



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **122391** (13) **C2**  
(51) МПК (2020.01)  
**C07D 209/46** (2006.01)  
**A61K 31/435** (2006.01)  
A61P 29/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО  
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ"

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

|  |   |
|--|---|
| <b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2016 11867</b>  | <b>(72)</b> Винахідник(и):<br><b>Ямада Масамі (JP),</b><br><b>Сузукі Шинкічі (JP),</b><br><b>Сугімото Такахіро (JP),</b><br><b>Накамура Мінору (JP),</b><br><b>Сакамото Хірокі (JP),</b><br><b>Камата Макото (JP)</b> |
| <b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>22.04.2015</b>   | <b>(73)</b> Володілець (володільці):<br><b>ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КОМПАНІ</b><br><b>ЛІМІТЕД,</b><br>1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045, Japan (JP)   |
| <b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: <b>11.11.2020</b>  | <b>(74)</b> Представник:<br><b>Шамріна Олена Олексіївна, реєстр. №141</b>   |
| <b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>2014-089585</b>                                     | <b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:<br>WO 20120023147 A1, 05.01.2012<br>EP 0326106 A2, 02.08.1989<br>WO 2011087776 A1, 21.07.2011<br>WO 03011858 A1, 13.02.2003                              |
| <b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>23.04.2014</b>                               |   |
| <b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>JP</b>                               |   |
| <b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>10.03.2017, Бюл.№ 5</b>   |   |
| <b>(46)</b> Публікація відомостей про державну реєстрацію: <b>10.11.2020, Бюл.№ 21</b>   |   |
| <b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>РСТ/JP2015/062912, 22.04.2015</b> |   |

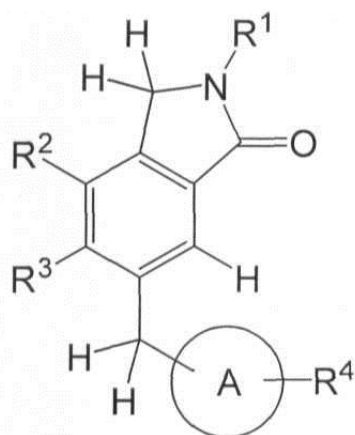
**(54) ПОХІДНІ ІЗОІНДОЛІН-1-ОНУ ЯК ПОЗИТИВНІ АЛОЕСТЕРИЧНІ МОДУЛЯТОРИ ХОЛІНЕРГІЧНОГО МУСКАРИНОВОГО РЕЦЕПТОРА М1 ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРОБИ АЛЬЦГЕЙМЕРА**

**(57) Реферат:**

Представлений винахід передбачає сполуку, яка має позитивну алостеричну модуляторну активність щодо холінергічного мускаринового рецептора М1 та є корисною як агент для профілактики або лікування хвороби Альцгеймера, шизофренії, болю, розладу сну, деменції при хворобі Паркінсона, деменції з тільцями Леві та подібного.

Представлений винахід стосується сполуки, представленої формулою (I), або її солі

UA 122391 C2



, (I)

в якій кожен символ є таким як визначено в описі, або її сіль.

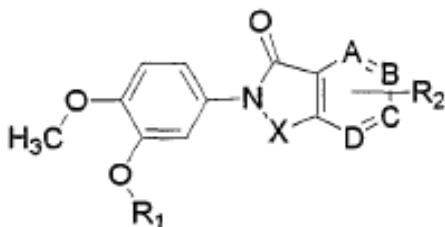
Галузь техніки

Представлений винахід стосується азот-вмісної гетероциклічної сполуки, яка має позитивну алостеричну модуляторну активність щодо холінергічного мускаринового рецептора M1 та є корисним як лікарський засіб такий як агент для профілактики або лікування хвороби Альцгеймера, шизофренії, болю, розладу сну, деменції при хворобі Паркінсона, деменції з тільцями Леві та подібного. Як використовується в даному документі, позитивна алостерична модуляторна активність стосується дії щодо потенційної функції рецептора шляхом зв'язування в іншому місці від того, що у ендogenousного активатора (ацетилхолін для даного рецептора).

(Передумови створення винаходу)

Ацетилхолін є нейромедіатором, який індукує передачу сигналу в центральній нервовій системі та нервово-м'язових з'єднаннях (парасимпатичного нерва та рухового нерва). У центральній нервовій системі, ядра походження ацетилхолінового нейрона знаходяться в стовбурі головного мозку та передньому мозку, та ці ацетилхолінові нейрони проєктуються в корі головного мозку, гіпокампі та лімбічній області. Крім того, деякі інтернейрони в деяких областях мозку, таких як смугасте тіло використовують ацетилхолін як нейротрансмітера. Ацетилхоліновий рецептор поділяють на ліганд-залежний іонний канал (холінергічний нікотинний рецептор) та сполучений з G-протеїном рецептор (холінергічний мускариновий рецептор). Холінергічний мускариновий рецептор є одним з видів рецептора для збудження нейротрансмітерів, ацетилхоліну, та було названо ґрунтуючись на селективній активації рецептора мускарином. Мускаринові рецептори далі поділяються на підтипи M1-M5. Рецептор M1, як відомо, в основному поширений в головному мозку, та глибоко залучений зокрема в здатність до навчання, пам'ять, сон, невропатичний біль, тощо. Важливість холінергічного мускаринового рецептора M1 в фізіологію мозку є добре відомою, та сполука, яка посилює функцію рецептора M1, як очікується, буде корисною як засіб для профілактики або лікування психічних захворювань, нейродегенеративних захворювань, порушень пам'яті, болю, розладів сну, деменції при хворобі Паркінсона, деменції з тільцями Леві та подібного (непатентний документ 1).

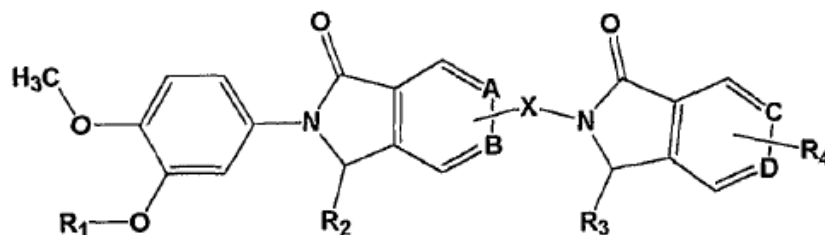
WO 02/081447 A1 (Патентний документ 1) розкриває наступну сполуку як сполуку, яка має інгібіторну активність щодо фактору некрозу пухлини- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) або cAMP фосфодіестерази IV (PDE4) та є корисною для профілактики або лікування запального та аутоімунного захворювання.



[0001]

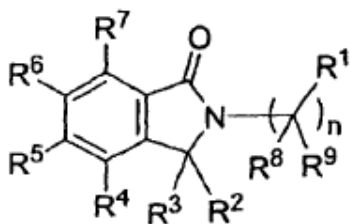
де кожен символ є таким як визначено в документі.

WO 02/081446 A1 (Патентний документ 2) розкриває наступну сполуку як сполуку яка має інгібіторну активність щодо фактору некрозу пухлини - $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) або cAMP фосфодіестерази IV (PDE4) та є корисною для профілактики або лікування запального та аутоімунного захворювання.



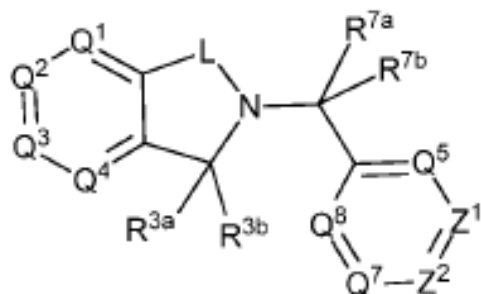
де кожен символ є таким як визначено в документі.

WO 2006/020879 A1 (Патентний документ 3) розкриває наступну сполуку як потенціатор рецептора глутамінової кислоти, використовуваний для профілактики або лікування психоневротичного розладу, пов'язаного з глутаматною дисфункцією.



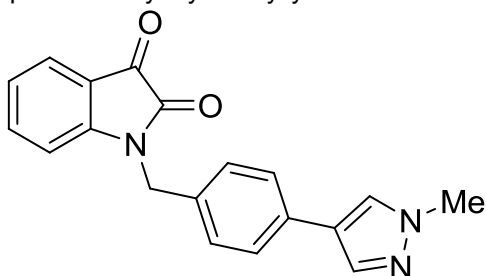
де кожен символ є таким як визначено в документі.

WO 2013/063549 A1 (Патентний документ 4) розкриває наступну сполуку як сполуку використовувану для профілактики або лікування психоневротичного розладу, пов'язаного з дисфункцією мускаринового ацетилхолінового рецептора.



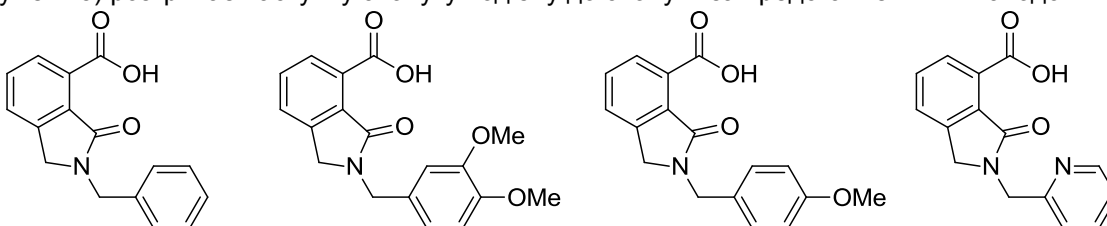
де кожен символ є таким як визначено в документі.

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 20 (2010) 1792-1795 (Непатентний документ 2) розкриває наступну сполуку як позитивний алостеричний модулятор рецептора M1.



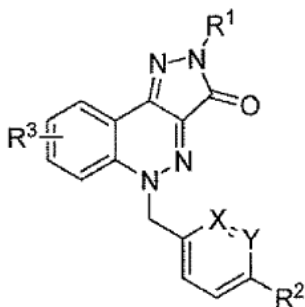
10

Gordon, C. P., Byrne, N., McCluskey, A. Green Chem., 2010, 12, 1000-1006. (Непатентний документ 3) розкриває наступну сполуку подібну до сполуки за представленим винаходом.



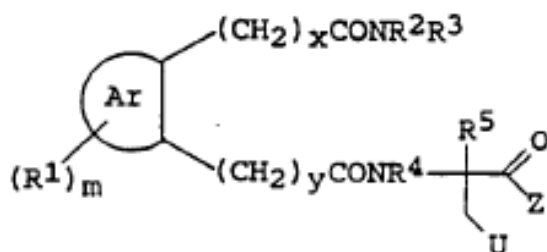
15

WO 2010/096338 A1 (Патентний документ 5) розкриває наступну сполуку як позитивний алостеричний модулятор рецептора M1 корисний для профілактики або лікування хвороби Альцгеймера, шизофренії, болю або розладу сну.



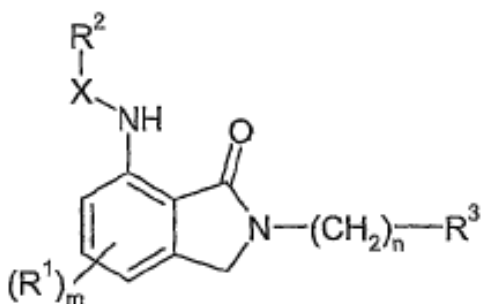
де кожен символ є таким як визначено в документі.

WO 95/030647 A1 (Патентний документ 6) розкриває наступну сполуку подібну до сполуки за представленим винаходом.



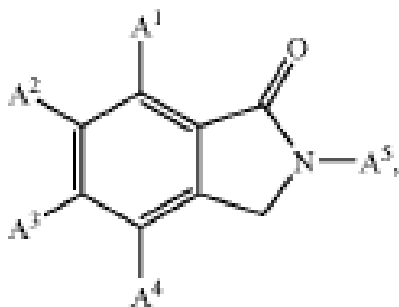
де кожен символ є таким як визначено в документі.

- 5 WO 2007/139464 A1 (Патентний документ 7) розкриває наступну сполуку як ліганд рецептора CB<sub>1</sub> є корисною для профілактики або лікування болю, раку, розсіяного склерозу, хвороби Паркінсона, хвороби Хантингтона, хвороби Альцгеймера, тривожного розладу, шлунково-кишкового розладу та серцево-судинного розладу.



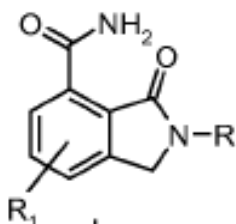
- 10 де кожен символ є таким як визначено в документі.

US 2008/0108659 A1 (Патентний документ 8) розкриває наступну сполуку як сполуку яка має полі(ADP рибоза) полімеразну (PARP) активність та є корисною для профілактики або лікування раку, захворювання центральної нервової системи, запального захворювання та подібного.



- 15 де кожен символ є таким як визначено в документі.

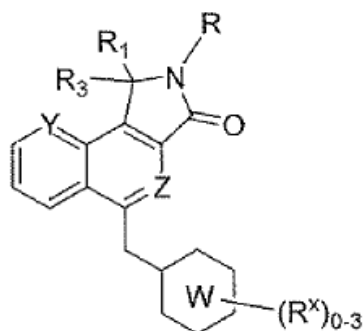
WO 2011/006794 A1 (Патентний документ 9) розкриває наступну сполуку як сполуку, що селективно інгібує активність полі(ADP рибоза) полімерази PARP-1 по відношенню до полі(ADP рибоза) полімерази PARP-2 та є корисною для профілактики або лікування раку, серцево-судинного розладу, розладу центральної нервової системи та подібного.



- 20

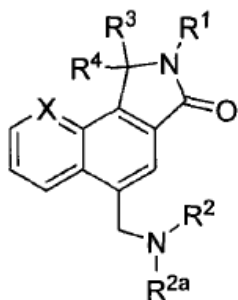
де кожен символ є таким як визначено в документі.

WO 2012/003147 A1 (Патентний документ 10) розкриває наступну сполуку як сполуку, яка має M1PAM активність та є корисною для профілактики або лікування хвороби Альцгеймера, шизофренії, болю, розладу сну та подібного.



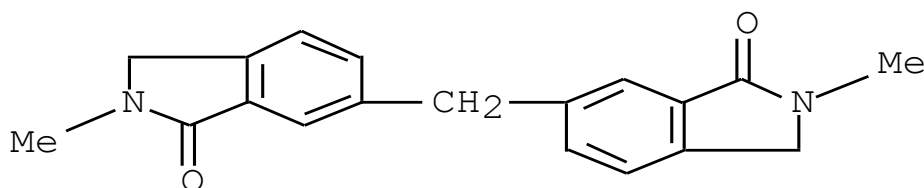
де кожен символ є таким як визначено в документі.

WO 2012/158475 A1 (Патентний документ 11) розкриває наступну сполуку як сполуку, яка має M1PAM активність та є корисною для профілактики або лікування хвороби Альцгеймера та інших захворювань.



де кожен символ є таким як визначено в документі.

JP-B-S44-16647 (Патентний документ 12) розкриває наступну сполуку подібну до сполуки за представленим винаходом.



#### Перелік документів

Патентний документ

Патентний документ 1: WO 02/081447 A1

Патентний документ 2: WO 02/081446 A1

Патентний документ 3: WO 2006/020879 A1

Патентний документ 4: WO 2013/063549 A1

Патентний документ 5: WO 2010/096338 A1

Патентний документ 6: WO 95/030647 A1

Патентний документ 7: WO 2007/139464 A1

Патентний документ 8: US 2008/0108659 A1

Патентний документ 9: WO 2011/006794 A1

Патентний документ 10: WO 2012/003147 A1

Патентний документ 11: WO 2012/158475 A1

Патентний документ 12: JP-B-S44-16647

Непатентний документ

Непатентний документ 1: Nature Reviews Drug Discovery, 2007, 6, 721-733.

Непатентний документ 2: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 20 (2010) 1792-1795.

Непатентний документ 3: Gordon, C. P., Byrne, N., McCluskey, A. Green Chem., 2010, 12, 1000-1006.

Суть винаходу

Проблеми, які вирішує винахід

Бажаним є розробка сполуки, яка має позитивну алостеричну модуляторну активність щодо холінергічного мускаринового рецептора M1 (рецептор M1) та є корисною як агент для

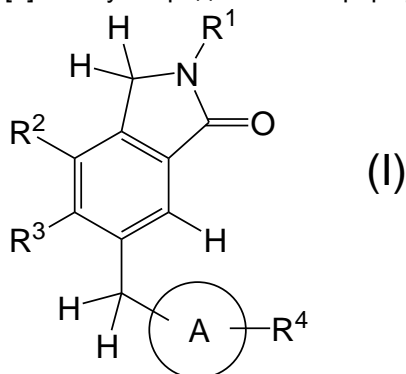
профілактики або лікування хвороби Альцгеймера, шизофренії, болю, розладу сну, деменції при хворобі Паркінсона, деменції з тільцями Леві та подібного. Як використовується в даному документі, позитивна алостерична модуляторна активність стосується дії щодо потенційної функції рецептора шляхом зв'язування в іншому місці від того, що у ендogenousного активатора (ацетилхолін для даного рецептора).

Способи вирішення проблем

Автори представленого винаходу провели інтенсивні дослідження в спробі вирішити згадані вище проблеми та виявили, що сполука, представлена наступною формулою (I), має позитивну алостеричну модуляторну активність щодо холінергічного мускаринового рецептора M1, що в результаті призвело до завершення представленого винаходу.

Відповідно, представлений винахід стосується наступного.

[1] Сполука представлена формулою (I):



в якій

R<sup>1</sup> представляє собою необов'язково заміщену 5- або 6-членну циклічну групу або необов'язково заміщену C<sub>1-6</sub> алкільну групу;

R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup> є однаковими або різними та кожен представляє собою атом водню, атом галогену, ціано групу, необов'язково заміщену C<sub>1-6</sub> алкільну групу, необов'язково заміщену C<sub>1-6</sub> алкокси групу або необов'язково заміщену C<sub>3-6</sub> циклоалкільну групу;

R<sup>4</sup> представляє собою атом галогену, ціано групу, необов'язково заміщену C<sub>1-6</sub> алкільну групу, необов'язково заміщену C<sub>1-6</sub> алкокси групу, необов'язково заміщену карбамоїльну групу або необов'язково заміщену 3-8-членну циклічну групу; та

Кільце A представляє собою необов'язково додатково заміщене 6-членне ароматичне кільце,

або її сіль (в представленому описі, зазначається як сполука (1)).

[2] Сполука за зазначеним вище [1], в якій R<sup>1</sup> представляє собою

(1), необов'язково заміщену фенільну групу,

(2), необов'язково заміщену C<sub>5-6</sub> циклоалкільну групу,

(3), необов'язково заміщену 5- або 6-членну неароматичну гетероциклічну групу,

(4), необов'язково заміщену 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу, або

(5), необов'язково заміщену C<sub>1-6</sub> алкільну групу,

або її сіль.

[3] Сполука за зазначеним вище [1] або [2], в якій R<sup>4</sup> представляє собою

(1) атом галогену,

(2) ціано групу,

(3) C<sub>1-6</sub> алкільну групу,

(4), необов'язково заміщену C<sub>1-6</sub> алкокси групу,

(5), необов'язково заміщену карбамоїльну групу, або

(6), необов'язково заміщену 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу,

або її сіль.

[4] Сполука за будь-яким одним із зазначених вище [1] - [3], в якій Кільце A представляє собою 6-членне ароматичне кільце, необов'язково додатково заміщене 1-3 замісниками, на додаток до R<sup>4</sup>, вибраними з

(a) атому галогену,

(b) C<sub>1-6</sub> алкільної групи, та

(c) C<sub>1-6</sub> алкокси групи,

або її сіль.

[5] Сполука за будь-яким одним із зазначених вище [1] - [4], в якій

- $R^1$  представляє собою
- (1), необов'язково заміщену фенільну групу,
  - (2), необов'язково заміщену  $C_{5-6}$  циклоалкільну групу,
  - (3), необов'язково заміщену 5- або 6-членну неароматичну гетероциклічну групу,
  - (4), необов'язково заміщену 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу,
- або
- (5), необов'язково заміщену  $C_{1-6}$  алкільну групу;
- $R^2$  представляє собою
- (1) атом водню,
  - (2) атом галогену, або
  - (3), необов'язково заміщену  $C_{1-6}$  алкільну групу;
- $R^3$  представляє собою
- (1) атом водню,
  - (2) атом галогену,
  - (3) ціано групу,
  - (4), необов'язково заміщену  $C_{1-6}$  алкільну групу,
  - (5)  $C_{1-6}$  алкокси групу, або
  - (6)  $C_{3-6}$  циклоалкільну групу;
- $R^4$  представляє собою
- (1) атом галогену,
  - (2) ціано групу,
  - (3)  $C_{1-6}$  алкільну групу,
  - (4), необов'язково заміщену  $C_{1-6}$  алкокси групу,
  - (5), необов'язково заміщену карбамойльну групу, або
  - (6), необов'язково заміщену 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу;
- та
- Кільце А представляє собою 6-членне ароматичне кільце, необов'язково додатково заміщене 1-3 замісниками, на додаток до  $R^4$ , вибраними з
- (a) атому галогену,
  - (b)  $C_{1-6}$  алкільної групи, та
  - (c)  $C_{1-6}$  алкокси групи,
- або її сіль.
- [6] Сполука за будь-яким одним із зазначених вище [1] - [5], в якій
- $R^1$  представляє собою
- (1) фенільну групу, необов'язково заміщену 1-3 замісниками, вибраними з
  - (i) атому галогену, та
  - (ii) ціано групи,
  - (2)  $C_{5-6}$  циклоалкільну групу, необов'язково заміщену 1-3 замісниками, вибраними з
  - (i) гідрокси групи,
  - (ii)  $C_{1-6}$  алкільну групу, необов'язково заміщену 1-3 гідрокси групами, та
  - (iii)  $C_{1-6}$  алкокси групу,
  - (3) 5- або 6-членну моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу, необов'язково заміщену 1-3 гідрокси групами,
  - (4) 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу, необов'язково заміщену 1-3 атомами галогену, або
  - (5)  $C_{1-6}$  алкільну групу, необов'язково заміщену 1-3 замісниками, вибраними з
  - (i) гідрокси групи, та
  - (ii) 3-8-членну моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу;
- $R^2$  представляє собою
- (1) атом водню,
  - (2) атом галогену, або
  - (3)  $C_{1-6}$  алкільну групу;
- $R^3$  представляє собою
- (1) атом водню,
  - (2) атом галогену,
  - (3) ціано групу,
  - (4)  $C_{1-6}$  алкільну групу, необов'язково заміщену 1-3 атомами галогену,
  - (5)  $C_{1-6}$  алкокси групу, або
  - (6)  $C_{3-6}$  циклоалкільну групу;
- $R^4$  представляє собою



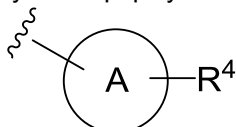
- (1) атом галогену,  
 (2) ціано групу,  
 (3) C<sub>1-6</sub> алкільну групу,  
 (4) C<sub>1-6</sub> алкокси групу, необов'язково заміщену 1-3 атомами галогену,  
 5 (5) карбамоїльну групу,  
 (6) моно- або ді-C<sub>1-6</sub> алкілкарбамоїльну групу, або  
 (7) 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу, необов'язково заміщену

1-3 C<sub>1-6</sub> алкільними групами; та

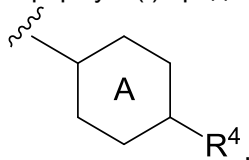
10 Кільце A представляє собою 6-членне ароматичне кільце, необов'язково додатково заміщене 1-3 замісниками, на додаток до R<sup>4</sup>, вибраними з

- (a) атому галогену,  
 (b) C<sub>1-6</sub> алкільну групу, та  
 (c) C<sub>1-6</sub> алкокси групу,  
 або її сіль.

15 [7] Сполука за зазначеним вище [6], в якій окремий випадок структури, представлений наступною формулою:



в формулі (I) представляє собою окремий випадок структури за наступною формулою:



20 або її сіль.

[8] Сполука за будь-яким одним із зазначених вище [1] - [7], в якій R<sup>1</sup> представляє собою

(1) фенільну групу, необов'язково заміщену 1-3 замісниками, вибраними з

- 25 (i) атому галогену, та  
 (ii) ціано групу,  
 (2) C<sub>5-6</sub> циклоалкільну групу, необов'язково заміщену 1-3 гідрокси групами,  
 (3) 5- або 6-членну моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу, необов'язково заміщену 1-3 гідрокси групами, або

30 (4) C<sub>1-6</sub> алкільну групу, необов'язково заміщену 1-3 замісниками, вибраними з

- (i) гідрокси групи, та  
 (ii) 3-8-членної моноциклічної неароматичної гетероциклічної групи;

R<sup>2</sup> представляє собою

(1) атом водню,

35 (2) атом галогену, або

(3) C<sub>1-6</sub> алкільну групу;

R<sup>3</sup> представляє собою

(1) атом водню,

(2) атом галогену,

(3) ціано групу,

40 (4) C<sub>1-6</sub> алкільну групу, необов'язково заміщену 1-3 атомами галогену,

(5) C<sub>1-6</sub> алкокси групу, або

(6) C<sub>3-6</sub> циклоалкільну групу;

R<sup>4</sup> представляє собою

(1) атом галогену,

45 (2) ціано групу,

(3) C<sub>1-6</sub> алкільну групу,

(4) C<sub>1-6</sub> алкокси групу, необов'язково заміщену 1-3 атомами галогену,

(5) моно- або ди-C<sub>1-6</sub> алкілкарбамоїльну групу, або

(6) 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу, необов'язково заміщену

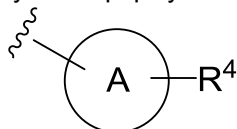
50 1-3 C<sub>1-6</sub> алкільними групами; та

Кільце A представляє собою 6-членне ароматичне кільце, необов'язково додатково заміщене 1-3 замісниками, на додаток до R<sup>4</sup>, вибраними з

- (a) атому галогену, та

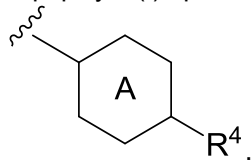
(b) C<sub>1-6</sub> алкокси групу,  
або її сіль.

[9] Сполука за зазначеним вище [8], в якій окремий випадок структури, представлений наступною формулою:



5

в формулі (I) представляє собою окремий випадок структури за наступною формулою:



або її сіль.

[10] Сполука за будь-яким одним із зазначених вище [1] - [9], в якій

10

R<sup>1</sup> представляє собою

(1) C<sub>5-6</sub> циклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1-3 гідрокси групами, або

(2) 5- або 6-членну моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу, необов'язково заміщену 1-3 гідрокси групами;

R<sup>2</sup> представляє собою

15

(1) атом галогену, або

(2) C<sub>1-6</sub> алкілну групу;

R<sup>3</sup> представляє собою C<sub>1-6</sub> алкілну групу;

R<sup>4</sup> представляє собою

20

(1) C<sub>1-6</sub> алкілну групу,

(2) C<sub>1-6</sub> алкокси групу, або

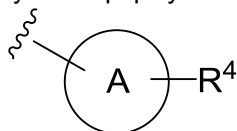
(3) 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу; та

Кільце A представляє собою бензольне кільце або піридинове кільце, кожен з яких є незаміщеним, на додаток до R<sup>4</sup>,

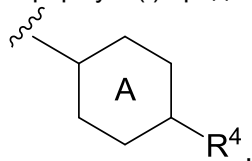
або її сіль.

25

[11] Сполука за зазначеним вище [10], в якій окремий випадок структури, представлений наступною формулою:



в формулі (I) представляє собою окремий випадок структури за наступною формулою:



30

або її сіль.

[12] Сполука за будь-яким одним із зазначених вище [1] - [11], в якій

R<sup>1</sup> представляє собою

(1) циклогексилну групу, заміщену однією гідрокси групою, або

(2) тетрагідропіранільну групу, заміщену однією гідрокси групою;

35

R<sup>2</sup> представляє собою

(1) атом галогену, або

(2) C<sub>1-6</sub> алкілну групу;

R<sup>3</sup> представляє собою C<sub>1-6</sub> алкілну групу;

R<sup>4</sup> представляє собою

40

(1) C<sub>1-6</sub> алкілну групу,

(2) C<sub>1-6</sub> алкокси групу, або

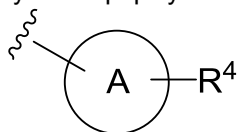
(3) піразолільну групу; та

Кільце A представляє собою бензольне кільце або піридинове кільце, кожен з яких є незаміщеним, на додаток до R<sup>4</sup>,

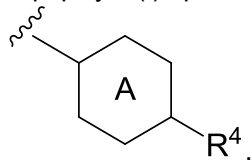
45

або її сіль.

[13] Сполука за зазначеним вище [12], в якій окремий випадок структури, представлений наступною формулою:



в формулі (I) представляє собою окремий випадок структури за наступною формулою:



5

або її сіль.

[14] 2-[(3S, 4S)-4-Гідрокситетрагідро-2H-піран-3-іл]-6-(4-метоксибензил)-4,5-диметил-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-он, або його сіль.

[15] 4-Фтор-2-[(3S, 4S)-4-гідрокситетрагідро-2H-піран-3-іл]-5-метил-6-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-он, або його сіль.

10

[16] 2-[(1S, 2S)-2-Гідроксициклогексил]-4,5-диметил-6-[(6-метилпіридин-3-іл)метил]ізоіндолін-1-он, або його сіль.

[17] Лікарський засіб, який містить сполуку за будь-яким одним із зазначених вище [1] - [16] або його сіль.

15

[18] Лікарський засіб за зазначеним вище [17], який представляє собою позитивний алостеричний модулятор щодо холінергічного мускаринового рецептора M1.

[19] Лікарський засіб за зазначеним вище [17], який представляє собою агент для профілактики або лікування хвороби Альцгеймера, шизофренії, болю, розладу сну, деменції при хворобі Паркінсона або деменції з тільцями Леві.

20

[20] Сполука за будь-яким одним із зазначених вище [1] - [16] або його сіль для застосування в профілактиці або лікуванні хвороби Альцгеймера, шизофренії, болю, розладу сну, деменції при хворобі Паркінсона або деменції з тільцями Леві.

[21] Спосіб позитивної алостеричної модуляції щодо холінергічного мускаринового рецептора M1 у ссавця, який включає введення ефективної кількості сполуки за будь-яким

25

одним із зазначених вище [1] - [16] або її солі ссавцю.  
[22] Спосіб для профілактики або лікування хвороби Альцгеймера, шизофренії, болю, розладу сну, деменції при хворобі Паркінсона або деменції з тільцями Леві у ссавця, який включає введення ефективної кількості сполуки за будь-яким одним із зазначених вище [1] - [16] або її солі ссавцю.

30

[23] Застосування сполуки за будь-яким одним із зазначених вище [1] - [16] або її солі для виробництва засобу для профілактики або лікування хвороби Альцгеймера, шизофренії, болю, розладу сну, деменції при хворобі Паркінсона або деменції з тільцями Леві.

Ефект винаходу

Сполука за представленим винаходом має позитивну алостеричну модуляторну активність щодо холінергічного мускаринового рецептора M1, та є корисною як агент для профілактики або лікування, наприклад, хвороби Альцгеймера, шизофренії, болю, розладу сну, деменції при хворобі Паркінсона, деменції з тільцями Леві та подібного.

35

(Детальний опис винаходу)

Визначення кожного замісника, використане в представленому описі представляє собою, детально описане визначення наступним чином. Якщо не зазначено інше, кожен замісник має наступне визначення.

40

В представленому описі, приклади "атому галогену" включають фтор, хлор, бром та йод.

В представленому описі, приклади "C<sub>1-6</sub> алкільної групи" включають метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, ізопентил, неопентил, 1-етилпропіл, гексил, ізогексил, 1,1-диметилбутіл, 2,2-диметилбутіл, 3,3-диметилбутіл та 2-етилбутіл.

45

В представленому описі, приклади "необов'язково містить від 1 до 7, переважно від 1 до 5, атомів галогену. Конкретні приклади їх включають метил, хлорметил, дифторметил, трихлорметил, трифторметил, етил, 2-брометил, 2,2,2-трифторетил, тетрафторетил, пентафторетил, пропіл, 2,2-дифторпропіл, 3,3,3-трифторпропіл, ізопропіл, бутіл, 4,4,4-трифторбутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, ізопентил, неопентил, 5,5,5-трифторпентил, гексил та 6,6,6-трифторгексил.

50

В представленому описі, приклади "C<sub>2-6</sub> алкенільної групи" включають етеніл, 1-пропеніл, 2-пропеніл, 2-метил-1-пропеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл, 3-бутеніл, 3-метил-2-бутеніл, 1-пентеніл, 2-пентеніл, 3-пентеніл, 4-пентеніл, 4-метил-3-пентеніл, 1-гексеніл, 3-гексеніл та 5-гексеніл.

В представленому описі, приклади "C<sub>2-6</sub> алкілільної групи" включають етиніл, 1-пропініл, 2-пропініл, 1-бутиніл, 2-бутиніл, 3-бутиніл, 1-пентиніл, 2-пентиніл, 3-пентиніл, 4-пентиніл, 1-гексиніл, 2-гексиніл, 3-гексиніл, 4-гексиніл, 5-гексиніл та 4-метил-2-пентиніл.

В представленому описі, приклади "C<sub>3-10</sub> циклоалкільної групи" включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, біцикло[2.2.1]гептил, біцикло[2.2.2]октил, біцикло[3.2.1]октил та адамантил.

В представленому описі, приклади "необов'язково галогенованої C<sub>3-10</sub> циклоалкільної групи" включають C<sub>3-10</sub> циклоалкільну групу, яка необов'язково містить від 1 до 7, переважно від 1 до 5, атомів галогену. Конкретні приклади їх включають циклопропіл, 2,2-дифторциклопропіл, 2,3-дифторциклопропіл, циклобутил, дифторциклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил та циклооктил.

В представленому описі, приклади "C<sub>3-10</sub> циклоалкенільної групи" включають циклопропеніл, циклобутеніл, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогептеніл та циклооктеніл.

В представленому описі, приклади "C<sub>6-14</sub> арильної групи" включають феніл, 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антріл, 2-антріл та 9-антріл.

В представленому описі, приклади "C<sub>7-16</sub> арилалкільної групи" включають бензил, фенетил, нафтилметил та фенілпропіл.

В представленому описі, приклади "C<sub>1-6</sub> алкокси групи" включають метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентилокси та гексилокси.

В представленому описі, приклади "необов'язково галогенованої C<sub>1-6</sub> алкокси групи" включають C<sub>1-6</sub> алкокси групу, яка необов'язково містить від 1 до 7, переважно від 1 до 5, атомів галогену. Конкретні приклади їх включають метокси, диформетокси, триформетокси, етокси, 2,2,2-трифторетокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, 4,4,4-трифторбутокси, ізобутокси, втор-бутокси, пентилокси та гексилокси.

В представленому описі, приклади "C<sub>3-10</sub> циклоалкілокси групи" включають циклопропілокси, циклобутилокси, циклопентилокси, циклогексилокси, циклогептилокси та циклооктилокси.

В представленому описі, приклади "C<sub>1-6</sub> алкілтію групи" включають метилтію, етилтію, пропілтію, ізопропілтію, бутилтію, втор-бутилтію, трет-бутилтію, пентилтію та гексилтію.

В представленому описі, приклади "необов'язково галогенованої C<sub>1-6</sub> алкілтію групи" включають C<sub>1-6</sub> алкілтію групу, яка необов'язково містить від 1 до 7, переважно від 1 до 5, атомів галогену. Конкретні приклади їх включають метилтію, диформетилтію, триформетилтію, етилтію, пропілтію, ізопропілтію, бутилтію, 4,4,4-трифторбутилтію, пентилтію та гексилтію.

В представленому описі, приклади "C<sub>1-6</sub> алкілкарбонільної групи" включають ацетил, пропаноїл, бутаноїл, 2-метилпропаноїл, пентаноїл, 3-метилбутаноїл, 2-метилбутаноїл, 2,2-диметилпропаноїл, гексаноїл та гепаноїл.

В представленому описі, приклади "необов'язково галогенованої C<sub>1-6</sub> алкілкарбонільної групи" включають C<sub>1-6</sub> алкілкарбонільну групу, яка необов'язково містить від 1 до 7, переважно від 1 до 5, атомів галогену. Конкретні приклади їх включають ацетил, хлорацетил, трифторацетил, трихлорацетил, пропаноїл, бутаноїл, пентаноїл та гексаноїл.

В представленому описі, приклади "C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонільної групи" включають метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, пропоксикарбоніл, ізопропоксикарбоніл, бутоксикарбоніл, ізобутоксикарбоніл, втор-бутоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, пентилоксикарбоніл та гексилоксикарбоніл.

В представленому описі, приклади "C<sub>6-14</sub> арилкарбонільної групи" включають бензоїл, 1-нафтоїл та 2-нафтоїл.

В представленому описі, приклади "C<sub>7-16</sub> арилалкілкарбонільної групи" включають фенілацетил та фенілпропіоніл.

В представленому описі, приклади "5-14-членної ароматичної гетероциклікарбонільної групи" включають нікотиноїл, ізонікотиноїл, теноїл та фуриол.

В представленому описі, приклади "3-14-членної неароматичної гетероциклікарбонільної групи" включають морфолінілкарбоніл, піперидинілкарбоніл та піпролідинілкарбоніл.

В представленому описі, приклади "моно- або ді-C<sub>1-6</sub> алкілкарбамоїльної групи" включають метилкарбамоїл, етилкарбамоїл, диметилкарбамоїл, діетилкарбамоїл та N-етил-N-метилкарбамоїл.

В представленому описі, приклади "моно- або ді-C<sub>7-16</sub> арилалкілкарбамоїльної групи" включають бензилкарбамоїл та фенетилкарбамоїл.

В представленому описі, приклади "C<sub>1-6</sub> алкілсульфонільної групи" включають метилсульфоніл, етилсульфоніл, пропілсульфоніл, ізопропілсульфоніл, бутилсульфоніл, втор-бутилсульфоніл та трет-бутилсульфоніл.

В представленому описі, приклади "необов'язково галогенованої C<sub>1-6</sub> алкілсульфонільної групи" включають C<sub>1-6</sub> алкілсульфонільну групу, яка необов'язково містить від 1 до 7, переважно від 1 до 5, атомів галогену. Конкретні приклади їх включають метилсульфоніл, дифторметилсульфоніл, трифторметилсульфоніл, етилсульфоніл, пропілсульфоніл, ізопропілсульфоніл, бутилсульфоніл, 4,4,4-трифторбутилсульфоніл, пентилсульфоніл та гексилсульфоніл.

В представленому описі, приклади "C<sub>6-14</sub> арилсульфонільної групи" включають фенілсульфоніл, 1-нафтилсульфоніл та 2-нафтилсульфоніл.

В представленому описі, приклади "замісника" включають атом галогену, ціано групу, нітро група, необов'язково заміщену вуглеводневу групу, необов'язково заміщену гетероциклічну групу, ацильну групу, необов'язково заміщену аміно група, необов'язково заміщену карбамоїльну групу, необов'язково заміщену тіокарбамоїльну групу, необов'язково заміщену сульфамойльну групу, необов'язково заміщену гідрокси групу, необов'язково заміщену сульфанільну (SH) групу та необов'язково заміщений силільну групу.

В представленому описі, приклади "вуглеводневої групи" (включаючи "вуглеводневу групу" "необов'язково заміщену вуглеводневу групу") включають C<sub>1-6</sub> алкільну групу, C<sub>2-6</sub> алкенільної групи, C<sub>2-6</sub> алкінільної групи, C<sub>3-10</sub> циклоалкільну групу, C<sub>3-10</sub> циклоалкенільну групу, C<sub>6-14</sub> арильну групу та C<sub>7-16</sub> арилалкільну групу.

В представленому описі, приклади "необов'язково заміщеної вуглеводневої групи" включають вуглеводневу групу, яка необов'язково містить замісник(и), вибрані з наступної групи А замісників.

[група А замісників]

(1) атом галогену,

(2) нітро група,

(3) ціано група,

(4) оксо група,

(5) гідрокси група,

(6) необов'язково галогенована C<sub>1-6</sub> алкокси група,

(7) C<sub>6-14</sub> арилокси група (наприклад, фенокси, нафтокси),

(8) C<sub>7-16</sub> арилалкілокси група (наприклад, бензилокси),

(9) 5-14-членна ароматична гетероциклілокси група (наприклад, піридилокси),

(10) 3-14-членної неароматична гетероциклілокси група (наприклад, морфолінілокси, піперидинілокси),

(11) C<sub>1-6</sub> алкілкарбонілокси група (наприклад, ацетокси, пропаноїлокси),

(12) C<sub>6-14</sub> арилкарбонілокси група (наприклад, бензоїлокси, 1-нафтоїлокси, 2-нафтоїлокси),

(13) C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонілокси група (наприклад, метоксикарбонілокси, етоксикарбонілокси, пропоксикарбонілокси, бутоксикарбонілокси),

(14) моно- або ді-C<sub>1-6</sub> алкілкарбамоїлокси група (наприклад, метилкарбамоїлокси, етилкарбамоїлокси, диметилкарбамоїлокси, діетилкарбамоїлокси),

(15) C<sub>6-14</sub> арилкарбамоїлокси група (наприклад, фенілкарбамоїлокси, нафтилкарбамоїлокси),

(16) 5-14-членна ароматична гетероциклілкарбонілокси група (наприклад, нікотинілокси),

(17) 3-14-членна неароматична гетероциклілкарбонілокси група (наприклад, морфолінілкарбонілокси, піперидинілкарбонілокси),

(18) необов'язково галогенована C<sub>1-6</sub> алкілсульфонілокси група (наприклад, метилсульфонілокси, трифторметилсульфонілокси),

(19) C<sub>6-14</sub> арилсульфонілокси група необов'язково заміщений C<sub>1-6</sub> алкільною групою (наприклад, фенілсульфонілокси, толуолсульфонілокси),

(20) необов'язково галогенована C<sub>1-6</sub> алкілтіо група,

(21) 5-14-членна ароматична гетероциклічна група,

(22) 3-14-членна неароматична гетероциклічна група,

(23) формільна група,

(24) карбокси група,

(25) необов'язково галогенована C<sub>1-6</sub> алкілкарбонільна група,

(26) C<sub>6-14</sub> арилкарбонільна група,

(27) 5-14-членна ароматична гетероциклілкарбонільна група,

(28) 3-14-членна неароматична гетероциклілкарбонільна група,

(29) C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонільна група,

(30) C<sub>6-14</sub> арилоксикарбонільна група (наприклад, фенілоксикарбоніл, 1-нафтилоксикарбоніл, 2-нафтилоксикарбоніл),

(31) C<sub>7-16</sub> арилалкілоксикарбонільна група (наприклад, бензилоксикарбоніл, фенетилоксикарбоніл),

5 (32) карбамоїльна група,

(33) тіокарбамоїльна група,

(34) моно- або ді-C<sub>1-6</sub> алкілкарбамоїльна група,

(35) C<sub>6-14</sub> арилкарбамоїльна група (наприклад, фенілкарбамоїл),

10 (36) 5-14-членна ароматична гетероциклікарбамоїльна група (наприклад, піридилкарбамоїл, тієнілкарбамоїл),

(37) 3-14-членна неароматична гетероциклікарбамоїльна група (наприклад, морфолінілкарбамоїл, піперидинілкарбамоїл),

(38) необов'язково галогенована C<sub>1-6</sub> алкілсульфонільна група,

(39) C<sub>6-14</sub> арилсульфонільна група,

15 (40) 5-14-членна ароматична гетероциклісульфонільна група (наприклад, піридилсульфоніл, тієнілсульфоніл),

(41) необов'язково галогенована C<sub>1-6</sub> алкілсульфінільна група,

(42) C<sub>6-14</sub> арилсульфінільна група (наприклад, фенілсульфініл, 1-нафтилсульфініл, 2-нафтилсульфініл),

20 (43) 5-14-членна ароматична гетероциклісульфінільна група (наприклад, піридилсульфініл, тієнілсульфініл),

(44) аміно група,

(45) моно- або ді-C<sub>1-6</sub> алкіламіно група (наприклад, метиламіно, етиламіно, пропіламіно, ізопропіламіно, бутиламіно, диметиламіно, діетиламіно, дипропіламіно, дибутиламіно, N-етил-N-метиламіно),

25 (46) моно- або ді-C<sub>6-14</sub> ариламіно група (наприклад, феніламіно),

(47) 5-14-членна ароматична гетероцикліламіно група (наприклад, піридиламіно),

(48) C<sub>7-16</sub> арилалкіламіно група (наприклад, бензиламіно),

(49) форміламіно група,

30 (50) C<sub>1-6</sub> алкілкарбоніламіно група (наприклад, ацетиламіно, пропаноїламіно, бутаноїламіно),

(51) (C<sub>1-6</sub> алкіл)(C<sub>1-6</sub> алкілкарбоніл)аміно група (наприклад, N-ацетил-N-метиламіно),

(52) C<sub>6-14</sub> арилкарбоніламіно група (наприклад, фенілкарбоніламіно, нафтилкарбоніламіно),

35 (53) C<sub>1-6</sub> алкоксикарбоніламіно група (наприклад, метоксикарбоніламіно, етоксикарбоніламіно, пропоксикарбоніламіно, бутоксикарбоніламіно, трет-бутоксикарбоніламіно),

(54) C<sub>7-16</sub> арилалкілоксикарбоніламіно група (наприклад, бензилоксикарбоніламіно),

(55) C<sub>1-6</sub> алкілсульфоніламіно група (наприклад, метилсульфоніламіно, етилсульфоніламіно),

40 (56) C<sub>6-14</sub> арилсульфоніламіно група, необов'язково заміщена C<sub>1-6</sub> алкільною групою (наприклад, фенілсульфоніламіно, толуолсульфоніламіно),

(57) необов'язково галогенована C<sub>1-6</sub> алкільна група,

(58) C<sub>2-6</sub> алкенільна група,

(59) C<sub>2-6</sub> алкінільна група,

(60) C<sub>3-10</sub> циклоалкільна група,

45 (61) C<sub>3-10</sub> циклоалкенільна група та

(62) C<sub>6-14</sub> арильна група.

Кількість зазначених вище замісників в "необов'язково заміщеній вуглеводневій групі" становить, наприклад, від 1 до 5, переважно від 1 до 3. Коли кількість замісників становить два або більше, представлені замісники можуть бути однаковими або різними.

50 В представленому описі, приклади "гетероциклічної групи" (включаючи "гетероциклічну групу" "необов'язково заміщеної гетероциклічної групи") включають (i) ароматичну гетероциклічну групу, (ii) неароматичну гетероциклічну групу та (iii) 7-10-членну містчкову гетероциклічну групу, де кожна містить, як кільце-утворюючий атом крім атому вуглецю, від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому сірки та атому кисню.

55 В представленому описі, приклади "ароматичної гетероциклічної групи" (включаючи "5-14-членну ароматичну гетероциклічну групу") включають 5-14-членну (переважно 5-10-членну) ароматичну гетероциклічну групу, яка містить, як кільце-утворюючий атом крім атому карбону, від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому сірки та атому кисню.

60 Переважні приклади "ароматичної гетероциклічної групи" включають 5- або 6-членні моноциклічні ароматичні гетероциклічні групи, такі як тієніл, фурил, піроліл, імідазоліл,

піразоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, триазоліл, тетразоліл, триазиніл та подібне; та

8-14-членні анельовані поліциклічні (переважно бі- або трициклічні) ароматичні гетероциклічні групи, такі як бензотіофеніл, бензофураніл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, бензотіазоліл, бензізотіазоліл, бензотриазоліл, імідазопіридиніл, тієнопіридиніл, фурупіридиніл, піролопіридиніл, піразолопіридиніл, оксазолопіридиніл, тіазолопіридиніл, імідазопіразиніл, імідазопіримідиніл, тієнопіримідиніл, фурупіримідиніл, піролопіримідиніл, піразолопіримідиніл, оксазолопіримідиніл, тіазолопіримідиніл, піразолотриазиніл, нафто[2,3-*b*]тієніл, феноксатініл, індоліл, ізоіндоліл, 1*H*-індазоліл, пуриніл, ізохіноліл, хіноліл, фталазиніл, нафтирідиніл, хіноксалініл, хіназолініл, цінолініл, карбазоліл, β-карболініл, фенантридиніл, акридиніл, феназиніл, фенотіазиніл, феноксазиніл та подібне.

В представленому описі, приклади "неароматичної гетероциклічної групи" (включаючи "3-14-членну неароматичну гетероциклічну групу") включають 3-14-членну (переважно 4-10-членну) неароматичну гетероциклічну групу, яка містить, як кільце-утворюючий атом, крім атому карбону, від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому сірки та атому кисню.

Переважні приклади "неароматичної гетероциклічної групи" включають 3-8-членні моноциклічні неароматичні гетероциклічні групи, такі як азириди́ніл, оксираніл, тііраніл, азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, тетрагідротієніл, тетрагідрофураніл, піролініл, піпролідиніл, імідазолініл, імідазолідиніл, оксазолініл, оксазолідиніл, піразолініл, піразолідиніл, тіазолініл, тіазолідиніл, тетрагідроізотіазоліл, тетрагідрооксазоліл, тетрагідроізооксазоліл, піперидиніл, піперазиніл, тетрагідропіридиніл, дигідропіридиніл, дигідротіопіраніл, тетрагідропіримідиніл, тетрагідропіридазиніл, дигідропіраніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, морфолініл, тіоморфолініл, азепаніл, діазепаніл, азепініл, оксепаніл, азоканіл, діазоканіл та подібне; та

9-14-членні анельовані поліциклічні (переважно бі- або трициклічні) неароматичні гетероциклічні групи, такі як дигідробензофураніл, дигідробензімідазоліл, дигідробензоксазоліл, дигідробензотіазоліл, дигідробензізотіазоліл, дигідронафто[2,3-*b*]тієніл, тетрагідроізохіноліл, тетрагідрохіноліл, 4*H*-хінолізиніл, індолініл, ізоіндолініл, тетрагідротієно[2,3-*c*]піридиніл, тетрагідробензазепініл, тетрагідрохіноксалініл, тетрагідрофенантридиніл, гексагідрофенотіазиніл, гексагідрофеноксазиніл, тетрагідрофталазиніл, тетрагідронафтирідиніл, тетрагідрохіназолініл, тетрагідроцінолініл, тетрагідрокарбазоліл, тетрагідро-β-карболініл, тетрагідроакридиніл, тетрагідрофеназиніл, тетрагідротіоксатеніл, октагідроізохіноліл та подібне.

В представленому описі, переважні приклади "7-10-членної місточної гетероциклічної групи" включають хінуклідиніл та 7-азабіцикло[2.2.1]гептаніл.

В представленому описі, приклади "гетероциклічної групи, яка містить азот, " включають "гетероциклічну групу", яка містить, щонайменше, один атом азоту, як кільце-утворюючий атом.

В представленому описі, приклади "необов'язково заміщеної гетероциклічної групи" включають гетероциклічну групу, яка необов'язково містить замісник(и), вибраний(і) із зазначеної вище групи А замісників.

Кількість замісників в "необов'язково заміщеній гетероциклічній групі" становить, наприклад, від 1 до 3. Коли кількість замісників становить два або більше, представлені замісники можуть бути однаковими або різними.

В представленому описі, приклади "ацильної групи" включають формільну групу, карбокси групу, карбамоїльну групу, тіокарбамоїльну групу, сульфінно групу, сульфо група, сульфоаміноїльну групу та фосфоно групу, кожна з яких необов'язково містить "1 або 2 замісники, вибрані з C<sub>1-6</sub> алкільної групи, C<sub>2-6</sub> алкенільної групи, C<sub>3-10</sub> циклоалкільної групи, C<sub>3-10</sub> циклоалкенільної групи, C<sub>6-14</sub> арильної групи, C<sub>7-16</sub> арилалкільної групи, 5-14-членної ароматичної гетероциклічної групи та 3-14-членної неароматичної гетероциклічної групи, кожна з яких необов'язково містить від 1 до 3 замісників, вибраних з атому галогену, необов'язково галогенованої C<sub>1-6</sub> алкокси групи, гідрокси групи, нітро групи, ціано групи, аміно групи та карбамоїльної групи".

Приклади "ацильної групи" також включають вуглеводнево-сульфонільну групу, гетероциклілсульфонільну групу, вуглеводнево-сульфінільну групу та гетероциклілсульфінільну групу.

В даному документі вуглеводнево-сульфонільна група означає сульфонільну групу, зв'язану з вуглеводневою групою, гетероциклілсульфонільна група означає сульфонільну групу, зв'язану з гетероциклічною групою, вуглеводнево-сульфінільна група означає сульфінільну групу, зв'язану з вуглеводневою групою, та гетероциклілсульфінільна група означає сульфінільну групу, зв'язану з гетероциклічною групою.

Переважні приклади "ацильної групи" включають формільну групу, карбокси групу, C<sub>1-6</sub> алкілкарбонільну групу, C<sub>2-6</sub> алкенілкарбонільну групу (наприклад, кротоноіл), C<sub>3-10</sub>

циклоалкілкарбонільну групу (наприклад, циклобутанкарбоніл, циклопентанкарбоніл, циклогексанкарбоніл, циклогептанкарбоніл), C<sub>3-10</sub> циклоалкенілкарбонільну групу (наприклад, 2-циклогексенкарбоніл), C<sub>6-14</sub> арилкарбонільну групу, C<sub>7-16</sub> арилалкілкарбонільну групу, 5-14-членну ароматичну гетероциклілкарбонільну групу, 3-14-членну неароматичну гетероциклілкарбонільну групу, C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонільну групу, C<sub>6-14</sub> арилоксикарбонільну групу (наприклад, фенілоксикарбоніл, нафтилоксикарбоніл), C<sub>7-16</sub> арилалкілоксикарбонільну групу (наприклад, бензилоксикарбоніл, фенетилоксикарбоніл), карбамоїльну групу, моно- або ді-C<sub>1-6</sub> алкілкарбамоїльну групу, моно- або ді-C<sub>2-6</sub> алкенілкарбамоїльну групу (наприклад, діалілкарбамоїл), моно- або ді-C<sub>3-10</sub> циклоалкілкарбамоїльну групу (наприклад, циклопропілкарбамоїл), моно- або ді-C<sub>6-14</sub> арилкарбамоїльну групу (наприклад, фенілкарбамоїл), моно- або ді-C<sub>7-16</sub> арилалкілкарбамоїльну групу, 5-14-членну ароматичну гетероциклілкарбамоїльну групу (наприклад, піридилкарбамоїл), тіокарбамоїльну групу, моно- або ді-C<sub>1-6</sub> алкілтіокарбамоїльну групу (наприклад, метилтіокарбамоїл, N-етил-N-метилтіокарбамоїл), моно- або ді-C<sub>2-6</sub> алкенілтіокарбамоїльну групу (наприклад, діалілтіокарбамоїл), моно- або ді-C<sub>3-10</sub> циклоалкілтіокарбамоїльну групу (наприклад, циклопропілтіокарбамоїл, циклогексилтіокарбамоїл), моно- або ді-C<sub>6-14</sub> арилтіокарбамоїльну групу (наприклад, фенілтіокарбамоїл), моно- або ді-C<sub>7-16</sub> арилалкілтіокарбамоїльну групу (наприклад, бензилтіокарбамоїл, фенетилтіокарбамоїл), 5-14-членну ароматичну гетероциклілтіокарбамоїльну групу (наприклад, піридилтіокарбамоїл), сульфінільну групу, C<sub>1-6</sub> алкілсульфінільну групу (наприклад, метилсульфініл, етилсульфініл), сульфонільну групу, C<sub>1-6</sub> алкілсульфонільну групу, C<sub>6-14</sub> арилсульфонільну групу, фосфоно групу та моно- або ді-C<sub>1-6</sub> алкілфосфоно групу (наприклад, диметилфосфоно, діетилфосфоно, діізопропілфосфоно, дибутилфосфоно).

В представленому описі, приклади "необов'язково заміщеної аміно групи" включають аміно групу, яка необов'язково містить "1 або 2 замісники, вибрані з C<sub>1-6</sub> алкільної групи, C<sub>2-6</sub> алкенільної групи, C<sub>3-10</sub> циклоалкільної групи, C<sub>6-14</sub> арильної групи, C<sub>7-16</sub> арилалкільної групи, C<sub>1-6</sub> алкілкарбонільної групи, C<sub>6-14</sub> арилкарбонільної групи, C<sub>7-16</sub> арилалкілкарбонільної групи, 5-14-членної ароматичної гетероциклілкарбонільної групи, 3-14-членної неароматичної гетероциклілкарбонільної групи, C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонільної групи, 5-14-членної ароматичної гетероциклічної групи, карбамоїльної групи, моно- або ді-C<sub>1-6</sub> алкілкарбамоїльної групи, моно- або ді-C<sub>7-16</sub> арилалкілкарбамоїльної групи, C<sub>1-6</sub> алкілсульфонільної групи та C<sub>6-14</sub> арилсульфонільної групи, кожна з яких необов'язково має від 1 до 3 замісників, вибраних з групи А замісників".

Переважають приклади необов'язково заміщеної аміно група включають аміно групу, моно- або ді-(необов'язково галогенований C<sub>1-6</sub> алкіл)аміно групу (наприклад, метиламіно, трифторметиламіно, диметиламіно, етиламіно, діетиламіно, пропіламіно, дибутиламіно), моно- або ді-C<sub>2-6</sub> алкеніламіно групу (наприклад, діаліламіно), моно- або ді-C<sub>3-10</sub> циклоалкіламіно групу (наприклад, циклопропіламіно, циклогексиламіно), моно- або ді-C<sub>6-14</sub> ариламіно групу (наприклад, феніламіно), моно- або ді-C<sub>7-16</sub> арилалкіламіно групу (наприклад, бензиламіно, дибензиламіно), моно- або ди-(необов'язково галогенований C<sub>1-6</sub> алкіл)карбоніламіно групу (наприклад, ацетиламіно, пропіоніламіно), моно- або ді-C<sub>6-14</sub> арилкарбоніламіно групу (наприклад, бензоїламіно), моно- або ді-C<sub>7-16</sub> арилалкілкарбоніламіно групу (наприклад, бензилкарбоніламіно), моно- або ді-5-14-членну ароматичну гетероциклілкарбоніламіно групу (наприклад, нікотиніламіно, ізонікотиніламіно), моно- або ди-3-14-членної неароматичну гетероциклілкарбоніламіно групу (наприклад, піперидинілкарбоніламіно), моно- або ді-C<sub>1-6</sub> алкоксикарбоніламіно групу (наприклад, трет-бутоксикарбоніламіно), 5-14-членну ароматичну гетероцикліламіно групу (наприклад, піридиламіно), карбамоїламіно групу, (моно- або ді-C<sub>1-6</sub> алкілкарбамоїл)аміно групу (наприклад, метилкарбамоїламіно), (моно- або ді-C<sub>7-16</sub> арилалкілкарбамоїл)аміно групу (наприклад, бензилкарбамоїламіно), C<sub>1-6</sub> алкілсульфоніламіно групу (наприклад, метилсульфоніламіно, етилсульфоніламіно), C<sub>6-14</sub> арилсульфоніламіно групу (наприклад, фенілсульфоніламіно), (C<sub>1-6</sub> алкіл)(C<sub>1-6</sub> алкілкарбоніл)аміно групу (наприклад, N-ацетил-N-метиламіно) та (C<sub>1-6</sub> алкіл)(C<sub>6-14</sub> арилкарбоніл)аміно групу (наприклад, N-бензоїл-N-метиламіно).

В представленому описі, приклади "необов'язково заміщеної карбамоїльної групи" включають карбамоїльну групу, яка необов'язково містить "1 або 2 замісники, вибрані з C<sub>1-6</sub> алкільної групи, C<sub>2-6</sub> алкенільної групи, C<sub>3-10</sub> циклоалкільної групи, C<sub>6-14</sub> арильної групи, C<sub>7-16</sub> арилалкільної групи, C<sub>1-6</sub> алкілкарбонільної групи, C<sub>6-14</sub> арилкарбонільної групи, C<sub>7-16</sub> арилалкілкарбонільної групи, 5-14-членної ароматичної гетероциклілкарбонільної групи, 3-14-членної неароматичної гетероциклілкарбонільної групи, C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонільної групи, 5-14-членної ароматичної гетероциклічної групи, карбамоїльної групи, моно- або ді-C<sub>1-6</sub>



алкілкарбамоїльної групи та моно- або ді-С<sub>7-16</sub> арилалкілкарбамоїльної групи, кожна з яких необов'язково містить від 1 до 3 замісників, вибраних з групи А замісників".

Переважні приклади необов'язково заміщеної карбамоїльної групи включають карбамоїльну групу, моно- або ді-С<sub>1-6</sub> алкілкарбамоїльну групу, моно- або ді-С<sub>2-6</sub> алкенілкарбамоїльну групу (наприклад, діалілкарбамоїл), моно- або ді-С<sub>3-10</sub> циклоалкілкарбамоїльну групу (наприклад, циклопропілкарбамоїл, циклогексилкарбамоїл), моно- або ді-С<sub>6-14</sub> арилкарбамоїльну групу (наприклад, фенілкарбамоїл), моно- або ді-С<sub>7-16</sub> арилалкілкарбамоїльну групу, моно- або ді-С<sub>1-6</sub> алкілкарбонілкарбамоїльну групу (наприклад, ацетилкарбамоїл, пропіонілкарбамоїл), моно- або ді-С<sub>6-14</sub> арилкарбонілкарбамоїльну групу (наприклад, бензоїлкарбамоїл) та 5-14-членну ароматичну гетероциклілкарбамоїльну групу (наприклад, піридилкарбамоїл).

В представленому описі, приклади "необов'язково заміщеної тіокарбамоїльної групи" включають тіокарбамоїльну групу, яка необов'язково містить "1 або 2 замісники, вибрані з C<sub>1-6</sub> алкільної групи, C<sub>2-6</sub> алкенільної групи, C<sub>3-10</sub> циклоалкільної групи, C<sub>6-14</sub> арильної групи, C<sub>7-16</sub> арилалкільної групи, C<sub>1-6</sub> алкілкарбонільної групи, C<sub>6-14</sub> арилкарбонільної групи, C<sub>7-16</sub> арилалкілкарбонільної групи, 5-14-членної ароматичної гетероциклілкарбонільної групи, 3-14-членної неароматичної гетероциклілкарбонільної групи, C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонільної групи, 5-14-членної ароматичної гетероциклічної групи, карбамоїльної групи, моно- або ді-C<sub>1-6</sub> алкілкарбамоїльної групи та моно- або ді-C<sub>7-16</sub> арилалкілкарбамоїльної групи, кожна з яких необов'язково має від 1 до 3 замісників, вибраних з групи А замісників".

Переважні приклади необов'язково заміщеної тіокарбамоїльної групи включають тіокарбамоїльну групу, моно- або ді- $C_{1-6}$  алкілтіокарбамоїльну групу (наприклад, метилтіокарбамоїл, етилтіокарбамоїл, диметилтіокарбамоїл, діетилтіокарбамоїл, N-етил-N-метилтіокарбамоїл), моно- або ді- $C_{2-6}$  алкенілтіокарбамоїльну групу (наприклад, діалілтіокарбамоїл), моно- або ді- $C_{3-10}$  циклоалкілтіокарбамоїльну групу (наприклад, циклопропілтіокарбамоїл, циклогексилтіокарбамоїл), моно- або ді- $C_{6-14}$  арилтіокарбамоїльну групу (наприклад, фенілтіокарбамоїл), моно- або ді- $C_{7-16}$  арилалкілтіокарбамоїльну групу (наприклад, бензилтіокарбамоїл, фенетилтіокарбамоїл), моно- або ді- $C_{1-6}$  алкілкарбонілтіокарбамоїльну групу (наприклад, ацетилтіокарбамоїл, пропіонілтіокарбамоїл), моно- або ді- $C_{6-14}$  арилкарбонілтіокарбамоїльну групу (наприклад, бензоїлтіокарбамоїл) та 5-14-членну ароматичну гетероциклілтіокарбамоїльну групу (наприклад, піридилтіокарбамоїл).

В представленому описі, приклади "необов'язково заміщеної сульфамойльної групи" включають сульфамойльну групу, яка необов'язково містить "1 або 2 замісники, вибрані з C<sub>1-6</sub> алкільної групи, C<sub>2-6</sub> алкенільної групи, C<sub>3-10</sub> циклоалкільної групи, C<sub>6-14</sub> арильної групи, C<sub>7-16</sub> арилалкільної групи, C<sub>1-6</sub> алкілкарбонільної групи, C<sub>6-14</sub> арилкарбонільної групи, C<sub>7-16</sub> арилалкілкарбонільної групи, 5-14-членної ароматичної гетероциклілкарбонільної групи, 3-14-членної неароматичної гетероциклілкарбонільної групи, C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонільної групи, 5-14-членної ароматичної гетероциклічної групи, карбамоїльної групи, моно- або ді-C<sub>1-6</sub> алкілкарбамоїльної групи та моно- або ді-C<sub>7-16</sub> арилалкілкарбамоїльної групи, кожна з яких необов'язково містить від 1 до 3 замісників, вибраних з групи А замісників".

Переважні приклади необов'язково заміщеної сульфамойльної групи включають сульфамойльну групу, моно- або ді- $C_{1-6}$  алкілсульфамойльну групу (наприклад, метилсульфамойл, етилсульфамойл, диметилсульфамойл, діетилсульфамойл, N-етил-N-метилсульфамойл), моно- або ді- $C_{2-6}$  алкенілсульфамойльну групу (наприклад, діалілсульфамойл), моно- або ді- $C_{3-10}$  циклоалкілсульфамойльну групу (наприклад, циклопропілсульфамойл, циклогексилсульфамойл), моно- або ді- $C_{6-14}$  арилсульфамойльну групу (наприклад, фенілсульфамойл), моно- або ді- $C_{7-16}$  арилалкілсульфамойльну групу (наприклад, бензилсульфамойл, фенетилсульфамойл), моно- або ді- $C_{1-6}$  алкілкарбонілсульфамойльну групу (наприклад, ацетилсульфамойл, пропіонілсульфамойл), моно- або ді- $C_{6-14}$  арилкарбонілсульфамойльну групу (наприклад, бензоїлсульфамойл) та 5-14-членну ароматичну гетероциклілсульфамойльну групу (наприклад, піридилсульфамойл).

В представленому описі, приклади "необов'язково заміщеної гідрокси групи" включають гідроксильну групу, яка необов'язково містить "замісник, вибраний з C<sub>1-6</sub> алкільної групи, C<sub>2-6</sub> алкенільної групи, C<sub>3-10</sub> циклоалкільної групи, C<sub>6-14</sub> арильної групи, C<sub>7-16</sub> арилалкільної групи, C<sub>1-6</sub> алкілкарбонільної групи, C<sub>6-14</sub> арилкарбонільної групи, C<sub>7-16</sub> арилалкілкарбонільної групи, 5-14-членної ароматичної гетероциклікарбонільної групи, 3-14-членної неароматичної гетероциклікарбонільної групи, C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонільної групи, 5-14-членної ароматичної гетероциклічної групи, карбамоїльної групи, моно- або ді-C<sub>1-6</sub> алкілкарбамоїльної групи, моно- або ді-C<sub>7-16</sub> арилалкілкарбамоїльної групи, C<sub>1-6</sub> алкілсульфонільної групи та C<sub>6-14</sub> арилсульфонільної групи, кожна з яких необов'язково має від 1 до 3 замісників, вибраних з групи А замісників".

Переважні приклади необов'язково заміщеної гідрокси групи включають гідрокси групу, C<sub>1-6</sub> алкокси групу, C<sub>2-6</sub> алкенілокси групу (наприклад, алілокси, 2-бутенілокси, 2-пентенілокси, 3-гексенілокси), C<sub>3-10</sub> циклоалкілокси групу (наприклад, циклогексилокси), C<sub>6-14</sub> арилокси групу (наприклад, фенокси, нафтилокси), C<sub>7-16</sub> арилалкілокси групу (наприклад, бензилокси, фенетилокси), C<sub>1-6</sub> алкілкарбонілокси групу (наприклад, ацетилокси, пропіонілокси, бутирилокси, ізобутирилокси, півалоїлокси), C<sub>6-14</sub> арилкарбонілокси групу (наприклад, бензоїлокси), C<sub>7-16</sub> арилалкілкарбонілокси групу (наприклад, бензилкарбонілокси), 5-14-членну ароматичну гетероциклілкарбонілокси групу (наприклад, ніотиноїлокси), 3-14-членну неароматичну гетероциклілкарбонілокси групу (наприклад, піперидинілкарбонілокси), C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонілокси групу (наприклад, трет-бутоксикарбонілокси), 5-14-членну ароматичну гетероциклілокси групу (наприклад, піридилокси), карбамоїлокси групу, C<sub>1-6</sub> алкілкарбамоїлокси групу (наприклад, метилкарбамоїлокси), C<sub>7-16</sub> арилалкілкарбамоїлокси групу (наприклад, бензилкарбамоїлокси), C<sub>1-6</sub> алкілсульфонілокси групу (наприклад, метилсульфонілокси, етилсульфонілокси) та C<sub>6-14</sub> арилсульфонілокси групу (наприклад, фенілсульфонілокси).

В представленому описі, приклади "необов'язково заміщеної сульфанільної групи" включають сульфанільну групу яка необов'язково містить "замісник, вибраний з C<sub>1-6</sub> алкільної групи, C<sub>2-6</sub> алкенільної групи, C<sub>3-10</sub> циклоалкільної групи, C<sub>6-14</sub> арильної групи, C<sub>7-16</sub> арилалкільної групи, C<sub>1-6</sub> алкілкарбонільної групи, C<sub>6-14</sub> арилкарбонільної групи та 5-14-членної ароматичної гетероциклічної групи, кожна з яких необов'язково містить від 1 до 3 замісників, вибраних з групи А замісників" та галогенованої сульфанільної групи.

Переважні приклади необов'язково заміщеної сульфанільної групи включають сульфанільну (-SH) групу, C<sub>1-6</sub> алкілтію групу, C<sub>2-6</sub> алкенілтію групу (наприклад, алілтію, 2-бутенілтію, 2-пентенілтію, 3-гексенілтію), C<sub>3-10</sub> циклоалкілтію групу (наприклад, циклогексилтію), C<sub>6-14</sub> арилтію групу (наприклад, фенілтію, нафтилтію), C<sub>7-16</sub> арилалкілтію групу (наприклад, бензилтію, фенетилтію), C<sub>1-6</sub> алкілкарбонілтію групу (наприклад, ацетилтію, пропіонілтію, бутирилтію, ізобутирилтію, півалоїлтію), C<sub>6-14</sub> арилкарбонілтію групу (наприклад, бензоїлтію), 5-14-членну ароматичну гетероциклілтію групу (наприклад, піридилтію) та галогеновану тію групу (наприклад, пентафтортію).

В представленому описі, приклади "необов'язково заміщеної силільної групи" включають силільну групу, яка необов'язково містить "від 1 до 3 замісників, вибраних з C<sub>1-6</sub> алкільної групи, C<sub>2-6</sub> алкенільної групи, C<sub>3-10</sub> циклоалкільної групи, C<sub>6-14</sub> арильної групи та C<sub>7-16</sub> арилалкільної групи, кожна з яких необов'язково містить від 1 до 3 замісників, вибраних з групи А замісників".

Переважні приклади необов'язково заміщеної силільної групи включають три-C<sub>1-6</sub> алкілсилільну групу (наприклад, триметилсиліл, трет-бутил(диметил)силіл).

Кожен символ в формулі (I) пояснюється нижче.

R<sup>1</sup> представляє собою необов'язково заміщену 5- або 6-членну циклічну групу або необов'язково заміщену C<sub>1-6</sub> алкільну групу.

Приклади "5- або 6-членної циклічної групи" "необов'язково заміщеної 5- або 6-членної циклічної групи" для R<sup>1</sup> включає фенільну групу, C<sub>5-6</sub> циклоалкільну групу (циклопентил, циклогексил), C<sub>5-6</sub> циклоалкенільну групу (циклопентаніл, циклогексеніл), 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу, 5- або 6-членну моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу та подібну.

Приклади "5- або 6-членної моноциклічної ароматичної гетероциклічної групи" проілюстровані як "5- або 6-членна циклічна група" включає 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу, яка містить, як кільце-утворюючий атом крім атому вуглецю, 1-4 гетероатоми, вибрані з атому азоту, атому сірки та атому кисню, та їх конкретні приклади включають ті, які проілюстровані як "5-6-членна моноциклічна ароматична гетероциклічна група", з серед зазначених вище переважними прикладами є "ароматична гетероциклічна група".

Приклади "5- або 6-членної моноциклічної неароматичної гетероциклічної групи", проілюстрованої як "5- або 6-членна циклічна група", включає 5- або 6-членну моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу яка містить, як кільце-утворюючий атом, крім атому вуглецю, 1-4 гетероатоми, вибраними з атому азоту, атому сірки та атому кисню, та їх конкретні приклади включає 5- або 6-членну моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу, таку як тетрагідротієніл, тетрагідрофулоніл, піролініл, піролідиніл, імідазолініл, імідазолідиніл, оксазолініл, оксазолідиніл, піразолініл, піразолідиніл, тіазолініл, тіазолідиніл, тетрагідроізотіазоліл, тетрагідрооксазоліл, тетрагідроісоксазоліл, піперидиніл, піперазиніл, тетрагідропіридиніл, дигідропіридиніл, дигідротіапіраніл, тетрагідропіримідиніл, тетрагідропіридазиніл, дигідропіраніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіапіраніл, морфолініл, тіоморфолініл та подібний.

"C<sub>1-6</sub> алкільна група" з "необов'язково заміщеної C<sub>1-6</sub> алкільної групи" та "5- або 6-членної циклічної групи" "необов'язково заміщеної 5- або 6-членної циклічної групи" для R<sup>1</sup> кожен необов'язково має 1-5 (переважно 1-3) замісників в прийнятному для заміщення положенні(ях). Приклади замісників включають зазначений вище замісник групи А. Коли кількість замісників є

5 множиною, представлені замісники можуть бути однаковими або різними.

R<sup>1</sup> представляє собою переважно

(1), необов'язково заміщену фенільну групу,

(2), необов'язково заміщену C<sub>5-6</sub> циклоалкільну групу,

(3), необов'язково заміщену 5- або 6-членну неароматичну гетероциклічну групу,

10 (4), необов'язково заміщену 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу, або

(5), необов'язково заміщену C<sub>1-6</sub> алкільну групу.

R<sup>1</sup> представляє собою більш переважно

15 (1) фенільну групу, C<sub>5-6</sub> циклоалкільну групу (циклопентил, циклогексил), 5- або 6-членну моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу (наприклад, тетрагідропіраніл) або 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу (наприклад, піридил), кожна з яких є необов'язково заміщеною 1-3 замісниками, вибраними з

(i) атому галогену (наприклад, атому фтору, атому хлору),

(ii) ціано групи,

20 (iii) гідрокси групи,

(iv) C<sub>1-6</sub> алкільної групи (наприклад, метилу), необов'язково заміщеної 1-3 гідрокси групами,

та

(v) C<sub>1-6</sub> алкокси групи (наприклад, метокси), або

25 (2) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил, ізобутил, 1,2-диметилпропіл), необов'язково заміщену 1-3 замісниками, вибраними з

(i) гідрокси групи, та

(ii) 3-14-членної неароматичної гетероциклічної групи (переважно 3-8-членної моноциклічної неароматичної гетероциклічної групи) (наприклад, тетрагідрофурилу).

R<sup>1</sup> до того ж, більш переважно представляє собою

30 (1) фенільну групу, необов'язково заміщену 1-3 замісниками, вибраними з

(i) атому галогену (наприклад, атому фтору), та

(ii) ціано групи,

(2) C<sub>5-6</sub> циклоалкільної групи (циклопентил, циклогексили), необов'язково заміщеної 1-3 замісниками, вибраними з

35 (i) гідрокси групи,

(ii) C<sub>1-6</sub> алкільної групи (наприклад, метилу), необов'язково заміщеної 1-3 гідрокси групами,

та

(iii) C<sub>1-6</sub> алкокси групи (наприклад, метокси),

40 (3) 5- або 6-членну моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу (наприклад, тетрагідропіраніл), необов'язково заміщену 1-3 гідрокси групами,

(4) 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу (наприклад, піридил), необов'язково заміщену 1-3 атомами галогену (наприклад, атомом фтору, атомом хлору), або

(5) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил, ізобутил, 1,2-диметилпропіл), необов'язково заміщену 1-3 замісниками, вибраними з

45 (i) гідрокси групи, та

(ii) 3-8-членної моноциклічної неароматичної гетероциклічної групи (наприклад, тетрагідрофурилу).

R<sup>1</sup> ще більш переважно представляє собою

(1) фенільну групу, необов'язково заміщену 1-3 замісниками, вибраними з

50 (i) атому галогену (наприклад, атому фтору), та

(ii) ціано групи,

(2) C<sub>5-6</sub> циклоалкільну групу (циклопентил, циклогексил), необов'язково заміщену 1-3 замісниками, вибраними з

(i) гідрокси групи,

55 (ii) C<sub>1-6</sub> алкільної групи (наприклад, метилу), необов'язково заміщеної 1-3 гідрокси групами, та

(iii) C<sub>1-6</sub> алкокси групи (наприклад, метокси),

(3) тетрагідропіранільну групу, необов'язково заміщену 1-3 гідрокси групами,

60 (4) піридильну групу, необов'язково заміщену 1-3 атомами галогену (наприклад, атомом фтору, атому хлору), або

(5) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил, ізобутил, 1,2-диметилпропіл), необов'язково заміщену 1-3 замісниками, вибраними з

- (i) гідрокси групи, та
- (ii) тетрагідрофурильної групи.

5 В іншому варіанті здійснення, R<sup>1</sup> більш переважно представляє собою

(1) фенільну групу, C<sub>5-6</sub> циклоалкільну групу (циклопентил, циклогексил), 5- або 6-членну моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу (наприклад, тетрагідропіраніл) або 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу (наприклад, піридил), кожна з яких є необов'язково заміщеною 1-3 замісниками, вибраними з

- 10 (i) атому галогену (наприклад, атому фтору, атому хлору),
- (ii) ціано групи, та
- (iii) гідрокси групи, або

(2) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил, ізобутил, 1,2-диметилпропіл), необов'язково заміщену 1-3 замісниками, вибраними з

- 15 (i) гідрокси групи, та
- (ii) 3-14-членної неароматичної гетероциклічної групи (переважно 3-8-членної моноциклічної неароматичної гетероциклічної групи) (наприклад, тетрагідрофурилу).

В даному варіанті здійснення, R<sup>1</sup>, до того ж, більш переважно представляє собою

(1) фенільну групу, необов'язково заміщену 1-3 замісниками, вибраними з

- 20 (i) атому галогену (наприклад, атому фтору), та
- (ii) ціано групи,

(2) C<sub>5-6</sub> циклоалкільну групу (циклопентил, циклогексил), необов'язково заміщену 1-3 гідрокси групами,

(3) 5- або 6-членну моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу (наприклад, тетрагідропіраніл), необов'язково заміщену 1-3 гідрокси групами,

(4) 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу (наприклад, піридил), необов'язково заміщену 1-3 атомами галогену (наприклад, атомом фтору, атому хлору), або

(5) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил, ізобутил, 1,2-диметилпропіл), необов'язково заміщену 1-3 замісниками, вибраними з

- 30 (i) гідрокси групи, та
- (ii) 3-8-членну моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу (наприклад, тетрагідрофурил).

В даному варіанті здійснення, R<sup>1</sup> ще більш переважно представляє собою

(1) фенільну групу, необов'язково заміщену 1-3 замісниками, вибраними з

- 35 (i) атому галогену (наприклад, атому фтору), та
- (ii) ціано групи,

(2) C<sub>5-6</sub> циклоалкільну групу (циклопентил, циклогексил), необов'язково заміщену 1-3 гідрокси групами,

(3) тетрагідропіранільну групу, необов'язково заміщену 1-3 гідрокси групами,

40 (4) піридильну групу, необов'язково заміщену 1-3 атомами галогену (наприклад, атомом фтору, атомом хлору), або

(5) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил, ізобутил, 1,2-диметилпропіл), необов'язково заміщену 1-3 замісниками, вибраними з

- 45 (i) гідрокси групи, та
- (ii) тетрагідрофурильної групи.

В іншому варіанті здійснення, R<sup>1</sup> переважно представляє собою

(1), необов'язково заміщену фенільну групу,

(2), необов'язково заміщену C<sub>5-6</sub> циклоалкільну групу,

(3), необов'язково заміщену 5- або 6-членну неароматичну гетероциклічну групу, або

50 (4), необов'язково заміщену C<sub>1-6</sub> алкільну групу.

В даному варіанті здійснення, R<sup>1</sup> більш переважно представляє собою

(1) фенільну групу, C<sub>5-6</sub> циклоалкільну групу (циклопентил, циклогексил) або 5- або 6-членну моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу (наприклад, тетрагідропіраніл), кожна з яких є необов'язково заміщеною 1-3 замісниками, вибраними з

- 55 (i) атому галогену (наприклад, атому фтору),
- (ii) ціано групи, та
- (iii) гідрокси групи, або

(2) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил, ізобутил), необов'язково заміщену 1-3 замісниками, вибраними з

- 60 (i) гідрокси групи, та

(ii) 3-14-членної неароматичної гетероциклічної групи (переважно 3-8-членної моноциклічної неароматичної гетероциклічної групи) (наприклад, тетрагідрофурилу).

В даному варіанті здійснення,  $R^1$ , до того ж, більш переважно представляє собою

(1) фенільну групу, необов'язково заміщену 1-3 замісниками, вибраними з

5 (i) атому галогену (наприклад, атому фтору), та

(ii) ціано групи,

(2)  $C_{5-6}$  циклоалкільну групу (циклопентил, циклогексил), необов'язково заміщену 1-3 гідрокси групами,

10 (3) 5- або 6-членну моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу (наприклад, тетрагідропіраніл), необов'язково заміщену 1-3 гідрокси групами, або

(4)  $C_{1-6}$  алкільну групу (наприклад, метил, ізобутил), необов'язково заміщену 1-3 замісниками, вибраними з

(i) гідрокси групи, та

15 (ii) 3-8-членної моноциклічної неароматичної гетероциклічної групи (наприклад, тетрагідрофурилу).

В даному варіанті здійснення,  $R^1$  ще більш переважно представляє собою

(1) фенільну групу, необов'язково заміщену 1-3 замісниками, вибраними з

(i) атому галогену (наприклад, атому фтору), та

(ii) ціано групи,

20 (2)  $C_{5-6}$  циклоалкільну групу (циклопентил, циклогексил), необов'язково заміщену 1-3 гідрокси групами,

(3) тетрагідропіранільну групу, необов'язково заміщену 1-3 гідрокси групами, або

(4)  $C_{1-6}$  алкільну групу (наприклад, метил, ізобутил), необов'язково заміщену 1-3 замісниками, вибраними з

25 (i) гідрокси групи, та

(ii) тетрагідрофурильної групи.

В іншому варіанті здійснення,  $R^1$  ще більш переважно представляє собою

(1)  $C_{5-6}$  циклоалкільну групу (наприклад, циклогексил), необов'язково заміщену 1-3 гідрокси групами, або

30 (2) 5- або 6-членну моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу (наприклад, тетрагідропіраніл), необов'язково заміщену 1-3 гідрокси групами.

В даному варіанті здійснення,  $R^1$  ще більш переважно представляє собою

(1)  $C_{5-6}$  циклоалкільну групу (наприклад, циклогексил), заміщену 1-3 гідрокси групами, або

35 (2) 5- або 6-членну моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу (наприклад, тетрагідропіраніл), заміщену 1-3 гідрокси групами.

В даному варіанті здійснення,  $R^1$  особливо переважно представляє собою

(1) циклогексильну групу, заміщену однією гідрокси групою, або

(2) тетрагідропіранільну групу, заміщену однією гідрокси групою.

40  $R^2$  та  $R^3$  є однаковими або різними та кожен представляє собою атом водню, атом галогену, ціано групу, необов'язково заміщену  $C_{1-6}$  алкільну групу, необов'язково заміщену  $C_{1-6}$  алкокси групу або необов'язково заміщену  $C_{3-6}$  циклоалкільну групу.

Приклади " $C_{3-6}$  циклоалкільної групи" з "необов'язково заміщеної  $C_{3-6}$  циклоалкільної групи" для  $R^2$  або  $R^3$  включає циклопропіл, циклобутил, циклопентил та циклогексил.

45 " $C_{1-6}$  алкільна група" з "необов'язково заміщеної  $C_{1-6}$  алкільної групи", " $C_{1-6}$  алкокси група" з "необов'язково заміщеної  $C_{1-6}$  алкокси групи" та " $C_{3-6}$  циклоалкільна група" з "необов'язково заміщеної  $C_{3-6}$  циклоалкільної групи" для  $R^2$  або  $R^3$  кожен необов'язково має від 1 до 5 (переважно від 1 до 3) замісників в прийнятному для заміщення положенні(ях). Приклади замісників включають зазначений вище замісник групи А. Коли кількість замісників є множиною, представлені замісники можуть бути однаковими або різними.

50  $R^2$  переважно представляє собою

(1) атом водню,

(2) атом галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору), або

(3), необов'язково заміщену  $C_{1-6}$  алкільну групу (наприклад, метил).

$R^2$  більш переважно представляє собою

55 (1) атом водню,

(2) атом галогену (наприклад, атом хлору, атом фтору), або

(3)  $C_{1-6}$  алкільну групу (наприклад, метил).

$R^2$  до того ж, більш переважно представляє собою

(1) атом галогену (наприклад, атом фтору), або

60 (2)  $C_{1-6}$  алкільну групу (наприклад, метил).

$R^3$  переважно представляє собою

- (1) атом водню,
- (2) атом галогену (наприклад, атом хлору),
- (3) ціано групу,

5 (4) необов'язково заміщену  $C_{1-6}$  алкільну групу (наприклад, метил, етил),

(5)  $C_{1-6}$  алкокси групу (наприклад, метокси), або

(6)  $C_{3-6}$  циклоалкільну групу (наприклад, циклопропіл).

$R^3$  більш переважно представляє собою

- (1) атом водню,
- (2) атом галогену (наприклад, атом хлору),
- (3) ціано групу,

10

(4)  $C_{1-6}$  алкільну групу (наприклад, метил, етил), необов'язково заміщену 1-3 атомами галогену (наприклад, атомом фтору),

(5)  $C_{1-6}$  алкокси групу (наприклад, метокси), або

15

(6)  $C_{3-6}$  циклоалкільну групу (наприклад, циклопропіл).

$R^3$  до того ж, більш переважно представляє собою

- (1) атом водню,
- (2) атом галогену (наприклад, атом хлору),
- (3) ціано групу,

20

(4)  $C_{1-6}$  алкільну групу (наприклад, метил), необов'язково заміщену 1-3 атомами галогену (наприклад, атомом фтору),

(5)  $C_{1-6}$  алкокси групу (наприклад, метокси), або

(6)  $C_{3-6}$  циклоалкільну групу (наприклад, циклопропіл).

$R^3$  особливо переважно представляє собою  $C_{1-6}$  алкільну групу (наприклад, метил).

25

$R^4$  представляє собою атом галогену, ціано групу, необов'язково заміщену  $C_{1-6}$  алкільну групу, необов'язково заміщену  $C_{1-6}$  алкокси групу, необов'язково заміщену карбамоїльну групу або необов'язково заміщену 3-8-членну циклічну групу.

Переважними є приклади "3-8-членної циклічної групи" з "необов'язково заміщеної 3-8-членної циклічної групи" для  $R^4$  включають фенільну групу,  $C_{3-8}$  циклоалкільну групу,  $C_{3-8}$  циклоалкенільну групу, 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу, 3-8-членну моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу та подібного, та 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу.

30

Приклади " $C_{3-8}$  циклоалкільної групи" з проілюстрованої, як зазначено вище, "3-8-членної циклічної групи" включає циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, біцикло[2.2.1]гептил, біцикло[2.2.2]октил, біцикло[3.2.1]октил та подібного.

35

Приклади " $C_{3-8}$  циклоалкенільної групи" з проілюстрованої, як зазначено вище, "3-8-членної циклічної групи" включає циклопропеніл, циклобутеніл, циклопентаніл, циклогексеніл, циклогептеніл та циклооктеніл.

Приклади "5- або 6-членної моноциклічної ароматичної гетероциклічної групи" з проілюстрованої, як зазначено вище, "3-8-членну циклічну групу" включає 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу, яка містить, як кільце-утворюючий атом, крім атому вуглецю, 1-4 гетероатоми, вибрані з атому азоту, атому сірки та атому кисню, та їх конкретні приклади включає ті, які проілюстровані як "5-6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу", з серед зазначених вище переважних прикладів "ароматичної гетероциклічної групи".

45

Приклади "3-8-членної моноциклічної неароматичної гетероциклічної групи" з проілюстрованої, як зазначено вище, "3-8-членну циклічну групу" включає 3-8-членну моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу, яка містить, як кільце-утворюючий атом, крім атому вуглецю, 1-4 гетероатоми, вибрані з атому азоту, атому сірки та атому кисню, та їх конкретні приклади включає ті, які проілюстровані як "3-8-членна моноциклічна неароматична гетероциклічна група", з серед зазначених вище переважних прикладів "неароматичної гетероциклічної групи".

50

" $C_{1-6}$  алкільна група" з "необов'язково заміщеної  $C_{1-6}$  алкільної групи", " $C_{1-6}$  алкокси група" з "необов'язково заміщеної  $C_{1-6}$  алкокси групи" та "3-8-членна циклічна група" з "необов'язково заміщеної 3-8-членної циклічної групи" для  $R^4$  кожен необов'язково має від 1 до 5 (переважно від 1 до 3) замісників в прийнятному для заміщення положенні(ях). Приклади замісників включають зазначений вище замісник групи А. Коли кількість замісників є множиною, представлені замісники можуть бути однаковими або різними.

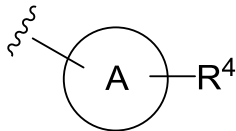
55

$R^4$  переважно є зв'язаним з атомом вуглецю в п-положенні (4-положення) в "6-членному ароматичному кільці" з "необов'язково додатково заміщеного 6-членного ароматичного кільця"

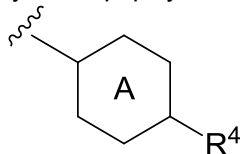
60

для кільця А (тобто, в п-положенні (4-положенні) по відношенню до місця зв'язування оксоізоіндолінілметилу в формулі (I)).

Іншими словами, окремий випадок структури, представлений наступною формулою:



5 в формулі (I) переважно представляє собою окремий випадок структури, представлений наступною формулою:



$R^4$  переважно представляє собою

- (1) атом галогену,
- (2) ціано групу,
- (3)  $C_{1-6}$  алкільну групу,
- (4) необов'язково заміщену  $C_{1-6}$  алкокси групу,
- (5) необов'язково заміщену карбамоїльну групу, або
- (6) необов'язково заміщену 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу.

15  $R^4$  більш переважно представляє собою

- (1) атом галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору),
- (2) ціано групу,
- (3)  $C_{1-6}$  алкільну групу (наприклад, метил, етил),
- (4)  $C_{1-6}$  алкокси групу (наприклад, метокси, етокси, ізопропокси), необов'язково заміщену 1-3
- 20 атомами галогену (наприклад, атомом фтору),
- (5) карбамоїльну групу,
- (6) моно- або ді- $C_{1-6}$  алкілкарбамоїльну групу (наприклад, метилкарбамоїл), або
- (7) 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу (наприклад, піразоліл, піридил, триазоліл, піридазиніл), необов'язково заміщену від 1 до 3  $C_{1-6}$  алкільними групами
- 25 (наприклад, метилом).

$R^4$  до того ж, більш переважно представляє собою

- (1) атом галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору),
- (2) ціано групу,
- (3)  $C_{1-6}$  алкільну групу (наприклад, метил, етил),
- (4)  $C_{1-6}$  алкокси групу (наприклад, метокси, етокси, ізопропокси), необов'язково заміщену 1-3
- 30 атомами галогену (наприклад, атомом фтору),
- (5) карбамоїльну групу,
- (6) моно- або ди- $C_{1-6}$  алкілкарбамоїльну групу (наприклад, метилкарбамоїл),
- (7) піразолільну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3  $C_{1-6}$  алкільними групами
- 35 (наприклад, метилом),
- (8) піридилну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3  $C_{1-6}$  алкільними групами (наприклад, метилом),

(9) триазолільну групу необов'язково заміщену від 1 до 3  $C_{1-6}$  алкільними групами (наприклад, метилом), або (10) піридазинільну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3  $C_{1-6}$  алкільними групами (наприклад, метилом).

В іншому варіанті здійснення,  $R^4$  більш переважно представляє собою

- (1) атом галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору),
- (2) ціано групу,
- (3)  $C_{1-6}$  алкільну групу (наприклад, метил, етил),
- 45 (4)  $C_{1-6}$  алкокси групу (наприклад, метокси, етокси), необов'язково заміщену 1-3 атомами галогену (наприклад, атомом фтору),
- (5) карбамоїльну групу,
- (6) моно- або ди- $C_{1-6}$  алкілкарбамоїльну групу (наприклад, метилкарбамоїл), або
- (7) 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу (наприклад, піразоліл, піридил, триазоліл, піридазиніл), необов'язково заміщену від 1 до 3  $C_{1-6}$  алкільними групами
- 50 (наприклад, метилом).

В даному варіанті здійснення,  $R^4$  до того ж, більш переважно представляє собою

- (1) атом галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору),

(2) ціано групу,  
 (3) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил, етил),  
 (4) C<sub>1-6</sub> алкокси групу (наприклад, метокси, етокси), необов'язково заміщену 1-3 атомами галогену (наприклад, атомом фтору),

5 (5) карбамоїльну групу,  
 (6) моно- або ди-C<sub>1-6</sub> алкілкарбамоїльну групу (наприклад, метилкарбамоїл),  
 (7) піразолільну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 C<sub>1-6</sub> алкільними групами (наприклад, метилом),  
 (8) піридилільну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 C<sub>1-6</sub> алкільними групами (наприклад,  
 10 метилом),  
 (9) триазолільну групу необов'язково заміщену від 1 до 3 C<sub>1-6</sub> алкільними групами (наприклад, метилом), або  
 (10) піридазинільну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 C<sub>1-6</sub> алкільними групами (наприклад, метилом).

15 В іншому варіанті здійснення, R<sup>4</sup> більш переважно представляє собою

(1) атом галогену (наприклад, атом фтору, атому хлору),  
 (2) ціано групу,  
 (3) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил),  
 (4) C<sub>1-6</sub> алкокси групу (наприклад, метокси), необов'язково заміщену 1-3 атомами галогену  
 20 (наприклад, атомом фтору),  
 (5) моно- або ди-C<sub>1-6</sub> алкілкарбамоїльну групу (наприклад, метилкарбамоїл), або  
 (6) 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу (наприклад, піразоліл, піридил, триазоліл), необов'язково заміщену від 1 до 3 C<sub>1-6</sub> алкільними групами (наприклад, метилом).

25 В даному варіанті здійснення, R<sup>4</sup> до того ж, більш переважно представляє собою

(1) атом галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору),  
 (2) ціано групу,  
 (3) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил),  
 (4) C<sub>1-6</sub> алкокси групу (наприклад, метокси), необов'язково заміщену 1-3 атомами галогену  
 30 (наприклад, атомом фтору),  
 (5) моно- або ди-C<sub>1-6</sub> алкілкарбамоїльну групу (наприклад, метилкарбамоїл),  
 (6) піразолільну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 C<sub>1-6</sub> алкільними групами (наприклад, метилом),  
 (7) піридилільну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 C<sub>1-6</sub> алкільними групами (наприклад,  
 35 метилом), або  
 (8) триазолільну групу необов'язково заміщену від 1 до 3 C<sub>1-6</sub> алкільними групами (наприклад, метилом).

[0002]

40 В іншому варіанті здійснення, R<sup>4</sup> до того ж, більш переважно представляє собою

(1) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил),  
 (2) C<sub>1-6</sub> алкокси групу (наприклад, метокси), або  
 (3) 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу (наприклад, піразоліл).  
 R<sup>4</sup> особливо переважно представляє собою

45 (1) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил),  
 (2) C<sub>1-6</sub> алкокси групу (наприклад, метокси), або  
 (3) піразолільну групу.

Кільце А представляє собою необов'язково додатково заміщене 6-членне ароматичне кільце.

50 Приклади "6-членного ароматичного кільця" з "необов'язково додатково заміщеного 6-членного ароматичного кільця" для кільця А включає бензольне кільце, піридинове кільце, піридазинове кільце, піримідинове кільце, піразинове кільце, триазинове кільце та подібне, бензольне кільце, та переважним є піридинове кільце.

"6-Членне ароматичне кільце" з "необов'язково додатково заміщеного 6-членного ароматичного кільця" для кільця А необов'язково має 1-4 (переважно від 1 до 3) замісників, на  
 55 додаток до R<sup>4</sup>, в прийнятному для заміщення положенні(ях). Приклади замісників включають зазначений вище замісник групи А. Коли кількість замісників є множиною, представлені замісники можуть бути однаковими або різними.

Кільце А представляє собою переважно 6-членне ароматичне кільце (наприклад, бензольне кільце, піридинове кільце), необов'язково додатково заміщене 1-3 замісниками, на додаток до  
 60 R<sup>4</sup>, вибраними з



- (a) атому галогену (наприклад, атому фтору),  
 (b) C<sub>1-6</sub> алкільної групи (наприклад, метилу),  
 (c) C<sub>1-6</sub> алкокси групи (наприклад, метокси),  
 (d) ціано групи,  
 5 (e) карбамоїльної групи,  
 (f) моно- або ди-C<sub>1-6</sub> алкілкарбамоїльної групи (наприклад, метилкарбамоїл), та  
 (g) 5-14-членної ароматичної гетероциклічної групи (переважно 5- або 6-членної моноциклічної ароматичної гетероциклічної групи) (наприклад, піразоліл, триазоліл), необов'язково заміщену від 1 до 3 C<sub>1-6</sub> алкільними групами (наприклад, метилом).
- 10 Кільце А представляє собою більш переважно 6-членне ароматичне кільце (наприклад, бензольне кільце, піридинове кільце), необов'язково додатково заміщене 1-3 замісниками, на додаток до R<sup>4</sup>, вибраними з
- (a) атому галогену (наприклад, атому фтору),  
 (b) C<sub>1-6</sub> алкільної групи (наприклад, метилу),  
 15 (c) C<sub>1-6</sub> алкокси групи (наприклад, метокси),  
 (d) ціано групи,  
 (e) карбамоїльної групи,  
 (f) моно- або ди-C<sub>1-6</sub> алкілкарбамоїльної групи (наприклад, метилкарбамоїлу),  
 (g) піразолільної групи, необов'язково заміщеної від 1 до 3 C<sub>1-6</sub> алкільними групами  
 20 (наприклад, метилом), та  
 (h) триазолільної групи, необов'язково заміщеної від 1 до 3 C<sub>1-6</sub> алкільними групами (наприклад, метилом).
- Кільце А до того ж, більш переважно представляє собою
- (1) бензольне кільце необов'язково додатково заміщене 1-3 замісниками, на додаток до R<sup>4</sup>,  
 25 вибраними з
- (a) атому галогену (наприклад, атому фтору),  
 (b) C<sub>1-6</sub> алкільної групи (наприклад, метил),  
 (c) C<sub>1-6</sub> алкокси групи (наприклад, метокси),  
 (d) ціано групи,  
 30 (e) карбамоїльної групи,  
 (f) моно- або ди-C<sub>1-6</sub> алкілкарбамоїльної групи (наприклад, метилкарбамоїлу),  
 (g) піразолільної групи, необов'язково заміщеної від 1 до 3 C<sub>1-6</sub> алкільними групами (наприклад, метилом), та  
 (h) триазолільної групи необов'язково заміщену від 1 до 3 C<sub>1-6</sub> алкільними групами  
 35 (наприклад, метилом), або
- (2) піридинове кільце.
- В іншому варіанті здійснення, кільце А представляє собою переважно 6-членне ароматичне кільце (наприклад, бензольне кільце, піридинове кільце), необов'язково додатково заміщене 1-3 замісниками, на додаток до R<sup>4</sup>, вибраними з
- 40 (a) атому галогену (наприклад, атому фтору),  
 (b) C<sub>1-6</sub> алкільної групи (наприклад, метил),  
 (c) C<sub>1-6</sub> алкокси групи (наприклад, метокси),  
 (d) ціано групи,  
 (e) моно- або ди-C<sub>1-6</sub> алкілкарбамоїльну групу (наприклад, метилкарбамоїл), та  
 45 (f) 5-14-членної ароматичної гетероциклічної групи (переважно 5- або 6-членної моноциклічної ароматичної гетероциклічної групи) (наприклад, піразолілу).
- В даному варіанті здійснення, Кільце А представляє собою більш переважно 6-членне ароматичне кільце (наприклад, бензольне кільце, піридинове кільце), необов'язково додатково заміщене 1-3 замісниками, на додаток до R<sup>4</sup>, вибраними з
- 50 (a) атому галогену (наприклад, атому фтору),  
 (b) C<sub>1-6</sub> алкокси групи (наприклад, метокси),  
 (c) ціано групи,  
 (d) моно- або ди-C<sub>1-6</sub> алкілкарбамоїльної групи (наприклад, метилкарбамоїлу), та  
 (e) 5-14-членної ароматичної гетероциклічної групи (переважно 5- або 6-членної моноциклічної ароматичної гетероциклічної групи) (наприклад, піразоліл).  
 55
- В даному варіанті здійснення, Кільце А до того ж, більш переважно представляє собою 6-членне ароматичне кільце (наприклад, бензольне кільце, піридинове кільце), необов'язково додатково заміщене 1-3 замісниками, на додаток до R<sup>4</sup>, вибраними з
- (a) атому галогену (наприклад, атому фтору),  
 60 (b) C<sub>1-6</sub> алкокси групи (наприклад, метокси),

- (с) ціано групи,
- (d) моно- або ди- $C_{1-6}$  алкілкарбамоїльної групи (наприклад, метилкарбамоїл), та
- (е) піразолільної групи.

В даному варіанті здійснення, Кільце А представляє собою still більш переважно

5 (1) бензольне кільце необов'язково додатково заміщене 1-3 замісниками, на додаток до  $R^4$ ,  
вибраними з

- (a) атому галогену (наприклад, атому фтору),
- (b)  $C_{1-6}$  алкокси групи (наприклад, метокси),
- (с) ціано групи,

10 (d) моно- або ди- $C_{1-6}$  алкілкарбамоїльної групи (наприклад, метилкарбамоїл), та  
(е) піразолільної групи, або  
(2) піридинове кільце.

В іншому варіанті здійснення, Кільце А представляє собою переважно 6-членне ароматичне  
кільце (наприклад, бензольне кільце, піридинове кільце), необов'язково додатково заміщене 1-3  
15 замісниками, на додаток до  $R^4$ , вибраними з

- (a) атому галогену (наприклад, атому фтору),
- (b)  $C_{1-6}$  алкільної групи (наприклад, метилу), та
- (с)  $C_{1-6}$  алкокси групи (наприклад, метокси).

В даному варіанті здійснення, Кільце А представляє собою більш переважно

20 (1) бензольне кільце необов'язково додатково заміщене 1-3 замісниками, на додаток до  $R^4$ ,  
вибраними з

- (a) атому галогену (наприклад, атому фтору),
- (b)  $C_{1-6}$  алкільну групу (наприклад, метил), та
- (с)  $C_{1-6}$  алкокси групу (наприклад, метокси), або

25 (2) піридинове кільце.

В іншому варіанті здійснення, Кільце А представляє собою переважно 6-членне ароматичне  
кільце (наприклад, бензольне кільце, піридинове кільце), необов'язково додатково заміщене 1-3  
замісниками, на додаток до  $R^4$ , вибраними з

- (a) атому галогену (наприклад, атому фтору), та
- (b)  $C_{1-6}$  алкокси групу (наприклад, метокси).

30 В даному варіанті здійснення, Кільце А представляє собою більш переважно

(1) бензольне кільце необов'язково додатково заміщене 1-3 замісниками, на додаток до  $R^4$ ,  
вибраними з

- (a) атому галогену (наприклад, атому фтору), та
- (b)  $C_{1-6}$  алкокси групи (наприклад, метокси), або

35 (2) піридинове кільце.

Кільце А особливо переважно представляє собою бензольне кільце або піридинове кільце,  
кожен з яких є незаміщеним, на додаток до  $R^4$ .

Переважні приклади сполуки (I) включають наступні сполуки.

40 [Сполука А-1]

Сполука (I) в якій

$R^1$  представляє собою

- (1), необов'язково заміщену фенільну групу,
- (2), необов'язково заміщену  $C_{5-6}$  циклоалкільну групу,
- 45 (3), необов'язково заміщену 5- або 6-членну неароматичну гетероциклічну групу,
- (4), необов'язково заміщену 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу,

або

- (5), необов'язково заміщену  $C_{1-6}$  алкільну групу;

$R^2$  представляє собою

- 50 (1) атом водню,
- (2) атом галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору), або
- (3), необов'язково заміщену  $C_{1-6}$  алкільну групу (наприклад, метил);

$R^3$  представляє собою

- (1) атом водню,
- 55 (2) атом галогену (наприклад, атом хлору),
- (3) ціано групу,
- (4) необов'язково заміщену  $C_{1-6}$  алкільну групу (наприклад, метил, етил),
- (5)  $C_{1-6}$  алкокси групу (наприклад, метокси), або

- (6)  $C_{3-6}$  циклоалкільну групу (наприклад, циклопропіл);

60  $R^4$  представляє собою

- (1) атом галогену,  
 (2) ціано групу,  
 (3) C<sub>1-6</sub> алкільну групу,  
 (4) необов'язково заміщену C<sub>1-6</sub> алкокси групу,  
 (5) необов'язково заміщену карбамойльну групу, або  
 (6) необов'язково заміщену 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу;

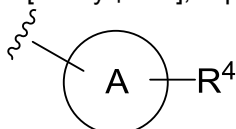
та

Кільце А представляє собою 6-членне ароматичне кільце (наприклад, бензольне кільце, піридинове кільце), необов'язково додатково заміщене 1-3 замісниками, на додаток до R<sup>4</sup>,

вибраними з

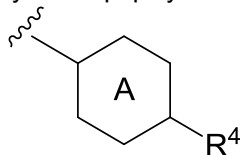
- (a) атому галогену (наприклад, атому фтору),  
 (b) C<sub>1-6</sub> алкільної групи (наприклад, метилу), та  
 (c) C<sub>1-6</sub> алкокси групи (наприклад, метокси).

В [сполуці А-1], окремий випадок структури, представлений наступною формулою:



[0003]

в формулі (I) переважно представляє собою окремий випадок структури, представлений наступною формулою:



[Сполука А-2]

Сполука (I) в якій

R<sup>1</sup> представляє собою

(1) фенільну групу, C<sub>5-6</sub> циклоалкільну групу (циклопентил, циклогексил), 5- або 6-членну моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу (наприклад, тетрагідропіраніл) або 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу (наприклад, піридил), кожна з яких є необов'язково заміщеною 1-3 замісниками, вибраними з

- (i) атому галогену (наприклад, атому фтору, атому хлору),  
 (ii) ціано групи,  
 (iii) гідрокси групи,

(iv) C<sub>1-6</sub> алкільної групи (наприклад, метилу), необов'язково заміщеної 1-3 гідрокси групами,

та

(v) C<sub>1-6</sub> алкокси групи (наприклад, метокси), або

(2) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил, ізобутил, 1,2-диметилпропіл), необов'язково заміщену 1-3 замісниками, вибраними з

(i) гідрокси групи, та

(ii) 3-14-членної неароматичної гетероциклічної групи (переважно 3-8-членної моноциклічної неароматичної гетероциклічної групи) (наприклад, тетрагідрофурилу);

R<sup>2</sup> представляє собою

- (1) атом водню,  
 (2) атом галогену (наприклад, атом хлору, атом фтору), або  
 (3) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил);

R<sup>3</sup> представляє собою

- (1) атом водню,  
 (2) атом галогену (наприклад, атом хлору),  
 (3) ціано групу,

(4) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил, етил), необов'язково заміщену 1-3 атомами галогену (наприклад, атомом фтору),

(5) C<sub>1-6</sub> алкокси групу (наприклад, метокси), або

(6) C<sub>3-6</sub> циклоалкільну групу (наприклад, циклопропіл);

R<sup>4</sup> представляє собою

- (1) атом галогену (наприклад, атом фтору, атому хлору),  
 (2) ціано групу,  
 (3) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил, етил),

(4) C<sub>1-6</sub> алкокси групу (наприклад, метокси, етокси, ізопропокси), необов'язково заміщену 1-3 атомами галогену (наприклад, атомом фтору),

(5) карбамоїлну групу,

(6) моно- або ди-C<sub>1-6</sub> алкілкарбамоїлну групу (наприклад, метилкарбамоїл), або

5 (7) 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу (наприклад, піразоліл, піридил, триазоліл, піридазиніл), необов'язково заміщену від 1 до 3 C<sub>1-6</sub> алкільними групами (наприклад, метилом); та

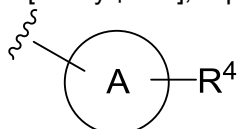
10 Кільце А представляє собою 6-членне ароматичне кільце (наприклад, бензольне кільце, піридинове кільце), необов'язково додатково заміщене 1-3 замісниками, на додаток до R<sup>4</sup>, вибраними з

(a) атому галогену (наприклад, атому фтору),

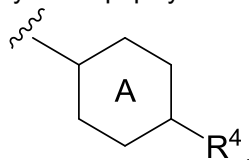
(b) C<sub>1-6</sub> алкільної групи (наприклад, метилу), та

(c) C<sub>1-6</sub> алкокси групи (наприклад, метокси).

В [сполуці А-2], окремий випадок структури, представлений наступною формулою:



15 в формулі (I) переважно представляє собою окремий випадок структури, представлений наступною формулою:



[Сполука А-3]

Сполука (I) в якій

R<sup>1</sup> представляє собою

(1) фенільну групу, необов'язково заміщену 1-3 замісниками, вибраними з

(i) атому галогену (наприклад, атому фтору), та

(ii) ціано групи,

25 (2) C<sub>5-6</sub> циклоалкілну групу (циклопентил, циклогексил), необов'язково заміщену 1-3 замісниками, вибраними з

(i) гідрокси групи,

(ii) C<sub>1-6</sub> алкільної групи (наприклад, метил), необов'язково заміщеної 1-3 гідрокси групами, та

(iii) C<sub>1-6</sub> алкокси групи (наприклад, метокси),

30 (3) 5- або 6-членну моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу (наприклад, тетрагідропіраніл), необов'язково заміщену 1-3 гідрокси групами,

(4) 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу (наприклад, піридил), необов'язково заміщену 1-3 атомами галогену (наприклад, атомом фтору, атому хлору), або

35 (5) C<sub>1-6</sub> алкілну групу (наприклад, метил, ізобутил, 1,2-диметилпропіл), необов'язково заміщену 1-3 замісниками, вибраними з

(i) гідрокси групи, та

(ii) 3-8-членної моноциклічної неароматичної гетероциклічної групи (наприклад, тетрагідрофурилу);

R<sup>2</sup> представляє собою

(1) атом водню,

(2) атом галогену (наприклад, атом хлору, атому фтору), або

(3) C<sub>1-6</sub> алкілну групу (наприклад, метил);

R<sup>3</sup> представляє собою

(1) атом водню,

(2) атом галогену (наприклад, атом хлору),

(3) ціано групу,

(4) C<sub>1-6</sub> алкілну групу (наприклад, метил, етил), необов'язково заміщену 1-3 атомами галогену (наприклад, атомом фтору),

(5) C<sub>1-6</sub> алкокси групи (наприклад, метокси), або

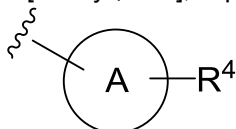
50 (6) C<sub>3-6</sub> циклоалкілну групу (наприклад, циклопропіл);

R<sup>4</sup> представляє собою

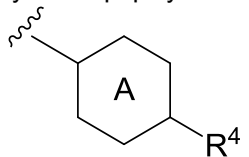
(1) атом галогену (наприклад, атом фтору, атому хлору),

(2) ціано групу,

- (3) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил, етил),  
 (4) C<sub>1-6</sub> алкокси групу (наприклад, метокси, етокси, ізопропокси), необов'язково заміщену 1-3 атомами галогену (наприклад, атомом фтору),  
 (5) карбамоїлну групу,  
 5 (6) моно- або ди-C<sub>1-6</sub> алкілкарбамоїлну групу (наприклад, метилкарбамоїл), або  
 (7) 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу (наприклад, піразоліл, піридил, триазоліл, піридазиніл), необов'язково заміщену від 1 до 3 C<sub>1-6</sub> алкільними групами (наприклад, метилом); та  
 кільце A представляє собою 6-членне ароматичне кільце (наприклад, бензольне кільце, піридинове кільце), необов'язково додатково заміщене 1-3 замісниками, на додаток до R<sup>4</sup>,  
 10 вибраними з  
 (a) атому галогену (наприклад, атому фтору),  
 (b) C<sub>1-6</sub> алкільної групи (наприклад, метил), та  
 (c) C<sub>1-6</sub> алкокси групи (наприклад, метокси).  
 15 В [сполуці A-3], окремий випадок структури, представлений наступною формулою:



в формулі (I) переважно представляє собою окремий випадок структури, представлений наступною формулою:



- 20 [Сполука A-4]  
 Сполука (I) в якій  
 R<sup>1</sup> представляє собою  
 (1) фенільну групу, необов'язково заміщену 1-3 замісниками, вибраними з  
 (i) атому галогену (наприклад, атому фтору), та  
 25 (ii) ціано групи,  
 (2) C<sub>5-6</sub> циклоалкільну групу (циклопентил, циклогексил), необов'язково заміщену 1-3 замісниками, вибраними з  
 (i) гідрокси групи,  
 (ii) C<sub>1-6</sub> алкільної групи (наприклад, метилу), необов'язково заміщеної 1-3 гідрокси групами,  
 30 та  
 (iii) C<sub>1-6</sub> алкокси групу (наприклад, метокси),  
 (3) тетрагідропіранільну групу, необов'язково заміщену 1-3 гідрокси групами,  
 (4) піридилну групу, необов'язково заміщену 1-3 атомами галогену (наприклад, атомом фтору, атому хлору), або  
 35 (5) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил, ізобутил, 1,2-диметилпропіл), необов'язково заміщену 1-3 замісниками, вибраними з  
 (i) гідрокси групи, та  
 (ii) тетрагідрофурильної групи;  
 R<sup>2</sup> представляє собою  
 40 (1) атом водню,  
 (2) атом галогену (наприклад, атом хлору, атому фтору), або  
 (3) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил);  
 R<sup>3</sup> представляє собою  
 (1) атом водню,  
 45 (2) атом галогену (наприклад, атом хлору),  
 (3) ціано групу,  
 (4) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил, етил), необов'язково заміщену 1-3 атомами галогену (наприклад, атомом фтору),  
 (5) C<sub>1-6</sub> алкокси групу (наприклад, метокси), або  
 50 (6) C<sub>3-6</sub> циклоалкільну групу (наприклад, циклопропіл);  
 R<sup>4</sup> представляє собою  
 (1) атом галогену (наприклад, атом фтору, атому хлору),  
 (2) ціано групу,

- (3) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил, етил),  
 (4) C<sub>1-6</sub> алкокси групу (наприклад, метокси, етокси, ізопропокси), необов'язково заміщену 1-3 атомами галогену (наприклад, атомом фтору),  
 (5) карбамоїльну групу,  
 (6) моно- або ди-C<sub>1-6</sub> алкілкарбамоїльну групу (наприклад, метилкарбамоїл),  
 (7) піразолільну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 C<sub>1-6</sub> алкільними групами (наприклад, метилом),  
 (8) піридилільну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 C<sub>1-6</sub> алкільними групами (наприклад, метилом),  
 (9) триазолільну групу необов'язково заміщену від 1 до 3 C<sub>1-6</sub> алкільними групами (наприклад, метилом), або  
 (10) піридазинільну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 C<sub>1-6</sub> алкільними групами (наприклад, метилом); та

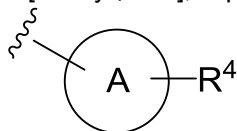
Кільце A представляє собою

- (1) бензольне кільце необов'язково додатково заміщене 1-3 замісниками, на додаток до R<sup>4</sup>, вибраними з

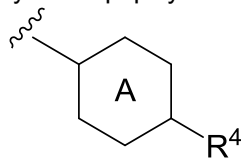
- (a) атому галогену (наприклад, атому фтору),  
 (b) C<sub>1-6</sub> алкільної групи (наприклад, метилу), та  
 (c) C<sub>1-6</sub> алкокси групи (наприклад, метокси), або

- (2) піридинове кільце.

В [сполуці A-4], окремий випадок структури, представлений наступною формулою:



в формулі (I) переважно представляє собою окремий випадок структури, представлений наступною формулою:



[Сполука B-1]

Сполука (I) в якій

R<sup>1</sup> представляє собою

- (1) фенільну групу, C<sub>5-6</sub> циклоалкільну групу (циклопентил, циклогексил), 5- або 6-членну моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу (наприклад, тетрагідропіраніл) або 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу (наприклад, піридил), кожна з яких є необов'язково заміщеною 1-3 замісниками, вибраними з

- (i) атом галогену (наприклад, атом фтору, атому хлору),  
 (ii) ціано групу, та

- (iii) гідрокси групи, або

- (2) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил, ізобутил, 1,2-диметилпропіл), необов'язково заміщену 1-3 замісниками, вибраними з

- (i) гідрокси групи, та

- (ii) 3-14-членної неароматичної гетероциклічної групи (переважно 3-8-членної моноциклічної неароматичної гетероциклічної групи) (наприклад, тетрагідрофурилу);

R<sup>2</sup> представляє собою

- (1) атом водню,  
 (2) атом галогену (наприклад, атом хлору, атом фтору), або  
 (3) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил);

R<sup>3</sup> представляє собою

- (1) атом водню,  
 (2) атом галогену (наприклад, атом хлору),  
 (3) ціано групу,

- (4) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил, етил), необов'язково заміщену 1-3 атомами галогену (наприклад, атомом фтору),

- (5) C<sub>1-6</sub> алкокси групу (наприклад, метокси), або

- (6) C<sub>3-6</sub> циклоалкільну групу (наприклад, циклопропіл);

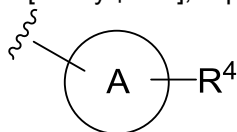
R<sup>4</sup> представляє собою

- (1) атом галогену (наприклад, атом фтору, атому хлору),  
 (2) ціано групу,  
 (3) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил, етил),  
 (4) C<sub>1-6</sub> алкокси групу (наприклад, метокси, етокси), необов'язково заміщену 1-3 атомами  
 5 галогену (наприклад, атомом фтору),  
 (5) карбамоїльну групу,  
 (6) моно- або ди-C<sub>1-6</sub> алкілкарбамоїльну групу (наприклад, метилкарбамоїл), або  
 (7) 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу (наприклад, піразоліл,  
 піридил, триазоліл, піридазиніл), необов'язково заміщену від 1 до 3 C<sub>1-6</sub> алкільними групами  
 10 (наприклад, метилом); та

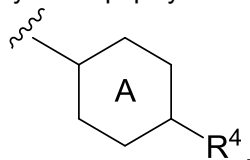
Кільце А представляє собою 6-членне ароматичне кільце (наприклад, бензольне кільце, піридинове кільце), необов'язково додатково заміщене 1-3 замісниками, на додаток до R<sup>4</sup>, вибраними з

- (a) атому галогену (наприклад, атому фтору),  
 15 (b) C<sub>1-6</sub> алкільної групи (наприклад, метилу), та  
 (c) C<sub>1-6</sub> алкокси групи (наприклад, метокси).

В [сполуці В-1], окремий випадок структури, представлений наступною формулою:



в формулі (I) переважно представляє собою окремий випадок структури, представлений  
 20 наступною формулою:



[Сполука В-2]

Сполука (I) в якій

R<sup>1</sup> представляє собою

- 25 (1) фенільну групу, необов'язково заміщену 1-3 замісниками, вибраними з  
 (i) атому галогену (наприклад, атому фтору), та  
 (ii) ціано групи,  
 (2) C<sub>5-6</sub> циклоалкільної групи (циклопентилу, циклогексилу), необов'язково заміщену 1-3  
 гідрокси групами,  
 30 (3) 5- або 6-членну моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу (наприклад,  
 тетрагідропіраніл), необов'язково заміщену 1-3 гідрокси групами,  
 (4) 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу (наприклад, піридил),  
 необов'язково заміщену 1-3 атомами галогену (наприклад, атомом фтору, атому хлору), або  
 (5) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил, ізобутил, 1,2-диметилпропіл), необов'язково  
 35 заміщену 1-3 замісниками, вибраними з  
 (i) гідрокси групи, та  
 (ii) 3-8-членної моноциклічної неароматичної гетероциклічної групи (наприклад,  
 тетрагідрофурилу);

R<sup>2</sup> представляє собою

- 40 (1) атом водню,  
 (2) атом галогену (наприклад, атом хлору, атом фтору), або  
 (3) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил);  
 R<sup>3</sup> представляє собою  
 (1) атом водню,  
 45 (2) атом галогену (наприклад, атом хлору),  
 (3) ціано групу,  
 (4) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил, етил), необов'язково заміщену 1-3 атомами  
 галогену (наприклад, атом фтору),

(5) C<sub>1-6</sub> алкокси групу (наприклад, метокси), або

50 (6) C<sub>3-6</sub> циклоалкільну групу (наприклад, циклопропіл);

R<sup>4</sup> представляє собою

- (1) атом галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору),  
 (2) ціано групу,

(3) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил, етил),  
(4) C<sub>1-6</sub> алкокси групу (наприклад, метокси, етокси), необов'язково заміщену 1-3 атомами галогену (наприклад, атомом фтору),

(5) карбамоїлну групу,

(6) моно- або ди-C<sub>1-6</sub> алкілкарбамоїлну групу (наприклад, метилкарбамоїл), або

(7) 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу (наприклад, піразоліл, піридил, триазоліл, піридазиніл), необов'язково заміщену від 1 до 3 C<sub>1-6</sub> алкільними групами (наприклад, метилом); та

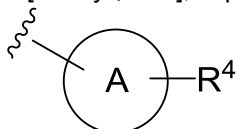
Кільце А представляє собою 6-членне ароматичне кільце (наприклад, бензольне кільце, піридинове кільце), необов'язково додатково заміщене 1-3 замісниками, на додаток до R<sup>4</sup>, вибраними з

(a) атому галогену (наприклад, атому фтору),

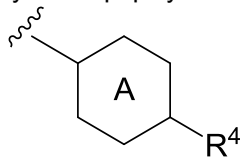
(b) C<sub>1-6</sub> алкільної групи (наприклад, метилу), та

(c) C<sub>1-6</sub> алкокси групи (наприклад, метокси).

В [сполучі В-2], окремий випадок структури, представлений наступною формулою:



в формулі (I) переважно представляє собою окремий випадок структури, представлений наступною формулою:



[Сполука В-3]

Сполука (I) в якій

R<sup>1</sup> представляє собою

(1) фенільну групу, необов'язково заміщену 1-3 замісниками, вибраними з

(i) атому галогену (наприклад, атому фтору), та

(ii) ціано групи,

(2) C<sub>5-6</sub> циклоалкільну групу (циклопентил, циклогексил), необов'язково заміщену 1-3 гідрокси групами,

(3) тетрагідропіранільну групу, необов'язково заміщену 1-3 гідрокси групами,

(4) піридинільну групу, необов'язково заміщену 1-3 атомами галогену (наприклад, атомом фтору, атому хлору), або

(5) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил, ізобутил, 1,2-диметилпропіл), необов'язково заміщену 1-3 замісниками, вибраними з

(i) гідрокси групи, та

(ii) тетрагідрофурильної групи;

R<sup>2</sup> представляє собою

(1) атом водню,

(2) атом галогену (наприклад, атом хлору, атому фтору), або

(3) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил);

R<sup>3</sup> представляє собою

(1) атом водню,

(2) атом галогену (наприклад, атом хлору),

(3) ціано групу,

(4) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил, етил), необов'язково заміщену 1-3 атомами галогену (наприклад, атомом фтору),

(5) C<sub>1-6</sub> алкокси групу (наприклад, метокси), або

(6) C<sub>3-6</sub> циклоалкільну групу (наприклад, циклопропіл);

R<sup>4</sup> представляє собою

(1) атом галогену (наприклад, атом фтору, атому хлору),

(2) ціано групу,

(3) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил, етил),

(4) C<sub>1-6</sub> алкокси групу (наприклад, метокси, етокси), необов'язково заміщену 1-3 атомами галогену (наприклад, атомом фтору),

(5) карбамоїлну групу,



(6) моно- або ди- $C_{1-6}$  алкілкарбамоїльну групу (наприклад, метилкарбамоїл),  
(7) піразолільну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3  $C_{1-6}$  алкільними групами (наприклад, метилом),

(8) піридилільну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3  $C_{1-6}$  алкільними групами (наприклад, метилом),

(9) триазолільну групу необов'язково заміщену від 1 до 3  $C_{1-6}$  алкільними групами (наприклад, метилом), або

(10) піридазинільну групу необов'язково заміщену від 1 до 3  $C_{1-6}$  алкільними групами (наприклад, метилом); та

Кільце А представляє собою

(1) бензольне кільце необов'язково додатково заміщене 1-3 замісниками, на додаток до  $R^4$ , вибраними з

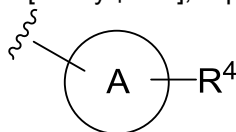
(a) атому галогену (наприклад, атому фтору),

(b)  $C_{1-6}$  алкільної групи (наприклад, метилу), та

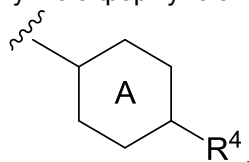
(c)  $C_{1-6}$  алкокси групи (наприклад, метокси), або

(2) піридинове кільце.

В [сполуці В-3], окремий випадок структури, представлений наступною формулою:



в формулі (I) переважно представляє собою окремий випадок структури, представлений наступною формулою:



[Сполука С-1]

Сполука (I) в якій

$R^1$  представляє собою

(1), необов'язково заміщену фенільну групу,

(2), необов'язково заміщену  $C_{5-6}$  циклоалкільну групу,

(3), необов'язково заміщену 5- або 6-членну неароматичну гетероциклічну групу, або

(4), необов'язково заміщену  $C_{1-6}$  алкільну групу;

$R^2$  представляє собою

(1) атом водню,

(2) атом галогену (наприклад, атом фтору, атому хлору), або

(3), необов'язково заміщену  $C_{1-6}$  алкільну групу (наприклад, метил);

$R^3$  представляє собою

(1) атом водню,

(2) атом галогену (наприклад, атом хлору),

(3) ціано групу,

(4) необов'язково заміщену  $C_{1-6}$  алкільну групу (наприклад, метил),

(5)  $C_{1-6}$  алкокси групи (наприклад, метокси), або

(6)  $C_{3-6}$  циклоалкільну групу (наприклад, циклопропіл);

$R^4$  представляє собою

(1) атом галогену,

(2) ціано групу,

(3)  $C_{1-6}$  алкільну групу,

(4) необов'язково заміщену  $C_{1-6}$  алкокси групи,

(5) необов'язково заміщену карбамоїльну групу, або

(6) необов'язково заміщену 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу;

та

Кільце А представляє собою 6-членне ароматичне кільце (наприклад, бензольне кільце, піридинове кільце), необов'язково додатково заміщене 1-3 замісниками, на додаток до  $R^4$ , вибраними з

(a) атому галогену (наприклад, атому фтору), та

(b)  $C_{1-6}$  алкокси групи (наприклад, метокси).

[Сполука Са-1]

Сполука (I) в якій

R<sup>1</sup> представляє собою

- (1), необов'язково заміщену фенільну групу,
- (2), необов'язково заміщену C<sub>5-6</sub> циклоалкільну групу,
- (3), необов'язково заміщену 5- або 6-членну неароматичну гетероциклічну групу, або
- (4), необов'язково заміщену C<sub>1-6</sub> алкільну групу;

R<sup>2</sup> представляє собою

- (1) атом водню,
- (2) атом галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору), або
- (3), необов'язково заміщену C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил);

R<sup>3</sup> представляє собою

- (1) атом водню,
- (2) атом галогену (наприклад, атом хлору),
- (3) ціано групу,
- (4) необов'язково заміщену C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил),
- (5) C<sub>1-6</sub> алкокси групу (наприклад, метокси), або
- (6) C<sub>3-6</sub> циклоалкільну групу (наприклад, циклопропіл);

R<sup>4</sup> представляє собою

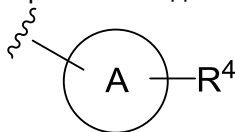
- (1) атом галогену,
- (2) ціано групу,
- (3) C<sub>1-6</sub> алкільну групу,
- (4) необов'язково заміщену C<sub>1-6</sub> алкокси групу,
- (5) необов'язково заміщену карбамойльну групу, або
- (6) необов'язково заміщену 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу;

Кільце A представляє собою 6-членне ароматичне кільце (наприклад, бензольне кільце, піридинове кільце), необов'язково додатково заміщене 1-3 замісниками, на додаток до R<sup>4</sup>, вибраними з

(а) атому галогену (наприклад, атому фтору), та

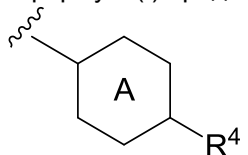
(б) C<sub>1-6</sub> алкокси групи (наприклад, метокси); та

окремий випадок структури, представлений наступною формулою:



[0004]

в формулі (I) представляє собою окремий випадок структури за наступною формулою:



[Сполука C-2]

Сполука (I) в якій

R<sup>1</sup> представляє собою

(1) фенільну групу, C<sub>5-6</sub> циклоалкільну групу (циклопентил, циклогексил) або 5- або 6-членну моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу (наприклад, тетрагідропіраніл), кожна з яких є необов'язково заміщеною 1-3 замісниками, вибраними з

- (i) атому галогену (наприклад, атому фтору),
- (ii) ціано групи, та
- (iii) гідрокси групи, або

(2) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил, ізобутил), необов'язково заміщену 1-3 замісниками, вибраними з

(i) гідрокси групи, та  
(ii) 3-14-членної неароматичної гетероциклічної групи (переважно 3-8-членної моноциклічної неароматичної гетероциклічної групи) (наприклад, тетрагідрофурилу);

R<sup>2</sup> представляє собою

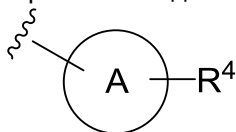
- (1) атом водню,
- (2) атом галогену (наприклад, атом хлору, атому фтору), або
- (3) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил);

R<sup>3</sup> представляє собою

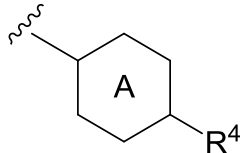
- (1) атом водню,  
 (2) атом галогену (наприклад, атом хлору),  
 (3) ціано групу,  
 (4) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил), необов'язково заміщену 1-3 атомами галогену  
 5 (наприклад, атомом фтору),  
 (5) C<sub>1-6</sub> алкокси групу (наприклад, метокси), або  
 (6) C<sub>3-6</sub> циклоалкільну групу (наприклад, циклопропіл);  
 R<sup>4</sup> представляє собою  
 (1) атом галогену (наприклад, атом хлору, атому фтору),  
 10 (2) ціано групу,  
 (3) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил),  
 (4) C<sub>1-6</sub> алкокси групу (наприклад, метокси), необов'язково заміщену 1-3 атомами галогену  
 (наприклад, атомом фтору),  
 (5) моно- або ди-C<sub>1-6</sub> алкілкарбамоїльну групу (наприклад, метилкарбамоїл), або  
 15 (6) 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу (наприклад, піразоліл,  
 піридил, триазоліл), необов'язково заміщену від 1 до 3 C<sub>1-6</sub> алкільними групами (наприклад,  
 метилом); та  
 Кільце А представляє собою 6-членне ароматичне кільце (наприклад, бензольне кільце,  
 піридинове кільце), необов'язково додатково заміщене 1-3 замісниками, на додаток до R<sup>4</sup>,  
 20 вибраними з  
 (1) атому галогену (наприклад, атому фтору), та  
 (2) C<sub>1-6</sub> алкокси групу (наприклад, метокси).  
 [Сполука Ca-2]  
 Сполука (I) в якій  
 25 R<sup>1</sup> представляє собою  
 (1) фенільну групу, C<sub>5-6</sub> циклоалкільну групу (циклопентил, циклогексил) або 5- або 6-членну  
 моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу (наприклад, тетрагідропіраніл), кожна з яких є  
 необов'язково заміщеною 1-3 замісниками, вибраними з  
 (i) атому галогену (наприклад, атому фтору),  
 30 (ii) ціано групи, та  
 (iii) гідрокси групи, або  
 (2) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил, ізобутил), необов'язково заміщену 1-3  
 замісниками, вибраними з  
 (i) гідрокси групи, та  
 35 (ii) 3-14-членну неароматичну гетероциклічну групу (переважно 3-8-членну моноциклічну  
 неароматичну гетероциклічну групу) (наприклад, тетрагідрофурил);  
 R<sup>2</sup> представляє собою  
 (1) атом водню,  
 (2) атом галогену (наприклад, атом хлору, атому фтору), або  
 40 (3) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил);  
 R<sup>3</sup> представляє собою  
 (1) атом водню,  
 (2) атом галогену (наприклад, атом хлору),  
 (3) ціано групу,  
 45 (4) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил), необов'язково заміщену 1-3 атомами галогену  
 (наприклад, атомом фтору),  
 (5) C<sub>1-6</sub> алкокси групу (наприклад, метокси), або  
 (6) C<sub>3-6</sub> циклоалкільну групу (наприклад, циклопропіл);  
 R<sup>4</sup> представляє собою  
 50 (1) атом галогену (наприклад, атом хлору, атом фтору),  
 (2) ціано групу,  
 (3) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил),  
 (4) C<sub>1-6</sub> алкокси групу (наприклад, метокси), необов'язково заміщену 1-3 атомами галогену  
 (наприклад, атомом фтору),  
 55 (5) моно- або ди-C<sub>1-6</sub> алкілкарбамоїльну групу (наприклад, метилкарбамоїл), або  
 (6) 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу (наприклад, піразоліл,  
 піридил, триазоліл), необов'язково заміщену від 1 до 3 C<sub>1-6</sub> алкільними групами (наприклад,  
 метилом);

Кільце A представляє собою 6-членне ароматичне кільце (наприклад, бензольне кільце, піридинове кільце), необов'язково додатково заміщене 1-3 замісниками, на додаток до R<sup>4</sup>, вибраними з

- 5 (1) атому галогену (наприклад, атому фтору), та  
 (2) C<sub>1-6</sub> алкокси групу (наприклад, метокси); та  
 окремий випадок структури, представлений наступною формулою:



в формулі (I) представляє собою окремий випадок структури за наступною формулою:



10 [Сполука C-3]

Сполука (I) в якій

R<sup>1</sup> представляє собою

- (1) фенільну групу, необов'язково заміщену 1-3 замісниками, вибраними з  
 (i) атому галогену (наприклад, атому фтору), та  
 15 (ii) ціано групи,  
 (2) C<sub>5-6</sub> циклоалкільну групу (циклопентил, циклогексил), необов'язково заміщену 1-3 гідрокси групами,  
 (3) 5- або 6-членну моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу (наприклад, тетрагідропіраніл), необов'язково заміщену 1-3 гідрокси групами, або  
 20 (4) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил, ізобутіл), необов'язково заміщену 1-3 замісниками, вибраними з  
 (i) гідрокси групи, та  
 (ii) 3-8-членної моноциклічної неароматичної гетероциклічної групи (наприклад, тетрагідрофурилу);

25 R<sup>2</sup> представляє собою

- (1) атом водню,  
 (2) атом галогену (наприклад, атом хлору, атом фтору), або  
 (3) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил);

R<sup>3</sup> представляє собою

- 30 (1) атом водню,  
 (2) атом галогену (наприклад, атом хлору),  
 (3) ціано групу,  
 (4) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил), необов'язково заміщену 1-3 атомами галогену (наприклад, атомом фтору),  
 35 (5) C<sub>1-6</sub> алкокси групу (наприклад, метокси), або  
 (6) C<sub>3-6</sub> циклоалкільну групу (наприклад, циклопропіл);  
 R<sup>4</sup> представляє собою  
 (1) атом галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору),  
 (2) ціано групу,  
 40 (3) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил),  
 (4) C<sub>1-6</sub> алкокси групу (наприклад, метокси), необов'язково заміщену 1-3 атомами галогену (наприклад, атомом фтору),  
 (5) моно- або ди-C<sub>1-6</sub> алкілкарбамоїльну групу (наприклад, метилкарбамоїл), або  
 45 (6) 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу (наприклад, піразоліл, піридил, триазоліл), необов'язково заміщену від 1 до 3 C<sub>1-6</sub> алкільними групами (наприклад, метилом); та

Кільце A представляє собою 6-членне ароматичне кільце (наприклад, бензольне кільце, піридинове кільце), необов'язково додатково заміщене 1-3 замісниками, на додаток до R<sup>4</sup>, вибраними з

- 50 (a) атому галогену (наприклад, атому фтору), та  
 (b) C<sub>1-6</sub> алкокси групи (наприклад, метокси).

[Сполука Ca-3]

Сполука (I) в якій

R<sup>1</sup> представляє собою

(1) фенільну групу, необов'язково заміщену 1-3 замісниками, вибраними з

(i) атому галогену (наприклад, атому фтору), та

(ii) ціано групи,

(2) C<sub>5-6</sub> циклоалкільну групу (циклопентил, циклогексил), необов'язково заміщену 1-3 гідрокси групами,

(3) 5- або 6-членну моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу (наприклад, тетрагідропіраніл), необов'язково заміщену 1-3 гідрокси групами, або

(4) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил, ізобутил), необов'язково заміщену 1-3 замісниками, вибраними з

(i) гідрокси групи, та

(ii) 3-8-членної моноциклічної неароматичної гетероциклічної групи (наприклад, тетрагідрофурил);

R<sup>2</sup> представляє собою

(1) атом водню,

(2) атом галогену (наприклад, атом хлору, атому фтору), або

(3) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил);

R<sup>3</sup> представляє собою

(1) атом водню,

(2) атом галогену (наприклад, атом хлору),

(3) ціано групу,

(4) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил), необов'язково заміщену 1-3 атомами галогену (наприклад, атомом фтору),

(5) C<sub>1-6</sub> алкокси групу (наприклад, метокси), або

(6) C<sub>3-6</sub> циклоалкільну групу (наприклад, циклопропіл);

R<sup>4</sup> представляє собою

(1) атом галогену (наприклад, атом фтору, атому хлору),

(2) ціано групу,

(3) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил),

(4) C<sub>1-6</sub> алкокси групу (наприклад, метокси), необов'язково заміщену 1-3 атомами галогену (наприклад, атомом фтору),

(5) моно- або ди-C<sub>1-6</sub> алкілкарбамоїльну групу (наприклад, метилкарбамоїл), або

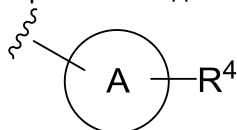
(6) 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу (наприклад, піразоліл, піридил, триазоліл), необов'язково заміщену від 1 до 3 C<sub>1-6</sub> алкільними групами (наприклад, метилом);

Кільце A представляє собою 6-членне ароматичне кільце (наприклад, бензольне кільце, піридинове кільце), необов'язково додатково заміщене 1-3 замісниками, на додаток до R<sup>4</sup>, вибраними з

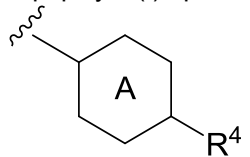
(a) атому галогену (наприклад, атому фтору), та

(b) C<sub>1-6</sub> алкокси групи (наприклад, метокси); та

окремий випадок структури, представлений наступною формулою:



в формулі (I) представляє собою окремий випадок структури за наступною формулою:



[Сполука C-4]

Сполука (I) в якій

R<sup>1</sup> представляє собою

(1) фенільну групу, необов'язково заміщену 1-3 замісниками, вибраними з

(i) атому галогену (наприклад, атому фтору), та

(ii) ціано групи,

(2) C<sub>5-6</sub> циклоалкільну групу (циклопентил, циклогексил), необов'язково заміщену 1-3 гідрокси групами,

(3) тетрагідропіранільну групу, необов'язково заміщену 1-3 гідрокси групами, або

- (4) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил, ізобутил), необов'язково заміщену 1-3 замісниками, вибраними з
- 5 (i) гідрокси групи, та  
(ii) тетрагідрофурильної групи;  
R<sup>2</sup> представляє собою  
(1) атом водню,  
(2) атом галогену (наприклад, атом хлору, атому фтору), або  
(3) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил);  
R<sup>3</sup> представляє собою
- 10 (1) атом водню,  
(2) атом галогену (наприклад, атом хлору),  
(3) ціано групу,  
(4) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил), необов'язково заміщену 1-3 атомами галогену (наприклад, атомом фтору),
- 15 (5) C<sub>1-6</sub> алкокси групу (наприклад, метокси), або  
(6) C<sub>3-6</sub> циклоалкільну групу (наприклад, циклопропіл);  
R<sup>4</sup> представляє собою  
(1) атом галогену (наприклад, атом фтору, атому хлору),  
(2) ціано групу,
- 20 (3) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил),  
(4) C<sub>1-6</sub> алкокси групу (наприклад, метокси), необов'язково заміщену 1-3 атомами галогену (наприклад, атомом фтору),  
(5) моно- або ди-C<sub>1-6</sub> алкілкарбамоїлну групу (наприклад, метилкарбамоїл),  
(6) піразолільну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 C<sub>1-6</sub> алкільними групами
- 25 (наприклад, метилом),  
(7) піридилну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 C<sub>1-6</sub> алкільними групами (наприклад, метилом), або  
(8) триазолільну групу необов'язково заміщену від 1 до 3 C<sub>1-6</sub> алкільними групами (наприклад, метилом); та
- 30 Кільце A представляє собою  
(1) бензольне кільце необов'язково додатково заміщене 1-3 замісниками, на додаток до R<sup>4</sup>, вибраними з
- 35 (a) атому галогену (наприклад, атому фтору), та  
(b) C<sub>1-6</sub> алкокси групи (наприклад, метокси), або  
(2) піридинове кільце.  
[Сполука Ca-4]  
Сполука (I) в якій  
R<sup>1</sup> представляє собою
- 40 (1) фенільну групу, необов'язково заміщену 1-3 замісниками, вибраними з  
(i) атому галогену (наприклад, атому фтору), та  
(ii) ціано групу,  
(2) C<sub>5-6</sub> циклоалкільну групу (циклопентил, циклогексил), необов'язково заміщену 1-3 гідрокси групами,
- 45 (3) тетрагідропіранільну групу, необов'язково заміщену 1-3 гідрокси групами, або  
(4) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил, ізобутил), необов'язково заміщену 1-3 замісниками, вибраними з  
(i) гідрокси групи, та  
(ii) тетрагідрофурильної групи;  
R<sup>2</sup> представляє собою
- 50 (1) атом водню,  
(2) атом галогену (наприклад, атом хлору, атому фтору), або  
(3) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метилу);  
R<sup>3</sup> представляє собою
- 55 (1) атом водню,  
(2) атом галогену (наприклад, атом хлору),  
(3) ціано групу,  
(4) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил), необов'язково заміщену 1-3 атомами галогену (наприклад, атомом фтору),
- 60 (5) C<sub>1-6</sub> алкокси групу (наприклад, метокси), або  
(6) C<sub>3-6</sub> циклоалкільну групу (наприклад, циклопропіл);

R<sup>4</sup> представляє собою

(1) атом галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору),

(2) ціано групу,

(3) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил),

5 (4) C<sub>1-6</sub> алкокси групу (наприклад, метокси), необов'язково заміщену 1-3 атомами галогену (наприклад, атомом фтору),

(5) моно- або ди-C<sub>1-6</sub> алкілкарбамоїлну групу (наприклад, метилкарбамоїл),

(6) піразолільну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 C<sub>1-6</sub> алкільними групами (наприклад, метилом),

10 (7) піридинільну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 C<sub>1-6</sub> алкільними групами (наприклад, метилом), або

(8) триазолільну групу необов'язково заміщену від 1 до 3 C<sub>1-6</sub> алкільними групами (наприклад, метилом);

Кільце A представляє собою

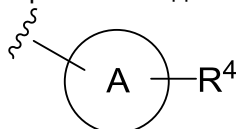
15 (1) бензольне кільце необов'язково додатково заміщене 1-3 замісниками, на додаток до R<sup>4</sup>, вибраними з

(a) атому галогену (наприклад, атому фтору), та

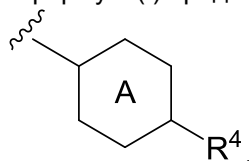
(b) C<sub>1-6</sub> алкокси групу (наприклад, метокси), або

(2) піридинове кільце; та

20 окремий випадок структури, представлений наступною формулою:



в формулі (I) представляє собою окремий випадок структури за наступною формулою:



[Сполука D-1]

25 Сполука (I) в якій

R<sup>1</sup> представляє собою

(1) C<sub>5-6</sub> циклоалкільну групу (наприклад, циклогексил), необов'язково заміщену 1-3 гідрокси групами, або

30 (2) 5- або 6-членну моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу (наприклад, тетрагідропіраніл), необов'язково заміщену 1-3 гідрокси групами;

R<sup>2</sup> представляє собою

(1) атом галогену (наприклад, атом фтору), або

(2) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил);

R<sup>3</sup> представляє собою C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил);

35 R<sup>4</sup> представляє собою

(1) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил),

(2) C<sub>1-6</sub> алкокси групу (наприклад, метокси), або

(3) 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу (наприклад, піразоліл); та

40 Кільце A представляє собою бензольне кільце або піридинове кільце, кожне з яких є незаміщеним, на додаток до R<sup>4</sup>.

[Сполука Da-1]

Сполука (I) в якій

R<sup>1</sup> представляє собою

45 (1) C<sub>5-6</sub> циклоалкільну групу (наприклад, циклогексил), необов'язково заміщену 1-3 гідрокси групами, або

(2) 5- або 6-членну моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу (наприклад, тетрагідропіраніл), необов'язково заміщену 1-3 гідрокси групами;

R<sup>2</sup> представляє собою

(1) атом галогену (наприклад, атом фтору), або

50 (2) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил);

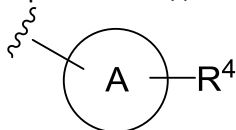
R<sup>3</sup> представляє собою C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил);

R<sup>4</sup> представляє собою

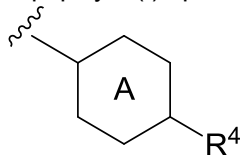
(1) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил),

(2) C<sub>1-6</sub> алкокси групу (наприклад, метокси), або  
 (3) 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу (наприклад, піразоліл);  
 Кільце А представляє собою бензольне кільце або піридинове кільце, кожен з яких є  
 незаміщеним, на додаток до R<sup>4</sup>; та

5 окремий випадок структури, представлений наступною формулою:



в формулі (I) представляє собою окремий випадок структури за наступною формулою:



[Сполука D-2]

10 Сполука (I) в якій

R<sup>1</sup> представляє собою

(1) циклогексильну групу заміщену однією гідрокси групою, або

(2) тетрагідропіранільну групу заміщену однією гідрокси групою;

R<sup>2</sup> представляє собою

15 (1) атом галогену (наприклад, атом фтору), або

(2) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил);

R<sup>3</sup> представляє собою C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил);

R<sup>4</sup> представляє собою

20 (1) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил),

(2) C<sub>1-6</sub> алкокси групу (наприклад, метокси), або

(3) піразолільну групу; та

Кільце А представляє собою бензольне кільце або піридинове кільце, кожне з яких є  
 незаміщеним, на додаток до R<sup>4</sup>.

[Сполука Da-2]

25 Сполука (I) в якій

R<sup>1</sup> представляє собою

(1) циклогексильну групу, заміщену однією гідрокси групою, або

(2) тетрагідропіранільну групу, заміщену однією гідрокси групою;

R<sup>2</sup> представляє собою

30 (1) атом галогену (наприклад, атом фтору), або

(2) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил);

R<sup>3</sup> представляє собою C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил);

R<sup>4</sup> представляє собою

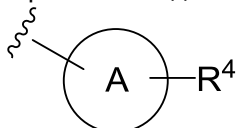
35 (1) C<sub>1-6</sub> алкільну групу (наприклад, метил),

(2) C<sub>1-6</sub> алкокси групу (наприклад, метокси), або

(3) піразолільну групу;

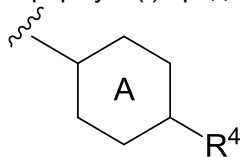
Кільце А представляє собою бензольне кільце або піридинове кільце, кожне з яких є  
 незаміщеним, на додаток до R<sup>4</sup>; та

окремий випадок структури, представлений наступною формулою:



40

в формулі (I) представляє собою окремий випадок структури за наступною формулою:



[Сполука E]

45 2-[(3S, 4S)-4-Гідрокситетрагідро-2H-піран-3-іл]-6-(4-метоксибензил)-4,5-диметил-2,3-дигідро-  
 1H-ізоіндол-1-он, або його сіль



4-Фтор-2-[(3S, 4S)-4-гідрокситетрагідро-2H-піран-3-іл]-5-метил-6-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-он, або його сіль

2-((1S, 2S)-2-Гідроксициклогексил)-4,5-диметил-6-((6-метилпіридин-3-іл)метил)ізоіндолін-1-он, або його сіль

5 Коли сполука (I) знаходиться у вигляді солі, приклади такої солі включають солі з неорганічними основами, солі амонію, солі з органічними основами, солі з неорганічними кислотами, солі з органічними кислотами, та солі з основними або кислотними амінокислотами та подібні.

10 Переважні приклади солей з неорганічними основами включають солі лужних металів, такі як солі натрію, солі калію та подібні; солі лужно-земельних металів, такі як солі кальцію, солі магнію, солі барію та подібні; солі алюмінію та подібні.

Переважні приклади солі з органічною основою включають солі з триметиламіном, триетиламіном, піридином, піколіном, етаноламіном, діетаноламіном, триетаноламіном, дициклогексиламіном, N, N'-добензилетилендіаміном та подібним.

15 Переважні приклади солі з неорганічною кислотою включають солі з гідрохлоридною кислотою, гідробромідною кислотою, азотною кислотою, сірчаною кислотою, фосфорною кислотою та подібною.

20 Переважні приклади солі з органічною кислотою включають солі з мурашиною кислотою, оцтовою кислотою, трифтороцтовою кислотою, фумаровою кислотою, щавлевою кислотою, винною кислотою, малеїноювою кислотою, лимонною кислотою, бурштиноювою кислотою, яблучною кислотою, метансульфоноювою кислотою, бензолсульфоноювою кислотою, п-толуолсульфоноювою кислотою та подібною.

Переважні приклади солі з основною амінокислотою включають солі з аргініном, лізином, орнітином та подібним.

25 Переважні приклади солі з кислотною амінокислотою включають солі з аспарагіноювою кислотою, глутаміноювою кислотою та подібною.

30 Серед даних солей, фармацевтично прийнятна сіль є переважною. Коли сполука має основну функціональну групу, переважні приклади фармацевтично прийнятної солі включає солі з неорганічною кислотою, такою як гідрохлоридна кислота, гідробромідна кислота, азотна кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота та подібна, та солі з органічною кислотою, такою як оцтова кислота, фталева кислота, фумарова кислота, щавлева кислота, винна кислота, малеїнова кислота, лимонна кислота, бурштинова кислота, метансульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота та подібна. Крім того, коли сполука має кислотну функціональну групу, приклади яких включають неорганічні солі такі як солі лужних металів (такі як солі натрію, солі калію та подібні); солі лужно-земельних металів (такі як солі кальцію, солі магнію, солі барію та подібні); солі алюмінію та подібні.

35 Сполука (I) може бути кристалічною, та як самостійна кристалічна форма, так і поліморфні суміші обидві є включеними в сполуку (I).

40 Сполука (I) може представляти собою фармацевтично прийнятний співкристал або сіль співкристалу. В даному документі, співкристал або сіль співкристалу означає кристалічну речовину, яка складається з двох або більше конкретних речовин, які є твердими при кімнатній температурі, де кожна речовина має різні фізичні властивості (наприклад, структуру, температуру плавлення, питому теплоту плавлення, гігроскопічність, розчинність, стабільність, тощо). Співкристал та сіль співкристалу можуть отримувати за по суті відомим способом співкристалізації.

45 Сполука (I) може представляти собою сольват (наприклад, гідрат, тощо) або може представляти собою несольват (наприклад, негідрат, тощо). Всі з них є включеними в сполуку (I). Сполука може представляти собою сполуку мічену або заміщену ізотопом (наприклад,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{125}\text{I}$ ) або подібним також є включеною в сполуку (I). Сполуку (I), мічену або заміщену ізотопом, можуть використовувати як, наприклад, трейсер для застосування в позитронній емісійній томографії (PET) (PET трейсер), та є корисною в галузях медичних діагностик та подібних.

50 Коли сполука (I) за представленим винаходом має асиметричний центр, присутніми можуть бути ізомери, такі як енантіомер, діастереомер та подібний. Такі ізомери та їх суміш є включеними в межі обсягу представленого винаходу. Коли ізомер є утвореним завдяки конформації або таутомерії, такі ізомери та їх суміш є включеними в сполуку (I) за представленим винаходом.

Спосіб отримання сполуки за представленим винаходом є поясненим нижче.

Вихідна сполука та реагент, які використовуються, та сполука, отримана на кожній стадії наступних способів отримання, кожна може бути в формі солі, та приклади такої солі включають ті, які є подібними до солей зазначених вище сполук за представленим винаходом та подібні.

Коли сполука, отримана на кожній стадії є вільною формою, то вона може бути перетворена на бажану сіль за по суті відомим способом. З іншого боку, коли сполука, отримана на кожній стадії є сіллю, то вона може бути перетворена у вільну форму або в інший бажаний тип солі, що викликає зацікавленість, за по суті відомим способом.

Тоді як сполуку, отриману на кожній стадії, можуть безпосередньо використовувати в наступній реакції у вигляді її реакційної суміші або сирого продукту на наступній стадії. Альтернативно, сполука, отримана на кожній стадії, яка може бути виділена та/або очищена з реакційної суміші відповідно до по суті відомих способів за способами відокремлення, такими як концентрування, кристалізація, перекристалізація, дистиляція, екстрагування розчинником, фракційна дистиляція, колоночна хроматографія, та подібними.

Коли сполука вихідної речовини або реагенти для кожної стадії є комерційно доступними, дані комерційно доступні продукти можуть бути використані безпосередньо.

Для реакції на кожній стадії, час реакції може відрізнятися в залежності від виду реагенту або розчинника, який використовують, та становить, як правило, від 1 хвилини до 48 годин, переважно від 10 хвилин до 8 годин, якщо не вказано інше.

Для реакції на кожній стадії, температура реакції може відрізнятися в залежності від виду реагенту або розчинника, який використовують, та становить, як правило, від -78 °C до 300 °C, переважно від -78 °C до 150 °C, якщо не вказано інше.

Для реакції на кожній стадії, тиск може відрізнятися в залежності від виду реагенту або розчинника, який використовують, та становить, як правило, від 1 атм. до 20 атм., переважно від 1 атм. до 3 атм., якщо не вказано інше.

Для реакції на кожній стадії іноді використовують, наприклад, устаткування для мікрохвильового синтезу, таке як ініціатор виробництва Biotage та подібне. При цьому, температура реакції варіює в залежності від виду реагентів або розчинників, які використовують, та становить, як правило, від кімнатної температури до 300 °C, переважно від 50 °C до 250 °C, якщо не вказано інше. При цьому, час реакції варіює в залежності від реагенту або розчинника, який використовують, та становить, як правило, від 1 хвилини до 48 годин, переважно від 1 хвилини до 8 годин, якщо не вказано інше.

Для реакції на кожній стадії, якщо не зазначено інше, реагенти використовують в кількості від 0,5 еквівалентів до 20 еквівалентів, переважно від 0,8 еквівалентів до 5 еквівалентів, по відношенню до субстрату, якщо не зазначено інше. Коли реагент використовують як каталізатор, то реагент використовують в кількості від 0,001 еквівалентів до 1 еквівалента, переважно від 0,01 еквівалентів до 0,2 еквівалентів, по відношенню до субстрату. Коли реагент, крім того, служить як розчинник реакції, то реагент використовують в кількості як розчинник.

Для реакції на кожній стадії, реакцію здійснюють без розчинника або шляхом розчинення або суспендування вихідної речовини у відповідному розчиннику, якщо не вказано інше. Приклади розчинника включають розчинники, описані в Прикладах та наступні розчинники:

спирти: метанол, етанол, трет-бутиловий спирт, 2-метоксіетанол, тощо;  
прості ефіри: діетиловий етер, дифеніловий етер, тетрагідрофуран, 1,2-диметоксіетан, тощо;

ароматичні вуглеводні: хлорбензол, толуол, ксилол, тощо;  
насичені вуглеводні: циклогексан, гексан, тощо;  
аміди: N, N-диметилформамід, N-метилпіролідін, тощо;  
галогеновані вуглеводневі: дихлорметан, тетрахлорид вуглецю, тощо;  
нітрили: ацетонітрил, тощо;

сульфоксиди: диметилсульфоксид, тощо;  
ароматичні органічні основи: піридин, тощо;  
ангідриди кислот: оцтовий ангідрид, тощо;  
органічні кислоти: мурашина кислота, оцтова кислота, трифтороцтова кислота, тощо;  
неорганічні кислоти: гідрохлоридна кислота, сірчана кислота, тощо;

складні ефіри: етилацетат, тощо;  
кетони: ацетон, метилетилкетон, тощо; та  
вода.

Зазначені вище розчинники можуть використовувати як суміш з їх двох або більше їх видів у відповідному співвідношенні.

Коли використовують основу в реакції на кожній стадії, то їх приклади включають ті, які описані в прикладах та наступні основи:

неорганічні основи: натрію гідроксид, магнію гідроксид, тощо;  
 основні солі: натрію карбонат, кальцію карбонат, натрію бікарбонат, тощо;  
 органічні основи: триетиламін, діетиламін, піридин, 4-диметиламінопіридин, N, N-диметиланілін, 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]-7-ундекан, імідазол,  
 5 піперидин, тощо;

алкоксиди металів: натрію етоксид, калію трет-бутоксид, тощо;

гідриди лужних металів: гідрид натрію, тощо;

аміди металів: амід натрію, літію діізопропіламід, літію гексаметилдисилазид, тощо; та

органічні сполуки літію: н-бутиллітій, тощо.

10 Коли використовують кислоту або кислотний каталізатор в реакції на кожній стадії, то то їх приклади включають ті, які описані в прикладах та наступні кислоти та кислотні каталізатори:

неорганічні кислоти: гідрохлоридна кислота, сірчана кислотою, азотна кислота, гідробромідна кислота, фосфорна кислота, тощо;

органічні кислоти: оцтова кислота, трифтороцтова кислота, лимонна кислота, п-толуолсульфонова кислота, 10-камфоросульфоронова кислота, тощо; та

15 кислоти Льюїса: бортрифторидний комплекс діетилового ефіру, йодид цинку, безводний хлорид алюмінію, безводний хлорид цинку, безводний хлорид заліза, тощо.

Якщо не зазначено інше, реакцію на кожній стадії здійснюють відповідно до по суті відомого способу, наприклад, способу, описаного в Jikken Kagaku Koza (Encyclopedia of Experimental Chemistry in English), 5th Ed., Vol. 13-19 (edited by The Chemical Society of Japan); Shin Jikken Kagaku Koza (New Encyclopedia of Експериментальний Chemistry in English), Vol. 14-15 (під редакцією The Chemical Society of Japan); Reactions and Syntheses in the Organic Chemistry Laboratory, Revised, 2nd Ed. (L. F. Tietze, Th. Eicher, Nankodo Co., Ltd.); Revised Organic Name Reactions; The Reaction Mechanism and Essence (Hideo Togo, Kodansha Ltd.); ORGANIC SYNTHESSES Collective Volume I-VII (John Wiley & Sons Inc.); Modern Organic Synthesis in the Laboratory Collection of Standard Experimental Procedures (Jie Jack Li, OXFORD UNIVERSITY Press); Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol. 1-14 (Elsevier B.V.); Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis (в перекладі Kiyoshi Tomioka, published by Kagaku-Dojin Publishing Company, INC); Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.) (1989),  
 20 тощо, або способу, описаного в прикладах.

Реакцію введення захисту або зняття захисту з функціональної групи на кожній стадії здійснюють відповідно до по суті відомого способу, наприклад, способу, описаного в "Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed." (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts), Wiley-Interscience (2007); "Protecting Groups 3rd Ed." (P.J. Kocienski), Thieme Medical Publishers (2004), тощо, або  
 35 способу, описаного в прикладах.

Приклади захисних груп для гідроксильної групи спирту, тощо, та фенольної гідроксильної групи включають захисні групи типу простого ефіру, такі як метоксиметиловий простий ефір, бензиловий простий ефір, трет-бутилдиметилсилільний простий ефір, тетрагідропіранільний простий ефір, та подібний; захисні групи типу складного ефіру карбонової кислоти, такі як складний ефір оцтової кислоти та подібний; захисні групи типу складного ефіру сульфоронової кислоти, такі як складний ефір метансульфороновою кислотою та подібний; захисні групи типу складного ефіру вугільної кислоти, такі як трет-бутилкарбонат та подібний; тощо.

Приклади захисних груп для карбонільної групи альдегіду включають захисні групи ацетального типу, такі як диметилацеталь та подібний; захисні групи типу циклічного ацеталю, такі як циклічний 1,3-діоксан та подібний; тощо.

Приклади захисних груп для карбонільної групи кетону включають захисні групи кетального типу, такі як диметилкеталь та подібний; захисні групи типу циклічного кеталю, такі як циклічний 1,3-діоксан та подібний; захисні групи оксимного типу, такі як О-метилоксим та подібний; захисні групи гідразонового типу, такі як N, N-диметилгідразон та подібний; тощо.

50 Приклади захисних груп для карбоксильної групи включають захисні групи складноефірного типу, такі як метильний складний ефір та подібний; захисні групи амідного типу, такі як N, N-диметиламід та подібний; тощо.

Приклади захисних груп для тіолу включають захисні групи типу простого ефіру, такі як бензилтіо простий ефір та подібний; захисні групи складноефірного типу, такі як складний ефір тіооцтової кислоти, тіокарбонат, тіокарбамат та подібний; тощо.

Приклади захисних груп для аміно групи або ароматичного гетероциклу, такого як імідазол, пірол, індол, або подібного включають захисні групи карбаматного типу, такі як бензилкарбамат, трет-бутил карбамат та подібний; захисні групи амідного типу, такі як ацетамід та подібний; захисні групи алкіламінного типу, такі як N-трифенілметиламін та подібний; захисні групи сульфонамідного типу, такі як метансульфонамід та подібний; тощо.

Захисна група може бути видалена за по суті відомим способом, наприклад, способом з використанням кислоти, основи, ультрафіолетового світла, гідразину, фенілгідразину, натрію N-метилдитіокарбамату, тетрабутиламонію фториду, паладію ацетату, або триалкілсиліл галогеніду (наприклад, триметилсилілійодиду, триметилсилілброміду), способом відновлення, або подібним.

У випадку здійснення реакції відновлення на кожній стадії, приклади відновлюючого агента, який використовують, включають гідриди металів, такі як літію алюмогідрид, натрію триацетокси боргідрид, натрію ціаноборгідрид, діізобутил алюмогідрид (DIBAL-H), натрію боргідрид, тетраметиламонію триацетоксиборгідрид, та подібні; борани, такі як боран-тетрагідрофурановий комплекс та подібний; нікель Ренея; кобальт Ренея; водень; мурашину кислоту; триетилсилан, тощо. Каталізатор, такий як паладій на вугіллі, каталізатор Ліндлара, або подібний можуть використовувати в способі відновлення вуглець-вуглець подвійного зв'язку або потрійного зв'язку.

У випадку здійснення реакції окиснення на кожній стадії, приклади окиснюючого агента, який використовують, включають перекисні кислоти, такі як м-хлорпероксибензойна кислота (mCPBA), пероксид водню, трет-бутил гідропероксид, та подібні; перхлорати, такі як тетрабутиламонію перхлорат та подібні; хлорати такі як натрію хлорат та подібні; хлорити, такі як натрію хлорит та подібні; перйодати, такі як натрію перйодат та подібні; реагенти високо валентного йоду, такі як йодозилбензол та подібні; реагенти, які містять марганець, такі як марганцю діоксид, калію перманганат, та подібні; сполуки свинцю, такі як тетраацетат свинцю та подібні; реагенти, які містять хром, такі як піридинію хлорхромат (PCC), піридинію дихромат (PDC), реагенти Джонса, та подібні; сполуки галогену, такі як N-бромсукцинімід (NBS) та подібні; кисень; озон; комплекс сірки тритриоксиду-піридину; осмію тетраоксиду; селену діоксиду; 2,3-дихлор-5,6-диціано-1,4-бензохінон (DDQ); тощо.

У випадку здійснення реакції радикальної циклізації на кожній стадії, приклади радикального ініціатора, який використовують, включають азо-сполуки, такі як азобісізобутиронітрил (AIBN) та подібні; розчинні у воді радикальні ініціатори, такі як 4-4'-азобіс-4-ціанопентанова кислота (ACPA) та подібні; триетилбор в присутності повітря або кисню; бензоїлпероксид; тощо. Приклади радикального реагенту, який використовують, включають трибутилстанан, трис-триметилсилілсилан, 1,1,2,2-тетрафенілдисилан, дифенілсилан, самарію йодид, та подібні.

У випадку здійснення реакції Віттіга на кожній стадії, приклади реагента Віттіга, який використовують, включають алкіліденфосфорани та подібні. Алкіліденфосфорани можуть отримувати за по суті відомим способом, наприклад, реакцією солі фосфоронію з сильною основою.

У випадку здійснення реакції Хорнера-Еммонса на кожній стадії, приклади реагенту, який використовують, включають складні ефіри фосфонооцтової кислоти, такі як метилдиметилфосфоноацетат, етил-діетилфосфоноацетат, трет-бутил діетилфосфоноацетат та подібні; та основи, такі як гідриди лужних металів, органічні сполуки літію, та подібні.

У випадку здійснення реакції Фріделя-Крафтса на кожній стадії, приклади реагенту, який використовують, включають кислоту Льюїса та хлорангідрид кислоти або алкілюючий агент (наприклад, алкілгалогеніди, спирти, олефіни, тощо). Альтернативно, органічну або неорганічну кислоту можуть використовувати замість кислоти Льюїса, та ангідрид кислоти, такий як оцтовий ангідрид або подібний можуть використовувати замість хлорангідриду кислоти.

У випадку здійснення реакції ароматичного нуклеофільного заміщення на кожній стадії, нуклеофільні агенти (наприклад, аміни, імідазол, тощо) та основи (наприклад, основні солі, органічні основи, тощо) використовують як реагенти.

У випадку здійснення реакції нуклеофільного приєднання, з використанням нуклеофільного агента, реакції нуклеофільного приєднання опосередкованої утворенням карбаніону, реакції нуклеофільного 1,4-приєднання, опосередкованої утворенням карбаніону (приєднання за Міхаелем), або реакції нуклеофільного заміщення, опосередкованої утворенням карбаніону, на кожній стадії, приклади основи, яку використовують для утворення карбаніону, включають органічні сполуки літію, алкоксиди металів, неорганічні основи, органічні основи, та подібні.

У випадку здійснення реакції Грін'єра на кожній стадії, приклади реагенту Грін'єра включають арилмагнію галогеніди, такі як фенілмагнію бромід та подібні; та алкілмагнію галогеніди, такі як метилмагнію бромід та подібні. Реагенти Грін'єра можуть отримувати відповідно до по суті відомого способу, наприклад, за реакцією алкілгалогеніду або арилгалогеніду з металічним магнієм в присутності простого ефіру або тетрагідрофурану як розчиннику.

У випадку здійснення реакції конденсації Кньюенгагеля на кожній стадії, як реагенти використовують сполуку з активною метиленовою групою з двома електронно-акцепторними

групами (наприклад, малонову кислоту, діетилмалонат, малононітрил, тощо) та основи (наприклад, органічної основи, алкоксидів металів, неорганічної основи), розташованих між двома електроноакцепторними групами.

У випадку здійснення реакції Вільсмейєра-Хаака на кожній стадії, як реагенти використовують фосфорилхлорид та амідну похідну (наприклад, N, N-диметилформамід, тощо).

У випадку здійснення реакції азидування спиртів, алкілгалогенідів або складних ефірів сульфенової кислоти на кожній стадії, приклади агенту азидування, який використовують, включають дифенілфосфорилазид (DPPA), триметилсиліл азид, натрію азид, та подібні. Для азидування спиртів, наприклад, можуть використовувати спосіб із застосуванням дифенілфосфорилазиду та 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундек-7-ену (DBU), спосіб із застосуванням триметилсилілазиду та кислоти Льюїса, або подібний.

У випадку здійснення реакції відновного амінування на кожній стадії, приклади відновлюючого агента, який використовують, включають натрію триацетоксиборгідрид, натрію ціаноборгідрид, водень, мурашину кислоту, натрію боргідрид, 2-піколін-борановий комплекс та подібні. Коли субстрат представляє собою амінну сполуку, приклади карбонільної сполуки, яку використовують, включають параформальдегід, альдегіди, такі як ацетальдегід та подібні, та кетони, такі як циклогексанон та подібні. Коли субстрат представляє собою амінну сполуку, приклади карбонільної сполуки, яку використовують, включають параформальдегід, альдегіди, такі як ацетальдегід та подібні, та кетони, такі як циклогексанон та подібні. Коли субстрат представляє собою карбонільну сполуку, приклади амінів, які використовують, включають аміак, первинні аміни, такі як метиламін та подібні; вторинні аміни, такі як диметиламін та подібні; тощо.

У випадку здійснення реакції Міцунобу на кожній стадії, як реагенти використовують складні ефіри азодикарбонової кислоти (наприклад, діетил азодикарбоксилат (DEAD), діізопропіл азодикарбоксилат (DIAD), тощо) та трифенілфосфін.

У випадку здійснення реакції естерифікації, реакції амідування або реакції утворення сечовини на кожній стадії, приклади реагенту, який використовують, включають ацилгалогеніди, такі як хлоридангідрид кислоти, бромангідрид кислоти, та подібний; ангідриди кислот, активні складні ефіри, та активовані карбонові кислоти, такі як складні ефіри сірчаної кислоти та подібні. Приклади активатору для карбонових кислот включають карбодіімід конденсуючі агенти, такі як 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду гідрохлорид (WSCD) та подібні; триазин конденсуючі агенти, такі як 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-іл)-4-метилморфолінію хлорид n-гідрат (DMT-MM) та подібні; конденсуючі агенти на основі складного ефіру вугільної кислоти, такі як 1,1-карбонілдіімідазол (CDI) та подібні; дифенілфосфорилазид (DPPA); бензотриазол-1-ілокси-трис-диметиламінофосфонієва сіль (BOP реагент); 2-хлор-1-метилпіридинію йодид (реагент Мукайями); тіонілхлорид; нижчі алкілгалогенформіати, такі як етилхлорформіат та подібні; O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (HATU); сірчану кислоту; їх комбінації; тощо. У випадку використання карбодіімідного конденсуючого агента, до реакції додатково можуть додавати добавку, таку як 1-гідроксибензотриазол (HOBt), N-гідроксисукцинімід (HOSu), диметиламінопіридин (DMAP), або подібну.

У випадку здійснення реакції сполучення на кожній стадії, приклади металевого каталізатору, який використовують, включають сполуки паладію, такі як паладію(II) ацетат, тетра(трифенілфосфін)паладію (0), дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію (II), дихлорбіс(триетилфосфін)паладію (II), три(добензиліденацетон)дипаладію (0), 1,1'-біс(дифенілфосфін)фероцен паладію (II) хлорид, паладію (II) ацетат та подібні; сполуки нікелю, такі як тетра(трифенілфосфін)нікель (0) та подібні; сполуки родію, такі як три(трифенілфосфін)родію (III) хлорид та подібні; сполуки кобальту; сполуки міді, такі як оксид міді, йодид міді (I), та подібні; сполуки платини; тощо. Додатково до реакції можуть додавати основу, та приклади такої основи включають неорганічні основи, основні солі, та подібне.

У випадку здійснення реакції тіокарбонілювання на кожній стадії, як правило, як агент тіокарбонілювання можуть використовувати дифосфорпентасульфід. На додаток до дифосфорпентасульфиду, можуть використовувати реагент, який має 1,3,2,4-дитіадифосфетан-2,4-дисульфідну структуру, такий як 2,4-біс(4-метоксифеніл-1,3,2,4-дитіадифосфетан-2,4-дисульфід (реагент Лавессона) або подібний.

У випадку здійснення реакції Воля — Цігlera на кожній стадії, приклади агента галогенування, який використовують, включають N-йодсукцинімід, N-бромсукцинімід (NBS), N-хлорсукцинімід (NCS), бром, сульфурилхлорид, та подібний. Нагрівання, світло або радикальний ініціатор, такі як бензоїлпероксид, азобісизобутиронітрил або подібний, можуть додавати до реакції, щоб тим самим прискорити реакцію.

У випадку здійснення реакції галогенування реакцію гідрокси групи на кожній стадії, приклади галогенуючого агента, який використовують, включають гідрогалову кислоту та галогенангідрид кислоти неорганічної кислоти, конкретно, для хлорування: гідрохлоридну кислоту, тіонілхлорид, фосфороксихлорид, або подібні, та для бромовання: 48 % гідробромідну кислоту або подібне. Крім того, можуть використовувати спосіб отримання алкілгалогеніду зі спирту шляхом дії трифенілфосфіну та тетрахлористого вуглецю або тетрабромідного вуглецю, тощо. Альтернативно, можуть використовувати спосіб синтезу алкілгалогеніду через дві стадії реакції, які включають перетворення спирту на складний ефір сульфенової кислоти, та наступну реакцію з бромідом літію, хлоридом літію або йодидом натрію.

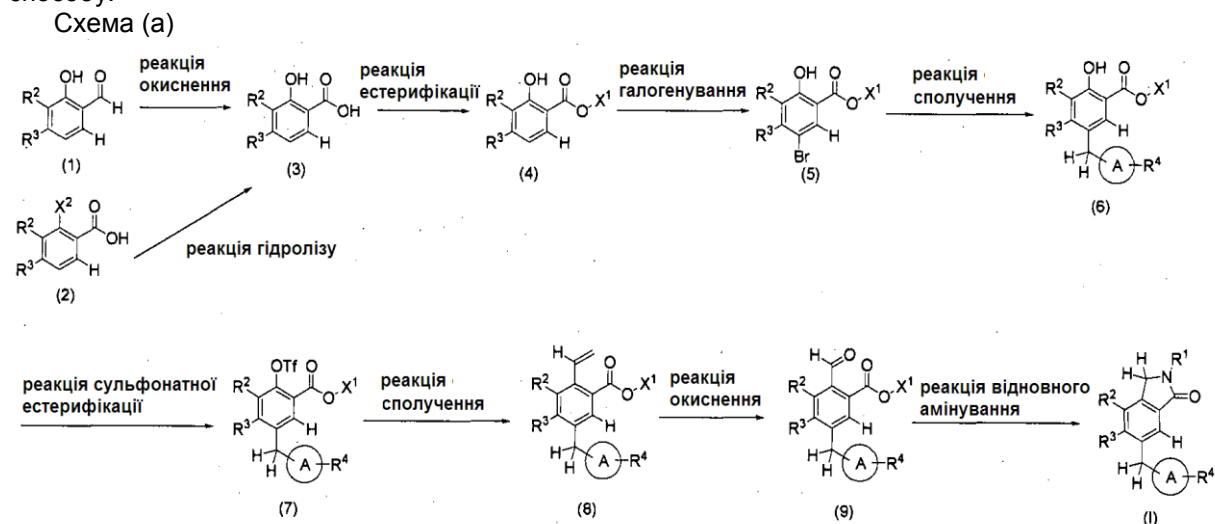
У випадку здійснення реакції Арбузова на кожній стадії, приклади реагенту, який використовують, включають алкілгалогеніди, такі як етилбромацетат та подібні; та фосфіти такі як триетилфосфіт, три(ізопропіл)фосфіт, та подібні.

У випадку здійснення реакції сульфонатної естерифікації на кожній стадії, приклади агента сульфонування, який використовують, включають метансульфонілхлорид, п-толуолсульфоновий ангідрид, метансульфоновий ангідрид, N-феніл-біс(трифторметансульфонімід) та подібні.

У випадку здійснення реакції гідролізу на кожній стадії, як реагент використовують кислоту або основу. Для реакції кислотного гідролізу трет-бутилового складного ефіру, мурашину кислоту, триетилсилан або подібне можуть додавати для того, щоб відновно ловити трет-бутилові катіонні співпродукти.

У випадку здійснення реакції дегідратації на кожній стадії, приклади дегідратуючого агента, який використовують, включають сірчану кислоту, дифосфорпентаоксид, фосфору оксихлорид, N, N'-дициклогексилкарбодіімід, оксид алюмінію, поліфосфорну кислоту, та подібні.

Сполуку (I) можуть отримувати зі сполуки (1) або сполуки (2) відповідно до наступного способу.



де  $X^1$  представляє собою  $C_{1-6}$  алкільну групу (наприклад, метил, етил),  $X^2$  представляє собою атом галогену (наприклад, атом фтору), та інші символи є такими, як визначено вище.

На схемі (а), сполуку (3) можуть отримувати піддаючи сполуку (1) реакції окиснення, використовуючи окисник, який містить марганець, такий як каліє перманганат та подібний, або піддаючи сполуку (2) реакції гідролізу.

Сполуку (4) можуть отримувати за реакцією естерифікації між сполукою (3) та спиртами в кислотних умовах із сірчаною кислотою.

Сполуку (5) можуть отримувати, піддаючи сполуку (4) реакції галогенування, використовуючи галогенуючий агент, такий як бром та подібний.

Сполуку (6) можуть отримувати, піддаючи сполуку (5) реакції сполучення в присутності металевого каталізатора. Реакція може представляти собою двостадійну реакцію через борат. Галогенід, який піддають взаємодії з боратом можуть отримувати відповідно до по суті відомого способу.

Сполуку (7) можуть отримувати, піддаючи сполуку (6) реакції сульфонатної естерифікації, використовуючи сульфонуючий агент.

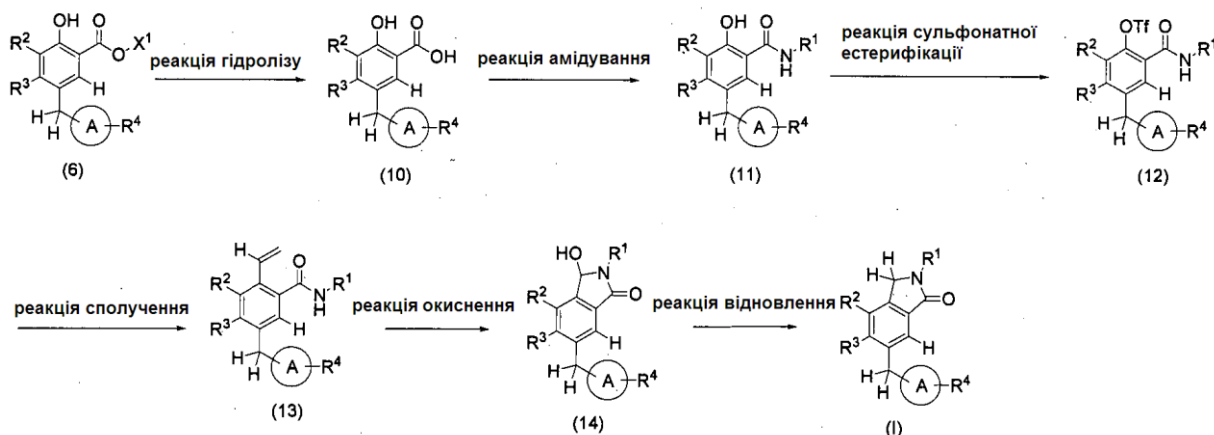
Сполуку (8) можуть отримувати, піддаючи сполуку (7) реакції сполучення в присутності сполуки паладію.

Сполуку (9) можуть отримувати, піддаючи сполуку (8) реакції окиснення.

Сполука (I) можуть отримувати, піддаючи сполуку (9) реакції відновного амінування з аміном, використовуючи відновлюючий агент.

Сполуку (I) можуть отримувати зі сполуки (6) відповідно до наступного способу.

Схема (b)



5

в якій кожен символ є таким, як визначено вище.

На схемі (b), сполуку (10) можуть отримувати, піддаючи сполуку (6) реакції гідролізу, використовуючи кислоту або основу.

Сполуку (11) можуть отримувати шляхом активування сполуки (10) використовуючи активуючий агент карбонової кислоти, та потім піддаючи отриману в результаті сполуку реакції амідування з аміном.

Сполуку (12) можуть отримувати, піддаючи сполуку (11) реакції сульфонатної естерифікації, використовуючи сульфонуєчий агент.

Сполуку (13) можуть отримувати, піддаючи сполуку (12) реакції сполучення в присутності сполуки паладію.

Сполуку (14) можуть отримувати, піддаючи сполуку (13) реакції окиснення. В реакції, отриманий в результаті альдегід циклізують. Приклади окисдантів, які використовують включають аналогічні тим окисдантам, які використовують на стадії отримання сполуки (9) зі сполуки (8) на схемі (a).

Сполуку (I) можуть отримувати, піддаючи сполуку (14) реакції відновлення.

Коли сполука (I) має оптичний ізомер, стереоізомер, ізомер положення або ротаційний ізомер, то дані ізомери також є включеними в сполуку (I), та можуть бути отримати як самостійний продукт відповідно до по суті відомих способів синтезу та розділення. Наприклад, коли сполука (I) має оптичний ізомер, оптичний ізомер, виділений з даної сполуки також є включеними в сполуку (I).

Оптичний ізомер можуть отримати відповідно до по суті відомих способів. Кожен оптичний ізомер отримують, застосовуючи оптично активну синтетичну проміжну сполуку, або піддаючи кінцевий рацемічний продукт оптичному розділенню відповідно до загальноприйнятого способу.

Наприклад, спосіб оптичного розділення може представляти собою по суті відомий спосіб, таку як спосіб фракційної перекристалізації, спосіб з використанням хіральної колонки, діастереомерний спосіб, тощо.

1) Спосіб фракційної перекристалізації

Спосіб, в якій сіль з рацематом з оптично активною сполукою (наприклад, (+)-мигдалевою кислотою, (-)-мигдалевою кислотою, (+)-винною кислотою, (-)-винною кислотою, (+)-l-фенетиламіном, (-)-1- фенетиламіном, цинхоніном, (-)-цинхонідином, бруцином, тощо) утворюються, які розділяють за способом фракційної перекристалізації, та якщо потрібно, стадію нейтралізації, отримуючи вільний оптичний ізомер.

2) Спосіб з використанням хіральної колонки

Спосіб, в якій рацемат або його пропускають через колонку для розділення оптичного ізомера (хоральна колонка), щоб дозволити розділення. У випадку рідинної хроматографії, наприклад, суміш оптичних ізомерів застосовують до хіральної колонки, такої як ENANTIO-OVM (виробництва Tosoh Corporation), CHIRAL series (виробництва Daicel Corporation) та подібного, та розроблені з водою, різними буферами (наприклад, фосфатним буфером, тощо) та органічними розчинниками (наприклад, етанолом, метанолом, ізопропанолом, ацетонітрилом, трифтороцтовою кислотою, діетиламіном, тощо), самостійно або в вигляді змішаного розчину, щоб відокремити оптичний ізомер.

3) Діастереомерний спосіб

Спосіб, в якому рацемічну суміш отримують у вигляді діастереомерної суміші в результаті хімічної реакції з оптично активним реагентом, який виконаний в одній речовині застосовуючи звичайний спосіб розділення (наприклад, спосіб фракційної перекристалізації, спосіб з використанням хіральної колонки, тощо) та подібні, та піддають хімічній обробці, такий як гідроліз, тощо, для видалення оптично активного фрагмента реагенту, в результаті чого отримують оптичний ізомер. Наприклад, коли сполука (I) містить гідрокси групи або первинну або вторинну аміногрупу в молекулі, сполуку та оптично активну органічну кислоту (наприклад, МТРА [ $\alpha$ -метокси- $\alpha$ -(трифторметил)фенілоцтова кислота], (-)-метоксіоцтова кислота, тощо) та подібну піддають реакції конденсації з отриманням діастереомерів сполуки складного ефіру або амідної сполуки, відповідно. Коли сполука (I) має карбоксильну групу, дану сполуку та оптично активний амін або реагент оптично активного спирту, піддають реакції конденсації з отриманням діастереомерів амідної сполуки або сполуки складного ефіру, відповідно. Відокремлений діастереомер перетворюється в оптичний ізомер вихідної сполуки шляхом кислотного гідролізу або лужного гідролізу.

Коли сполуку (I) отримують як вільну сполуку, сполуку можуть перетворювати в цільову сіль відповідно до по суті відомого способу або способу аналогічного до нього. Навпаки, коли її отримують у вигляді солі, сіль може бути перетворена у вільну форму або іншу цільову сіль відповідно до по суті відомого способу або способу аналогічного до нього.

Сполука (I) може представляти собою проліки, та проліки сполуки стосується сполуки, яка перетворюється в сполуку (I) за реакцією внаслідок дії ферменту, шлункової кислоти, тощо в фізіологічних умовах *in vivo*, тобто, сполуку, яка перетворюється в сполуку (I) за рахунок дії ферментного окиснення, відновлення, гідролізу, тощо в залежності від ферменту; сполуку, яка перетворюється в сполуку (I) за рахунок гідролізу, тощо внаслідок дії шлункової кислоти, тощо.

Приклади проліків сполуки (I) включає сполуку, отриману шляхом обробки аміно групи в сполуці (I) ацилюванням, алкілуванням або фосфорилуванням (наприклад, сполуку, отриману шляхом обробки аміно групи, в якій аміно група сполуки (I) є ейкозаноїльованою, аланільованою, пентиламінокарбонільованою, (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл)метоксикарбонільованою, тетрагідрофуранільованою, піролідилметильованою, півалоїлоксиметильованою або трет-бутильованою, тощо);

сполуку, отриману шляхом обробки гідрокси групи в сполуці (I) ацилюванням, алкілуванням, фосфорилуванням або боруванням (наприклад, сполуку, отриману шляхом обробки гідрокси групи, в якій гідрокси група сполуки (I) є ацетильованою, пальмітоїльованою, пропаноїльованою, півалоїльованою, сукцинільованою, фумарильованою, аланільованою або диметиламінометилкарбонільованою);

сполуку, отриману шляхом обробки карбокси групи в сполуці (I) естерифікацією або амідуванням (наприклад, сполуку, отриману шляхом обробки карбокси групи, в якій карбокси група сполуки (I) є естерифікованою етилом, естерифікованою фенілом, естерифікованою карбоксиметиллом, естерифікованою диметиламінометиллом, естерифікованою півалоїлоксиметиллом, естерифікованою етоксикарбонілоксетиллом, естерифікованою фталідиллом, естерифікованою (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл)метиллом, естерифікованою циклогексиксикарбонілетиллом або метиламідованою); та подібну. Будь-яка з даних сполук можуть бути отримані зі сполуки (I) за самим по собі відомим способом.

Проліки сполуки (I) також можуть представляти собою сполуку, яка перетворюється в сполуку (I) в фізіологічних умовах, таких як ті, які описані в "IYAKUHIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals)", Vol. 7, Design of Molecules, p. 163-198 (HIROKAWA SHOTEN).

Сполука (I) може бути кристалічною, та самостійна кристалічна форма, та суміш кристалічних форм обидві є включеними в сполуку (I) за представленим винаходом. Кристали можуть отримувати шляхом кристалізації сполуки (I) відповідно до способів кристалізації, по суті відомих.

Сполука (I) є корисною для ссавців (наприклад, миші, щуру, хом'яку, кролику, коту, собаці, корові, вівці, мавпі, людині, тощо) як агент для профілактики або лікування захворювань, таких як,

(1) психічні захворювання [наприклад, депресія, велика депресія, біполярна депресія, дистимічний розлад, емоційний розлад (сезонне афективний розлад, тощо), рекурентна депресія, післяпологова депресія, стресовий розлад, депресійний симптом, манія, тривожність, генералізований тривожний розлад, синдром тривожності, розлад настрою, панічний розлад, фобії, соціальна фобія, соціальний тривожний розлад, obsесивний розлад, синдром посттравматичного стресу, посттравматичний стресовий розлад, синдром Туретта, аутизм, розлад аутистичного спектру, синдром ламкої Х-хромосоми, розлад адаптації, біполярний розлад, невроз, шизофренія (наприклад, позитивний симптом, негативний симптом, когнітивні



розлади), когнітивний розлад, пов'язаний із шизофренією, синдром хронічної втоми, невроз страху, компульсивний невроз, епілепсію, тривожний симптом, тривожний психічний стан, емоційна ненормальність, циклотимія, нервовий еретизм, втрата свідомості, наркоманія, низький рівень статевого потягу, синдром дефіциту уваги з гіперактивністю (ADHD), психотична велика депресія, велика депресія, яка не піддається лікуванню, резистентна до лікування депресії],

(2) нейродегенеративні захворювання [наприклад, хвороба Альцгеймера, хвороба Альцгеймера типу старечого слабоумства, хвороба Паркінсона, деменція при хворобі Паркінсона, хвороба Хантінгтона, мульти-деменція, лобно-скронева деменція, лобно-скронева деменція з паркінсонізмом, прогресуючий супрануклеарний параліч, синдром Піка, синдром Німана-Піка, кортикобазальна дегенерація, синдром Дауна, судинна деменція, постенцефалітичний паркінсонізм, деменція з тільцями Леві, деменція з ВІЛ, бічний аміотрофічний склероз (ALS), хвороба рухового нейрона (MND), хвороба Крейтцфельда-Якоба або хвороба пріонів, церебральний параліч, розсіяний склероз],

(3) пов'язані з віком та пізнанням розлади пам'яті [наприклад, вікові розлади пам'яті, старече слабоумство],

(4) порушення сну [наприклад, внутрішні розлади сну (наприклад, психофізіологічне безсоння, тощо), зовнішній розлад сну, розлади циркадного ритму (наприклад, синдром зміни часового поясу (зміни часових поясів), розлад сну при позмінній роботі, нерегулярний сон-неспання візерунок, фазовий синдром затримки сну, підвищення фази синдрому сну, не 24-годинні сон-неспання розлади, тощо), парасомнія, розлади сну, пов'язані з внутрішнім медичним або психічним розладом (наприклад, хронічна обструктивна хвороба легень, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, цереброваскулярне слабоумство, шизофренія, депресія, невроз страху), стрес безсоння, безсоння, неврози безсоння, синдром апное сну],

(5) пригнічення дихання, викликане анестетиками, травматичне захворювання, або нейродегенеративними захворюваннями, тощо,

(6) черепно-мозкова травма, крововилив в мозок, невротична анорексія, розлад харчової поведінки, нервова анорексія, булімія, інші розлади харчової поведінки, алкогольна залежність, зловживання алкоголем, алкогольна амнезія, алкогольна параноя, алкогольна переважність, алкогольна абстиненція, алкогольне божевілля, алкогольна інтоксикація, алкогольні ревності, алкогольна манія, психічний розлад алкогольної залежності, алкогольне божевілля, залежність від лікарських засобів, наркотичне сп'яніння, фармакофілія, фармакофобія, фармакоманія, синдром відміни наркотиків, мігрень, головний біль стресу, кататонічний головний біль, діабетична нейропатія, ожиріння, діабет, м'язовий спазм, хвороба Мен'єра, вегетативна атаксія, алопеція, глаукома, втрата слуху, гіпертонія, захворювання серця, тахікардія, застійна серцева недостатність, гіпервентиляція, бронхіальна астма, апное, синдром раптової смерті зовні здорової дитини, запальні захворювання, алергічні захворювання, імпотенція, клімактеричний розлад, безпліддя, рак, синдром імунodefіциту, викликана ВІЛ інфекцією, синдром імунodefіциту, викликаний стрес, цереброспинальний менінгіт, акромегалія, нетримання сечі, метаболічний синдром, остеопороз, виразкова хвороба, синдром подразненого кишечника, запальне захворювання кишечника, неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона, стресовий розлад шлунково-кишкового тракту, стресова блювота, стресова виразка, діарея, запори, післяопераційний ілеус, стресовий розлад шлунково-кишкового тракту, тощо.

(7) біль.

Позитивний алостеричний модулятор щодо холінергічного мускаринового рецептора M1 особливо переважно є корисною для профілактики або лікування хвороби Альцгеймера, шизофренії, болю, розладу сну, деменції при хворобі Паркінсона, деменції з тільцями Леві та подібного.

Оскільки сполука (I) демонструє високу позитивну алостеричну модуляторну активність щодо холінергічного мускаринового рецептора M1, то, як очікується, вона забезпечить виключний профілактичний або терапевтичний ефект для зазначених вище захворювань.

Сполука (I) демонструє виключну розчинність у воді, другий розділ дослідження на вивільнення Японської фармакопеї, або другий розділ дослідження на розпадання Японської фармакопеї, демонструє *in vivo* виключні кінетики (наприклад, напів-виведення лікарського засобу з плазми, внутрішньочеребральна міграція, метаболічна стабільність, СYP інгібування), демонструє низьку токсичність (наприклад, більш виключну як лікарський засіб з точки зору гострої токсичності, хронічної токсичності, генетичної токсичності, репродуктивної токсичності, кардіотропної токсичності, канцерогенності, фототоксичності, та подібної), та також має виключні властивості як фармацевтичний продукт, такі як незначні побічні ефекти. Таким

чином, сполука (I) може безпечно вводиться перорально або парентерально ссавцю (наприклад, миші, щуру, хом'яку, кролику, коту, собаці, корові, віці, мавпі, людині, тощо). Приклади "парентерального введення" включає внутрішньовенне, внутрішньом'язове, підшкірне, внутрішньоорганове, інтраназальне, інтрадермальне, інстиляційне, внутрішньомозкове, ректальне, вагінальне, внутрішньочеревне та внутрішньопухлинне введення, введення в безпосередній близькості від пухлини, тощо та безпосереднє введення в уражене місце.

Препарат, який містить сполуку (I) може представляти собою будь-який твердий препарат, такий як порошок, гранула, таблетка, капсула, плівка, що розпадається в ротовій порожнині та подібний, або рідкий засіб, такий як сироп, емульсія, ін'єкція та подібний.

Лікарський засіб за представленим винаходом можуть отримувати за традиційним способом, таким як змішування, замішування, грануляція, таблетування, покриття, стерилізаційна обробка, емульгування та подібне відповідно до форми препарату. Стосовно виробництва препарату, наприклад, можна посилатись на кожен пункт загальних правил Японської фармакопеї. На додаток, лікарський засіб за представленим винаходом може представляти собою препарат з уповільненим вивільненням, який містить активний інгредієнт та полімерну сполуку, яка біорозкладається. Препарат з уповільненим вивільненням можуть отримувати відповідно до способу, описаного в JP-A-H9-263545.

Вміст сполуки за представленим винаходом в лікарському засобі за представленим винаходом змінюється в залежності від лікарської форми препарату, але, як правило, становить приблизно від 0,01 до 100 % за масою, переважно від 0,1 до 50 % за масою, більш переважно від 0,5 до 20 % за масою, як кількість сполуки (I) по відношенню до всього препарату.

Коли сполуку (I) використовують, як зазначені вище фармацевтичні продукти, її можуть використовувати самостійно або в суміші з відповідним, фармакологічно прийнятним носієм, наприклад, ексципієнтами (наприклад, крохмалем, лактозою, сахарозою, кальцію карбонатом, кальцію фосфатом, тощо), зв'язуючими речовинами (наприклад, крохмалем, аравійською камеддю, карбоксиметилцелюлозою, гідроксипропілцелюлозою, кристалічною целюлозою, альгіновою кислотою, желатином, полівінілпіролідом, тощо), змащувальними речовинами (наприклад, стеариноювою кислотою, магнію стеаратом, кальцію стеаратом, тальком, тощо), розпушувачами (наприклад, кальцію карбоксиметилцелюлозою, тальком, тощо), розріджувачами (наприклад, водою для ін'єкції, фізіологічним сольовим розчином, тощо) та якщо потрібно, з добавками (наприклад, стабілізатором, консервантом, барвником, ароматизуючою речовиною, солюбілізуючим агентом, емульгатором, буфером, ізотонічним агентом, тощо) та подібним, за загальноприйнятим способом, за яким формують дозовану форму твердого агента, таку як порошок, дрібна гранула, гранула, таблетка, капсула та подібна або рідку форму, таку як ін'єкція та подібна, та безпечно вводять перорально або парентерально. Коли сполука (I) формулюється як препарат для місцевого введення, її також можуть безпосередньо вводити на уражену частину суглобового захворювання. В даному випадку, ін'єкція є переважною. Сполуку також можуть вводити як парентеральний агент для місцевого введення (наприклад, внутрішньом'язова ін'єкція, підшкірна ін'єкція, ін'єкція в орган, ін'єкції в безпосередній близькості від суглоба, тощо, твердий препарат, такий як імплант, гранула, порошок тощо, рідкий препарат, такий як суспензія та подібна, мазь, тощо), тощо.

Для отримання препарату в ін'єкційній формі, наприклад, сполуку (I) формулюють у вигляді водної суспензії з диспергуючим агентом (наприклад, поверхнево-активною речовиною, такою як Tween 80, HCO-60 тощо, полісахаридами, такими як карбоксиметилцелюлоза, альгінат натрію, гіалуронова кислота тощо, полісорбат, тощо), консервантом (наприклад, метилпарабеном, пропілпарабеном, тощо), ізотонічним агентом (наприклад, хлоридом натрію, манітолом, сорбітом, глюкозою, тощо), буфер (наприклад, карбонат кальцію, тощо), регулятором pH (наприклад, , фосфатом натрію, фосфатом калію, тощо) тощо, отримуючи практичний препарат для ін'єкції. Крім того, олійна суспензія може бути отримана шляхом диспергування сполуки разом з рослинною олією, такою як кунжутна олія, кукурудзяна олія тощо, або їх суміші з фосфоліпідами, такими як лецитин і т.п., або тригліцеридами з середньою довжиною ланцюга (наприклад, мігліолом 812, тощо), отримуючи ін'єкції, які фактично використовуються.

Доза сполуки (I) варіює в залежності від суб'єкта, якому вводять, способу введення та симптомів, та не є особливо обмеженою. Наприклад, для перорального введення дорослим пацієнтам (маса тіла дорослого від 40 до 80 кг, наприклад, 60 кг) з хворобою Альцгеймера, доза становить, наприклад, від 0,001 до 1000 мг/кг маси тіла/день, переважно від 0,01 до 100 мг/кг маси тіла/день, більш переважно від 0,1 до 10 мг/кг маси тіла/день, як сполуки (I). Дану кількість можуть вводити в від одного до трьох прийомів на день.

Лікарський засіб, який містить сполуку за представленим винаходом можуть безпечно вводити самостійно або шляхом змішування з фармацевтично прийнятим носієм відповідно до по суті відомого способу (наприклад, спосіб, описаний в Фармакопеї Японії і т.д.), як способу отримання фармацевтичного препарату, та в формі, наприклад, таблетки (в тому числі  
5 таблетки з цукровим покриттям, таблетки з плівковим покриттям, сублінгвальної таблетки, таблетки, яка розпадається в ротовій порожнині, буккальній тощо), пігулки, порошку, гранули, капсули (включаючи м'яку капсулу, мікрокапсулу), пастилки, сиропу, рідину, емульсії, суспензії, препарату з контрольованим вивільненням (наприклад, препарат з негайним вивільненням, препарат з уповільненим вивільненням, мікрокапсули з пролонгованим вивільненням),  
10 аерозолі, плівки (наприклад, плівки, яка розпадається в ротовій порожнині, плівки, адгезивної до слизової оболонки порожнини рота), ін'єкції (наприклад, підшкірної ін'єкції, внутрішньовенної ін'єкції, внутрішньом'язової ін'єкції, внутрішньочеревної ін'єкції), крапельних вливань, трансдермальних препаратів абсорбційного типу, мазі, лосьйону, адгезивного препарату, супозиторії (наприклад, ректальної супозиторії, вагінальної супозиторії), гранул, назального  
15 препарату, легеневого препарату (інгаляційного), очних крапель тощо, перорального або парентерального введення (наприклад, внутрішньовенного, внутрішньом'язового, підшкірного, внутрішньоорганного, інтраназального, інтрадермального, інстиляційного, внутрішньомозкового, ректального, вагінального, внутрішньочеревного введення, та введення в уражену ділянку).

Як зазначалося вище, можуть використовувати "фармацевтично прийнятний носій", різні органічні або неорганічні носії, які традиційно використовують як матеріали для виробництва (вихідні матеріали). Наприклад, ексципієнт, змазуюча речовина, зв'язуюча речовина, розпушувач та подібні використовують для твердих препаратів, та розчинник, солюбілізує агент, ізотонічний агент, буфер, пом'якшувач агент та подібні використовують для рідких препаратів. Коли необхідно, можуть використовувати добавки для препаратів, такі як  
25 консервант, антиоксидант, барвник, підсолоджуючий агент та подібні.

Приклади ексципієнтів включають лактозу, сахарозу, D-маніт, крохмаль, кукурудзяний крохмаль, кристалічну целюлозу, легку безводну кремнієву кислоту та подібні.

Приклади змашувальної речовини включають магнію стеарат, кальцію стеарат, тальк, колоїдний діоксид кремнію та подібні.

Приклади зв'язуючого агента включають кристалічну целюлозу, білий цукор, D-маніт, декстрин, гідроксипропілцелюлози, гідроксипропілметилцелюлозу, полівінілпіролідон, крохмаль, сахарозу, желатин, метилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу та подібні.

Приклади розпушувачів включають крохмаль, карбоксиметилцелюлозу, кальцію карбоксиметилцелюлозу, натрію карбоксиметилкрохмаль, L-гідроксипропілцелюлозу та подібні.

Приклади розчинників включають воду для ін'єкцій, спирт, поліетиленгліколь, макрогол, кунжутну олію, кукурудзяну олію, оливкову олію, та подібної.

Приклади солюбілізуючих агентів включають поліетиленгліколь, пропіленгліколь, D-маніт, бензилбензоат, етанол, триамінометан, холестерин, триетаноламін, карбонат натрію, цитрат натрію, та подібні.

Приклади суспендує агентів включають поверхнево-активні речовини, такі як стеарилтриетаноламін, натрію лаурилсульфат, лауриламінпропіонову кислоту, лецитин, бензалконію хлорид, бензетонію хлорид, гліцерину моностеарат та подібні; гідрофільні полімери, такі як полівініловий спирт, полівінілпіролідин, карбоксиметилцелюлози натрію, метилцелюлозу, гідроксиметилцелюлозу, гідроксietилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу та  
45 подібні; тощо.

Приклади ізотонічних агентів включають глюкозу, D-сорбіт, хлорид натрію, гліцерин, D-маніт, та подібні.

Приклади буферного агента включають буферні розчини, такі як фосфатні, ацетатні, карбонатні, цитратні буфери та подібні.

Приклади пом'якшувача агента включають бензиловий спирт та подібні.

Приклади консервантів включають складні ефіри п-гідроксибензойної кислоти, хлорбутанол, бензиловий спирт, фенетиловий спирт, дегідрооцтову кислоту, сорбінову кислоту та подібні.

Приклади антиоксидантів включають сульфіти, аскорбінову кислоту,  $\alpha$ -токоферол та подібні.

При цьому фармацевтична композиція варіює відповідно до форми дозування, способу введення, носія, тощо, її можуть отримувати відповідно до загальноприйнятого способу шляхом додавання сполуки за представленим винаходом в пропорції, як правило, 0,01-100 % (мас./мас.), переважно 0.1-95 % (мас./мас.), від загальної кількості препарату.

Сполуку за представленим винаходом можуть використовувати в комбінації з іншими активними інгредієнтами (надалі в даному документі скорочено як супутній лікарський засіб).

Приклади супутнього лікарського засобу включає наступні. бензодіазепін (хлордіазепоксид, діазепам, клоразепат калію, лоразепам, клоназепам, алпразолам і т.д.), L-типу інгібітор кальцієвих каналів (прегабалін і т.д.), трициклічний або тетрациклічний антидепресант (іміпраміну гідрохлорид, амітриптиліну гідрохлорид, дезипраміну гідрохлорид, кломіпраміну гідрохлорид і т.д.), селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну (флувоксаміну малеат, флуоксетину гідрохлорид, циталопраму гідробромід, сертраліну гідрохлорид, пароксетину гідрохлорид, есциталопраму оксалат і т.д.), інгібітор зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну (венлафаксину гідрохлорид, дулоксетину гідрохлорид, десвенлафаксину гідрохлорид і т.д.), інгібітор зворотного захоплення норадреналіну (ребоксетину мезілат і т.д.), міртазапін, тразодону гідрохлорид, нефазодону гідрохлорид, бупропиону гідрохлорид, сетипітіну малеат, агоніст 5-HT<sub>1A</sub> (буспірону гідрохлорид, тандоспірону цитрат, осемозотану гідрохлорид і т.д.), антагоніст 5-HT<sub>3</sub> (ціамемазин і т.д.), кардіо-неселективний β-блокатор (пропранололу гідрохлорид, окспренололу гідрохлорид і т.д.), антагоніст гістаміну H<sub>1</sub> (гидроксизина гідрохлорид і т.д.), терапевтичний лікарський засіб при шизофренії (кlorпомазин, галоперидол, сульпірид, клозапін, тріфтороперазіну гідрохлорид, флуфеназину гідрохлорид, оланзапін, кветіапіну фумарату, рисперидон, арипіпразол і т.д.), антагоніст CRF, інший заспокійливий лікарський засіб (мепробамат і т.д.), тахікініновий антагоніст (MK-869, саредутант і т.д.), лікарський засіб, які діють на метаботропні глутаматні рецептори, антагоніст CCK, антагоніст β3 адреналіну (амібегрону гідрохлорид і т.д.), інгібітор GAT-1 (гідрохлориду тіагабін і т.д.), інгібітор кальцієвих каналів N-типу, інгібітор карбоангідрази II, агоніст NMDA-гліцин-сайта, антагоніст NMDA (мемантін і т.д.), периферичний агоніст бензодіазепінових рецепторів, антагоніст вазопресину, антагоніст вазопресину V1B, антагоніст вазопресину V1a, інгібітор фосфодіестерази, антагоніст опіоїдних рецепторів, агоніст опіоїдних рецепторів, уридин, агоніст рецептора нікотинової кислоти, гормони щитовидної залози (T3, T4), TSH, TRH, інгібітор MAO (фенелзин, транілципроміну сульфат, моклобемід і т.д.), антагоніст 5-HT<sub>2A</sub>, зворотний агоніст 5-HT<sub>2A</sub>, інгібітор COMT (ентакапон і т.д.), терапевтичний лікарський засіб для біполярного розладу (карбонат літію, натрію вальпроат, ламотриджин, рілузол, фелбамат і т.д.), антагоніст канабіноїдних рецепторів CB1 (римонабант і т.д.), інгібітор FAAH, інгібітор натрієвих каналів, анти-ADHD препарат (метилфенидату гідрохлорид, метамфетаміну гідрохлорид і т.д.), терапевтичний лікарський засіб для лікування алкогольної залежності, терапевтичний препарат для лікування аутизму, терапевтичний препарат для лікування синдрому хронічної втоми, терапевтичний лікарський засіб для спазму, терапевтичний лікарський засіб для лікування синдрому фіброміалгії, терапевтичний лікарський засіб для лікування головного болю, терапевтичний лікарський засіб для лікування безсоння (етизолам, зопіклон, триазолам, золпідем, рамелтеон, індіплон і т.д.), терапевтичний лікарський засіб для відмови від куріння, терапевтичний лікарський засіб для лікування міастенії, терапевтичний лікарський засіб для лікування інфаркту головного мозку, терапевтичний лікарський засіб для лікування манії, терапевтичний лікарський засіб для лікування гіперсомнії, терапевтичний лікарський засіб для лікування болю, терапевтичний лікарський засіб для лікування дистимії, терапевтичний лікарський засіб для лікування вегетативної атаксії, терапевтичний лікарський засіб для лікування чоловічої та жіночої сексуальної дисфункції, терапевтичний лікарський засіб для лікування мігрені, терапевтичний лікарський засіб для лікування патологічного картяра, терапевтичний лікарський засіб для лікування синдрому неспокійних ніг, терапевтичний лікарський засіб для лікування залежності від психоактивних речовин, терапевтичний лікарський засіб для лікування станів пов'язаних з алкоголем, терапевтичний лікарський засіб для лікування синдрому подразненої товстої кишки, терапевтичний лікарський засіб для лікування хвороби Альцгеймера (донепезил, галантамін, мемантін, ривастигмін і т.д.), терапевтичний лікарський засіб для лікування хвороби Паркінсона (леводопа, карбідопа, бенсеразид, селегілін, разагілін, зонісамід, ентакапон, амантадин, таліпексол, праміпексол, ропінірол, ротіготин, апоморфін, каберголін, перголід, бромкриптин, істрадефілін, тригексифенідил, біпериден, пірогептин, профенамін, прометазин, дроксидопа, комбінація з даних лікарських засобів, терапевтичний лікарський засіб для лікування деменції при хворобі Паркінсона (ривастигмін), терапевтичний лікарський засіб для лікування деменції з тільцями Леві (донепезил), терапевтичний лікарський засіб для лікування ALS (рілузол, нейротрофічний фактор і т.д.), терапевтичний лікарський засіб для лікування ліпідної аномалії, такої як зниження рівня холестерину (препарат серії статинів (правастатин натрію, аторвастатин, симвастатин, розувастатин і т.д.), фібрати (клофібрат і т.д.), інгібітор сквалену синтетази), терапевтичний лікарський засіб для лікування аномальної поведінки або пригнічення дромоманії внаслідок деменції (седативні засоби, заспокійливий лікарський засіб і т.д.), інгібітор апоптозу, лікарський засіб проти тучності, терапевтичний лікарський засіб для лікування діабету, терапевтичний

лікарський засіб для лікування гіпертензії, терапевтичний лікарський засіб для лікування гіпотензії, терапевтичний лікарський засіб для лікування ревматизму (DMARD), протираковий засіб, терапевтичний лікарський засіб для лікування паратиреоїдного розладу (PTH), антагоніст рецептора кальцію, статевий гормон або його похідна (прогестерон, естрадіол, естрадіолу бензоат і т.д.), диференціювання нейронів промотора, промотор нервової регенерації, нестероїдний протизапальний лікарський засіб (мелоксикам, теноксикам, індометацин, ібупрофен, целекоксиб, рофекоксиб, аспірин, і т.д.), стероїди (дексаметазон, кортизону ацетат і т.д.), антицитокіновий лікарський засіб (інгібітор TNF, інгібітор MAP-кінази і т.д.), лікарський засіб антитіла, нуклеїнова кислота або похідна нуклеїнової кислоти, аптамерний лікарський засіб, тощо.

При поєднанні сполуки за представленим винаходом та супутнього лікарського засобу, мають місце наступні позитивні ефекти, такі як

(1) доза може бути зменшена в порівнянні з окремим введенням сполуки за представленим винаходом або супутнім лікарським засобом,

(2) лікарський засіб, який необхідно поєднувати зі сполукою за представленим винаходом, може бути вибраний відповідно до стану пацієнтів (м'який випадок, важкий випадок і т.п.),

(3) період лікування може бути встановлено більшим, вибираючи супутній лікарський засіб, який має різну дію та механізм в порівнянні зі сполукою за представленим винаходом,

(4) стійкий лікувальний ефект може бути розроблений шляхом вибору супутнього лікарського засобу, який має різну дію та механізм в порівнянні зі сполукою за представленим винаходом,

(5) синергійний ефект може бути забезпечений за допомогою комбінованого застосування сполуки за представленим винаходом та супутнього лікарського засобу тощо, може бути досягнуто.

Надалі вданому документі сполука за представленим винаходом та супутній лікарський засіб, який використовується в комбінації, згадуються як "комбінація агента за представленим винаходом".

При використанні комбінації агента за представленим винаходом, час введення сполуки за представленим винаходом та супутнього лікарського засобу не обмежена, та сполука за представленим винаходом або його фармацевтична композиція та супутній лікарський засіб або його фармацевтична композиція може призначатись суб'єкту для введення одночасно, або їх можна вводити в різний час. Доза супутнього лікарського засобу може бути визначеною в залежності від дози, використовуваної клінічно, та може бути відповідним чином вибраною в залежності від суб'єкта введення, шляхів введення, захворювання, комбінації тощо.

Режим введення комбінації агента за представленим винаходом, не має особливих обмежень, та достатнім є те, що сполука за представленим винаходом та супутній лікарський засіб поєднують при введенні. Приклади такого режиму введення включають наступні способи:

(1) введення одного препарату, отриманого шляхом одночасної обробки сполуки за представленим винаходом та супутній лікарський засіб, (2) одночасне введення двох видів препаратів сполуки за представленим винаходом та супутнього лікарського засобу, які були окремо вироблені, одним і тим же способом введення, (3) введення двох видів препаратів сполуки за представленим винаходом та супутнього лікарського засобу, які були окремо вироблені, за тим же шляхом введення в шаховому порядку, (4) одночасне введення два види препаратів сполуки за представленим винаходом та супутнього лікарського засобу, які були окремо проведені, різними шляхами введення, (5) введення двох видів препаратів сполуки за представленим винаходом та супутнього лікарського засобу, які мають бути окремо отримані, різними шляхами введення в шаховому порядку (наприклад, введення в порядку сполуки за представленим винаходом та супутнього лікарського засобу, або в зворотному порядку) тощо.

Комбінація лікарського засобу за представленим винаходом демонструє низьку токсичність. Наприклад, сполука за представленим винаходом або(та) зазначений вище супутній лікарський засіб можуть бути об'єднані з фармакологічно прийнятним носієм відповідно до відомого способу отримання фармацевтичної композиції, такої як таблетки (в тому числі таблетки з цукровим покриттям та таблетки з плівковим покриттям), порошки, гранули, капсули (включаючи м'яку капсулу), рідини, ін'єкції, супозиторії, агенти з уповільненим вивільненням, тощо. Дані композиції можуть безпечно вводити перорально або не перорально (наприклад, місцеве, ректальне, внутрішньовенне введення тощо). Ін'єкції можуть вводити шляхом внутрішньовенного, внутрішньом'язового, підшкірного введення, або введення в орган, або безпосередньо в місце ураження.

Приклади фармакологічно прийнятних носіїв, використовуваних для виробництва комбінації агента за представленим винаходом, можуть згадувати органічні або неорганічні речовини-носії,

які традиційно використовують як матеріали препарата. Для твердих препаратів можуть використовувати, наприклад, ексципієнт, змащувальну речовину, зв'язуючу речовину та розпушувач. Для рідких препаратів можуть використовувати, наприклад, розчинник, солюбілізуєчий агент, суспендуєчий агент, ізотонічний агент, буферний агент, пом'якшуючий агент та подібні. Коли необхідно, можуть використовувати відповідні добавки для препаратів, такі як консервант, антиоксидант, барвник, підсолоджуючий агент, адсорбент, зволожуючий агент та подібні.

Приклади ексципієнтів включають лактозу, сахарозу, D-маніт, крохмаль, кукурудзяний крохмаль, кристалічну целюлозу, легку безводну кремнієву кислоту та подібні.

Приклади змащувальної речовини включають магнію стеарат, кальцію стеарат, тальк, колоїдний діоксид кремнію та подібні.

Приклади зв'язуючого агента включають кристалічну целюлозу, білий цукор, D-маніт, декстрин, гідроксипропілцелюлози, гідроксипропілметилцелюлозу, полівінілпіролідон, крохмаль, сахарозу, желатин, метилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу натрію та подібні.

Приклади розпушувачів включають крохмаль, карбоксиметилцелюлозу, кальцію карбоксиметилцелюлозу, натрію карбоксиметилкрохмаль, L-гідроксипропілцелюлозу та подібні.

Приклади розчинників включають воду для ін'єкцій, спирт, поліетиленгліколь, макрогол, кунжутну олію, кукурудзяну олію, оливкову олію, та подібної.

Приклади солюбілізуєчих агентів включають поліетиленгліколь, пропіленгліколь, D-маніт, бензилбензоат, етанол, триамінометан, холестерин, триетаноламін, карбонат натрію, цитрат натрію, та подібні.

Приклади суспендуєчих агентів включають поверхнево-активні речовини, такі як стеарилтриетаноламін, натрію лаурилсульфат, лауриламінпропіонову кислоту, лецитин, бензалконію хлорид, бензетонію хлорид, гліцерину моностеарат та подібні; гідрофільні полімери, такі як полівініловий спирт, полівінілпіролідин, карбоксиметилцелюлози натрію, метилцелюлозу, гідроксиметилцелюлозу, гідроксietилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу та подібні; тощо.

Приклади ізотонічних агентів включають глюкозу, D-сорбіт, хлорид натрію, гліцерин, D-маніт, та подібні.

Приклади буферного агента включають буферні розчини, такі як фосфатні, ацетатні, карбонатні, цитратні буфери та подібні.

Приклади пом'якшуючого агента включають бензиловий спирт та подібні.

Приклади консервантів включають складні ефіри п-гідроксибензойної кислоти, хлорбутанол, бензиловий спирт, фенетилловий спирт, дегідрооцтову кислоту, сорбінову кислоту та подібні.

Приклади антиоксидантів включають сульфіти, аскорбінову кислоту,  $\alpha$ -токоферол та подібні.

Співвідношення при змішуванні сполуки за представленим винаходом до супутнього лікарського засобу в комбінації агента за представленим винаходом може, відповідним чином, вибиратись в залежності від суб'єкта, якому вводять, способу введення, захворювання та подібного.

Наприклад, вміст сполуки за представленим винаходом в комбінації агента за представленим винаходом, відрізняється в залежності від форми препарату, та зазвичай становить від приблизно 0,01 до приблизно 100 мас. %, переважно від приблизно 0,1 до приблизно 50 мас. %, ще більш переважно від приблизно 0,5 до приблизно 20 мас. %, в розрахунку на препарат.

Вміст супутнього лікарського засобу в комбінації з агентом за представленим винаходом, відрізняється в залежності від форми препарату, та зазвичай становить від приблизно 0,01 до приблизно 100 мас. %, переважно від приблизно 0,1 до приблизно 50 мас. %, ще більш переважно від приблизно 0,5 до близько 20 мас. %, в розрахунку на препарат.

Вміст добавок, таких як носій тощо, в комбінованому засобі за представленим винаходом змінюється в залежності від форми препарату, та зазвичай становить від приблизно 1 до приблизно 99,99 мас. %, переважно від приблизно 10 до приблизно 90 мас. %, в розрахунку на препарат.

Коли сполука за представленим винаходом та супутній лікарський засіб є окремо сформульованими в препарати, їх вміст є аналогічним, описаним вище.

Приклади

Представлений винахід детально пояснюється шляхом посилання на наступні приклади, експериментальні приклади та приклади препаратів, які не слід вважати обмежувачими, та винахід може бути зміненим в межах обсягу представленого винаходу.

В наступних прикладах термін "кімнатна температура" в наступних прикладах вказує діапазон, який, зазвичай, становить від приблизно 10 °C до приблизно 35 °C. Співвідношення,

яке використовують для змішаного розчинника вказує об'ємне співвідношення, якщо не вказано інше. % означає масовий %, якщо не вказано інше.

Термін "NH" в силікагелевій колонковій хроматографії вказує на те, що використовували амінопропілсилан-зв'язаний силікагель, термін "C18" в ВЕРХ (високоєфективній рідинній хроматографії) вказує на те, що використовували октадецил-зв'язаний силікагель. Співвідношення розчинників, яке використовують для елюювання показує об'ємне співвідношення, якщо не вказано інше.

Термін "оксид осмію (фіксований каталізатор I)" в прикладах означає оксид осмію (VIII) (приблизно 7 % вмісту), зв'язаний з високо резистентним до розчинника полімером, який є комерційно доступним від компанії Wako Pure Chemical Industries, Ltd., якщо не зазначено інше. Крім того, "гідрид натрію" означає 60 % олійну дисперсію (мінеральну суміш).

Наступні скорочення, описані нижче, використовуються в наступних прикладах.

ТГФ: тетрагідрофуран

ДМФ: N, N-диметилформамід

ДМСО: диметилсульфоксид

NBS: N-бромсукцинімід

AIBN: 2,2'-азобіс(ізобутиронітрил)

ДМЕ: 1,2-диметоксіетан

[M+H]<sup>+</sup>: пік молекулярного іону

M: молярна концентрація

N: нормальна концентрація

ВЕРХ: високоєфективна рідинна хроматографія

tRn (n=1-4): час утримання в високоєфективній рідинній хроматографії (кількість означає порядок елюювання).

<sup>1</sup>H ЯМР (спектр ядерного магнітного резонансу) вимірювали, використовуючи ЯМР-спектрометр з Фур'є перетворенням. ACD/SpecManager (торгова назва) або подібне використовували в аналізі. Нічого не було зроблено щодо дуже широких піків протонів протонів гідроксильної групи, аміно групи, та подібних.

МС (мас-спектр) вимірювали з використанням РХ/МС (рідинна хроматографія – мас-спектрометрія). ESI (електроспрей іонізація), або APCI (хімічна іонізація при атмосферному тиску) використовували як спосіб іонізації. Дані були представлені як фактичне значення вимірювання (знайдено). Загалом, спостерігаються молекулярні іонні піки. У випадку сполук, які мають трет-бутоксикарбонільну групу (-C(=O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), може спостерігатись іонний пік фрагмента, який походить від відщеплення трет-бутоксикарбонільної групи або трет-бутильної групи. У випадку сполук, які мають гідроксильну групу (-OH), може спостерігатись іонний пік фрагмента, який походить від відщеплення H<sub>2</sub>O. У випадку солі, як правило, може спостерігатись молекулярний іонний пік або іонний пік фрагмента вільної форми.

Приклад 1

рац-2-(транс-2-гідроксициклогексил)-6-((6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)піридин-3-іл)метил)ізоіндолін-1-он

А) метил 5-бром-2-(бромметил)бензоат

До розчину метил 5-бром-2-метилбензоату (5,27 г) в трифторметилбензолі (50,0 мл) додавали AIBN (0,04 г) та N-бромсукцинімід (4,50 г), та суміш перемішували при 90°C протягом 4 год. в атмосфері аргону. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, та суміш промивали насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (4,89 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,95 (3H, c), 4,90 (2H, c), 7,34 (1H, d, J=8,3 Гц), 7,62 (1H, dd, J=8,2, 2,2 Гц), 8,11 (1H, d, J=2,1 Гц).

В) рац-6-бром-2-(транс-2-гідроксициклогексил)ізоіндолін-1-он

До розчину метил 5-бром-2-(бромметил)бензоату (0,50 г) в ДМФ (5,00 мл) додавали транс-2-аміноциклогексанолу гідрохлорид (0,37 г) та N-етилдіізопропіламін (1,42 мл), та суміш перемішували при 80°C протягом 3 год. До реакційної суміші додавали 5 % водний розчин бікарбонату натрію, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,22 г).

МС: [M+H]<sup>+</sup> 312,0.

С) рац-6-((6-хлорпіридин-3-іл)метил)-2-(транс-2-гідроксициклогексил)ізоіндолін-1-он

До розчину рац-6-бром-2-(транс-2-гідроксициклогексил)ізоіндолін-1-ону (0,23 г) в ТГФ (3,0 мл) додавали ((6-хлорпіридин-3-іл)метил)цинку (II) хлорид (3,66 мл) та біс(три-трет-бутилфосфін)паладію(0) (0,07 г) при охолодженні кригою, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. в атмосфері аргону. До реакційної суміші додавали 5 % водний розчин бікарбонату натрію та етилацетат, суміш перемішували, та нерозчинну речовину видаляли фільтруванням. Фільтрат екстрагували етилацетатом, органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,15 г).

МС:  $[M+H]^+$  357,2.

D) рац-2-(транс-2-гідроксициклогексил)-6-((6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)піридин-3-іл)метил)ізоіндолін-1-он

До розчину рац-6-((6-хлорпіридин-3-іл)метил)-2-(транс-2-гідроксициклогексил)ізоіндолін-1-ону (0,09 г) в змішаному розчиннику ТГФ (9,00 мл)-вода (3,00 мл) додавали 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол (0,11 г), карбонат цезію (0,33 г) та біс(три-трет-бутилфосфін)паладію(0) (0,03 г), та суміш перемішували протягом ночі при 85°C в атмосфері аргону. До реакційної суміші додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (метанол/етилацетат), отримуючи названу сполуку (0,03 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,27 (3H, ш с), 1,53 (1H, ш с), 1,66 (3H, ш с), 1,94 (1H, ш с), 3,54 (1H, ш с), 3,78 (1H, д,  $J=7,0$  Гц), 3,86 (3H, с), 4,05 (2H, с), 4,39 (2H, с), 4,71 (1H, д,  $J=5,5$  Гц), 7,43-7,68 (5H, м), 7,92 (1H, с), 8,21 (1H, с), 8,45 (1H, с).

Приклад 2

рац-5-хлор-2-(транс-2-гідроксициклогексил)-6-(4-(1Н-піразол-1-іл)бензил)ізоіндолін-1-он

A) метил 4-хлор-2-гідрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоат

До розчину метил 5-бром-4-хлор-2-гідроксибензоату (2,40 г) в толуолі (75,0 мл) додавали біс(пінаколато)дидбор (3,44 г), калію ацетат (2,66 г) та транс-дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію(II) (0,32 г), та суміш перемішували при 110°C протягом 14 год. в атмосфері аргону. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури, туди додавали воду та етилацетат, та суміш розділяли. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (1,34 г).

МС:  $[M-H]^+$  311,1.

B) метил 5-(4-(1Н-піразол-1-іл)бензил)-4-хлор-2-гідроксибензоат

До розчину метил 4-хлор-2-гідрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоату (0,15 г) в змішаному розчиннику з толуолу (4,00 мл)-етанолу (0,80 мл)-вода (0,80 мл) додавали 1-(4-(бромметил)феніл)-1Н-піразол (0,11 г), тетра(трифенілфосфін)паладію(0) (0,06 г) та трикалію фосфат (0,26 г), та суміш перемішували протягом ночі при 100°C в атмосфері аргону. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури, туди ж додавали воду та етилацетат, та суміш розділяли. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,06 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,90-3,93 (3H, м), 4,06 (2H, с), 6,41-6,48 (1H, м), 7,07 (1H, с), 7,23 (1H, с), 7,26 (1H, с), 7,57-7,66 (3H, м), 7,71 (1H, д,  $J=1,5$  Гц), 7,89 (1H, д,  $J=3,0$  Гц), 10,69 (1H, с).

C) метил 5-(4-(1Н-піразол-1-іл)бензил)-4-хлор-2-(((трифторметил)сульфоніл)окси)бензоат

До розчину метил 5-(4-(1Н-піразол-1-іл)бензил)-4-хлор-2-гідроксибензоату (0,18 г) в ДМФ (3,00 мл) додавали натрію гідрид (0,03 г) та N-фенілбіс(трифторметансульфонімід) (0,21 г) при охолодженні кригою, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. До реакційної суміші додавали 1N гідрохлоридну кислоту, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,18 г).

МС:  $[M+H]^+$  475,0.

D) метил 5-(4-(1Н-піразол-1-іл)бензил)-4-хлор-2-вінілбензоат

До розчину метил 5-(4-(1Н-піразол-1-іл)бензил)-4-хлор-2-(((трифторметил)сульфоніл)окси)бензоату (0,18 г) в ДМФ (3,50 мл) додавали



трибутилвінілолово (0,17 мл), транс-дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію(II) (0,01 г) та літію хлорид (0,12 г), та суміш перемішували при 90°C протягом 1 год. в атмосфері аргону. До реакційної суміші додавали водний розчин калію фториду, та осажену нерозчинну речовину видаляли фільтруванням через целіт. Фільтрат розбавляли етилацетатом, та суміш промивали водою та насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,13 г).

МС:  $[M+H]^+$  353,1.

Е) метил 5-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-4-хлор-2-формілбензоат

До розчину метил 5-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-4-хлор-2-вінілбензоату (0,12 г) в змішаному розчиннику з ацетону (2,00 мл)-ацетонітрил (2,00 мл)-вода (2,00 мл) додавали оксид осмію (фіксований каталізатор I) (0,04 г) та натрію періодат (0,36 г), та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували, та фільтрат екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку у вигляді сирого продукту. Дану сполуку використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

Ф) рац-5-хлор-2-(транс-2-гідроксициклогексил)-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)ізоіндолін-1-он

Розчин метил 5-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-4-хлор-2-формілбензоату (0,12 г), транс-2-аміноциклогексанолу гідрохлориду (0,05 г), триетиламін (0,05 мл) та безводний сульфат магнію (0,08 г) в ТГФ (2,50 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Нерозчинну речовину видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли метанолом (2,50 мл) та ТГФ (2,50 мл), туди ж додавали натрію триацетоксиборгідрид (0,15 г), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, та суміш промивали водою та насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,05 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,23-1,36 (3H, м), 1,48-1,72 (4H, м), 1,89-2,00 (1H, м), 3,49-3,62 (1H, м), 3,74-3,85 (1H, м), 4,20 (2H, с), 4,42 (2H, с), 4,76 (1H, д,  $J=5,3$  Гц), 6,48-6,54 (1H, м), 7,32 (2H, д,  $J=8,7$  Гц), 7,66 (1H, с), 7,69-7,78 (4H, м), 8,43 (1H, д,  $J=2,6$  Гц).

Приклад 3

рац-2-(транс-2-гідроксициклогексил)-5-метокси-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)ізоіндолін-1-он

А) метил 5-бром-2-гідрокси-4-метоксибензоат

До розчину 5-бром-2-гідрокси-4-метоксибензойної кислоти (2,00 г) в метанолі (10,0 мл) додавали 0,6М розчин (діазометил)триметилсилану/гексану (14,8 мл) при охолодженні кригою, та суміш перемішували протягом 3 год. До реакційної суміші додавали оцтову кислоту (0,12 мл), та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (2,08 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,91 (3H, с), 3,93 (H, с), 6,49 (1H, с), 7,99 (1H, с), 10,93 (1H, с).

В) метил 2-гідрокси-4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоат

До розчину метил 5-бром-2-гідрокси-4-метоксибензоату (2,08 г) в толуолі (70,0 мл) додавали біс(пінаколато)дибор (3,03 г), калію ацетат (2,35 г) та транс-дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію(II) (0,28 г), та суміш перемішували при 110°C протягом 14 год. в атмосфері аргону. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури, туди ж додавали воду та етилацетат, та суміш розділяли. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (1,93 г).

МС:  $[M-H]^+$  309,2.

С) метил 5-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-2-гідрокси-4-метоксибензоат

До розчину метил 2-гідрокси-4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоату (0,80 г) в змішаному розчиннику з ДМЕ (12,0 мл)-води (4,00 мл) додавали 1-(4-(бромметил)феніл)-1H-піразол (0,62 г), тетра(трифенілфосфін)паладію(0) (0,15 г) та натрію карбонат (0,55 г), та суміш перемішували протягом ночі при 80°C в атмосфері аргону. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури, туди ж додавали воду та етилацетат, та суміш розділяли. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску.

Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,48 г).

МС:  $[M-H]^+$  339,1.

D) метил

5-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-4-метокси-2-

5 (((трифторметил)сульфоніл)окси)бензоат

До розчину метил 5-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-2-гідрокси-4-метоксибензоату (0,18 г) в ДМФ (4,00 мл) додавали натрію гідрид (0,03 г) та N-фенілбіс(трифторметансульфонімід)(0,21 г) при охолодженні кригою, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. До реакційної суміші додавали 1N гідрохлоридну кислоту, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,24 г).

МС:  $[M+H]^+$  471,1.

15 E) метил 5-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-4-метокси-2-вінілбензоат

До розчину метил 5-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-4-метокси-2-(((трифторметил)сульфоніл)окси)бензоату (0,23 г) в ДМФ (4,50 мл) додавали трибутилвінілолово (0,22 мл), транс-дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію(II) (0,02 г) та літію хлорид (0,16 г), та суміш перемішували при 90°C протягом 1 год. в атмосфері аргону. До реакційної суміші додавали водний розчин калію фториду, та осаджену нерозчинну речовину видаляли фільтруванням через целіт. Фільтрат розбавляли етилацетатом, та суміш промивали водою та насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,16 г).

МС:  $[M+H]^+$  349,1.

F) метил 5-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-2-форміл-4-метоксибензоат

До розчину метил 5-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-4-метокси-2-вінілбензоату (0,16 г) в змішаному розчиннику з ацетону (2,20 мл)-ацетонітрилу (2,20 мл)-води (2,20 мл) додавали оксид осмію (фіксований каталізатор I) (0,06 г) та натрію перйодат (0,48 г), та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували, та фільтрат екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (0,16 г) у вигляді сирого продукту. Дану сполуку використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

МС:  $[M+H]^+$  351,1.

G) рац-2-(транс-2-гідроксициклогексил)-5-метокси-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)ізоіндолін-1-он

Розчин метил 5-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-2-форміл-4-метоксибензоату (0,16 г), транс-2-аміноциклогексанолу гідрохлорид (0,07 г), триетиламін (0,06 мл) та безводний сульфат магнію (0,10 г) в ТГФ (3,50 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Нерозчинну речовину видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли метанолом (3,50 мл) та ТГФ (3,50 мл), туди ж додавали натрію триацетоксиборгідрид (0,19 г), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3,5 год. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, та суміш промивали водою та насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,04 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,16-1,36 (3H, м), 1,42-1,74 (4H, м), 1,88-2,00 (1H, м), 3,49-3,63 (1H, м), 3,70-3,83 (1H, м), 3,87 (3H, с), 3,99 (2H, с), 4,37 (2H, с), 4,70 (1H, д, J=5,7 Гц), 6,48-6,53 (1H, м), 7,20 (1H, с), 7,31 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,41 (1H, с), 7,67-7,77 (3H, м), 8,42 (1H, д, J=2,6 Гц).

Приклад 4

2-((1S, 2S)-2-гідроксициклопентил)-5-метил-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)ізоіндолін-1-он

A) 5-бром-2-гідрокси-4-метилбензойна кислота

До розчину 2-гідрокси-4-метилбензойної кислоти (5,00 г) в оцтовій кислоті (70,0 мл) по краплям додавали бром (1,68 мл), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5,5 год. До реакційної суміші додавали воду, та осад збирали фільтруванням, та сушили при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (6,78 г).

МС:  $[M-H]^+$  229,0.

B) метил 5-бром-2-гідрокси-4-метилбензоат

До розчину 5-бром-2-гідрокси-4-метилбензойної кислоти (6,78 г) в метанолі (200 мл) по краплям додавали сірчану кислоту (6,77 мл), та суміш перемішували протягом ночі при 70°C. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, залишок нейтралізували насиченим водним розчином бікарбонату натрію при охолодженні кригою, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (6,56 г).

МС:  $[M+H]^+$  243,0.

С) метил 2-гідрокси-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоат

До розчину метил 5-бром-2-гідрокси-4-метилбензоату (3,20 г) в толуолі (95,0 мл) додавали біс(пінаcolato)дибор (4,97 г), калію ацетат (3,84 г) та транс-дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію(II) (0,46 г), та суміш перемішували при 110°C протягом 15 год. в атмосфері аргону. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури, туди ж додавали воду та етилацетат, та суміш розділяли. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (3,84 г).

МС:  $[M+H]^+$  293,1.

Д) метил 5-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-2-гідрокси-4-метилбензоат

До розчину метил 2-гідрокси-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоату (1,40 г) в змішаному розчиннику з ДМЕ (21,0 мл)-води (7,00 мл) додавали 1-(4-(бромметил)феніл)-1H-піразол (1,14 г), тетра(трифенілфосфін)паладію(0) (0,28 г) та натрію карбонат (1,02 г), та суміш перемішували протягом ночі при 80°C в атмосфері аргону. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури, туди ж додавали воду та етилацетат, та суміш розділяли. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,85 г).

МС:  $[M+H]^+$  323,1.

Е) метил 5-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-4-метил-2-(((трифторметил)сульфоніл)окси)бензоату

До розчину метил 5-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-2-гідрокси-4-метилбензоату (0,85 г) в ДМФ (17,0 мл) додавали натрію гідрид (0,13 г) та N-фенілбіс(трифторметансульфонімід) (1,03 г) при охолодженні кригою, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. До реакційної суміші додавали 1N гідрохлоридну кислоту, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (1,13 г).

МС:  $[M+H]^+$  455,1.

ґ) метил 5-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-4-метил-2-вінілбензоат

До розчину метил 5-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-4-метил-2-(((трифторметил)сульфоніл)окси)бензоату (1,12 г) в ДМФ (25,0 мл) додавали трибутилвінілолово (1,08 мл), транс-дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію(II) (0,09 г) та літію хлорид (0,77 г), та суміш перемішували при 90°C 1,5 год. в атмосфері аргону. До реакційної суміші додавали водний розчин калію фториду, та осаджену нерозчинну речовину видаляли фільтруванням через целіт. Фільтрат розбавляли етилацетатом, та суміш промивали водою та насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,73 г).

МС:  $[M+H]^+$  333,1.

Г) метил 5-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-2-форміл-4-метилбензоат

До розчину метил 5-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-4-метил-2-вінілбензоату (0,31 г) в змішаному розчиннику з ацетону (6,20 мл)-ацетонітрилу (6,20 мл)-води (6,20 мл) додавали оксид осмію (фіксований каталізатор I) (0,12 г) та натрію періодат (1,00 г), та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували, та фільтрат екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (0,16 г) у вигляді сирого продукту. Дану сполуку використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

МС: [M+H]<sup>+</sup> 335,1.

Н) 2-((1S, 2S)-2-гідроксициклопентил)-5-метил-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)ізоіндолін-1-он

Розчин метил 5-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-2-форміл-4-метилбензоату (0,16 г), (1S, 2S)-2-аміноциклопентанолу гідрохлориду (0,06 г), триетиламіну (0,07 мл) та безводного сульфату магнію (0,11 г) в ТГФ (3,10 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Нерозчинну речовину видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли метанолом (3,10 мл) та ТГФ (3,10 мл), туди ж додавали натрію триацетоксиборгідрид (0,20 г), та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, та суміш промивали водою та насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (71 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,45-1,97 (6H, м), 2,32 (3H, с), 4,00-4,28 (4H, м), 4,40 (2H, с), 4,90 (1H, д, J=4,9 Гц), 6,49-6,56 (1H, м), 7,25 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,41 (2H, д, J=12,8 Гц), 7,67-7,81 (3H, м), 8,44 (1H, д, J=2,5 Гц).

Приклад 5

рац-6-((6-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)піридин-3-іл)метил)-2-(транс-2-гідроксициклогексил)-5-метилізоіндолін-1-он

А) метил 5-((6-хлорпіридин-3-іл)метил)-2-гідрокси-4-метилбензоат

До розчину метил 5-бром-2-гідрокси-4-метилбензоату (0,61 г) в ТГФ (20,0 мл) додавали 0,5M (2-хлор-5-піридил)метилцинку хлорид/ТГФ розчин (12,5 мл) та біс(три-трет-бутилфосфін)паладію(0) (0,13 г), та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері аргону. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, та залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,52 г).

МС: [M+H]<sup>+</sup> 292,0.

В) метил 5-((6-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)піридин-3-іл)метил)-2-гідрокси-4-метилбензоат

До розчину метил 5-((6-хлорпіридин-3-іл)метил)-2-гідрокси-4-метилбензоату (0,09 г) в змішаному розчиннику з ТГФ (2,40 мл)-води (0,80 мл) додавали 1,3-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол (0,14 г), калію карбонат (0,17 г) та тетра(трифенілфосфін)паладію(0) (0,03 г), та суміш перемішували протягом ночі при 85°C в атмосфері аргону. До реакційної суміші додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,09 г).

МС: [M+H]<sup>+</sup> 352,1.

С) метил 5-((6-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)піридин-3-іл)метил)-4-метил-2-(((трифторметил)сульфоніл)окси)бензоат

До розчину метил 5-((6-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)піридин-3-іл)метил)-2-гідрокси-4-метилбензоату (0,27 г) в ДМФ (6,00 мл) додавали натрію гідрид (0,04 г) та N-фенілбіс(трифторметансульфонімід)(0,30 г) при охолодженні кригою, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. До реакційної суміші додавали 1N гідрохлоридну кислоту, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,26 г).

МС: [M+H]<sup>+</sup> 484,1.

Д) метил 5-((6-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)піридин-3-іл)метил)-4-метил-2-вінілбензоат

До розчину метил 5-((6-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)піридин-3-іл)метил)-4-метил-2-(((трифторметил)сульфоніл)окси)бензоату (0,26 г) в ДМФ (5,5 мл) додавали трибутилвінілолово (0,24 мл), транс-дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію(II) (0,02 г) та літію хлорид (0,17 г), та суміш перемішували при 90°C протягом 1,5 год. в атмосфері аргону. До реакційної суміші додавали водний розчин калію фториду, та осаджену нерозчинну речовину видаляли фільтруванням через целіт. Фільтрат розбавляли етилацетатом, та суміш промивали водою та насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,18 г).

МС: [M+H]<sup>+</sup> 362,1.

Е) метил 5-((6-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)піридин-3-іл)метил)-2-форміл-4-метилбензоат  
 До розчину метил 5-((6-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)піридин-3-іл)метил)-4-метил-2-вінілбензоату (0,18 г) в змішаному розчиннику з ацетону (2,80 мл)-ацетонітрилу (2,80 мл)-води (2,80 мл) додавали оксид осмію (фіксований каталізатор І) (0,06 г) та натрію періодат (0,53 г), та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували, та фільтрат екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (0,18 г) у вигляді сирого продукту. Дану сполуку використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

МС: [M+H]<sup>+</sup> 364,2.

ґ) рац-6-((6-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)піридин-3-іл)метил)-2-(транс-2-гідроксициклогексил)-5-метилізоіндолін-1-он

Розчин метил 5-((6-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)піридин-3-іл)метил)-2-форміл-4-метилбензоату (0,09 г), транс-2-аміноциклогексанолу гідрохлориду (0,04 г), триетиламіну (0,04 мл) та безводного сульфату магнію (0,06 г) в ТГФ (2,00 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 год. Нерозчинну речовину видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли метанолом (2,00 мл) та ТГФ (2,00 мл), туди ж додавали натрію триацетоксиборгідрид (0,11 г), та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, та суміш промивали водою та насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,05 г).

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,27-1,59 (5Н, м), 1,81 (2Н, д, J=11,7 Гц), 1,92 (1Н, д, J=13,2 Гц), 2,13-2,24 (1Н, м), 2,35 (3Н, с), 2,49 (3Н, с), 3,61-3,73 (1Н, м), 3,87 (3Н, с), 4,03 (2Н, с), 4,06-4,15 (1Н, м), 4,29-4,47 (2Н, м), 7,27-7,39 (3Н, м), 7,64 (1Н, с), 7,76 (1Н, с), 8,42 (1Н, д, J=1,5 Гц).

Приклад 6

рац-2-(транс-2-гідроксициклогексил)-5-метил-6-((2'-метил-2,4'-біпіридин-5-іл)метил)ізоіндолін-1-он

А) метил 2-гідрокси-4-метил-5-((2'-метил-[2,4'-біпіридин]-5-іл)метил)бензоат

До розчину метил 5-((6-хлорпіридин-3-іл)метил)-2-гідрокси-4-метилбензоату (0,35 г) в змішаному розчиннику з ТГФ (8,40 мл)-води (2,80 мл) додавали 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин (0,53 г), калію карбонат (0,66 г) та тетра(трифенілфосфін)паладію(0) (0,14 г), та суміш перемішували протягом ночі при 85°C в атмосфері аргону. До реакційної суміші додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,35 г).

МС: [M+H]<sup>+</sup> 349,1.

В) метил 4-метил-5-((2'-метил-[2,4'-біпіридин]-5-іл)метил)-2-(((трифторметил)сульфоніл)окси)бензоат

До розчину метил 2-гідрокси-4-метил-5-((2'-метил-[2,4'-біпіридин]-5-іл)метил)бензоату (0,34 г) в ДМФ (7,00 мл) додавали натрію гідрид (0,05 г) та N-фенілбіс(трифторметансульфонімід)(0,39 г) при охолодженні кригою, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 год. До реакційної суміші додавали 1N гідрохлоридну кислоту, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,22 г).

МС: [M+H]<sup>+</sup> 481,1.

С) метил 4-метил-5-((2'-метил-[2,4'-біпіридин]-5-іл)метил)-2-вінілбензоат

До розчину метил 4-метил-5-((2'-метил-[2,4'-біпіридин]-5-іл)метил)-2-(((трифторметил)сульфоніл)окси)бензоату (0,21 г) в ДМФ (4,00 мл) додавали трибутилвінілолово (0,19 мл), транс-дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію(II) (0,02 г) та літію хлорид (0,14 г), та суміш перемішували при 90°C протягом 1,5 год. в атмосфері аргону. До реакційної суміші додавали водний розчин калію фториду, та осаджену нерозчинну речовину видаляли фільтруванням через целіт. Фільтрат розбавляли етилацетатом, та суміш промивали водою та насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом

магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,11 г).

МС:  $[M+H]^+$  359,1.

5 Д) метил 2-форміл-4-метил-5-((2'-метил-[2,4'-біпіридин]-5-іл)метил)бензоат

До розчину метил 4-метил-5-((2'-метил-[2,4'-біпіридин]-5-іл)метил)-2-вінілбензоату (0,11 г) в змішаному розчиннику з ацетону (2,00 мл)-ацетонітрилу (2,00 мл)-води (2,00 мл) додавали оксид осмію (фіксований каталізатор І) (0,04 г) та натрію періодат (0,33 г), та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували, та фільтрат екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (0,11 г) у вигляді сирого продукту. Дану сполуку використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

МС:  $[M+H]^+$  361,2.

15 Е) рац-2-(транс-2-гідроксициклогексил)-5-метил-6-((2'-метил-2,4'-біпіридин-5-іл)метил)ізоіндолін-1-он

Розчин метил 2-форміл-4-метил-5-((2'-метил-[2,4'-біпіридин]-5-іл)метил)бензоату (0,06 г), транс-2-аміноциклогексанолу гідрохлориду (0,02 г), триетиламіну (0,02 мл) та безводного сульфату магнію (0,04 г) в ТГФ (1,20 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 год. Нерозчинну речовину видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли метанолом (1,20 мл) та ТГФ (1,20 мл), туди ж додавали натрію триацетоксиборгідрид (0,06 г), та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, та суміш промивали водою та насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,02 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,23-1,36 (3H, м), 1,45-1,72 (4H, м), 1,90-2,01 (1H, м), 2,35 (3H, с), 2,54 (3H, с), 3,58 (1H, dt,  $J=11,8, 5,6$  Гц), 3,74-3,85 (1H, м), 4,16 (2H, с), 4,38 (2H, с), 4,73 (1H, д,  $J=5,7$  Гц), 7,41 (1H, с), 7,47 (1H, с), 7,66 (1H, дд,  $J=7,9, 2,3$  Гц), 7,81 (1H, д,  $J=5,3$  Гц), 7,90 (1H, с), 8,01 (1H, д,  $J=8,3$  Гц), 8,53 (1H, д,  $J=5,3$  Гц), 8,61 (1H, д,  $J=1,5$  Гц).

Приклад 7

3-фтор-2-(5-метил-1-оксо-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)бензонітрил

А) 6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-2-(2,4-диметоксибензил)-5-метилізоіндолін-1-он

35 Розчин метил 5-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-2-форміл-4-метилбензоату (0,30 г), (2,4-диметоксифеніл)метанаміну (0,02 г) та безводного сульфату магнію (0,21 г) в ТГФ (6,00 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 год. Нерозчинну речовину видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли метанолом (6,00 мл) та ТГФ (6,00 мл), туди ж додавали натрію триацетоксиборгідрид (0,38 г), та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, та суміш промивали водою та насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,25 г).

МС:  $[M+H]^+$  454,2.

В) 6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-5-метилізоіндолін-1-он

До розчину 6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-2-(2,4-диметоксибензил)-5-метилізоіндолін-1-ону (0,24 г) в трифтороцтовій кислоті (4,34 мл) додавали анізол (0,23 мл), та суміш перемішували при 80°C протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, та залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,15 г).

МС:  $[M+H]^+$  304,1.

С) 3-фтор-2-(5-метил-1-оксо-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)бензонітрил

55 До розчину 6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-5-метилізоіндолін-1-ону (0,05 г) в ДМФ (1,00 мл) додавали калію карбонат (0,07 г) та 2,3-дифторбензонітрил (0,05 г), та суміш перемішували протягом ночі при 150°C в атмосфері аргону. Реакційну суміш розбавляли водою та етилацетатом, та суміш розділяли. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при

зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан) та потім ВЕРХ (вода/метанол), отримуючи названу сполуку (7,80 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,39 (3H, c), 4,16 (2H, c), 4,90 (2H, c), 6,50-6,55 (1H, м), 7,31 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,54 (1H, c), 7,62 (1H, c), 7,65-7,73 (2H, м), 7,75-7,91 (4H, м), 8,45 (1H, д, J=2,4 Гц).

#### Приклад 8

5-метил-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)ізоіндолін-1-он

Розчин метил 5-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-2-форміл-4-метилбензоату (0,10 г), тетрагідро-2H-піран-4-аміну (0,03 г) та безводного сульфату магнію (0,07 г) в ТГФ (2,00 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Нерозчинну речовину видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли метанолом (2,00 мл) та ТГФ (2,00 мл), туди ж додавали натрію триацетоксиборгідрид (0,13 г), та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, та суміш промивали водою та насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,04 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,59-1,70 (2H, м), 1,80 (2H, qd, J=12,1, 4,3 Гц), 2,32 (3H, c), 3,3-3,49 (2H, м), 3,94 (2H, дд, J=11,1, 4,0 Гц), 4,09 (2H, c), 4,18-4,29 (1H, м), 4,41 (2H, c), 6,49-6,55 (1H, м), 7,25 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,42 (2H, д, J=13,9 Гц), 7,70-7,78 (3H, м), 8,44 (1H, д, J=2,6 Гц).

#### Приклад 9

рац-5-циклопропіл-2-(транс-2-гідроксициклопентил)-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)ізоіндолін-1-он

А) метил 4-бром-2-гідроксибензоат

До розчину 4-бром-2-гідроксибензойної кислоти (15,0 г) в метанолі (150 мл) по краплям додавали тіонілхлорид (10,1 мл) при охолодженні кригою, та суміш перемішували протягом ночі при 70°C в атмосфері аргону. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, та залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (14,2 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,88 (3H, c), 7,10-7,18 (1H, м), 7,21-7,28 (1H, м), 7,69 (1H, д, J=8,3 Гц), 10,65 (1H, c).

В) метил 4-циклопропіл-2-гідроксибензоат

До розчину метил 4-бром-2-гідроксибензоату (3,00 г) в толуолі (30,0 мл) додавали три(добензиліденацетон)дипаладію(0) (0,60 г), 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфеніл (0,53 г), циклопропілборонову кислоту (2,79 г) та натрію карбонат (3,44 г), та суміш перемішували протягом ночі при 100°C в атмосфері аргону. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, та суміш промивали водою та насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (1,80 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,70-0,80 (2H, м), 0,97-1,07 (2H, м), 1,85-1,99 (1H, м), 3,87 (3H, c), 6,61-6,73 (2H, м), 7,65 (1H, д, J=7,9 Гц), 10,50 (1H, c).

С) метил 5-бром-4-циклопропіл-2-гідроксибензоат

До розчину метил 4-циклопропіл-2-гідроксибензоату (1,80 г) в оцтовій кислоті (15,0 мл) по краплям додавали бром (1,57 г) при охолодженні кригою. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., до реакційної суміші додавали воду, та отриману в результаті тверду речовину збирали фільтруванням. Отриману тверду речовину сушили при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (2,28 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,69-0,82 (2H, м), 1,02-1,12 (2H, м), 2,04-2,18 (1H, м), 3,87 (3H, c), 6,58 (1H, c), 7,88 (1H, c), 10,38 (1H, c).

Д) метил 4-циклопропіл-2-гідрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоат

До розчину метил 5-бром-4-циклопропіл-2-гідроксибензоату (1,05 г) в толуолі (30 мл) додавали біс(пінаколато)дйбор (1,48 г), калію ацетат (1,14 г) та транс-дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію(II) (0,14 г), та суміш перемішували при 110°C протягом 15 год. в атмосфері аргону. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури, туди ж додавали воду та етилацетат, та суміш розділяли. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,72 г).

МС: [M+H]<sup>+</sup> 319,2.

Е) метил 5-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-4-циклопропіл-2-гідроксибензоат

До розчину метил 4-циклопропіл-2-гідрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоату (0,36 г) в змішаному розчиннику з ДМЕ (5,70 мл)-води (1,90 мл) додавали 1-(4-(бромметил)феніл)-1H-піразол (0,27 г), тетра(трифенілфосфін)паладію(0) (0,07 г) та натрію карбонат (0,24 г), та суміш перемішували протягом ночі при 80°C в атмосфері аргону. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури, туди ж додавали воду та етилацетат, та суміш розділяли. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,26 г).

МС: [M+H]<sup>+</sup> 349,1.

[0005]

Ф) метил 5-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-4-циклопропіл-2-(((трифторметил)сульфоніл)окси)бензоат

До розчину метил 5-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-4-циклопропіл-2-гідроксибензоату (0,25 г) в ДМФ (5,00 мл) додавали натрію гідрид (0,04 г) та N-фенілбіс(трифторметансульфонімід)(0,29 г) при охолодженні кригою, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. До реакційної суміші додавали 1N гідрохлоридну кислоту, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,33 г).

МС: [M+H]<sup>+</sup> 481,1.

Г) метил 5-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-4-циклопропіл-2-вінілбензоат

До розчину метил 5-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-4-циклопропіл-2-(((трифторметил)сульфоніл)окси)бензоату (0,33 г) в ДМФ (6,60 мл) додавали трибутилвінілолово (0,30 мл), транс-дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію(II) (0,02 г) та літію хлорид (0,22 г), та суміш перемішували при 90°C протягом 1,5 год. в атмосфері аргону. До реакційної суміші додавали водний розчин калію фториду, та осаджену нерозчинну речовину видаляли фільтруванням через целіт. Фільтрат розбавляли етилацетатом, та суміш промивали водою та насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,22 г).

МС: [M+H]<sup>+</sup> 359,2.

Н) метил 5-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-4-циклопропіл-2-формілбензоат

До розчину метил 5-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-4-циклопропіл-2-вінілбензоату (0,22 г) в змішаному розчиннику з ацетону (4,40 мл)-ацетонітрилу (4,40 мл)-води (4,40 мл) додавали оксид осмію (фіксований каталізатор I) (0,08 г) та натрію періодат (0,65 г), та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували, та фільтрат екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (0,22 г) у вигляді сирого продукту. Дану сполуку використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

МС: [M+H]<sup>+</sup> 361,2.

І) рац-5-циклопропіл-2-(транс-2-гідроксициклопентил)-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)ізоіндолін-1-он

Розчин метил 5-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-4-циклопропіл-2-формілбензоату (0,11 г), транс-2-аміноциклопентанолу гідрохлориду (0,04 г), триетиламіну (0,04 мл) та безводного сульфату магнію (0,07 г) в ТГФ (2,20 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 5 год. Нерозчинну речовину видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли метанолом (2,20 мл) та ТГФ (2,20 мл), туди ж додавали натрію триацетоксиборгідрид (0,13 г), та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, та суміш промивали водою та насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,06 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,62-0,70 (2H, м), 0,89-0,98 (2H, м), 1,47-1,75 (4H, м), 1,79-2,07 (3H, м), 4,06-4,25 (2H, м), 4,27 (2H, с), 4,38 (2H, с), 4,90 (1H, д, J=4,9 Гц), 6,49-6,54 (1H, м), 7,19 (1H, с), 7,28 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,44 (1H, с), 7,70-7,78 (3H, м), 8,44 (1H, д, J=2,3 Гц).



Приклад 10

рац-4-хлор-2-(транс-2-гідроксициклогексил)-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-5-(трифторметил)ізоіндолін-1-он

А) 2-хлор-1-(метоксиметокси)-3-(трифторметил)бензол

5 До суспензії гідриду натрію (3,78 г) в ТГФ (150 мл) по краплям додавали 2-хлор-3-гідроксибензотрифторид (12,4 г) та хлорметилметиловий простий ефір (6,10 г) при охолодженні кригою, та суміш перемішували при 12°C протягом 16 год. Реакційну суміш виливали в насичений водний розчин натрію хлориду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (16,8 г) у вигляді сирого продукту.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,53 (3H, с), 5,28 (2H, с), 7,27-7,32 (1H, м), 7,34-7,39 (2H, м).

В) метил 3-хлор-2-[(метоксикарбоніл)окси]-4-(трифторметил)бензоат

15 До розчину 2-хлор-1-(метоксиметокси)-3-(трифторметил)бензолу (11,8 г) в ТГФ (100 мл) по краплям додавали н-бутиллітію (2,5М гексан розчин) (21,0 мл) при -10°C, та суміш перемішували протягом 2 год. Потім, до реакційної суміші по краплям додавали розчин метилхлорформіат (23,0 г) в ТГФ (50,0 мл), та суміш перемішували при 10°C протягом 16 год. Реакційну суміш виливали в насичений водний розчин бікарбонату натрію розчин, та суміш екстрагували етилацетатом (x 2). Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи флеш силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/петролейний ефір), отримуючи названу сполуку (6,00 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,93 (3H, с), 3,99 (3H, с), 7,69 (1H, д, J=8,4 Гц), 8,00 (1H, д, J=8,4 Гц).

С) метил 3-хлор-2-гідрокси-4-(трифторметил)бензоат

25 До розчину метил 3-хлор-2-[(метоксикарбоніл)окси]-4-(трифторметил)бензоату (6,00 г) в метанолі (60,0 мл) додавали калію карбонат (8,00 г), та суміш перемішували при 15°C протягом 16 год. Реакційну суміш фільтрували, фільтрат нейтралізували 1N гідрохлоридною кислотою, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (3,50 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,06 (3H, с), 7,29 (1H, д, J=5,2 Гц), 7,90 (1H, д, J=8,0 Гц), 11,55 (1H, ш с).

Д) метил 5-бром-3-хлор-2-гідрокси-4-(трифторметил)бензоат

35 До розчину метил 3-хлор-2-гідрокси-4-(трифторметил)бензоату (6,30 г) в ДМФ (65,0 мл) додавали N-бромсукцинімід (4,41 г), та суміш перемішували при 15°C протягом 16 год. Реакційну суміш виливали в воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (7,00 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,03 (3H, с), 8,13 (1H, с), 11,43 (1H, ш с).

40 Е) метил 3-хлор-2-гідрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-4-(трифторметил)бензоат

45 До розчину метил 5-бром-3-хлор-2-гідрокси-4-(трифторметил)бензоату (4,80 г) в толуолі (70,0 мл) додавали біс(пінаколато)дибор (5,48 г), калію ацетат (4,20 г) та транс-дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію(II) (0,51 г), та суміш перемішували при 110°C протягом 16 год. в атмосфері аргону. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури, та фільтрували, та фільтрат екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи флеш силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/петролейний ефір), отримуючи названу сполуку (2,10 г).

50 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,37 (12H, с), 4,02 (3H, с), 7,88 (1H, с), 11,57 (1H, ш с).

Ф) етил 4-(1H-піразол-1-іл)бензоат

55 До розчину етил 4-фторбензоату (105 г) в ДМСО (250 мл) додавали піразол (34,0 г) та калію карбонат (138 г), та суміш нагрівали з перемішуванням при 130°C протягом 16 год. Реакційну суміш розбавляли водою, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (73,7 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,40 (3H, т, J=7,2 Гц), 4,38 (2H, кв, J=7,2 Гц), 6,49 (1H, т, J=2,0 Гц), 7,75 (1H, д, J=1,6 Гц), 7,77 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,99 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,12 (2H, д, J=8,8 Гц).

Г) [4-(1H-піразол-1-іл)феніл]метанол

До розчину етил 4-(1H-піразол-1-іл)бензоату (73,7 г) в ТГФ (500 мл) додавали натрію боргідрид (19,5 г) та кальцію хлорид (56,8 г) при охолодженні кригою, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год., та потім нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 2 днів. Реакційну суміш розбавляли 1N гідрохлоридною кислотою, та суміш екстрагували етилацетатом (х 4). Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровували при зниженому тиску, та залишок промивали трет-бутилметиловим простим ефіром, отримуючи названу сполуку (49,6 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,79 (1H, ш с), 4,68 (2H, с), 6,45 (1H, т, J=2,0 Гц), 7,38 (2H, д, J=7,6 Гц), 7,61 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,70 (1H, с), 7,89 (1H, д, J=1,6 Гц).

Н) 1-[4-(хлорметил)феніл]-1H-піразол

До розчину [4-(1H-піразол-1-іл)феніл]метанолу (24,0 г) в 1,2-дихлоретані (200 мл) по краплям додавали тіонілхлорид (26,3 г) при охолодженні кригою, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, та залишок промивали трет-бутилметиловим простим ефіром, отримуючи названу сполуку (23,5 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,62 (2H, с), 6,48 (1H, т, J=2,0 Гц), 7,47 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,69 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,73 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,93 (1H, д, J=2,4 Гц).

І) метил 3-хлор-2-гідрокси-5-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]-4-(трифторметил)бензоат та 3-хлор-2-гідрокси-5-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]-4-(трифторметил)бензойна кислота

До розчину метил 3-хлор-2-гідрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-4-(трифторметил)бензоату (1,50 г) в 1,4-діоксані (30,0 мл) додавали 1-(4-(хлорметил)феніл)-1H-піразол (0,76 г), тетра(трифенілфосфін)паладію(0) (0,23 г) та трикалію фосфат тригідрат (2,10 г), та суміш перемішували при 90°C протягом 16 год. в атмосфері азоту. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури, туди ж додавали воду та етилацетат, та суміш розділяли. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи флеш силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/петролейний ефір), отримуючи метил 3-хлор-2-гідрокси-5-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]-4-(трифторметил)бензоат (0,12 г) та 3-хлор-2-гідрокси-5-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]-4-(трифторметил)бензойну кислоту (0,70 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,98 (3H, с), 4,21 (2H, д, J=2,0 Гц), 6,40 (1H, т, J=2,0 Гц), 7,12 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,62 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,68 (1H, с), 7,72 (1H, д, J=1,6 Гц), 7,90 (1H, д, J=2,4 Гц), 11,40 (1H, ш с).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,49 (2H, с), 4,18 (1H, с), 6,40-6,52 (1H, м), 7,05-7,24 (2H, м), 7,44-7,58 (2H, м), 7,78-7,95 (3H, м). Активний протон не спостерігали.

Ј) метил 3-хлор-5-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]-4-(трифторметил)-2-[[4-(трифторметил)сульфоніл]окси]бензоат

До розчину метил 3-хлор-2-гідрокси-5-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]-4-(трифторметил)бензоату (0,15 г) в дихлорметані (5,00 мл) додавали триетиламін (0,05 г) та трифторметансульфоновий ангідрид (0,14 г) при охолодженні кригою, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. До реакційної суміші додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (0,24 г) у вигляді сирого продукту. Дану сполуку використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

МС: [M+H]<sup>+</sup> 542,9.

К) метил 3-хлор-2-етеніл-5-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]-4-(трифторметил)бензоат

До розчину метил 3-хлор-5-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]-4-(трифторметил)-2-[[4-(трифторметил)сульфоніл]окси]бензоат (0,24 г) в ТГФ (5,00 мл)-вода (5,00 мл) додавали калію вінілтрифторборат (0,07 г), карбонат цезію (0,24 г) та тетра(трифенілфосфін)паладію(0) (0,01 г), та суміш перемішували при 90°C протягом 16 год. в атмосфері азоту. До реакційної суміші додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи препаративну тонкошарову хроматографію (етилацетат/петролейний ефір), отримуючи названу сполуку (0,08 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,83 (3H, с), 4,28 (2H, д, J=2,0 Гц), 5,32 (1H, д, J=18,0 Гц), 5,54 (1H, д, J=12,4 Гц), 6,43-6,48 (1H, т, J=2,4 Гц), 6,94 (1H, дд, J=17,6, 11,2 Гц), 7,15 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,37 (1H, с), 7,63 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,71 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,90 (1H, д, J=2,4 Гц).

Л) етил 3-хлор-2-гідрокси-5-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]-4-(трифторметил)бензоат

До розчину 3-хлор-2-гідрокси-5-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]-4-(трифторметил)бензойної кислоти (0,60 г) в дихлорметані (20,0 мл) додавали оксалілхлорид (0,29 г) при охолодженні кригою, та суміш перемішували при 15°C протягом 16 год. Реакційну суміш додавали до

розчину триетиламіну (2,00 мл) в етанолі (40,0 мл), та суміш перемішували протягом 1 год. Суміш концентрували при зниженому тиску, та залишок розбавляли етилацетатом. Суміш промивали 1N гідрохлоридною кислотою та насиченим водним розчином бікарбонату натрію, та органічний шар концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи флеш

5 силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/петролейний ефір), отримуючи названу сполуку (0,20 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,41 (3H, т, J=7,2 Гц), 4,22 (2H, д, J=2,0 Гц), 4,45 (2H, кв, J=7,2 Гц), 6,42-6,49 (1H, м), 7,11 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,59-7,64 (2H, м), 7,66-7,73 (2H, м), 7,89 (1H, д, J=2,4 Гц), 11,49 (1H, ш с).

10 М) етил 3-хлор-5-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]-4-(трифторметил)-2-[[трифторметил)сульфоніл]окси]бензоат

До розчину етил 3-хлор-2-гідрокси-5-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]-4-(трифторметил)бензоату (0,20 г) в дихлорметані (15,0 мл) додавали триетиламін (0,10 г) та трифторметансульфоновий ангідрид (0,27 г) при охолодженні кригою, та суміш перемішували при кімнатній температурі

15 протягом 16 год. До реакційної суміші додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (0,25 г) у вигляді сирого продукту. Дану сполуку використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

МС: [M+H]<sup>+</sup> 557,0.

20 N) етил 3-хлор-2-етеніл-5-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]-4-(трифторметил)бензоат

До розчину етил 3-хлор-5-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]-4-(трифторметил)-2-[[трифторметил)сульфоніл]окси]бензоату (0,25 г) в ТГФ (8,00 мл)-вода (5,00 мл) додавали калію вінілтрифторборат (0,13 г), карбонат цезію (0,46 г) та тетра(трифенілфосфін)паладію(0) (0,03 г), та суміш перемішували при 80°C протягом 16 год. в атмосфері азоту. До реакційної

25 суміші додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи тонкошарову хроматографію (етилацетат/петролейний ефір), отримуючи названу сполуку (0,08 г).

30 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,32 (3H, т, J=7,2 Гц), 4,25-4,34 (4H, м), 5,34 (1H, д, J=17,6 Гц), 5,54 (1H, д, J=12,4 Гц), 6,46 (1H, т, J=2,0 Гц), 6,94 (1H, дд, J=17,2, 11,2 Гц), 7,15 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,36 (1H, с), 7,63 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,71 (1H, д, J=1,6 Гц), 7,90 (1H, д, J=2,4 Гц).

О) 3-хлор-2-етеніл-5-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]-4-(трифторметил)бензойної кислоти

До розчину метил 3-хлор-2-етеніл-5-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]-4-(трифторметил)бензоату (0,80 г) та етил 3-хлор-2-етеніл-5-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]-4-(трифторметил)бензоату (0,80 г) в ТГФ (5,08 мл)-вода (5,08 мл) додавали літію гідроксид моногідрат (0,20 г) та метанол (0,50 мл), та суміш перемішували при 15°C протягом 16 год. Реакційну суміш виливали в 1N гідрохлоридну кислоту, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (0,15 г).

40 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,28 (2H, с), 5,44 (1H, д, J=17,2 Гц), 5,59 (1H, д, J=12,0 Гц), 6,49 (1H, т, J=2,0 Гц), 6,96 (1H, дд, J=18,0, 11,6 Гц), 7,16 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,51 (1H, с), 7,59 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,80 (1H, д, J=1,6 Гц), 7,90 (1H, д, J=2,4 Гц).

Р) рац-3-хлор-2-етеніл-N-(транс-2-гідроксициклогексил)-5-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]-4-(трифторметил)бензамід

45 До розчину 3-хлор-2-етеніл-5-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]-4-(трифторметил)бензойної кислоти (0,05 г), транс-2-аміноциклогексанолу гідрохлориду (0,03 г), 1-гідроксибензотриазол (0,03 г) та 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлориду (0,04 г) в дихлорметані (5,00 мл) додавали триетиламін (0,04 г), та суміш перемішували протягом 16 год. Реакційну суміш виливали в воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали 1N

50 гідрохлоридною кислотою та насиченим водним розчином бікарбонату натрію, та сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (0,07 г).

55 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,25-1,40 (4H, м), 1,70-1,77 (2H, м), 1,90-2,00 (1H, м), 2,05-2,10 (1H, м), 3,32-3,40 (1H, м), 3,60-3,80 (1H, м), 4,26 (2H, с), 5,50-5,75 (3H, м), 6,45 (1H, т, J=2,0 Гц), 6,85-6,98 (1H, м), 7,14 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,30 (1H, с), 7,61 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,71 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,89 (1H, д, J=2,4 Гц).

Q) рац-4-хлор-2-(транс-2-гідроксициклогексил)-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-5-(трифторметил)ізоіндолін-1-он

60 До розчину рац-3-хлор-2-етеніл-N-(транс-2-гідроксициклогексил)-5-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]-4-(трифторметил)бензаміду (0,07 г) в змішаному розчиннику з ацетону (2,00 мл)-

ацетонітрилу (2,00 мл)-води (2,00 мл) додавали калію осмат(VI) дигідрат (4,00 мг) та натрію перйодат (0,08 г), та суміш перемішували протягом 16 год. Реакційну суміш розбавляли водним розчином натрію тіосульфату, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи

5 рац-4-хлор-3-гідрокси-2-[транс-2-гідроксициклогексил]-6-[4-(1Н-піразол-1-іл)бензил]-5-(трифторметил)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-он (0,05 г) у вигляді сирого продукту. Дану сполуку використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

МС:  $[M+H]^+$  505,9.

10 До розчину зазначеної вище сполуки (0,05 г) в дихлорметані (2,00 мл) додавали трифтороцтову кислоту (0,30 мл) при охолодженні кригою. Через 15 хв., туди ж додавали триетилсилан (0,40 мл), та суміш перемішували при 15°C протягом 16 год. Реакційну суміш виливали в насичений водний розчин бікарбонату натрію, та суміш екстрагували етилацетатом (х 2). Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи преп.-ВЕРХ, потім ліофілізували,

15 отримуючи названу сполуку (0,01 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,36-1,45 (2Н, м), 1,54-1,62 (1Н, м, перекривається з сигналом води), 1,83 (2Н, д,  $J=12,0$  Гц), 1,92 (1Н, д,  $J=12,0$  Гц), 2,13-2,26 (2Н, м), 3,64-3,77 (1Н, м), 4,03-4,13 (1Н, м), 4,33 (2Н, с), 4,37-4,55 (2Н, м), 6,45 (1Н, т,  $J=2,0$  Гц), 7,14 (2Н, д,  $J=8,4$  Гц), 7,60 (2Н, д,  $J=8,4$  Гц), 7,64 (1Н, с), 7,70 (1Н, д,  $J=1,6$  Гц), 7,89 (1Н, д,  $J=2,4$  Гц).

20 Приклад 11

рац-2-(транс-2-гідроксициклогексил)-4-метил-1-оксо-6-(4-(1Н-піразол-1-іл)бензил)ізоіндолін-5-карбонітрил

А) 3-гідрокси-2-метилбензонітрил

25 До розчину 3-бром-2-метилфенолу (20,0 г) в ДМФ (250 мл) додавали міді (I) ціанід (19,0 г) та тетра(трифенілфосфін)паладію(0) (3,70 г), та суміш нагрівали з перемішуванням при 120°C протягом 16 год. в атмосфері азоту. Реакційну суміш виливали в воду, та суміш фільтрували. Фільтрат екстрагували етилацетатом, та органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровували при зниженому тиску, та залишок промивали трет-бутилметиловим простим ефіром, отримуючи названу сполуку (7,00 г).

30  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,28 (3Н, с), 7,00-7,15 (1Н, м), 7,14-7,24 (2Н, м), 10,11 (1Н, ш с).

В) 4-форміл-3-гідрокси-2-метилбензонітрил

35 До розчину 3-гідрокси-2-метилбензонітрилу (7,00 г) в ТГФ (100 мл) додавали триетиламін (13,1 г), магнію хлорид (12,4 г) та параформальдегід (6,60 г), та суміш нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 16 год. в атмосфері азоту. Реакційну суміш виливали в 1Н гідрохлоридну кислоту, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи флеш силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/петролейний ефір), отримуючи названу сполуку (1,30 г).

40  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,50 (3Н, с), 7,24-7,28 (2Н, м, перекривались з сигналом  $\text{CDCl}_3$ ), 7,53 (1Н, д,  $J=8,0$  Гц), 9,98 (1Н, с), 11,42 (1Н, ш с).

С) 4-ціано-2-гідрокси-3-метилбензойної кислоти

45 До розчину 4-форміл-3-гідрокси-2-метилбензонітрилу (3,90 г) в ДМСО (21,0 мл) додавали натрію дигідрофосфат (7,26 г) та водний розчин (16,0 мл) натрію хлориту (5,46 г) при охолодженні кригою, та суміш перемішували при 17°C протягом 16 год. Реакційну суміш виливали в насичений водний розчин натрію карбонату, та суміш екстрагували трет-бутилметиловим простим ефіром. Водний шар підкислювали 1Н гідрохлоридною кислотою, та суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (4,00 г: яка містить ДМСО).

50  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2,36 (3Н, с), 7,29 (1Н, д,  $J=8,0$  Гц), 7,77 (1Н, д,  $J=8,0$  Гц). Активний протон не спостерігали.

Д) 5-бром-4-ціано-2-гідрокси-3-метилбензойна кислота

55 До розчину 4-ціано-2-гідрокси-3-метилбензойної кислоти (5,50 г) в ДМФ (50,0 мл) додавали N-бромсукцинімід (5,50 г) при охолодженні кригою, та суміш перемішували при 15°C протягом 16 год. Реакційну суміш виливали в воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (7,40 г: яка містить ДМФ).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,51 (3Н, с), 8,10 (1Н, с), 11,48 (1Н, ш с).

Е) метил 5-бром-4-ціано-2-гідрокси-3-метилбензоат

До розчину 5-бром-4-ціано-2-гідрокси-3-метилбензойної кислоти (7,40 г) в дихлорметані (70,0 мл) додавали оксалілхлорид (3,91 г) та ДМФ (0,20 мл) при охолодженні кригою, та суміш перемішували протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, та залишок розбавляли ТГФ. До даної суміші по краплям додавали розчин триетиламіну (5,66 г) в метанолі (50,0 мл) при охолодженні кригою, та суміш перемішували протягом 20 хв. Реакційну суміш виливали в 1N гідрохлоридну кислоту, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/петролейний ефір), отримуючи названу сполуку (4,20 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,51 (3H, c), 4,00 (3H, c), 7,97 (1H, c), 10,14 (1H, ш c).

Ф) метил 4-ціано-2-гідрокси-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоат

До розчину метил 5-бром-4-ціано-2-гідрокси-3-метилбензоату (2,00 г) в толуолі (30,0 мл) додавали біс(пінаколато)дибор (2,82 г), калію ацетат (2,18 г) та транс-дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію(II) (0,26 г), та суміш перемішували при 110°C протягом 16 год. в атмосфері аргону. Реакційну суміш виливали в воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи флеш силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/петролейний ефір), отримуючи названу сполуку (2,50 г: яка містить біс(пінаколато)дибор).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,38 (12H, c), 2,49 (3H, c), 3,99 (3H, c), 8,20 (1H, c), 11,43 (1H, ш c).

Г) метил 4-ціано-2-гідрокси-3-метил-5-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]бензоат

До розчину метил 4-ціано-2-гідрокси-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоату (3,50 г) в 1,4-діоксані (30,0 мл) додавали 1-(4-(хлорметил)феніл)-1H-піразол (2,12 г), трикалію фосфату тригідрат (5,90 г) та [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) дихлорметановий адукт (0,34 г), та суміш перемішували при 90°C протягом 16 год. в атмосфері азоту. Реакційну суміш виливали в воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи флеш силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/петролейний ефір), отримуючи названу сполуку (0,86 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,49 (3H, c), 3,95 (3H, c), 4,15 (2H, c), 6,46 (1H, c), 7,30 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,59-7,60 (1H, м), 7,64 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,71 (1H, c), 7,90 (1H, д, J=2,4 Гц), 11,07 (1H, ш c).

Н) метил 4-ціано-3-метил-5-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]-2-[[трифторметил]сульфоніл]оксибензоат

До розчину метил 4-ціано-2-гідрокси-3-метил-5-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]бензоату (0,86 г) в ТГФ (20,0 мл) додавали натрію гідрид (0,12 г) при охолодженні кригою, та суміш перемішували протягом 20 хв. До даної реакційної суміші додавали N-фенілбіс(трифторметансульфонімід)(1,77 г), та суміш перемішували при 15°C протягом 16 год. Реакційну суміш виливали в насичений водний розчин амонію хлориду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (3,00 г) у вигляді сирого продукту. Дану сполуку використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

МС: [M+H]<sup>+</sup> 479,8.

І) метил 4-ціано-2-етеніл-3-метил-5-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]бензоат

До розчину метил 4-ціано-3-метил-5-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]-2-[[трифторметил]сульфоніл]оксибензоату (2,80 г) в ТГФ (25,0 мл)-вода (5,00 мл) додавали калію вінілтрифторборат (0,85 г), карбонат цезію (6,23 г) та тетра(трифенілфосфін)паладію(0) (0,38 г), та суміш перемішували при 80°C протягом 16 год. в атмосфері азоту. До реакційної суміші додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи флеш силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/петролейний ефір), отримуючи названу сполуку (0,80 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,56 (3H, c), 3,83 (3H, c), 4,23 (2H, c), 5,21 (1H, д, J=17,6 Гц), 5,46-5,60 (1H, м), 6,46 (1H, c), 6,88 (1H, дд, J=17,6, 11,4 Гц), 7,32 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,41 (1H, c), 7,64 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,71 (1H, c), 7,90 (1H, д, J=2,4 Гц).

Ј) 4-ціано-2-етеніл-3-метил-5-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]бензойної кислоти

До розчину метил 4-ціано-2-етеніл-3-метил-5-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]бензоату (0,70 г) в ТГФ (5,00 мл)-вода (5,00 мл) додавали літію гідроксид моногідрат (0,25 г) та метанол (1,00 мл), та суміш перемішували при 10°C протягом 16 год. Реакційну суміш розбавляли водою, та суміш

екстрагували трет-бутилметилом простим ефіром. Водний шар підкислювали 2N гідрохлоридною кислотою, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (0,60 г).

5  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,55 (3H, с), 4,22 (2H, с), 5,25 (1H, дд,  $J=17,8$ , 1,4 Гц), 5,55 (1H, дд,  $J=11,6$ , 1,2 Гц), 6,47 (1H, т,  $J=2,0$  Гц), 6,93 (1H, дд,  $J=17,8$ , 11,4 Гц), 7,34 (2H, д,  $J=8,4$  Гц), 7,58 (1H, с), 7,62 (2H, д,  $J=8,8$  Гц), 7,79 (1H, д,  $J=1,6$  Гц), 7,90 (1H, д,  $J=2,4$  Гц). Один активний протон не спостерігався.

10 К) рац-4-ціано-2-етеніл-N-(транс-2-гідроксициклогексил)-3-метил-5-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]бензамід

До розчину 4-ціано-2-етеніл-3-метил-5-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]бензойної кислоти (0,10 г), транс-2-аміноциклогексанолу гідрохлориду (0,06 г), 1-гідроксибензотриазолу (0,06 г) та 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлориду (0,08 г) в дихлорметані (5,00 мл) додавали триетиламін (0,11 г), та суміш перемішували протягом 16 год. Реакційну суміш виливали в 1N гідрохлоридну кислоту, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали 1N гідрохлоридною кислотою та насиченим водним розчином бікарбонату натрію, та сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (0,10 г).

20  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,11-1,41 (6H, м), 1,95-2,10 (2H, м), 2,55 (3H, с), 3,21-3,30 (1H, м), 3,36 (1H, тд,  $J=10,0$ , 4,4 Гц), 3,68-3,80 (1H, м), 4,20 (2H, с), 5,47 (1H, дд,  $J=17,8$ , 1,2 Гц), 5,61 (1H, дд,  $J=11,6$ , 1,2 Гц), 5,70 (1H, д,  $J=7,2$  Гц), 6,45 (1H, т,  $J=2,0$  Гц), 6,78 (1H, дд,  $J=17,8$ , 11,6 Гц), 7,25-7,26 (1H, м, перекривались з сигналом  $\text{CDCl}_3$ ), 7,32 (2H, д,  $J=8,4$  Гц), 7,62 (2H, д,  $J=8,4$  Гц), 7,70 (1H, д,  $J=2,0$  Гц), 7,89 (1H, д,  $J=2,4$  Гц).

25 Л) рац-3-гідрокси-2-(транс-2-гідроксициклогексил)-4-метил-1-оксо-6-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-карбонітрил

До розчину рац-4-ціано-2-етеніл-N-(транс-2-гідроксициклогексил)-3-метил-5-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]бензаміду (0,09 г) в змішаному розчиннику з ацетону (2,00 мл)-ацетонітрилу (2,00 мл)-води (2,00 мл) додавали калію осмат(VI) дигідрат (7,00 мг) та натрію періодат (0,18 г), та суміш перемішували протягом 16 год. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином натрію тіосульфату, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (0,10 г) у вигляді сирого продукту. Дану сполуку використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

МС:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  443,0.

35 М) рац-2-(транс-2-гідроксициклогексил)-4-метил-1-оксо-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)ізоіндолін-5-карбонітрил

До розчину рац-3-гідрокси-2-(транс-2-гідроксициклогексил)-4-метил-1-оксо-6-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-карбонітрилу (0,10 г) в дихлорметані (2,00 мл) додавали трифтороцтову кислоту (0,31 мл) при охолодженні кригою. Через 15 хв., туди ж додавали триетилсилан (0,50 мл), та суміш перемішували при 15°C протягом 16 год. Реакційну суміш виливали в насичений водний розчин бікарбонату натрію, та суміш екстрагували етилацетатом (x 2). Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи преп.-ВЕРХ, потім ліофілізували, отримуючи названу сполуку (0,02 г).

45  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,35-1,52 (3H, м), 1,85 (2H, д,  $J=12,4$  Гц), 1,94 (1H, д,  $J=13,6$  Гц), 2,10 (1H, д,  $J=6,8$  Гц), 2,20 (1H, д,  $J=12,0$  Гц), 2,57 (3H, с), 3,55-3,65 (1H, м), 4,07-4,16 (1H, м), 4,30-4,48 (4H, м), 6,41-6,51 (1H, м), 7,35 (2H, д,  $J=8,4$  Гц), 7,61-7,69 (3H, м), 7,72 (1H, д,  $J=1,6$  Гц), 7,91 (1H, д,  $J=2,4$  Гц). Спостерігався один активний протон.

Приклад 12

50 рац-4-хлор-2-(транс-2-гідроксициклогексил)-5-метокси-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)ізоіндолін-1-он

А) 2-хлор-3-метоксифенол

До водного розчину (100 мл) калію гідроксиду (11,0 г) додавали 2-хлорбензол-1,3-діол (22,8 г). Потім, до реакційної суміші повільно додавали диметилсульфат (19,9 г), при цьому підтримуючи температуру реакційної суміші при від 10°C до 20°C, та суміш перемішували при 100°C протягом 2 днів. Реакційну суміш підкислювали 2N гідрохлоридною кислотою, та суміш екстрагували дихлорметаном. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/петролейний ефір), отримуючи названу сполуку (18,0 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 3,78 (3H, c), 6,54-6,58 (2H, м), 7,05 (1H, т, J=8,4 Гц), 10,04 (1H, ш с).

В) 3-хлор-2-гідрокси-4-метоксибензальдегід

До розчину 2-хлор-3-метоксифенолу (19,3 г) в 1,2-дихлоретані (150 мл) додавали триетиламін (73,7 г), магнію хлорид (57,8 г) та параформальдегід (36,5 г), та суміш перемішували при 70°C протягом 4 год. в атмосфері азоту. Реакційну суміш виливали в 1N гідрохлоридну кислоту, та осад видаляли фільтруванням, та промивали дихлорметаном. Органічний шар промивали 1N гідрохлоридною кислотою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (21,5 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 3,97 (3H, c), 6,92 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,76 (1H, д, J=9,2 Гц), 9,95 (1H, c), 11,47 (1H, ш с).

С) 3-хлор-2-гідрокси-4-метоксибензойна кислота

До розчину 3-хлор-2-гідрокси-4-метоксибензальдегіду (16,6 г) та натрію дигідрофосфату (34,7 г) в змішаному розчиннику з ДМСО (180 мл)-води (45,0 мл) додавали водний розчин (35,0 мл) натрію хлориту (27,2 г) при охолодженні кригою, та суміш перемішували при 15°C протягом 16 год. Реакційну суміш виливали в насичений водний розчин натрію карбонату, суміш розбавляли водою, та фільтрували, та фільтрат екстрагували сумішшю петролейний ефір/етилацетат=5:1. Водний шар підкислювали конц. гідрохлоридною кислотою до встановлення pH=1, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали 1N гідрохлоридною кислотою, та сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (11,1 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 3,93 (3H, c), 6,77 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,78 (1H, д, J=9,2 Гц), 12,11 (1H, ш с). Один активний протон не спостерігався.

Д) 5-бром-3-хлор-2-гідрокси-4-метоксибензойної кислоти

До розчину 3-хлор-2-гідрокси-4-метоксибензойної кислоти (11,1 г) в оцтовій кислоті (275 мл) додавали бром (8,79 г) при кімнатній температурі, та суміш перемішували протягом 16 год. До реакційної суміші додавали воду, та осад збирали фільтруванням. Осад промивали водою, та розчиняли в етилацетаті, та розчин промивали водою та насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (10,4 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 3,87 (3H, c), 7,94 (1H, c). Два активних протона не спостерігалися.

Е) метил 5-бром-3-хлор-2-гідрокси-4-метоксибензоат

До розчину 5-бром-3-хлор-2-гідрокси-4-метоксибензойної кислоти (10,4 г) в дихлорметані (150 мл) додавали розчин оксалілхлориду (7,05 г) в дихлорметані (10 мл) та ДМФ (3 краплі) при охолодженні кригою, та суміш перемішували при 13°C протягом 1 год. Розчинник випаровували при зниженому тиску, та залишок розчиняли в ТГФ (50 мл). Даний розчин по краплям додавали до розчину триетиламіну (1,20 г) в метанолі (150 мл) при охолодженні кригою, та суміш перемішували при 13°C протягом 16 год. Розчинник випаровували при зниженому тиску з реакційної суміші, та залишок розбавляли етилацетатом та водою. 1N Гідрохлоридну кислоту додавали туди ж, та суміш розділяли. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (10,9 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 3,86 (3H, c), 3,91 (3H, c), 7,94 (1H, c), 11,11 (1H, ш с).

Ф) метил 5-бром-3-хлор-4-метокси-2-(метоксиметокси)бензоат

До розчину метил 5-бром-3-хлор-2-гідрокси-4-метоксибензоату (5,00 г) в ТГФ (120 мл) додавали натрію гідрид (1,01 г) при охолодженні кригою, та суміш перемішували протягом 1 год. в атмосфері азоту. До даної реакційної суміші по краплям додавали хлорметилметиловий простий ефір (1,63 г), та суміш перемішували при 20°C протягом 16 год. До реакційної суміші додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровували при зниженому тиску, та залишок чистили, застосовуючи флеш силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/петролейний ефір), отримуючи названу сполуку (3,08 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,65 (3H, c), 3,93 (3H, c), 3,96 (3H, c), 5,15 (2H, c), 8,00 (1H, c).

Г) 1-{4-[(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)метил]феніл}-1H-піразол

До розчину 1-[4-(хлорметил)феніл]-1H-піразолу (2,20 г) в 1,4-діоксані (50,0 мл) додавали біс(пінаколато)дидобор (3,47 г), калію ацетат (3,35 г) та [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) дихлорметановий адукт (0,47 г), та суміш перемішували при 90°C протягом 16 год. в атмосфері аргону. Реакційній суміші давали

охолонути до кімнатної температури, та фільтрували, та розчинник випаровували при зниженому тиску з фільтрату. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/петролейний ефір), отримуючи названу сполуку (3,10 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,22 (1H, с), 2,32 (2H, с), 6,43 (1H, т, J=2,0 Гц), 7,23-7,29 (2H, м, перекривання з сигналом CDCl<sub>3</sub>), 7,54 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,69 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,87 (1H, д, J=2,8 Гц).

Н) метил 3-хлор-2-гідрокси-4-метокси-5-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]бензоат

До розчину метил 5-бром-3-хлор-4-метокси-2-(метоксиметокси)бензоату (3,00 г) в 1,4-діоксані (50,0 мл)-воді (5,00 мл) додавали 1-{4-[(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)метил]феніл}-1H-піразол (7,50 г), калію карбонат (2,44 г) та тетра(трифенілфосфін)паладію(0) (1,02 г), та суміш перемішували при 90°C протягом 16 год. в атмосфері азоту. Реакційну суміш виливали в воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи флеш силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/петролейний ефір), отримуючи метил 3-хлор-4-метокси-2-(метоксиметокси)-5-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]бензоат (0,40 г).

До розчину зазначеної вище сполуки (0,40 г) в етилацетаті (5,00 мл) додавали 4N гідрохлорид/етилацетат (25,0 мл), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційну суміш виливали в насичений водний розчин бікарбонату натрію, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи флеш силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/петролейний ефір), отримуючи названу сполуку (0,23 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,78 (3H, с), 3,93 (3H, с), 3,97 (2H, с), 6,45 (1H, т, J=2,0 Гц), 7,24 (1H, с), 7,27 (1H, с, перекривались з сигналом CDCl<sub>3</sub>), 7,58-7,63 (3H, м), 7,71 (1H, д, J=1,6 Гц), 7,89 (1H, д, J=2,4 Гц), 11,36 (1H, ш с).

І) метил 3-хлор-4-метокси-5-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]-2-[[трифторметил]сульфоніл]окси}бензоат

До розчину метил 3-хлор-2-гідрокси-4-метокси-5-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]бензоату (0,23 г) в дихлорметані (10,0 мл) додавали триетиламін (0,13 г) та трифторметансульфоновий ангідрид (0,35 г) при охолодженні кригою, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. До реакційної суміші додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (0,36 г) у вигляді сирого продукту. Дану сполуку використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

МС: [M+H]<sup>+</sup> 505,0.

Ж) метил 3-хлор-2-етеніл-4-метокси-5-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]бензоат

До розчину метил 3-хлор-4-метокси-5-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]-2-[[трифторметил]сульфоніл]окси}бензоату (0,36 г) в ТГФ (8,00 мл)-воді (3,00 мл) додавали калію вінілтрифторборат (0,17 г), карбонат цезію (0,60 г) та тетра(трифенілфосфін)паладію(0) (0,04 г), та суміш нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 16 год. в атмосфері азоту. До реакційної суміші додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи тонкошарову хроматографію (етилацетат/петролейний ефір), отримуючи названу сполуку (0,08 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,76 (3H, с), 3,81 (3H, с), 4,05 (2H, с), 5,33 (1H, д, J=17,6 Гц), 5,52 (1H, дд, J=11,2, 1,2 Гц), 6,45 (1H, т, J=2,0 Гц), 6,93 (1H, дд, J=17,8, 11,2 Гц), 7,28 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,43 (1H, с), 7,62 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,71 (1H, д, J=1,4 Гц), 7,89 (1H, д, J=2,4 Гц).

К) 3-хлор-2-етеніл-4-метокси-5-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]бензойної кислоти

До розчину метил 3-хлор-2-етеніл-4-метокси-5-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]бензоату (0,10 г) в ТГФ (3,00 мл)-вода (3,00 мл) та метанолі (0,50 мл) додавали літію гідроксид моногідрат (0,10 г), та суміш перемішували при 20°C протягом 16 год. Реакційну суміш виливали в 1N гідрохлоридну кислоту, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (0,08 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,78 (3H, с), 4,22 (2H, с), 4,06 (2H, с), 5,42 (1H, д, J=17,6 Гц), 5,58 (1H, д, J=11,2 Гц), 6,46 (1H, т, J=2,0 Гц), 6,94 (1H, дд, J=18,0, 11,6 Гц), 7,25-7,40 (2H, м, перекривання з сигналом CDCl<sub>3</sub>), 7,50-7,65 (3H, м), 7,72 (1H, с), 7,89 (1H, д, J=2,4 Гц). Активний протон не спостерігали.



L) рац-3-хлор-2-етеніл-N-(транс-2-гідроксициклогексил)-4-метокси-5-[4-(1Н-піразол-1-іл)бензил]бензамід

До розчину 3-хлор-2-етеніл-4-метокси-5-[4-(1Н-піразол-1-іл)бензил]бензойної кислоти (0,06 г), транс-2-аміноциклогексанолу гідрохлориду (0,04 г), 1-гідроксибензотриазолу (0,03 г) та 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлориду (0,05 г) в дихлорметані (10,0 мл) додавали триетиламін (0,03 г), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційну суміш виливали в воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (0,08 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,31-1,39 (3H, м), 1,70-1,76 (2H, м), 1,97-2,12 (3H, м), 3,23 (1H, ш с), 3,30-3,40 (1H, м), 3,65-3,75 (4H, м), 4,03 (2H, с), 5,56-5,65 (2H, м), 5,69 (1H, д, J=7,6 Гц), 6,45 (1H, т, J=2,0 Гц), 6,88 (1H, дд, J=18,0, 11,2 Гц), 7,27-7,30 (2H, м, перекривались з сигналом CDCl<sub>3</sub>), 7,61 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,70 (1H, д, J=1,6 Гц), 7,89 (1H, д, J=2,0 Гц).

M) рац-4-хлор-3-гідрокси-2-(транс-2-гідроксициклогексил)-5-метокси-6-[4-(1Н-піразол-1-іл)бензил]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-он

До розчину рац-3-хлор-2-етеніл-N-(транс-2-гідроксициклогексил)-4-метокси-5-[4-(1Н-піразол-1-іл)бензил]бензаміду (0,08 г) в змішаному розчиннику з ацетону (2,00 мл)-ацетонітрилу (2,00 мл)-води (2,00 мл) додавали калію осмат(VI) дигідрат (5,00 мг) та натрію перйодат (0,12 г), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином натрію тіосульфату, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (0,07 г) у вигляді сирого продукту. Дану сполуку використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

МС: [M+Na]<sup>+</sup> 450,1.

N) рац-4-хлор-2-(транс-2-гідроксициклогексил)-5-метокси-6-(4-(1Н-піразол-1-іл)бензил)ізоіндолін-1-он

До розчину рац-4-хлор-3-гідрокси-2-(транс-2-гідроксициклогексил)-5-метокси-6-[4-(1Н-піразол-1-іл)бензил]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-ону (0,07 г) в дихлорметані (2,00 мл) додавали трифтороцтову кислоту (0,50 мл) при охолодженні кригою, та суміш перемішували протягом 15 хв. Потім, триетилсилан (0,40 мл) додавали туди ж, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш виливали в насичений водний розчин бікарбонату натрію, та суміш екстрагували етилацетатом (х 2). Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи преп.-ВЕРХ, потім ліофілізували, отримуючи названу сполуку (0,02 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,35-1,45 (3H, м), 1,50-1,60 (1H, м, перекривається з сигналом води), 1,81 (2H, д, J=12,0 Гц), 1,91 (1H, д, J=12,0 Гц), 2,13-2,33 (2H, м), 3,60-3,70 (1H, м), 3,78 (3H, с), 4,03-4,12 (3H, м), 4,37 (2H, кв, J=17,2 Гц), 6,44 (1H, т, J=2,0 Гц), 7,20-7,30 (2H, м, перекривались з сигналом CDCl<sub>3</sub>), 7,57-7,62 (3H, м), 7,70 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,88 (1H, д, J=2,4 Гц).

Приклад 13

2-((1S, 2S)-2-гідроксициклопентил)-4,5-диметил-6-(4-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)бензил)ізоіндолін-1-он

A) 1-метил-1Н-піразол-3-іл трифторметансульфонат

До розчину 1-метил-1Н-піразол-3-олу (2,92 г) in піридин (50,0 мл) додавали трифторметансульфоновий ангідрид (6,03 мл) при охолодженні кригою, та суміш перемішували протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (5,44 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,87 (3H, с), 6,11 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,32 (1H, д, J=2,3 Гц).

B) [4-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)феніл]метанол

Суміш [4-(гідроксиметил)феніл]боронової кислоти (4,46 г), 1-метил-1Н-піразол-3-іл трифторметансульфонату (4,50 г), карбонат цезію (19,1 г) та [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) дихлорметановий адукт (0,80 г) в толуолі (15,0 мл)-етанолі (1,00 мл)-воді (1,00 мл) піддавали дії мікрохвильового випромінення при 150°C протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, та нерозчинну речовину видаляли фільтруванням. Фільтрат промивали послідовно насиченим водним розчином бікарбонату натрію та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (1,00 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,95 (3H, с), 4,71 (2H, д, J=6,0 Гц), 6,54 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,33-7,45 (1H, м), 7,73-7,87 (1H, м).

С) 3-[4-(хлорметил)феніл]-1-метил-1H-піразол

До розчину [4-(1-метил-1H-піразол-3-іл)феніл]метанолу (1,00 г) в ТГФ (15,0 мл) по краплям додавали тіонілхлорид (0,58 мл) при охолодженні кригою, та суміш перемішували при 17°C протягом 16 год. Реакційну суміш розбавляли водою та етилацетатом, та насичений водний розчин бікарбонату натрію додавали туди ж. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,65 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,95 (3H, с), 4,61 (2H, с), 6,49-6,57 (1H, м), 7,33-7,44 (3H, м), 7,74-7,82 (2H, м).

Д) 2-аміно-5-бром-3,4-диметилбензойна кислота

До розчину 2-аміно-3,4-диметилбензойної кислоти (50,0 г) in ДМСО (500 мл) додавали гідробромідну кислоту (174 мл) при цьому підтримуючи внутрішню температуру при 25-30°C, та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. До реакційної суміші додавали воду (500 мл), та суміш перемішували протягом 30 хв. Осад збирали фільтруванням, та промивали водою отримуючи названу сполуку (102 г: яка містить ДМСО).

МС: [M-H]<sup>+</sup> 241,9.

Е) метил 2-аміно-5-бром-3,4-диметилбензоат

До розчину 2-аміно-5-бром-3,4-диметилбензойної кислоти (73,9 г) в ДМФ (750 мл) додавали карбонат цезію (148 г), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. До даної реакційної суміші по краплям додавали метилйодид (22,7 мл) при кімнатній температурі, та суміш перемішували протягом ночі. До реакційної суміші додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (56,8 г).

МС: [M+H]<sup>+</sup> 258,1.

Ф) метил 5-бром-2-гідрокси-3,4-диметилбензоат

До водного розчину (160 мл) метил 2-аміно-5-бром-3,4-диметилбензоату (28,0 г) в 25 % сірчаній кислоті по краплям додавали водний розчин (80,0 мл) натрію нітриту (11,2 г) протягом 50 хв. при температурі в середині 2-3°C при охолодженні кригою. Потім, 5 % водний розчин сірчаної кислоти (1600 мл) по краплям додавали туди ж протягом 50 хв. при 0-15°C. Реакційну суміш перемішували при 100°C протягом 2 год. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури, та осад збирали фільтруванням, та промивали водою, отримуючи названу сполуку (25,7 г).

МС: [M-H]<sup>+</sup> 256,9.

Г) метил 2-гідрокси-3,4-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоат

До розчину метил 5-бром-2-гідрокси-3,4-диметилбензоату (25,7 г) в толуолі (500 мл) додавали біс(пінаколато)дибор (37,8 г), калію ацетат (29,2 г) та транс-дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію(II) (0,70 г), та суміш перемішували в атмосфері аргону при 100°C протягом 2 год. До реакційної суміші знову додавали транс-дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію(II) (0,70 г), та суміш перемішували протягом ночі при 100°C. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури, туди ж додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок збирали фільтруванням, та промивали етилацетатом, отримуючи названу сполуку (18,3 г).

МС: [M-H]<sup>+</sup> 305,1.

Н) метил 2-гідрокси-3,4-диметил-5-(4-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензил)бензоат

До розчину метил 2-гідрокси-3,4-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоату (0,97 г), 3-[4-(хлорметил)феніл]-1-метил-1H-піразолу (0,65 г) та натрію карбонату (0,67 г) в змішаному розчиннику з 1,2-диметоксіетану (12,0 мл)-води (4,00 мл) додавали тетра(трифенілфосфін)паладію(0) (0,18 г) в атмосфері аргону, та суміш перемішували протягом ночі при 80°C. До реакційної суміші додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,65 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,14 (3H, c), 2,20 (3H, c), 3,91 (3H, c), 3,94 (3H, c), 3,97 (2H, c), 6,49 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,10 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,35 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,53 (1H, c), 7,65-7,72 (2H, м), 10,99 (1H, c).

І) метил 3,4-диметил-5-(4-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензил)-2-(((трифторметил)сульфоніл)окси)бензоат

До розчину метил 2-гідрокси-3,4-диметил-5-(4-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензил)бензоату (1,00 г) в ДМФ (12,0 мл) додавали натрію гідрид (0,14 г) та N-фенілбіс(трифторметансульфонімід)(1,12 г) при охолодженні кригою, та суміш перемішували протягом 2 год. До реакційної суміші додавали 1N гідрохлоридну кислоту, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (1,30 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,21 (3H, c), 2,30 (3H, c), 3,91 (3H, c), 3,94 (3H, c), 4,05 (2H, c), 6,50 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,10 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,36 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,65-7,74 (1H, м).

Ј) метил 3,4-диметил-5-(4-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензил)-2-вінілбензоат

Розчин метил 3,4-диметил-5-(4-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензил)-2-(((трифторметил)сульфоніл)окси)бензоату (1,30 г), трибутилвінілолова (1,28 г), транс-дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію(II) (0,10 г) та літію хлориду (0,80 г) в ДМФ (12,0 мл) перемішували при 90°C протягом 2 год. в атмосфері аргону. До реакційної суміші додавали водний розчин калію фториду, та осаджену нерозчинну речовину видаляли фільтруванням через целіт. Фільтрат розбавляли етилацетатом, та суміш промивали водою та насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,96 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,17 (3H, c), 2,26 (3H, c), 3,81 (3H, c), 3,94 (3H, c), 4,04 (2H, c), 5,11 (1H, дд, J=17,8, 1,9 Гц), 5,44 (1H, дд, J=11,2, 1,8 Гц), 6,49 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,04 (1H, дд, J=17,8, 11,3 Гц), 7,12 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,32-7,39 (2H, м), 7,44 (1H, c), 7,65-7,72 (1H, м).

К) метил 2-форміл-3,4-диметил-5-(4-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензил)бензоат

До розчину метил 3,4-диметил-5-(4-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензил)-2-вінілбензоату (0,96 г) в змішаному розчиннику з ацетону (10,0 мл)-ацетонітрилу (10,0 мл)-води (10,0 мл) додавали оксид осмію (фіксований каталізатор І) (0,34 г) та натрію перйодат (2,86 г), та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, та залишок розбавляли етилацетатом та водою. Нерозчинну речовину видаляли фільтруванням, та фільтрат промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровували при зниженому тиску, та залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,17 г).

МС: [M+H]<sup>+</sup> 363,2.

Л) 2-((1S, 2S)-2-гідроксициклопентил)-4,5-диметил-6-(4-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензил)ізоіндолін-1-он

Розчин метил 2-форміл-3,4-диметил-5-(4-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензил)бензоату (0,09 г), (1S, 2S)-2-аміноциклопентанолу гідрохлориду (0,03 г), триетиламіну (0,03 мл) та безводного сульфату магнію (0,06 г) в ТГФ (1,80 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 46 год. в атмосфері азоту. Нерозчинну речовину видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли метанолом (1,80 мл) та ТГФ (1,80 мл), туди ж додавали натрію триацетоксиборгідрид (0,10 г), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 7,5 год. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, та суміш промивали водою та насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,04 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,47-1,77 (4H, м), 1,81-1,97 (2H, м), 2,20 (3H, c), 2,23 (3H, c), 3,86 (3H, c), 4,07-4,30 (4H, м), 4,39 (2H, c), 4,89 (1H, д, J=4,9 Гц), 6,61 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,12 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,33 (1H, c), 7,65-7,71 (3H, м).

Приклад 14

4,5-диметил-6-(4-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-іл)бензил)-2-((2S)-тетрагідрофуран-2-ілметил)ізоіндолін-1-он

А) [4-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-іл)феніл]метанол

Суміш [4-(гідроксиметил)феніл]боронової кислоти (7,10 г), 4-бром-1-метил-1Н-1,2,3-триазолу (5,00 г), натрію карбонату (6,59 г) та тетра(трифенілфосфін)паладію(0) (3,59 г) в змішаному розчиннику з води (30,0 мл)-1,4-діоксану (100 мл) нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 16 год. в атмосфері азоту. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури, органічний шар концентрували при зниженому тиску, та залишок екстрагували дихлорметаном (х 3). Об'єднані екстракти сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/петролейний ефір), отримуючи названу сполуку (3,40 г).

МС:  $[M+H]^+$  189,9.

В) 4-[4-(бромметил)феніл]-1-метил-1Н-1,2,3-триазол

До розчину [4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-іл)феніл]метанолу (3,40 г) в дихлорметані (130 мл) по краплям додавали фосфору трибромід (23,0 г) при охолодженні кригою, та суміш перемішували при 20°C протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, залишок виливали в насичений водний розчин бікарбонату натрію, та суміш екстрагували дихлорметаном (х 3). Об'єднані органічні шари промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/петролейний ефір), отримуючи названу сполуку (3,50 г) як суміш фосфіноксиду. Дану суміш розбавляли трет-бутилметиловим простим ефіром, та суміш перемішували при 20°C протягом 16 год. Осад збирали фільтруванням, та сушили при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (3,40 г).

МС:  $[M+H]^+$  251,8.

С) метил 2-гідрокси-3,4-диметил-5-(4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-іл)бензил)бензоат

До суміші метил 2-гідрокси-3,4-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоату (0,76 г), 4-[4-(бромметил)феніл]-1-метил-1Н-1,2,3-триазолу (0,63 г) та натрію карбонату (0,53 г) в 1,2-диметоксетані (12,0 мл)-воді (4,00 мл) додавали тетра(трифенілфосфін)паладію(0) (0,29 г), та суміш перемішували протягом ночі при 80°C в атмосфері аргону. До реакційної суміші додавали воду та етилацетат, та суміш розділяли. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,60 г).

МС:  $[M+H]^+$  352,2.

Д) метил 3,4-диметил-5-(4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-іл)бензил)-2-(((трифторметил)сульфоніл)окси)бензоат

До розчину метил 2-гідрокси-3,4-диметил-5-(4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-іл)бензил)бензоату (0,60 г) в ДМФ (12,0 мл) додавали натрію гідрид (0,08 г) та N-фенілбіс(трифторметансульфонімід)(0,67 г) при охолодженні кригою, та суміш перемішували протягом 2 год. До реакційної суміші додавали 1N гідрохлоридну кислоту, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,60 г).

МС:  $[M+H]^+$  484,1.

Е) метил 3,4-диметил-5-(4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-іл)бензил)-2-вінілбензоат

До розчину метил 3,4-диметил-5-(4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-іл)бензил)-2-(((трифторметил)сульфоніл)окси)бензоату (0,60 г) в ДМФ (12,0 мл) додавали трибутилвінілолово (1,28 г), транс-дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію(II) (0,10 г) та літію хлорид (0,80 г), та суміш перемішували при 90°C протягом 1,5 год. в атмосфері аргону. До реакційної суміші додавали водний розчин калію фториду, та осаджену нерозчинну речовину видаляли фільтруванням через целіт. Фільтрат розбавляли етилацетатом, та суміш промивали водою та насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,42 г).

МС:  $[M+H]^+$  362,2.

Ф) метил 2-форміл-3,4-диметил-5-(4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-іл)бензил)бензоат

До розчину метил 3,4-диметил-5-(4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-іл)бензил)-2-вінілбензоат (0,42 г) в змішаному розчиннику з ацетону (10,0 мл)-ацетонітрилу (10,0 мл)-води (10,0 мл)

додавали оксид осмію (фіксований каталізатор І) (0,15 г) та натрію періодат (1,24 г), та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували, та фільтрат екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (0,26 г) у вигляді сирого продукту.

МС:  $[M+H]^+$  364,2.

Г) 3-гідрокси-4,5-диметил-6-(4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-іл)бензил)-2-(((2S)-тетрагідрофуран-2-іл)метил)ізоіндолін-1-он

До розчину метил 2-форміл-3,4-диметил-5-(4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-іл)бензил)бензоату (0,13 г) в ТГФ (3,00 мл) додавали 1-((2S)-тетрагідрофуран-2-іл)метанамін (0,04 мл) та безводний сульфат магнію (0,04 г), та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, та суміш промивали водою та насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,11 г).

МС:  $[M+H]^+$  433,3.

Н) 4,5-диметил-6-(4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-іл)бензил)-2-((2S)-тетрагідрофуран-2-ілметил)ізоіндолін-1-он

До розчину 3-гідрокси-4,5-диметил-6-(4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-іл)бензил)-2-(((2S)-тетрагідрофуран-2-іл)метил)ізоіндолін-1-ону (0,11 г) в трифтороцтовій кислоті (1,50 мл) додавали триетилсилан (0,08 мл), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, та залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,08 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,49-1,62 (1H, м), 1,74-1,98 (3H, м), 2,21 (6H, с), 3,45-3,56 (1H, м), 3,57-3,68 (2H, м), 3,74-3,84 (1H, м), 4,01-4,14 (6H, м), 4,39-4,54 (2H, м), 7,19 (2H, д,  $J=7,9$  Гц), 7,34 (1H, с), 7,73 (2H, д,  $J=8,3$  Гц), 8,44 (1H, с).

Приклад 15

2-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-4,5-диметил-6-(4-(1Н-піразол-1-іл)бензил)ізоіндолін-1-он

А) метил 5-(4-(1Н-піразол-1-іл)бензил)-2-гідрокси-3,4-диметилбензоат

До розчину метил 2-гідрокси-3,4-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоату (0,60 г) в ДМЕ (12,0 мл) додавали 1-(4-(бромметил)феніл)-1Н-піразол (0,51 г),  $[1,1'$ -біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) дихлорметановий адукт (0,08 г) та 2 моль/л водний розчин натрію карбонату (1,96 мл), та суміш перемішували протягом ночі при 80°C в атмосфері аргону. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури, туди ж додавали воду та етилацетат, та суміш розділяли. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,54 г).

МС:  $[M+H]^+$  337,2.

В) метил 5-(4-(1Н-піразол-1-іл)бензил)-3,4-диметил-2-вінілбензоат

До розчину метил 5-(4-(1Н-піразол-1-іл)бензил)-2-гідрокси-3,4-диметилбензоату (0,54 г) в ДМФ (10 мл) додавали натрію гідрид (0,08 г) при охолодженні кригою, та суміш перемішували протягом 30 хв. До даної реакційної суміші додавали N-фенілбіс(трифторметансульфонімід) (0,63 г), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. До реакційної суміші додавали 1N гідрохлоридну кислоту, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Отриманий сирий метил 3,4-диметил-5-[4-(1Н-піразол-1-іл)бензил]-2-[[[трифторметил)сульфоніл]окси]бензоат використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

МС:  $[M+H]^+$  469,1.

Зазначену вище сполуку розчиняли в ДМФ (10 мл), туди ж додавали трибутилвінілолово (0,71 мл), транс-дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію(II) (0,06 г) та літію хлорид (0,50 г), та суміш перемішували протягом ночі при 90°C в атмосфері аргону. До реакційної суміші знову додавали транс-дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію(II) (0,11 г), та суміш перемішували при 90°C протягом 2 год. в атмосфері аргону. До реакційної суміші додавали водний розчин калію фториду, та осаджену нерозчинну речовину видаляли фільтруванням через целіт. Фільтрат розбавляли етилацетатом, та суміш промивали водою та насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску.

Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,19 г).

МС:  $[M+H]^+$  347,2.

С) метил 5-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-2-форміл-3,4-диметилбензоат

До розчину метил 5-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-3,4-диметил-2-вінілбензоату (0,40 г) в змішаному розчиннику з ацетону (8,00 мл)-ацетонітрилу (8,00 мл)-води (8,00 мл) додавали оксид осмію (фіксований каталізатор І) (0,15 г) та натрію перйодат (1,24 г), та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували, та фільтрат концентрували при зниженому тиску. До залишку додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,11 г).

МС:  $[M+H]^+$  349,1.

Д) 2-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-4,5-диметил-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)ізоіндолін-1-он

До розчину метил 5-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-2-форміл-3,4-диметилбензоат (0,11 г) в ТГФ (4,00 мл) додавали 1-аміно-2-метилпропан-2-ол (0,03 г), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували, та залишок розбавляли метанолом (4,0 мл). Туди ж додавали натрію триацетоксиборгідрид (0,11 г) в атмосфері аргону, та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. До реакційної суміші додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили застосовуючи NH силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,04 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,31 (6H, c), 2,23 (3H, c), 2,26 (3H, c), 3,27 (1H, c), 3,63 (2H, c), 4,13 (2H, c), 4,51 (2H, c), 6,43-6,47 (1H, m), 7,19 (2H, d,  $J=8,5$  Гц), 7,56-7,62 (3H, m), 7,71 (1H, d,  $J=1,5$  Гц), 7,88 (1H, d,  $J=2,5$  Гц).

Приклад 16

6-(2-фтор-4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-2-((1S, 2S)-2-гідроксициклопентил)-4,5-диметилізоіндолін-1-он

А) метил 2-фтор-4-(1H-піразол-1-іл)бензоат

До розчину (3-фтор-4-(метоксикарбоніл)феніл)боронової кислоти (2,40 г) та 1H-піразолу (0,99 г) в метанолі (54,0 мл) додавали міді (І) оксид (0,10 г), та суміш перемішували протягом ночі при 50°C. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, та залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,89 г).

МС:  $[M+H]^+$  221,1.

В) (2-фтор-4-(1H-піразол-1-іл)феніл)метанол

До розчину літію алюмогідриду (0,16 г) в ТГФ (5,50 мл) додавали розчин метил 2-фтор-4-(1H-піразол-1-іл)бензоату (0,89 г) в ТГФ (5,50 мл) при охолодженні кригою, та суміш перемішували протягом 1 год. До реакційного розчину додавали воду, нерозчинну речовину видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (0,71 г) у вигляді сирого продукту.

МС:  $[M+H]^+$  193,1.

С) 1-(4-(хлорметил)-3-фторфеніл)-1H-піразол

До розчину (2-фтор-4-(1H-піразол-1-іл)феніл)метанолу (0,71 г) в ТГФ (15,0 мл) додавали тіонілхлорид (0,40 мл) при охолодженні кригою, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, туди ж додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію, та суміш розділяли. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,50 г).

МС:  $[M+H]^+$  211,1.

Д) метил 5-(2-фтор-4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-2-гідрокси-3,4-диметилбензоат

До суміші метил 2-гідрокси-3,4-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоату (0,51 г), 1-(4-(хлорметил)-3-фторфеніл)-1H-піразолу (0,35 г) та натрію карбонату (0,35 г) в 1,2-диметоксіетані (7,80 мл)-воді (2,60 мл) додавали тетра(трифенілфосфін)паладій(0) (0,10 г), та суміш перемішували протягом ночі при 80°C в атмосфері аргону. До реакційної суміші додавали воду та етилацетат, та суміш розділяли. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник

випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,54 г).

МС:  $[M+H]^+$  355,2.

Е) метил 5-(2-фтор-4-(1Н-піразол-1-іл)бензил)-3,4-диметил-2-(((трифторметил)сульфоніл)окси)бензоат

До розчину метил 5-(2-фтор-4-(1Н-піразол-1-іл)бензил)-2-гідрокси-3,4-диметилбензоату (0,54 г) в ДМФ (11,0 мл) додавали натрію гідрид (0,07 г) та N-фенілбіс(трифторметансульфонімід) (0,60 г) при охолодженні кригою, та суміш перемішували протягом 2 год. До реакційної суміші додавали 1N гідрохлоридну кислоту, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,50 г).

МС:  $[M+H]^+$  487,1.

Ф) метил 5-(2-фтор-4-(1Н-піразол-1-іл)бензил)-3,4-диметил-2-вінілбензоат

До розчину метил 5-(2-фтор-4-(1Н-піразол-1-іл)бензил)-3,4-диметил-2-(((трифторметил)сульфоніл)окси)бензоату (0,50 г) в ДМФ (10,0 мл) додавали трибутилвінілолово (0,50 г), транс-дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію(II) (0,04 г) та літію хлорид (0,32 г), та суміш перемішували при 90°C протягом 1,5 год. в атмосфері аргону. До реакційної суміші додавали водний розчин калію фториду, та осаджену нерозчинну речовину видаляли фільтруванням через целіт. Фільтрат розбавляли етилацетатом, та суміш промивали водою та насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,40 г).

МС:  $[M+H]^+$  365,2.

Г) метил 5-(2-фтор-4-(1Н-піразол-1-іл)бензил)-2-форміл-3,4-диметилбензоат

До розчину метил 5-(2-фтор-4-(1Н-піразол-1-іл)бензил)-3,4-диметил-2-вінілбензоату (0,40 г) в змішаному розчиннику з ацетону (5,00 мл)-ацетонітрилу (5,00 мл)-води (5,00 мл) додавали оксид осмію (фіксований каталізатор I) (0,14 г) та натрію перйодат (1,17 г), та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували, та фільтрат екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (0,40 г) у вигляді сирого продукту. Дану сполуку використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

Н) 6-(2-фтор-4-(1Н-піразол-1-іл)бензил)-2-((1S, 2S)-2-гідроксициклопентил)-4,5-диметилізоіндолін-1-он

Розчин метил 5-(2-фтор-4-(1Н-піразол-1-іл)бензил)-2-форміл-3,4-диметилбензоату (0,17 г), (1S, 2S)-2-аміноциклопентанолу гідрохлориду (0,06 г), триетиламіну (0,06 мл) та безводного сульфату магнію (0,10 г) в ТГФ (3,40 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 10 год. Нерозчинну речовину видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли метанолом (3,40 мл) та ТГФ (3,40 мл), туди ж додавали натрію триацетоксиборгідрид (0,19 г), та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, та суміш промивали водою та насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,07 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,45-1,60 (1H, м), 1,62-1,79 (3H, м), 1,80-1,98 (2H, м), 2,24 (3H, с), 2,25 (3H, с), 4,08-4,29 (4H, м), 4,39 (2H, с), 4,88 (1H, д,  $J=4,9$  Гц), 6,52-6,58 (1H, м), 7,15 (1H, т,  $J=8,4$  Гц), 7,23 (1H, с), 7,63 (1H, дд,  $J=8,3, 2,1$  Гц), 7,68-7,77 (2H, м), 8,52 (1H, д,  $J=2,5$  Гц).

Приклад 17

1,5-ангідро-2-(6-(4-хлорбензил)-4,5-диметил-1-оксо-1,3-дигідро-2Н-ізоіндол-2-іл)-2,4-дидезокси-L-трео-пентитол

А) метил 5-(4-хлорбензил)-2-гідрокси-3,4-диметилбензоат

До розчину метил 2-гідрокси-3,4-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоату (0,70 г) в ДМЕ (14,0 мл) додавали 1-(бромметил)-4-хлорбензол (0,49 г), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) дихлорметановий адукт (0,09 г) та 2 моль/л водний розчин натрію карбонату (2,29 мл), та суміш перемішували протягом ночі при 80°C в атмосфері аргону. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури, туди ж додавали воду та етилацетат, та суміш розділяли. Органічний шар промивали водою та

насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,50 г).

МС:  $[M+H]^+$  305,1.

5 В) метил 5-(4-хлорбензил)-3,4-диметил-2-вінілбензоат

До розчину метил 5-(4-хлорбензил)-2-гідрокси-3,4-диметилбензоату (0,50 г) в ДМФ (10,0 мл) додавали натрію гідрид (0,08 г) при охолодженні кригою, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. До даної реакційної суміші додавали N-фенілбіс(трифторметансульфонімід) (0,65 г) при охолодженні кригою, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. До реакційної суміші додавали 1N гідрохлоридну кислоту, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Отриманий сирий метил 5-(4-хлорбензил)-3,4-диметил-2-[[трифторметил]сульфоніл]оксибензоат використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

Зазначену вище сполуку розчиняли в ДМФ (10,0 мл), до розчину додавали трибутилвінілолово (0,72 мл), транс-дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію(II) (0,23 г) та літію хлорид (0,52 г), та суміш перемішували протягом ночі при 90°C в атмосфері аргону. До реакційної суміші додавали водний розчин калію фториду, та осаджену нерозчинну речовину видаляли фільтруванням через целіт. Фільтрат розбавляли етилацетатом, та суміш промивали водою та насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,17 г).

25 МС:  $[M+H]^+$  315,2.

С) метил 5-(4-хлорбензил)-2-форміл-3,4-диметилбензоат

До розчину метил 5-(4-хлорбензил)-3,4-диметил-2-вінілбензоату (0,17 г) в змішаному розчиннику з ацетону (4,00 мл)-ацетонітрилу (4,00 мл)-води (4,00 мл) додавали оксид осмію (фіксований каталізатор I) (0,07 г) та натрію періодат (0,58 г), та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері аргону. Реакційну суміш фільтрували, фільтрат концентрували при зниженому тиску, та залишок екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,02 г).

35 МС:  $[M+H]^+$  317,1.

D) 1,5-ангідро-2-(6-(4-хлорбензил)-4,5-диметил-1-оксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)-2,4-дидезокси-L-трео-пентітол

До розчину метил 5-(4-хлорбензил)-2-форміл-3,4-диметилбензоату (0,02 г) в ТГФ (1,00 мл) додавали (3S, 4S)-3-амінотетрагідро-2H-піран-4-ол (8,14 мг), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували, та залишок розбавляли метанолом (1,00 мл). Натрію триацетоксиборгідрид (0,02 г) додавали туди ж в атмосфері аргону, та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, та суміш промивали водою та насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили застосовуючи ВЕРХ з оберненою фазою. Фракції об'єднували, туди ж додавали насичений водний розчин натрію гідрокарбонату, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (5,60 мг).

50  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,72-1,88 (1H, м), 2,09-2,17 (1H, м), 2,20 (3H, с), 2,25 (3H, с), 3,45-3,62 (2H, м), 4,01-4,20 (6H, м), 4,26-4,50 (2H, м), 7,02 (2H, д,  $J=8,5$  Гц), 7,19-7,25 (2H, м), 7,51 (1H, с).  $^1\text{H}$  недетектувався.

Приклад 18-1

55 2-[(3S, 4S)-4-гідрокситетрагідро-2H-піран-3-іл]-6-(4-метоксибензил)-4,5-диметил-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-он

З назвою; 1,5-ангідро-2,4-дидезокси-2-(6-(4-метоксибензил)-4,5-диметил-1-оксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)-L-трео-пентітол

А) метил 2-гідрокси-5-(4-метоксибензил)-3,4-диметилбензоат

60 До суміші метил 2-гідрокси-3,4-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоату (18,3 г), 1-(хлорметил)-4-метоксибензолу (9,38 г) та натрію карбонату (12,7 г) в 1,2-



диметоксіетані (255 мл)-вода (85,0 мл) додавали тетра(трифенілфосфін)паладію(0) (3,46 г), та суміш перемішували протягом ночі при 80°C в атмосфері аргону. До реакційної суміші додавали воду та етилацетат, та органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. До залишку додавали змішаний розчинник з етилацетату-діізопропілового ефіру, та тверду речовину збирали фільтруванням, отримуючи названу сполуку (11,12 г). Фільтрат концентрували, та залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (4,99 г).

МС: [M+H]<sup>+</sup> 301,1.

В) метил 5-(4-метоксибензил)-3,4-диметил-2-(((трифторметил)сульфоніл)окси)бензоат

До розчину метил 2-гідрокси-5-(4-метоксибензил)-3,4-диметилбензоату (16,1 г) в ДМФ (300 мл) додавали натрію гідрид (2,57 г) та N-фенілбіс(трифторметансульфонімід)(21,1 г) при охолодженні кригою, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 год. До реакційної суміші додавали 1N гідрохлоридну кислоту, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (26,1 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,22 (3H, c), 2,31 (3H, c), 3,79 (3H, c), 3,92 (3H, c), 3,99 (2H, c), 6,83 (2H, d, J=8,7 Гц), 7,01 (2H, d, J=8,7 Гц), 7,64 (1H, c).

С) метил 5-(4-метоксибензил)-3,4-диметил-2-вінілбензоат

До розчину метил 5-(4-метоксибензил)-3,4-диметил-2-(((трифторметил)сульфоніл)окси)бензоату (23,2 г) в ДМФ (360 мл) додавали трибутилвінілолово (25,5 г), транс-дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію(II) (1,88 г) та літію хлорид (16,8 г), та суміш перемішували при 90°C протягом 1,5 год. в атмосфері аргону. До реакційної суміші додавали водний розчин калію фториду, та осаджену нерозчинну речовину видаляли фільтруванням через целіт. Фільтрат розбавляли етилацетатом, та суміш промивали водою та насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (13,6 г).

МС: [M+H]<sup>+</sup> 311,2.

Д) метил 2-форміл-5-(4-метоксибензил)-3,4-диметилбензоат

До розчину метил 5-(4-метоксибензил)-3,4-диметил-2-вінілбензоату (13,6 г) в змішаному розчиннику з ацетону (135 мл)-ацетонітрилу (135 мл)-води (135 мл) додавали оксид осмію (фіксований каталізатор I) (5,57 г) та натрію періодат (46,9 г), та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували, та фільтрат екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (13,5 г) у вигляді сирого продукту. Дану сполуку використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

МС: [M+H]<sup>+</sup> 313,2.

Е) 2-[(3S, 4S)-4-гідрокситетрагідро-2H-піран-3-іл]-6-(4-метоксибензил)-4,5-диметил-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-он

З назвою; 1,5-ангідро-2,4-дидезокси-2-(6-(4-метоксибензил)-4,5-диметил-1-оксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)-L-трео-пентітол

До розчину метил 2-форміл-5-(4-метоксибензил)-3,4-диметилбензоату (13,5 г) в ТГФ (270 мл) додавали (3S, 4S)-3-амінотетрагідро-2H-піран-4-ол (5,06 г) та безводний сульфат магнію (9,99 г), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 год. Нерозчинну речовину видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували. Залишок розбавляли метанолом (220 мл)-ТГФ (250 мл), туди ж додавали натрію триацетоксиборгідрид (18,3 г), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 год. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, суміш промивали водою та насиченим сольовим розчином, та органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію. Органічний шар концентрували при зниженому тиску. Отриману в результаті тверду речовину промивали етилацетатом, отримуючи сирі названу сполуку (6,4 г). Фільтрат концентрували при зниженому тиску, та залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,85 г). Сирі названу сполуку та названу сполуку чистили, застосовуючи колонку, об'єднували, та перекристалізовували з етанолу, отримуючи названу сполуку (6,48 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,44-1,65 (1H, м), 1,95 (1H, д, J=11,3 Гц), 2,19 (3H, с), 2,21 (3H, с), 3,33-3,49 (2H, м), 3,71 (4H, с), 3,82-3,96 (3H, м), 4,00 (2H, с), 4,33-4,50 (2H, м), 5,05 (1H, д, J=4,9 Гц), 6,84 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,03 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,28 (1H, с).

Рентгенівська порошкова дифрактограма з конкретними піками зі значенням d (або міжплощинними відстанями d) = 18,3, 9,8, 9,2, 6,8, 6,1, 5,2, 4,6, 4,2 та 3,8 Å.

Приклад 18-2

2-[(3S, 4S)-4-гідрокситетрагідро-2H-піран-3-іл]-6-(4-метоксибензил)-4,5-диметил-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-он

3 назвою; 1,5-ангідро-2,4-дидезокси-2-(6-(4-метоксибензил)-4,5-диметил-1-оксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)-L-трео-пентітол

Дану сполуку також синтезували за наступним способом.

А) метил 2-гідрокси-5-(4-метоксибензил)-3,4-диметилбензоат

До суміші метил 2-гідрокси-3,4-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоату (0,40 г), 1-(хлорметил)-4-метоксибензолу (0,21 г) та натрію карбонату (0,28 г) в 1,2-диметоксетані (6,00 мл)-воді (2,00 мл) додавали тетра(трифенілфосфін)паладію(0) (0,08 г), та суміш перемішували протягом ночі при 80°C в атмосфері аргону. До реакційної суміші додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,30 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,13 (3H, с), 2,19 (3H, с), 3,77 (3H, с), 3,90 (2H, с), 3,91 (3H, с), 6,80 (2H, д, J=8,7 Гц), 6,99 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,50 (1H, с), 10,97 (1H, с).

В) метил 5-(4-метоксибензил)-3,4-диметил-2-(((трифторметил)сульфоніл)окси)бензоат

До суміші метил 2-гідрокси-5-(4-метоксибензил)-3,4-диметилбензоату (0,30 г), натрію гідриду (0,05 г) та ДМФ (6,00 мл) додавали N-фенілбіс(трифторметансульфонімід)(0,39 г) при охолодженні кригою, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. До реакційної суміші додавали 1N гідрохлоридну кислоту, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,34 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,21 (3H, с), 2,30 (3H, с), 3,78 (3H, с), 3,91 (3H, с), 3,98 (2H, с), 6,78-6,87 (2H, м), 7,00 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,63 (1H, с).

С) метил 5-(4-метоксибензил)-3,4-диметил-2-вінілбензоат

До розчину метил 5-(4-метоксибензил)-3,4-диметил-2-(((трифторметил)сульфоніл)окси)бензоату (0,34 г) в ДМФ (7,00 мл) додавали трибутилвінілолово (0,37 г), транс-дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію(II) (0,03 г) та літію хлорид (0,25 г), та суміш перемішували при 90°C протягом 2 год. в атмосфері аргону. До реакційної суміші додавали водний розчин калію фториду, та осаджену нерозчинну речовину видаляли фільтруванням через целіт. Фільтрат розбавляли етилацетатом, та суміш промивали насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,20 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,17 (3H, с), 2,26 (3H, с), 3,77 (3H, с), 3,80 (3H, с), 3,97 (2H, с), 5,10 (1H, дд, J=17,7, 1,9 Гц), 5,43 (1H, дд, J=11,3, 1,9 Гц), 6,76-6,86 (2H, м), 6,96-7,09 (3H, м), 7,41 (1H, с).

Д) метил 2-форміл-5-(4-метоксибензил)-3,4-диметилбензоат

До розчину метил 5-(4-метоксибензил)-3,4-диметил-2-вінілбензоату (0,19 г) в змішаному розчиннику з ацетону (2,30 мл)-ацетонітрилу (2,30 мл)-води (2,30 мл) додавали оксид осмію (фіксований каталізатор I) (0,08 г) та натрію періодат (0,67 г), та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували, та фільтрат екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (0,19 г) у вигляді сирого продукту. Дану сполуку використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

МС: [M+H]<sup>+</sup> 313,2.

Е) 2-[(3S, 4S)-4-гідрокситетрагідро-2H-піран-3-іл]-6-(4-метоксибензил)-4,5-диметил-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-он

3 назвою; 1,5-ангідро-2,4-дидезокси-2-(6-(4-метоксибензил)-4,5-диметил-1-оксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)-L-трео-пентітол

До розчину метил 2-форміл-5-(4-метоксибензил)-3,4-диметилбензоату (0,10 г) в ТГФ (1,90 мл) додавали (3S, 4S)-3-амінотетрагідро-2Н-піран-4-ол (0,04 г) та безводний сульфат магнію (0,07 г), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 год. Нерозчинну речовину видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували. Залишок розбавляли метанолом (1,90

мл)-ТГФ (1,90 мл), натрію триацетоксиборгідрид (0,13 г) додавали туди, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 днів. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, та суміш промивали водою та насиченим сольовим розчином. Органічний шар концентрували при зниженому тиску, та залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,04 г).

Приклад 19

1,5-ангідро-2,4-дидезокси-2-(6-(3-фтор-4-(метилкарбамоїл)бензил)-4,5-диметил-1-оксо-1,3-дигідро-2Н-ізоіндол-2-іл)-L-трео-пентітол

А) 2-фтор-N-метил-4-вінілбензамід

Суміш 4-бром-2-фтор-N-метилбензаміду (0,80 г), пінаколовий циклічний складний ефір вінілборонової кислоти (0,80 г) та 2М водний розчин натрію карбонату (3,45 мл) в ДМЕ (17,3 мл) продували аргоном. Туди ж додавали біс(трифенілфосфін)паладію(II) дихлорид (0,12 г), та суміш перемішували протягом ночі при 80°C. Реакційний розчин розбавляли етилацетатом, та суміш промивали водою та насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок обробляли, застосовуючи коротко-колонкову силікагелеву хроматографію, та розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (0,74 г).

МС: [M+H]<sup>+</sup> 180,1.

В) 2-фтор-4-форміл-N-метилбензамід

До розчину 2-фтор-N-метил-4-вінілбензаміду (0,62 г) в змішаному розчиннику з ацетону (23 мл)-ацетонітрилу (23 мл)-води (23 мл) додавали оксид осмію (фіксований каталізатор І) (0,44 г) та натрію періодат (3,69 г), та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Нерозчинну речовину видаляли фільтруванням, та фільтрат розбавляли етилацетатом та водою. Нерозчинну речовину видаляли фільтруванням, фільтрат концентрували при зниженому тиску, та залишок розбавляли етилацетатом. Суміш промивали водою та насиченим сольовим розчином, органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок обробляли, застосовуючи коротко-колонкову силікагелеву хроматографію, та розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (0,62 г).

МС: [M+H]<sup>+</sup> 182,1.

С) 2-фтор-4-(гідроксиметил)-N-метилбензамід

До розчину 2-фтор-4-форміл-N-метилбензаміду (0,62 г) в метанолі (17 мл) додавали натрію боргідрид (0,16 г) невеликими порціями, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 днів. До реакційної суміші додавали водний амонію хлорид, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,44 г).

МС: [M+H]<sup>+</sup> 184,1.

Д) 4-(хлорметил)-2-фтор-N-метилбензамід

До розчину 2-фтор-4-(гідроксиметил)-N-метилбензаміду (2,11 г) в ТГФ (46,1 мл) по краплям додавали тіонілхлорид (1,01 мл) при охолодженні кригою, та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. До реакційного розчину додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок піддавали силікагелевій колонковій хроматографії (етилацетат/гексан). Фракції з об'єктом збирали, та промивали діізопропіловим ефіром, та осад збирали фільтруванням. Фільтрат концентрували, та залишок промивали діізопропіловим ефіром. Дану процедуру повторювали три рази, отримуючи названу сполуку (0,96 г).

МС: [M+H]<sup>+</sup> 202,1.

Е) метил 5-(3-фтор-4-(метилкарбамоїл)бензил)-2-гідрокси-3,4-диметилбензоат

До суміші метил 2-гідрокси-3,4-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоату (0,35 г), 4-(хлорметил)-2-фтор-N-метилбензаміду (0,23 г) та натрію карбонату (0,24

г) в 1,2-диметоксіетані (5,40 мл)-воді (1,80 мл) додавали тетра(трифенілфосфін)паладію(0) (0,07 г), та суміш перемішували протягом ночі при 80°C в атмосфері аргону. До реакційної суміші додавали воду та етилацетат, та суміш розділяли. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,37 г).

МС: [M+H]<sup>+</sup> 346,2.

F) метил 5-(3-фтор-4-(метилкарбамоїл)бензил)-3,4-диметил-2-(((трифторметил)сульфоніл)окси)бензоат

До розчину метил 5-(3-фтор-4-(метилкарбамоїл)бензил)-2-гідрокси-3,4-диметилбензоату (0,36 г) в ДМФ (7,00 мл) додавали натрію гідрид (0,05 г) та N-фенілбіс(трифторметансульфонімід)(0,41 г) при охолодженні кригою, та суміш перемішували протягом 2 год. До реакційної суміші додавали 1N гідрохлоридну кислоту, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,29 г).

МС: [M+H]<sup>+</sup> 478,0.

G) метил 5-(3-фтор-4-(метилкарбамоїл)бензил)-3,4-диметил-2-вінілбензоат

До розчину метил 5-(3-фтор-4-(метилкарбамоїл)бензил)-3,4-диметил-2-(((трифторметил)сульфоніл)окси)бензоату (0,28 г) в ДМФ (6,00 мл) додавали трибутилвінілолово (0,29 г), транс-дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію(II) (0,02 г) та літію хлорид (0,19 г), та суміш перемішували при 90°C протягом 2 год. в атмосфері аргону. До реакційної суміші додавали водний розчин калію фториду, та осаджену нерозчинну речовину видаляли фільтруванням через целіт. Фільтрат розбавляли етилацетатом, та суміш промивали водою та насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,19 г).

МС: [M+H]<sup>+</sup> 356,1.

H) метил 5-(3-фтор-4-(метилкарбамоїл)бензил)-2-форміл-3,4-диметилбензоат

До розчину метил 5-(3-фтор-4-(метилкарбамоїл)бензил)-3,4-диметил-2-вінілбензоату (0,19 г) в змішаному розчиннику з ацетону (2,20 мл)-ацетонітрилу (2,20 мл)-води (2,20 мл) додавали оксид осмію (фіксований каталізатор I) (0,07 г) та натрію періодат (0,56 г), та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували, та фільтрат екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (0,19 г) у вигляді сирого продукту. Дану сполуку використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

МС: [M+H]<sup>+</sup> 358,2.

I) 1,5-ангідро-2,4-дидезокси-2-(6-(3-фтор-4-(метилкарбамоїл)бензил)-4,5-диметил-1-оксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)-L-трео-пентітол

До розчину метил 5-(3-фтор-4-(метилкарбамоїл)бензил)-2-форміл-3,4-диметилбензоату (0,09 г) в ТГФ (2,00 мл) додавали (3S, 4S)-3-амінотетрагідро-2H-піран-4-ол (0,03 г) та безводний сульфат магнію (0,06 г), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 год. Реакційну суміш концентрували, та залишок розбавляли метанолом (2,00 мл)-ТГФ (2,00 мл). Натрію триацетоксиборгідрид (0,11 г) додавали туди ж, та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, та суміш промивали водою та насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (метанол/етилацетат), отримуючи названу сполуку (0,04 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,47-1,63 (1H, м), 1,89-1,99 (1H, м), 2,18 (3H, с), 2,22 (3H, с), 2,75 (3H, д, J=4,5 Гц), 3,40 (2H, д, J=10,5 Гц), 3,70 (1H, дд, J=10,9, 3,4 Гц), 3,81-3,97 (3H, м), 4,14 (2H, с), 4,35-4,51 (2H, м), 5,05 (1H, д, J=5,3 Гц), 6,96-7,05 (2H, м), 7,36 (1H, с), 7,54 (1H, т, J=7,9 Гц), 8,14 (1H, ш с).

Приклад 20-1

4-фтор-2-[(3S, 4S)-4-гідрокситетрагідро-2H-піран-3-іл]-5-метил-6-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-он

3 назвою; 1,5-ангідро-2,4-дидезокси-2-(4-фтор-5-метил-1-оксо-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)-L-трео-пентітол

А) 3-фтор-2-гідрокси-4-метилбензойна кислота

До водного розчину (50,0 мл) натрію хлориту (22,2 г) додавали суміш з 3-фтор-2-гідрокси-4-метилбензальдегіду (9,47 г), натрію дигідрофосфату (33,2 г) та 2-метил-2-бутену (32,5 мл) в трет-бутанолі (200 мл)-воді (100 мл) при охолодженні кригою, та суміш перемішували при тій самій температурі протягом 3 год. рН реакційної суміші регулювали до 2-3 2N гідрохлоридною кислотою. До реакційної суміші додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (10,5 г) у вигляді сирого продукту. Дану сполуку використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

В) метил 3-фтор-2-гідрокси-4-метилбензоат

До розчину 3-фтор-2-гідрокси-4-метилбензойної кислоти (10,5 г) в метанолі (50,0 мл) додавали сірчану кислоту (5,00 мл) при кімнатній температурі, та суміш перемішували при 60°C протягом 24 год. Розчинник випаровували при зниженому тиску, до залишку додавали воду та етилацетат, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (6,40 г).

МС: [M+H]<sup>+</sup> 185,0.

С) метил 5-бром-3-фтор-2-гідрокси-4-метилбензоат

До розчину метил 3-фтор-2-гідрокси-4-метилбензоату (6,40 г) в оцтовій кислоті (120 мл) додавали бром (1,87 мл) при кімнатній температурі, та суміш перемішували при тій самій температурі протягом 2 год. До реакційної суміші додавали 10 % водний розчин натрію тіосульфату, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи суміш (7,99 г) названої сполуки та вихідної речовини (приблизно 2:1). Отриманий продукт використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,38 (3H, д, J=2,8 Гц), 3,98 (3H, с), 7,82 (1H, д, J=2,1 Гц), 10,67 (1H, с).

Д) метил 3-фтор-2-гідрокси-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоат транс-Дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію(II) (1,07 г) додавали до суміші 2:1 (7,99 г) з метил 5-бром-3-фтор-2-гідрокси-4-метилбензоату та метил 3-фтор-2-гідрокси-4-метилбензоату, біс(пінаколато)дифтор (11,6 г), калію ацетат (8,94 г) та толуол (160 мл) при кімнатній температурі в атмосфері аргону, та суміш перемішували при 100°C протягом 2 год. До реакційної суміші знову додавали транс-дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію(II) (1,07 г), та суміш перемішували при 100°C протягом 3 днів. До реакційної суміші знову додавали транс-дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію(II) (1,07 г), та суміш перемішували протягом ночі при 100°C. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури, туди ж додавали воду, та осад видаляли фільтруванням. Фільтрат екстрагували етилацетатом, органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (2,20 г). На додаток до названої сполуки (4,03 г), отриманої з другої фракції колоночної хроматографії.

МС: [M+H]<sup>+</sup> 311,1.

Е) метил 5-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-3-фтор-2-гідрокси-4-метилбензоат

Тetra(трифенілфосфін)паладію(0) (0,40 г) додавали до суміші з метил 3-фтор-2-гідрокси-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоату (2,13 г), 1-(4-(хлорметил)феніл)-1H-піразолу (1,32 г), натрію карбонату (1,46 г), ДМЕ (30,0 мл) та води (10,0 мл) в атмосфері аргону, та суміш перемішували протягом ночі при 80°C. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури, туди ж додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,33 г).

МС: [M+H]<sup>+</sup> 341,1.

Ф) метил 5-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-3-фтор-4-метил-2-(((трифторметил)сульфоніл)окси)бензоат

До розчину метил 5-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-3-фтор-2-гідрокси-4-метилбензоату (0,33 г) в ДМФ (7,0 мл) додавали натрію гідрид (0,047 г) та N-фенілбіс(трифторметансульфонімід)(0,38 г) при охолодженні кригою, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. До реакційної суміші додавали 1N гідрохлоридну кислоту, та суміш екстрагували етилацетатом.

Органічний шар промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,36 г).

МС:  $[M+H]^+$  473,1.

Г) метил 5-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-3-фтор-4-метил-2-вінілбензоат

Суміш з метил 5-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-3-фтор-4-метил-2-((трифторметил)сульфоніл)оксибензоату (0,36 г), трибутилвінілолово (0,33 мл), транс-дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію(II) (0,03 г), літію хлориду (0,24 г) та ДМФ (7,2 мл) перемішували при 90°C протягом 1 год. в атмосфері аргону. До реакційної суміші додавали водний розчин калію фториду, та нерозчинну речовину видаляли фільтруванням через целіт. Фільтрат розбавляли етилацетатом, та суміш промивали насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,21 г).

МС:  $[M+H]^+$  351,2.

Н) метил 5-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-3-фтор-2-форміл-4-метилбензоат

До суміші з метил 5-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-3-фтор-4-метил-2-вінілбензоату (0,21 г), ацетону (2,3 мл), ацетонітрилу (2,3 мл) та води (2,3 мл) додавали оксид осмію (фіксований каталізатор I) (0,08 г) та натрію періодат (0,63 г) при кімнатній температурі, та суміш перемішували протягом ночі при тій самій температурі. Нерозчинну речовину видаляли фільтруванням, та фільтрат розбавляли етилацетатом. Розчин промивали насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (0,21 г) у вигляді сирого продукту. Дану сполуку використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

МС:  $[M+H]^+$  353,1.

І) 4-фтор-2-[(3S, 4S)-4-гідрокситетрагідро-2H-піран-3-іл]-5-метил-6-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-он

З назвою; 1,5-ангідро-2,4-дидезокси-2-(4-фтор-5-метил-1-оксо-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)-L-трео-пентітол

Суміш з метил 5-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-3-фтор-2-форміл-4-метилбензоату (0,21 г), (3S, 4S)-3-амінотетрагідро-2H-піран-4-олу (0,07 г), безводного сульфату магнію (0,14 г) та ТГФ (4,00 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 6 год. в атмосфері азоту. Нерозчинну речовину видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували. Залишок розчиняли в змішаному розчиннику з метанолу (4,00 мл)-ТГФ (4,00 мл), туди ж додавали натрію триацетоксиборгідрид (0,25 г), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, та суміш промивали водою та насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,11 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  1,45-1,64 (1H, м), 1,88-1,99 (1H, м), 2,23 (3H, д,  $J=2,1$  Гц), 3,33-3,47 (2H, м), 3,64-3,95 (4H, м), 4,15 (2H, с), 4,55 (2H, с), 5,08 (1H, д,  $J=5,1$  Гц), 6,49-6,56 (1H, м), 7,27 (2H, д,  $J=8,7$  Гц), 7,38 (1H, с), 7,68-7,81 (3H, м), 8,44 (1H, д,  $J=2,1$  Гц).

Приклад 20-2

4-фтор-2-[(3S, 4S)-4-гідрокситетрагідро-2H-піран-3-іл]-5-метил-6-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-он

З назвою; 1,5-ангідро-2,4-дидезокси-2-(4-фтор-5-метил-1-оксо-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)-L-трео-пентітол

Дану сполуку також синтезували за наступним способом.

А) 3-фтор-2-гідрокси-4-метилбензойна кислота

Суміш з 2,3-дифтор-4-метилбензойної кислоти (25,0 г), натрію гідроксиду (23,2 г) та ДМСО (250 мл) перемішували при 140°C протягом 12 год., та потім протягом ночі при кімнатній температурі, в атмосфері аргону. До реакційної суміші додавали 6M гідрохлоридну кислоту (100 мл) при охолодженні кригою. Етилацетат та вода додавали туди ж при кімнатній температурі, органічний шар відокремлювали, та водний шар екстрагували етилацетатом. Органічні шари об'єднували, промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним

сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (24,3 г). Дану сполуку використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,35 (3H, д, J=2,3 Гц), 6,74 (1H, дд, J=7,9, 6,8 Гц), 7,58 (1H, дд, J=8,3, 1,5 Гц), 10,37 (1H, с), 1H недетектувався.

5 В) метил 3-фтор-2-гідрокси-4-метилбензоат

До розчину з 3-фтор-2-гідрокси-4-метилбензойної кислоти (24,3 г) в метанолі (500 мл) додавали сірчану кислоту (7,60 мл) при кімнатній температурі, та суміш перемішували при 60°C протягом 3 днів. Розчинник випаровували при зниженому тиску, та етилацетат, та насичений сольовий розчин додавали туди ж. Органічний шар відокремлювали, та водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. До залишку додавали діізопропіловий ефір (50 мл), та нерозчинну речовину видаляли фільтруванням. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (25,4 г).

15 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,32 (3H, д, J=2,5 Гц), 3,95 (3H, с), 6,68 (1H, дд, J=7,9, 6,8 Гц), 7,49 (1H, дд, J=8,3, 1,7 Гц), 10,74 (1H, с).

С) метил 5-бром-3-фтор-2-гідрокси-4-метилбензоат

До розчину метил 3-фтор-2-гідрокси-4-метилбензоату (25,4 г) в оцтовій кислоті (250 мл) додавали бром (7,78 мл), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. До реакційної суміші додавали 5 % водний натрію тіосульфат розчин (250 мл) при кімнатній температурі, та осад збирали фільтруванням, та промивали водою, отримуючи названу сполуку (21,1 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,37 (3H, д, J=2,6 Гц), 3,97 (3H, с), 7,81 (1H, д, J=1,7 Гц), 10,65 (1H, с).

25 D) метил 3-фтор-2-гідрокси-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоат  
транс-Дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію(II) (2,0 г) додавали до суміші з метил 5-бром-3-фтор-2-гідрокси-4-метилбензоату (15,0 г), біс(пінаколато)дибору (21,7 г), калію ацетату (16,8 г) та толуолу (290 мл) в атмосфері аргону, та суміш перемішували при 110°C протягом 15 год. До реакційної суміші додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок промивали діізопропіловим ефіром, отримуючи названу сполуку (12,3 г). Фільтрат чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (1,99 г).

МС: [M+H]<sup>+</sup> 311,2.

35 Е) метил 5-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-3-фтор-2-гідрокси-4-метилбензоат

Тетра(трифенілфосфін)паладію(0) (2,52 г) додавали до суміші з метил 3-фтор-2-гідрокси-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоату (13,5 г), 1-(4-(хлорметил)феніл)-1H-піразолу (8,39 г), натрію карбонату (9,23 г), ДМЕ (195 мл) та води (65,0 мл) в атмосфері аргону, та суміш перемішували протягом ночі при 80°C. До реакційної суміші додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок промивали змішаним розчинником діізопропіл ефір-етилацетат, отримуючи сирий продукт. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, та залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/метанол). Отримані сирі продукти об'єднували, та промивали діізопропіловим ефіром-етилацетатом, отримуючи названу сполуку (12,4 г).

МС: [M+H]<sup>+</sup> 341,1.

F) метил 5-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-3-фтор-4-метил-2-(((трифторметил)сульфоніл)окси)бензоат

50 До розчину метил 5-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-3-фтор-2-гідрокси-4-метилбензоату (12,4 г) в ДМФ (250 мл) додавали натрію гідрид (1,74 г) та N-фенілбіс(трифторметансульфонімід)(14,3 г) при охолодженні кригою, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. До реакційної суміші додавали 1N гідрохлоридну кислоту, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (12,5 г).

МС: [M+H]<sup>+</sup> 473,1.

G) метил 5-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-3-фтор-4-метил-2-вінілбензоат

Суміш з метил 5-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-3-фтор-4-метил-2-(((трифторметил)сульфоніл)окси)бензоату (11,8 г), трибутилвінілолово (11,9 г), транс-дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію(II) (0,88 г), літію хлориду (7,84 г) та ДМФ (240 мл) перемішували при 90°C протягом 1,5 год. в атмосфері аргону. До реакційної суміші додавали водний розчин калію фториду, та осаджену нерозчинну речовину видаляли фільтруванням через целіт. Фільтрат розбавляли етилацетатом, та суміш промивали насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (7,98 г).

МС: [M+H]<sup>+</sup> 351,2.

Н) метил 5-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-3-фтор-2-форміл-4-метилбензоат

До суміші метил 5-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-3-фтор-4-метил-2-вінілбензоату (7,97 г), ацетону (93,0 мл), ацетонітрилу (93,0 мл) та води (93,0 мл) додавали оксид осмію (фіксований каталізатор I) (2,89 г) та натрію періодат (24,3 г) при кімнатній температурі, та суміш перемішували протягом ночі при тій самій температурі. Нерозчинну речовину видаляли фільтруванням, та фільтрат розбавляли етилацетатом. Розчин промивали насиченим сольовим розчином, органічний шар та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (7,97 г) у вигляді сирого продукту. Дану сполуку використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

МС: [M+H]<sup>+</sup> 353,2.

І) 4-фтор-2-[(3S, 4S)-4-гідрокситетрагідро-2H-піран-3-іл]-5-метил-6-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-он

З назвою; 1,5-ангідро-2,4-дидезокси-2-(4-фтор-5-метил-1-оксо-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)-L-трео-пентітол

Суміш з метил 5-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-3-фтор-2-форміл-4-метилбензоату (7,97 г), (3S, 4S)-3-амінотетрагідро-2H-піран-4-олу (2,65 г), безводного сульфату магнію (5,23 г) та ТГФ (160 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 5 год. в атмосфері азоту. Нерозчинну речовину видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували. Залишок розчиняли в змішаному розчиннику метанол (120 мл)-ТГФ (150 мл), туди ж додавали натрію триацетоксиборгідрид (9,59 г), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 год. Знову туди ж додавали натрію триацетоксиборгідрид (9,59 г), та суміш перемішували протягом 3 год. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, та суміш промивали водою та насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в суміші ДМСО-толуол, та розчин чистили, застосовуючи NH силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан). Отриманий сирий продукт розчиняли в ТГФ, розчин промивали водою та насиченим сольовим розчином, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок промивали змішаним розчинником з діізопропілового ефіру-етилацетату, отримуючи сирий продукт. Сирий продукт (5,28 г) розчиняли в гарячому етанолі (60 мл), та перекристалізовували протягом 4 год. при охолодженні кригою, отримуючи названу сполуку (4,88 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,71-1,87 (1H, м), 2,08-2,17 (1H, м), 2,22 (3H, д, J=2,3 Гц), 2,47-2,57 (1H, м), 3,42-3,62 (2H, м), 3,97-4,15 (6H, м), 4,31-4,63 (2H, м), 6,39-6,50 (1H, м), 7,17 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,47 (1H, с), 7,59 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,70 (1H, д, J=1,5 Гц), 7,88 (1H, д, J=2,3 Гц).

Рентгенівська порошкова дифрактограма з конкретними піками зі значенням d (або міжплощинними відстанями d) = 12,8, 8,0, 7,5, 6,2, 6,0, 5,6, 5,0, 4,6, 4,5 та 4,2 Å.

Приклад 21

1,5-ангідро-2,4-дидезокси-2-(5-метил-1-оксо-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)-L-трео-пентітол

До розчину метил 5-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-2-форміл-4-метилбензоату (0,20 г) в ТГФ (4,00 мл) додавали (3S, 4S)-3-амінотетрагідро-2H-піран-4-ол (0,07 г), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. в атмосфері аргону. Реакційну суміш концентрували, та залишок розбавляли оцтовою кислотою (4,00 мл). туди ж додавали натрію триацетоксиборгідрид (0,19 г), та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію та екстрагували етилацетатом, органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи NH силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,11 г).



<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,71-1,90 (1H, м), 2,07-2,18 (1H, м), 2,31 (3H, с), 2,69 (1H, д, J=5,5 Гц), 3,43-3,59 (2H, м), 3,98-4,15 (6H, м), 4,29-4,55 (2H, м), 6,45 (1H, т, J=2,1 Гц), 7,18 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,24 (1H, с), 7,55-7,61 (2H, м), 7,63 (1H, с), 7,70 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,88 (1H, д, J=2,5 Гц).

#### Приклад 22

- 5 1,5-ангідро-2,4-дидезокси-2-(6-(4-(дифторметокси)бензил)-4,5-диметил-1-оксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)-L-трео-пентітол

А) метил 5-(4-(дифторметокси)бензил)-2-гідрокси-3,4-диметилбензоат

- До розчину метил 2-гідрокси-3,4-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоату (0,60 г) в ДМЕ (12,0 мл) додавали 1-(бромметил)-4-(дифторметокси)бензол (0,47 г),  
10 [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) дихлорметановий адукт (0,16 г) та 2 моль/л водний розчин натрію карбонату (1,96 мл), та суміш перемішували протягом ночі при 80°C в атмосфері аргону. Туди ж додавали воду та етилацетат, суміші давали охолонути до кімнатної температури, та осад видаляли фільтруванням. Фільтрат екстрагували етилацетатом, органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,60 г).

МС: [M+H]<sup>+</sup> 337,0.

В) метил 5-(4-(дифторметокси)бензил)-3,4-диметил-2-вінілбензоат

- 20 До розчину метил 5-(4-(дифторметокси)бензил)-2-гідрокси-3,4-диметилбензоату (0,60 г) в ДМФ (12,0 мл) додавали натрію гідрид (0,08 г) при охолодженні кригою, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. До даної реакційної суміші додавали N-фенілбіс(трифторметансульфонімід) (0,77 г) при охолодженні кригою, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. До реакційної суміші додавали 1N гідрохлоридну кислоту при охолодженні кригою, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Отриманий сирий метил 5-[4-(дифторметокси)бензил]-3,4-диметил-2-[[[(трифторметил)сульфоніл]оксид]бензоат використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

- 30 Зазначену вище сполуку розчиняли в ДМФ (12,0 мл), туди ж додавали трибутилвінілолово (0,78 мл), транс-дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію(II) (0,13 г) та літію хлорид (0,53 г), та суміш перемішували протягом ночі при 90°C в атмосфері аргону. До реакційної суміші додавали водний розчин калію фториду, та осаджену нерозчинну речовину видаляли фільтруванням через целіт. Фільтрат розбавляли етилацетатом, та суміш промивали водою та насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,16 г).

МС: [M+H]<sup>+</sup> 347,2.

С) метил 5-(4-(дифторметокси)бензил)-2-форміл-3,4-диметилбензоат

- 40 До розчину метил 5-(4-(дифторметокси)бензил)-3,4-диметил-2-вінілбензоату (0,16 г) в змішаному розчиннику з ацетону (3,00 мл)-ацетонітрилу (3,00 мл)-води (3,00 мл) додавали оксид осмію (фіксований каталізатор I) (0,06 г) та натрію періодат (0,49 г), та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували, та фільтрат екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,04 г).

МС: [M+H]<sup>+</sup> 349,1.

- 50 D) 1,5-ангідро-2,4-дидезокси-2-(6-(4-(дифторметокси)бензил)-4,5-диметил-1-оксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)-L-трео-пентітол

- До розчину метил 5-(4-(дифторметокси)бензил)-2-форміл-3,4-диметилбензоату (0,04 г) в ТГФ (2,00 мл) додавали (3S, 4S)-3-амінотетрагідро-2H-піран-4-ол (0,01 г) в атмосфері аргону, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували, та залишок розбавляли оцтовою кислотою (2,00 мл). Натрію триацетоксиборгідрид (0,03 г) додавали туди ж в атмосфері аргону, та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію, та екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи NH силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,02 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,73-1,88 (1H, м), 2,09-2,18 (1H, м), 2,21 (3H, с), 2,25 (3H, с), 2,52 (1H, д, J=5,3 Гц), 3,45-3,63 (2H, м), 4,00-4,18 (6H, м), 4,26-4,50 (2H, м), 6,19-6,75 (1H, м), 6,99-7,04 (2H, м), 7,06-7,11 (2H, м), 7,51 (1H, с).

#### Приклад 23

5 1,5-ангідро-2,4-дидезокси-2-(6-(4-фтор-3-метоксибензил)-4,5-диметил-1-оксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)-L-трео-пентітол

А) метил 5-(4-фтор-3-метоксибензил)-2-гідрокси-3,4-диметилбензоат

До розчину метил 2-гідрокси-3,4-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоат (0,50 г) в ДМЕ (12,0 мл) додавали 4-(бромметил)-1-фтор-2-метоксибензол (0,39 г),  
10 [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) дихлорметановий адукт (0,07 г) та 2моль/л водний натрію карбонат розчин (1,63 мл), та суміш перемішували протягом ночі при 80°C в атмосфері аргону. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури, та розбавляли етилацетатом, та суміш промивали насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску.  
15 Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,45 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,13 (6H, с), 3,78 (3H, с), 3,88 (3H, с), 3,94 (2H, с), 6,53 (1H, ддд, J=8,3, 4,4, 2,1 Гц), 6,97 (1H, дд, J=8,5, 1,9 Гц), 7,07 (1H, дд, J=11,5, 8,3 Гц), 7,49 (1H, с), 10,90 (1H, с).

20 В) метил 5-(4-фтор-3-метоксибензил)-3,4-диметил-2-(((трифторметил)сульфоніл)окси)бензоат

До розчину метил 5-(4-фтор-3-метоксибензил)-2-гідрокси-3,4-диметилбензоату (0,45 г) в ДМФ (5,0 мл) додавали натрію гідрид (0,07 г) та N-фенілбіс(трифторметансульфонімід)(0,55 г) при охолодженні кригою, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. в атмосфері аргону. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, та суміш промивали насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,63 г).

30 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,19-2,32 (6H, м), 3,76-3,85 (6H, м), 4,08 (2H, с), 6,59 (1H, ддд, J=8,3, 4,3, 2,1 Гц), 6,99-7,16 (2H, м), 7,61 (1H, с).

С) метил 5-(4-фтор-3-метоксибензил)-3,4-диметил-2-вінілбензоат

До розчину метил 5-(4-фтор-3-метоксибензил)-3,4-диметил-2-(((трифторметил)сульфоніл)окси)бензоату (0,63 г) в ДМФ (7,00 мл) додавали трибутилвінілолово (0,61 мл), транс-дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію(II) (0,05 г) та літію хлорид (0,44 г), та суміш перемішували при 90°C протягом 2 год. в атмосфері аргону. До реакційної суміші додавали водний розчин калію фториду, та осаджену нерозчинну речовину видаляли фільтруванням через целіт. Фільтрат розбавляли етилацетатом, та суміш промивали насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,39 г).

МС: [M+H]<sup>+</sup> 329,1.

Д) метил 5-(4-фтор-3-метоксибензил)-2-форміл-3,4-диметилбензоат

До розчину метил 5-(4-фтор-3-метоксибензил)-3,4-диметил-2-вінілбензоату (0,39 г) в змішаному розчиннику з ацетону (9,00 мл)-ацетонітрилу (9,00 мл)-води (9,00 мл) додавали оксид осмію (фіксований каталізатор I) (0,15 г) та натрію перйодат (1,27 г), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 днів. Реакційну суміш фільтрували, та фільтрат екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, отримуючи названу сполуку (0,39 г). Дану сполуку використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

50 МС: [M+H]<sup>+</sup> 331,1.

Е) 1,5-ангідро-2,4-дидезокси-2-(6-(4-фтор-3-метоксибензил)-4,5-диметил-1-оксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)-L-трео-пентітол

До розчину метил 5-(4-фтор-3-метоксибензил)-2-форміл-3,4-диметилбензоату (0,35 г) в ТГФ (4,00 мл) додавали (3S, 4S)-3-амінотетрагідро-2H-піран-4-ол (0,12 г) та безводний сульфат магнію (0,26 г), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 год. в атмосфері азоту. Нерозчинну речовину видаляли фільтруванням, фільтрат концентрували, та залишок розбавляли метанолом (2,00 мл)-ТГФ (4,00 мл). Натрію триацетоксиборгідрід (0,45 г) додавали туди, та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, та суміш промивали водою та насиченим сольовим розчином.  
60 Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при

зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,13 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,47-1,66 (1H, м), 1,89-2,00 (1H, м), 2,18-2,26 (6H, м), 3,34-3,45 (2H, м), 3,69 (1H, дд, J=10,9, 3,4 Гц), 3,78 (3H, с), 3,82-3,96 (3H, м), 4,05 (2H, с), 4,34-4,50 (2H, м), 5,05 (1H, д, J=4,5 Гц), 6,49-6,61 (1H, м), 6,97-7,13 (2H, м), 7,30 (1H, с).

#### Приклад 24

1,5-ангідро-2-(4-хлор-6-(4-метоксибензил)-5-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)-2,4-дидезокси-L-трео-пентітол

А) метил 5-бром-3-хлор-2-гідрокси-4-метилбензоат

До розчину метил 5-бром-2-гідрокси-4-метилбензоату (4,54 г) в ДМФ (34,0 мл) додавали N-хлорсукцинімід (2,47 г), та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. До реакційної суміші додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (5,20 г).

МС: [M-H]<sup>+</sup> 276,7.

В) метил 3-хлор-2-гідрокси-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоат

До розчину метил 5-бром-3-хлор-2-гідрокси-4-метилбензоату (5,20 г) в толуолі (140 мл) додавали біс(пінаcolato)дйбор (7,09 г), калію ацетат (5,48 г) та транс-дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію(II) (0,65 г), та суміш перемішували при 110°C протягом 15 год. в атмосфері аргону. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури, туди ж додавали воду та етилацетат, та суміш розділяли. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (3,54 г).

МС: [M+H]<sup>+</sup> 327,1.

С) метил 3-хлор-2-гідрокси-5-(4-метоксибензил)-4-метилбензоат

До розчину метил 3-хлор-2-гідрокси-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоату (0,90 г) в змішаному розчиннику з ДМЕ (13,5 мл)-води (4,50 мл) додавали 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (0,43 г), тетра(трифенілфосфін)паладію(0) (0,16 г) та натрію карбонат (0,58 г), та суміш перемішували при 80°C протягом ночі в атмосфері аргону. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури, туди ж додавали воду та етилацетат, та суміш розділяли. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,37 г).

МС: [M-H]<sup>+</sup> 318,9.

Д) метил 3-хлор-5-(4-метоксибензил)-4-метил-2-(((трифторметил)сульфоніл)окси)бензоат

До розчину метил 3-хлор-2-гідрокси-5-(4-метоксибензил)-4-метилбензоату (0,36 г) в ДМФ (7,50 мл) додавали натрію гідрид (0,05 г) та N-фенілбіс(трифторметансульфонімід)(0,36 г) при охолодженні кригою, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 год. До реакційної суміші додавали 1N гідрохлоридну кислоту, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,51 г).

МС: [M-H]<sup>+</sup> 451,8.

Е) метил 3-хлор-5-(4-метоксибензил)-4-метил-2-вінілбензоат

До розчину метил 3-хлор-5-(4-метоксибензил)-4-метил-2-(((трифторметил)сульфоніл)окси)бензоату (0,51 г) в ДМФ (10,0 мл) додавали трибутилвінілолово (0,54 г), транс-дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію(II) (0,04 г) та літію хлорид (0,36 г), та суміш перемішували при 90°C протягом 1 год. в атмосфері аргону. До реакційної суміші додавали водний розчин калію фториду, та осаджену нерозчинну речовину видаляли фільтруванням через целіт. Фільтрат розбавляли етилацетатом, та суміш промивали водою та насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,31 г).

МС: [M+H]<sup>+</sup> 331,1.

Ф) метил 3-хлор-2-форміл-5-(4-метоксибензил)-4-метилбензоат

До розчину метил 3-хлор-5-(4-метоксибензил)-4-метил-2-вінілбензоату (0,31 г) в змішаному розчиннику з ацетону (3,60 мл)-ацетонітрилу (3,60 мл)-води (3,60 мл) додавали оксид осмію (фіксований каталізатор І) (0,12 г) та натрію періодат (1,00 г), та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували, та фільтрат екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (0,31 г) у вигляді сирого продукту. Дану сполуку використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

Г) 1,5-ангідро-2-(4-хлор-6-(4-метоксибензил)-5-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2Н-ізоіндол-2-іл)-2,4-дидезокси-Л-трео-пентітол

До розчину метил 3-хлор-2-форміл-5-(4-метоксибензил)-4-метилбензоату (0,10 г) в ТГФ (2,00 мл) додавали (3S, 4S)-3-амінотетрагідро-2Н-піран-4-ол (0,04 г) та безводний сульфат магнію (0,07 г), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 год. Нерозчинну речовину видаляли фільтруванням, фільтрат концентрували, та залишок розбавляли метанолом (2,00 мл)-ТГФ (2,00 мл). Натрію триацетоксиборгідрід (0,19 г) додавали туди ж, та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, та суміш промивали водою та насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,05 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,47-1,62 (1H, м), 1,89-1,99 (1H, м), 2,35 (3H, с), 3,34-3,48 (2H, м), 3,64-3,74 (4H, м), 3,80-3,97 (3H, м), 4,07 (2H, с), 4,39-4,54 (2H, м), 5,11 (1H, д, J=5,3 Гц), 6,82-6,90 (2H, м), 7,05 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,42 (1H, с).

Приклад 25-1

2-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-4,5-диметил-6-((6-метилпіридин-3-іл)метил)ізоіндолін-1-он

А) 5-(хлорметил)-2-метилпіридин

До розчину (6-метилпіридин-3-іл)метанолу (1,08 г) в ТГФ (15,0 мл) додавали тіонілхлорид (1,57 г) при охолодженні кригою, та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли водою та етилацетатом, туди ж додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію, та суміш розділяли. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,81 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,57 (3H, с), 4,57 (2H, с), 7,17 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,63 (1H, дд, J=7,9, 2,3 Гц), 8,50 (1H, д, J=2,3 Гц).

В) метил 2-гідрокси-3,4-диметил-5-((6-метилпіридин-3-іл)метил)бензоат

До розчину метил 2-гідрокси-3,4-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоату (0,80 г) в змішаному розчиннику ДМЕ (12,0 мл)-вода (4,00 мл) додавали 5-(хлорметил)-2-метилпіридин (0,41 г), тетра(трифенілфосфін)паладію(0) (0,15 г) та натрію карбонат (0,55 г), та суміш перемішували протягом ночі при 80°C в атмосфері аргону. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури, туди ж додавали воду та етилацетат, та суміш розділяли. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,48 г).

МС: [M-H]<sup>+</sup> 286,1.

С) метил 3,4-диметил-5-((6-метилпіридин-3-іл)метил)-2-(((трифторметил)сульфоніл)окси)бензоат

До розчину метил 2-гідрокси-3,4-диметил-5-((6-метилпіридин-3-іл)метил)бензоату (0,48 г) в ДМФ (9,50 мл) додавали натрію гідрід (0,08 г) та N-фенілбіс(трифторметансульфонімід)(0,66 г) при охолодженні кригою, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 год. До реакційної суміші додавали 1N гідрохлоридну кислоту, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,70 г).

МС: [M+H]<sup>+</sup> 418,1.

Д) метил 3,4-диметил-5-((6-метилпіридин-3-іл)метил)-2-вінілбензоат

До розчину метил 3,4-диметил-5-((6-метилпіридин-3-іл)метил)-2-  
(((трифторметил)сульфоніл)окси)бензоату (0,70 г) в ДМФ (14,0 мл) додавали  
трибутилвінілолово (0,80 г), транс-дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію(II) (0,06 г) та літію  
хлорид (0,53 г), та суміш перемішували при 90°C протягом 1 год. в атмосфері аргону. До  
реакційної суміші додавали водний розчин калію фториду, та осаджену нерозчинну речовину  
видаляли фільтруванням через целіт. Фільтрат розбавляли етилацетатом, та суміш промивали  
водою та насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом  
магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи  
силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,44  
г).

МС: [M+H]<sup>+</sup> 296,1.

Е) метил 2-форміл-3,4-диметил-5-((6-метилпіридин-3-іл)метил)бензоат

До розчину метил 3,4-диметил-5-((6-метилпіридин-3-іл)метил)-2-вінілбензоату (0,44 г) в  
змішаному розчиннику з ацетону (5,40 мл)-ацетонітрилу (5,40 мл)-води (5,40 мл) додавали  
оксид осмію (фіксований каталізатор I) (0,19 г) та натрію періодат (1,59 г), та суміш  
перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували, та  
фільтрат екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та насиченим  
сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували  
при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (0,44 г) у вигляді сирого продукту. Дану  
сполуку використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

МС: [M+H]<sup>+</sup> 298,1.

Ф) 2-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-4,5-диметил-6-((6-метилпіридин-3-іл)метил)ізоіндолін-  
1-он

До розчину метил 2-форміл-3,4-диметил-5-((6-метилпіридин-3-іл)метил)бензоату (0,15 г) в  
ТГФ (2,90 мл) додавали (1S, 2S)-аміноциклогексанол (0,06 г) та безводний сульфат магнію (0,11  
г), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 год. Нерозчинну речовину  
видаляли фільтруванням, фільтрат концентрували, та залишок розбавляли метанолом (2,90  
мл)-ТГФ (2,90 мл). Натрію триацетоксиборгідрид (0,21 г) додавали туди ж, та суміш  
перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли  
етилацетатом, та суміш промивали водою та насиченим сольовим розчином. Органічний шар  
сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску.  
Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (метанол/етилацетат),  
отримуючи названу сполуку (0,05 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,22-1,38 (3H, м), 1,48-1,72 (4H, м), 1,90-2,01 (1H, м), 2,19 (3H,  
с), 2,22 (3H, с), 2,41 (3H, с), 3,55-3,66 (1H, м), 3,81 (1H, тд, J=10,7, 4,1 Гц), 4,05 (2H, с), 4,35 (2H,  
с), 4,71 (1H, д, J=5,7 Гц), 7,14 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,27-7,38 (2H, м), 8,29 (1H, д, J=1,9 Гц).

Приклад 25-2

2-((1S, 2S)-2-Гідроксициклогексил)-4,5-диметил-6-((6-метилпіридин-3-іл)метил)ізоіндолін-1-  
он також синтезували за наступним способом.

А) 5-(хлорметил)-2-метилпіридин гідрохлорид

До розчину (6-метилпіридин-3-іл)метанол (1,24 г) в ТГФ (12,4 мл) додавали тіонілхлорид  
(1,10 мл) при охолодженні кригою, та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній  
температурі. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, та отриманий залишок  
суспендували в етилацетаті. Осад збирали фільтруванням, та промивали етилацетатом–гексан  
отримуючи названу сполуку (1,64 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,72 (3H, с), 4,93 (2H, с), 7,86 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,44 (1H, дд,  
J=8,2, 2,0 Гц), 8,85 (1H, д, J=1,9 Гц).

В) метил 2-гідрокси-3,4-диметил-5-((6-метилпіридин-3-іл)метил)бензоат

До розчину метил 2-гідрокси-3,4-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-  
іл)бензоату (2,00 г) в змішаному розчиннику з ДМЕ (30,0 мл)-води (10,0 мл) додавали 5-  
(хлорметил)-2-метилпіридину гідрохлорид (1,22 г), тетра(трифенілфосфін)паладію(0) (0,38 г) та  
натрію карбонат (2,11 г), та суміш перемішували протягом ночі при 80°C в атмосфері аргону.  
Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури, туди ж додавали воду та  
етилацетат, та суміш розділяли. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, та  
сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску.  
Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан),  
отримуючи названу сполуку (1,57 г).

МС: [M-H]<sup>+</sup> 286,1.

С) метил 3,4-диметил-5-((6-метилпіридин-3-іл)метил)-2-  
(((трифторметил)сульфоніл)окси)бензоат

До суміші з метил 2-гідрокси-3,4-диметил-5-((6-метилпіридин-3-іл)метил)бензоату (1,57 г), натрію гідриду (0,26 г) та ДМФ (32,0 мл) додавали N-фенілбіс(трифторметансульфонімід)(2,16 г) при охолодженні кригою, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. До реакційної суміші додавали 1N гідрохлоридну кислоту, та суміш екстрагували етилацетатом.

Органічний шар промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,76 г).

МС:  $[M+H]^+$  418,1.

Д) метил 3,4-диметил-5-((6-метилпіридин-3-іл)метил)-2-вінілбензоат

До розчину метил 3,4-диметил-5-((6-метилпіридин-3-іл)метил)-2-вінілбензоату (0,76 г) в ДМФ (16,0 мл) додавали трибутилвінілолово (0,87 г), біс(трифенілфосфін)паладію(II) дихлорид (0,06 г) та літію хлорид (0,57 г), та суміш перемішували при 90°C протягом 1,5 год. в атмосфері аргону. До реакційної суміші додавали водний розчин калію фториду, та осаджену нерозчинну речовину видаляли фільтруванням через целіт. Фільтрат розбавляли етилацетатом, та суміш промивали насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,50 г).

МС:  $[M+H]^+$  296,2.

Е) метил 2-форміл-3,4-диметил-5-((6-метилпіридин-3-іл)метил)бензоат

До розчину метил 3,4-диметил-5-((6-метилпіридин-3-іл)метил)-2-вінілбензоату (0,49 г) в змішаному розчиннику з ацетону (6,10 мл)-ацетонітрилу (6,10 мл)-води (6,10 мл) додавали оксид осмію (фіксований каталізатор I) (0,21 г) та натрію періодат (1,79 г), та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували, та фільтрат екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (0,47 г) у вигляді сирого продукту. Дану сполуку використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

МС:  $[M+H]^+$  298,1.

Ф) 2-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-4,5-диметил-6-((6-метилпіридин-3-іл)метил)ізоіндолін-1-он

До розчину метил 2-форміл-3,4-диметил-5-((6-метилпіридин-3-іл)метил)бензоату (0,47 г) в ТГФ (9,40 мл) додавали (1S, 2S)-аміноциклогексанол (0,18 г) та безводний сульфат магнію (0,37 г), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 год. Нерозчинну речовину видаляли фільтруванням, фільтрат концентрували, та залишок розбавляли метанолом (9,40 мл)-ТГФ (9,40 мл). Натрію триацетоксиборгідрид (0,67 г) додавали туди, та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, та суміш промивали водою та насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (метанол/етилацетат), отримуючи названу сполуку (0,20 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,22-1,39 (3H, м), 1,47-1,75 (4H, м), 1,89-2,02 (1H, м), 2,20 (3H, с), 2,22 (3H, с), 2,41 (3H, с), 3,61 (1H, дд,  $J=10,0, 5,1$  Гц), 3,74-3,88 (1H, м), 4,05 (2H, с), 4,35 (2H, с), 4,69 (1H, д,  $J=5,5$  Гц), 7,14 (1H, д,  $J=7,9$  Гц), 7,29 (1H, с), 7,35 (1H, дд,  $J=7,9, 2,3$  Гц), 8,29 (1H, д,  $J=1,9$  Гц).

Рентгенівська порошкова дифрактограма з конкретними піками зі значенням  $d$  (або міжплощинними відстанями  $d$ ) = 18,5, 10,3, 9,2, 7,0, 5,3, 5,1, 4,7, 4,4, 4,3 та 4,2 Å.

Приклад 26

1,5-ангідро-2-(6-(4-ціано-3-фторбензил)-4,5-диметил-1-оксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)-2,4-дидезокси-L-трео-пентітол

А) метил 5-(4-ціано-3-фторбензил)-2-гідрокси-3,4-диметилбензоат

До суміші з метил 2-гідрокси-3,4-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоату (1,07 г), 4-(хлорметил)-2-фторбензонітрилу (0,89 г), 2 моль/л водного розчину натрію карбонат (3,50 мл) та ДМЕ (20,0 мл) додавали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) дихлорметановий адукт (0,14 г) в атмосфері аргону, та суміш перемішували протягом ночі при 80°C, та потім при кімнатній температурі протягом вихідних. До реакційної суміші додавали воду при кімнатній температурі, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували

при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (1,10 г).

МС:  $[M+H]^+$  312,0.

В) метил 5-(4-ціано-3-фторбензил)-3,4-диметил-2-вінілбензоат

5 Розчин метил 5-(4-ціано-3-фторбензил)-2-гідрокси-3,4-диметилбензоату (1,10 г) в ДМФ (20,0 мл), охолоджений кригою, в атмосфері аргону, туди ж додавали натрію гідрид (0,15 г), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. До даної реакційної суміші додавали N-фенілбіс(трифторметансульфонімід) (1,51 г) при охолодженні кригою, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 год. До реакційної суміші додавали 1N гідрохлоридну кислоту при охолодженні кригою, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Отриманий сирий метил 5-(4-ціано-3-фторбензил)-3,4-диметил-2-[[[трифторметил]сульфоніл]окси]бензоат використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

15 До суміші зазначеної вище сполуки, літію хлориду (1,04 г), трибутилвінілолова (1,54 мл) та ДМФ (20,0 мл) додавали транс-дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію(II) (0,12 г) в атмосфері аргону, та суміш перемішували при 90°C протягом 2 год., та потім протягом ночі при кімнатній температурі. До реакційної суміші додавали трибутилвінілолово (1,54 мл) в атмосфері аргону, та суміш перемішували при 90°C протягом 2 год. До реакційної суміші додавали етилацетат та 10 % водний розчин калію фториду, та осаджену нерозчинну речовину видаляли фільтруванням через целіт. Фільтрат екстрагували етилацетатом, органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,67 г).

МС:  $[M+H]^+$  322,1.

С) метил 5-(4-ціано-3-фторбензил)-2-форміл-3,4-диметилбензоат

До суміші метил 5-(4-ціано-3-фторбензил)-3,4-диметил-2-вінілбензоату (0,67 г) та натрію перйодату (2,22 г) в ацетоні (15,0 мл)-ацетонітрилі (15,0 мл)-воді (15,0 мл) додавали оксид осмію (фіксований каталізатор I) (0,26 г), та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері аргону. Реакційну суміш фільтрували, та фільтрат екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,25 г).

МС:  $[M+H]^+$  326,1.

Д) 1,5-ангідро-2-(6-(4-ціано-3-фторбензил)-4,5-диметил-1-оксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)-2,4-дидезокси-L-трео-пентітол

До розчину метил 5-(4-ціано-3-фторбензил)-2-форміл-3,4-диметилбензоату (0,25 г) в ТГФ (5,00 мл) додавали (3S, 4S)-3-амінотетрагідро-2H-піран-4-ол (0,09 г), та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері аргону. Реакційну суміш концентрували, та залишок розбавляли оцтовою кислотою (5,00 мл). Потім, туди ж додавали натрію триацетоксиборгідрід (0,24 г), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. в атмосфері аргону. До реакційної суміші додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан, метанол/етилацетат), отримуючи названу сполуку (0,16 г).

50  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,73-1,89 (1H, м), 2,08-2,18 (4H, м), 2,26 (3H, с), 2,56 (1H, д,  $J=5,7$  Гц), 3,45-3,63 (2H, м), 3,99-4,19 (6H, м), 4,27-4,53 (2H, м), 6,89 (1H, д,  $J=10,0$  Гц), 7,00 (1H, д,  $J=7,9$  Гц), 7,47-7,55 (2H, м).

Приклад 38

рац-2-(транс-2-метоксициклогексил)-5-метил-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)ізоіндолін-1-он

55 До розчину рац-2-(транс-2-гідроксициклогексил)-5-метил-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)ізоіндолін-1-он (0,06 г) (отриманого за тим самим способом, як і в прикладі 8) в ДМФ (1,20 мл) додавали натрію гідрид (9,0 мг) при охолодженні кригою, та суміш перемішували протягом 20 хв. Метиліодид (0,05 мл) додавали туди ж при тій самій температурі, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом двох ночей в атмосфері азоту. До даної реакційної суміші додавали натрію гідрид (9,0 мг) при охолодженні кригою, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 7 год. Реакційну суміш виливали в воду при

охолодженні кригою, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан) та потім ВЕРХ (вода/ацетонітрил), отримуючи

5 названу сполуку (0,004 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,29-1,46 (3H, м), 1,63-1,96 (4H, м), 2,19-2,30 (1H, м), 2,31 (3H, с), 3,27 (3H, с), 3,38-3,51 (1H, м), 4,04-4,17 (3H, м), 4,34 (2H, с), 6,44 (1H, т, J=2,1 Гц), 7,17-7,25 (3H, м), 7,58 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,66-7,74 (2H, м), 7,88 (1H, д, J=2,4 Гц).

Приклад 57

10 5-етил-6-(4-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензил)-2-(тетрагідрофуран-2-ілметил)ізоіндолін-1-он  
А) метил 4-бром-2-гідроксибензоат

До розчину 4-бром-2-гідроксибензойної кислоти (15,0 г) в метанолі (150 мл) по краплям додавали тіонілхлорид (10,1 мл) при охолодженні кригою. Реакційний розчин перемішували при 70°C протягом ночі в атмосфері аргону. Реакційний розчин концентрували при зниженому тиску, та залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (14,2 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 3,88 (3H, с), 7,10-7,18 (1H, м), 7,21-7,28 (1H, м), 7,69 (1H, д, J=8,3 Гц), 10,65 (1H, с).

В) метил 2-гідрокси-4-вінілбензоат

20 До розчину метил 4-бром-2-гідроксибензоату (3,0 г) в ДМФ (50,0 мл) додавали трибутилвінілолово (6,18 г), біс(трифенілфосфін)паладію(II) хлорид (0,46 г) та літію хлорид (4,07 г), та суміш перемішували при 90°C протягом 2 год. в атмосфері аргону. До реакційної суміші додавали водний розчин калію фториду, та осаджену нерозчинну речовину видаляли фільтруванням через целіт. Фільтрат розбавляли етилацетатом, та суміш промивали водою та  
25 насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку. Дану сполуку використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

С) метил 4-етил-2-гідроксибензоат

30 До розчину метил 2-гідрокси-4-вінілбензоату (2,31 г) в етанолі (25,0 мл) додавали паладій на вугіллі (1,38 г), та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері водню. Нерозчинну речовину видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок чистили, застосовуючи NH силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (1,43 г).

35 МС: [M+H]<sup>+</sup> 181,1.

Д) метил 5-бром-4-етил-2-гідроксибензоат

До розчину метил 4-етил-2-гідроксибензоат (1,43 г) в оцтовій кислоті (15,0 мл) додавали бром (1,40 г) при охолодженні кригою, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. в атмосфері аргону. До реакційної суміші додавали воду, отриману в результаті  
40 тверду речовину збирали фільтруванням, та сушили при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (2,21 г) як суміш з метил 3,5-дибром-4-етил-2-гідроксибензоатом (2:1). Дану сполуку використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

Е) метил 4-етил-2-гідрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоат

Суміш з суміші (1,00 г) метил 5-бром-4-етил-2-гідроксибензоату та метил 3,5-дибром-4-етил-2-гідроксибензоату, біс(пінаколато)дибору (1,47 г), калію ацетату (1,14 г), транс-  
45 дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію(II) (0,14 г) та толуолу (20,0 мл) перемішували протягом ночі при 100°C в атмосфері аргону. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, та суміш промивали насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,82 г). Дану  
50 сполуку використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

МС: [M+H]<sup>+</sup> 307,2.

Ф) метил 4-етил-2-гідрокси-5-(4-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензил)бензоат

Суміш метил 4-етил-2-гідрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоату  
55 (0,41 г), 3-(4-(бромметил)феніл)-1-метил-1H-піразолу (0,44 г), натрію карбонату (0,28 г), тетра(трифенілфосфін)паладію(0) (0,15 г), ДМЕ (15,0 мл) та води (5,0 мл) перемішували протягом ночі при 90°C в атмосфері аргону. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, та суміш промивали насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили,



застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,26 г).

МС:  $[M+H]^+$  351,1.

G) метил

4-етил-5-(4-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)бензил)-2-

5 (((трифторметил)сульфоніл)окси)бензоат

До розчину метил 4-етил-2-гідрокси-5-(4-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)бензил)бензоату (0,26 г) та N-фенілбіс(трифторметансульфоніміду) (0,29 г) в ДМФ (3,00 мл) додавали натрію гідрид (0,04 г) при охолодженні кригою, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. в атмосфері аргону. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, та суміш промивали насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,32 г).

МС:  $[M+H]^+$  483,1.

H) метил 4-етил-5-(4-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)бензил)-2-вінілбензоат

15 Суміш з метил 4-етил-5-(4-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)бензил)-2-  
3 метил 4-етил-5-(4-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)бензил)-2-  
(((трифторметил)сульфоніл)окси)бензоату (0,32 г), трибутилвінілолова (0,32 г), транс-  
дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію(II) (0,02 г), літію хлориду (0,21 г) та ДМФ (6,00 мл)  
перемішували при 90°C протягом 2 год. в атмосфері аргону. До реакційної суміші додавали  
водний розчин калію фториду, та осаджену нерозчинну речовину видаляли фільтруванням.  
20 Фільтрат розбавляли етилацетатом, та суміш промивали насиченим сольовим розчином.  
Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при  
зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи NH силікагелеву колонкову хроматографію  
(етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,21 г). Дану сполуку використовували на  
наступній стадії без додаткової очистки.

25 I) метил 4-етил-2-форміл-5-(4-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)бензил)бензоат

Суміш з метил 4-етил-5-(4-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)бензил)-2-вінілбензоату (0,21 г), оксиду  
осмію (фіксований каталізатор I) (0,08 г) та натрію періодату (0,64 г) в ацетоні (4,00 мл)-  
ацетонітрилі (4,00 мл)-воді (4,00 мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі.  
Нерозчинну речовину видаляли фільтруванням, фільтрат розбавляли етилацетатом, та суміш  
30 промивали насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом  
натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (0,21 г) у  
вигляді сирого продукту. Дану сполуку використовували на наступній стадії без додаткової  
очистки.

35 J) 5-етил-6-(4-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)бензил)-2-((тетрагідрофуран-2-іл)метил)ізоіндолін-1-  
он

Суміш з метил 4-етил-2-форміл-5-(4-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)бензил)бензоату (0,11 г),  
(тетрагідрофуран-2-іл)метанаміну (0,03 г) та безводного сульфату магнію (0,07 г) в ТГФ (3,00  
мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Нерозчинну речовину видаляли  
фільтруванням, та фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли оцтовою  
40 кислотою (3,00 мл), туди ж додавали натрію триацетоксиборгідрид (0,09 г), та суміш  
перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш нейтралізували  
насиченим водним розчином бікарбонату натрію, та суміш екстрагували етилацетатом.  
Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним  
сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили,  
45 застосовуючи NH силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), та  
кристалізували з суміші етилацетат/гексан, отримуючи названу сполуку (0,03 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,11 (3H, т, J=7,6 Гц), 1,47-1,63 (1H, м), 1,74-2,00 (3H, м), 2,69  
(2H, кв, J=7,7 Гц), 3,44-3,67 (3H, м), 3,72-3,82 (1H, м), 3,86 (3H, с), 3,98-4,06 (1H, м), 4,09 (2H, с),  
4,50 (2H, д, J=4,5 Гц), 6,62 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,15 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,42 (2H, с), 7,63-7,75 (3H, м).

50 Приклад 96

4-фтор-5-метокси-6-(4-(1Н-піразол-1-іл)бензил)-2-(тетрагідрофуран-2-ілметил)ізоіндолін-1-  
он

A) 2-фтор-3-метоксифенол

До розчину 2-фтор-3-метоксифенілборонової кислоти (30,4 г) в ТГФ (300 мл) по краплям  
55 додавали водний розчин перекису водню (100 мл, 30 % за масою у воді), та суміш нагрівали при  
кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 1 год. Реакційній суміші давали охолонути до  
кімнатної температури, туди ж додавали насичений водний розчин натрію сульфату, та суміш  
екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, та  
розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили застосовуючи комбі флеш  
60 (петролейний ефір/етилацетат), отримуючи названу сполуку (24,8 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,88 (3H, с), 5,23 (1H, ш с), 6,53 (1H, т, J=8,4 Гц), 6,62 (1H, т, J=8,4 Гц), 6,93 (1H, тд, J=8,4, 2,0 Гц).

В) 3-фтор-2-гідрокси-4-метоксибензальдегід

До розчину 2-фтор-3-метоксифенолу (22,0 г) та триетиламіну (93,9 г) в дихлоретані (250 мл) додавали магнію хлорид (71,7 г), та суміш перемішували при 40°C протягом 1 год. До даної суміші додавали параформальдегід (46,5 г), та суміш перемішували протягом 16 год. Реакційному розчину давали охолонути до кімнатної температури, туди ж додавали 1N гідрохлоридну кислоту, та суміш екстрагували дихлорметаном. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи комбі флеш (петролейний ефір/етилацетат), отримуючи названу сполуку (26,0 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,98 (3H, с), 6,64 (1H, дд, J=8,8, 6,8 Гц), 7,32 (1H, дд, J=8,8, 1,6 Гц), 9,77 (1H, д, J=2,0 Гц). Один активний протон не спостерігався.

С) 3-фтор-2-гідрокси-4-метоксибензойна кислота

До суміші з 3-фтор-2-гідрокси-4-метоксибензальдегіду (10,0 г) та натрію дигідрофосфату (22,9 г) в DMSO (100 мл) та воді (25,0 мл) по краплям додавали водний розчин (30,0 мл) натрію хлориту (14,5 г), та суміш перемішували при 20°C протягом 16 год. Розчинник випаровували при зниженому тиску, залишок розбавляли водою, та суміш екстрагували етилацетатом (х 6). Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (7,42 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,89 (3H, с), 6,75 (1H, т, J=8,4 Гц), 7,59 (1H, дд, J=9,2, 2,0 Гц). Два активних протона не спостерігалися.

Д) 5-бром-3-фтор-2-гідрокси-4-метоксибензойна кислота

До розчину з 3-фтор-2-гідрокси-4-метоксибензойної кислоти (7,30 г) в ДМФ (70,0 мл) додавали NBS, та суміш перемішували при 25°C протягом 2 год. Розчинник випаровували при зниженому тиску, та залишок розбавляли етилацетатом. Суміш промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (8,86 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,00 (3H, с), 7,74 (1H, д, J=2,0 Гц). Два активних протона не спостерігалися, та він містив деяку домішку.

Е) метил 5-бром-3-фтор-2-гідрокси-4-метоксибензоат

До розчину 5-бром-3-фтор-2-гідрокси-4-метоксибензойної кислоти (0,70 г) в метанолі (15,0 мл) по краплям додавали тіонілхлорид (0,39 мл) при охолодженні кригою. Реакційний розчин перемішували при 70°C протягом 15 год. в атмосфері аргону, та потім протягом ночі при кімнатній температурі. До реакційної суміші додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,52 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,97 (3H, с), 4,12 (3H, д, J=3,0 Гц), 7,82 (1H, д, J=2,3 Гц), 10,84 (1H, с).

Ф) метил 3-фтор-2-гідрокси-4-метокси-5-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]бензоат

До розчину метил 5-бром-3-фтор-2-гідрокси-4-метоксибензоату (0,52 г) в ДМЕ (10,0 мл) додавали біс(пінаколато)дибор (0,71 г), калію ацетат (0,55 г) та [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II) дихлорид дихлорметановий адукт (0,08 г), та суміш перемішували при 80°C протягом 5 год. в атмосфері аргону. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури, туди ж додавали воду, та суміш розбавляли етилацетатом. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи метил 3-фтор-2-гідрокси-4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоат у вигляді сирого продукту. До розчину зазначеного вище сирого продукту в ДМЕ (10,0 мл) додавали 1-(4-(бромметил)феніл)-1H-піразол (0,44 г), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II) дихлорид дихлорметановий адукт (0,08 г) та 2M водний розчин натрію карбонату (1,86 мл), та суміш перемішували при 80°C протягом ночі в атмосфері аргону. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури, туди ж додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,21 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,92 (2H, c), 3,93 (3H, c), 3,94-3,97 (3H, m), 6,46 (1H, t, J=2,2 Гц), 7,24 (2H, c), 7,41 (1H, d, J=2,1 Гц), 7,61 (2H, d, J=8,5 Гц), 7,72 (1H, d, J=1,5 Гц), 7,88-7,92 (1H, m), 10,81 (1H, c).

Г) метил 2-етеніл-3-фтор-4-метокси-5-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]бензоат

До розчину метил 3-фтор-2-гідрокси-4-метокси-5-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]бензоату (0,21 г) в ДМФ (5,00 мл) додавали натрію гідрид (0,03 г) при охолодженні кригою, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 год. в атмосфері аргону. До реакційної суміші додавали N-фенілбіс(трифторметансульфонімід) (0,23 г), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 год. в атмосфері аргону. До реакційної суміші додавали 1N гідрохлоридну кислоту, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи метил 3-фтор-4-метокси-5-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]-2-[[трифторметил)сульфоніл]окси]бензоат у вигляді сирого продукту. До суміші з отриманого сирого продукту, трибутилвінілолова (0,26 мл) та літію хлориду (0,19 г) в ДМФ (5,00 мл) додавали біс(трифенілфосфін)паладію(II) дихлорид (0,02 г), та суміш перемішували при 90°C протягом 2 год. в атмосфері аргону. До реакційної суміші додавали 10 % водний розчин калію фториду, та осаджену нерозчинну речовину видаляли фільтруванням через целіт. До фільтрату додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колонкову хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,12 г).

МС: [M+H]<sup>+</sup> 367,2.

Н) 4-фтор-5-метокси-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-2-(тетрагідрофуран-2-ілметил)ізоіндолін-1-он

До розчину метил 2-етеніл-3-фтор-4-метокси-5-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]бензоату (0,12 г) в змішаному розчиннику з ацетону (2,00 мл)-ацетонітрилу (2,00 мл)-води (2,00 мл) додавали оксид осмію (фіксований каталізатор I) (0,04 г) та натрію періодат (0,35 г), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. в атмосфері аргону. Реакційну суміш фільтрували, та фільтрат концентрували при зниженому тиску. До залишку додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи метил 3-фтор-2-форміл-4-метокси-5-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]бензоат у вигляді сирого продукту. Отриманий сирий продукт (20 % об./об.) розчиняли в ТГФ (2,00 мл), (тетрагідрофуран-2-іл)метанамін (0,006 г) додавали туди ж, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційний розчин концентрували при зниженому тиску, та залишок розбавляли оцтовою кислотою (1,00 мл). Натрію триацетоксиборгідрид (0,03 г) додавали туди ж, та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш нейтралізували насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи ВЕРХ (вода/ацетонітрил, яка містить 0,1 % ТФО). Фракції об'єднували, насичений водний розчин натрію гідрокарбонату додавали туди ж, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (2,90 мг).

МС: [M+H]<sup>+</sup> 422,2.

Приклад 113

рац-3-фтор-4-((2-(транс-4-гідрокситетрагідро-2H-піран-3-іл)-6,7-диметил-3-оксоізоіндолін-5-іл)метил)бензамід

До суміші з рац-3-фтор-4-((2-(транс-4-гідрокситетрагідро-2H-піран-3-іл)-6,7-диметил-3-оксоізоіндолін-5-іл)метил)бензонітрилу (0,08 г) та калію карбонату (0,08 г) в ДМСО (2,00 мл) додавали 35 % водний розчин перекису водню (0,17 мл) при охолодженні кригою, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Реакційний розчин розбавляли водою, та суміш екстрагували етилацетатом-ТГФ. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок промивали етилацетатом, отримуючи названу сполуку (0,07 г).

МС: [M+H]<sup>+</sup> 413,2.

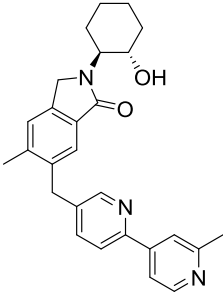
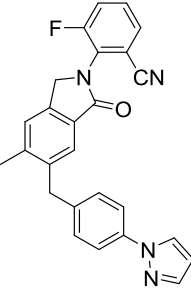
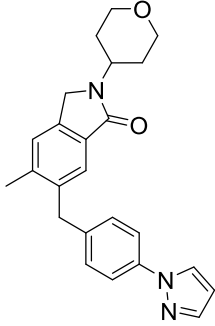
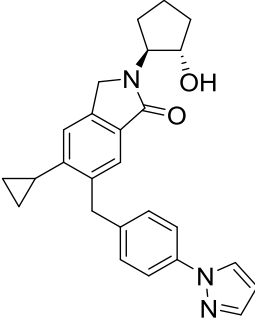
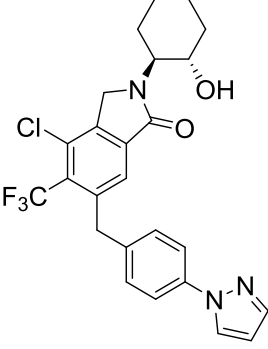
Сполуки з прикладів 27-37, 39-56, 58-95, 97-112 та 114-168 в таблиці 1 синтезували відповідно до способу, показаного в зазначених вище прикладах або способу аналогічному до них. Приклади сполуки є показаними в таблиці 1.

МС в таблицях означає фактично виміряне значення.

Таблиця 1-1

| Пр. № | Назва за IUPAC  | структурна формула | МС    |
|-------|---|--------------------|-------|
| 1     | рац-2-(транс-2-гідроксициклогексил)-6-((6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)піридин-3-іл)метил)ізоіндолін-1-он             |                    | 403,2 |
| 2     | рац-5-хлор-2-(транс-2-гідроксициклогексил)-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)ізоіндолін-1-он                           |                    | 422,1 |
| 3     | рац-2-(транс-2-гідроксициклогексил)-5-метокси-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)ізоіндолін-1-он                        |                    | 418,2 |
| 4     | 2-((1S, 2S)-2-гідроксициклопентил)-5-метил-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)ізоіндолін-1-он                           |                    | 388,2 |
| 5     | рац-6-((6-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)піридин-3-іл)метил)-2-(транс-2-гідроксициклогексил)-5-метилізоіндолін-1-он |                    | 431,2 |

Таблиця 1-2

| Пр. № | Назва за IUPAC   | структурна формула  | МС    |
|-------|--|---|-------|
| 6     | рац-2-(транс-2-гідроксициклогексил)-5-метил-6-((2'-метил-2,4'-біпіридин-5-іл)метил)ізоіндолін-1-он       |    | 428,2 |
| 7     | 3-фтор-2-(5-метил-1-оксо-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)бензонітрил          |    | 423,1 |
| 8     | 5-метил-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)ізоіндолін-1-он                        |   | 388,2 |
| 9     | рац-5-циклопропіл-2-(транс-2-гідроксициклопентил)-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)ізоіндолін-1-он           |  | 414,2 |
| 10    | рац-4-хлор-2-(транс-2-гідроксициклогексил)-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-5-(трифторметил)ізоіндолін-1-он |  | 490,1 |

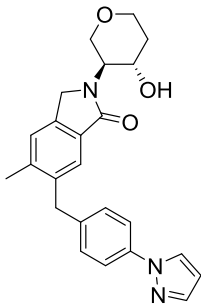
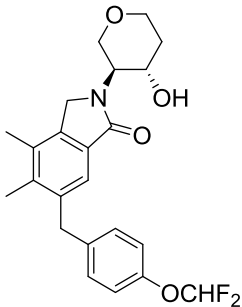
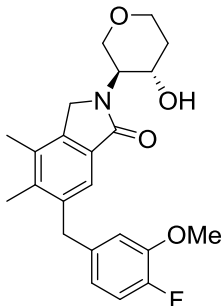
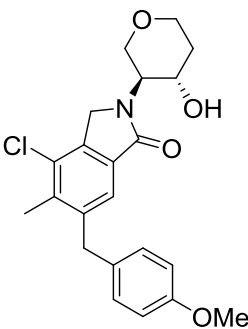
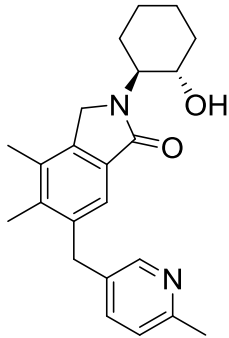
Таблиця 1-3

| Пр. № | Назва за IUPAC  | структурна формула | МС    |
|-------|---|--------------------|-------|
| 11    | рац-2-(транс-2-гідроксициклогексил)-4-метил-1-оксо-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)ізоіндолін-5-карбонітрил  |                    | 427,2 |
| 12    | рац-4-хлор-2-(транс-2-гідроксициклогексил)-5-метокси-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)ізоіндолін-1-он         |                    | 452,1 |
| 13    | 2-((1S, 2S)-2-гідроксициклопентил)-4,5-диметил-6-(4-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензил)ізоіндолін-1-он       |                    | 416,2 |
| 14    | 4,5-диметил-6-(4-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-іл)бензил)-2-((2S)-тетрагідрофуран-2-ілметил)ізоіндолін-1-он |                    | 417,1 |
| 15    | 2-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-4,5-диметил-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)ізоіндолін-1-он                     |                    | 390,1 |

Таблиця 1-4

| Пр. № | Назва за IUPAC  | структурна формула | МС    |
|-------|---|--------------------|-------|
| 16    | 6-(2-фтор-4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-2-((1S, 2S)-2-гідроксициклопентил)-4,5-диметилізоіндолін-1-он  |                    | 420,1 |
| 17    | 1,5-ангідро-2-(6-(4-хлорбензил)-4,5-диметил-1-оксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)-2,4-дидезокси-L-трео-пентітол  |                    | 386,0 |
| 18    | 2-[(3S, 4S)-4-гідрокситетрагідро-2H-піран-3-іл]-6-(4-метоксибензил)-4,5-диметил-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-он<br>3 назвою; 1,5-ангідро-2,4-дидезокси-2-(6-(4-метоксибензил)-4,5-диметил-1-оксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)-L-трео-пентітол                           |                    | 382,2 |
| 19    | 1,5-ангідро-2,4-дидезокси-2-(6-(3-фтор-4-(метилкарбамоїл)бензил)-4,5-диметил-1-оксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)-L-трео-пентітол   |                    | 427,1 |
| 20    | 4-фтор-2-[(3S, 4S)-4-гідрокситетрагідро-2H-піран-3-іл]-5-метил-6-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-он<br>3 назвою; 1,5-ангідро-2,4-дидезокси-2-(4-фтор-5-метил-1-оксо-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)-L-трео-пентітол |                    | 422,1 |

Таблиця 1-5

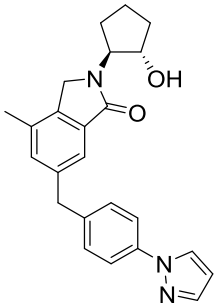
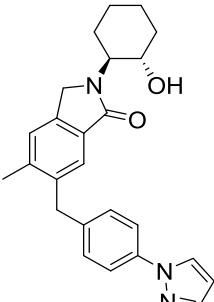
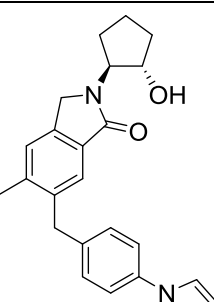
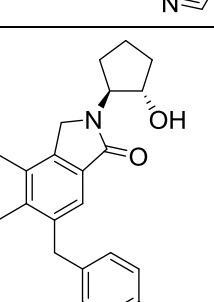
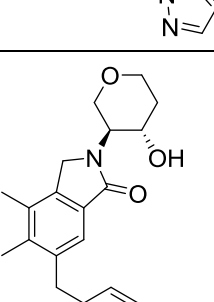
| Пр. № | Назва за IUPAC  | структурна формула  | МС    |
|-------|---|---|-------|
| 21    | 1,5-ангідро-2,4-дидезокси-2-(5-метил-1-оксо-6-(4-(1Н-піразол-1-іл)бензил)-1,3-дигідро-2Н-ізоіндол-2-іл)-L-трео-пентітол   |    | 404,1 |
| 22    | 1,5-ангідро-2,4-дидезокси-2-(6-(4-(дифторметокси)бензил)-4,5-диметил-1-оксо-1,3-дигідро-2Н-ізоіндол-2-іл)-L-трео-пентітол |    | 418,0 |
| 23    | 1,5-ангідро-2,4-дидезокси-2-(6-(4-фтор-3-метоксибензил)-4,5-диметил-1-оксо-1,3-дигідро-2Н-ізоіндол-2-іл)-L-трео-пентітол  |  | 400,1 |
| 24    | 1,5-ангідро-2-(4-хлор-6-(4-метоксибензил)-5-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2Н-ізоіндол-2-іл)-2,4-дидезокси-L-трео-пентітол      |  | 402,1 |
| 25    | 2-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-4,5-диметил-6-((6-метилпіридин-3-іл)метил)ізоіндолін-1-он                              |  | 365,2 |



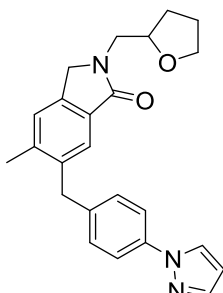
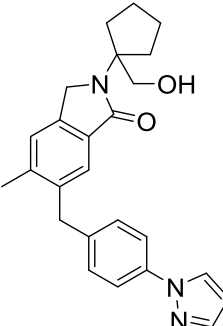
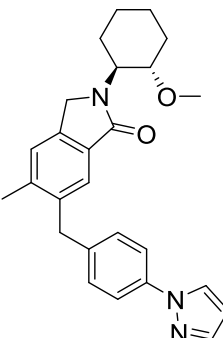
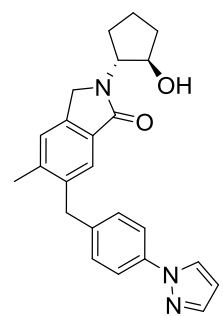
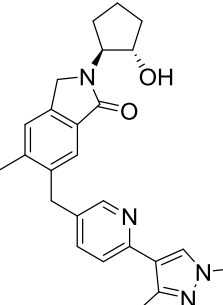
Таблиця 1-6

| Пр. № | Назва за IUPAC   | структурна формула | МС    |
|-------|--|--------------------|-------|
| 26    | 1,5-ангідро-2-(6-(4-ціано-3-фторбензил)-4,5-диметил-1-оксо-1,3-дигідро-2Н-ізоіндол-2-іл)-2,4-дидезокси-L-трео-пентітол |                    | 395,1 |
| 27    | 2-(2-фторфеніл)-6-((6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)піридин-3-іл)метил)ізоіндолін-1-он                                      |                    | 399,1 |
| 28    | рац-2-(транс-2-гідроксициклогексил)-4,5-диметил-6-((6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)піридин-3-іл)метил)ізоіндолін-1-он      |                    | 431,2 |
| 29    | рац-2-(транс-2-гідроксициклогексил)-4,5-диметил-6-(4-(1Н-піразол-1-іл)бензил)ізоіндолін-1-он                           |                    | 416,2 |
| 30    | рац-2-(транс-2-гідроксициклогексил)-4-метил-6-(4-(1Н-піразол-1-іл)бензил)ізоіндолін-1-он                               |                    | 402,2 |

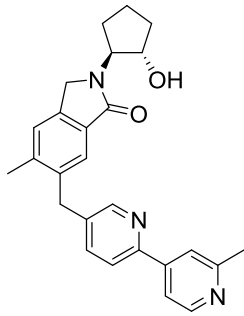
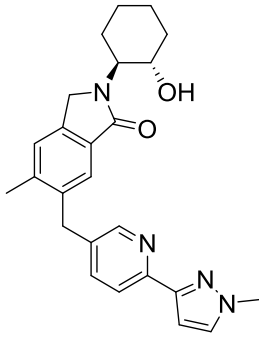
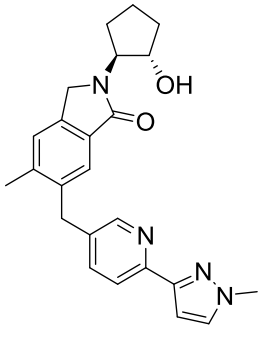
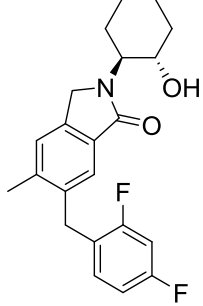
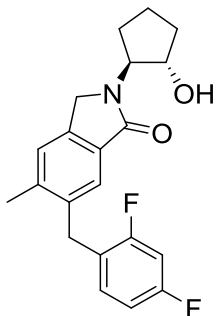
Таблиця 1-7

| Пр. № | Назва за IUPAC  | структурна формула  | МС    |
|-------|---|---|-------|
| 31    | рац-2-(транс-2-гідроксициклопентил)-4-метил-6-(4-(1Н-піразол-1-іл)бензил)ізоіндолін-1-он                                |    | 388,1 |
| 32    | рац-2-(транс-2-гідроксициклогексил)-5-метил-6-(4-(1Н-піразол-1-іл)бензил)ізоіндолін-1-он                                |    | 402,2 |
| 33    | рац-2-(транс-2-гідроксициклопентил)-5-метил-6-(4-(1Н-піразол-1-іл)бензил)ізоіндолін-1-он                                |   | 388,2 |
| 34    | рац-2-(транс-2-гідроксициклопентил)-4,5-диметил-6-(4-(1Н-піразол-1-іл)бензил)ізоіндолін-1-он                            |  | 402,1 |
| 35    | рац-2-(транс-4-гідрокситетрагідро-2Н-піран-3-іл)-4,5-диметил-6-(4-(1Н-піразол-1-іл)бензил)-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-он |  | 418,2 |

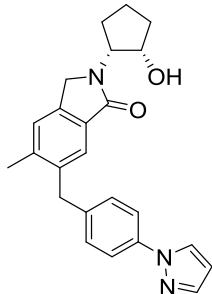
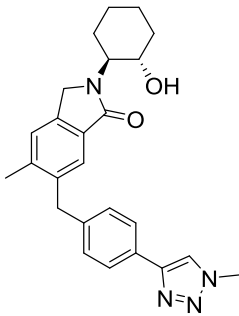
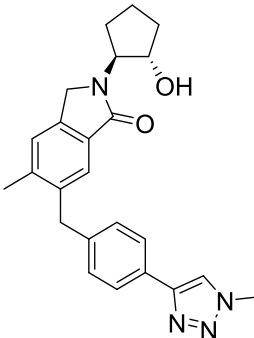
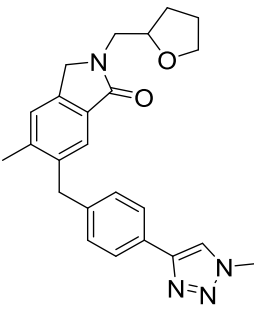
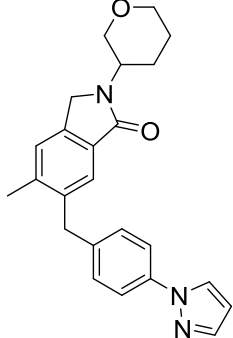
Таблиця 1-8

| Пр. № | Назва за IUPAC  | структурна формула  | МС    |
|-------|---|---|-------|
| 36    | 5-метил-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-2-(тетрагідрофуран-2-ілметил)ізоіндолін-1-он                                |    | 388,2 |
| 37    | 2-(1-(гідроксиметил)циклопентил)-5-метил-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)ізоіндолін-1-он                             |    | 402,2 |
| 38    | рац-2-(транс-2-метоксициклогексил)-5-метил-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)ізоіндолін-1-он                           |  | 416,2 |
| 39    | 2-((1R, 2R)-2-гідроксициклопентил)-5-метил-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)ізоіндолін-1-он                           |  | 388,2 |
| 40    | рац-6-((6-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)піридин-3-іл)метил)-2-(транс-2-гідроксициклопентил)-5-метилізоіндолін-1-он |  | 417,1 |

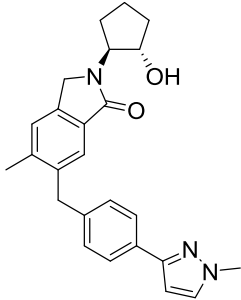
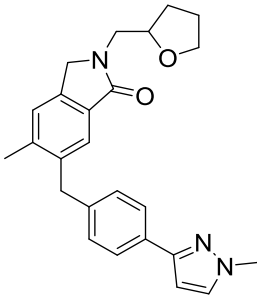
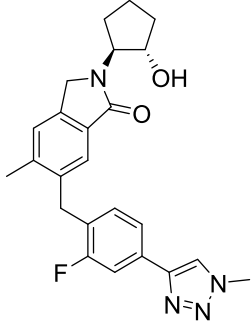
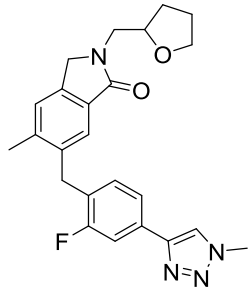
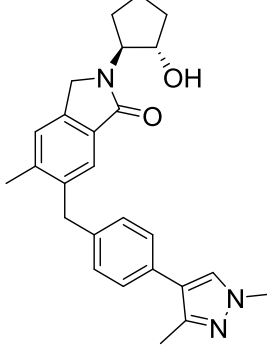
Таблиця 1-9

| Пр. № | Назва за IUPAC  | структурна формула  | МС    |
|-------|---|---|-------|
| 41    | рац-2-(транс-2-гідроксициклопентил)-5-метил-6-((2'-метил-2,4'-біпіридин-5-іл)метил)ізоіндолін-1-он            |    | 414,2 |
| 42    | рац-2-(транс-2-гідроксициклогексил)-5-метил-6-((6-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)піридин-3-іл)метил)ізоіндолін-1-он |   | 417,1 |
| 43    | рац-2-(транс-2-гідроксициклопентил)-5-метил-6-((6-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)піридин-3-іл)метил)ізоіндолін-1-он |  | 403,2 |
| 44    | рац-6-(2,4-дифторбензил)-2-(транс-2-гідроксициклогексил)-5-метилізоіндолін-1-он                               |  | 372,2 |
| 45    | рац-6-(2,4-дифторбензил)-2-(транс-2-гідроксициклопентил)-5-метилізоіндолін-1-он                               |  | 358,1 |

Таблиця 1-10

| Пр. № | Назва за IUPAC   | структурна формула  | МС    |
|-------|--|---|-------|
| 46    | 2-((1R, 2S)-2-гідроксициклопентил)-5-метил-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)ізоіндолін-1-он                |    | 388,2 |
| 47    | рац-2-(транс-2-гідроксициклогексил)-5-метил-6-(4-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-іл)бензил)ізоіндолін-1-он |    | 417,1 |
| 48    | рац-2-(транс-2-гідроксициклопентил)-5-метил-6-(4-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-іл)бензил)ізоіндолін-1-он |  | 403,2 |
| 49    | 5-метил-6-(4-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-іл)бензил)-2-(тетрагідрофуран-2-ілметил)ізоіндолін-1-он       |  | 403,2 |
| 50    | 5-метил-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-2-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)ізоіндолін-1-он                      |  | 388,2 |

Таблиця 1-11

| Пр. № | Назва за IUPAC  | структурна формула  | МС    |
|-------|---|---|-------|
| 51    | рац-2-(транс-2-гідроксициклопентил)-5-метил-6-(4-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)бензил)ізоіндолін-1-он              |    | 402,1 |
| 52    | 5-метил-6-(4-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)бензил)-2-(тетрагідрофуран-2-ілметил)ізоіндолін-1-он                    |    | 402,1 |
| 53    | рац-6-(2-фтор-4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-іл)бензил)-2-(транс-2-гідроксициклопентил)-5-метилізоіндолін-1-он |   | 421,1 |
| 54    | 6-(2-фтор-4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-іл)бензил)-5-метил-2-(тетрагідрофуран-2-ілметил)ізоіндолін-1-он       |  | 421,2 |
| 55    | рац-6-(4-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)бензил)-2-(транс-2-гідроксициклопентил)-5-метилізоіндолін-1-он          |  | 416,2 |

Таблиця 1-12

| Пр. № | Назва за IUPAC  | структурна формула | МС    |
|-------|---|--------------------|-------|
| 56    | 6-(4-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)бензил)-5-метил-2-(тетрагідрофуран-2-ілметил)ізоіндолін-1-он  |                    | 416,2 |
| 57    | 5-етил-6-(4-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)бензил)-2-(тетрагідрофуран-2-ілметил)ізоіндолін-1-он       |                    | 416,1 |
| 58    | 5-етил-6-(4-(1Н-піразол-1-іл)бензил)-2-(тетрагідрофуран-2-ілметил)ізоіндолін-1-он               |                    | 402,1 |
| 59    | рац-5-етил-2-(транс-2-гідроксициклопентил)-6-(4-(1Н-піразол-1-іл)бензил)ізоіндолін-1-он         |                    | 402,1 |
| 60    | 5-хлор-6-(4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-іл)бензил)-2-(тетрагідрофуран-2-ілметил)ізоіндолін-1-он |                    | 423,1 |

Таблиця 1-13

| Пр. № | Назва за IUPAC   | структурна формула | МС    |
|-------|--|--------------------|-------|
| 61    | 5-циклопропіл-6-(4-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-іл)бензил)-2-(тетрагідрофуран-2-ілметил)ізоіндолін-1-он       |                    | 429,2 |
| 62    | 5-циклопропіл-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-2-(тетрагідрофуран-2-ілметил)ізоіндолін-1-он                     |                    | 414,1 |
| 63    | рац-5-етил-2-(транс-2-гідроксициклопентил)-6-(4-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензил)ізоіндолін-1-он              |                    | 416,2 |
| 64    | рац-5-циклопропіл-2-(транс-2-гідроксициклопентил)-6-(4-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-іл)бензил)ізоіндолін-1-он |                    | 429,2 |
| 65    | рац-6-(2-фтор-4-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензил)-2-(транс-2-гідроксициклопентил)-5-метилізоіндолін-1-он      |                    | 420,1 |



Таблиця 1-14

| Пр. № | Назва за IUPAC  | структурна формула | МС    |
|-------|---|--------------------|-------|
| 66    | 6-(2-фтор-4-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)бензил)-5-метил-2-(тетрагідрофуран-2-ілметил)ізоіндолін-1-он     |                    | 420,1 |
| 67    | рац-2-(транс-2-гідроксициклопентил)-5-метил-6-(4-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)бензил)ізоіндолін-1-он      |                    | 402,1 |
| 68    | 5-метил-6-(4-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)бензил)-2-(тетрагідрофуран-2-ілметил)ізоіндолін-1-он            |                    | 402,1 |
| 69    | рац-2-(транс-2-гідроксициклопентил)-4,5-диметил-6-(4-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)бензил)ізоіндолін-1-он  |                    | 416,2 |
| 70    | 6-(2-фтор-4-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)бензил)-4,5-диметил-2-(тетрагідрофуран-2-ілметил)ізоіндолін-1-он |                    | 434,2 |

Таблиця 1-15

| Пр. № | Назва за IUPAC  | структурна формула | МС    |
|-------|---|--------------------|-------|
| 71    | рац-6-(2-фтор-4-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензил)-2-(транс-2-гідроксициклопентил)-4,5-диметилізоіндолін-1-он |                    | 434,2 |
| 72    | 4-фтор-5-метил-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-2-(тетрагідрофуран-2-ілметил)ізоіндолін-1-он                   |                    | 406,1 |
| 73    | рац-5-хлор-2-(транс-2-гідроксициклопентил)-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)ізоіндолін-1-он                     |                    | 408,1 |
| 74    | 5-хлор-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-2-(тетрагідрофуран-2-ілметил)ізоіндолін-1-он                           |                    | 408,1 |
| 75    | рац-5-хлор-2-(транс-2-гідроксициклогексил)-6-(4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)бензил)ізоіндолін-1-он             |                    | 436,1 |

Таблиця 1-16

| Пр. № | Назва за IUPAC  | структурна формула | МС    |
|-------|---|--------------------|-------|
| 76    | рац-5-хлор-2-(транс-2-гідроксициклопентил)-6-(4-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)бензил)ізоіндолін-1-он |                    | 422,0 |
| 77    | 5-хлор-6-(4-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)бензил)-2-(тетрагідрофуран-2-ілметил)ізоіндолін-1-он       |                    | 422,0 |
| 78    | рац-4-фтор-2-(транс-2-гідроксициклогексил)-5-метил-6-(4-(1Н-піразол-1-іл)бензил)ізоіндолін-1-он |                    | 420,1 |
| 79    | рац-4-фтор-2-(транс-2-гідроксициклопентил)-5-метил-6-(4-(1Н-піразол-1-іл)бензил)ізоіндолін-1-он |                    | 406,1 |
| 80    | 4,5-диметил-6-(4-(1Н-піразол-1-іл)бензил)-2-(тетрагідрофуран-2-ілметил)ізоіндолін-1-он          |                    | 402,1 |

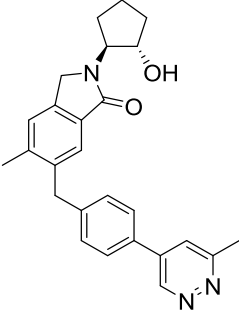
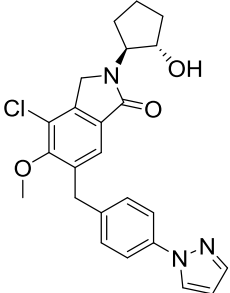
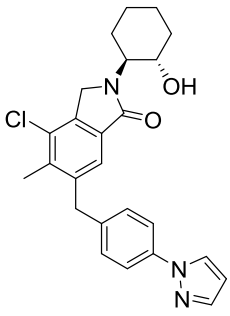
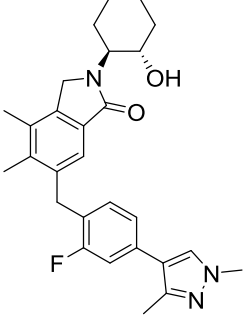
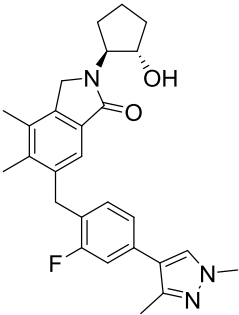
Таблиця 1-17

| Пр. № | Назва за IUPAC   | структурна формула | МС    |
|-------|--|--------------------|-------|
| 81    | 4-метил-1-оксо-6-(4-(1Н-піразол-1-іл)бензил)-2-(тетрагідрофуран-2-ілметил)ізоіндолін-5-карбонітрил   |                    | 413,2 |
| 82    | рац-2-(транс-2-гідроксициклогексил)-4,5-диметил-6-(4-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)бензил)ізоіндолін-1-он |                    | 430,2 |
| 83    | рац-2-(транс-2-гідроксициклопентил)-4,5-диметил-6-(4-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)бензил)ізоіндолін-1-он |                    | 416,2 |
| 84    | 4,5-диметил-6-(4-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)бензил)-2-(тетрагідрофуран-2-ілметил)ізоіндолін-1-он       |                    | 416,2 |
| 85    | 4,5-диметил-6-(4-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)бензил)-2-(тетрагідрофуран-2-ілметил)ізоіндолін-1-он       |                    | 416,2 |

Таблиця 1-18

| Пр. № | Назва за IUPAC   | структурна формула | МС    |
|-------|--|--------------------|-------|
| 86    | 4-хлор-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-2-(тетрагідрофуран-2-ілметил)-5-(трифторметил)ізоіндолін-1-он       |                    | 476,1 |
| 87    | рац-2-(транс-2-гідроксициклопентил)-4-метил-1-оксо-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)ізоіндолін-5-карбонітрил |                    | 413,2 |
| 88    | рац-4-хлор-2-(транс-2-гідроксициклопентил)-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-5-(трифторметил)ізоіндолін-1-он |                    | 476,2 |
| 89    | рац-2-(транс-2-гідроксициклогексил)-4,5-диметил-6-(4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)бензил)ізоіндолін-1-он     |                    | 430,2 |
| 90    | 4-хлор-5-метокси-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-2-(тетрагідрофуран-2-ілметил)ізоіндолін-1-он              |                    | 438,1 |

Таблиця 1-19

| Пр. № | Назва за IUPAC  | структурна формула  | МС    |
|-------|---|---|-------|
| 91    | рац-2-(транс-2-гідроксициклопентил)-5-метил-6-(4-(6-метилпіридазин-4-іл)бензил)ізоіндолін-1-он                  |    | 414,2 |
| 92    | рац-4-хлор-2-(транс-2-гідроксициклопентил)-5-метокси-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)ізоіндолін-1-он               |    | 438,1 |
| 93    | рац-4-хлор-2-(транс-2-гідроксициклогексил)-5-метил-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)ізоіндолін-1-он                 |   | 436,1 |
| 94    | рац-6-(4-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-2-фторбензил)-2-(транс-2-гідроксициклогексил)-4,5-диметилізоіндолін-1-он |  | 462,2 |
| 95    | рац-6-(4-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-2-фторбензил)-2-(транс-2-гідроксициклопентил)-4,5-диметилізоіндолін-1-он |  | 448,1 |

Таблиця 1-20

| Пр. № | Назва за IUPAC  | структурна формула | МС    |
|-------|---|--------------------|-------|
| 96    | 4-фтор-5-метокси-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-2-(тетрагідрофуран-2-ілметил)ізоіндолін-1-он       |                    | 422,1 |
| 97    | рац-4-фтор-2-(транс-2-гідроксициклогексил)-5-метокси-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)ізоіндолін-1-он |                    | 436,2 |
| 98    | рац-4-фтор-2-(транс-2-гідроксициклопентил)-5-метокси-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)ізоіндолін-1-он |                    | 422,1 |
| 99    | рац-2-(транс-2-гідроксициклогексил)-5-метил-6-(4-(2-метилпіридин-4-іл)бензил)ізоіндолін-1-он      |                    | 427,2 |
| 100   | рац-2-(транс-2-гідроксициклопентил)-5-метил-6-(4-(2-метилпіридин-4-іл)бензил)ізоіндолін-1-он      |                    | 413,2 |

Таблиця 1-21

| Пр. № | Назва за IUPAC  | структурна формула | МС    |
|-------|---|--------------------|-------|
| 101   | 5-метил-6-(4-(2-метилпіридин-4-іл)бензил)-2-(тетрагідрофуран-2-ілметил)ізоіндолін-1-он                      |                    | 413,2 |
| 102   | рац-4-хлор-2-(транс-2-гідроксициклопентил)-5-метил-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)ізоіндолін-1-он             |                    | 422,1 |
| 103   | 6-(2-фтор-4-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-іл)бензил)-4,5-диметил-2-(тетрагідрофуран-2-ілметил)ізоіндолін-1-он |                    | 435,1 |
| 104   | 2-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-5-метил-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)ізоіндолін-1-он                           |                    | 376,1 |
| 105   | 5-етил-6-(4-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-іл)бензил)-2-(тетрагідрофуран-2-ілметил)ізоіндолін-1-он             |                    | 417,1 |



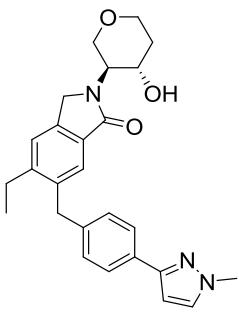
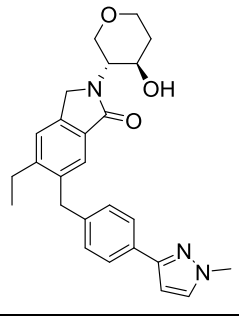
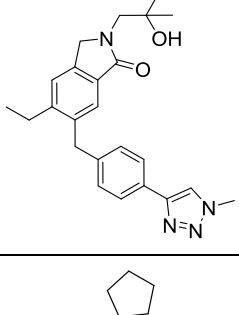
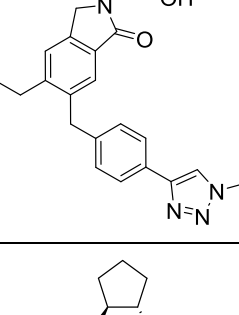
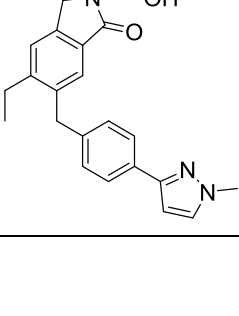
Таблиця 1-22

| Пр. № | Назва за IUPAC  | структурна формула | МС    |
|-------|---|--------------------|-------|
| 106   | рац-5-етил-2-(транс-2-гідроксициклопентил)-6-(4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-іл)бензил)ізоіндолін-1-он     |                    | 417,1 |
| 107   | 4-фтор-2-((1S, 2S)-2-гідроксициклопентил)-5-метил-6-(4-(1Н-піразол-1-іл)бензил)ізоіндолін-1-он            |                    | 406,1 |
| 108   | 4,5-диметил-6-(4-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)бензил)-2-((2R)-тетрагідрофуран-2-ілметил)ізоіндолін-1-он       |                    | 416,2 |
| 109   | 4,5-диметил-6-(4-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)бензил)-2-((2S)-тетрагідрофуран-2-ілметил)ізоіндолін-1-он       |                    | 416,2 |
| 110   | 4,5-диметил-6-(4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-іл)бензил)-2-((2R)-тетрагідрофуран-2-ілметил)ізоіндолін-1-он |                    | 417,1 |

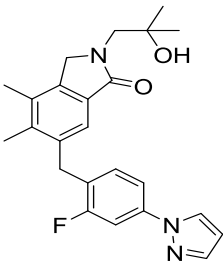
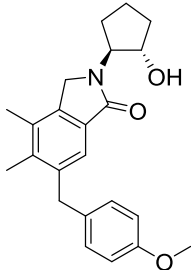
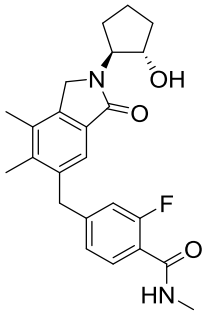
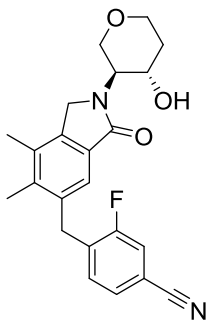
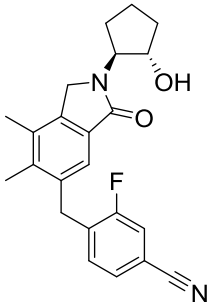
Таблиця 1-23

| Пр. № | Назва за IUPAC  | структурна формула | МС    |
|-------|---|--------------------|-------|
| 111   | 4-фтор-2-((1S, 2S)-2-гідроксициклопентил)-5-метил-6-(4-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензил)ізоіндолін-1-он                        |                    | 420,2 |
| 112   | рац-3-фтор-4-((2-(транс-4-гідрокситетрагідро-2H-піран-3-іл)-6,7-диметил-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іл)метил)бензонітрил |                    | 395,2 |
| 113   | рац-3-фтор-4-((2-(транс-4-гідрокситетрагідро-2H-піран-3-іл)-6,7-диметил-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іл)метил)бензамід    |                    | 413,2 |
| 114   | 2-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-4,5-диметил-6-(4-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензил)ізоіндолін-1-он                                 |                    | 404,2 |
| 115   | 6-(2-фтор-4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-4,5-диметил-2-((2S)-тетрагідрофуран-2-ілметил)ізоіндолін-1-он                            |                    | 420,2 |

Таблиця 1-24

| Пр. № | Назва за IUPAC  | структурна формула  | МС    |
|-------|---|---|-------|
| 116   | 5-етил-2-[(3S, 4S)-4-гідрокситетрагідро-2H-піран-3-іл]-6-[4-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензил]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-он<br>3 назвою; 1,5-ангідро-2,4-дидезокси-2-(5-етил-6-(4-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензил)-1-оксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)-L-трео-пентітол |    | 432,1 |
| 117   | 5-етил-2-[(3R, 4R)-4-гідрокситетрагідро-2H-піран-3-іл]-6-[4-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензил]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-он<br>3 назвою; 1,5-ангідро-2,4-дидезокси-2-(5-етил-6-(4-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензил)-1-оксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)-D-трео-пентітол |    | 432,1 |
| 118   | 5-етил-2-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-6-(4-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-іл)бензил)ізоіндолін-1-он  |   | 405,1 |
| 119   | 5-етил-2-((1S, 2S)-2-гідроксициклопентил)-6-(4-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-іл)бензил)ізоіндолін-1-он  |  | 417,0 |
| 120   | 5-етил-2-((1S, 2S)-2-гідроксициклопентил)-6-(4-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензил)ізоіндолін-1-он  |  | 416,1 |

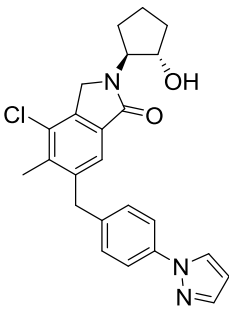
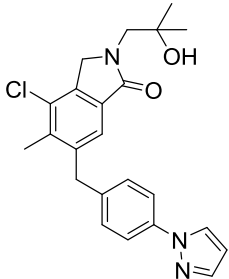
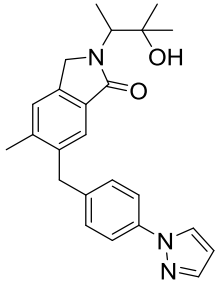
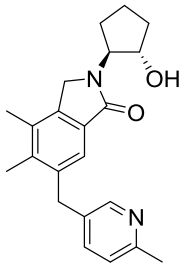
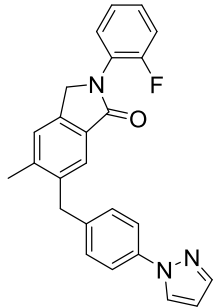
Таблиця 1-25

| Пр. № | Назва за IUPAC   | структурна формула  | МС    |
|-------|--|---|-------|
| 121   | 6-(2-фтор-4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-2-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-4,5-диметилізоіндолін-1-он   |    | 408,1 |
| 122   | 2-((1S, 2S)-2-гідроксициклопентил)-6-(4-метоксибензил)-4,5-диметилізоіндолін-1-он  |    | 366,1 |
| 123   | 2-фтор-4-((2-((1S, 2S)-2-гідроксициклопентил)-6,7-диметил-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іл)метил)-N-метилбензамід   |   | 411,1 |
| 124   | 3-фтор-4-((2-[(3S, 4S)-4-гідрокситетрагідро-2H-піран-3-іл]-6,7-диметил-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іл)метил)бензонітрил<br>3 назвою; 1,5-ангідро-2-(6-(4-ціано-2-фторбензил)-4,5-диметил-1-оксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)-2,4-дидезокси-L-трео-пентітол |  | 395,1 |
| 125   | 3-фтор-4-((2-((1S, 2S)-2-гідроксициклопентил)-6,7-диметил-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іл)метил)бензонітрил  |  | 379,2 |

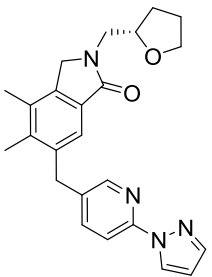
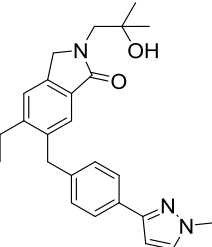
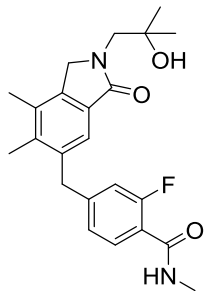
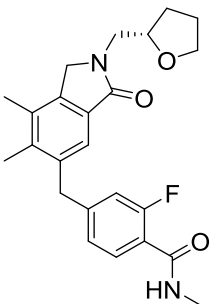
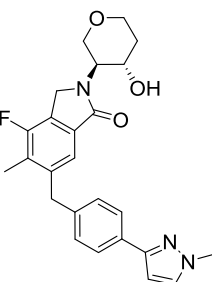
Таблиця 1-26

| Пр. № | Назва за IUPAC  | структурна формула | МС    |
|-------|---|--------------------|-------|
| 126   | 3-фтор-4-((2-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-6,7-диметил-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іл)метил)бензонітрил   |                    | 367,1 |
| 127   | 4-фтор-2-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-5-метил-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)ізоіндолін-1-он  |                    | 394,1 |
| 128   | 5-етил-2-[(3S, 4S)-4-гідрокситетрагідро-2H-піран-3-іл]-6-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-он<br>3 назвою; 1,5-ангідро-2,4-дидезокси-2-(5-етил-1-оксо-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)-L-трео-пентітол                 |                    | 418,0 |
| 129   | 5-етил-2-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)ізоіндолін-1-он  |                    | 390,1 |
| 130   | 4-хлор-2-[(3S, 4S)-4-гідрокситетрагідро-2H-піран-3-іл]-5-метил-6-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-он<br>3 назвою; 1,5-ангідро-2-(4-хлор-5-метил-1-оксо-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)-2,4-дидезокси-L-трео-пентітол |                    | 438,0 |

Таблиця 1-27

| Пр. № | Назва за IUPAC   | структурна формула  | МС    |
|-------|--|---|-------|
| 131   | 4-хлор-2-((1S, 2S)-2-гідроксициклопентил)-5-метил-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)ізоіндолін-1-он |    | 422,0 |
| 132   | 4-хлор-2-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-5-метил-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)ізоіндолін-1-он       |    | 410,0 |
| 133   | 2-(3-гідрокси-3-метилбутан-2-іл)-5-метил-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)ізоіндолін-1-он          |   | 390,1 |
| 134   | 2-((1S, 2S)-2-гідроксициклопентил)-4,5-диметил-6-((6-метилпіридин-3-іл)метил)ізоіндолін-1-он   |  | 351,2 |
| 135   | 2-(2-фторфеніл)-5-метил-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)ізоіндолін-1-он                           |  | 398,0 |

Таблиця 1-28

| Пр. № | Назва за IUPAC  | структурна формула  | МС    |
|-------|---|---|-------|
| 136   | 4,5-диметил-6-((6-(1H-піразол-1-іл)піридин-3-іл)метил)-2-((2S)-тетрагідрофуран-2-ілметил)ізоіндолін-1-он  |    | 403,1 |
| 137   | 5-етил-2-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-6-(4-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензил)ізоіндолін-1-он  |    | 404,1 |
| 138   | 2-фтор-4-((2-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-6,7-диметил-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іл)метил)-N-метилбензамід  |   | 399,0 |
| 139   | 4-((6,7-диметил-3-оксо-2-((2S)-тетрагідрофуран-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іл)метил)-2-фтор-N-метилбензамід  |  | 411,1 |
| 140   | 4-фтор-2-[(3S, 4S)-4-гідрокситетрагідро-2H-піран-3-іл]-5-метил-6-[4-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензил]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-он<br>3 назвою; 1,5-ангідро-2,4-дидезокси-2-(4-фтор-5-метил-6-(4-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензил)-1-оксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)-L-трео-пентітол |  | 436,0 |

Таблиця 1-29

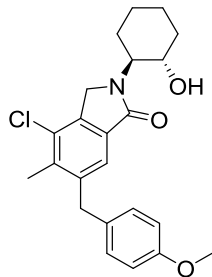
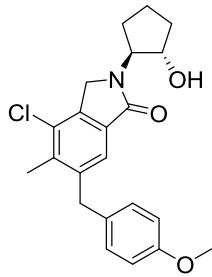
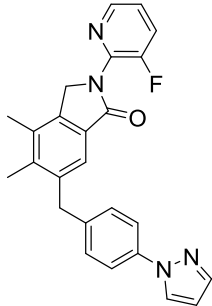
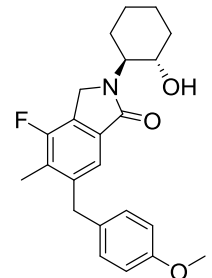
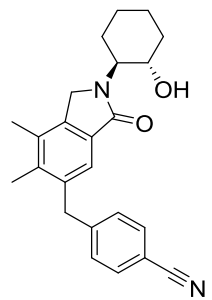
| Пр. № | Назва за IUPAC  | структурна формула | МС    |
|-------|---|--------------------|-------|
| 141   | 2-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(4-метоксибензил)-4,5-диметилізоіндолін-1-он   |                    | 380,1 |
| 142   | 6-(4-етоксибензил)-2-[(3S, 4S)-4-гідрокситетрагідро-2Н-піран-3-іл]-4,5-диметил-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-он 3 назвою; 1,5-ангідро-2,4-дидезокси-2-(6-(4-етоксибензил)-4,5-диметил-1-оксо-1,3-дигідро-2Н-ізоіндол-2-іл)-L-трео-пентітол                            |                    | 396,1 |
| 143   | 2-[(3S, 4S)-4-гідрокситетрагідро-2Н-піран-3-іл]-4,5-диметил-6-[4-(пропан-2-ілокси)бензил]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-он 3 назвою; 1,5-ангідро-2,4-дидезокси-2-(6-(4-ізопропоксибензил)-4,5-диметил-1-оксо-1,3-дигідро-2Н-ізоіндол-2-іл)-L-трео-пентітол            |                    | 410,1 |
| 144   | 5-етил-6-[2-фтор-4-(1Н-піразол-1-іл)бензил]-2-[(3S, 4S)-4-гідрокситетра-гідро-2Н-піран-3-іл]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-он 3 назвою; 1,5-ангідро-2,4-дидезокси-2-(5-етил-6-(2-фтор-4-(1Н-піразол-1-іл)бензил)-1-оксо-1,3-дигідро-2Н-ізоіндол-2-іл)-L-трео-пентітол |                    | 436,2 |
| 145   | 5-етил-6-(2-фтор-4-(1Н-піразол-1-іл)бензил)-2-((1S, 2S)-2-гідроксициклопентил)ізоіндолін-1-он   |                    | 420,3 |



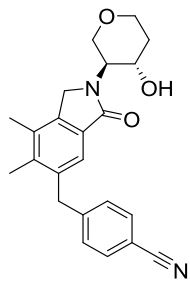
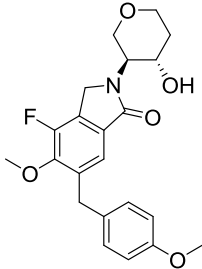
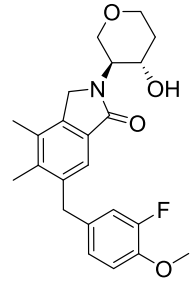
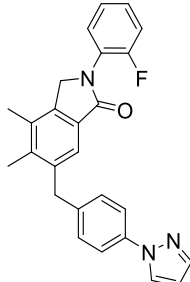
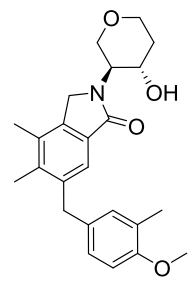
Таблиця 1-30

| Пр. № | Назва за IUPAC   | структурна формула | МС    |
|-------|--|--------------------|-------|
| 146   | 5-етил-6-(2-фтор-4-(1H-піразол-1-іл)бензил)-2-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ізоіндолін-1-он  |                    | 408,1 |
| 147   | 2-[(3S, 4S)-4-гідрокситетрагідро-2H-піран-3-іл]-4,5-диметил-6-[4-(трифторметокси)-бензил]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-он<br>3 назвою; 1,5-ангідро-2,4-дидезокси-2-(4,5-диметил-1-оксо-6-(4-(трифторметоксид)-бензил)-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)-L-трео-пентітол |                    | 436,1 |
| 148   | 5-етил-2-[(3S, 4S)-4-гідрокситетрагідро-2H-піран-3-іл]-6-(4-метоксибензил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-он<br>3 назвою; 1,5-ангідро-2,4-дидезокси-2-(5-етил-6-(4-метоксибензил)-1-оксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)-L-трео-пентітол                                |                    | 382,2 |
| 149   | 6-((6-етилпіридин-3-іл)метил)-2-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-4,5-диметилізоіндолін-1-он  |                    | 379,3 |
| 150   | 4-фтор-2-[(3S, 4S)-4-гідрокситетрагідро-2H-піран-3-іл]-6-(4-метоксибензил)-5-метил-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-он<br>3 назвою; 1,5-ангідро-2,4-дидезокси-2-(4-фтор-6-(4-метоксибензил)-5-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)-L-трео-пентітол                |                    | 386,1 |

Таблиця 1-31

| Пр. № | Назва за IUPAC   | структурна формула  | МС    |
|-------|--|---|-------|
| 151   | 4-хлор-2-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(4-метоксибензил)-5-метилізоіндолін-1-он                     |    | 400,1 |
| 152   | 4-хлор-2-((1S, 2S)-2-гідроксициклопентил)-6-(4-метоксибензил)-5-метилізоіндолін-1-он                     |    | 386,1 |
| 153   | 2-(3-фторпіридин-2-іл)-4,5-диметил-6-(4-(1Н-піразол-1-іл)бензил)ізоіндолін-1-он                          |   | 413,1 |
| 154   | 4-фтор-2-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(4-метоксибензил)-5-метилізоіндолін-1-он                     |  | 384,2 |
| 155   | 4-((2-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6,7-диметил-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іл)метил)бензонітрил |  | 375,2 |

Таблиця 1-32

| Пр. № | Назва за IUPAC  | структурна формула  | МС    |
|-------|---|---|-------|
| 156   | 4-({2-[(3S, 4S)-4-гідрокситетрагідро-2H-піран-3-іл]-6,7-диметил-3-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-іл}метил)бензонітрил<br>3 назвою; 1,5-ангідро-2-(6-(4-ціанобензил)-4,5-диметил-1-оксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)-2,4-дидезокси-L-трео-пентітол          |    | 377,3 |
| 157   | 4-фтор-2-[(3S, 4S)-4-гідрокситетрагідро-2H-піран-3-іл]-5-метокси-6-(4-метоксибензил)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-он 3 назвою; 1,5-ангідро-2,4-дидезокси-2-(4-фтор-5-метокси-6-(4-метоксибензил)-1-оксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)-L-трео-пентітол          |    | 402,1 |
| 158   | 6-(3-фтор-4-метоксибензил)-2-[(3S, 4S)-4-гідрокситетрагідро-2H-піран-3-іл]-4,5-диметил-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-он<br>3 назвою; 1,5-ангідро-2,4-дидезокси-2-(6-(3-фтор-4-метоксибензил)-4,5-диметил-1-оксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)-L-трео-пентітол   |   | 400,1 |
| 159   | 2-(2-фторфеніл)-4,5-диметил-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)ізоіндолін-1-он  |  | 412,2 |
| 160   | 2-[(3S, 4S)-4-гідрокситетрагідро-2H-піран-3-іл]-6-(4-метокси-3-метилбензил)-4,5-диметил-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-он<br>3 назвою; 1,5-ангідро-2,4-дидезокси-2-(6-(4-метокси-3-метилбензил)-4,5-диметил-1-оксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)-L-трео-пентітол |  | 396,2 |

Таблиця 1-33

| Пр. № | Назва за IUPAC  | структурна формула | МС    |
|-------|---|--------------------|-------|
| 161   | 4-фтор-2-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-5-метокси-6-(4-метоксибензил)ізоіндолін-1-он  |                    | 400,2 |
| 162   | 2-(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)-4,5-диметил-6-(4-(1H-піразол-1-іл)бензил)ізоіндолін-1-он  |                    | 447,1 |
| 163   | 6-(2-фтор-4-метоксибензил)-2-[(3S, 4S)-4-гідрокситетрагідро-2H-піран-3-іл]-4,5-диметил-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-он<br>3 назвою; 1,5-ангідро-2,4-дидезокси-2-(6-(2-фтор-4-метоксибензил)-4,5-диметил-1-оксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)-L-трео-пентітол |                    | 400,1 |
| 164   | 2-[(3S, 4S)-4-гідрокситетрагідро-2H-піран-3-іл]-6-(4-метоксибензил)-5-метил-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-он<br>3 назвою; 1,5-ангідро-2,4-дидезокси-2-(6-(4-метоксибензил)-5-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)-L-трео-пентітол                       |                    | 368,2 |
| 165   | рац-2-(транс-4-гідрокситетрагідро-2H-піран-3-іл)-6-(4-метоксибензил)-4,5-диметил-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-он   |                    | 382,2 |

Таблиця 1-34

| Пр. № | Назва за IUPAC  | структурна формула | МС    |
|-------|---|--------------------|-------|
| 166   | 2-[(3S, 4S)-4-гідрокситетрагідро-2H-піран-3-іл]-5-метокси-6-(4-метоксибензил)-4-метил-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-он<br>3 назвою; 1,5-ангідро-2,4-дидезокси-2-(5-метокси-6-(4-метоксибензил)-4-метил-1-оксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)-L-трео-пентітол |                    | 398,2 |
| 167   | 2-((1S, 2S)-2-гідроксициклогексил)-6-(4-метоксибензил)-5-метилізоіндолін-1-он   |                    | 366,1 |
| 168   | 2-(3-гідрокси-3-метилбутан-2-іл)-6-(4-метоксибензил)-4,5-диметилізоіндолін-1-он   |                    | 368,2 |

## Приклад препарату 1

- 5 (1) Сполука, отримана в Прикладі 1 10,0 г  
(2) Лактоза 60,0 г  
(3) Кукурудзяний крохмаль 35,0 г  
(4) Желатин 3,0 г  
(5) Магнію стеарат 2,0 г

- 10 Суміш сполуки (10,0 г), отриманої в Прикладі 1, лактозу (60,0 г) та кукурудзяний крохмаль (35,0 г) просіюють через сито з розміром отворів 1 мм, застосовуючи 10 мас. % водний розчин желатину (30 мл) (3,0 г як желатин) гранулюють, та гранули сушать при 40°C та знову просіюють. Отримані гранули змішують зі стеаратом магнію (2,0 г), та суміш пресують. Отримані ядра таблеток покривають цукровим покриттям водної суспензії з сахарози, титану діоксиду, тальку та гуміарабіки. Покриті таблетки глазурують бджолиним воском, отримуючи 1000 покритих таблеток.

## Приклад препарату 2

- 20 (1) Сполука, отримана в Прикладі 1 10,0 г  
(2) Лактоза 70,0 г  
(3) Кукурудзяний крохмаль 50,0 г  
(4) Розчинний крохмаль 7,0 г  
(5) Магнію стеарат 3,0 г

- 25 Сполуку (10,0 г), отриману в Прикладі 11 та магнію стеарату (3,0 г) гранулюють, застосовуючи водний розчин розчинного крохмалю (70 мл) (7,0 г як розчинного крохмалю), та отримані гранули сушать, та змішують з лактозою (70,0 г) та кукурудзяним крохмалем (50,0 г). Суміш пресують, отримуючи 1000 таблеток.

## Експериментальний приклад 1

Вимірювання активності позитивного алостеричного модулятора рецептора M1 (M1PAM).

Активність досліджуваної сполуки в присутності ацетилхоліну в концентрації EC20 (кінцева концентрація 0,6-0,8 нМ), яка забезпечує дію, що відповідає приблизно 20 % максимальної активності, вимірюють як РАМ активність. Спосіб є наступним. CHO-K1 клітини, які стабільно експресують людський рецептор M1 (hCHRM1), висівали в 384-лунковий чорний з прозорим дном планшет (BD Falcon) концентрацією 5 000 клітин/лунку, та культивували в інкубаторі при 37°C, 5 % CO<sub>2</sub> протягом 1 дня. Середовище в планшетах з клітинами, та додавали буфер для аналізу А (середовище для реєстрації (DOJINDO LABORATORIES), 0,1 % BSA (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), 2,5 мкг/мл Fluo-4 AM (DOJINDO LABORATORIES), 0,08 % поверхнево-активної речовини F127 (DOJINDO LABORATORIES), 1,25 мМ пробенецид (DOJINDO LABORATORIES)), який містить індикатор кальцію концентрацією 30 мкл/лунку. Клітини залишали стояти в інкубаторі при 37°C, 5 % CO<sub>2</sub> протягом 30 хв., та додатково залишали стояти при кімнатній температурі протягом 30 хв. Досліджувану сполуку, яку готували шляхом розбавлення буфером для аналізу В (HBSS (Invitrogen), 20 мМ HEPES (Invitrogen), 0,1 % BSA), який містить 2,4-3,2 нМ ацетилхоліну додавали концентрацією 10 мкл/лунку, та флуоресценцію вимірювали, застосовуючи FLIPRtetra (Molecular Devices) протягом 1 хв. кожну 1 секунду. При визначенні, кількість зміни в флуоресценції становить 100 % при додаванні ацетилхоліну (кінцева концентрація 1 мкМ), та становить 0 % при додаванні ДМСО замість досліджуваної сполуки, розраховували активність (%) досліджуваної сполуки, та точка перегибу в концентрація-залежній кривій досліджуваної сполуки, розрахованої як значення IP. Результати показані в таблиці 2.

Таблиця 2-1

| Приклад № | IP значення (нМ) | активність (%) при 10 мкМ |
|-----------|------------------|---------------------------|
| 1         | 750              | 111                       |
| 2         | 86               | 109                       |
| 3         | 15               | 106                       |
| 4         | 19               | 98                        |
| 5         | 8,2              | 102                       |
| 6         | 5,3              | 101                       |
| 7         | 180              | 107                       |
| 8         | 290              | 90                        |
| 9         | 43               | 102                       |
| 10        | 66               | 106                       |
| 11        | 13               | 105                       |
| 12        | 7,7              | 91                        |
| 13        | 7,9              | 104                       |
| 14        | 1,2              | 94                        |
| 15        | 11               | 103                       |
| 16        | 12               | 94                        |
| 17        | 18               | 90                        |
| 18        | 10               | 88                        |
| 19        | 2                | 101                       |
| 20        | 5,5              | 109                       |
| 21        | 6,2              | 106                       |
| 22        | 32               | 110                       |
| 23        | 46               | 100                       |
| 24        | 4,3              | 88                        |
| 25        | 10               | 90                        |
| 26        | 9,2              | 99                        |
| 28        | 4,8              | 106                       |
| 29        | 9,5              | 102                       |
| 32        | 5,6              | 99                        |
| 33        | 37               | 95                        |
| 34        | 18               | 108                       |
| 35        | 3,9              | 103                       |
| 36        | 83               | 107                       |
| 40        | 37               | 97                        |

Таблиця 2-2

| Приклад № | ІР значення (нМ) | активність (%) при 10 мкМ |
|-----------|------------------|---------------------------|
| 41        | 30               | 97                        |
| 42        | 9,2              | 115                       |
| 43        | 98               | 110                       |
| 47        | 3                | 99                        |
| 48        | 31               | 102                       |
| 49        | 31               | 97                        |
| 51        | 42               | 86                        |
| 53        | 28               | 103                       |
| 54        | 37               | 92                        |
| 55        | 98               | 101                       |
| 58        | 95               | 100                       |
| 59        | 34               | 100                       |
| 60        | 72               | 94                        |
| 61        | 35               | 97                        |
| 62        | 95               | 103                       |
| 63        | 45               | 99                        |
| 64        | 22               | 104                       |
| 67        | 26               | 93                        |
| 68        | 96               | 95                        |
| 69        | 13               | 95                        |
| 71        | 56               | 100                       |
| 75        | 23               | 97                        |
| 78        | 8,8              | 95                        |
| 79        | 72               | 93                        |
| 80        | 14               | 90                        |

Таблиця 2-3

| Приклад № | ІР значення (нМ) | активність (%) при 10 мкМ |
|-----------|------------------|---------------------------|
| 82        | 5,7              | 91                        |
| 83        | 13               | 92                        |
| 84        | 52               | 104                       |
| 85        | 41               | 105                       |
| 88        | 85               | 98                        |
| 89        | 5,7              | 94                        |
| 91        | 38               | 95                        |
| 92        | 60               | 91                        |
| 93        | 5,6              | 94                        |
| 94        | 9,5              | 92                        |
| 95        | 26               | 92                        |
| 97        | 5,3              | 96                        |
| 99        | 16               | 103                       |
| 100       | 94               | 101                       |
| 102       | 13               | 91                        |
| 103       | 6                | 94                        |
| 104       | 54               | 101                       |
| 105       | 10               | 92                        |
| 106       | 11               | 92                        |
| 107       | 14               | 102                       |
| 109       | 23               | 100                       |
| 110       | 24               | 77                        |
| 111       | 26               | 103                       |
| 112       | 30               | 93                        |
| 113       | 1,5              | 82                        |
| 114       | 15               | 96                        |

Таблиця 2-3

| Приклад № | ІР значення (нМ) | активність (%) при 10 мкМ |
|-----------|------------------|---------------------------|
| 115       | 25               | 92                        |
| 116       | 6,1              | 111                       |
| 118       | 25               | 106                       |
| 119       | 3,1              | 91                        |
| 120       | 25               | 93                        |

Таблиця 2-4

| Приклад № | ІР значення (нМ) | активність (%) при 10 мкМ |
|-----------|------------------|---------------------------|
| 121       | 22               | 89                        |
| 123       | 2,1              | 90                        |
| 124       | 16               | 86                        |
| 125       | 73               | 93                        |
| 127       | 59               | 104                       |
| 128       | 5                | 97                        |
| 129       | 53               | 100                       |
| 130       | 2,2              | 94                        |
| 131       | 12               | 100                       |
| 132       | 7,3              | 87                        |
| 133       | 35               | 87                        |
| 136       | 75               | 100                       |
| 138       | 25               | 106                       |
| 139       | 14               | 102                       |
| 140       | 2                | 93                        |
| 141       | 18               | 106                       |
| 142       | 31               | 106                       |
| 144       | 23               | 97                        |
| 148       | 63               | 89                        |
| 149       | 16               | 99                        |
| 150       | 14               | 89                        |
| 151       | 16               | 92                        |
| 152       | 47               | 91                        |
| 153       | 57               | 92                        |
| 154       | 22               | 100                       |
| 155       | 7,1              | 100                       |
| 156       | 4,3              | 80                        |
| 157       | 84               | 97                        |
| 158       | 28               | 111                       |
| 160       | 47               | 112                       |
| 161       | 32               | 94                        |
| 162       | 66               | 95                        |
| 163       | 51               | 108                       |
| 164       | 62               | 102                       |
| 165       | 36               | 103                       |
| 167       | 30               | 95                        |

## Експериментальний приклад 2

## Вимірювання міо-інозитол 1 фосфат (IP1)

- 5 Тварини, яких використовували, представляли собою самці щурів Long-Evans. Їх використовували після акліматизації протягом, щонайменше 1 тижня, досліджувані сполуки суспендували в 0,5 % водному розчині метилцелюлози, та суспензію перорально вводили щурам. У певний період часу після перорального введення, розчин, який отримували шляхом розчинення хлориду літію в фізіологічному розчині підшкірно вводили щурам. У певний період
- 10 часу після підшкірного введення, їх двосторонній гіпокамп видаляли у щурів, та вимірювали їх вологу масу. Гіпокамп гомогенізували з буфером HEPES, з подальшим центрифугуванням.



Концентрації IP1 та протеїну в супернатанті вимірювали застосовуючи набір для аналізу IP-One HTRF (Cisbio Bioassays) та набір для аналізу BCA протеїну (Thermo Scientific), відповідно. Рівень продукування IP1, виражений, як співвідношення концентрації IP1 до цього протеїну. Показник збільшення продукування IP1, показана як відносне значення, коли групі вводили носій, як 100 %. Результати наведені в таблиці 3.

Таблиця 3

| Досліджувана сполука | Показник збільшення при 10 мг/кг (% носія) |
|----------------------|--|
| Приклад 18           | 40   |
| Приклад 20           | 108  |
| Приклад 25           | 32   |

## Експериментальний Приклад 3

## Дослідження на розпізнавання нових об'єктів

Дослідження на розпізнавання нових об'єктів складається з двох випробувань, які називаються випробуваннями на надбання та утримання. Моделі дефіциту пам'яті, індукованого скополаміном використовували для дослідження, та тварини, які були використані, представляли собою самці щурів Long-Evans (7-тижневого віку).

У день перед дослідженням, для акліматизації, щури могли вільно пересуватися по коробці для випробування (40 × 40 × 50 см) протягом 10 хвилин. У день дослідження щурів акліматизували в камері для дослідження протягом приблизно 1 години до початку випробування. Досліджувані сполуки вводили перорально щурам в одній дозі за 2 години до дослідницьких робіт. Для індукування навчання та дефіциту пам'яті, скополамін (0,1 мг/кг) вводили підшкірно щурам за 30 хв. до виконання дослідження надбання. Для виконання дослідження надбання, два однакових об'єкта (A1, A2) були поміщені в коробку для дослідження. Щури були поміщені в коробку для дослідження протягом 3 хв., та вимірювали тривалість вивчення кожного об'єкта. Дослідження утримання проводили через 4 години після виконання дослідження надбання. Для дослідження утримання, знайомий об'єкт (A3), який використовується для дослідження надбання, та новим об'єктом (B), який відрізняється за формою від A3, були поміщені в тестовому вікні. Щури були поміщені в коробки для дослідження протягом 3 хв. Розраховували тривалість вивчення кожного об'єкта в дослідженні надбання та дослідженні утримання, а також швидкість розвідувального процесу (%) щодо нового об'єкта. Швидкість розвідувального процесу (у %) щодо нового об'єкта виражали, як (тривалість, дослідження нового об'єкта) / [(тривалість дослідження нового об'єкта) + (тривалість дослідження знайомого об'єкта)] × 100 (%) при середнє значення ± стандартна похибка. Результати наведені нижче.

Швидкість пошукового процесу (%) нового об'єкта

контрольна група: 63,35±1,59 %

група, якій вводили розчинник - скополамін: 52,08±2,47 %

група, якій вводили Приклад 18 (3 мг/кг) - скополамін: 59,11±3,87 %

контрольна група: 66,4±2,3 %

група, якій вводили розчинник - скополамін: 50,4±2,4 %

група, якій вводили Приклад 20 (3 мг/кг) - скополамін: 61,2±3,1 %

контрольна група: 62,37±3,24 %

група, якій вводили розчинник - скополамін: 48,39±2,01 %

група, якій вводили Приклад 25 (10 мг/кг) - скополамін: 57,55±5,03 %

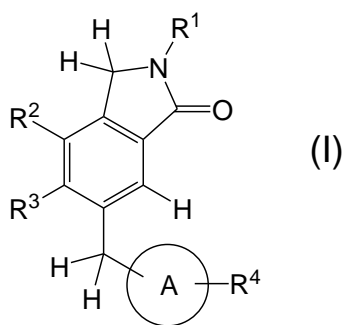
Промислова придатність

Сполука за представленим винаходом є корисним як позитивний алостеричний модулятор холінергічного мускаринового рецептора M1, або лікарський засіб, такий як агент для профілактики або лікування хвороби Альцгеймера, шизофренії, болю, розладу сну, деменції при хворобі Паркінсона, деменції з тільцями Леві та подібного.

Дана заявка ґрунтується на патентній заявці № 2014-089585, яка подана в Японії 23 квітня 2014 року.

## ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1. Сполука, представлена формулою (I):



в якій

R¹ являє собою

(1) фенільну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з

(i) атома галогену, та

(ii) ціаногрупи,

(2) C<sub>5-6</sub>циклоалکیلну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з

(i) гідроксигрупи,

(ii) C<sub>1-6</sub>алкільної групи, необов'язково заміщеної від 1 до 3 гідроксигрупами, та

(iii) C<sub>1-6</sub>алкоксигрупи,

(3) 5- або 6-членну моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 гідроксигрупами,

(4) 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 атомами галогену, або

(5) C<sub>1-6</sub>алکیلну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з

(i) гідроксигрупи, та

(ii) 3-8-членної моноциклічної неароматичної гетероциклічної групи;

R² являє собою

(1) атом водню,

(2) атом галогену, або

(3) C<sub>1-6</sub>алکیلну групу;

R³ являє собою

(1) атом водню,

(2) атом галогену,

(3) ціаногрупу,

(4) C<sub>1-6</sub>алکیلну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 атомами галогену,

(5) C<sub>1-6</sub>алкоксигрупу, або

(6) C<sub>3-6</sub>циклоалکیلну групу;

R⁴ являє собою

(1) атом галогену,

(2) ціаногрупу,

(3) C<sub>1-6</sub>алکیلну групу,

(4) C<sub>1-6</sub>алкоксигрупу, необов'язково заміщену від 1 до 3 атомами галогену,

(5) карбамоїльну групу,

(6) моно- або ді-C<sub>1-6</sub>алкілкарбамоїльну групу, або

(7) 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 C<sub>1-6</sub>алкільними групами; та

кільце А являє собою 6-членне ароматичне кільце, необов'язково додатково заміщене від 1 до 3 замісниками, на додаток до R⁴, вибраними з

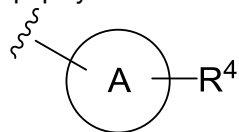
(a) атома галогену,

(b) C<sub>1-6</sub>алкільної групи, та

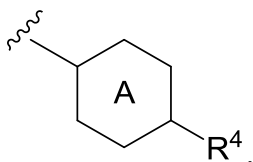
(c) C<sub>1-6</sub>алкоксигрупи,

або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за пунктом 1, в якій окремий випадок структури, представлений наступною формулою:



в формулі (I) являє собою окремий випадок структури за наступною формулою:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

3. Сполука за пунктом 1, в якій

$R^1$  являє собою

- 5 (1) фенільну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з  
 (i) атома галогену, та  
 (ii) ціаногрупи,  
 (2)  $C_{5-6}$ циклоалکیلну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 гідроксигрупами,  
 (3) 5- або 6-членну моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу, необов'язково заміщену  
 10 від 1 до 3 гідроксигрупами,  
 (4) 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу, необов'язково заміщену від  
 1 до 3 атомами галогену, або  
 (5)  $C_{1-6}$ алکیلну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з  
 (i) гідроксигрупи, та  
 15 (ii) 3-8-членної моноциклічної неароматичної гетероциклічної групи;

$R^2$  являє собою

- (1) атом водню,  
 (2) атом галогену, або  
 (3)  $C_{1-6}$ алکیلну групу;

$R^3$  являє собою

- 20 (1) атом водню,  
 (2) атом галогену,  
 (3) ціаногрупу,  
 (4)  $C_{1-6}$ алکیلну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 атомами галогену,  
 25 (5)  $C_{1-6}$ алкоксигрупу, або  
 (6)  $C_{3-6}$ циклоалکیلну групу;

$R^4$  являє собою

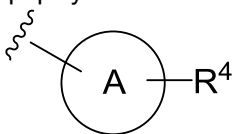
- (1) атом галогену,  
 (2) ціаногрупу,  
 30 (3)  $C_{1-6}$ алکیلну групу,  
 (4)  $C_{1-6}$ алкоксигрупу, необов'язково заміщену від 1 до 3 атомами галогену,  
 (5) карбамойльну групу,  
 (6) моно- або ді- $C_{1-6}$ алкілкарбамойльну групу, або  
 35 (7) 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу, необов'язково заміщену від  
 1 до 3  $C_{1-6}$ алкільними групами; та

кільце А являє собою 6-членне ароматичне кільце, необов'язково додатково заміщене від 1 до 3 замісниками, на додаток до  $R^4$ , вибраними з

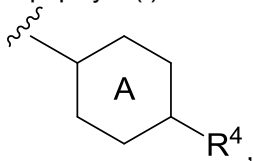
- (a) атома галогену,  
 (b)  $C_{1-6}$ алкільної групи, та  
 40 (c)  $C_{1-6}$ алкоксигрупи,

або її фармацевтично прийнятна сіль.

4. Сполука за пунктом 3, в якій окремий випадок структури, представлений наступною формулою:



45 в формулі (I) являє собою окремий випадок структури за наступною формулою:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

5. Сполука за пунктом 1, в якій

R<sup>1</sup> являє собою

(1) фенільну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з

(i) атома галогену, та

(ii) ціаногрупи,

5 (2) C<sub>5-6</sub>циклоалکیلну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 гідроксигрупами,

(3) 5- або 6-членну моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 гідроксигрупами, або

(4) C<sub>1-6</sub>алکیلну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з

(i) гідроксигрупи, та

10 (ii) 3-8-членної моноциклічної неароматичної гетероциклічної групи;

R<sup>2</sup> являє собою

(1) атом водню,

(2) атом галогену, або

(3) C<sub>1-6</sub>алکیلну групу;

15 R<sup>3</sup> являє собою

(1) атом водню,

(2) атом галогену,

(3) ціаногрупу,

(4) C<sub>1-6</sub>алکیلну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 атомами галогену,

20 (5) C<sub>1-6</sub>алкоксигрупу, або

(6) C<sub>3-6</sub>циклоалکیلну групу;

R<sup>4</sup> являє собою

(1) атом галогену,

(2) ціаногрупу,

25 (3) C<sub>1-6</sub>алکیلну групу,

(4) C<sub>1-6</sub>алкоксигрупу, необов'язково заміщену від 1 до 3 атомами галогену,

(5) моно- або ді-C<sub>1-6</sub>алкілкарбамоїлну групу, або

(6) 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 C<sub>1-6</sub> алкільними групами; та

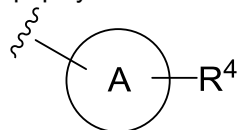
30 кільце А являє собою 6-членне ароматичне кільце, необов'язково додатково заміщене від 1 до 3 замісниками, на додаток до R<sup>4</sup>, вибраними з

(a) атома галогену, та

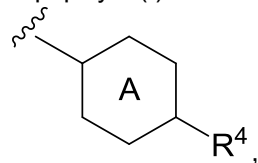
(b) C<sub>1-6</sub>алкоксигрупи,

або її фармацевтично прийнятна сіль.

35 6. Сполука за пунктом 5, в якій окремий випадок структури, представлений наступною формулою:



в формулі (I) являє собою окремий випадок структури за наступною формулою:



40 або її фармацевтично прийнятна сіль.

7. Сполука за пунктом 1, в якій

R<sup>1</sup> являє собою

(1) C<sub>5-6</sub>циклоалکیلну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 гідроксигрупами, або

45 (2) 5- або 6-членну моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 гідроксигрупами;

R<sup>2</sup> являє собою

(1) атом галогену, або

(2) C<sub>1-6</sub>алکیلну групу;

R<sup>3</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>алکیلну групу;

50 R<sup>4</sup> являє собою

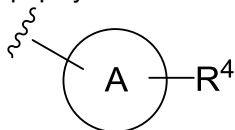
(1) C<sub>1-6</sub>алکیلну групу,

(2) C<sub>1-6</sub>алкоксигрупу, або

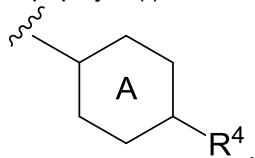
(3) 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу; та

кільце А являє собою бензольне кільце або піридинове кільце, кожне з яких є незаміщене, на додаток до R<sup>4</sup>, або її фармацевтично прийнятна сіль.

8. Сполука за пунктом 7, в якій окремий випадок структури, представлений наступною формулою:



в формулі (I) являє собою окремий випадок структури за наступною формулою:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

9. Сполука за пунктом 1, в якій

R<sup>1</sup> являє собою

(1) циклогексильну групу, заміщену однією гідроксигрупою, або

(2) тетрагідропіранільну групу, заміщену однією гідроксигрупою;

R<sup>2</sup> являє собою

(1) атом галогену, або

(2) C<sub>1-6</sub>алкільну групу;

R<sup>3</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>алкільну групу;

R<sup>4</sup> являє собою

(1) C<sub>1-6</sub>алкільну групу,

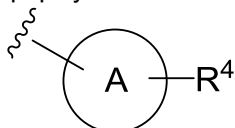
(2) C<sub>1-6</sub>алкоксигрупу, або

(3) піразолільну групу; та

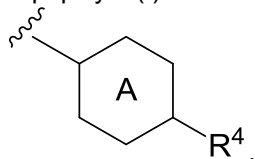
кільце А являє собою бензольне кільце або піридинове кільце, кожне з яких є незаміщеним, на додаток до R<sup>4</sup>,

або її фармацевтично прийнятна сіль.

10. Сполука за пунктом 9, в якій окремий випадок структури, представлений наступною формулою:



в формулі (I) являє собою окремий випадок структури за наступною формулою:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

11. 2-[(3S,4S)-4-гідрокситетрагідро-2H-піран-3-іл]-6-(4-метоксибензил)-4,5-диметил-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-он або його фармацевтично прийнятна сіль.

12. 4-Фтор-2-[(3S,4S)-4-гідрокситетрагідро-2H-піран-3-іл]-5-метил-6-[4-(1H-піразол-1-іл)бензил]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-он, або її фармацевтично прийнятна сіль.

13. 2-((1S,2S)-2-гідроксициклогексил)-4,5-диметил-6-((6-метилпіридин-3-іл)метил)ізоіндолін-1-он або його фармацевтично прийнятна сіль.

14. Лікарський засіб, який містить сполуку за пунктом 1 або її фармацевтично прийнятну сіль.

15. Лікарський засіб за пунктом 14, який являє собою позитивний алостеричний модулятор щодо холінергічного мускаринового рецептора M1.

16. Лікарський засіб за пунктом 14, який являє собою лікарський засіб для профілактики або лікування хвороби Альцгеймера, шизофренії, когнітивного розладу, пов'язаного із шизофренією, болю, розладу сну, хвороби Паркінсона, деменції при хворобі Паркінсона або деменції з тільцями Леві.

17. Сполука за пунктом 1 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в профілактиці або лікуванні хвороби Альцгеймера, шизофренії, когнітивного розладу,

пов'язаного із шизофренією, болю, розладу сну, хвороби Паркінсона, деменції при хворобі Паркінсона або деменції з тільцями Леві.

18. Спосіб профілактики або лікування хвороби Альцгеймера, шизофренії, когнітивного розладу, пов'язаного із шизофренією, болю, розладу сну, хвороби Паркінсона, деменції при хворобі Паркінсона або деменції з тільцями Леві у ссавців, який включає введення ефективної кількості сполуки за пунктом 1 або її фармацевтично прийнятної солі ссавцю.

19. Застосування сполуки за пунктом 1 або її фармацевтично прийнятної солі для виробництва засобу для профілактики або лікування хвороби Альцгеймера, шизофренії, когнітивного розладу, пов'язаного із шизофренією, болю, розладу сну, хвороби Паркінсона, деменції при хворобі Паркінсона або деменції з тільцями Леві.