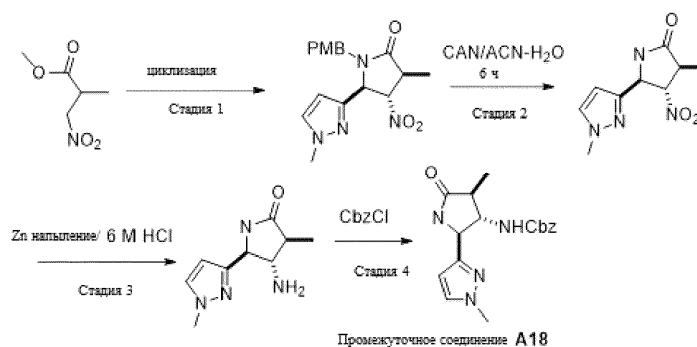
Стадия-2. Синтез рац-(3S,4S,5S)-5-(5-хлортиофен-2-ил)-3-метил-4-нитропирролидин-2-она. К перемешиваемому раствору рац-(3S,4S,5S)-5-(5-хлортиофен-2-ил)-1-(4-метоксибензил)-3-метил-4-нитропирролидин-2-она (5 г, 0,013 моль) в CH₃CN (50 мл) по каплям при 0°C добавляли раствор CAN (21,38 г, 0,039 моль) в воде (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 ч. После завершения (контроль с помощью TLC в 50% EA-гексане, Rf 0,3) реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой, а затем рассолом. Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (используя силикагель 100-200 меш, 70% EA-гексан в качестве элюента) с получением рац-(3S,4S,5S)-5-(5-хлортиофен-2-ил)-3-метил-4-нитропирролидин-2-она (2,3 г, 82%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

Стадия-3. Синтез рац-(3S,4S,5S)-4-амино-5-(5-хлортиофен-2-ил)-3-метилпирролидин-2-она. К перемешиваемому раствору рац-(3S,4S,5S)-5-(5-хлортиофен-2-ил)-3-метил-4-нитропирролидин-2-она (1,8 г, 6,9 ммоль) в EtOAc/MeOH (360 мл, 2:1) добавляли 6 N водн. HCl (35 мл) при 0°C. К смеси добавляли Zn напыление (27,07 г, 414 ммоль) частями при той же температуре. Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения (контроль с помощью ЖХМС) реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO₃ при 0°C, перемешивали в течение 1 ч, фильтровали

через целит и промывали EtOAc/MeOH (500 мл, 2:1). Фильтрат концентрировали с получением рац-(3S,4S,5S)-4-амино-5-(5-хлортиофен-2-ил)-3-метилпирролидин-2-она (1,6 г, неочищенный) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 4. Синтез промежуточного соединения A16. К перемешиваемой суспензии рац-(3S,4S,5S)-4-амино-5-(5-хлортиофен-2-ил)-3-метилпирролидин-2-она (3 г, 0,013 моль) в THF/воде (60 мл, 1:1) добавляли бикарбонат натрия (5,46 г, 0,065 моль) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин. К этому добавляли бензилхлорформиат (50% раствор в толуоле, 6,65 г, 0,0195 моль) при той же температуре и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения (под контролем ЖХМС) реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×90 мл). Объединенные органические слои промывали водой (90 мл), а затем рассолом (90 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (с использованием силикагеля 100-200 меш; элюент 2-2,5% MeOH/DCM) с получением промежуточного соединения A16 бензил(рац-(2S,3S,4S)-2-(5-хлортиофен-2-ил)-4-метил-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата (3 г, 79% в 2 стадии) в виде грязно-белого твердого вещества.

Синтез промежуточного соединения A18 бензил (рац-(2S,3S, 4S)-4-метил-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата.



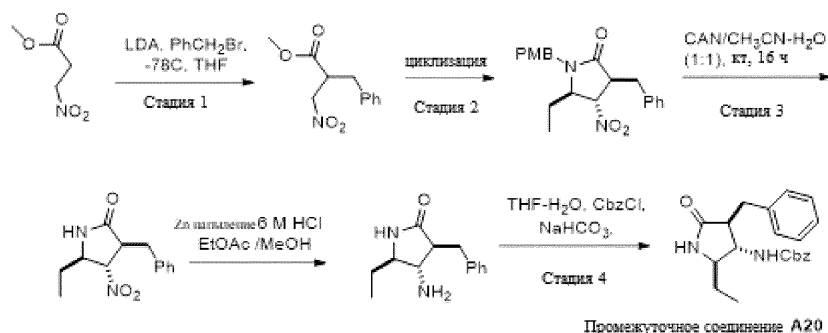
Стадия-1. Получение рац-(3S,4S,5S)-1-(4-метоксибензил)-3-метил-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-4-нитропирролидин-2-она. К перемешиваемому раствору 1-метил-1H-пиразол-3-карбальдегида (5 г, 45,46 ммоль) в толуоле (75 мл) добавляли 4-метоксибензиламин (6,86 г, 50,01 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 2 ч. К этой реакционной смеси добавляли 2-метил-3-нитропропаноат (8,68 г, 59,09 ммоль), а затем бензойную кислоту (8,33 г, 687,18 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 16 ч при 70°C. После завершения реакции (контроль с помощью ЖХМС) реакционную смесь разбавляли этилацетатом (200 мл) и промывали водой (200 мл), затем насыщ. водн. NaHCO₃ (75 мл ×2). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (с использованием силикагеля 100-200 меш; элюент 25-30% этилацетат/гексан) с получением рац-(3S,4S,5S)-1-(4-метоксибензил)-3-метил-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-4-нитропирролидин-2-она (4 г, 26%) грязно-белого твердого вещества.

Стадия-2. Получение рац-(3S,4S,5S)-3-метил-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-4-нитропирролидин-2-она. К перемешиваемому раствору рац-(3S, 4S, 5S)-1-(4-метоксибензил)-3-метил-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-4-нитропирролидин-2-она (2 г, 5,814 ммоль) в CH₃CN (40 мл) добавляли раствор CAN (6,37 г, 11,63 ммоль) в воде (40 мл) по каплям при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 ч. После завершения (контроль с помощью TLC в 50% EA-гексане, R_f 0,3) реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой, а затем рассолом. Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Еще две идентичные партии были проведены с использованием процедуры, описанной выше. Неочищенный материал комбинированной партии очищали колоночной хроматографией (используя силикагель 100-200 меш, 70% EA-гексан в качестве элюента) с получением рац-(3S, 4S, 5S)-3-метил-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-4-нитропирролидин-2-она (2,4 г, 61,4%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

Стадия-3. Получение рац-(3S,4S,5S)-4-амино-3-метил-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пирролидин-2-она. К перемешиваемому раствору рац-(3S, 4S, 5S)-3-метил-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-4-нитропирролидин-2-она (2,5 г, 11,16 ммоль) в EtOAc/MeOH (2;1, 200 мл) добавляли водн. 6 N HCl (56 мл) при 0°C. К этой реакционной смеси добавляли Zn напыление (43,8 г, 669,64 ммоль) частями при той же температуре. Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения (контроль с помощью TLC в 10% MeOH-DCM, R_f 0,4) реакционную смесь гасили насыщенным водн. раствором NaHCO₃ при 0°C и фильтровали через целит, промывали EtOAc/MeOH (500 мл, 2:1) и концентрировали с получением рац-(3S, 4S, 5S)-4-амино-3-метил-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пирролидин-2-она (2,5 г, неочищенный). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 4. Получение промежуточного соединения A18. К перемешиваемой суспензии рац-(3S,4S,5S)-4-амино-3-метил-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пирролидин-2-она (2,5 г сырого, 12,87 ммоль) в THF/воде (1:1, 250 мл) добавляли бикарбонат натрия (5,41 г, 64,43 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин. К этой реакционной смеси добавляли бензилхлорформиат (6,4 мл, 19,32 ммоль, 50% в толуоле) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции (под контролем ЖХМС) смесь разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×500 мл). Объединенные органические слои промывали водой (250 мл ×2), а затем рассолом (500 мл). Органическую часть сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (используя силикагель 100-200 меш; 2-2,5% MeOH/DCM в качестве элюента) с получением промежуточного соединения A18 бензил(рац-(2S,3S, 4S)-4-метил-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата (1,99 г, 54,3% в две стадии) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

Синтез промежуточного соединения A20 бензил(рац-(2R,3S,4S)-4-бензил-2-этил-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата.



Стадия 1. Синтез метил-2-бензил-3-нитропропаноата. К перемешиваемому раствору LDA (2M в THF, 22,5 мл, 45,09 ммоль) в THF (30 мл) добавляли раствор метил 3-нитропропаноата (3 г, 22,54 ммоль) и DMPU (27,3 мл, 222,49 ммоль) в THF (20 мл) при -78°C и перемешивание продолжали в течение 30 мин при той же температуре. Раствор (бромметил)бензола (2,69 мл, 22,54 ммоль) в THF (15 мл) добавляли при -78°C и перемешивали в течение 2 ч при той же температуре. Смеси постепенно давали нагреться до 25°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили 1 N HCl (100 мл) при 0°C и экстрагировали этилацетатом (100 мл ×2). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл), насыщенным водным раствором NaHCO₃ (100 мл), затем рассолом (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (используя 100-200 силикагель, 10-12% этилацетат-гексан в качестве элюента) с получением метил 2-бензил-3-нитропропаноата (3,3 г, 65,65%) в виде светло-желтого масла.

Стадия-2. Синтез рац-(3S,4S,5R)-3-бензил-5-этил-1-(4-метоксибензил)-4-нитропирролидин-2-она. К перемешиваемому раствору пропиональдегида (3,61 мл, 50,39 ммоль) в толуоле (75 мл) добавляли 4-метоксибензиламин (6,91 г, 50,39 ммоль) при 25°C и перемешивание продолжали в течение 2 ч. К этой реакционной смеси добавляли метил 2-бензил-3-нитропропаноат (7,5 г, 33,59 ммоль), затем бензойную кислоту (6,15 г, 50,39 ммоль) и перемешивали в течение 7-8 часов при 70°C. После завершения реакции (контроль с помощью TLC, 30% EA/гексан, R_f = 0,4) реакционную смесь разбавляли этилацетатом (300 мл) и промывали водой (300 мл), а затем насыщ. водн. NaHCO₃ (200 мл × 2). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (с использованием силикагеля 100-200 меш; элюент 25-30% этилацетат/гексан) с получением рац-(3S,4S,5R)-3-бензил-5-этил-1-(4-метоксибензил)-4-нитропирролидин-2-она (3,5 г, 28,3%) в виде коричневого масла.

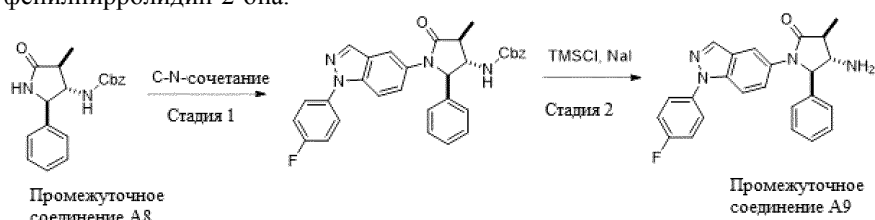
Стадия-3. Синтез рац-(3S, 4S, 5R)-3-бензил-5-этил-4-нитропирролидин-2-она. К перемешиваемому раствору рац-(3S,4S,5R)-3-бензил-5-этил-1-(4-метоксибензил)-4-нитропирролидин-2-она (3,6 г, 9,77 ммоль) в ацетонитриле (36 мл) добавляли раствор CAN (16,1 г, 29,31 ммоль) в воде (36 мл) по каплям при 0°C. Реакционную смесь медленно нагревали до 10-15°C и перемешивание продолжали в течение 3-4 ч. После завершения реакции (контроль с помощью TLC, 40% ацетон в гексане, R_f 0,3) смесь разбавляли этилацетатом (200 мл) и промывали водой (200 мл), а затем рассолом (200 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (используя силикагель 100-200 меш; 35-40% этилацетат/гексаны в качестве элюента) с получением рац-(3S,4S,5R)-3-бензил-5-этил-4-нитропирролидин-2-она (1,53 г, 63%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия-4. Синтез рац-(3S,4S,5R)-4-амино-3-бензил-5-этилпирролидин-2-она. К перемешиваемому раствору рац-(3S,4S,5R)-3-бензил-5-этил-4-нитропирролидин-2-она (2,8 г, 11,27 ммоль) в EtOAc/MeOH (252 мл, 2:1) добавляли 6M водн. раствора HCl (80 мл) при 0°C. К этому добавляли порциями Zn напыление (44,24 г, 676,68 ммоль) при той же температуре. Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции (под контролем ЖХМС) реакционную

смесь гасили насыщенным раствором NaHCO_3 при 0°C , перемешивали в течение 1 ч, фильтровали через целит и промывали EtOAc/MeOH (300 мл, 2:1). Фильтрат концентрировали с получением рац-(3S,4S,5R)-4-амино-3-бензил-5-этилпирролидин-2-она (2,43 г неочищенного, что считается выходом 100%) в виде не совсем белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 5. Синтез промежуточного соединения A20. К перемешиваемой суспензии рац-(3S,4S,5R)-4-амино-3-бензил-5-этилпирролидин-2-она (2,43 г сырого, 11,18 ммоль) в THF/воде (300 мл, 1:1) добавляли бикарбонат натрия (4,69 г, 55,91 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин. К этому добавляли бензилхлорформиат (5,58 мл, 16,77 ммоль, 50% в толуоле) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции (под контролем ЖХМС) реакционную смесь разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×300 мл). Объединенные органические слои промывали водой (300 мл), затем рассолом (300 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (с использованием силикагеля 100-200 меш; элюент 1,5-2% MeOH/DCM) с получением промежуточного соединения A20 бензил(рац-(2R,3S,4S)-4-бензил-2-этил-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата (2,95 г, 74,9%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

Синтез промежуточное соединение A9 рац-(3S, 4S, 5R)-4-амино-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-3-метил-5-фенилпирролидин-2-она.



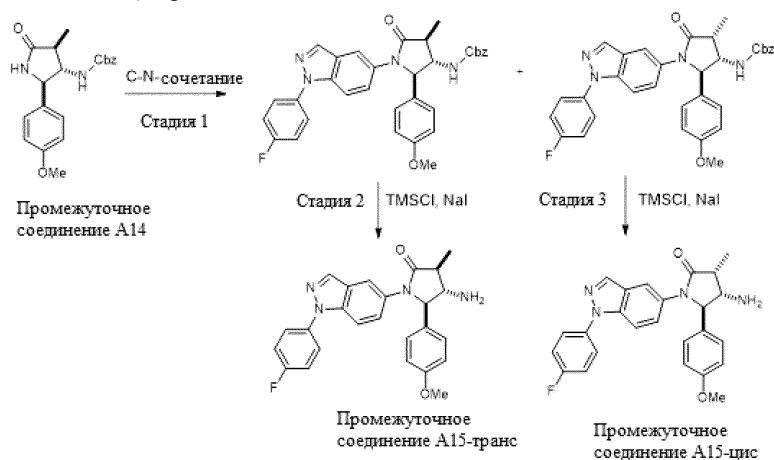
Стадия 1. Синтез бензил-N-[рац-(2R,3S, 4S)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-4-метил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]карбамата. В сосуде для микроволновой обработки бензил-N-[рац(2R,3S, 4S)-4-метил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]карбамат (500 мг, 1,54 ммоль) добавляли к 1-(4-фторфенил)-5-йодиндазол (537 мг, 1,70 ммоль), K_3PO_4 (654 мг, 3,08 ммоль) и CuI (58,7 мг, 0,308 ммоль). Сосуд герметично закрывали и продували азотом. К смеси добавляли 1,4-диоксан (15,4 мл), а затем (1R, 2R)-N,N'-Диметил-1,2-циклогександиамин (87,7 мг, 0,617 ммоль) последовательно. Смесь нагревали до 100°C в течение ночи и затем до 110°C в течение 5 ч. После того, как контроль реакции (UPLC) показал полное превращение исходного материала, суспензии дали остыть до комнатной температуры и был добавлен этилацетат с последующим добавлением нас. раствора NaHCO_3 . Смесь перемешивали в течение 5 мин, слои разделяли и водный слой один раз экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали рассолом и сушили над MgSO_4 . Флэш-хроматография (картридж с силикагелем 40 г, градиент циклогексан/этилацетат в качестве элюента) неочищенного материала дала N-[рац-(2R,3S,4S)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-4-метил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]карбамат (465 мг, 0,870 ммоль, 56%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2. Раствор N-[рац-(2R,3S, 4S)-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-4-метил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил]карбамата (465 мг, 0,870 ммоль) в ацетонитриле (23 мл) добавляли к NaI (783 мг, 5,22 ммоль) в запаянной пробирке. К этой смеси по каплям добавляли триметилсилилхлорид (0,442 мл, 3,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и медленно добавляли к этанолу (28 мл) после того, как контроль реакции показал завершение (UPLC). Полученный раствор загружали в картридж SCX 5 г, дважды промывали этанолом (по 15 мл каждый) и элюировали 2M аммиаком в метаноле. Метанольные фракции объединяли. Выпаривание растворителя дает промежуточное соединение A9 (рац-3S,4S,5R)-4-амино-1-[1-(4-фторфенил)индазол-5-ил]-3-метил-5-фенилпирролидин-2-он (316 мг, 0,789 ммоль, 91%) в виде белого твердого вещества.

Промежуточные соединения в следующей таблице были синтезированы аналогично промежуточному соединению 9, описанному выше, с использованием различных элементов строения.

Промежуточное соединение №	Структура	Получено из
A11-транс		Промежуточное соединение A-10-транс
A11-цис		Промежуточное соединение A-10-цис
A13-транс		Промежуточное соединение A12-транс
A13-цис		Промежуточное соединение A12-цис
A19		Промежуточное соединение A18
A21		Промежуточное соединение A20

Синтез промежуточного соединения A15-цис бензил(рац-(2R,3S,4R)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-2-(4-метоксифенил)-4-метил-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата и промежуточного соединения A15-транс бензил (рац-(2R,3S,4S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-2-(4-метоксифенил)-4-метил-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата.



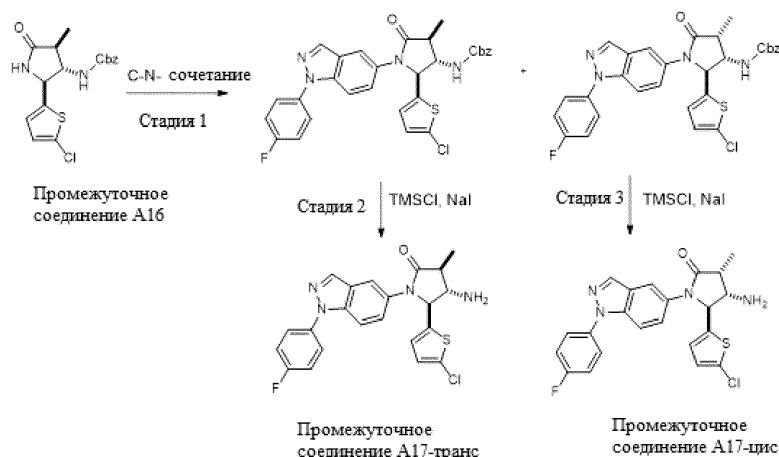
Стадия 1. Синтез бензил (рац-(2R,3S,4S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-2-(4-метоксифенил)-4-метил-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата и бензил (рац-(2R,3S,4R)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-2-(4-метоксифенил)-4-метил-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата. В сосуде для микроволновой печи проме-

жуточное соединение A14 (500 мг, 1,54 ммоль) добавляли к 1-(4-фторфенил)-5-йодиндазолу (524 мг, 1,55 ммоль, 1,1 экв.), K_3PO_4 (599 мг, 2,82 ммоль, 2,0 экв.) и CuI (53,7 мг, 0,282 ммоль, 0,2 экв.). Сосуд герметично закрывали и продували азотом. К смеси затем последовательно добавляли 1,4-диоксан (14,1 мл), а затем (1R,2R)-N,N'-диметил-1,2-циклогександиамин (80,3 мг, 0,564 ммоль, 0,4 экв.). Смесь нагревали до 100°C в течение ночи и до 110°C в течение 5 ч. После того, как контроль реакции (UPLC) показал полное превращение исходного материала, суспензии дали остыть до комнатной температуры и был добавлен этилацетат с последующим добавлением нас. раствора $NaHCO_3$. Смесь перемешивали в течение 5 мин, слои разделяли и водный слой один раз экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали рассолом и сушили над $MgSO_4$. Флэш-хроматография (картридж с силикагелем 40 г, градиент циклогексан/этилацетат в качестве элюента) неочищенного материала дала бензил (рац-(2R,3S, 4S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-2-(4-метоксифенил)-4-метил-5-оксопирролидин-3-ил)карбамат (545 мг, 0,965 ммоль, 68%) и эпимерный бензил (рац-(2R,3S,4R)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-2-(4-метоксифенил)-4-метил-5-оксопирролидин-3-ил)карбамат (116 мг, 0,206 ммоль, 15%).

Стадия 2. В соответствии с процедурой, описанной для промежуточного соединения A9, стадия 2, (рац-(2R,3S, 4S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-2-(4-метоксифенил)-4-метил-5-оксопирролидин-3-ил)карбамат был использован для получения промежуточного соединения A15-транс бензил (рац-(2R,3S,4S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-2-(4-метоксифенил)-4-метил-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата.

Стадия 3. В соответствии с процедурой, описанной для промежуточного соединения A9, стадия 2, (рац-(2R,3S,4R)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-2-(4-метоксифенил)-4-метил-5-оксопирролидин-3-ил)карбамат был использован для получения промежуточного соединения A15-цис бензил ((2R,3S,4S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-2-(4-метоксифенил)-4-метил-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата.

Синтез промежуточного соединения A17-цис (3R,4S, 5S)-4-амино-5-(5-хлортиофен-2-ил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-3-метилпирролидин-2-она и промежуточного соединения A17-транс (3S,4S,5S)-4-амино-5-(5-хлортиофен-2-ил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-3-метилпирролидин-2-она.

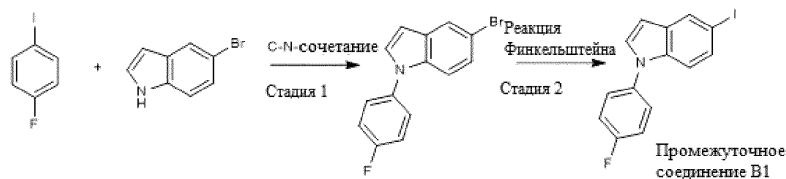


Стадия 1. Синтез бензил (рац-(2S,3S,4S)-2-(5-хлортиофен-2-ил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4-метил-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата и бензил (рац-(2S, 3S,4R)-2-(5-хлортиофен-2-ил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4-метил-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата: по аналогии с процедурой, описанной для промежуточных соединений A15-транс и A15-цис Стадия 1, промежуточное соединение A16 (500 мг, 1,37 ммоль) было связано с 1-(4-фторфенил)-5-йодиндазолом (510 мг, 1,51 ммоль, 1,1 экв.) с получением бензил(рац-(2S,3S,4S)-2-(5-хлортиофен-2-ил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4-метил-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата (644 мг, 1,12 ммоль, 82%) и эпимерного бензила (рац-(2S,3S,4R)-2-(5-хлортиофен-2-ил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4-метил-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата (118 мг, 0,205 ммоль, 15%).

Стадия 2. В соответствии с процедурой, описанной для промежуточного соединения A9, стадия 2, с ((2S,3S,4S)-2-(5-хлортиофен-2-ил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4-метил-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата была снята защита для получения промежуточного соединения A17-транс (3S,4S,5S)-4-амино-5-(5-хлортиофен-2-ил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-3-метилпирролидин-2-она.

Стадия 3. В соответствии с процедурой, описанной для промежуточного соединения A9, стадия 2, с ((2S,3S,4R)-2-(5-хлортиофен-2-ил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4-метил-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата была снята защита для получения промежуточного соединения A17-цис (3R,4S,5S)-4-амино-5-(5-хлортиофен-2-ил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-3-метилпирролидин-2-она.

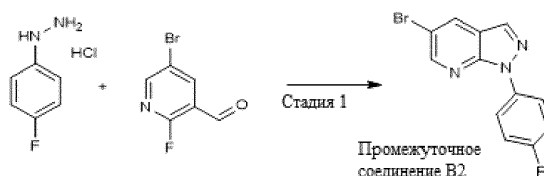
Синтез 1-(4-фторфенил)-5-йод-1H-индола (промежуточное соединение В1).



Стадия 1. 5-Бром-1H-индол (750,0 мг, 3,826 ммоль, 1,0 экв.), 1-фтор-4-йодобензол (891,7 мг, 4,017 ммоль, 1,05 экв.), K_3PO_4 (1624,1 мг, 6,513 ммоль, 2,0 экв.) и йодид меди (582,9 мг, 3,061 ммоль, 0,8 экв.) отвешивали в колбу, добавляли магнитный стержень для перемешивания, колбу герметично закрывали и продували азотом. Затем добавляли 1,4-диоксан (19,1 мл) и транс-N,N-диметилциклогексан-1,2-диамин (54,4 мг, 0,3826 ммоль, 0,1 экв.), и реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли DCM и насыщ. Раствором $NaHCO_3$ и фильтровали через гидрофобную фритту. Органический растворитель удаляли, а остатки очищали хроматографией на силикагеле с получением 5-бром-1-(4-фторфенил)-1H-индола с выходом 35%.

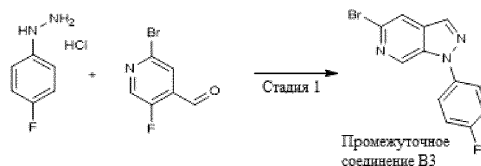
Стадия 2. 5-Бром-1-(4-фторфенил)индол (2300 мг, 7,927 ммоль, 1,0 экв.), NaI (5941 мг, 39,6 ммоль, 5,0 экв.), K_3PO_4 (3365 мг, 15,8 ммоль, 2,0 экв.) и йодид меди (1207 мг, 6,3419 ммоль, 0,8 экв.) отвешивали в колбу, добавляли магнитный стержень для перемешивания, колбу герметично закрывали и продували азотом. Затем добавляли 1,4-диоксан (58,4 мл) и транс-N,N-диметилциклогексан-1,2-диамин (112,8 мг, 0,793 ммоль, 0,1 экв.), и реакционную смесь нагревали до 100°C. на одну неделю. Затем реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли DCM и насыщ. раствор $NaHCO_3$ и фильтровали через гидрофобную фритту. Органический растворитель удаляли, а остатки очищали хроматографией на силикагеле, получая 1580 мг промежуточного соединения В1 (53%).

Синтез 5-бром-1-(4-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина (промежуточное соединение В2).



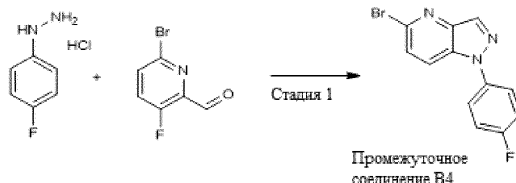
Стадия 1. Промежуточное соединение В2 получали аналогично синтезу промежуточного соединения В4, используя 5-бром-2-фторпиридин-3-карбальдегид вместо 6-бром-3-фторпиридин-2-карбальдегида. Выход: 66%.

Синтез 5-бromo-1-(4-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридина (промежуточное соединение В3).



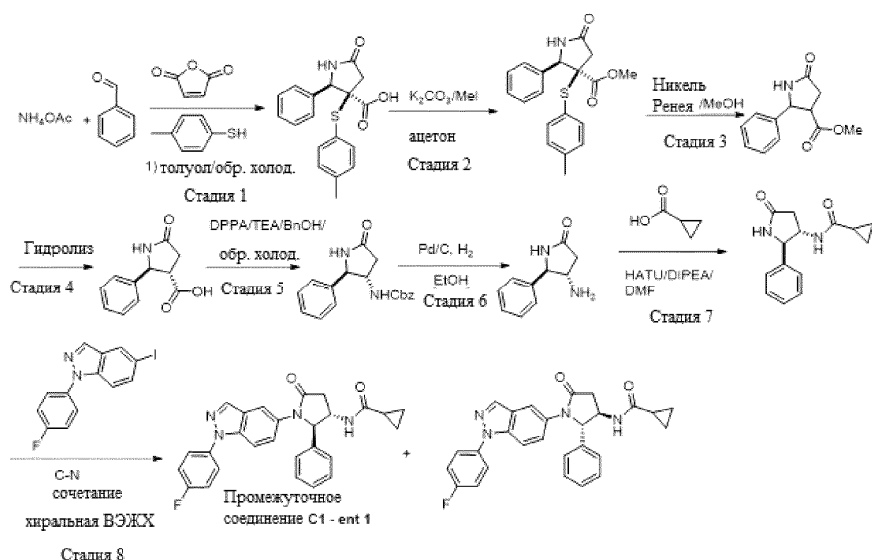
Стадия 1. Промежуточное соединение В3 получали аналогично синтезу промежуточного соединения В4, используя 2-бром-5-фторпиридин-4-карбальдегид вместо 6-бром-3-фторпиридин-2-карбальдегида. Выход: 79%.

Синтез 5-бromo-1-(4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (промежуточное соединение В4).



Стадия 1. 6-Бром-3-фторпиридин-2-карбальдегид (300,0 мг, 1,471 ммоль, 1,0 экв.) и (4-фторфенил)гидразингидрохлорид (239,1 мг, 1,471 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в NMP (3,0 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 90 мин. Затем добавляли CS_2CO_3 (1437,8 мг, 4,412 ммоль, 3,0 экв.) и реакционную смесь нагревали до 115°C в течение 90 мин. Затем реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и разбавляли EtOAc и водой. Слои разделяли, и водную фазу дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и рассолом, сушили над $MgSO_4$ и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток затем очищали с помощью LC, получая 297,0 мг (69%) 5-бром-1-(4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина.

Синтез промежуточного соединения С1 N-((2R,3S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамида.



Стадия 1. Малеиновый ангидрид (9,8 г, 100 ммоль, 1,0 экв.), р-тиокрезол (12,4 г, 100 ммоль, 1,0 экв.), ацетат аммония (7,8 г, 100 ммоль, 1,0 экв.) и бензальдегид (10 мл, 100 ммоль, 1,0 экв.) помещали в запаянную пробирку и добавляли 100 мл толуола. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем перемешивали при 150°C в течение 16 ч. После охлаждения до RT растворитель выпаривали при пониженном давлении, остаток подщелачивали насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагировали DCM. Водный слой подкисляли 2N HCl при охлаждении льдом, и сырой продукт дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенной 5-оксо-2-фенил-3-(р-толилтио)пирролидин-3-карбоновой кислоты (10,0 г, сырая).

Стадия 2. К перемешиваемому раствору неочищенной 5-оксо-2-фенил-3-(р-толилтио)пирролидин-3-карбоновой кислоты (10,0 г, 30,58 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне (100 мл) добавляли при 0° С карбонат калия (16,8 г, 122,32 ммоль, 4,0 экв.) и метилиодид (7,6 мл, 122,32 ммоль, 4,0 экв.), и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток распределяли между DCM и водой. Водный слой дважды экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (100-200 силикагель, 50% EtOAc:гексаны) с получением метил-5-оксо-2-фенил-3-(р-толилтио)пирролидин-3-карбоксилата (4,0 г, 38%) в виде грязно-белого твердого вещества.

Стадия 3. К перемешиваемому раствору метил-5-оксо-2-фенил-3-(р-толилтио)пирролидин-3-карбоксилата (4,0 г, 11,73 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH:THF (100 мл, 2:1), добавляли Никель Ренея (1 г) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь фильтровали через слой целита и слой целита промывали 2-3 раза EtOAc. Объединенные органические слои концентрировали и неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (100-200 силикагель, 50% EtOAc:гексаны) с получением метил 5-оксо-2-фенилпирролидин-3-карбоксилата (2,2 г, 88%, syn : anti, смесь 1:1) в виде грязно белого твердого вещества.

Стадия 4. К перемешиваемому раствору метил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-карбоксилата (1,0 г, 4,56 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (25 мл) добавляли 2 N раствор NaOH (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. После завершения реакции (под контролем ЖХМС) реакционную смесь концентрировали и подкисляли 2 N раствором HCl и экстрагировали 30% изопропанол-DCM. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением желаемой транс-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-карбоновой кислоты (0,8 г, 85%).

Стадия 5. К перемешиваемому раствору транс-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-карбоновой кислоты (0,5 г, 2,43 ммоль, 1,0 экв.) в бензоле:THF (25 мл, 4:1) добавляли TEA (0,68 мл, 4,87 ммоль, 2,0 экв.) и DPPA (0,68 мл, 3,17 ммоль, 1,3 экв.), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем добавляли бензиловый спирт (0,33 мл, 3,17 ммоль, 1,3 экв.) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить неочищенное соединение, которое экстрагировали водой и EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш; 2% MeOH-DCM; значение R_F 0,5) с получением транс-бензил(5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)карбамата (0,38 г, 50%).

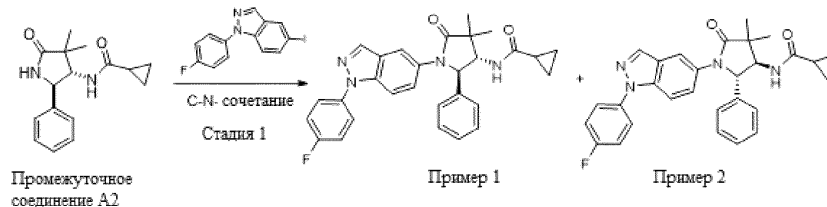
Стадия 6. К перемешиваемому раствору транс-бензил(5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)карбамата (1,7 г, 5,48 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (20 мл, 2:1), добавляли Pd/C (0,058 г, 0,548 ммоль, 0,1 экв.), и реак-

ционную смесь перемешивали с баллоном водорода в течение 2 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь фильтровали через слой целита, и слой целита промывали 2-3 раза EtOAc. Объединенные органические слои концентрировали с получением желаемого транс-4-амино-5-фенилпирролидин-2-она в виде коричневой камеди (0,9 г, 93%).

Стадия 7. К перемешиваемому раствору циклопропанкарбонной кислоты (0,59 г, 6,818 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФ (15 мл) добавляли HATU (4,32 г, 11,363 ммоль, 2,0 экв.), DIPEA (5,0 мл, 28,409 ммоль, 5,0 экв.) и промежуточное соединение A2 (1,00 г, 5,681 ммоль, 1,0 экв.) при 0°C, и реакцию смесь затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. После завершения реакции (контроль с помощью TLC, система TLC 5% MeOH в DCM, Rf-0,3) реакцию смесь разбавляли EtOAc (35 мл) и промывали ледяной водой (3×25 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель 230-400 меш; от 0 до 4% MeOH-DCM) с получением N-(транс-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид (0,45 г, 32%).

Стадия 8. Перемешиваемый раствор N-(транс-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид (0,450 г, 1,844 ммоль, 1,0 экв.), 1-(4-фторфенил)-5-йод-1H-индазол (0,748 г, 2,213 ммоль, 1,2 экв.) и K₃PO₄ (0,781 г, 3,688 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (30 мл) дегазировали аргоном в течение 30 мин. Затем добавляли транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (0,104 г, 0,737 ммоль, 0,4 экв.) и CuI (0,070 г, 0,368 ммоль, 0,2 экв.) и реакцию смесь перемешивали в течение 16 ч при 90°C в запаянной пробирке. После завершения реакции (контроль с помощью TLC, система TLC 5% MeOH в DCM, Rf-0,4) реакцию смесь фильтровали через слой целита и слой целита промывали 2-3 раза 1,4-диоксаном. Объединенные органические слои концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш; от 0 до 2% MeOH в DCM) с получением рацемического продукта. Дальнейшее разделение энантиомеров проводили препаративной хиральной HPLC с получением чистого N-((2S,3R)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид (0,267 г, 32%; RT=5,56 мин; название колонки: Chiralpak IA (250×4,6 мм) 5 мкм, подвижная фаза: гексан/изопропанол/DCM/DEA: 70/15/15/0,1, скорость потока: 1,0 мл/мин) и промежуточное соединение C1 -ent1 N-((2R,3S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид (0,254 г, 30%; RT=7,13 мин; название колонки: Chiralpak IA (250×4,6 мм) 5 мкм, подвижная фаза: гексан/изопропанол/DCM/DEA: 70/15/15/0,1, скорость потока: 1,0 мл/мин).

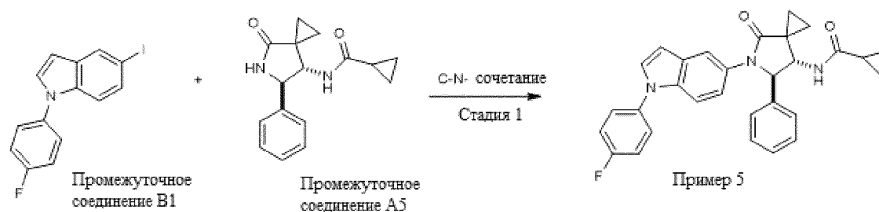
Примеры 1 и 2. N-((2R,3S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4,4-диметил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид (пример 1) и N-((2S,3R)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4,4-диметил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид (пример 2).



Стадия 1. Перемешиваемый раствор промежуточного соединения A2 (0,35 г, 1,286 ммоль, 1,0 экв.), 1-(4-фторфенил)-5-йодо-1H-индазол (0,520 г, 1,54 ммоль, 1,2 экв.), K₃PO₄ (0,545 г, 2,572 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл) дегазировали аргоном в течение 30 мин. Затем добавляли транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (0,073 г, 0,514 ммоль, 0,4 экв.) и CuI (0,049 г, 0,257 ммоль, 0,2 экв.) и реакцию смесь перемешивали в течение 16 ч при 90°C в запаянной трубке. После завершения реакции (контроль с помощью TLC, система TLC 5% MeOH в DCM, Rf-0,4) реакцию смесь фильтровали через слой целита, который затем промывали 2-3 раза 1,4-диоксаном.

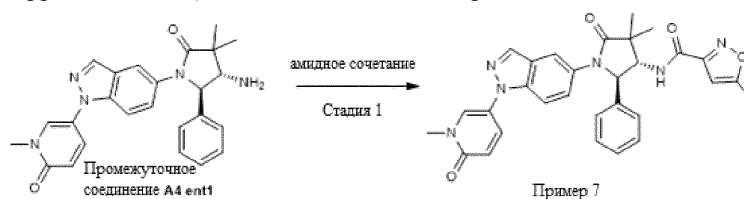
Объединенные органические слои концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш; от 0 до 2% MeOH в DCM) с получением рацемического соединения, и дальнейшее разделение энантиомеров проводили с помощью преп. хиральной HPLC (колонка: Chiralpak IC (4,6×250 мм), 5 мкм, подвижная фаза: гексан:этилацетат:EtOAc:изопропиламин 70:15:15:0,1, скорость потока: 1,0 мл/мин) с получением примера 1 (0,055 г, 9%, время удерживания: 4,62 мин) и примера 2 (0,057 г, 9%, время удерживания 6,48 мин). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 8,46 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,74-7,71 (m, 3H), 7,67 (d, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,34-7,32 (m, 2H), 7,22 (t, 2H), 7,14 (t, 2H), 5,11 (d, 1H), 4,29 (t, 1H), 1,69-1,63 (m, 1H), 1,21 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 0,7-0,52 (m, 4H).

Пример 5. n-транс-(5-(1-(4-Фторфенил)-1H-индол-5-ил)-4-оксо-6-фенил-5-азаспиро[2,4]гептан-7-ил)циклопропанкарбоксамид.



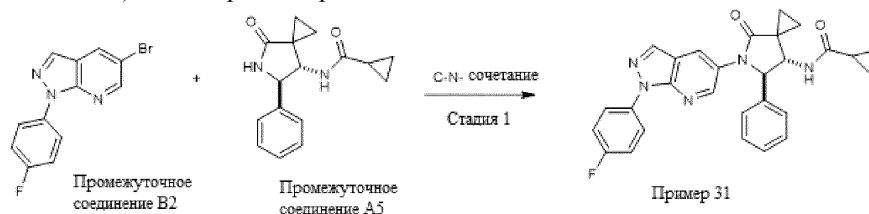
Стадия 1. Промежуточное соединение A5 (50,0 мг, 0,185 ммоль, 1,0 экв.), промежуточное соединение B1 (65,5 мг, 0,194 ммоль, 1,05 экв.), K_3PO_4 (78,5 мг, 0,370 ммоль, 2,0 экв.) и йодид меди (28,2 мг, 0,148 ммоль, 0,8 экв.) отвешивали во флакон, добавляли стержень для перемешивания, флакон герметично закрывали и продували азотом. Затем добавляли 1,4-диоксан (0,9 мл) и транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (2,5 мг, 0,019 ммоль, 0,1 экв.), и реакционную смесь нагревали до 100°C в течение шести дней. Затем реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли DCM и насыщ. раствор $NaHCO_3$ и фильтровали через гидрофобную фритту. Органический растворитель удаляли, а остатки очищали хроматографией на силикагеле, получая 4,0 мг (4%) соединения примера 5. 1H ЯМР ($DMSO-d_6$) δ : 8,88 (d, 1H), 7,74-7,70 (m, 1H), 7,62-7,54 (m, 3H), 7,45 -7,35 (m, 6H), 7,33 (dd, 2H), 7,27-7,19 (m, 1H), 6,63 (d, 1H), 5,22 (d, 1H), 4,01 (dd, 1H), 1,72-1,64 (m, 1H), 1,28-1,05 (m, 2H), 0,97-0,89 (m, 2H), 0,79-0,73 (m, 1H), 0,73 -0,68 (m, 3H).

Пример 7. N-((2R, 3S)-4,4-диметил-1-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)-5-метилизоксазол-3-карбоксамид.



Стадия 1. 5-Метилизоксазол-3-карбоновую кислоту (22,3 мг, 0,175 ммоль, 1,5 экв.) растворяли в DCM (1,2 мл) с последующим добавлением триэтиламина (0,05 мл, 0,351 ммоль, 3,0 экв.). Затем добавляли раствор пропилфосфонового ангидрида (≥ 50 мас.% в этилацетате, 0,14 мл, 2,0 экв.), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 минут. Затем добавляли промежуточное соединение A4 ent1 (50,0 мг, 0,117 ммоль, 1,0 экв.), и смесь перемешивали в течение 48 часов при температуре окружающей среды. Затем добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$ и еще DCM, и смесь перемешивали в течение 10 минут. Затем смесь фильтровали через гидрофобную фритту и затем удаляли органический растворитель. Неочищенные остатки очищали хроматографией на силикагеле, получая 36,0 мг (57%) соединения примера 7. 1H ЯМР ($DMSO-d_6$) δ : 9,09 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,72-7,67 (m, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,38-7,36 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,18-7,12 (m, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 5,50 (d, 1H), 4,47 (t, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,47 (d, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,17 (s, 3H).

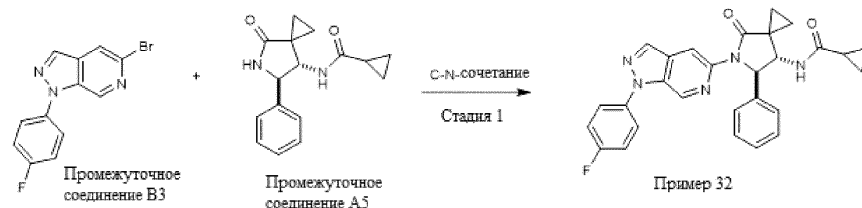
Пример 31. N-[рац-((6R,7S)-5-(1-(4-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)-4-оксо-6-фенил-5-азаспиро[2,4]гептан-7-ил)1 циклопропанкарбоксамид.



Стадия 1. 5-Бromo-1-(4-фторфенил)пиразоло[3,4-b]пиридин (64,8 мг, 0,222 ммоль, 1,2 экв.), промежуточное соединение A5 (50,0 мг, 0,185 ммоль, 1,0 экв.), K_3PO_4 (78,5 мг, 0,370 ммоль, 2,0 экв.), CuI (7,0 мг, 0,037 ммоль, 0,2 экв.) и NaI (55,4 мг, 0,370 ммоль, 2,0 экв.) отвешивали в сосуд для микроволновой печи. Добавляли стержень для перемешивания, пробирку закрывали и продували азотом. Затем добавляли 1,4-диоксан (1,0 мл) и транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (0,012 мл, 0,074 ммоль, 0,4 экв.) и смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Затем смеси давали остыть до температуры окружающей среды и разбавляли насыщ. раствором $NaHCO_3$ и DCM. Затем смесь фильтровали через гидрофобную фритту. Органический слой упаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью LC, получая 42,0 мг (47%) N-[рац-((6R,7S)-5-(1-(4-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)-4-оксо-6-фенил-5-азаспиро[2,4]гептан-7-ил)1 циклопропанкарбоксамид. 1H ЯМР ($DMSO-d_6$): δ = 8,92-8,86 (m, 2H), 8,44 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,25-8,16 (m, 2H), 7,44-7,37 (m, 4H), 7,35 (t, 2H), 7,29-7,23 (m, 1H), 5,37 (d, 1H), 4,13 (dd, 1H), 1,71-1,63 (m, 1H), 1,25 (dd, 1H), 1,18-1,11 (m, 1H), 1,05-0,96 (m, 2H), 0,78-0,68 (m, 4H).

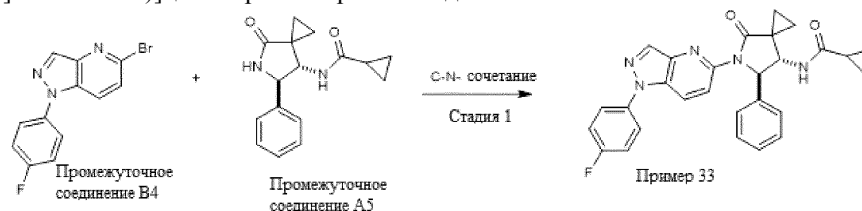
Пример 32. N-[рац-((6R,7S)-5-(1-(4-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил)-4-оксо-6-фенил-

5-азаспиро[2,4]гептан-7-ил]циклопропанкарбоксамид.



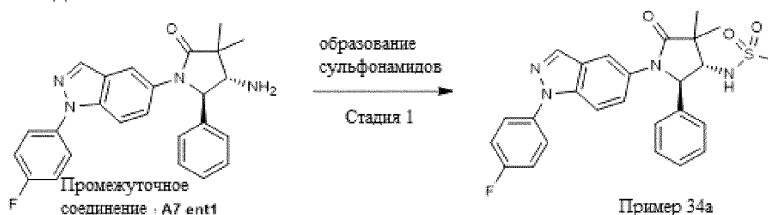
Пример 32 получали аналогично синтезу, описанному для примера 31, используя промежуточное соединение В3 вместо промежуточного соединения В2 и требуя дополнительной очистки HPLC. Выход: 35%. ^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ = 8,99 (p, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,76 (q, 1H), 8,54 (q, 1H), 7,88-7,81 (m, 2H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,36-7,26 (m, 4H), 7,23-7,17 (m, 1H), 5,79 (s, 1H), 3,95 (dd, 1H), 1,72-1,64 (m, 1H), 1,25-1,12 (m, 2H), 1,04-0,91 (m, 2H), 0,81-0,66 (m, 4H).

Пример 33. N-[рац-((6R,7S)-5-(1-(4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-4-оксо-6-фенил-5-азаспиро[2,4]гептан-7-ил)циклопропанкарбоксамид.



Пример 33 получали аналогично синтезу, описанному для примера 31, с использованием промежуточного соединения В4 вместо промежуточного соединения В2. Выход: 32%. ^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ = 8,91 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,39-8,34 (m, 2H), 7,84-7,77 (m, 2H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,40-7,34 (m, 2H), 7,32 (t, 2H), 7,22 (t, 1H), 5,80 (d, 1H), 3,98-3,94 (m, 1H), 1,72-1,62 (m, 1H), 1,26-1,14 (m, 2H), 1,05-0,96 (m, 2H), 0,83-0,75 (m, 1H), 0,75-0,65 (m, 3H).

Пример 34а. N-((2R,3S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4,4-диметил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)метансульфонамид.



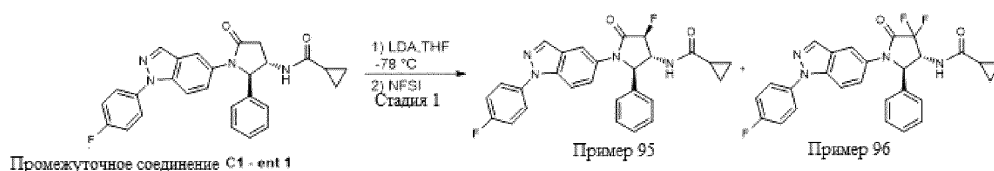
Стадия 1. (4S,5R)-4-Амино-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-3,3-диметил-5-фенилпирролидин-2-он (50,0 мг, 0,121 ммоль, 1,0 экв.) отвешивали во флакон в атмосфере азота с последующим добавлением DCM (1,2 мл) и триэтиламина (0,067 мл, 0,483 ммоль, 4,0 экв.). Затем смесь охлаждали до 0°C , затем добавляли метансульфонилхлорид (0,019 мл, 0,241 ммоль, 2,0 экв.) и смесь оставляли перемешиваться в течение 10 минут при этой температуре. Затем реакционную смесь разбавляли нас. раствором NaHCO_3 и DCM. Затем смесь фильтровали через гидрофобную фритту и органический слой выпаривали досуха при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью LC с получением 59,4 мг (76%) N-((2R,3S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4,4-диметил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)метансульфонамида. ^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ = 8,28 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,76-7,69 (m, 3H), 7,69-7,63 (m, 1H), 7,52-7,47 (m, 2H), 7,44-7,35 (m, 3H), 7,29 (dd, 2H), 7,23-7,18 (m, 1H), 5,07 (d, 1H), 3,70 (t, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,14 (s, 3H).

Примеры в следующей таблице были синтезированы аналогично примеру 34а, описанному выше, с использованием различных промежуточных продуктов. Время реакции может быть разным.

Прим. №	Промежуточное соединение (INT)	Структура	Выход (%)	¹ H ЯМР
34a	Промеж. соед. А7 ent 2		52	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆): δ= 8,28 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,76 – 7,69 (m, 3H), 7,69 – 7,63 (m, 1H), 7,52 – 7,47 (m, 2H), 7,44 – 7,35 (m, 3H), 7,29 (dd, 2H), 7,23 – 7,18 (m, 1H), 5,07 (d, 1H), 3,70 (t, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,14 (s, 3H)
35a	Промеж. соед. А7 ent 1		13	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆): δ= 8,28 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,76 – 7,68 (m, 3H), 7,65 (dd, 1H), 7,49 – 7,44 (m, 2H), 7,43 – 7,35 (m, 3H), 7,26 (t, 2H), 7,20 – 7,14 (m, 1H), 5,09 (d, 1H), 3,74 (t, 1H), 1,46 (tt, 1H), 1,28 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 0,70 – 0,49 (m, 2H), 0,49 – 0,25 (m, 2H)
35b	Промеж. соед. А7 ent 2		8	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆): δ= 8,28 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,76 – 7,68 (m, 3H), 7,65 (dd, 1H), 7,49 – 7,44 (m, 2H), 7,43 – 7,35 (m, 3H), 7,26 (t, 2H), 7,20 – 7,14 (m, 1H), 5,09 (d, 1H), 3,74 (t, 1H), 1,46 (tt, 1H), 1,28 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 0,70 – 0,49 (m, 2H), 0,49 – 0,25 (m, 2H)
61	А9		74	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆): δ= 8,28 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,76 – 7,69 (m, 3H), 7,65 (dt, 1H), 7,48 – 7,42 (m, 3H), 7,42 – 7,35 (m, 2H), 7,30 – 7,25 (m, 2H), 7,22 – 7,17 (m, 1H), 5,10 (d, 1H), 3,61 (dt, 1H), 2,68 (dq, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,31 (d, 3H)

62	A11-транс		50	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8,29 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,77 – 7,71 (m, 3H), 7,69 – 7,64 (m, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,44 – 7,36 (m, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,25 – 7,21 (m, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 3,58 (dt, 1H), 2,67 (dq, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,31 (d, 3H)
76	A11-цис		40	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,89 (dd, 1H), 7,79 – 7,68 (m, 5H), 7,44 – 7,37 (m, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,17 – 7,13 (m, 1H), 7,08 (ddd, 1H), 5,24 (d, 1H), 3,97 (d, 1H), 3,01 (p, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,18 (d, 3H)
86	A13-цис		35	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8,35 (d, 1H), 8,19 (d, 0H), 7,87 (dd, 1H), 7,80 – 7,73 (m, 3H), 7,65 (dd, 1H), 7,54 – 7,48 (m, 1H), 7,44 – 7,37 (m, 2H), 7,37 – 7,28 (m, 3H), 5,58 (d, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,04 (p, 1H), 2,95 (s, 3H), 1,20 (d, 3H)
91	A21		42	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8,40 (d, 1H), 7,87 – 7,76 (m, 4H), 7,72 (d, 1H), 7,45 (ddd, 3H), 7,40 – 7,33 (m, 4H), 7,26 (tt, 1H), 4,07 (td, 1H), 3,62 (ddd, 1H), 3,15 (dd, 1H), 3,09 (dd, 1H), 2,96 (q, 1H), 2,79 (s, 3H), 1,51 (ddd, 1H), 1,22 (dp, 1H), 0,40 (t, 3H)
93	A13-транс		19	¹ H ЯМР (Хлороформ- <i>d</i> ₃) δ: 8,10 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,64 – 7,58 (m, 2H), 7,55 (dd, 1H), 7,38 (dd, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,26 – 7,18 (m, 4H), 5,68 (s, 1H), 4,79 (d, 1H), 2,72 (dq, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,55 (d, 3H), 0,97 – 0,77 (m, 1H)
99	A15-транс		13	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8,28 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,75 – 7,72 (m, 2H), 7,71 (dd, 1H), 7,65 (dt, 1H), 7,43 – 7,34 (m, 5H), 6,85 – 6,79 (m, 2H), 5,03 (d, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,59 (dt, 1H), 2,65 (dt, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,31 (d, 3H)
114	A17-транс		25	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8,34 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,81 – 7,74 (m, 3H), 7,72 (dt, 1H), 7,47 – 7,38 (m, 3H), 7,14 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 5,34 (d, 1H), 3,68 (dt, 1H), 2,70 (dq, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,31 (d, 3H)
122	A19		47	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8,31 (t, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,79 – 7,73 (m, 2H), 7,72 (dd, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,45 – 7,37 (m, 3H), 6,27 (dd, 1H), 5,11 (d, 1H), 3,79 (q, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,67 2,59 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,30 (d, 3H)

Примеры 95 и 96 (2-(((2R,3R,4S)-4-фтор-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)карбамоил)циклопропан-1-илиум (пример 95) и N-(((2R,3R)-4,4-дифтор-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид (пример 96)

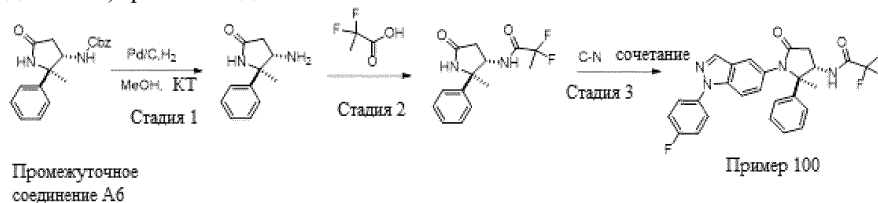


Стадия 1. В высушенном сосуде промежуточное соединение C1-ent 1 (150 мг, 0,33 ммоль) растворяли в сухом THF (3,3 мл) в инертной атмосфере. Раствор охлаждали до -78°C и по каплям добавляли раствор LDA (1M в THF/гептанах/этилбензоле, 1,32 мл, 4,0 экв.). После перемешивания в течение 15 мин при -78°C по каплям добавляли N-фтор-N-(фенилсульфонил)бензолсульфонамид (NFSI, 229 мг, 0,726 ммоль, 2,2 экв.), растворенный в сухом THF (1,7 мл). Смесь перемешивали в течение двух часов при -78°C , а затем добавляли дополнительные количества LDA (330 мкл, 1 экв.) и NFSI (100 мг, 1 экв.). После перемешивания в течение еще 30 мин при -78°C реакцию гасили насыщ. раствором NH_4Cl и после перемешивания в течение 5 мин добавляли этилацетат. Слои разделяли, органический слой сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли в вакууме. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, градиент циклогексана/этилацетата в качестве элюента) и последующей препаративной HPLC (градиент вода/ацетонитрил) с получением примера 95 (25,5 мг, 0,054 примера 96 (3,0 мг, 0,006 ммоль, 2%) в виде белого твердого вещества.

Пример 95: ^1H ЯМР (Хлороформ- d_3) δ : 8,07 (d, 1H), 7,76 (dd, 0,7 Гц, 1H), 7,67-7,50 (m, 2H), 7,58-7,45 (m, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,41-7,06 (m, 6H), 6,31 (d, 1H), 5,86 (dd, 1H), 5,54 (dd, 1H), 3,98 (dq, 1H), 1,44 (tt, 1H), 0,86 (dtd, 2H).

Пример 96: ^1H ЯМР (Хлороформ- d_3) δ : 8,10 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,43-7,19 (m, 5H), 7,28-7,11 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 5,14 (d, 1H), 4,88 (dddd, 1H), 1,51 (tq, 1H), 1,05 (tq, 1H), 0,96-0,74 (m, 2H).

Пример 100. 2,2-Дифторо-н-(транс-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-2-метил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)пропанамид.

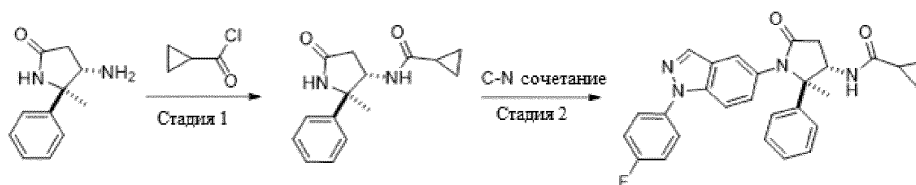


Стадия 1. К перемешиваемому раствору промежуточного соединения A6 (1 г, 3,08 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (30 мл) добавляли Pd-C (820 г, 10%, влажный) и реакционную смесь перемешивали с водородным баллоном в течение 2 ч при RT. После завершения (мониторинг с помощью TLC, система TLC 5% MeOH в DCM, R_f -0,2) реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали 2-3 раза MeOH. Фильтрат концентрировали с получением желаемого транс-4-амино-5-метил-5-фенилпирролидин-2-она в виде грязно-белого твердого вещества (0,693 г, 94%).

Стадия 2. К перемешиваемому раствору 2,2-дифторпропановой кислоты (0,304 г, 2,759 ммоль, 1,5 экв.) в DMF (10 мл), добавляли при охлаждении льдом DIPEA (1,6 мл, 9,14 ммоль, 5,0 экв.), NATU (1,4 г, 3,678 ммоль, 2,0 экв.) и транс-4-амино-5-метил-5-фенилпирролидин-2-он (350 мг, 1,839 ммоль, 1 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции (под контролем TLC, система TLC 5% MeOH в DCM, R_f -0,3) реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали ледяной водой (3 \times 25 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш; от 0 до 2% MeOH-DCM) с получением 2,2-дифтор-N-(транс-2-метил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)пропанамид (0,350 г, 67%).

Стадия 3. Перемешиваемый раствор 2,2-дифтор-N-(транс-2-метил-5-оксо-2-фенилпирролидон-3-ил)пропанамид (0,250 г, 0,885 ммоль, 1 экв.), 1-(4-фторфенил)-5-йод-1H-индазола (0,359 г, 1,0627 ммоль, 1,2 экв.) и K_3PO_4 (0,376 г, 1,770 ммоль, 2 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) дегазировали аргоном в течение 30 мин. Затем добавляли транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (0,032 г, 0,354 ммоль, 0,4 экв.) и CuI (0,033 г, 0,177 ммоль, 0,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч при 90°C в запаянной пробирке. После завершения реакции (мониторинг с помощью TLC, система TLC, 5% MeOH в DCM, R_f -0,4) реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали 2-3 раза диоксаном. Объединенный органический слой концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш; от 0 до 2% MeOH в DCM) с получением 2,2-дифтор-N-(транс-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-2-метил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)пропанамид (0,046 г, 11%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,49 (d, J = 8,84 Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,78-7,73 (m, 3H), 7,49-7,30 (m, 9H), 4,53-4,49 (m, 1H), 3,00-2,93 (m, 1H), 2,47-2,42 (m, 1H), 1,78 (t, J = 19,52 Гц, 3H), 1,44 (s, 3H).

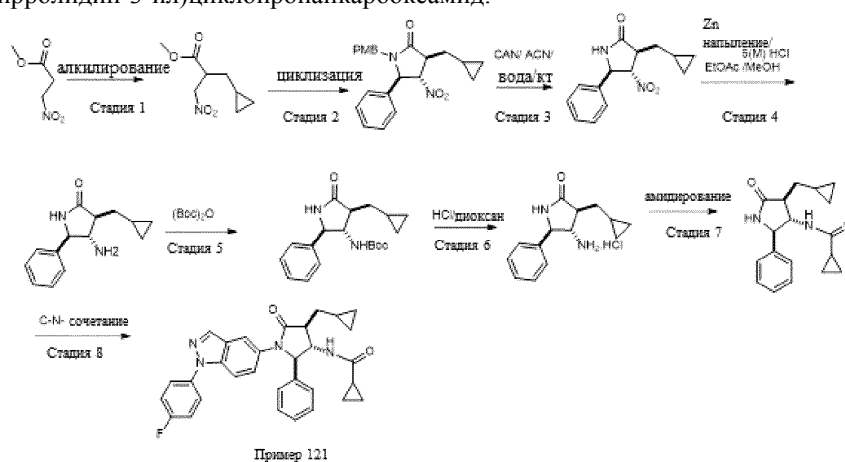
Пример 101. н-(транс-1-(1-(4-Фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-2-метил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид.



Стадия 1. К перемешиваемому раствору транс-4-амино-5-метил-5-фенилпирролидин-2-она (350 мг, 1,84 ммоль, 1 экв.) в DMF (10 мл) TEA (1,2 мл, 9,14 ммоль, 5,0 экв), циклопропанкарбонилхлорид (288 мг, 2,76 ммоль, 1,5 экв.) добавляли при охлаждении льдом и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции (мониторинг с помощью TLC, система TLC 5% MeOH в DCM, R_f 0,3) реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали ледяной водой (3×25 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш; от 0 до 2% MeOH-DCM) с получением N-(транс-2-метил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид (350 мг, 74%).

Стадия 2. Перемешиваемый раствор N-(транс-2-метил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид (0,250 г, 0,967 ммоль, 1 экв.), 1-(4-фторфенил)-5-иод-1H-индазола (0,393 г, 1,16 ммоль, 1,2 экв.), K_3PO_4 (0,410 г, 1,93 ммоль, 2 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) дегазировали аргоном в течение 30 мин. Добавляли N,N'-диметилендиамин (0,034 г, 0,387 ммоль, 0,4 экв.) и CuI (0,037 г, 0,193 ммоль, 0,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 72 часов при 90°C в запаянной пробирке. После завершения реакции (мониторинг с помощью TLC, система TLC, 5% MeOH в DCM, R_f 0,4) реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали 2-3 раза диоксаном. Объединенный органический слой концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш; от 0 до 2% MeOH в DCM) с получением N-(транс-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-2-метил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид (0,046 г, 10%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,81 (d, $J=8,88$ Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,79-7,74 (m, 3H), 7,52 (s, 1H), 7,48-7,32 (m, 8 H), 4,50-4,45 (m, 1H), 2,91-2,85 (m, 1H), 2,30-2,26 (m, 1H), 1,66-1,63 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 0,69 (d, $J=6,2$ Гц, 4H).

Пример 121. н-(рац-(2R,3S, 4S)-4-(Циклопропилметил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид.



Пример 121

Стадия-1. Синтез метил 3-циклопропил-2-(нитрометил)пропаноата. К перемешиваемому раствору метил 3-нитропропаноата (15 г, 112,74 ммоль) в THF (105 мл) добавляли LDA (2M в THF, 112,7 мл, 225,5 ммоль) при -78°C, и полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при такой же температуре. (Бромметил)циклопропан (21,28 мл, 225,5 ммоль) добавляли при -78°C. Реакционной смеси давали постепенно достичь комнатной температуры и перемешивание продолжали в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водным NH_4Cl при 0°C. Слои разделяли, и водную часть экстрагировали этилацетатом (600 мл ×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (300 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (используя силикагель 100-200 меш, 6-8% этилацетат-гексаны в качестве элюента) с получением 3-циклопропил-2-(нитрометил)пропаноата в виде коричневого масла.

Стадия-2. Синтез рац-(3S,4S,5R)-3-(циклопропилметил)-1-(4-метоксибензил)-4-нитро-5-фенилпирролидин-2-она. К перемешиваемому раствору бензальдегида (6,07 мл, 60,09 ммоль) в толуоле (112,5 мл) добавляли 4-метоксибензиламин (8,24 г, 60,09 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли метил 3-циклопропил-2-(нитрометил)пропаноат (7,5 г, 40,06 ммоль), затем бензойную кислоту (7,34 г, 60,09 ммоль), и полученную смесь перемешивали в течение 7-8 ч при 70°C. После завершения реакции (под контролем LCMS) смесь разбавляли этилацетатом (300 мл) и промывали водой (200 мл), а затем насыщенным NaHCO_3 (100 мл ×2). Органический слой су-

шили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (с использованием силикагеля 100-200 меш; 12-15% этилацетата в гексане в качестве элюента) с получением 4 рац-(3S, 4S, 5R)-3-(циклопропилметил)-1-(4-метоксибензил)-4-нитро-5-фенилпирролидин-2-она (7,5 г, 49,1%) в виде коричневого масла.

Стадия-3. рац-(3S,4S,5R)-3-(Циклопропилметил)-4-нитро-5-фенилпирролидин-2-он. К перемешиваемому раствору рац-(3S,4S,5R)-3-(циклопропилметил)-1-(4-метоксибензил)-4-нитро-5-фенилпирролидин-2-она (6 г, 15,77 ммоль) в ацетонитриле (120 мл) по каплям добавляли раствор CAN (25,93 г, 47,31 ммоль) в воде (120 мл) при 0°C. Реакционную смесь медленно нагревали до 10-15°C и перемешивание продолжали в течение 3-4 ч. После завершения реакции (контроль с помощью TLC, 30% этилацетат/гексан, Rf 0,3) смесь разбавляли этилацетатом (400 мл) и промывали водой (200 мл), а затем рассолом (200 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (с использованием силикагеля 100-200 меш; 25-30% этилацетата в гексане в качестве элюента) с получением рац-(3S, 4S, 5R)-3-(циклопропилметил)-4-нитро-5-фенилпирролидин-2-она (3,51 г, 85,6%) в виде бесцветного масла.

Стадия-4. рац-(3S,4S,5R)-4-Амино-3-(циклопропилметил)-5-фенилпирролидин-2-он. К перемешиваемому раствору рац-(3S,4S,5R)-3-(циклопропилметил)-4-нитро-5-фенилпирролидин-2-она (4 г, 15,36 ммоль) в этилацетат-метаноле (360 мл, 2:1) добавляли 6 N водн. HCl (118 мл) при 0°C. Порциями добавляли цинковую пыль (60,29 г, 922,04 ммоль) при той же температуре. Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции (мониторинг с помощью ЖХМС) ее гасили насыщенным раствором NaHCO_3 при 0°C, перемешивали в течение 1 часа, фильтровали через целит и промывали смесью этилацетат-метанол (500 мл, 2:1). Фильтрат концентрировали с получением рац-(3S,4S,5R)-4-амино-3-(циклопропилметил)-5-фенилпирролидин-2-она (3,53 г сырого, что считается выходом 100%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия-5. Синтез трет-бутил (рац-(2R,3S, 4S)-4-(циклопропилметил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)карбамата. К перемешиваемой суспензии рац-(3S, 4S, 5R)-4-амино-3-(циклопропилметил)-5-фенилпирролидин-2-она (3,53 г сырого, 15,34 ммоль) в THF-воде (1:1, 400 мл) добавляли бикарбонат натрия (3,86 г, 46,04 ммоль) при 0°C, и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при той же температуре. К реакционной смеси добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (10,6 мл, 46,04 ммоль) при 0°C и перемешивание продолжали в течение 16 ч при комнатной температуре. После завершения реакции (под контролем ЖХМС) смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 300 мл). Объединенные органические слои промывали водой (300 мл), а затем рассолом (300 мл). После сушки над Na_2SO_4 и концентрирования неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией (с использованием силикагеля 100-200 меш; 1,5-2% MeOH в DCM в качестве элюента) с получением (рац-(2R,3S, 4S)-4-(циклопропилметил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)карбамата (3,52 г, 69,5%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

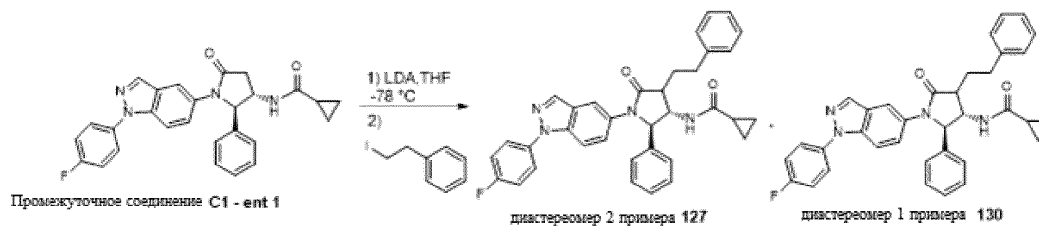
Стадия-6. Синтез гидрохлорида рац-(3S,4S,5R)-4-амино-3-(циклопропилметил)-5-фенилпирролидин-2-она. К перемешиваемой суспензии (рац-(2R,3S,4S)-4-(циклопропилметил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)карбамата (2 г, 6,05 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли 4 N HCl в 1,4-диоксане при 0°C и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции (под контролем ЖХМС) смесь концентрировали и растирали с эфиром с получением гидрохлорида рац-(3S,4S,5R)-4-амино-3-(циклопропилметил)-5-фенилпирролидин-2-она (1,62 г, сырой) в виде не совсем белого твердого вещества.

Стадия-7. Синтез N-(рац-(2R,3S,4S)-4-(циклопропилметил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид. К перемешиваемому раствору гидрохлорида 4-амино-3-(циклопропилметил)-5-фенилпирролидин-2-она (7) (1,62 г, 6,06 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли Et_3N (2,54 мл, 18,21 ммоль) при 0°C, и полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 20 минут. Добавляли раствор циклопропанкарбонилхлорида (0,56 мл, 6,06 ммоль) в DCM (5 мл) и перемешивание продолжали при 0-10°C в течение 3 часов. После полного расхождения исходного материала (отслеживаемого с помощью ЖХМС) реакционную смесь разбавляли H_2O , образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали холодной водой, а затем пентановым эфиром с получением N-(рац-(2R,3S,4S)-4-(циклопропилметил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид (1,41 г, 78%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

Стадия 8. C-N-связывание проводили аналогично процедуре, описанной для примера 7 Стадия 1, используя N-(рац-(2R,3S,4S)-4-(циклопропилметил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид. Выход 53%. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ : 8,59 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,25 (t, 2H), 7,19-7,13 (m, 1H), 5,21 (d, 1H), 4,33 (q, 1H), 2,83 (dt, 1H), 1,67 1,59 (m, 2H), 1,57 (ddd, 1H), 0,90 (ddt, 1H), 0,73-0,60 (m, 4H), 0,50-0,32 (m, 2H), 0,18-0,01 (m, 2H).

Пример 127. N-((2R,3S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-4-фенэтил-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид, диастереомер 2; и пример 130: N-((2R,3S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-

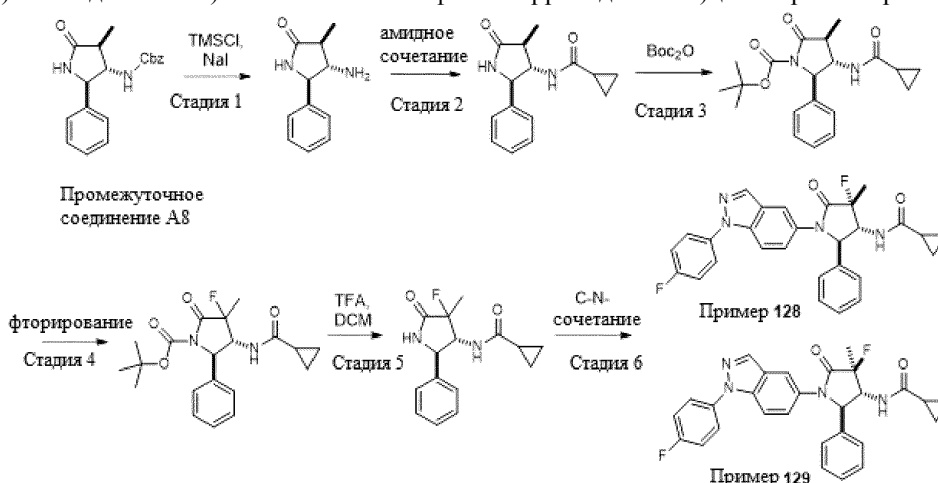
5-ил)-5-оксо-4-фенэтил-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид, диастереомер 1.



В высушенном сосуде промежуточное соединение C1-ent 1 (150 мг, 0,33 ммоль) растворяли в сухом THF (3,3 мл) в инертной атмосфере. Раствор охлаждали до -78°C и по каплям добавляли раствор свежеприготовленного LDA (1М в THF, 0,825 мл, 2,5 экв.). После перемешивания в течение 15 мин при -78°C по каплям добавляли (2-йодэтил)бензол (99,6 мг, 0,429 ммоль, 1,3 экв.), растворенный в сухом THF (1,7 мл). Смесь оставляли нагреваться до -20°C в течение ночи и снова охлаждали до -60°C перед добавлением (2-йодэтил)бензола (99,6 мг, 0,429 ммоль, 1,3 экв.) и LDA (1М в THF, 0,682 мл, 2,0 экв.). После перемешивания в течение 90 мин при -60°C , третье количество (2-йодэтил)бензола (99,6 мг, 0,429 ммоль, 1,3 экв.), а затем LDA (1М в THF, 0,34 мл, 1,0 экв.). Смесь снова перемешивали в течение ночи при -20°C и гасили насыщенным раствором NH_4Cl при этой температуре перед тем, как смесь разбавляли этилацетатом. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, градиент циклогексана/этилацетата в качестве элюента) и последующей препаративной HPLC (градиент вода/ацетонитрил) с получением примера 127 (N-((2R,3S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-4-фенэтил-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид, второй элюируемый диастереомер, 6 мг, 0,011 ммоль, 3%) и примера 130 (N-((2R,3S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-4-фенэтил-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид, первый элюируемый диастереомер, 12,0 мг, 0,021 ммоль, 6%) в виде белого твердого вещества. Пример 127: ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ : 8,94 (d, 1H), 8,35-8,28 (m, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,80-7,63 (m, 3H), 7,44-7,23 (m, 9H), 7,26-7,16 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 2H), 7,15-7,03 (m, 1H), 5,26 (d, 1H), 4,52 (ddd, 1H), 2,93 (tdd, 1H), 2,65-2,52 (m, 2H), 1,85-1,68 (m, 2H), 1,24 (s, 1H), 1,18 (s, 1H), 0,90-0,69 (m, 3H).

Пример 128: ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ : 8,66 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,29 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 7,79 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,74 (ddd, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,54 7,48 (m, 1H), 7,43 7,36 (m, 2H), 7,36 7,28 (m, 4H), 7,26 (t, 2H), 7,23 7,14 (m, 4H), 5,21 (d, 1H), 4,22 (td, 1H), 2,76 (t, 2H), 2,70 (td, 1H), 2,18 2,06 (m, 2H), 1,88 (dq, 1H), 1,58 (tt, 1H), 0,77 0,62 (m, 4H).

Примеры 128. N-(рац-(2R,3R,4R)-4-фторо-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4-метил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид и пример 129 N-((2R,3R,4S)-4-фторо-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4-метил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид.



Стадия 1. В круглодонной колбе объемом 250 мл раствор промежуточного соединения А8 (2370 мг, 7,31 ммоль) в ацетонитриле (120 мл) добавляли к йодиду натрия (6570 мг, 43,8 ммоль, 6 экв.) в атмосфере азота. К полученной смеси по каплям добавляли триметилсилилхлорид (3,71 мл, 29,2 ммоль, 4,0 экв.). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре реакционную смесь по каплям добавляли к этанолу (142 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат загружали в картридж с сильным катионообменником (SCX, 5 г), дважды промывали этанолом (по 15 мл каждый) и элюировали 2 М NH_3 в метаноле (2×10 мл). Эту процедуру повторяли с фракциями, содержащими продукт, два раза. Чистые фракции объединяли, и растворитель удаляли в вакууме с получением рац-(3S, 4S, 5R)-4-амино-3-метил-5-фенилпирролидин-2-она (296 мг, 1,56 ммоль, 21%) в виде бесцветной смолы.

Стадия-2. рац-(3S,4S,5R)-4-Амино-3-метил-5-фенилпирролидин-2-он (328 мг, 1,72 ммоль) и цикло-

пропанкарбоновую кислоту (297 мг, 3,45 ммоль, 2,0 экв.) растворяли в дихлорметане (17,2 мл) при комнатной температуре. К смеси по каплям добавляли триэтиламин (689 мг, 6,90 ммоль, 4,0 экв.) и перемешивали до растворения всех исходных материалов. К реакционной смеси добавляли раствор пропилфосфонового ангидрида (≥ 50 мас.% в этилацетате, 2,57 мл, 4,31 ммоль, 2,5 экв.) и перемешивание продолжали при комнатной температуре. Через 3 часа контроль реакции (UPLC) показал полное израсходование исходных материалов, и реакцию гасили 1 М раствором Na_2CO_3 . После перемешивания в течение одного часа продукт выпадал в осадок и отфильтровывался, давая N-(рац-(2R,3S,4S)-4-метил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид (264 мг, 1,02 ммоль, 59%) в виде белого твердого вещества. Полученный материал без дополнительной очистки использовали на следующей стадии.

Стадия 3. К суспензии N-(рац-(2R,3S, 4S)-4-метил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид (263 мг, 1,02 ммоль), триэтиламина (206 мг, 2,04 ммоль, 2,0 экв.) и 4-диметиламинопиридина (12,4 мг, 0,102 ммоль, 0,1 экв.) в ацетонитриле (10 мл), добавляли раствор ди-трет-бутилдикарбоната (244 мг, 1,12 ммоль, 1,1 экв.) в ацетонитриле (2 мл) в запаянную пробирку. Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 30 мин и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Дополнительно добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (133 мг, 0,611 ммоль, 0,6 экв.) в ацетонитриле (2 мл) и перемешивание продолжали при комнатной температуре до тех пор, пока контроль реакции (UPLC) не подтвердил завершение реакции (2 ч). К реакционной смеси добавляли дихлорметан и насыщенный раствор NaHCO_3 , слои разделяли и водный слой один раз экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния и растворитель удаляли в вакууме. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии (12 г диоксида кремния, градиент циклогексан/этилацетат в качестве элюента) и трет-бутил рац-(3S,4S,5R)-4-(циклопропанкарбониламино)-3-метил-2-оксо-5-фенилпирролидин-1-карбоксилат (234 мг, 0,653 ммоль, 64%) получали в виде белого твердого вещества.

Стадия-4. В высушенном сосуде трет-бутил рац-(3S,4S,5R)-4-(циклопропанкарбониламино)-3-метил-2-оксо-5-фенилпирролидин-1-карбоксилат (80 мг, 0,223 ммоль) растворяли в сухом THF (2,2 мл) в инертной атмосфере. Раствор охлаждали до -78°C и осторожно добавляли раствор бис(триметилсилил)амида лития (1M в THF, 0,446 мл, 0,446 ммоль, 2,0 экв.). После перемешивания в течение 15 мин при -78°C по каплям добавляли раствор N-фтор-N-(фенилсульфонил)бензолсульфонамида (70,4 мг, 0,223 ммоль, 1,0 экв.) в THF (1 мл). После перемешивания в течение 45 мин при этой температуре добавляли другое количество N-фтор-N-(фенилсульфонил)бензолсульфонамида (35,0 мг, 0,111 ммоль, 0,5 экв.) в THF (0,5 мл) и перемешивание продолжали в течение 30 мин. Реакцию гасили при -78°C , используя нас. раствор NH_4Cl , разбавленный DCM и быстро вылитый на гидрофобную фритту, прежде чем смесь сможет нагреться. Органический слой промывали водой и снова отделяли. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (12 г диоксида кремния, градиент циклогексан/этилацетат в качестве элюента) с получением трет-бутил (4R,5R)-4-(циклопропанкарбоксамидо)-3-фтор-3-метил-2-оксо-5-фенилпирролидин-1-карбоксилата (47 мг, 0,125 ммоль, 56%) в виде смеси эпимеров (3:1).

Стадия 5. К раствору трет-бутил(4R,5R)-4-(циклопропанкарбоксамидо)-3-фтор-3-метил-2-оксо-5-фенилпирролидин-1-карбоксилата (46,0 мг, 0,122 ммоль) в дихлорметане (1,22 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,094 мл, 1,22 ммоль, 10,0 экв.) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 30 мин контроль реакции (UPLC) подтвердил завершение реакции, и смесь гасили, используя нас. NaHCO_3 -раствор. К смеси добавляли DCM и слои разделяли с помощью гидрофобной фритты. Выпаривание органического слоя дает N-((2R,3R)-4-фтор-4-метил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид (27 мг, 0,098 ммоль, 80%) в виде коричневого масла, которое использовалось без дополнительной очистки.

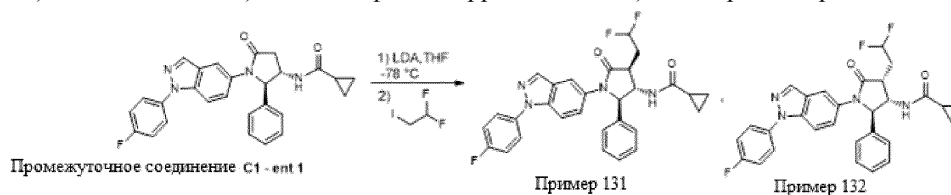
Стадия 6. В запаянной пробирке N-((2R,3R)-4-фтор-4-метил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид (27,0 мг, 0,098 ммоль), 1-(4-фторфенил)-5-йодиндазол (36,3 мг, 0,107 ммоль, 1,1 экв.), K_3PO_4 (41,5 мг, 0,195 ммоль, 2,0 экв.) и CuI (3,7 мг, 0,020 ммоль, 0,2 экв.) растворяли в дегазированном 1,4-диоксане (1 мл). К смеси добавляли (1R,2R)-N,N'-диметил-1,2-циклогександиамин (5,6 мг, 0,039 ммоль, 0,4 экв.) и реакционную смесь нагревали до 100°C в течение ночи и до 120°C в течение 5 ч. Реакцию гасили насыщ. NaHCO_3 -раствором и разбавляли дихлорметаном. Слои разделяли с помощью гидрофобной фритты, и водный слой многократно промывали DCM. Органические слои объединяли и растворитель выпаривали. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, градиент циклогексана/этилацетата в качестве элюента) и последующей препаративной HPLC (градиент вода/ацетонитрил) с получением примера 128 N-((2R,3R,4R)-4-фтор-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4-метил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид (1,8 мг, 0,003 ммоль, 4%) и примера 129 N-((2R,3R,4S)-4-фтор-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4-метил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид (5,8 мг, 0,012 ммоль, 12%).

Пример 128: ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ : 8,11 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,67-7,59 (m, 2H), 7,56 (dt, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,39-7,19 (m, 6H), 7,26-7,16 (m, 1H), 6,29-6,20 (m, 1H), 5,15 (d, 1H), 4,66 (ddd, 1H), 1,69 (d, 3H), 1,47 (tt, 1H), 1,01 (dddd, 1H), 0,95-0,90 (m, 1H), 0,82 (m, 2H).

Пример 129: ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ : 8,69 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,82-7,67 (m, 3H), 7,51

(dd, 1H), 7,45-7,30 (m, 4H), 7,26 (t, 2H), 7,22-7,13 (m, 1H), 5,12 (dd, 1H), 4,68 (ddd, 1H), 1,66 (tt, 1H), 1,54 (d, 3H), 0,77-0,65 (m, 3H), 0,58 (dtd, 1H).

Пример 131. N-((2R,3S,4S)-4-(2,2-дифтороэтил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид и Пример 132 N-((2R,3S,4R)-4-(2,2-дифтороэтил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид.

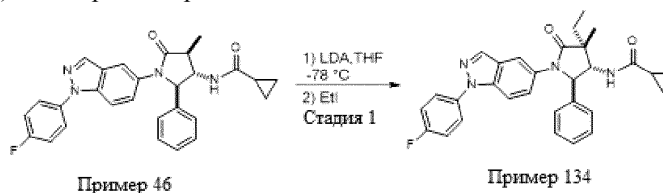


В высушенном сосуде промежуточное соединение C1-ent 1 (150 мг, 0,33 ммоль) растворяли в сухом THF (3,3 мл) в инертной атмосфере. Раствор охлаждали до -78°C и по каплям добавляли раствор свежеприготовленного LDA (1M в THF, 0,825 мл, 2,5 экв.). После перемешивания в течение 15 мин при -78°C по каплям добавляли 1,1-дифтор-2-йодэтан (82,4 мг, 0,429 ммоль, 1,3 экв.), растворенный в сухом THF (1,7 мл). Смесь нагревали до -40°C и перемешивали в течение ночи при этой температуре. Добавляли другое количество 1,1-дифтор-2-йодэтана (82,4 мг, 0,429 ммоль, 1,3 экв.) и смесь нагревали до -20°C . При такой температуре добавляли нас. раствор NH_4Cl и перемешивание продолжали перед разбавлением смеси этилацетатом. После разделения слоев органические слои сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли в вакууме. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (12 г диоксида кремния, градиент циклогексан/этилацетат в качестве элюента) с получением примера 131 N-((2R,3S, 4S)-4-(2,2-дифторэтил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид (9,0 мг, 0,017 ммоль, 5%) и примера 132 N-((2R,3S,4R)-4-(2,2-дифторэтил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид (7,0 мг, 0,014 ммоль, 4%) в виде белого твердого вещества.

Пример 131: ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ : 8,30 (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), 7,85-7,64 (m, 3H), 7,68 (d, 1H), 7,56-7,21 (m, 6H), 7,36-7,07 (m, 3H), 5,24 (d, 1H), 4,25 (q, 1H), 2,97 (q, 1H), 2,54-2,34 (m, 1H), 1,25 (s, 2H), 0,81-0,52 (m, 3H).

Пример 132: ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ : 8,95 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,85 (dd, $J = 9,2, 2,1$ Гц, 1H), 7,87-7,67 (m, 3H), 7,51-7,19 (m, 7H), 5,28 (s, 1H), 4,42 (t, 1H), 3,22-3,02 (m, 1H), 2,25-2,02 (m, 1H), 1,24 (s, 2H), 0,96-0,63 (m, 4H).

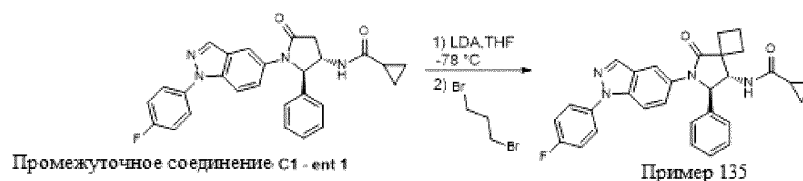
Пример 134. N-(рац-(2R,3S,4R)-4-Этил-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4-метил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид.



Стадия 1. В высушенном сосуде пример 46 (50 мг, 0,107 ммоль) растворяли в сухом THF (1,1 мл) в инертной атмосфере. Раствор охлаждали до -78°C и по каплям добавляли раствор свежеприготовленного LDA (1M в THF, 0,267 мл, 2,5 экв.). После перемешивания в течение 15 мин при -78°C по каплям добавляли йодэтан (25,0 мг, 0,160 ммоль, 1,5 экв.), растворенный в сухом THF (0,5 мл). Смесь нагревали до -60°C и перемешивали в течение 90 мин при этой температуре. Затем реакционную смесь снова охлаждали до -78°C перед добавлением другого количества йодэтана (12,5 мг, 0,080 ммоль, 0,75 экв.), растворенного в сухом THF (0,5 мл). После перемешивания в течение 1 часа при -78°C реакцию гасили насыщенным раствором NH_4Cl и разбавляли дихлорметаном после перемешивания в течение 5 мин. Слои разделяли с помощью гидрофобной фритты. Органический слой промывали водой, снова отделяли и сушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, градиент циклогексан/этилацетат в качестве элюента) и последующей препаративной HPLC (градиент вода/ацетонитрил) с получением примера 134 N-(рац-(2R,3S,4R)-4-этил-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4-метил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид (6 мг, 0,012 ммоль, 11%) в виде бесцветной смолы.

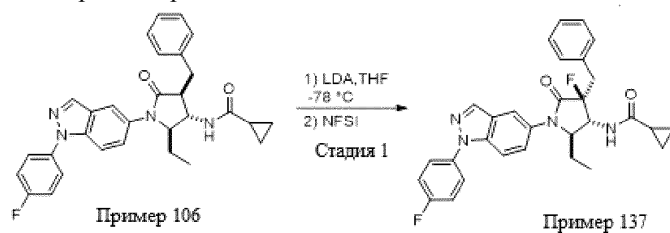
^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8,47 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,77-7,71 (m, 3H), 7,68 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,39 (dd, 2H), 7,36-7,33 (m, 2H), 7,24 (t, 2H), 7,15 (td, 1H), 5,15 (d, 1H), 4,33 (t, 1H), 1,72-1,63 (m, 2H), 1,54 (dq, 1H), 1,24 (s, 3H), 0,95 (d, 2H), 0,73-0,67 (m, 1H), 0,63 (qt, 2H), 0,59-0,50 (m, 1H).

Пример 135. N-((7R,8S)-6-(1-(4-Фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-7-фенил-6-азаспиро[3,4]октан-8-ил)циклопропанкарбоксамид.



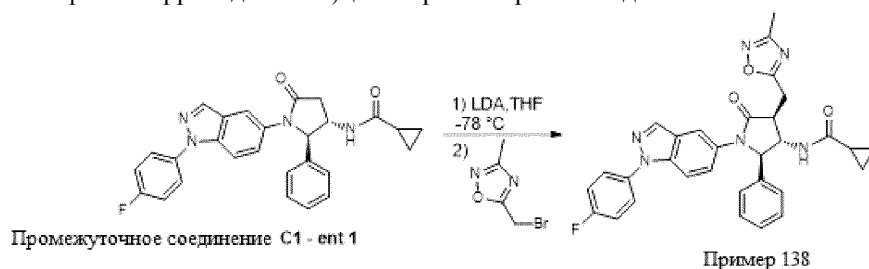
В высушенном сосуде промежуточное соединение C1-ent 1 (150 мг, 0,33 ммоль) растворяли в сухом THF (3,3 мл) в инертной атмосфере. Раствор охлаждали до -78°C и по каплям добавляли раствор свежеприготовленного LDA (1M в THF, 0,825 мл, 2,5 экв.). После перемешивания в течение 15 мин при -78°C по каплям добавляли 1,3-дибромпропан (93,3 мг, 0,462 ммоль, 1,3 экв.), растворенный в сухом THF (1,7 мл). Смесь нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Смесь снова охлаждали до -20°C перед добавлением дополнительных количеств LDA (1M в THF, 0,330 мл, 1,0 экв.) и 1,3-дибромпропана (71,8 мг, 0,355 ммоль, 1,0 экв.). После перемешивания в течение 15 мин добавляли другое количество LDA (1M в THF, 0,495 мл, 1,5 экв.). Смеси давали снова нагреться до комнатной температуры в течение ночи и гасили насыщ. NH_4Cl -раствором. Перемешивание продолжали в течение 5 мин, после чего смесь разбавляли этилацетатом. После разделения слоев органические слои сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли в вакууме. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (12 г диоксида кремния, градиент циклогексан/этилацетат в качестве элюента) с получением примера 135 N-((7R,8S)-6-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-7-фенил-6-азаспиро[3,4]октан-8-ил)циклопропанкарбоксамид (11 мг, 0,022 ммоль, 7%) в виде бесцветной смолы. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ : 8,09 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,63 (ddd, 2H), 7,56 (dt, 1H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 3H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,24-7,20 (m, 2H), 6,03 (d, 1H).

Пример 137. N-(рац-(2R,3R,4S)-4-Бензил-2-этил-4-фторо-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид.



Стадия 1. В высушенном сосуде пример 106 (70 мг, 0,141 ммоль) растворяли в сухом THF (1,4 мл) в инертной атмосфере. Раствор охлаждали до -78°C и по каплям добавляли раствор свежеприготовленного LDA (1M в THF, 0,352 мл, 2,5 экв.). После перемешивания в течение 15 мин при -78°C по каплям добавляли N-фтор-N-(фенилсульфонил)бензолсульфонамид (NFSI, 66,7 мг, 0,211 ммоль, 1,5 экв.), растворенный в сухом THF (0,7 мл). Смесь перемешивали в течение 15 мин при -78°C и гасили насыщенным раствором NH_4Cl . После перемешивания в течение 5 мин смесь разбавляли этилацетатом и слои разделяли. После удаления растворителя неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, градиент циклогексан/этилацетат в качестве элюента) с получением примера 137 N-(рац-(2R,3R,4S)-4-бензил-2-этил-4-фторо-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид (4 мг, 0,008 ммоль, 6%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (Хлороформ- d_3) δ : 8,19 (d, 1H), 7,67 (dd, 3H), 7,57 (d, 1H), 7,39-7,34 (m, 3H), 7,32 (dd, 2H), 7,28-7,25 (m, 2H), 7,22 (dd, 1H), 6,01 (t, 1H), 4,97-4,86 (m, 1H), 3,51-3,42 (m, 1H), 3,34 (dd, 1H), 3,17-3,08 (m, 1H), 1,54 (qd, 2H), 1,42 (tt, 1H), 1,15-1,09 (m, 1H), 1,10-1,05 (m, 1H), 0,94-0,88 (m, 1H), 0,85 (dddd, 1H), 0,75 (t, 3H).

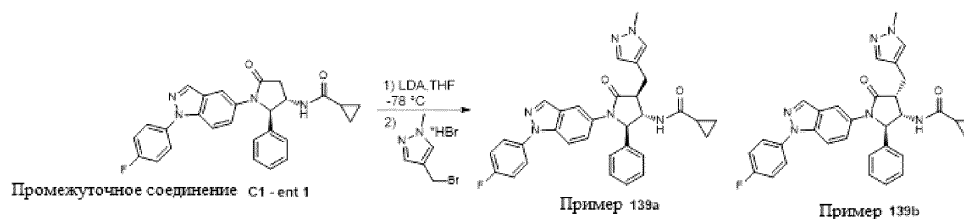
Пример 138. N-((2R,3S,4S)-1-(1-(4-Фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4-((3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид.



Пример 138 получали аналогично синтезу, описанному для примера 131, с использованием 5-(бромметил)-3-метил-1,2,4-оксадиазола вместо 1,1-дифтор-2-йодэтана. Выход: 9%. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ : 8,55 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,77-7,70 (m, 3H), 7,70-7,64 (m, 1H), 7,47-7,36 (m, 5H), 7,24 (t, 2H), 7,17-7,10 (m, 1H), 5,27 (d, 1H), 4,41 (q, 1H), 3,46-3,36 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,50 (tt, 1H), 0,71-0,50 (m, 4H).

Пример 139a. N-((2R,3S,4S)-1-(1-(4-Фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4-((1-метил-1H-пиразол-4-

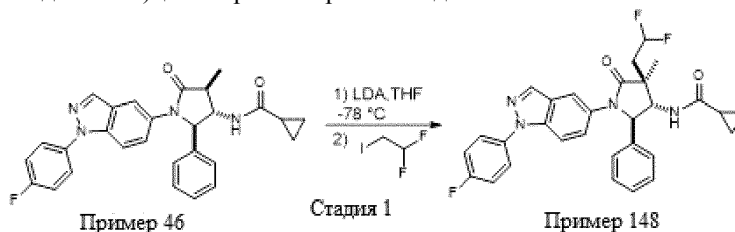
ил)метил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид и Пример 139b N-((2R,3S,4R)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид.



Примеры 139a и 139b получали аналогично синтезу, описанному для примеров 131 и 132, с использованием 5,0 экв. LDA и 4-(бромметил)-1-метил-1H-пиразола гидробромида вместо 1,1-дифтор-2-йодэтана. Выходы: 7% (139a) и 6% (139b). Пример 139a ¹H ЯМР (Хлороформ-d₃) δ: 8,06 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,61-7,54 (m, 2H), 7,51-7,43 (m, 2H), 7,37 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,25-7,13 (m, 5H), 7,07-7,00 (m, 2H), 6,13 (d, 1H), 5,13 (d, 1H), 4,23 (dt, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,08-2,98 (m, 3H), 1,38 (tt, 1H), 1,05-0,93 (m, 2H), 0,79 (dddd, 2H).

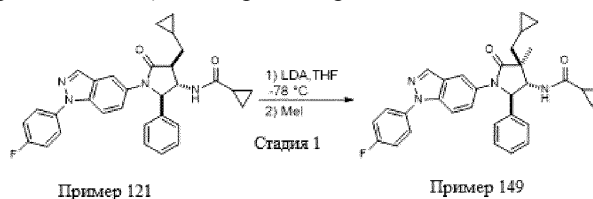
Пример 139b: ¹H ЯМР (Хлороформ-d₃) δ: 8,07 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,42-7,33 (m, 5H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,25 -7,19 (m, 2H), 6,58 (d, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,58 (t, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,21-3,11 (m, 2H), 2,92 -2,83 (m, 1H), 1,50 (tt, 1H), 1,16-1,07 (m, 2H), 0,94-0,81 (m, 2H).

Пример 148. N-(рац-(2R,3S,4S)-4-(2,2-Дифтороэтил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4-метил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид.



Стадия 1. В высушенном сосуде пример 46 (71 мг, 0,152 ммоль) растворяли в сухом THF (1,5 мл) в инертной атмосфере. Раствор охлаждали до -78°C и по каплям добавляли раствор свежеприготовленного LDA (1M в THF, 0,379 мл, 2,5 экв.). После перемешивания в течение 15 мин при -78°C по каплям добавляли 1,1-дифтор-2-йодэтана (43,6 мг, 0,160 ммоль, 1,5 экв.), растворенный в сухом THF (0,75 мл). Смесь нагревали до -50°C и перемешивали в течение 45 мин при этой температуре. Затем добавляли другое количество 1,1-дифтор-2-йодэтана (11,4 мг, 0,110 ммоль, 0,75 экв.), растворенного в сухом THF (0,5 мл). После перемешивания в течение 1 часа при -78°C реакцию гасили насыщенным раствором NH₄Cl и разбавляли дихлорметаном после перемешивания в течение 5 мин. Слои разделяли с помощью гидрофобной фритты. Органический слой промывали водой, снова отделяли и сушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя неочищенный материал очищали с помощью препаративной HPLC (градиент вода/ацетонитрил) с получением примера 148 N-(рац-(2R,3S, 4S)-4-(2,2-дифторэтил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4-метил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид 3,0 мг 0,0056 ммоль, 3,7%) в виде бесцветной смолы. ¹H ЯМР (Хлороформ-d₃) δ: 8,07 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,60-7,56 (m, 2H), 7,50 (dt, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,29-7,25 (m, 4H), 7,23-7,18 (m, 3H), 6,43 (tdd, 1H), 5,91 (dd, 1H), 4,92 (d, 1H), 4,78 (t, 1H), 2,50-2,39 (m, 1H), 2,39-2,27 (m, 1H), 1,43-1,37 (m, 1H), 1,36 (s, 3H), 0,97 (dddd, 1H), 0,86 (dddd, 1H), 0,83-0,77 (m, 1H), 0,74 (dddd, 1H).

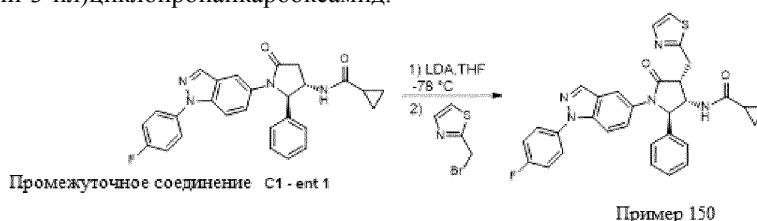
Пример 149. N-(рац-(2R,3S,4S)-4-(Циклопропилметил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4-метил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид.



Стадия 1. В высушенном сосуде пример 121 (150 мг, 0,295 ммоль) растворяли в сухом THF (3 мл) в инертной атмосфере. Раствор охлаждали до -78°C и по каплям добавляли раствор свежеприготовленного LDA (1M в THF, 0,737 мл, 2,5 экв.). После перемешивания в течение 15 мин при -78°C по каплям добавляли йодметан (62,8 мг, 0,442 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при этой температуре в течение 45 мин. Затем добавляли другое количество йодметана (42 мг, 0,110 ммоль, 1 экв.). После перемешивания в течение 1 часа при -78°C реакцию гасили насыщенным раствором NH₄Cl и разбавляли дихлорме-

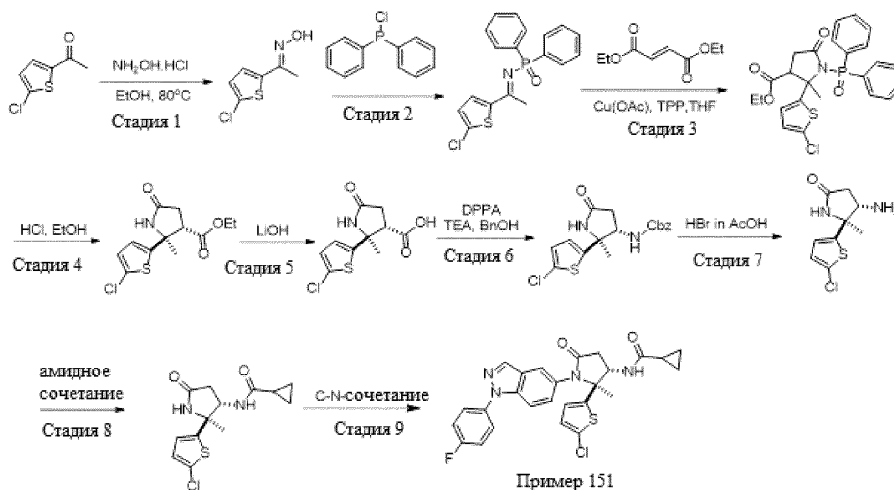
таном после перемешивания в течение 5 мин. Слои разделяли с помощью гидрофобной фритты. Органический слой промывали водой, снова отделяли и сушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя неочищенный материал очищали с помощью препаративной HPLC (градиент вода/ацетонитрил) с получением Примера 149N-(рац-(2R,3S, 4S)-4-(циклопропилметил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4-метил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамида (14,0 мг, 0,0268 ммоль, 9%) в виде бесцветной смолы. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 8,44 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,79-7,70 (m, 3H), 7,68 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,43-7,33 (m, 4H), 7,23 (t, 2H), 7,15 (td, 1H), 5,23 (d, 1H), 4,34 (t, 1H), 1,85 (dd, 1H), 1,69 (ddd, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,13 (dd, 1H), 1,05 (tt, 1H), 0,71 (tdd, 1H), 0,68-0,58 (m, 2H), 0,55 (tdt, 1H), 0,45-0,36 (m, 2H), 0,08-0,05 (m, 2H).

Пример 150. N-((2R,3,4R)-1-(1-(4-Фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенил-4-(тиазол-2-илметил)пирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамида.



Стадия 1. В высушенном сосуде промежуточное соединение C1-ent 1 (150 мг, 0,295 ммоль) растворяли в сухом THF (4,7 мл) в инертной атмосфере. Раствор охлаждали до -78°C и по каплям добавляли раствор свежеприготовленного LDA (1M в THF, 1,32 мл, 4 экв.). После перемешивания в течение 15 мин при -78°C добавляли гидрохлорид 2-(хлорметил)-1,3-тиазола (67 мг, 0,396 ммоль, 1,2 экв.) в виде твердого вещества. Смесь выдерживали в течение одного часа при -40°C. Затем добавляли другое количество LDA (1M в THF, 0,165 мл, 1 экв.), а затем гидрохлорид 2-(хлорметил)-1,3-тиазола (28,1 мг, 0,165 ммоль, 0,5 экв.). После перемешивания в течение ночи при -40°C реакцию гасили насыщенным раствором NH₄Cl и разбавляли дихлорметаном после перемешивания в течение 5 мин. Слои разделяли с помощью гидрофобной фритты. Органический слой промывали водой, снова отделяли и сушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя неочищенный материал очищали с помощью препаративной HPLC (градиент вода/ацетонитрил) с получением примера 150. N-((2R,3S,4R)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенил-4-(тиазол-2-илметил)пирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамида (26,3 мг, 0,0477 ммоль 14%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (600 МГц, Хлороформ- d₃) δ: 9,22 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 3H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,24-7,18 (m, 2H), 5,09 (d, 1H), 4,72 (td, 1H), 3,71 (dd, 1H), 3,58 (td, 1H), 3,44 (dd, 1H), 1,56 (tt, 1H), 1,09-1,02 (m, 2H), 0,85-0,78 (m, 2H).

Пример 151. N-((2S,3S)-2-(5-Хлортиофен-2-ил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-2-метил-5-оксопирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамида.



Стадия 1. К перемешиваемому раствору 1-(5-хлортиофен-2-ил)этан-1-она (20 г, 125 ммоль, 1,0 экв.) в EtOAc (250 мл) при комнатной температуре добавляли NaOAc (50,6 г, 625 ммоль, 5,0 экв.) и NH₂OH.HCl (25,7 г, 375 ммоль, 3,0 экв.) и перемешивали в течение 16 ч при 80°C. За ходом реакции следили с помощью TLC. Реакционную смесь выпаривали, разбавляли H₂O и образовавшийся осадок промывали H₂O (100 мл) и сушили в вакууме с получением (E)-1-(5-хлортиофен-2-ил)этан-1-она оксима (20 г, 94%) в виде коричневой жидкости.

Стадия 2. К перемешиваемому раствору соединения (E)-1-(5-хлортиофен-2-ил)этан-1-она оксима (10 г, 57,14 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (100 мл) при -40°C, добавляли TEA (9,2 мл, 68,57 ммоль, 1,2 экв.) и

смесь перемешивали в течение 15 мин перед добавлением хлордифенилфосфина (13,8 г, 62,85 ммоль, 1,1 экв.). Реакционной смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью TLC. Реакционную смесь разбавляли H₂O (100 мл) и экстрагировали DCM (2 × 200 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и выпаривали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (диоксид кремния 40-60% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента) с получением соединения (E)-N-(1-(5-хлортиофен-2-ил)этилиден)-P,P-дифенилфосфинового амида (15 г, 73%) в виде коричневого твердого вещества.

Стадия 3. К перемешиваемому раствору соединения (E)-N-(1-(5-хлортиофен-2-ил)этилиден)-P,P-дифенилфосфинового амида (15 г, 41,71 ммоль, 1,0 экв.) в THF (200 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли Cu(OAc)₂ (0,377 г, 2,85 ммоль, 0,05 экв.), TPP (1,0 г, 4,16 ммоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали в течение 15 мин перед добавлением диэтилфумарата (18 мл, 104 ммоль, 2,5 экв.) и пинаколборана (14,8 мл, 116 ммоль, 2,8 экв.). Перемешивание продолжали в течение 16 ч при комнатной температуре. За ходом реакции следили с помощью TLC. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), сушили (Na₂SO₄) и выпаривали. Неочищенное соединение очищали флэш-хроматографией (диоксид кремния 40-60% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента) с получением соединения этил 2-(5-хлортиофен-2-ил)-1-(дифенилфосфорил)-2-метил-5-оксопирролидин-3-карбоксилата (15 г, ~75%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 4. К перемешиваемому раствору соединения этил 2-(5-хлортиофен-2-ил)-1-(дифенилфосфорил)-2-метил-5-оксопирролидин-3-карбоксилата (15 г, 30,80 ммоль, 1,0 экв.) в EtOAc (150 мл) при комнатной температуре добавляли конц. HCl (15 мл) и перемешивали в течение 16 ч при 90°C. За ходом реакции следили с помощью TLC. Реакционную смесь выпаривали, разбавляли водой (50 мл), подщелачивали насыщенным NaHCO₃ (pH = 8) и экстрагировали EtOAc (2 × 200 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), сушили (Na₂SO₄) и выпаривали. Неочищенное соединение очищали флэш-хроматографией (диоксид кремния 60-70% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента) с получением соединения этил рац-(2S,3S)-2-(5-хлортиофен-2-ил)-2-метил-5-оксопирролидин-3-карбоксилата (7,0 г, ~81%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 5. К перемешиваемому раствору соединения этил (2S,3S)-2-(5-хлортиофен-2-ил)-2-метил-5-оксопирролидин-3-карбоксилата (7 г, 24,39 ммоль, 1,0 экв.) в THF/MeOH/H₂O (1:1:1, 75 мл) при комнатной температуре добавляли LiOH·H₂O (1,7 г, 48,78 ммоль, 2,0 экв.) при комнатной температуре и перемешивание продолжали при той же температуре. За ходом реакции следили с помощью TLC. Реакционную смесь выпаривали, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали Et₂O (2×50 мл). Водный слой подкисляли 1 N HCl (pH=4-5), и образовавшийся осадок фильтровали и сушили с получением соединения (2S,3S)-2-(5-хлортиофен-2-ил)-2-метил-5-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты (3,5 г, ~97%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 6. К перемешиваемому раствору соединения рац-(2S,3S)-2-(5-хлортиофен-2-ил)-2-метил-5-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты (3,4 г, 13,12 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (70 мл) при комнатной температуре добавляли TEA (2,0 мл, 13,78 ммоль, 1,05 экв.), DPPA (3,4 мл, 15,74 ммоль, 1,2 экв.). Перемешивание продолжали в течение 2 ч при 90°C, затем смесь охлаждали до комнатной температуры перед добавлением VnOH (3 мл, 26,25 ммоль, 2,0 экв.). Полученную смесь нагревали в течение 16 ч до 120°C. За ходом реакции следили с помощью TLC. Реакционную смесь выпаривали, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили (Na₂SO₄) и выпаривали. Неочищенное соединение очищали флэш-хроматографией (диоксид кремния 70-90% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента) с получением соединения бензил(рац-(2S,3S)-2-(5-хлортиофен-2-ил)-2-метил-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата (2,0 г, ~41%) в виде грязно-белого твердого вещества.

Стадия 7. Перемешиваемый раствор соединения бензил(рац-(2S,3S)-2-(5-хлортиофен-2-ил)-2-метил-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата (2,0 г, 5,49 ммоль, 1,0 экв.) в HBг в AcOH (20 мл) при RT, перемешивали в течение 2 ч при RT. За ходом реакции следили с помощью TLC. Реакционную смесь гасили раствором NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (4×100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили (Na₂SO₄) и выпаривали. Неочищенное соединение очищали флэш-хроматографией (диоксид кремния 70-80% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента) с получением соединения рац-(4S,5S)-4-амино-5-(5-хлортиофен-2-ил)-5-метилпирролидин-2-он (1,0 г, ~41%) в виде не совсем белого твердого вещества.

Стадия 8. К перемешиваемому раствору соединения рац-(4S,5S)-4-амино-5-(5-хлортиофен-2-ил)-5-метилпирролидин-2-она (400 мг, 1,739 ммоль, 1,0 экв.) и циклопропанкарбоновой кислоты (224 мг, 2,608 ммоль, 1,5 экв.) в DMF (10 мл) при 0°C в атмосфере азота, добавляли NATU (0,90 г, 2,608 ммоль, 1,5 экв.), DIPEA (0,9 мл, 5,217 ммоль, 3,0 экв.) и перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. За ходом реакции следили с помощью TLC. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили

(Na₂SO₄) и выпаривали. Неочищенное соединение очищали флэш-хроматографией (диоксид кремния 70-90% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента) с получением соединения N-(рац(2S,3S)-2-(5-хлоротиофен-2-ил)-2-метил-5-оксопирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид (210 мг, ~40%).

Стадия 9. К перемешиваемому раствору соединения N-(рац(2S,3S)-2-(5-хлоротиофен-2-ил)-2-метил-5-оксопирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид (200 мг, 0,671 ммоль, 1,0 экв.) и соединения 1-(4-фторфенил)-5-иод-1H-индазола (249 мг, 0,738 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (10 мл) в атмосфере азота добавляли CuI (127 мг, 0,671 ммоль, 1,5 экв.), DMEDA (59 мг, 0,671 ммоль, 1 экв.) и K₂CO₃ (277 мг, 2,013 ммоль, 3,0 экв.) и перемешивали при 130°C в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью TLC. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc(2×20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили (Na₂SO₄) и выпаривали. Неочищенное соединение очищали флэш-хроматографией (диоксид кремния 70-90% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента) с последующей препаративной HPLC с получением Примера 151 N-((2S,3S)-2-(5-хлоротиофен-2-ил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-2-метил-5-оксопирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид (50 мг, -53%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 8,77 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,80-7,76 (m, 3H), 7,58 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,22 (dd, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 4,71-4,67 (m, 1H), 3,10 (dd, 1H), 2,43-2,36 (m, 1H), 1,64-1,61 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 0,72-0,6 (m, 4H).

Примеры в следующей таблице были синтезированы аналогично примеру 1, описанному выше, с использованием различных промежуточных соединений.

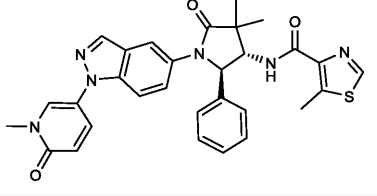
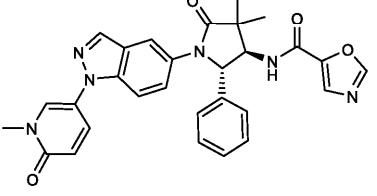
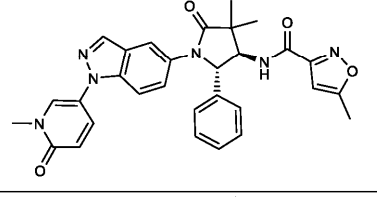
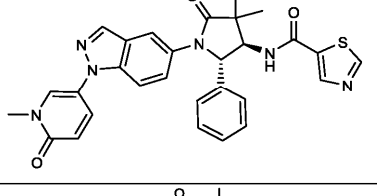
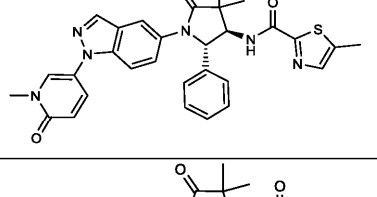
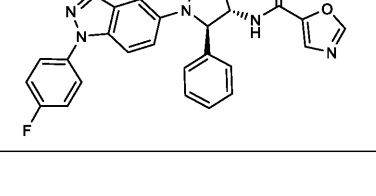
Прим. №	Промежуточное соединение (INT)	Структура	Выход (%)	¹ H ЯМР
4	Промеж. соед. А3		12	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): δ= 9,08 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,72-7,69 (m, 4H), 7,41-7,34 (m, 5H), 7,24(s, 2H), 7,17(m, 1H), 5,41 (d, 1H), 4,26 (t, 1H), 1,71 (t, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,13 (s, 3H).
9	Промеж. соед. А3		10	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): δ= 9,07 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,68-7,58 (m, 3H), 7,34-7,17 (m, 6H), 6,51 (s, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,48 (s, 3H), 1,71 (t, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,13 (s, 3H)
10	Промеж. соед. А3		13	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): δ= 9,08 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,72-7,69 (m, 4H), 7,41-7,34 (m, 5H), 7,24(s, 2H), 7,17(m, 1H), 5,41 (d, 1H), 4,26 (t, 1H), 1,71 (t, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,13 (s, 3H).

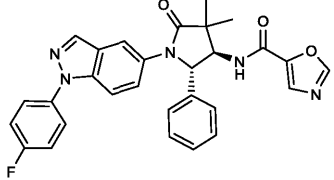
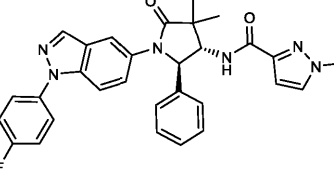
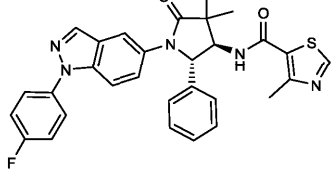
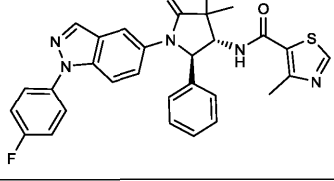
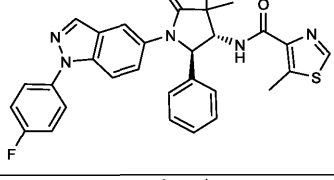
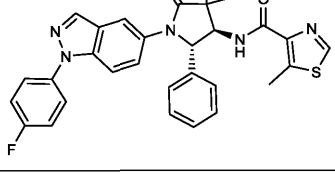
Примеры в следующей таблице были синтезированы аналогично примеру 5, описанному выше, с использованием различных промежуточных соединений.

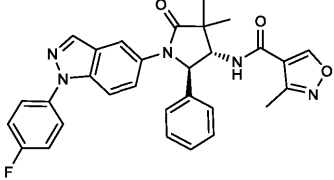
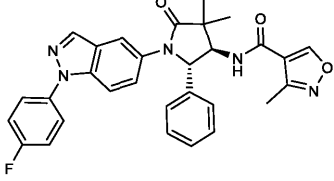
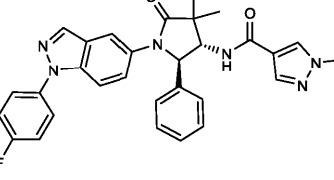
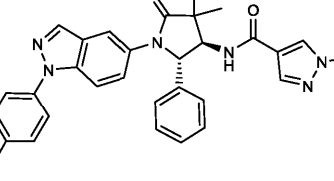
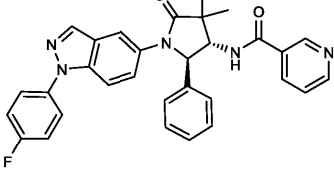
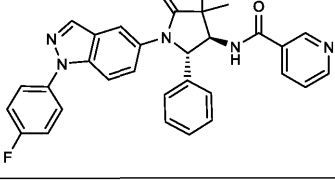
Прим. №	Промежуточное соединение (INT)	Структура	Выход (%)	¹ H ЯМР
3	Промеж. соед. А5		10	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): δ: 8,90 (d, 1H), 8,30 (t, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,79 – 7,69 (m, 4H), 7,43 – 7,37 (m, 4H), 7,34 (t, 2H), 7,28 – 7,21 (m, 1H), 5,29 (d, 1H), 4,03 (dd, 1H), 1,68 (tt, 1H), 1,31 – 0,91 (m, 4H), 0,80 – 0,62 (m, 4H)
30	Промеж. соед. А5		4	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): δ: 8,89 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,71 (ddd, 2H), 7,61 (dt, 1H), 7,41 – 7,36 (m, 2H), 7,33 (t, 2H), 7,27 – 7,21 (m, 1H), 6,54 (dd, 1H), 5,28 (d, 1H), 4,03 (dd, 1H), 3,50 (s, 3H), 1,72 – 1,64 (m, 1H), 1,26 – 1,15 (m, 1H), 1,16 – 1,08 (m, 1H), 0,95 (q, 2H), 0,74 (ddd, 1H), 0,73 – 0,68 (m, 3H)

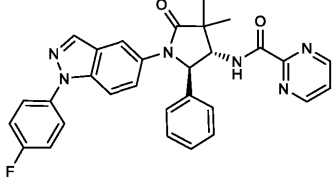
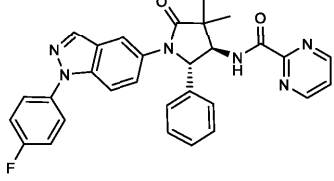
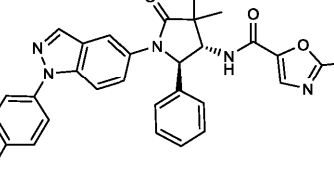
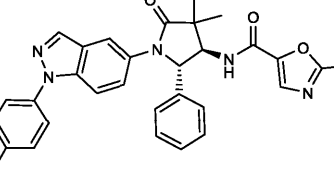
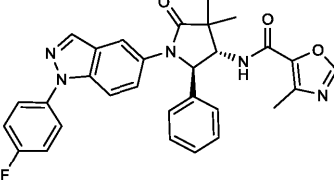
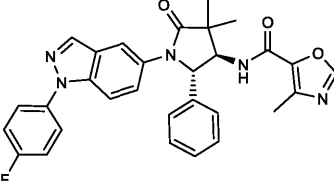
Примеры в следующей таблице были синтезированы аналогично примеру 7, описанному выше, с использованием различных промежуточных соединений.

Прим. №	Промежуточное соединение (INT)	Структура	Выход (%)	¹ H ЯМР
6	Промеж. соед. А 4 ent 1		31	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9,11 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,78 (t, 1H), 7,72 – 7,67 (m, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,39 – 7,35 (m, 2H), 7,22 (t, 2H), 7,17 – 7,11 (m, 1H), 6,54 (d, 1H), 5,63 (d, 1H), 4,46 (t, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,18 (s, 3H)
12	Промеж. соед. А 4 ent 1		80	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8,39 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,72 – 7,68 (m, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,38 – 7,35 (m, 2H), 7,21 (t, 2H), 7,15 – 7,10 (m, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 5,59 (d, 1H), 4,50 (t, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,17 (s, 3H)
13	Промеж. соед. А 4 ent 1		85	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8,96 (dd, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,62 – 7,57 (m, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,39 – 7,36 (m, 2H), 7,23 (t, 2H), 7,18 – 7,12 (m, 1H), 6,54 (d, 1H), 5,41 (d, 1H), 4,48 (t, 1H), 3,50 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,18 (s, 3H)
14	Промеж. соед. А 4 ent 1		64	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9,38 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,72 – 7,67 (m, 2H), 7,62 – 7,57 (m, 1H), 7,41 – 7,37 (m, 3H), 7,24 (t, 2H), 7,18 – 7,13 (m, 1H), 6,54 (d, 1H), 5,55 (d, 1H), 4,50 (t, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,18 (s, 3H)
15	Промеж. соед. А 4 ent 1		70	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9,25 (d, 1H), 8,95 (dd, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,74 – 7,67 (m, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,46 – 7,41 (m, 1H), 7,39 (dd, 2H), 7,24 (t, 2H), 7,18 – 7,12 (m, 1H), 6,54 (d, 1H), 5,36 (d, 1H), 4,51 – 4,45 (m, 1H), 3,50 (d, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,20 (s, 3H)
16	Промеж. соед. А 4 ent 1		60	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9,08 (s, 1H), 8,61 (dd, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,40 – 7,37 (m, 2H), 7,25 (t, 2H), 7,20 – 7,14 (m, 1H), 6,54 (d, 1H), 5,37 (d, 1H), 4,47 (t, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,18 (s, 3H)
17	Промеж. соед. А 4 ent 1		87	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9,25 (d, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,72 – 7,68 (m, 2H), 7,61 – 7,57 (m, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,39 – 7,36 (m, 2H), 7,21 (t, 2H), 7,15 – 7,10 (m, 1H), 6,54 (d, 1H), 5,64 (d, 1H), 4,53 (t, 1H), 3,50 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,19 (s, 3H)

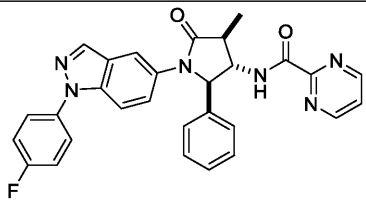
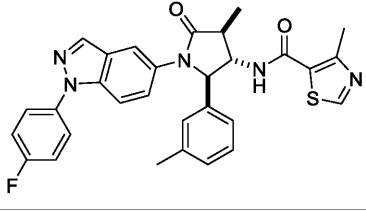
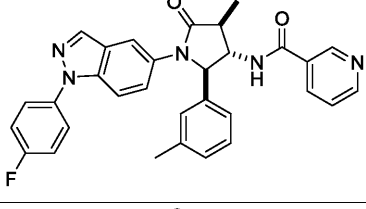
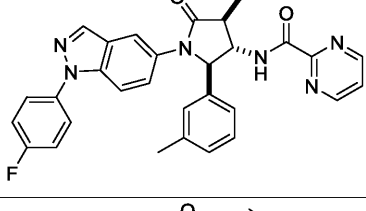
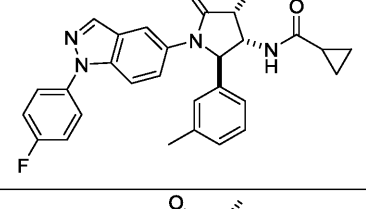
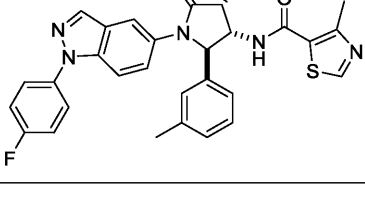
18	Промеж. соед. A 4 ent 1		73	^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 9,08 (s, 1H), 8,61 (dd, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,61 – 7,57 (m, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,40 – 7,36 (m, 2H), 7,25 (t, 2H), 7,20 – 7,14 (m, 1H), 6,54 (d, 1H), 5,37 (d, 1H), 4,47 (t, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,18 (s, 3H)
21	Промеж. соед. A 4 ent 2		77	^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 8,95 (dd, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74 – 7,72 (m, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,62 – 7,57 (m, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,39 – 7,36 (m, 2H), 7,23 (t, 2H), 7,17 – 7,12 (m, 1H), 6,54 (d, 1H), 5,41 (d, 1H), 4,48 (t, 1H), 3,50 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,18 (s, 3H)
22	Промеж. соед. A 4 ent 2		80	^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 9,08 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,72 – 7,67 (m, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,42 – 7,35 (m, 3H), 7,23 (t, 2H), 7,18 – 7,12 (m, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,50 (t, 1H), 5,50 (d, 1H), 4,47 (t, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,47 (d, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,17 (s, 3H)
24	Промеж. соед. A 4 ent 2		78	^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 9,25 (d, 1H), 8,95 (dd, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,76 – 7,73 (m, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,62 – 7,57 (m, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,41 – 7,37 (m, 2H), 7,24 (t, 2H), 7,18 – 7,12 (m, 1H), 6,54 (d, 1H), 5,36 (d, 1H), 4,48 (t, 1H), 3,50 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,20 (s, 3H)
26	Промеж. соед. A 4 ent 2		63	^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 9,10 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,80 – 7,75 (m, 1H), 7,72 – 7,67 (m, 2H), 7,61 – 7,56 (m, 1H), 7,41 – 7,35 (m, 3H), 7,22 (t, 2H), 7,17 – 7,11 (m, 1H), 6,53 (d, 1H), 5,62 (d, 1H), 4,45 (t, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,53 – 2,51 (m, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,18 (s, 3H)
36a	Промеж. соед. A 7 ent 1		86	^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 8,97 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,76 – 7,72 (m, 3H), 7,70 (dd, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,43 – 7,35 (m, 4H), 7,23 (dd, 2H), 7,17 – 7,12 (m, 1H), 5,42 (d, 1H), 4,49 (t, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,18 (d, 3H)

36b	Промеж. соед. A7 ent 2		40	^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 8,97 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,76 – 7,72 (m, 3H), 7,70 (dd, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,43 – 7,35 (m, 4H), 7,23 (dd, 2H), 7,17 – 7,12 (m, 1H), 5,42 (d, 1H), 4,49 (t, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,18 (d, 3H)
37	Промеж. соед. A7 ent 1		71	^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 8,40 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,76 – 7,71 (m, 3H), 7,69 (dd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,41 – 7,35 (m, 4H), 7,24 – 7,18 (m, 2H), 7,16 – 7,10 (m, 1H), 6,58 (dd, 1H), 5,59 (dd, 1H), 4,51 (t, 1H), 3,96 (d, 3H), 1,31 (d, 3H), 1,17 (s, 3H)
38a	Промеж. соед. A7 ent 2		44	^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 9,08 (s, 1H), 8,67 – 8,57 (m, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,80 – 7,64 (m, 4H), 7,46 (dd, 1H), 7,42 – 7,35 (m, 4H), 7,25 (dd, 2H), 7,19 – 7,13 (m, 1H), 5,38 (d, 1H), 4,47 (t, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,18 (s, 3H)
38b	Промеж. соед. A7 ent 1		92	^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 9,08 (s, 1H), 8,67 – 8,57 (m, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,80 – 7,64 (m, 4H), 7,46 (dd, 1H), 7,42 – 7,35 (m, 4H), 7,25 (dd, 2H), 7,19 – 7,13 (m, 1H), 5,38 (d, 1H), 4,47 (t, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,18 (s, 3H)
39a	Промеж. соед. A7 ent 1		88	^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 9,08 (s, 1H), 8,63 – 8,58 (m, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,78 – 7,72 (m, 3H), 7,70 (dd, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,43 – 7,36 (m, 4H), 7,25 (t, 2H), 7,17 (t, 1H), 5,38 (d, 1H), 4,47 (t, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,18 (s, 3H)
39b	Промеж. соед. A7 ent 2		51	^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 9,08 (s, 1H), 8,63 – 8,58 (m, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,78 – 7,72 (m, 3H), 7,70 (dd, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,43 – 7,36 (m, 4H), 7,25 (t, 2H), 7,17 (t, 1H), 5,38 (d, 1H), 4,47 (t, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,18 (s, 3H)

40a	Промеж. соед. A7 ent 1		98	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9,37 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,77 – 7,71 (m, 2H), 7,70 (dd, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,43 – 7,35 (m, 4H), 7,24 (dd, 2H), 7,19 – 7,13 (m, 1H), 5,25 (d, 1H), 4,46 (t, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,18 (s, 3H)
40b	Промеж. соед. A7 ent 2		62	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9,37 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,77 – 7,71 (m, 2H), 7,70 (dd, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,43 – 7,35 (m, 4H), 7,24 (dd, 2H), 7,19 – 7,13 (m, 1H), 5,25 (d, 1H), 4,46 (t, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,18 (s, 3H)
41a	Промеж. соед. A7 ent 1		79	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8,31 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,78 – 7,71 (m, 3H), 7,73 – 7,68 (m, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,43 – 7,33 (m, 4H), 7,22 (dd, 2H), 7,17 – 7,11 (m, 1H), 5,30 (d, 1H), 4,47 (t, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,15 (s, 3H)
41b	Промеж. соед. A7 ent 2		35	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8,31 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,78 – 7,71 (m, 3H), 7,73 – 7,68 (m, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,43 – 7,33 (m, 4H), 7,22 (dd, 2H), 7,17 – 7,11 (m, 1H), 5,30 (d, 1H), 4,47 (t, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,15 (s, 3H)
42a	Промеж. соед. A7 ent 1		89	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9,02 (d, 1H), 8,96 – 8,91 (m, 1H), 8,77 – 8,72 (m, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,21 – 8,16 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,76 – 7,73 (m, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,43 – 7,36 (m, 4H), 7,27 – 7,21 (m, 2H), 7,18 – 7,12 (m, 1H), 5,41 (d, 1H), 4,55 (t, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,21 (s, 3H)
42b	Промеж. соед. A7 ent 2		27	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9,02 (d, 1H), 8,96 – 8,91 (m, 1H), 8,77 – 8,72 (m, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,21 – 8,16 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,76 – 7,73 (m, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,43 – 7,36 (m, 4H), 7,27 – 7,21 (m, 2H), 7,18 – 7,12 (m, 1H), 5,41 (d, 1H), 4,55 (t, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,21 (s, 3H)

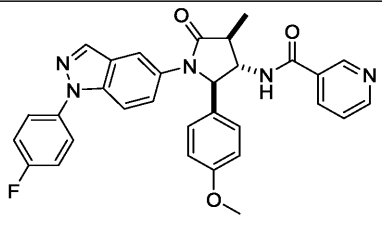
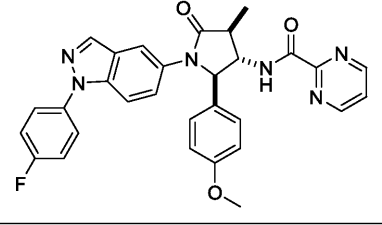
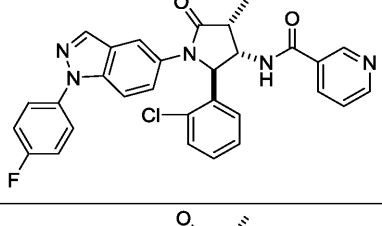
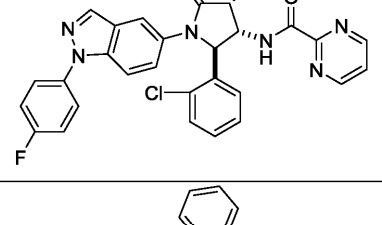
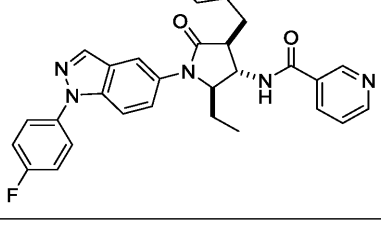
43a	Промеж. соед. A7 ent 1		96	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9,23 (d, 1H), 9,00 (d, 2H), 8,31 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,73 (ddd, 3H), 7,70 (dd, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,43 – 7,36 (m, 4H), 7,22 (t, 2H), 7,16 – 7,11 (m, 1H), 5,64 (d, 1H), 4,56 (dd, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,22 (s, 3H)
43b	Промеж. соед. A7 ent 2		35	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9,23 (d, 1H), 9,00 (d, 2H), 8,31 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,73 (ddd, 3H), 7,70 (dd, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,43 – 7,36 (m, 4H), 7,22 (t, 2H), 7,16 – 7,11 (m, 1H), 5,64 (d, 1H), 4,56 (dd, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,22 (s, 3H)
44a	Промеж. соед. A7 ent 1		90	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8,81 (dd, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,77 – 7,65 (m, 5H), 7,45 (dd, 1H), 7,43 – 7,35 (m, 4H), 7,23 (t, 2H), 7,18 – 7,12 (m, 1H), 5,41 (d, 1H), 4,48 (t, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,17 (s, 3H)
44b	Промеж. соед. A7 ent 2		37	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8,81 (dd, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,77 – 7,65 (m, 5H), 7,45 (dd, 1H), 7,43 – 7,35 (m, 4H), 7,23 (t, 2H), 7,18 – 7,12 (m, 1H), 5,41 (d, 1H), 4,48 (t, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,17 (s, 3H)
45a	Промеж. соед. A7 ent 1		89	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8,77 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,31 (t, 1H), 7,77 – 7,72 (m, 3H), 7,70 (dd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,42 – 7,35 (m, 4H), 7,23 (t, 2H), 7,18 – 7,12 (m, 1H), 5,51 (d, 1H), 4,49 (t, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,17 (s, 3H)
45b	Промеж. соед. A7 ent 2		62	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8,77 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,31 (t, 1H), 7,77 – 7,72 (m, 3H), 7,70 (dd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,42 – 7,35 (m, 4H), 7,23 (t, 2H), 7,18 – 7,12 (m, 1H), 5,51 (d, 1H), 4,49 (t, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,17 (s, 3H)

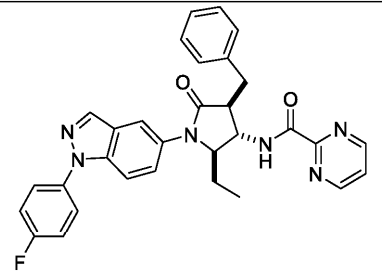
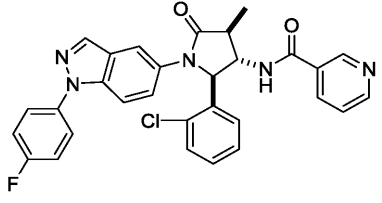
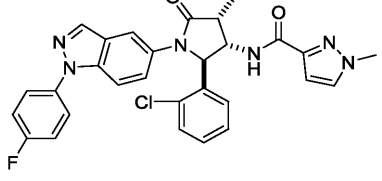
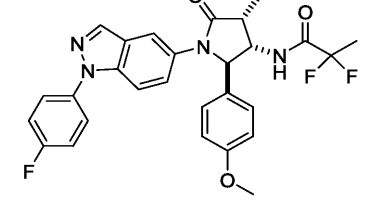
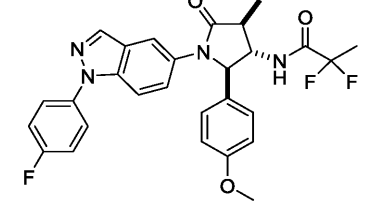
46	A9		26	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8,57 (d, 1H), 8,29 (t, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,77 – 7,71 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,39 (td, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,24 (t, 2H), 7,19 – 7,11 (m, 1H), 5,19 (d, 1H), 4,04 (td, 1H), 2,78 – 2,70 (m, 1H), 1,57 (tt, 1H), 1,24 (d, 3H), 0,74 – 0,58 (m, 4H).
47	A13-транс		43	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9,21 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,73 (dt, 4H), 7,53 – 7,46 (m, 1H), 7,45 – 7,32 (m, 3H), 7,27 – 7,15 (m, 2H), 5,85 (s, 1H), 4,16 (s, 1H), 2,96 (dd, 1H), 2,55 (d, 0H), 1,73 (t, 3H), 1,28 (d, 3H)
60	A9		30	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9,08 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,76 – 7,72 (m, 2H), 7,68 (dt, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,43 – 7,34 (m, 4H), 7,28 – 7,22 (m, 2H), 7,20 – 7,14 (m, 1H), 5,33 (d, 1H), 4,27 (td, 1H), 2,89 (dq, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,31 (d, 3H)
63	A11-транс		55	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8,56 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,77 – 7,71 (m, 2H), 7,69 (dd, 1H), 7,56 – 7,48 (m, 1H), 7,43 – 7,36 (m, 2H), 7,17 – 7,07 (m, 3H), 6,97 (ddt, 1H), 5,15 (d, 1H), 4,01 (td, 1H), 2,76 – 2,68 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,57 (tt, 1H), 1,23 (d, 3H), 0,74 0,58 (m, 4H)
64	A9		28	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8,60 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,77 – 7,70 (m, 3H), 7,68 (dt, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,43 – 7,36 (m, 2H), 7,34 – 7,29 (m, 2H), 7,21 (dd, 2H), 7,16 – 7,10 (m, 1H), 6,56 (d, 1H), 5,37 (d, 1H), 4,34 (td, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,92 (dq, 1H), 1,26 (d, 3H)
65	A9		44	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9,11 (d, 1H), 9,07 – 8,99 (m, 1H), 8,74 (dd, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,23 8,18 (m, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,78 – 7,71 (m, 2H), 7,70 (dt, 1H), 7,57 – 7,51 (m, 2H), 7,43 – 7,36 (m, 4H), 7,24 (dd, 2H), 7,19 – 7,13 (m, 1H), 5,38 (d, 1H), 4,32 (td, 1H), 2,92 (dq, 1H), 1,32 (d, 3H)

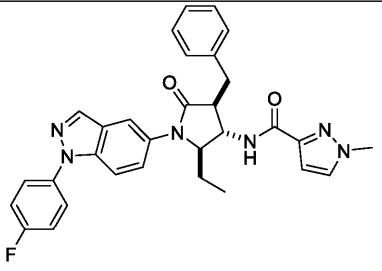
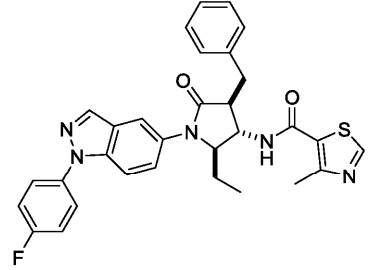
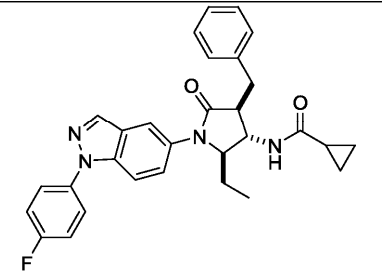
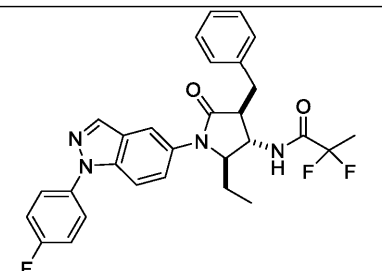
66	A9		35	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9,45 (d, 1H), 9,00 (d, 2H), 8,30 (d, 1H), 7,78 – 7,69 (m, 4H), 7,68 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,44 – 7,36 (m, 2H), 7,36 – 7,32 (m, 2H), 7,24 – 7,19 (m, 2H), 7,17 – 7,11 (m, 1H), 5,44 (d, 1H), 4,40 (td, 1H), 3,02 – 2,94 (m, 1H), 1,30 (d, 3H)
67	A11-транс		43	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9,08 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,77 – 7,71 (m, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,45 – 7,36 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,17 – 7,10 (m, 2H), 6,98 (dt, 1H), 5,28 (d, 1H), 4,23 (td, 1H), 2,94 – 2,78 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,31 (d, 3H)
68	A11-транс		54	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9,10 (d, 1H), 9,04 (d, 1H), 8,74 (dd, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,20 (dt, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,78 – 7,72 (m, 2H), 7,71 (dd, 1H), 7,57 – 7,51 (m, 2H), 7,43 – 7,36 (m, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,19 – 7,10 (m, 2H), 6,97 (d, 1H), 5,33 (d, 1H), 4,30 (td, 1H), 2,90 (dq, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,32 (d, 3H)
69	A11-транс		23	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9,47 9,42 (m, 1H), 9,00 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,78 – 7,73 (m, 2H), 7,76 – 7,69 (m, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,43 – 7,36 (m, 2H), 7,18 – 7,07 (m, 4H), 6,95 (d, 1H), 5,39 (d, 1H), 4,39 (td, 1H), 2,97 (dq, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,30 (d, 3H)
70	A11-цис		52	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8,76 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,80 (ddd, 1H), 7,79 – 7,71 (m, 3H), 7,44 – 7,37 (m, 2H), 7,22 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,14 – 7,09 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 5,15 (d, 1H), 4,35 (ddd, 1H), 3,04 (p, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,78 – 1,68 (m, 1H), 1,11 (d, 3H), 0,80 – 0,73 (m, 1H), 0,76 – 0,70 (m, 2H)
71	A11-цис		49	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9,08 (s, 0H), 9,01 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,79 – 7,71 (m, 4H), 7,44 – 7,36 (m, 2H), 7,26 – 7,21 (m, 2H), 7,20 – 7,15 (m, 1H), 7,08 (ddt, 1H), 5,32 (d, 1H), 4,52 (td, 1H), 3,16 (p, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,28 (d, 3H), 2,08 (s, 1H), 1,16 (d, 3H)

72	A11-цис		48	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,79 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,81 – 7,67 (m, 6H), 7,44 – 7,36 (m, 2H), 7,23 – 7,13 (m, 3H), 7,07 – 7,02 (m, 1H), 6,66 (d, 1H), 5,40 (d, 1H), 4,57 (td, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,12 (p, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,11 (d, 3H)
73	A11-цис		45	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,28 (d, 1H), 9,09 (d, 1H), 8,74 (dd, 1H), 8,32 (t, 1H), 8,27 (dt, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,78 – 7,71 (m, 3H), 7,54 (ddd, 1H), 7,44 – 7,37 (m, 2H), 7,27 – 7,21 (m, 2H), 7,21 – 7,16 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 5,37 (d, 1H), 4,62 (ddd, 1H), 3,19 (p, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,17 (d, 3H)
74	A11-цис		49	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,53 (d, 1H), 9,00 (dd, 1H), 9,90 – 6,59 (m, 0H), 8,32 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,79 – 7,69 (m, 6H), 7,44 – 7,36 (m, 2H), 7,25 – 7,16 (m, 3H), 7,06 (dd, 1H), 5,45 (d, 1H), 4,62 (td, 1H), 3,24 – 3,16 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,15 (d, 3H)
75	A11-транс		86	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,59 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,78 – 7,71 (m, 3H), 7,69 (dt, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,43 – 7,31 (m, 2H), 7,16 – 7,07 (m, 3H), 6,97 – 6,92 (m, 1H), 6,57 (d, 1H), 5,33 (d, 1H), 4,32 (td, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,90 (dq, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,26 (d, 3H)
77	A11-цис		54	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,45 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,92 (t, 1H), 7,81 – 7,69 (m, 4H), 7,47 – 7,35 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,16 – 7,10 (m, 1H), 7,10 – 7,03 (m, 1H), 5,28 (d, 1H), 4,41 (td, 1H), 3,16 (p, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,81 (t, 3H), 1,08 (d, 3H)
78	A13-цис		41	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,82 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,82 – 7,73 (m, 4H), 7,51 (dd, 1H), 7,44 – 7,38 (m, 2H), 7,38 – 7,26 (m, 4H), 5,50 (d, 1H), 4,49 (ddd, 1H), 3,03 (p, 1H), 1,68 (tt, 1H), 1,05 (d, 3H), 0,77 – 0,67 (m, 4H)

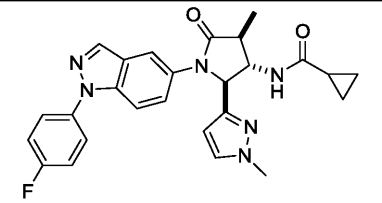
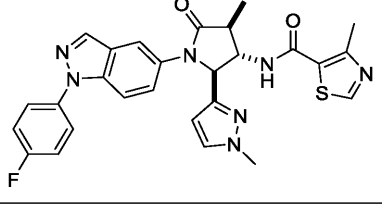
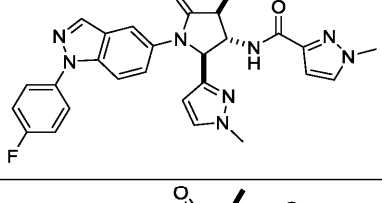
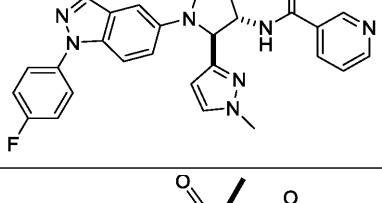
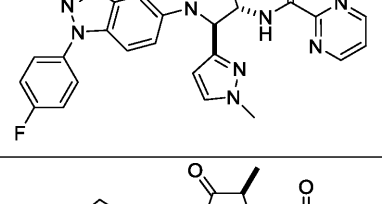
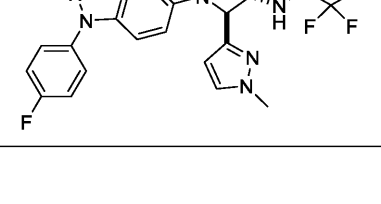
79	A13-шс		54	^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 9,58 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,83 – 7,69 (m, 4H), 7,52 (dt, 1H), 7,46 – 7,35 (m, 2H), 7,38 – 7,25 (m, 3H), 5,62 (d, 1H), 4,48 (t, 1H), 3,22 3,11 (m, 1H), 1,82 (t, 3H), 1,11 – 1,01 (m, 4H)
80	A9		33	^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 9,17 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,79 – 7,70 (m, 3H), 7,68 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,44 – 7,35 (m, 2H), 7,35 – 7,29 (m, 2H), 7,24 (t, 2H), 7,20 – 7,12 (m, 1H), 5,27 (d, 1H), 4,12 (q, 1H), 2,87 (dq, 1H), 1,73 (t, 3H), 1,26 (d, 3H)
81	A11-транс		62	^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 9,16 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,78 – 7,72 (m, 3H), 7,69 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,44 – 7,35 (m, 2H), 7,15 – 7,08 (m, 3H), 6,98 (dt, 1H), 5,22 (d, 1H), 4,14 – 4,04 (m, 1H), 2,85 (dq, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,73 (t, 3H), 1,26 (d, 3H)
82	A15-транс		23	^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 9,07 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,79 – 7,71 (m, 3H), 7,68 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,40 (t, 2H), 7,29 (d, 2H), 6,79 (d, 2H), 5,25 (d, 1H), 4,26 (td, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,87 (dq, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,31 (d, 3H)
83	A15-транс		18	^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 8,54 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,79 – 7,73 (m, 2H), 7,75 – 7,70 (m, 2H), 7,67 (dt, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,43 7,36 (m, 2H), 7,27 – 7,21 (m, 2H), 6,79 – 6,73 (m, 2H), 6,56 (d, 1H), 5,30 (d, 1H), 4,33 (td, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 2,90 (dq, 1H), 1,26 (d, 3H)

84	A15-транс		30	^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 9,08 – 9,02 (m, 2H), 8,74 (dd, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,20 (ddd, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,78 – 7,72 (m, 2H), 7,69 (dt, 1H), 7,54 (ddd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,43 – 7,36 (m, 2H), 7,33 – 7,28 (m, 2H), 6,81 – 6,76 (m, 2H), 5,30 (d, 1H), 4,32 (add, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,89 (dq, 1H), 1,32 (d, 3H)
85	A15-транс		30	^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 9,39 (d, 1H), 8,99 (dd, 2H), 8,30 (d, 1H), 7,76 – 7,73 (m, 3H), 7,71 (td, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,43 – 7,36 (m, 2H), 7,29 – 7,24 (m, 2H), 6,79 – 6,73 (m, 2H), 5,36 (d, 1H), 4,40 (td, 1H), 3,63 (d, 3H), 2,97 (dq, 1H), 1,30 (d, 3H)
87	A13-цис		42	^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 9,35 (d, 1H), 9,09 (dd, 1H), 8,75 (dd, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,27 (dt, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,83 – 7,74 (m, 4H), 7,58 – 7,50 (m, 2H), 7,44 – 7,37 (m, 2H), 7,33 (ddd, 3H), 5,71 (d, 1H), 4,77 – 4,71 (m, 1H), 3,19 (p, 1H), 1,12 (d, 3H)
88	A13-цис		41	^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 9,73 (d, 1H), 9,00 (d, 2H), 8,36 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,77 (tq, 4H), 7,71 (t, 1H), 7,53 – 7,47 (m, 1H), 7,44 – 7,34 (m, 3H), 7,34 – 7,28 (m, 2H), 5,80 (d, 1H), 4,72 (s, 1H), 3,24 – 3,16 (m, 1H), 1,12 (d, 3H)
89	A21		41	^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 8,89 (dd, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,72 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,08 (dt, 1H), 7,86 – 7,78 (m, 4H), 7,51 (ddd, 1H), 7,48 – 7,41 (m, 3H), 7,39 – 7,34 (m, 2H), 7,28 (t, 2H), 7,19 7,13 (m, 1H), 4,45 (td, 1H), 4,14 (td, 1H), 3,20 – 3,09 (m, 2H), 3,05 (dd, 1H), 1,47 (ddd, 1H), 1,24 (dp, 1H), 0,52 (t, 3H)

90	A21		55	^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 9,26 (d, 1H), 8,98 (d, 2H), 8,40 (d, 1H), 7,85 – 7,79 (m, 3H), 7,76 (dd, 1H), 7,71 (t, 1H), 7,48 – 7,39 (m, 3H), 7,38 – 7,33 (m, 2H), 7,29 – 7,23 (m, 2H), 7,17 – 7,11 (m, 1H), 4,47 (td, 1H), 4,20 (td, 1H), 3,27 – 3,20 (m, 1H), 3,09 (dd, 1H), 3,01 (dd, 1H), 1,41 (ddt, 1H), 1,26 – 1,15 (m, 1H), 0,46 (t, 3H)
92	A13-транс		73	^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 9,16 (s, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,74 (dd, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,17 (dt, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 – 7,71 (m, 3H), 7,58 – 7,50 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,43 – 7,36 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,23 (td, 1H), 7,18 (t, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,01 (dq, 1H), 1,34 (d, 3H)
94	A13-цис		12	^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 8,99 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,98 – 7,95 (m, 1H), 7,81 – 7,72 (m, 3H), 7,48 (dt, 1H), 7,43 – 7,38 (m, 2H), 7,35 (dd, 1H), 7,30 (dd, 2H), 6,66 (d, 1H), 5,77 (d, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,13 (dd, 1H), 1,08 (d, 3H)
97	A15-цис		60	^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 9,39 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,81 – 7,71 (m, 3H), 7,68 (dd, 1H), 7,45 – 7,35 (m, 2H), 7,32 – 7,23 (m, 2H), 6,92 – 6,83 (m, 2H), 5,28 (d, 1H), 4,41 (td, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,13 (p, 1H), 1,80 (t, 3H), 1,09 (d, 3H)
98	A15-транс		24	^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 9,11 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,78 – 7,70 (m, 3H), 7,68 (d, 1H), 7,48 – 7,35 (m, 3H), 7,29 – 7,20 (m, 2H), 6,83 – 6,74 (m, 2H), 5,19 (d, 1H), 4,11 (q, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,84 (dq, 1H), 1,73 (t, 3H), 1,26 (d, 3H)

104	A21		33	^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 8,48 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,84 – 7,77 (m, 4H), 7,73 (d, 1H), 7,44 (t, 2H), 7,40 (dd, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,29 (t, 2H), 7,20 (t, 1H), 6,64 (d, 1H), 4,43 (td, 1H), 4,14 (td, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,19 – 3,11 (m, 1H), 3,10 (d, 1H), 2,93 (dd, 1H), 1,38 (dtd, 1H), 1,14 (dp, 1H), 0,41 (t, 3H)
105	A21		25	^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 9,05 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,84 – 7,80 (m, 3H), 7,79 (d, 1H), 7,48 – 7,41 (m, 3H), 7,38 – 7,33 (m, 2H), 7,30 (t, 2H), 7,23 – 7,17 (m, 1H), 4,40 (td, 1H), 4,12 (td, 1H), 3,14 – 3,10 (m, 1H), 3,09 (d, 1H), 3,04 (dd, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,46 (dtd, 1H), 1,23 (dp, 1H), 0,51 (t, 3H)
106	A21		46	^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 8,39 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,84 – 7,78 (m, 3H), 7,76 (d, 1H), 7,48 – 7,38 (m, 3H), 7,34 – 7,28 (m, 4H), 7,23 (dq, 1H), 4,20 (td, 1H), 3,98 (td, 1H), 3,02 (qd, 2H), 2,92 (dt, 1H), 1,45 (td, 1H), 1,39 (dtd, 1H), 1,18 (dq, 1H), 0,73 – 0,63 (m, 4H), 0,42 (t, 3H)
107	A21		47	^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 8,90 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,86 – 7,77 (m, 3H), 7,77 (d, 1H), 7,49 – 7,38 (m, 3H), 7,31 (d, 4H), 7,23 (tt, 1H), 4,23 (td, 1H), 4,06 (td, 1H), 3,12 (ddd, 1H), 3,06 (dd, 1H), 2,99 (dd, 1H), 1,63 (t, 3H), 1,38 (dtd, 1H), 1,20 (dp, 1H), 0,48 (t, 3H)

108	A17-транс		27	^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 8,56 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,78 (ddd, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,44 – 7,40 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 5,38 (d, 1H), 4,16 4,09 (m, 1H), 2,76 (dq, 1H), 1,58 (ddd, 1H), 1,24 (d, 3H), 0,75 – 0,70 (m, 3H), 0,68 (td, 1H)
109	A17-транс		33	^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 9,47 (d, 1H), 9,01 (dd, 2H), 8,35 (d, 1H), 7,80 – 7,77 (m, 3H), 7,75 (d, 1H), 7,73 (td, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,45 – 7,39 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 5,63 (d, 1H), 4,48 (td, 1H), 3,02 (dq, 1H), 1,29 (d, 3H)
110	A17-транс		31	^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 8,62 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,81 – 7,76 (m, 4H), 7,74 (dt, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,45 – 7,39 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 5,56 (d, 1H), 4,42 (td, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,94 (dq, 1H), 1,25 (d, 3H)
111	A17-транс		36	^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 9,11 (d, 1H), 9,06 (dd, 1H), 8,76 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,22 (dt, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,80 7,75 (m, 3H), 7,56 (dd, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,45 – 7,39 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 5,57 (d, 1H), 4,40 (td, 1H), 2,95 (dq, 1H), 1,32 (d, 3H)
112	A13-транс		32	^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 8,54 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,77 – 7,68 (m, 3H), 7,43 (s, 2H), 7,42 – 7,35 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,19 (dt, 2H), 5,81 (s, 0H), 4,04 (s, 0H), 2,85 (p, 1H), 1,55 (p, 1H), 1,26 (d, 3H), 0,72 – 0,64 (m, 3H), 0,61 (s, 1H)
113	A17-транс		28	^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 9,09 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,80 – 7,76 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,45 – 7,39 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 5,53 (d, 1H), 4,35 (q, 1H), 2,91 (dq, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,31 (d, 3H)

115	A19		51	^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 8,55 (d, 1H), 8,32 (t, 1H), 7,80 – 7,73 (m, 3H), 7,70 (dd, 1H), 7,48 – 7,44 (m, 2H), 7,44 – 7,40 (m, 2H), 6,15 (d, 1H), 5,17 (d, 1H), 4,21 (td, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,71 2,63 (m, 1H), 1,56 (ddd, 1H), 1,26 (d, 3H), 0,72 – 0,65 (m, 4H)
116	A19		35	^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 9,07 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,80 – 7,73 (m, 3H), 7,71 (dt, 1H), 7,50 – 7,45 (m, 2H), 7,45 – 7,38 (m, 2H), 6,19 (d, 1H), 5,30 (d, 1H), 4,43 (td, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,82 (dq, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,33 (d, 3H)
117	A19		41	^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 8,54 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,80 – 7,74 (m, 3H), 7,73 – 7,68 (m, 2H), 7,47 – 7,42 (m, 1H), 7,44 – 7,38 (m, 3H), 6,59 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 5,35 (d, 1H), 4,52 (td, 1H), 3,93 (d, 3H), 3,65 (d, 3H), 2,85 (dq, 1H), 1,27 (d, 3H)
118	A19		29	^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 9,10 (d, 1H), 9,04 (dd, 1H), 8,74 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,21 (dt, 1H), 7,81 – 7,74 (m, 3H), 7,74 – 7,69 (m, 1H), 7,57 – 7,52 (m, 1H), 7,52 – 7,46 (m, 2H), 7,45 – 7,38 (m, 2H), 6,21 (d, 1H), 5,35 (d, 1H), 4,49 (q, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,85 (p, 1H), 1,34 (d, 3H)
119	A19		44	^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 9,41 (d, 1H), 8,99 (dd, 2H), 8,33 (d, 1H), 7,80 – 7,68 (m, 5H), 7,48 – 7,38 (m, 4H), 6,23 (t, 1H), 5,41 (dd, 1H), 4,59 (td, 1H), 3,64 (d, 3H), 2,98 – 2,83 (m, 1H), 1,31 (dd, 3H)
120	A19		48	^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 9,14 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,81 – 7,71 (m, 3H), 7,71 (d, 1H), 7,50 – 7,36 (m, 4H), 6,16 (d, 1H), 5,25 (d, 1H), 4,29 (td, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,78 (dq, 1H), 1,75 (t, 3H), 1,31 1,14 (m, 3H)

123	A17-транс		35	^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 9,18 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,81 – 7,76 (m, 3H), 7,74 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,44 – 7,39 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 5,46 (d, 1H), 4,20 (q, 1H), 2,89 (dq, 1H), 1,77 (t, 3H), 1,26 (d, 3H)
124	A17-цис		24	^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 8,76 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,83 – 7,76 (m, 3H), 7,72 (dd, 1H), 7,46 – 7,38 (m, 2H), 6,99 – 6,92 (m, 2H), 5,42 (d, 1H), 4,51 (ddd, 1H), 3,14 (p, 1H), 1,70 (tt, 1H), 1,11 (d, 3H), 0,80 – 0,67 (m, 4H)
125	A17-цис		19	^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 9,45 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,84 – 7,74 (m, 3H), 7,67 (dd, 1H), 7,47 – 7,37 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,58 (d, 1H), 4,56 (td, 1H), 3,22 (p, 1H), 1,82 (t, 3H), 1,09 (d, 3H)
133	A15-транс		33	^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 8,54 8,49 (m, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,78 – 7,71 (m, 3H), 7,67 (dd, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,43 – 7,36 (m, 2H), 7,27 – 7,21 (m, 2H), 6,81 6,75 (m, 2H), 5,11 (d, 1H), 4,03 (td, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,71 (dq, 1H), 1,56 (tt, 1H), 1,24 (d, 3H), 0,73 – 0,57 (m, 4H)

Анализ связывания лиганда человеческого глюкокортикоидного рецептора (hGR).

Клеточная линия лимфоцитов человека IM9 (ATCC, Bethesda, MD) культивировалась в среде RPMI 1640, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки, пенициллин (100 Ед/мл), стрептомицин (100 мкг/мл) и 2 мМ L-глутамин при 37°C и 7% CO₂ в увлажненном инкубаторе. Клетки центрифугировали в течение 10 минут при 1500 г, промывали PBS и репеллировали. Затем клетки ресуспендировали в буфере для гомогенизации, состоящем из: 10 мМ TES, 10 мМ молибдата натрия, 1 мМ EDTA, pH 7,4, 20 мМ 2-меркаптоэтанол и 10% глицерина. Разрушение клеток выполняли с помощью кавитации азота с использованием 2×15 минут при давлении азота от 600 до 750 фунтов на кв. дюйм в кавитаторе N2 при 0°C. Затем клеточный препарат центрифугировали при 27000 г в течение 15 мин, и полученный супернатант (= цитозоль клеток IM9) центрифугировали при 103000 г в течение 60 мин при 4°C. Количество белка во фракции супернатанта определяли с использованием набора для анализа BCA, аликвоты мгновенно замораживали на бане с сухим льдом и ацетоном и хранили при -70°C. Анализы конкурентного связывания проводили в двух экземплярах в буфере для гомогенизации общим объемом 200 мкл. С этой целью смешивали 1 мг цитозоля IM9, 0,05 мкCi (1,5 нМ) 3H-дексаметазона и немеченные соединения примера в качестве соединений-конкурентов в концентрации 1 мкМ. Реакцию останавливали после инкубации при 0°C в течение 16-18 часов добавлением 100 мкл смеси активированный уголь-декстран (2% активированный уголь, 0,5% декстран в 10 мМ Трис, 1 мМ EDTA, pH 7,4). После следующего Стадия инкубации при 0°C в течение 10 минут образцы центрифугировали в течение 5 мин при 8200 g 100 мкл супернатанта), и в итоге, анализировали на радиоактивность с помощью жидкостной сцинтилляционной спектрометрии и рассчитывали процент ингибирования связывания 3H-дексаметазона.

Агонист GRE.

Репортерная линия клеток CHO-Gal4/GR состояла из линии клеток яичника китайского хомячка (CHO) (Leibniz Institute DSMZ-German Collection of Microorganisms and Cell Cultures GmbH: ACC-110), содержащей ген люциферазы светлячка под контролем лиганда GR, связывающего домен, слитый с DNA-связывающим доменом (DBD) GAL4 (GAL4 DBD-GR), стабильно интегрирован в клетки CHO. Эта клеточная линия была создана путем стабильной трансфекции клеток CHO репортерной конструкцией GAL4-UAS-люцифераза. На следующей стадии трансфецировали лиганд-связывающий домен GR, клонированный в pIRES2-EGFP-GAL4, содержащий DNA-связывающий домен GAL4 из pFA-AT2. Эта гибридная конструкция активировала экспрессию люциферазы светлячка под контролем мультимеризованной последовательности активации GAL4 (UAS). Сигнал излучаемой люминесценции регистрировался прибором FLIPR. Это позволило специфично детектировать лиганд-индуцированную активацию GR и, следовательно, идентифицировать соединения с агонистическими свойствами. Репортер GAL4/UAS был предварительно смешан с вектором, который конститутивно экспрессировал люциферазу Renilla, что

служило внутренним положительным контролем эффективности трансфекции.

Полная культуральная среда для анализа была:

DMEM F-12 (1:1) СМЕСЬ (LONZA кат. №: BE04-687F/U1) 500 мл,
5 мл 100 мМ пирувата натрия (LONZA кат. №: BE 12-115E),
25 мл 7,5% бикарбоната натрия (LONZA, кат. № BE17-613E),
6,5 мл 1 М Нерес (LONZA кат. №: BE17-737E),
5 мл 100X пенициллина/стрептомицина (LONZA кат. № DE17-602E),
50 мл фетальной бычьей сыворотки (Euroclone, кат. № ECS 0180L),
0,25 мл Пурамицина 10 мг/мл (InvivoGen кат. №: ant-pr-1),
0,5 мл Зеоцина 100 мг/мл (InvivoGen кат. №: ant-zn-1).

Криоконсервированные клетки CHO-Gal4/GR суспендировали в полной среде и 5000 клеток/25 мкл/лунку заседали в лунки 384-луночных аналитических планшетов из полистирола (Thermo Scientific, каталожный № 4332) и культивировали при 37°C, 5% CO₂ и 95% влажности. Через 24 часа среду для роста осторожно удаляли и заменяли 30 мкл Opti-MEM (GIBCO, каталожный № 31985062) в качестве буфера для анализа. Для тестирования соединений строили кривую разбавления соединения с поллогарифмической кривой с 8 точками в 100% DMSO, начиная с 2 мМ исходного раствора, и затем соединения разбавляли 1:50 в Opti-MEM. Затем 10 мкл соединений добавляли в лунки, содержащие 30 мкл Opti-MEM, в результате чего конечный диапазон концентрации анализа составлял от 10 мкМ до 0,003 мкМ в 0,5% DMSO. Соединения тестировали при 8 концентрациях в четырех точках данных. Клетки инкубировали в течение 6 часов с соединениями и беклометазоном (Sigma, кат. № Y0000351) в качестве контрольного соединения при 37°C, 5% CO₂ и 95% влажности в общем объеме 40 мкл. Наконец, клетки лизировали 20 мкл раствора тритона/люциферина и сигнал испускаемой люминесценции регистрировали на FLIPR^{TETRA} в течение 2 мин.

Относительная эффективность соединения (% эффекта) рассчитывалась на основании полного эффекта агониста беклометазона:

$$\% \text{ эффект} = ((\text{соединение} - \text{min.}) / (\text{max.} - \text{min.})) \times 100$$

[min = только Opti-MEM, max = беклометазон]

Для расчета EC₅₀, max, min и коэффициента уклона для каждого соединения была построена кривая зависимости реакции от концентрации путем построения графика зависимости % эффекта от концентрации соединения с использованием 4-параметрического логистического уравнения:

$$y = A + (B-A) / (1 + ((10C)/x)^D)$$

[A=min y, B=max y, C=logEC₅₀, D=уклон]

Антагонист GRE.

Репортерная линия клеток CHO-Gal4/GR состояла из линии клеток яичника китайского хомячка (CHO) (Leibniz Institute DSMZ-German Collection of Microorganisms and Cell Cultures GmbH: ACC-110), содержащей ген люциферазы светлячка под контролем лиганда GR, связывающего домен, слитый с DNA-связывающим доменом (DBD) GAL4 (GAL4 DBD-GR), стабильно интегрирован в клетки CHO. Эта клеточная линия была создана путем стабильной трансфекции клеток CHO репортерной конструкцией GAL4-UAS-люцифераза. На следующей стадии трансфецировали лиганд-связывающий домен GR, клонированный в pIRES2-EGFP-GAL4, содержащий DNA-связывающий домен GAL4 из pFA-AT2. Эта гибридная конструкция активировала экспрессию люциферазы светлячка под контролем мультимеризованной последовательности активации GAL4 (UAS). Сигнал излучаемой люминесценции регистрировался прибором FLIPR^{TETRA}. Это позволило специфично детектировать антагонистические свойства соединений путем измерения лиганд-индуцированного ингибирования GR, активированного беклометазоном. Репортер GAL4/UAS был предварительно смешан с вектором, который конститутивно экспрессировал люциферазу Renilla, что служило внутренним положительным контролем эффективности трансфекции.

Полная культуральная среда для анализа была:

СМЕСЬ DMEM F-12 (1:1) (LONZA, кат. №: BE04-687F / U1) 500 мл,
5 мл 100 мМ пирувата натрия (LONZA кат. №: BE12-115E),
25 мл 7,5% бикарбоната натрия (LONZA, кат. № BE17-613E),
6,5 мл 1 М Нерес (LONZA, кат. №: BE17-737E),
5 мл 100X пенициллина/стрептомицина (LONZA, кат. № DE17-602E),
50 мл фетальной бычьей сыворотки (Euroclone, кат. № ECS 0180L),
0,25 мл пурамицина 10 мг/мл (InvivoGen кат. №: ant-pr-1),
0,5 мл зеоцина 100 мг/мл (InvivoGen кат. №: ant-zn-1).

Криоконсервированные клетки CHO-Gal4/GR суспендировали в полной среде и 5000 клеток/25 мкл/лунку заседали в лунки 384-луночных аналитических планшетов из полистирола (Thermo Scientific, каталожный № 4332) и культивировали при 37°C, 5% CO₂ и 95% влажности. Через 24 часа среду для роста осторожно удаляли и заменяли 20 мкл Opti-MEM (GIBCO, каталожный № 31985062) в качестве буфера для анализа. Для тестируемых соединений строили кривую разбавления соединения с полу-

логарифмической кривой с 8 точками в 100% DMSO, начиная с 2 мМ исходного раствора, и затем соединения разбавляли 1:50 в Opti-MEM. Для тестирования соединений в режиме антагониста 10 мкл соединений затем добавляли в лунки, содержащие 20 мкл Opti-MEM, и инкубировали в течение 10 мин. После этой предварительной инкубации добавляли 10 мкл эталонного агониста беклометазона (Sigma, каталожный № Y0000351) при EC50 2,5 нМ, что приводило к конечному диапазону концентраций анализа от 10 мкМ до 0,003 мкМ в 0,5% DMSO в общем объеме 40 мкл. Соединения тестировали при 8 концентрациях в четырех точках данных. Клетки инкубировали в течение 6 часов с соединениями и мифепристонном в качестве контрольного соединения (Sigma, кат. № M8046) при 37°C, 5% CO₂ и 95% влажности. Наконец, клетки лизировали 20 мкл раствора тритона/люциферина и сигнал испускаемой люминесценции регистрировали на FLIPR^{TETRA} в течение 2 мин.

Относительная эффективность соединения (% эффекта) рассчитывалась на основании полного эффекта антагониста мифепристона:

$$\% \text{ эффект} = ((\text{соединение} - \text{min.}) / (\text{max.} - \text{min.})) \times 100$$

[min = только Opti-MEM, max = мифепристон]

Чтобы вычислить IC₅₀, max, min и коэффициент уклона для каждого соединения, была построена кривая зависимости реакции от концентрации путем построения графика зависимости % эффекта от концентрации соединения с использованием 4-параметрического логистического уравнения:

$$y = A + (B-A) / (1 + ((10C)/x)^D)$$

[A = min. Y, B = max. Y, C = logIC₅₀, D = уклон]

Таблица, обобщающая биологические данные

Соед. №	IC50 или EC50 A <100 нМ, B = 100 нМ-1 мкМ, C = 1 мкМ-15 мкМ	% ингибирования hGR при 1 мкМ	Соед. №	IC50 или EC50 A <100 нМ, B = 100 нМ-1 мкМ, C = 1 мкМ-15 мкМ	% ингибирования hGR при 1 мкМ
1	A	99	71	B	н.о.
2	B	91	72	A	н.о.
3	A	98	73	A	н.о.
4	B	95	74	B	н.о.

5	B	95	75	A	н.о.
6	B	97	76	A	н.о.
7	C	96	77	A	н.о.
8	н.а.	12	82	B	н.о.
9	н.а.	86	83	A	н.о.
10	н.а.	100	84	B	н.о.
12	н.а.	83	85	B	н.о.
13	н.а.	20	86	A	н.о.
14	н.а.	84	87	A	н.о.
15	н.а.	87	88	A	н.о.
16	н.а.	30	90	C	н.о.
17	н.а.	80	91	C	н.о.
18	н.а.	29	92	A	н.о.
21	н.а.	22	93	A	н.о.
22	н.а.	18	94	A	н.о.
24	н.а.	12	95	A	н.о.
26	н.а.	28	96	A	н.о.
30	н.а.	27	98	A	н.о.
31	B	н.о.	100	A	н.о.
33	C	н.о.	101	B	н.о.
34a	A	н.о.	104	C	н.о.
34b	B	н.о.	107	C	н.о.
35a	A	н.о.	108	A	н.о.
36a	B	н.о.	109	A	н.о.
36b	B	н.о.	110	A	н.о.
37	A	н.о.	111	A	н.о.
38a	B	н.о.	112	B	н.о.
38b	A	н.о.	113	B	н.о.
39a	A	н.о.	114	B	н.о.
40a	A	н.о.	120	C	н.о.
40b	B	н.о.	121	A	н.о.
41b	C	н.о.	123	A	н.о.
42a	A	н.о.	124	A	н.о.
42b	B	н.о.	125	A	н.о.
43a	A	н.о.	126	A	н.о.
43b	C	н.о.	127	B	н.о.
44a	A	н.о.	128	B	н.о.
44b	B	н.о.	129	A	н.о.
45a	A	н.о.	130	B	н.о.
45b	B	н.о.	131	B	н.о.
46	A	н.о.	132	A	н.о.
47	A	н.о.	133	B	н.о.
60	B	н.о.	134	B	н.о.
61	B	н.о.	135	A	н.о.
62	B	н.о.	136	A	н.о.
63	B	н.о.	137	A	н.о.
64	A	н.о.	138	B	н.о.
65	A	н.о.	139a	C	н.о.
66	A	н.о.	139b	C	н.о.
67	A	н.о.	148	A	н.о.
68	B	н.о.	149	A	н.о.
69	A	н.о.	150	B	н.о.
70	A	н.о.	151	B	н.о.

"Н.а.": не активен в анализах на основе GR-клеток, ни в агонистическом, ни в антагонистическом режиме. "Н.о.": не определено

Пророческие примеры.

Пророческие примеры, приведенные в следующей таблице, могут быть синтезированы по аналогии с примером 7, описанным выше. Специалист в данной области должен знать, как выбрать подходящие

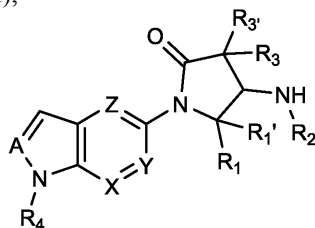
промежуточные соединения, чтобы получить любой из пророческих примеров, показанных в табл. ниже.

Проф. Прим. №	Структура	Проф. Прим. №	Структура
48		49	
142		143	
144		145	
146		147	

В любой из приведенных выше таблиц примерные соединения, в которых заместители, связанные с центральным пирролидоном, имеют различную относительную ориентацию, например фенильный фрагмент и метальный фрагмент вверх ("жирная связь") и амидный фрагмент вниз ("заштрихованная связь") или наоборот представляют собой "транс" диастереомер, который представляет собой рацемическую смесь двух соответствующих транс-энантиомеров.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение общей формулы (I),



(I)

где

R_1 представляет собой фенил; 5-членный гетероарил; или $-C_{1-4}$ -алкил;

R_1' представляет собой H; $-C_{1-4}$ -алкил; или $-C_{3-4}$ -циклоалкил;

R_2 представляет собой $-C(=O)-C_{1-4}$ -алкил; $-C(=O)$ -циклопропил; $-C(=O)$ -оксетанил; $-C(=O)$ -(5 или 6-членный гетероарил); $-S(=O)_2-C_{1-4}$ -алкил; $-S(=O)_2$ -циклопропил;

R_3 и R_3' независимо друг от друга представляют H; F; Cl; $-C_{1-4}$ -алкил; $-C_{3-6}$ -циклоалкил; $-CH_2-C_{3-6}$ -циклоалкил; $-CH_2$ -фенил; или $-CH_2$ -(5-членный гетероарил);

или R_3 и R_3' вместе с атомом углерода, с которым они связаны, образуют C_{3-6} -циклоалкил;

R_4 представляет собой фторфенил или N-метил-2-оксопиридил;

A, X, Y и Z независимо друг от друга представляют собой N или CH;

где по меньшей мере один из R_1' , R_3 и R_3' не является H;

где $-C_{1-4}$ -алкил в каждом случае независимо друг от друга является линейным или разветвленным,

насыщенным или ненасыщенным;

где $-C_{1,4}$ -алкил, $-C_{3,6}$ -циклоалкил, циклопропил и оксетанил в каждом случае независимо друг от друга являются незамещенными или моно- или дизамещенными одним или несколькими заместителями, выбранными из -F; -Cl; -Br; -I;

где фенил и 5- или 6-членный гетероарил в каждом случае независимо друг от друга являются незамещенными или монозамещенными одним заместителем, выбранным из -F; -Cl; -Br; -I; $-C_{1,6}$ -алкила; -O- $C_{1,4}$ -алкила;

где 5- или 6-членный гетероарил означает 5- или 6-членный циклический ароматический остаток, содержащий по меньшей мере 1 гетероатом, выбранный из группы, состоящей из S, N и O;

в форме свободного соединения или его физиологически приемлемой соли;

при условии, что исключены следующие соединения:

N-[(2R,3S)-4,4-диметил-1-[1-(1-метил-6-оксо-1H-пиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенил-пирролидин-3-ил]-циклопропанкарбоновой кислоты амид;

N-[(2S,3R)-4,4-диметил-1-[1-(1-метил-6-оксо-1H-пиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенил-пирролидин-3-ил]-циклопропанкарбоновой кислоты амид;

N-[(2S,3R)-4,4-диметил-1-[1-(1-метил-6-оксо-1H-пиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенил-пирролидин-3-ил]-1-метил-1H-пирозол-3-карбоновой кислоты амид;

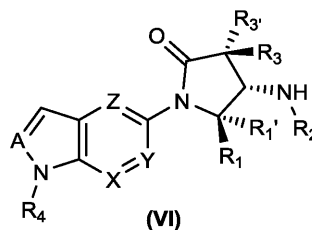
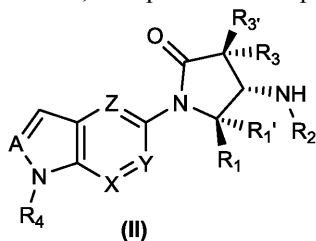
N-[(2S,3R)-4,4-диметил-1-[1-(1-метил-6-оксо-1H-пиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенил-пирролидин-3-ил]-5-метил-[1,2,4]оксодиазол-3-карбоновой кислоты амид;

N-[(2S,3R)-4,4-диметил-1-[1-(1-метил-6-оксо-1H-пиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенил-пирролидин-3-ил]-4-метил-тиазол-5-карбоновой кислоты амид;

N-[(2S,3R)-4,4-диметил-1-[1-(1-метил-6-оксо-1H-пиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенил-пирролидин-3-ил]тиазол-4-карбоновой кислоты амид; и

N-[(2S,3R)-4,4-диметил-1-[1-(1-метил-6-оксо-1H-пиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенил-пирролидин-3-ил]-5-метил-тиазол-4-карбоновой кислоты амид.

2. Соединение по п.1, которое имеет стереохимию в соответствии с общей формулой (II) или (VI).



3. Соединение по п.1 или 2, где

A представляет собой N, X представляет собой CH, Y представляет собой CH; и Z представляет собой CH; или

A представляет собой N, X представляет собой N, Y представляет собой CH; и Z представляет собой CH; или

A представляет собой N, X представляет собой CH, Y представляет собой N; и Z представляет собой CH; или

A представляет собой N, X представляет собой CH, Y представляет собой CH; и Z представляет собой N; или

A представляет собой N, X представляет собой N, Y представляет собой N; и Z представляет собой CH; или

A представляет собой N, X представляет собой N, Y представляет собой CH; и Z представляет собой N; или

A представляет собой N, X представляет собой CH, Y представляет собой N; и Z представляет собой N; или

A представляет собой N, X представляет собой N, Y представляет собой N; и Z представляет собой N; или

A представляет собой CH, X представляет собой CH, Y представляет собой CH; и Z представляет собой CH; или

A представляет собой CH, X представляет собой N, Y представляет собой CH; и Z представляет собой CH; или

A представляет собой CH, X представляет собой CH, Y представляет собой N; и Z представляет собой CH; или

A представляет собой CH, X представляет собой CH, Y представляет собой CH; и Z представляет собой N; или

A представляет собой CH, X представляет собой N, Y представляет собой N; и Z представляет собой CH; или

А представляет собой СН, Х представляет собой N, Y представляет собой СН; и Z представляет собой N; или

А представляет собой СН, Х представляет собой СН, Y представляет собой N; и Z представляет собой N; или

А представляет собой СН, Х представляет собой N, Y представляет собой N; и Z представляет собой N.

4. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где

R₁ представляет собой фенил; и/или

R₁' представляет собой H, CH₃ или циклопропил.

5. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R₂ и R₃, оба представляют -C₁₋₄-алкил.

6. Соединение по любому из пп.1-3, где R₁ представляет собой фенил, незамещенный или монозамещенный заместителем независимо друг от друга, выбранным из группы, состоящей из -F, -Cl -Br, -OCH₃ и -CH₃.

7. Соединение по любому из пп.1-3, где R₂ представляет собой

-C(=O)-C₁₋₄-алкил, незамещенный или моно- или дизамещенный заместителями, независимо друг от друга, выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl и -Br;

-C(=O)-циклопропил, незамещенный или моно- или дизамещенный заместителями, независимо друг от друга, выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br;

-C(=O)-(5-6-членный гетероарил), где указанный 5-6-членный гетероарил выбран из группы, состоящей из тиазолила, пиразолила, оксазолила, изоксазолила, 1-окса-2,4-диазолила, 1,2,5-оксадиазолила и изотиазолила, где в каждом случае указанный 5-6-членный гетероарил является незамещенным или монозамещенным заместителем, независимо друг от друга, выбранным из группы, состоящей из -F, -Cl -Br, -CH₃ и -OCH₃;

незамещенный -S(=O)₂-C₁₋₄-алкил;

незамещенный -S(=O)₂-циклопропил.

8. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R₃ и R₃, оба представляют собой -CH₃.

9. Соединение по любому из пп.1-3, где

R₁ представляет собой фенил, незамещенный или монозамещенный заместителем, независимо друг от друга выбранным из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -CH₃ и -OCH₃; и/или

R₁' представляет собой H, CH₃ или циклопропил; и/или

R₂ представляет собой -C(=O)-C₁₋₄-алкил; -C(=O)-циклопропил; или -C(=O)-(5-6-членный гетероарил), незамещенный или монозамещенный заместителем независимо друг от друга выбранным из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br и -CH₃; и/или

R₄ представляет собой фторфенил или N-метил-2-оксопиридил.

10. Соединение по любому из предыдущих пунктов, выбранное из группы, состоящей из:

1 N-[(2R,3S)-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4,4-диметил-5-оксо-2-фенил-пирролидин-3-ил]-циклопропанкарбоновой кислоты амид;

2 N-[(2S,3R)-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4,4-диметил-5-оксо-2-фенил-пирролидин-3-ил]-циклопропанкарбоновой кислоты амид;

3 N-[рац-(6R,7S)-5-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-оксо-6-фенил-5-азаспиро[2,4]гептан-7-ил]-циклопропанкарбоновой кислоты амид;

4 2,2-дифторо-N-[(2S,3R)-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4,4-диметил-5-оксо-2-фенил-пирролидин-3-ил]-пропионамид;

5 N-[рац-(6R,7S)-5-[1-(4-фторфенил)-1H-индол-5-ил]-4-оксо-6-фенил-5-азаспиро[2,4]гептан-7-ил]-циклопропанкарбоновой кислоты амид;

6 N-[(2R,3S)-4,4-диметил-1-[1-(1-метил-6-оксо-1H-пиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенил-пирролидин-3-ил]-5-метил-тиазол-2-карбоновой кислоты амид;

7 N-[(2R,3S)-4,4-диметил-1-[1-(1-метил-6-оксо-1H-пиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенил-пирролидин-3-ил]-5-метил-изоксазол-3-карбоновой кислоты амид;

8 N-[(2S,3R)-4,4-диметил-1-[1-(1-метил-6-оксо-1H-пиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенил-пирролидин-3-ил]-2,2-дифторо-пропионамид;

9 N-[(2R,3S)-4,4-диметил-1-[1-(1-метил-6-оксо-1H-пиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенил-пирролидин-3-ил]-2,2-дифторо-пропионамид;

10 2,2-дифторо-N-[(2R,3S)-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4,4-диметил-5-оксо-2-фенил-пирролидин-3-ил]-пропионамид;

12 N-[(2R,3S)-4,4-диметил-1-[1-(1-метил-6-оксо-1H-пиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенил-пирролидин-3-ил]-1-метил-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты амид;

13 N-[(2R,3S)-4,4-диметил-1-[1-(1-метил-6-оксо-1H-пиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенил-пирролидин-3-ил]-оксазол-5-карбоновой кислоты амид;

14 N-[(2R,3S)-4,4-диметил-1-[1-(1-метил-6-оксо-1H-пиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенил-пирролидин-3-ил]-5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-карбоновой кислоты амид;

15 N-[(2R,3S)-4,4-диметил-1-[1-(1-метил-6-оксо-1H-пиридин-3-ил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенил-пирролидин-3-ил]-тиазол-5-карбоновой кислоты амид;

- 115 N-[рац-(2S,3S,4S)-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-оксо-пирролидин-3-ил]циклопропанкарбоновой кислоты амид;
- 116 N-[рац-(2S,3S,4S)-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-оксо-пирролидин-3-ил]-4-метил-тиазол-5-карбоновой кислоты амид;
- 117 N-[рац-(2S,3S,4S)-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-оксо-пирролидин-3-ил]-1-метил-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты амид;
- 118 N-[рац-(2S,3S,4S)-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-оксо-пирролидин-3-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты амид;
- 119 N-[рац-(2S,3S,4S)-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-оксо-пирролидин-3-ил]пиримидин-2-карбоновой кислоты амид;
- 120 2,2-дифторо-N-[рац-(2S,3S,4S)-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-оксо-пирролидин-3-ил]пропионамид;
- 121 N-[рац-(2R,3S,4S)-4-(циклопропил-метил)-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенил-пирролидин-3-ил]циклопропанкарбоновой кислоты амид;
- 122 N-[рац-(2S,3S,4S)-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-оксо-пирролидин-3-ил]метансульфоновой кислоты амид;
- 123 N-[рац-(2S,3S,4S)-2-(5-хлоро-тиофен-2-ил)-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-5-оксо-пирролидин-3-ил]-2,2-дифторо-пропионамид;
- 124 N-[рац-(2S,3S,4R)-2-(5-хлоро-тиофен-2-ил)-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-5-оксо-пирролидин-3-ил]циклопропанкарбоновой кислоты амид;
- 125 N-[рац-(2S,3S,4R)-2-(5-хлоро-тиофен-2-ил)-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-5-оксо-пирролидин-3-ил]-2,2-дифторо-пропионамид;
- 126 N-[рац-(2R,3S,4S)-4-этил-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-5-оксо-2-фенил-пирролидин-3-ил]циклопропанкарбоновой кислоты амид;
- 127 N-((2R,3S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-4-фенэтил-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид, диастереомер 2;
- 128 N-[рац-(2R,3R,4R)-4-фторо-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-5-оксо-2-фенил-пирролидин-3-ил]циклопропанкарбоновой кислоты амид;
- 129 N-[рац-(2R,3R,4S)-4-фторо-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-4-метил-5-оксо-2-фенил-пирролидин-3-ил]циклопропанкарбоновой кислоты амид;
- 130 N-((2R,3S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-4-фенэтил-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид, диастереомер 1;
- 131 N-((2R,3S,4S)-4-(2,2-дифтороэтил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид;
- 132 N-((2R,3S,4R)-4-(2,2-дифтороэтил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид;
- 133 N-[рац-(2R,3S,4S)-1-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил]-2-(4-метоксифенил)-4-метил-5-оксо-пирролидин-3-ил]циклопропанкарбоновой кислоты амид;
- 134 N-(рац-(2R,3S,4R)-4-этил-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4-метил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид;
- 135 N-((7R,8S)-6-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-7-фенил-6-азаспиро[3,4]октан-8-ил)циклопропанкарбоксамид;
- 136 N-(рац(2R,3S,4S)-4-(2,2-дифтороэтил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4-метил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид;
- 137 N-(рац-(2R,3R,4S)-4-бензил-2-этил-4-фторо-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид;
- 138 N-((2R,3S,4S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4-((3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид;
- 139 N-((2R,3S,4S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид;
- 142 N-(рац-(2R,3S)-2-циклопропил-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид;
- 143 N-(рац-(2R,3R)-2-циклопропил-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид;
- 144 N-(рац-(2R,3S)-2-циклопропил-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)-2,2-дифторопропанамид;
- 145 N-(рац-(2R,3R)-2-циклопропил-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)-2,2-дифторопропанамид;
- 146 N-(рац-(2R,3S)-2-циклопропил-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)оксетан-3-карбоксамид;
- 147 N-(рац-(2R,3R)-2-циклопропил-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)оксетан-3-карбоксамид;

148 N-(рац-(2R,3S,4S)-4-(2,2-дифторэтил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4-метил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид;

149 N-(рац-(2R,3S, 4S)-4-(циклопропилметил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-4-метил-5-оксо-2-фенилпирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид;

150 N-((2R,3S,4R)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-5-оксо-2-фенил-4-(тиазол-2-илметил)пирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид;

151 N-((2S,3S)-2-(5-хлортиофен-2-ил)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-индазол-5-ил)-2-метил-5-оксопирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид,

в каждом случае в форме свободного соединения или его физиологически приемлемой соли.

11. Фармацевтическая лекарственная форма, содержащая соединение по любому из пп.1-10 и один или несколько фармацевтических наполнителей.

12. Применение соединения по любому из пп.1-10 для лечения и/или профилактики боли и/или воспаления.

