



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **122061** (13) **C2**  
(51) МПК (2020.01)

**C07D 471/10** (2006.01)  
**C07D 487/10** (2006.01)  
**C07D 519/00**  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 31/4725** (2006.01)  
**A61K 31/4439** (2006.01)  
**A61K 31/444** (2006.01)  
**A61P 9/04** (2006.01)  
**A61P 9/12** (2006.01)  
**A61P 13/12** (2006.01)  
**A61P 5/42** (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ  
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА  
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

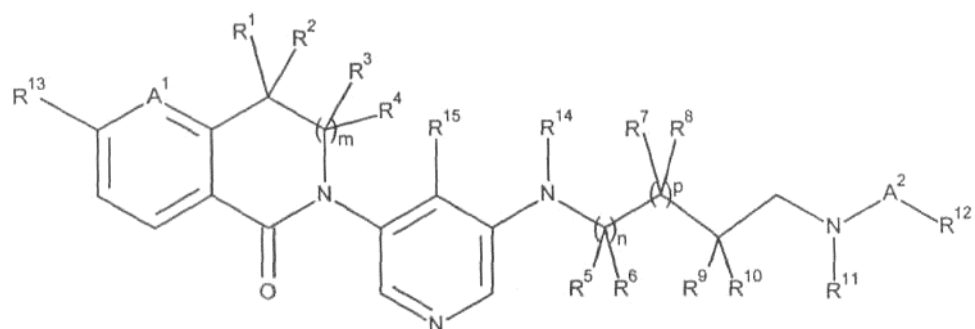
(21) Номер заявки:	а 2017 04430	(72) Винахідник(и):	Ебі Іоганнес (CH), Амрайн Курт Е. (CH), Чень Цзюньлі (CN), Хорнспергер Бенуа (FR), Кун Бернд (CH), Лю Юнфу (CN), Лі Дунбо (CN), Меркі Ханс Петер (CH), Мартін Райнер Е. (CH), Майвег Александер (CH), Тань Сюєфей (CN), У Цзюнь (CN), Юй Цзяньхуа (CN)
(22) Дата подання заявки:	05.10.2015	(73) Власник(и):	Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ, Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland (CH)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	11.09.2020	(74) Представник:	Новікова Лідія Аркадіївна, реєстр. №36
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	PCT/CN2014/088133	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US2013143863, A1, 06.06.2013 WO2013033059, A1, 07.03.2013
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	08.10.2014		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	CN		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.10.2017, Бюл.№ 20		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.09.2020, Бюл.№ 17		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2015/072887, 05.10.2015		

## (54) ПОХІДНІ СПІРОДІАМІНУ ЯК ІНГІБІТОРИ АЛЬДОСТЕРОНСИНТАЗИ

### (57) Реферат:

В даному винаході запропоновано нові сполуки загальної формули (I)

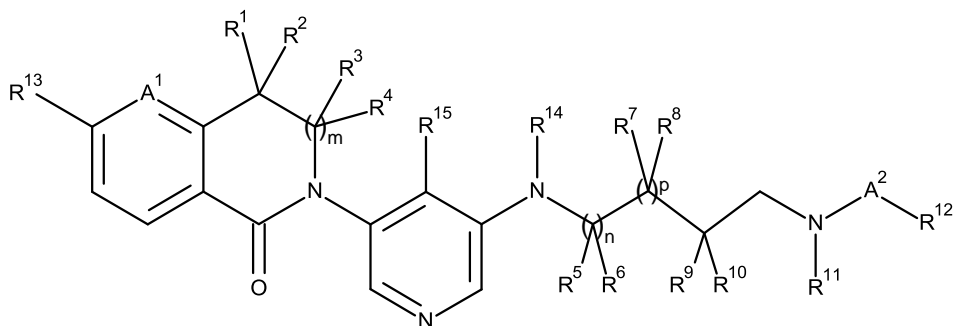
UA 122061 C2



фармацевтичні композиції, які включають ці сполуки, і спосіб їх одержання. Запропоновані сполуки є інгібіторами альдостерон-синтази і корисні для застосування в лікуванні або профілактиці хронічного захворювання нирок, застійної серцевої недостатності, гіпертонії, первинного гіпeraldостеронізму і синдрому Кушинга.

Даний винахід відноситься до органічних сполук, корисних для лікування або профілактики у ссавців, і зокрема до інгібіторів альдостерон синтази для лікування або профілактики хронічного захворювання нирок, застійної серцевої недостатності, гіпертонії, первинного гіперальдостеронізму і синдрому Кушинга.

У даному винаході запропоновано нові сполуки формули (I)



(I)

де

$R^1, R^2, R^3$  і  $R^4$  незалежно вибрані з H, алкілу і циклоалкілу;

або  $R^1$  і  $R^2$  разом утворюють  $-CH_2-CH_2-$ ;

$R^5$  і  $R^6$  незалежно вибрані з H або алкілу;

$A^1$  являє собою  $-CH-$  або  $-N-$ ;

$A^2$  являє собою  $-C(O)-$  або  $-S(O)_2-$ ;

$R^{12}$  являє собою гетероарил або заміщений гетероарил, де заміщений гетероарил заміщений одним-трьома замісниками, незалежно вибраними з алкілу, циклоалкілу, галогеналкілу, гідрокси, алкокси, ціано і галогену;

$R^{13}$  являє собою галоген, ціано, алкокси або галоалкокси;

$R^{15}$  являє собою H, алкіл, циклоалкіл або галоген;

$m$  являє собою ноль або 1; і

$R^9$  і  $R^{14}$  разом утворюють  $-CH_2-$ ,  $R^{10}$  і  $R^{11}$  разом утворюють  $-CH_2-$ ,  $n$  являє собою 1 і  $p$  являє собою ноль; або

$R^9$  і  $R^{14}$  разом утворюють  $-CH_2-CH_2-$ ,  $R^{10}$  і  $R^{11}$  разом утворюють  $-CH_2-$ ,  $n$  являє собою 1 і  $p$  являє собою 1, а  $R^7$  і  $R^8$  незалежно вибрані з H або алкілу; або

$R^7$  і  $R^{14}$  разом утворюють  $-CH_2-$ ,  $R^8$  і  $R^{11}$  разом утворюють  $-CH_2-CH_2-$ ,  $n$  являє собою 1,  $p$  являє собою 1, а  $R^9$  і  $R^{10}$  незалежно вибрані з H або алкілу;

та їх фармацевтично прийнятні солі.

У даній заявці описано інгібітори альдостерон синтази, які мають потенціал для захисту від пошкоджень органу/тканини, викликаних абсолютним або відносним надлишком альдостерону. Гіпертонія зачіпає близько 20 % дорослого населення в розвинених країнах. У осіб 60 років і старше цей показник зростає до понад 60 %. Страждаючи від гіпертонії показують підвищений ризик інших фізіологічних ускладнень, включаючи інсульт, інфаркт міокарда, миготливу аритмію, серцеву недостатність, захворювання периферичних судин і нирок. Система ренін-ангіотензин-альдостерон є шляхом, який пов'язаний з гіпертонією, об'ємом і сольовим балансом і, за останніми даними, вносить свій внесок безпосередньо в кінцеве пошкодження органів на пізніх стадіях серцевої недостатності або захворювань нирок. Інгібітори ACE і блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) успішно використовуються для підвищення тривалості і якості життя пацієнтів. Ці препарати не дають максимального захисту. У відносно великій кількості пацієнтів ACE і БРА призводять до так званого прориву альдостерону, явищу, при якому рівень альдостерону після початкового спаду повертається до патологічного рівня. Було показано, що шкідливі наслідки неналежного підвищення рівня альдостерону (відносно споживання солі/рівнів) можна звести до мінімуму блокадою альдостерону за допомогою мінералокортикоїдних антагоністів. Пряме інгібування синтезу альдостерону, як очікується, забезпечить ще більш надійний захист, оскільки це також зменшить не-геномні ефекти альдостерону як такі.

Вплив альдостерону на Na/K транспорт призводить до збільшення реабсорбції натрію і води і виведення калію в нирках. В цілому це призводить до збільшення об'єму крові і, отже, підвищення артеріального тиску. Крім своєї ролі в регуляції реабсорбції натрію нирками альдостерон може мати шкідливий вплив на нирки, серце і судинну систему, особливо в умовах "високого натрію". Було показано, що при таких умовах альдостерон призводить до підвищеного окиснювального стресу, який в кінцевому рахунку може сприяти ушкодженню органів. Інфузія

альдостерону щурам з порушеною функцією нирок (або оброблених високою концентрацією солі, або з односторонньо нефректомією) індукує широкий спектр травм нирки, включаючи розширення клубочків, травми подоцитів, інтерстиціальні запалення, проліферацію мезангіальних клітин і фіброз, який виявляють протеїнурією. Більш конкретно було показано, що альдостерон збільшує експресію молекул адгезії ICAM-1 в нирках. ICAM-1 є критично важливим учасником запалення клубочків. Аналогічним чином, було показано, що альдостерон збільшує експресію прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін IL-1b та IL-6, MCP-1 і остеопонтин. На клітинному рівні було показано, що в фібробластах судин альдостерон підвищував експресію мРНК колагену I типу, медіатора фіброзу. Альдостерон також стимулює накопичення колагену типу IV в мезангіальних клітинах птахів та індукує експресію інгібітора активатора плазміногену-1 (PAI-1) в клітинах гладких м'язів. В цілому альдостерон є ключовим гормоном, залученим в пошкодження нирок. Альдостерон відіграє настільки ж важливу роль в опосередкуванні серцево-судинного ризику.

Існує досить доклінічних доказів того, що MR-антагоністи (спіронолактон і еплеренон) покращують кров'яний тиск, серцеву і ниркову функції в різних доклінічних моделях.

Найостанніші доклінічні дослідження підкреслюють важливу роль CYP11B2 в серцево-судинних і ниркових захворюваннях і смертності. Інгібітор CYP11B2 FAD286 і MR антагоніст спіронолактон були протестовані на щурачій моделі хронічного захворювання нирок (високий рівень ангіотензину II; високий рівень солі і уні-нефроектомія). Ангіотензин II і обробка високою концентрацією солі викликали альбумінурію, азотемію, реноваскулярну гіпертрофію, травми клубочків, збільшення PAI-1, і експресію мРНК остеопонтину, а також тубулоінтерстиціальний фіброз. Обидва препарати запобігають цим нирковим ефектам і послаблюються серцеву і аортальну медіальну гіпертрофію. Після 4 тижнів лікування за допомогою FAD286, рівень альдостерону в плазмі збільшився, в той час як спіронолактон збільшував рівень альдостерону через 4 і 8 тижнів лікування. Аналогічно, тільки спіронолактон, але не FAD286, збільшує рівень ангіотензину II і стимульовану сіллю експресію мРНК PAI-1 в аорті і серці. В інших дослідженнях інгібітор CYP11B2 FAD286 поліпшував кров'яний тиск і серцево-судинну функцію і структуру у щурів з експериментальною серцевою недостатністю. У тих же дослідженнях було показано, що FAD286 покращує функцію і морфологію нирок.

Введення перорально активного CYP11B2 інгібітора, LCI699, пацієнтам з первинним гіперальдостеронізмом, призводить до висновку, що він ефективно інгібує CYP11B2 у пацієнтів з первинним гіперальдостеронізмом, що дозволяє значно знизити рівні циркулюючого альдостерону, і що він коригує гіпокаліємію і м'яко знижує артеріальний тиск. Вплив на глюкокортикоїдні напрямки відповідав низькій селективності сполуки і прихованому інгібуванню синтезу кортизолу. Взяті разом ці дані підтримують концепцію, що інгібітор CYP11B2 може знизити надмірно високі рівні альдостерону. Досягнення гарної селективності проти CYP11B1 повинно супроводжуватися відсутністю небажаних побічних ефектів на НРА напрямку і буде відрізняти різні інгібітори CYP11B2.

Сполуки даного винаходу відповідно до формули (I) є сильними інгібіторами CYP11B2 і мають поліпшену селективність по відношенню до CYP11B2 в порівнянні з CYP11B1, суміщеної з поліпшеною метаболічною стабільністю.

Об'єктами даного винаходу є сполуки формули (I) та їх вищевказані солі і складні ефіри та їх застосування як терапевтично активних речовин, спосіб одержання зазначених сполук, проміжні сполуки, фармацевтичні композиції, лікарські засоби, що містять зазначені сполуки, їх фармацевтично прийнятні солі або складні ефіри, застосування зазначених сполук, солей або ефірів для лікування або профілактики захворювань, особливо для лікування або профілактики хронічного захворювання нирок, застійної серцевої недостатності, гіпертонії, первинного гіперальдостеронізму і синдрому Кушинга та застосування зазначених сполук, солей або ефірів для виготовлення лікарських засобів для лікування або профілактики хронічного захворювання нирок, застійної серцевої недостатності, гіпертонії, первинного гіперальдостеронізму і синдрому Кушинга.

Термін "алкокси" означає групу формули -O-R', де R' являє собою алکیلну групу. Приклади алкоксигрупи включають метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, ізобутокси і трет-бутокси. Конкретна алкокси група включає метокси.

Термін "алкіл" означає одновалентну лінійну або розгалужену насичену вуглеводневу групу, що містить від 1 до 12 атомів вуглецю. У конкретних варіантах здійснення алкіл має від 1 до 7 атомів вуглецю, і в більш конкретних варіантах здійснення від 1 до 4 атомів вуглецю. Приклади алкілів включають метил, етил, пропіл та ізопропіл, н-бутил, ізо-бутил, втор-бутил, і т.д. Конкретні алکیلні групи включають метил, етил та ізопропіл.

Термін "арил" означає одновалентну ароматичну карбоциклічну моно- або біциклічну кільцеву систему, яка містить від 6 до 10 кільцевих атомів. Приклади арильної групи включають феніл і нафтил. Конкретною арильною групою є феніл.

Термін "ціано" означає  $-C\equiv N$  групу.

5 Термін "циклоалкіл" означає одновалентну насичену моноциклічну вуглеводневу групу з 3-10 кільцевих атомів вуглецю. У конкретних втіленнях винаходу циклоалкіл означає одновалентну насичену моноциклічну вуглеводневу групу з 3-8 кільцевих атомів вуглецю. Прикладами циклоалкілів є циклопропіл, циклобутаніл, циклопентил, циклогексил або циклогептил. Конкретною циклоалкільною групою є циклопропіл.

10 Термін "галоалкокси" означає алкокси групу, де щонайменше один атом водню алкокси групи замінений на однакові або різні атоми галогену. Термін "пергалоалкокси" означає алкокси групу, де усі атоми водню алкокси групи замінені на однакові або різні атоми галогенів. Приклади галоалкокси включають фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, трифторетокси, трифторметилетокси, трифтордиметилетокси і пентафторетокси.

15 Термін "галоген" і "гало" використовуються тут як взаємозамінні і означають фтор, хлор, бром або йод. Конкретними галогенами є хлор і фтор. Конкретним галогеном є хлор.

Термін "гетероарил" означає одновалентну ароматичну гетероциклічну моно-або біциклічну кільцеву систему з 5-12 кільцевих атомів, що містить 1, 2, 3 або 4 гетероатома, вибраних з N, O і S, інші кільцеві атоми є вуглецем. Приклади гетероарильних груп включають піроліл, фураніл, тієніл, імідазоліл, оксазоліл, тіазоліл, триазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, тетразоліл, піридиніл, піразиніл, піразоліл, піридазиніл, піримідиніл, триазиніл, азепініл, діазепініл, ізоксазоліл, бензофураніл, ізотіазоліл, бензотієніл, індоліл, ізоіндоліл, ізобензофураніл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензоізоксазоліл, бензотіазоліл, бензоізотіазоліл, бензооксадіазоліл, бензотіадіазоліл, бензотриазоліл, пуриніл, хінолініл, ізохінолініл, хіназолініл або хіноксалініл. Конкретними гетероарилами є імідазоліл, оксазоліл, піридиніл, піразиніл, піразоліл, піридазиніл, піримідиніл, ізоксазоліл. Конкретним гетероарилом є піразоліл.

Термін "гідрокси" означає  $-OH$  групу.

Термін "фармацевтично прийнятні солі" відноситься до солей, які зберігають біологічну ефективність і властивості вільних основ або вільних кислот, які не є біологічно або іншим чином небажаними. Солі утворені з неорганічними кислотами, такими як соляна кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота і т. п., переважно, соляна кислота, і органічними кислотами, такими як оцтова кислота, пропіонова кислота, гліколева кислота, піровиноградна кислота, щавлева кислота, малеїнова кислота, малінова кислота, бурштинова кислота, фумарова кислота, винна кислота, лимонна кислота, бензойна кислота, корична кислота, мигдальна кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, саліцилова кислота, N-ацетилцистеїн і т. п. Крім того, ці солі можуть бути одержані шляхом додавання неорганічної основи або органічної основи до вільної кислоти. Солі, одержані з неорганічних основ включають, без обмеження, солі натрію, калію, літію, амонію, кальцію і магнію і т. п. Солі, одержані з органічних основ, включають, без обмеження, солі первинних, вторинних і третинних амінів, заміщених амінів, включаючи природні заміщені аміни, циклічні аміни і основні іонообмінні смоли, такі як ізопропіламін, триметиламін, діетиламін, триетиламін, трипропіламін, етаноламін, лізин, аргінін, N-етилпіперидин, піперидин, поліамінові смоли і т. п. Конкретними фармацевтично прийнятними солями сполук формули (I) є солі соляної кислоти, солі метансульфонові кислоти і солі лимонної кислоти.

45 "Фармацевтично прийнятні ефіри" означає, що сполуки загальної формули (I) можуть бути дериватизовані за функціональними групами з одержанням похідних, які здатні перетворитися назад в вихідні сполуки в умовах *in vivo*. Приклади таких сполук включають фізіологічно прийнятні і метаболічно лабільні ефірні похідні, такі як метоксиметилінові ефіри, метилтіометилінові ефіри і півалоїлоксиметилінові ефіри. Додатково, будь-які фізіологічно прийнятні еквіваленти сполук загальної формули (I), аналогічні метаболічно лабільним ефірам, які здатні перетворюватися в вихідні сполуки загальної формули (I) *in vivo*, включені в об'єм даного винаходу.

55 Термін "захисна група" означає групу, яка селективно блокує реакційноздатну ділянку в багатфункціональній сполуці таким чином, що хімічна реакція може бути проведена селективно в іншій незахищеній реакційноздатній ділянці, в значенні зазвичай зв'язаних з нею в синтетичній хімії. Захисні групи можуть бути видалені на відповідній стадії. Типові захисні групи являють собою аміно-захисні групи, карбокси-захисні групи або гідрокси-захисні групи. Конкретні захисні групи являють собою трет-бутоксикарбоніл (BOC), бензилоксикарбоніл (CBZ), флуоренілметилоксикарбоніл (Fmoc) і бензил (Bn). Додатково конкретними захисними групами

є трет-бутоксикарбоніл (BOC) і флуоренілметилоксикарбоніл (Fmoc). Більш конкретною захисною групою є трет-бутоксикарбоніл (BOC).

Скорочення мкМ означає мікромоль і є еквівалентним позначенню  $\mu\text{M}$ .

Сполуки за даним винаходом можуть також містити неприродні пропорції атомних ізоотопів одного або більше атомів, які складають такі сполуки. Наприклад, даний винахід також включає мічені ізоотопами варіанти винаходу, які ідентичні наведеним у даному документі, за винятком того, що один або більше атомів замінений атомом, що має атомну масу або масове число, відмінне від переважної атомної маси або масового числа, що зазвичай зустрічаються в природі атомів. Всі ізотопи будь-якого конкретного атома або елемента, як зазначено, розглядаються в рамках сполуки даного винаходу, та їх застосування. Прикладами ізоотопів, які можуть бути включені в сполуки за даним винаходом включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, сірки, фтору, хлору і йоду, наприклад,  $^2\text{H}$  ("D"),  $^3\text{H}$  ("T"),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$  і  $^{125}\text{I}$ . Деякі мічені ізоотопами сполуки за даним винаходом (наприклад, мічені  $^3\text{H}$  або  $^{14}\text{C}$ ) є корисними для аналізу тканинного розподілу сполук та/або субстрату. Тритій ( $^3\text{H}$ ) і вуглець-14 ( $^{14}\text{C}$ ) ізотопи корисні для полегшення їх одержання та виявлення. Крім того, заміщення більш важкими ізоотопами, такими як дейтерій (наприклад,  $^2\text{H}$ ), може давати певні терапевтичні переваги, які полягають в більшій метаболічній стабільності (наприклад, збільшення в природних умовах періоду напіврозпаду або зниження необхідного дозування) та, отже, може бути переважним в деяких обставинах. Позитронно випромінюючі ізотопи, такі як  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$  і  $^{18}\text{F}$  корисні для дослідження позитронно-емісійною томографією (ПЕТ) для вивчення зайнятості рецептора субстратом. Мічені ізоотопами сполуки даного винаходу можуть бути одержані відповідно до способів, аналогічних описаним в схемах та/або в прикладах, наданих нижче, використовуючи мічений ізоотопом реагент замість не поміченого ізоотопом реагенту. Зокрема, сполуки формули (I), де один або більше атом Н замінений на атом  $^2\text{H}$ , також є втіленням даного винаходу.

Сполука формули (I) може містити кілька асиметричних центрів та може бути присутньою у формі оптично чистих енантіомерів, сумішей енантіомерів, таких як, наприклад, рацемати, сумішей діастереоізомерів, діастереоізомерних рацематів або сумішей діастереоізомерних рацематів.

Згідно з правилами Кана – Інгольда – Прелога асиметричний атом вуглецю може бути "R" або "S" конфігурації.

Також втіленням даного винаходу є сполуки відповідно до формули (I), як тут описано, та їх фармацевтично прийнятні солі або ефіри, зокрема сполуки відповідно до формули (I), як тут описано, та їх фармацевтично прийнятні солі, більш конкретно, сполуки відповідно до формули (I), як тут описано.

Також втіленням даного винаходу є сполуки відповідно до формули (I), як тут описано, де  $\text{R}^1$  і  $\text{R}^2$  являють собою алкіл, або  $\text{R}^1$  і  $\text{R}^2$  разом утворюють  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ .

Конкретним втіленням даного винаходу є сполуки відповідно до формули (I), як тут описано, де  $\text{R}^1$  і  $\text{R}^2$  являють собою алкіл.

Другим втіленням даного винаходу є сполуки відповідно до формули (I), як тут описано, де  $\text{R}^3$  і  $\text{R}^4$  являють собою Н.

Також втіленням даного винаходу є сполуки відповідно до формули (I), як тут описано, де  $\text{R}^{13}$  являє собою галоген.

Додатковим втіленням даного винаходу є сполуки відповідно до формули (I), як тут описано, де  $\text{R}^{15}$  являє собою Н.

Другим конкретним втіленням даного винаходу є сполуки відповідно до формули (I), як тут описано, де  $\text{A}^1$  являє собою  $-\text{CH}-$ .

Також конкретним втіленням даного винаходу є сполуки відповідно до формули (I), як тут описано, де  $\text{A}^2$  являє собою  $-\text{C}(\text{O})-$ .

Другим втіленням даного винаходу є сполуки відповідно до формули (I), як тут описано, де  $\text{R}^9$  і  $\text{R}^{14}$  разом утворюють  $-\text{CH}_2-$ ,  $\text{R}^{10}$  і  $\text{R}^{11}$  разом утворюють  $-\text{CH}_2-$ , п являє собою 1 і р являє собою ноль.

Другим конкретним втіленням даного винаходу є сполуки відповідно до формули (I), як тут описано, де гетероарильна група з  $\text{R}^{12}$  вибрана з імідазолілу, ізоксазолілу, оксазолілу, піразинілу, піразолілу, піридазинілу, піридинілу і піримідинілу.

Другим втіленням даного винаходу є сполуки відповідно до формули (I), як тут описано, де  $\text{R}^{12}$  являє собою піразоліл заміщений алкілом або піридиніл заміщений алкілом.

Конкретним втіленням даного винаходу є сполуки відповідно до формули (I), як тут описано, де  $\text{R}^{12}$  являє собою піразоліл заміщений алкілом.

Конкретні приклади сполук формули (I), як тут описано, вибрані з наступних:

- [illegible]

- 5-хлор-2-[5-[2-(2,5-диметилпіразол-3-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он;  
 5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(5-метилоксазол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он;  
 5 5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(піримідин-2-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он;  
 5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(5-метилпіримідин-2-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он;  
 5-хлор-2-[5-[2-[3-(дифторметил)-1-метил-піразол-4-карбоніл]-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он;  
 10 5-[6-[5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-ізоіндолін-2-іл)-3-піридил]-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл]піридин-3-карбонітрил;  
 5-хлор-2-[5-[2-(3-метоксипіразин-2-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он;  
 15 5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(піразин-2-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он;  
 5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(5-метилізоксазол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он;  
 5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(піримідин-5-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он;  
 20 5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(4-метилоксазол-5-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он;  
 5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(оксазол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он;  
 25 5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(2-метилоксазол-5-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он;  
 5-хлор-2-[5-[2-(2,4-диметилоксазол-5-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он;  
 5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(2-метилоксазол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он;  
 30 2-[6-[5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-ізоіндолін-2-іл)-3-піридил]-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл]піридин-3-карбонітрил;  
 5-хлор-2-[5-[2-(5-хлор-2-метил-піримідин-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он;  
 35 5-хлор-2-[5-[2-(4,6-диметилпіримідин-5-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он;  
 5-хлор-2-[5-[2-(2,4-диметилпіридин-3-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он;  
 3-[6-[5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-ізоіндолін-2-іл)-3-піридил]-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл]піридин-4-карбонітрил;  
 40 (3S або 3R)-5-хлор-2-[5-[2-(1-етилпіразол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-3-метил-ізоіндолін-1-он;  
 (3R або 3S)-5-хлор-2-[5-[2-(1-етилпіразол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-3-метил-ізоіндолін-1-он;  
 45 6-хлор-2-[5-[2-(1-метилпіразол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-3,4-дигідроізохінолін-1-он;  
 (3R або 3S)-5-хлор-3-метил-2-[4-метил-5-[2-(1-метилпіразол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он;  
 (3S або 3R)-5-хлор-3-метил-2-[4-метил-5-[2-(1-метилпіразол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он;  
 50 5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[7-(1-метилпіразол-4-карбоніл)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-2-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он;  
 5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[7-(4-метилпіридин-3-карбоніл)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-2-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он;  
 55 5-хлор-2-[5-[7-(1-етилпіразол-4-карбоніл)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-2-іл]-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он;  
 5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(1-метилпіразол-4-карбоніл)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он;  
 5-хлор-2-[5-[2-(1-етилпіразол-4-карбоніл)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-іл]-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он;  
 60



5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(4-метилпіридин-3-карбоніл)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он; і та їх фармацевтично прийнятні солі.

Додаткові конкретні приклади сполук формули (I), як тут описано, вибрані з наступних:

5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(1-метилпіразол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он;

5-хлор-2-[5-[2-(1-етилпіразол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он;

5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(4-метилпіридин-3-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он;

2-[5-[2-(1-етилпіразол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-3,3-диметил-1-оксо-ізоіндолін-5-карбонітрил;

2-метокси-7,7-диметил-6-[5-[2-(1-метилпіразол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]піроло[3,4-b]піридин-5-он;

5'-хлор-2'-[5-[2-(1-метилпіразол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]спіро[циклопропан-1,3'-ізоіндолін]-1'-он;

5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[7-(1-метилпіразол-4-карбоніл)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-2-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он;

5-хлор-2-[5-[7-(1-етилпіразол-4-карбоніл)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-2-іл]-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он;

5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(1-метилпіразол-4-карбоніл)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он;

та їх фармацевтично прийнятні солі.

Способи одержання сполук формули (I), як тут описано, є об'єктами даного винаходу.

Одержання сполук формули (I) за даним винаходом може бути проведено послідовними або конвергентними шляхами синтезу. Синтези за винаходом показано на наступних загальних схемах. Навички, необхідні для проведення реакції і очищення одержаних продуктів відомі фахівцям в даній області техніки. У разі, якщо під час реакції одержують суміш енантіомерів або діастереоізомерів, ці енантіомери або діастереоізомери можуть бути розділені за допомогою способів, описаних тут, або способами, відомими фахівцеві в даній області, такими як, наприклад, хіральна хроматографія або кристалізація. Замісники та індекси, які використовуються в наступному описі способів мають значення, вказані тут.

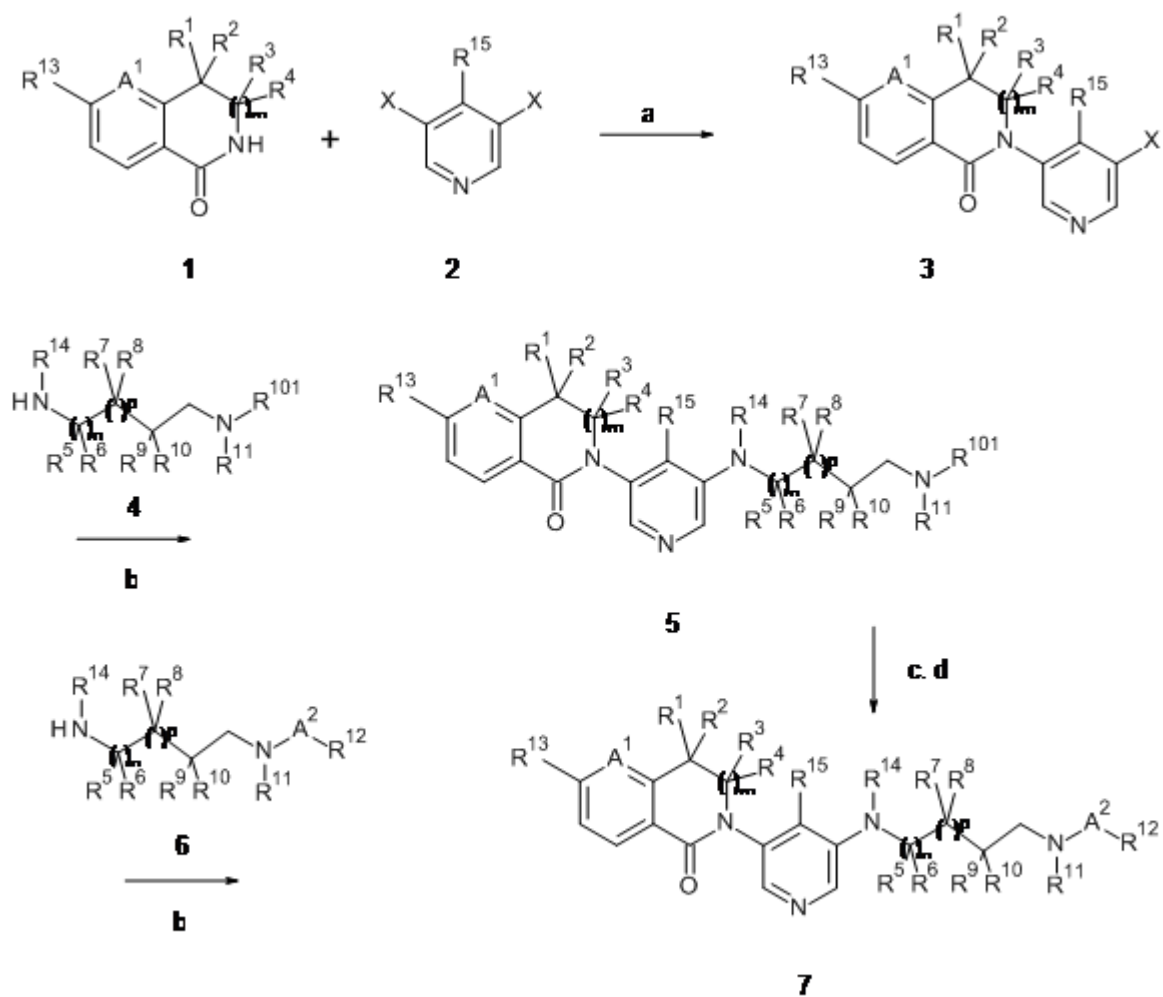
Наступні скорочення використовуються в даному описі:

АсОН = оцтова кислота, BOC=t-бутилоксикарбоніл, BuLi = бутиллітій, CDI=1,1-карбонілдіімідазол, DXM = дихлорметан, DBU=2,3,4,6,7,8,9,10-октагідро-піримідо[1,2-a]азепін, DCE=1,2-дихлоретан, DIBALH = ди-і-бутилалюмінію гідрид, DCC=N, N'-дициклогексилкарбодіімід, DMA=N, N-диметилацетамід, DMAP=4-диметиламінопіридин, ДМФ = N, N-диметилформамід, EDCI=N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду гідрохлорид, EtOAc = етилацетат, EtOH = етанол, Et<sub>2</sub>O = діетиловий ефір, Et<sub>3</sub>N = триетиламен, екв = еквівалентні, HATU=O-(7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфат, ВЕРХ = високоефективна рідинна хроматографія, НОВТ=1-гідроксибензо-триазол, Основа Хуніра = iPr<sub>2</sub>NEt=N-етилдіізопропіламін, IPC= виробничий контроль, LAH = алюмогідрид літію, LDA = діізопропіламід літію, LiBH<sub>4</sub> = борогідрид літію, MeOH = метанол, NaBH<sub>3</sub>CN, ціаноборогідрид натрію, NaBH<sub>4</sub> = борогідрид натрію, NaI = йодид натрію, Red-Al = натрію бис(2-метоксіетокси)алюмогідрид, КТ = кімнатна температура, TBDMSCl=t-бутилдиметилсилілу хлорид, ТФО = трифтороцтова кислота, ТГФ = тетрагідрофуран, кільк. = кількісний.

Галоген або трифлат, переважно йодозаміщені піридинові сполуки 2 або 8, взаємодіють з ариллактамами 1 в розчинниках, таких як 1,4-діоксан, в присутності йодиду міді (I), карбонату калію або цезію або фосфату калію, хелатуючої 1,2-діаміносполуки, такої як N, N'-диметилетилендіамін або транс-1,2-діаміноциклогексан або хелатуючої бета-кето-ефірної сполуки такої як 2-ізобутирил-циклогексанон, при підвищених температурах, можливо з нагріванням в мікрохвильовій печі з утворенням лактам-заміщених гетероциклічних сполук 3 і 5, як описано на Схемі 1a і Схемі 1b (стадія а). Аміносполуки 4 або 6 (сполуки, які відомі або можуть бути легко одержані способами, відомими в рівні техніки) взаємодіють з заміщеними піридиновими сполуками 3 в аналогічних умовах, що використовуються на стадії а (стадія b), або переважно з використанням умов реакції "Бухвальда", наприклад, з використанням каталізаторів таких як Pd(OAc)<sub>2</sub> і хелатуючих лігандів, таких як Ксантфос, в присутності основи, такої як t-BuONa, в розчинниках, таких як діоксан, при підвищеній температурі, даючи сполуки 5 або 7. Сполука 5 з R<sup>101</sup> в якості захисної групи, наприклад, групи Вос, може бути потім

конвертована в сполуку 7 видаленням захисної групи R<sup>101</sup> і взаємодією з відповідною активованою карбоксильною або сульфонільною сполукою (Стадії с, d; схеми 1a і 1b).

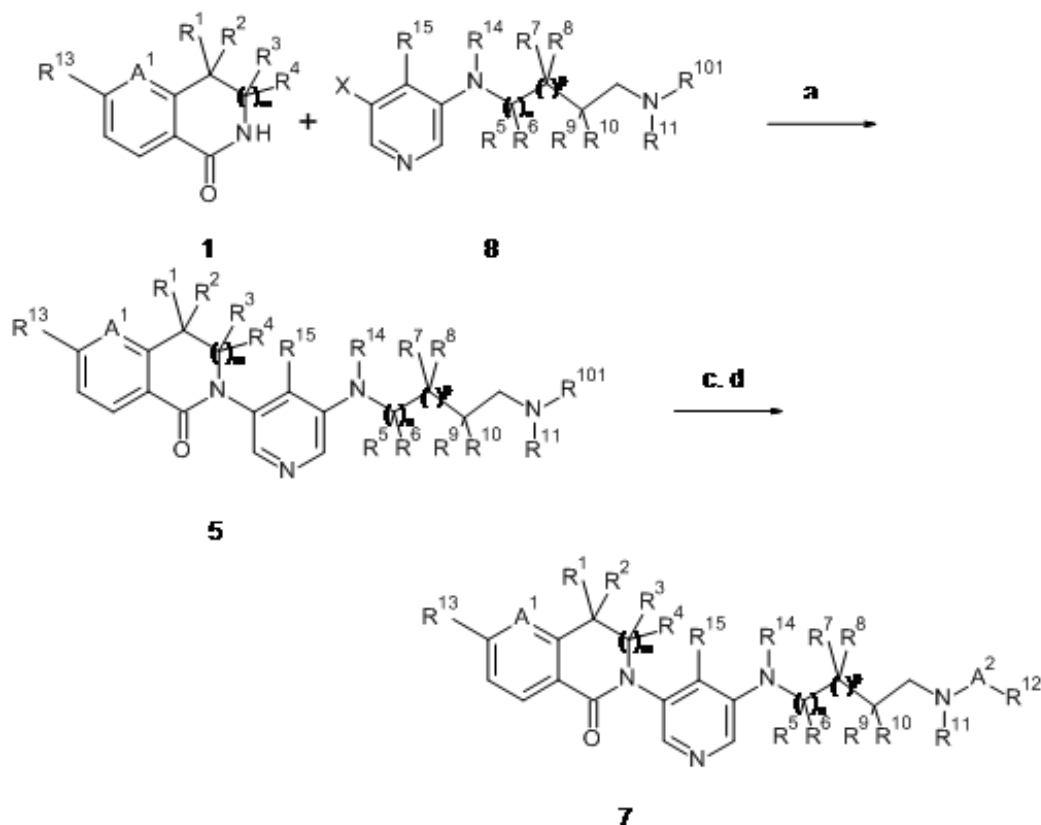
Схема 1a



X = галоген або OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>

R<sup>101</sup> = відповідна захисна група

Схема 1b



X = галоген або OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>

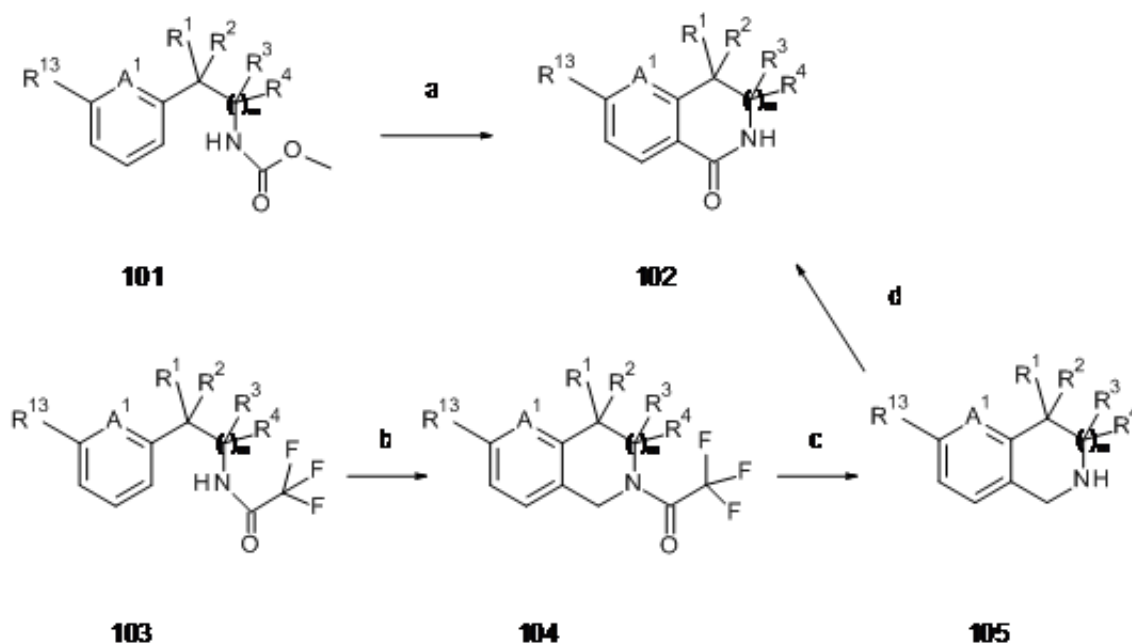
R<sup>101</sup> = відповідна захисна група або A<sup>2</sup>-R<sup>12</sup>

- Карбамати 101 (Схема 2a) взаємодіють з поліфосфорною кислотою при підвищеній температурі (наприклад, 100-180 °С) з утворенням лактампохідних 102 (стадія а).
- 5 Трифторацетаміди 103 можуть бути циклізовані до 2,2,2-трифторо-етанових сполук 104 шляхом обробки за допомогою параформальдегіду в суміші концентрованої сірчаної кислоти і оцтової кислоти, переважно при навколишньотемпературі (стадія b). Видалення трифторацетильної групи шляхом обробки за допомогою наприклад, гідроксиду калію, в розчиннику, такому як етанол, при навколишньотемпературах дає вторинні аміносполуки 105 (стадія c).
- 10 Окислення вторинних аміносполук 105, наприклад, за допомогою йодозобензолу і броміду калію, переважно в воді, дає лакто-сполуку 102 (стадія d). Взаємодія сполук 106 (Схема 2b) з реагентом Грин'єра R<sup>1</sup>MgX в розчиннику, такому як ТГФ, переважно близько 0 °С дає аддукти 107 (стадія e). Подальша обробка триетилсиланом і ефіратом трифтористого бору в розчиннику, такому як дихлорметан і в температурному діапазоні переважно між -25 °С і КТ дає сполуку 108 (стадія f).
- 15 Введення метоксибензильної захисної групи в сполуку 109 (наприклад, шляхом обробки за допомогою натрію біс(триметилсиліл)аміду і 1-бромометил-4-метоксибензолу в ТГФ між 0 °С і КТ) дає захищені сполуки 110 (стадія g); аналогічно, метоксибензильна захисна група може бути введена в сполуку 108. Альтернативно, сполуки 110 можуть бути одержані з галометильних сполук 115 шляхом взаємодії з п-метокси-бензиламіном в розчинниках, таких як ТГФ близько КТ (стадія m).
- 20 Обробка сполук 108, що несуть додаткову метоксибензильну захисну групу або сполук 110 основою, такою як гідрид натрію, в розчиннику, такому як ТГФ, і затем алкілгалідом, мезилатом або тозилатом, переважно між КТ і температурою кипіння розчинника дає сполуку 111 з одною або двома R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> групами, що відрізняються від водню (стадія h). Альтернативно, обробка сполук 108, що несуть додаткову метоксибензильну захисну групу або сполук 110 основою, такою як NaH, LDA або LiHMDS, в розчинниках, таких як ДМФ, тетрагідрофуран або 1,2-диметоксietан і потім одним або
- 25 послідовно двома різними алкілгалідами, мезилатами або тозилатами, переважно між -78 °С і

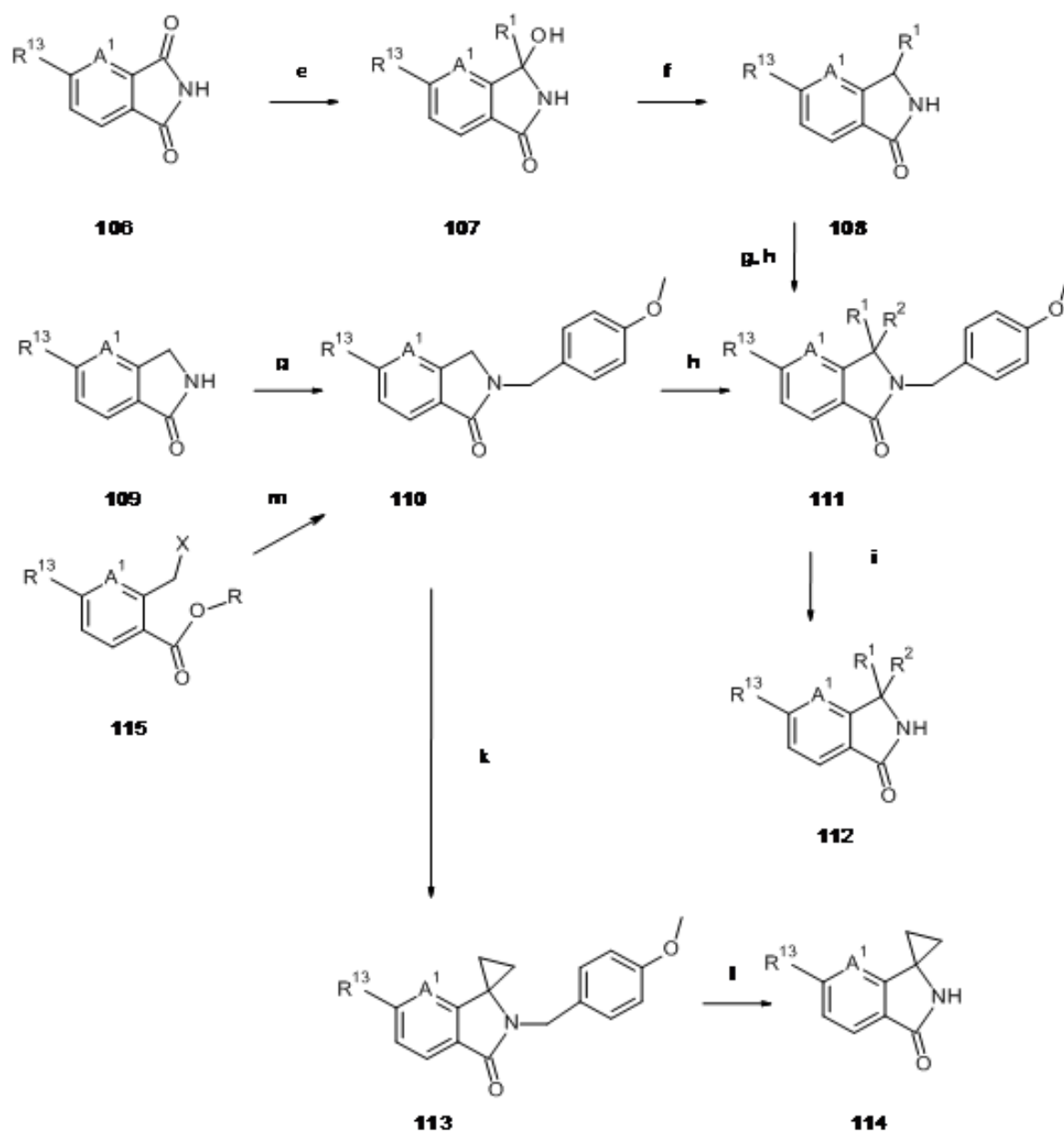
температурою кипіння розчинника дає сполуку 111 із структурно різними або структурно ідентичними  $R^1$  і  $R^2$  групами (стадія h). Видалення захисної групи, наприклад, шляхом обробки трифтороцтовою кислотою при підвищеній температурі, дає сполуку 112 (стадія i). Обробка сполук 110 основою, такою як гідрид натрію в розчиннику, такому як ТГФ і потім за допомогою альфа, омега дигалоетаном, наприклад, 1,2-диброметаном, переважно між КТ і температурою кипіння розчинника, дає спіросполуку 113 (стадія k) і після наступного далі видалення захисної групи спіросполуки 114 (стадія l).

Альтернативно (Схема 2с), сполуки 117 з  $R^1$  і  $R^2$ , що являють собою алкільні групи, можуть бути одержані з ціаносполук 116 і відповідних реагентів Грин'єра, або шляхом додавання двох різних реагентів послідовно або одного реагента Грин'єра в надлишку (для одержання сполук з ідентичними радикалами  $R^1$  і  $R^2$ ), переважно в присутності тетра-ізопропоксида титану в розчинниках, таких як ТГФ, переважно в температурному діапазоні між  $0^\circ\text{C}$  і КТ (стадія n). Сполуки 117 з  $R^1=\text{H}$  і  $R^2$ , що являють собою алкільну групу, можуть бути одержані з ціаносполук 116 і відповідних реагентів Грин'єра в розчинниках, таких як ТГФ, переважно в температурному діапазоні між  $0^\circ\text{C}$  і КТ (стадія n) з подальшим відновленням іміну, утвореного за допомогою борогідриду натрію в наприклад, метанолі близько КТ (стадія n). Сполуки 119 одержують з сполук 117 шляхом взаємодії спочатку з етилмагнію бромідом і тетраізопропоксидом титану в розчинниках, таких як ТГФ, переважно в температурному діапазоні між  $-78^\circ\text{C}$  і КТ, з подальшою обробкою за допомогою  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$  (стадія p). Сполуки 117 і 119 піддаються замиканню кільця шляхом взаємодії з каталізатором, таким як дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)-фероцен]паладій(II), в розчинниках, таких як ДМФ, в присутності основи, такої як  $i\text{Pr}_2\text{Net}$ , переважно в температурному діапазоні між приблизно  $100^\circ\text{C}$  і  $150^\circ\text{C}$  в автоклаві в присутності монооксиду вуглецю з утворенням сполук 118 і 120 (стадія o).

Схема 2а



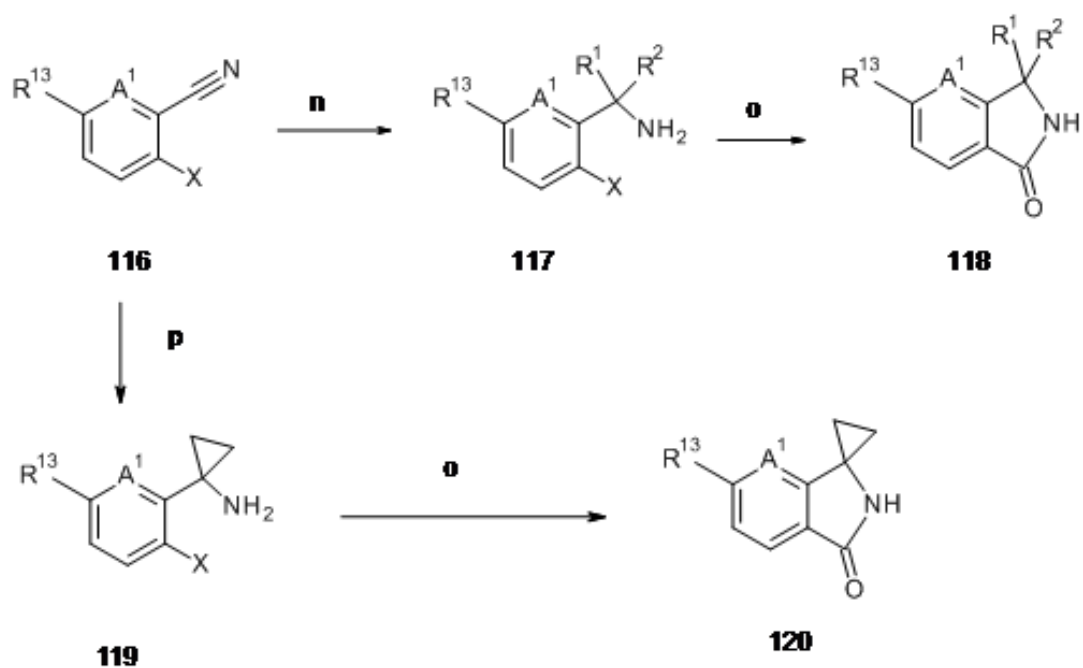
## Схема 2b



X = галоген або OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>

R = алкіл

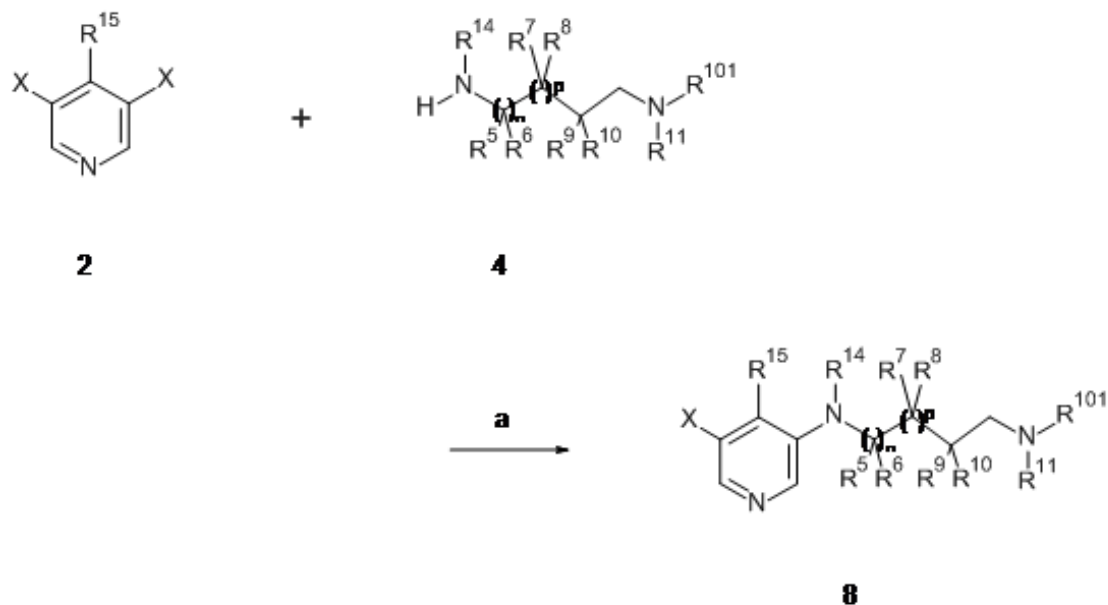
Схема 2с



$\text{X}$  = галоген або  $\text{OSO}_2\text{CF}_3$

Галоген або трифлат заміщені сполуки 8 можуть бути одержані за допомогою взаємодії аміно сполук 4 з ди-гало або ди-трифлат заміщених піридинів 2 з використанням умов, як описано на Схемах 1 (стадія а), (Схема 3).

Схема 3

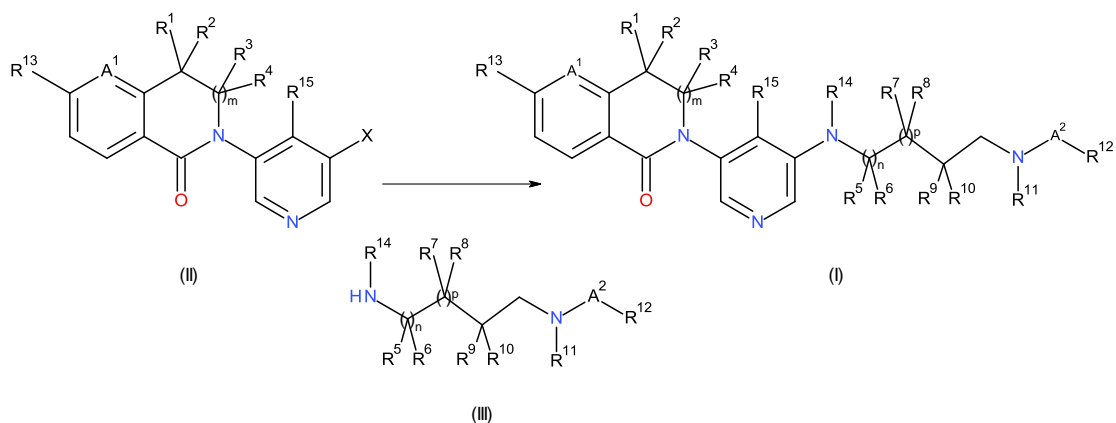


X = галоген або OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>

R<sup>101</sup> = відповідна захисна група або A<sup>2</sup>-R<sup>12</sup>

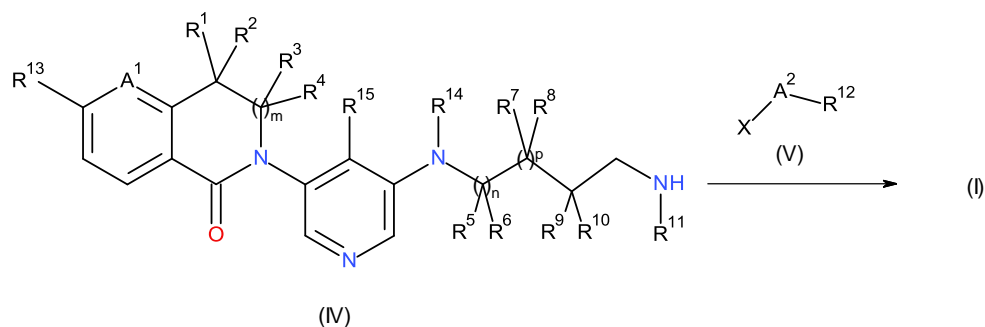
Також втіленням даного винаходу є спосіб одержання сполуки формули (I), як визначено вище, що містить

- 5 а) взаємодію сполуки формули (II) в присутності сполуки формули (III);



або

- б) взаємодію сполуки формули (IV) в присутності сполуки формули (V);



де  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, A^1, A^2$  m, n і р є такими, як тут описано, а X на стадії а) являє собою галоген або трифлат, і являє собою галоген на стадії б).

Зокрема, на стадії а), в присутності йодиду міді (I), карбонату калію або цезію або фосфату калію, хелатуючу 1,2-діаміно сполуку, таку як N, N'-диметилетилендіамін або транс-1,2-діаміноциклогексан або хелатуючу бета-кето-ефірну сполуку, таку як 2-ізобутирил-циклогексанон, при підвищених температурах, переважно за допомогою нагрівання мікрохвильовим опромінюванням і в розчинниках, таких як 1,4-діоксан.

Зокрема, на стадії б), в присутності основи, такої як триетиламін, в розчиннику, такому як дихлорметан при температурі між  $-10^\circ\text{C}$  і КТ.

Також об'єктом даного винаходу є сполука відповідно до формули (I), як тут описано, для застосування як терапевтично активної речовини.

Аналогічно, об'єктом даного винаходу є фармацевтична композиція, яка містить сполуку відповідно до формули (I), як тут описано, і терапевтично інертний носій.

Даний винахід також відноситься до застосування сполуки відповідно до формули (I), як тут описано, для лікування або профілактики хронічного захворювання нирок, застійної серцевої недостатності, гіпертонії, первинного гіперальдостеронізму і синдрому Кушинга.

Даний винахід також відноситься до застосування сполуки відповідно до формули (I), як тут описано, для лікування або профілактики діабетичної нефропатії.

Даний винахід також відноситься до застосування сполуки відповідно до формули (I), як тут описано, для лікування або профілактики фіброзу нирок або серця.

Даний винахід також відноситься до застосування сполуки відповідно до формули (I), як тут описано, для лікування або профілактики хронічного захворювання нирок.

Даний винахід також відноситься до застосування сполуки відповідно до формули (I), як тут описано, для лікування або профілактики застійної серцевої недостатності.

Даний винахід також відноситься до застосування сполуки відповідно до формули (I), як тут описано, для лікування або профілактики гіпертонії.

Даний винахід також відноситься до застосування сполуки відповідно до формули (I), як тут описано, для лікування або профілактики первинного гіперальдостеронізму.

Конкретним втіленням даного винаходу є сполука відповідно до формули (I), як тут описано, для лікування або профілактики хронічного захворювання нирок, застійної серцевої недостатності, гіпертонії, первинного гіперальдостеронізму і синдрому Кушинга.

Також конкретним втіленням даного винаходу є сполука відповідно до формули (I), як тут описано, для лікування або профілактики діабетичної нефропатії.

Другим конкретним втіленням даного винаходу є сполука відповідно до формули (I), як тут описано, для лікування або профілактики фіброзу нирок або серця.

Також конкретним втіленням даного винаходу є сполука відповідно до формули (I), як тут описано, для лікування або профілактики хронічного захворювання нирок.

Також конкретним втіленням даного винаходу є сполука відповідно до формули (I), як тут описано, для лікування або профілактики застійної серцевої недостатності.

Також конкретним втіленням даного винаходу є сполука відповідно до формули (I), як тут описано, для лікування або профілактики гіпертонії.

Також конкретним втіленням даного винаходу є сполука відповідно до формули (I), як тут описано, для лікування або профілактики первинного гіперальдостеронізму.

Даний винахід також відноситься до застосування сполуки відповідно до формули (I), як тут описано, для одержання лікарського засобу для лікування або профілактики хронічного захворювання нирок, застійної серцевої недостатності, гіпертонії, первинного гіперальдостеронізму і синдрому Кушинга.

Даний винахід також відноситься до застосування сполуки відповідно до формули (I), як тут описано, для одержання лікарського засобу для лікування або профілактики діабетичної нефропатії.

Даний винахід також відноситься до застосування сполуки відповідно до формули (I), як тут описано, для одержання лікарського засобу для лікування або профілактики фіброзу нирок або серця.

Також втіленням даного винаходу є застосування сполуки відповідно до формули (I), як тут описано, для одержання лікарського засобу для лікування або профілактики хронічного захворювання нирок.

Також втіленням даного винаходу є застосування сполуки відповідно до формули (I), як тут описано, для одержання лікарського засобу для лікування або профілактики застійної серцевої недостатності.



Також втіленням даного винаходу є застосування сполуки відповідно до формули (I), як тут описано, для одержання лікарського засобу для лікування або профілактики гіпертонії.

Також втіленням даного винаходу є застосування сполуки відповідно до формули (I), як тут описано, для одержання лікарського засобу для лікування або профілактики первинного гіперальдостеронізму.

Також об'єктом даного винаходу є спосіб лікування або профілактики хронічного захворювання нирок, застійної серцевої недостатності, гіпертонії, первинного гіперальдостеронізму і синдрому Кушинга, який включає введення ефективної кількості сполуки відповідно до формули (I), як тут описано.

Також об'єктом даного винаходу є спосіб лікування або профілактики діабетичної нефропатії, який включає введення ефективної кількості сполуки відповідно до формули (I), як тут описано.

Також об'єктом даного винаходу є спосіб лікування або профілактики фіброзу нирок або серця, який включає введення ефективної кількості сполуки відповідно до формули (I), як тут описано.

Також втіленням даного винаходу є спосіб лікування або профілактики хронічного захворювання нирок, який включає введення ефективної кількості сполуки відповідно до формули (I), як тут описано.

Також втіленням даного винаходу є спосіб лікування або профілактики застійної серцевої недостатності, який включає введення ефективної кількості сполуки відповідно до формули (I), як тут описано.

Також втіленням даного винаходу є спосіб лікування або профілактики гіпертонії, який включає введення ефективної кількості сполуки відповідно до формули (I), як тут описано.

Також втіленням даного винаходу є спосіб лікування або профілактики первинного гіперальдостеронізму, який включає введення ефективної кількості сполуки відповідно до формули (I), як тут описано.

Також втіленням даного винаходу є сполука формули (I), як тут описано, одержана відповідно до будь-якого з описаних тут способів.

#### Методика аналізу

У даному аналізі використовувалася клітинна лінія G-402 в якості клітин-хазяїв для ектопічної експресії (транз'єнтної або стабільної) ферментів сімейства CYP11. Зокрема, авторами винаходу були розроблені стабільні G-402 клітини, ектопічно експресуючі CYP11B1 людини, CYP11B2 людини, CYP11A1 людини, CYP11B1 яванського макака або CYP11B2 яванського макака. Важливо відзначити, що ідентифікована клітинна лінія G-402 експресує кофактори (адрендоксин і адрендоксинредуктазу), важливі для активності сімейства CYP11 і не було виявлено жодної ферментативної активності, релевантної сімейству CYP11 (в порівнянні з клітинами H295R) в зазначених клітинах. Таким чином, клітинна лінія G-402 є унікально підходящою в якості клітин-хазяїв для ектопічної експресії ферментів сімейства CYP11.

G-402 клітини можуть бути одержані з ATCC (CRL-1440) і вони спочатку одержані з ниркової лейкоміобластоми.

Експресійні плазмиди, що містять ORF (відкриту рамку зчитування) як для CYP11B1 або CYP11B2 людини/макак під контролем відповідного промотора (CMV-промотор), так і для відповідного резистентного маркера (неоміцин). З використанням звичайних методик експресійну плазмиду трансфікували в клітини G-402 і потім ці клітини відібрали на експресію даних резистентних маркерів. Потім відібрали індивідуальні клітини-клони і протестували їх на наявність необхідної ферментативної активності з використанням 11-деоксикортикостерону (CYP11B2) або 11-деоксикортизолу (CYP11B1) в якості субстрату.

G-402 клітини, експресуючі CYP11 конструкти були одержані як описано вище і зберігалися в модифікованому середовищі McCoy's 5a, каталожний номер ATCC No. 30-2007, що містить 10 % ФБС і 400 мкг/мл G418 (генетичин) при 37 °C в атмосфері 5 % CO<sub>2</sub>/95 % повітря.

Клітинний ферментативний аналіз проводили в DMEM/F12 середовищі, що містить 2.5 % вугілля, обробленого FCS і відповідної концентрації субстрату (0.3-10 мкм 11-деоксикортикостерону, 11-деоксикортизолу або кортикостерону). Для дослідження ферментативної активності клітини помістили на 96-лункові планшети та інкубували протягом 16 г. Аліквоту супернатанту потім переміщували і аналізували концентрацію очікуваного продукту (альдостерон для CYP11B2; кортизол для CYP11B1). Концентрації даних стероїдів можна визначити з використанням HTRF аналізу від компанії CisBio, аналізуючи як альдостерон, так і кортизол.

Інгібування вивільнення вироблених стероїдів може бути використано в якості вимірювання інгібування відповідного ферменту тестованими сполуками, що були додані під час

- ферментативного клітинного аналізу. Дозозалежне інгібування ферментативної активності сполуками розраховувалося за допомогою середнього від точок доданих концентрацій інгібітору (х-вісь) по відношенню до виміряного рівню стероїд/продукт (у-вісь). Потім підраховувалося інгібування за допомогою наступного апроксимування 4-параметричної сигмоїдальної функції (модель Morgan-Mercer-Flodin (MMF)) на необроблені точки даних з використанням наступного способу квадратів:

$$y = \frac{AB + Cx^D}{B + x^D}$$

де, А являє собою максимальне значення у, В являє собою EC50 фактор, що визначається з використанням XLFit, С являє собою мінімальне значення у і D являє собою нахил кривої.

- Максимальне значення А відповідає кількості стероїду, зробленому під час відсутності інгібітора, значення С відповідає кількості стероїду, що визначається при повному інгібуванні ферменту.

- Значення EC50 для заявлених сполук визначалися за допомогою описаної системи тестування G402. Активність ферменту Cyp11B2 тестувалася в присутності 1 мкМ деоксикортикостерону і різних кількостей інгібіторів; активність ферменту Cyp11B1 тестувалася в присутності 1 мкМ деоксикортизолу і різних кількостей інгібіторів.

Приклад	EC50 люд. CYP11B2 нМ	EC50 люд. CYP11B1 нМ
1	0.002	11.3428
2	0.003	11.0992
3	0.0083	11.0867
4	0.0099	1.1022
5	0.145	15.6621
6	0.0117	7.9433
7	0.0138	25.7471
8	0.1119	> 30
9	0.009	24.3739
10	0.0155	25.5513
11	0.0252	4.7581
12	0.1914	> 30
13	0.0278	26.4325
14	0.0407	21.0354
15	0.0205	18.9125
16	0.0827	29.2555
17	0.901	33.1839
18	0.0078	16.6651
19	0.0029	7.6917
20	0.0195	19.9885
21	0.2935	> 30
22	0.0063	37.3628
23	0.0073	11.9583
24	0.0449	17.1715
25	0.102	17.1715
26	0.0775	35.5314
27	0.1044	13.9735
28	0.0577	0.64
29	0.0748	> 30
30	0.0456	3.7501
31	0.154	6.4332
32	0.0149	5.3659
33	0.0497	1.7462
34	0.097	9.5549
35	0.3329	29.458
36	0.0457	30.9852
37	0.0754	16.102
38	0.0268	2.3171

Приклад	EC <sub>50</sub> люд. CYP11B2 нМ	EC <sub>50</sub> люд. CYP11B1 нМ
39	0.0282	9.6823
40	0.0542	12.0285
41	0.1094	28.4076
42	0.0102	1.0543
43	0.018	18.0311
44	0.0907	17.9629
45	0.068	2.0882
46	0.0383	3.8633
47	0.5045	8.3061
48	0.2395	> 30
49	0.1106	5.0718
50	0.0248	16.8103
51	0.0101	13.7852
52	0.0082	22.0816
53	0.0459	14.5662
54	0.0084	22.0026
55	0.0071	20.6861
56	0.0032	18.8349
57	0.049	9.724
58	0.0038	9.6433
59	0.0014	0.8188
60	0.0024	0.8916
61	0.0024	2.1104

Сполуки формули (I) та їх фармацевтично прийнятні солі і ефіри, як тут описано, мають значення EC<sub>50</sub> (CYP11B2) в діапазоні між 0.000001 мкМ і 1000 мкМ, деякі сполуки мають значення EC<sub>50</sub> (CYP11B2) в діапазоні між 0.00005 мкМ і 500 мкМ, додатково, деякі конкретні сполуки мають значення EC<sub>50</sub> (CYP11B2) в діапазоні між 0.0005 мкМ і 50 мкМ, більш конкретно сполуки мають значення EC<sub>50</sub> (CYP11B2) між 0.0005 мкМ і 5 мкМ. Ці результати були одержані з використанням вищенаведеного ферментативного аналізу.

Сполуки формули I, а також їх фармацевтично прийнятні солі можуть застосовуватися як лікарські засоби (наприклад, у формі фармацевтичних препаратів). Фармацевтичні препарати можуть вводиться всередину, включаючи перорально (наприклад, у формі таблеток, вкритих оболонкою таблеток, драже, твердих і м'яких желатинових капсул, розчинів, емульсій або суспензій), назально (наприклад, у формі назальних аерозолів) і ректально (наприклад, у формі супозиторіїв). Крім того, введення може здійснюватися парентерально, включаючи внутрішньом'язово і внутрішньовенно (наприклад, у вигляді розчинів для ін'єкцій).

Сполуки формули I та їх фармацевтично прийнятні солі можуть перероблятися разом з фармацевтично інертними, неорганічними або органічними ексципієнтами для виробництва таблеток, таблеток, вкритих оболонкою, драже і твердих желатинових капсул. Лактоза, кукурудзяний крохмаль або його похідні, тальк, стеаринова кислота або її солі і т.д. можуть застосовуватися в якості таких ексципієнтів, наприклад, для таблеток, драже і твердих желатинових капсул.

Відповідними ад'ювантами для м'яких желатинових капсул є, наприклад, рослинні олії, воски, жири, напівтверді і рідкі поліюлі і т.д.

Відповідними ад'ювантами для виготовлення розчинів і сиропів є, наприклад, вода, поліюлі, сахароза, інвертний цукор, глюкоза і т.д.

Відповідними ад'ювантами для ін'єкційних розчинів є, наприклад, вода, спирти, поліюлі, гліцерин, рослинні олії і т.д.

Відповідними ад'ювантами для супозиторіїв є, наприклад, природні або гідрогенізовані масла, воски, жири, напіврідкі або рідкі поліюлі і т.д.

Крім того, фармацевтичні препарати можуть містити консерванти, солюбілізатори, стабілізатори, зволожуючі агенти, емульгатори, підсолоджувачі, барвники, ароматизатори, солі для зміни осмотичного тиску, буфери, маскуючі агенти або антиоксиданти. Вони можуть також містити інші терапевтично цінні речовини.

Дозування може варіюватися в широких межах і, звичайно, буде підібрано до індивідуальних вимог в кожному конкретному випадку. Загалом, в разі перорального введення повинна бути

відповідною добова доза від близько 0,1 мг до 20 мг на кг маси тіла, переважно від близько 0,5 мг до 4 мг на кг маси тіла (наприклад, приблизно 300 мг на людину), переважно розділена на 1-3 індивідуальних доз, які можуть складатися, наприклад, з однакової кількості. Однак, буде зрозуміло, що зазначена тут верхня межа може бути перевищена коли це необхідно.

5 Відповідно до даного винаходу, сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі і ефіри можуть застосовуватися для лікування або профілактики опосередковуваних альдостероном захворювань.

10 Сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі і ефіри, розкриті в даному винаході є інгібіторами CYP11B2. Сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі і ефіри також показують тут різне інгібування CYP11B1, але виявляють поліпшену селективність по відношенню до CYP11B2 в порівнянні з CYP11B1. Такі сполуки можуть бути використані для лікування або профілактики станів, що характеризуються надмірними виробництвом/рівнями кортизолу або надмірних рівнів обох кортизолу і альдостерону (наприклад, синдром Кушинга, пацієнти з опікової травмою, депресія, посттравматичні стресові розлади, хронічний стрес,

15 кортикотрофічна аденома, хвороба Кушинга).  
Відповідно до даного винаходу, сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі і складні ефіри можуть застосовуватися для лікування або профілактики серцево-судинних захворювань (в тому числі гіпертонії і серцевої недостатності), судинних захворювань, дисфункції ендотелію, дисфункції барорецепторів, захворювань нирок, захворювань печінки, фіброзних захворювань, запальних захворювань, ретинопатії, нейропатії (наприклад, периферичної невропатії), болю, інсулінопатії, набряку, депресії і т.д.

20 Серцево-судинні захворювання включають застійну серцеву недостатність, ішемічну хворобу серця, аритмію, артеріальну фібриляцію, ураження серця, зниження фракції викиду, діастолічну і систолічну дисфункції серця, фібриноідний некроз коронарних артерій, фіброз міокарда, гіпертрофічну кардіоміопатію, порушення податливості судинних стінок, порушення діастолічного наповнення, ішемію, гіпертрофію лівого шлуночка, інфаркт і судинний фіброз, інфаркт міокарда, інфарктні некротичні ураження, серцеву аритмію, профілактику раптової серцевої смерті, повторного стенозу, інсульт, пошкодження судин.

30 Хвороби нирок включають гостру і хронічну ниркову недостатність, нефропатію, термінальну стадію ниркової хвороби, діабетичну нефропатію, зниження кліренсу креатиніну, зниження швидкості клубочкової фільтрації, розширення сітчастого мезангіального матриксу з або без значної гіперклітинності, локальний тромбоз капілярів клубочків, загальний фібриноідний некроз, гломерулосклероз, ішемічні ураження, злоякісний нефросклероз (наприклад, ішемічна ретракція, мікроальбумінурія, протеїнурія, зниження ниркового кровотоку, ниркової артеріопатії, набряку і внутрішньокапілярної проліферації (ендотеліальна і мезангіальна) та або екстракапілярні клітини (серповидні).

35 Хвороби нирок також включають гломерулонефрит (наприклад, дифузний проліферативний, осередковий проліферативний, мезангіальний проліферативний, мембранопротеративний, мембранний гломерулонефрит з мінімальними змінами), вовчаковий нефрит, неімунні аномалії базальної мембрани (наприклад, синдром Альпорта), фіброз нирок і гломерулосклероз (наприклад вузловий або глобальний і осередково-сегментарний гломерулосклероз).

За захворювання печінки включають, без обмеження, стеатоз печінки, стеатогепатит неалкогольний, цироз печінки, асцит печінки, застій печінки, неалкогольний стеатогепатит, застій печінки і т.д.

45 Судинні захворювання включають, без обмеження, тромботичні судинні захворювання (такі, як інтрамуральний фібриноідний некроз, крововилив та фрагментація еритроцитів і люмінальний та/або інтрамуральний тромбоз), проліферативні артеріопатії (наприклад, опухлі міоінтимальні клітини, оточені муцинозним позаклітинним матриксом і вузловими стовщеннями), атеросклероз, зниження піддатливості судин (наприклад, жорсткість, знижена податливість шлуночка і знижена податливість судин), ендотеліальна дисфункція, і т.д.

50 Запальні стани включають, без обмеження, артрит (наприклад, остеоартрит), запальні захворювання дихальних шляхів (наприклад, хронічна обструктивна хвороба легень (ХОХЛ)), і т.д.

55 Біль включає в себе, без обмеження, гострий біль, хронічний біль (наприклад, біль в суглобах), і т.д.

Набряк включає, без обмеження, набряк периферичних тканин, застій печінки, асцит печінки, застій селезінки, респіраторний застій або застій легень, і т.д.

Інсулінопатії включають, без обмеження, резистентність до інсуліну, діабет I типу, діабет II типу, чутливість до глюкози, переддіабетичний стан, переддіабет, синдром X, і т.д.

Фіброзні захворювання включають в себе, без обмеження, інфаркт і внутрішньонирковий фіброз, інтерстиціальний фіброз і фіброз печінки.

Крім того, сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі і ефіри, як тут описано, можуть також застосовуватися для лікування або профілактики серцево-судинних захворювань, вибраних з групи, що складається з гіпертонії, серцевої недостатності (зокрема

серцевої недостатності після інфаркту міокарда), гіпертрофії лівого шлуночка та інсульту.

В іншому втіленні, серцево-судинне захворювання являє собою гіпертонію.

В окремому втіленні, серцево-судинне захворювання являє собою стійку до лікування гіпертонію.

В іншому втіленні, серцево-судинне захворювання являє собою серцеву недостатність.

В іншому втіленні, серцево-судинне захворювання являє собою гіпертрофію лівого шлуночка.

В іншому втіленні, серцево-судинне захворювання являє собою застійну серцеву недостатність, зокрема у пацієнтів із збереженою фракцією викиду лівого шлуночка.

В іншому втіленні, серцево-судинне захворювання являє собою інсульт.

В іншому втіленні, сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі і ефіри можуть застосовуватися для лікування або профілактики захворювань нирок.

В іншому втіленні, захворювання нирок являє собою нефропатію.

В іншому втіленні, захворювання нирок являє собою аутоімунний гломерулонефрит.

В іншому втіленні, хронічне захворювання нирок являє собою діабетичну нефропатію.

В іншому втіленні, фіброз являє собою фіброз нирок або серця.

В іншому втіленні, сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі і ефіри можуть застосовуватися для лікування або профілактики сахарного діабету II типу.

В іншому втіленні, сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі і ефіри можуть застосовуватися для лікування або профілактики сахарного діабету I типу.

В іншому втіленні, сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі і ефіри можуть застосовуватися для лікування або профілактики діабетичної ретинопатії.

Даний винахід далі ілюструються Прикладами, які не мають обмежувального характеру.

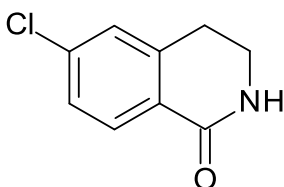
У разі, якщо препаративні приклади одержують у вигляді суміші енантіомерів, чисті енантіомери можуть бути розділені за допомогою описаних тут способів або за допомогою способів, відомих фахівцеві в даній області, таких як, наприклад, хіральна хроматографія або кристалізація.

Приклади

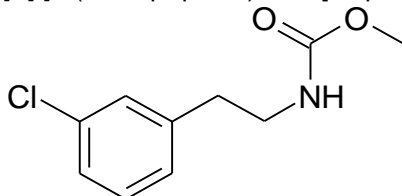
Всі приклади і проміжні сполуки одержали в атмосфері аргону, якщо не вказано іншого.

Проміжна сполука A-1

6-хлор-3,4-дигідро-2H-ізохінолін-1-он

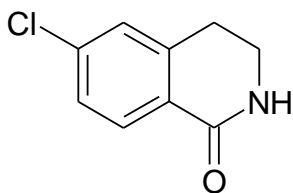


[A] [2-(3-хлор-феніл)-етил]-карбамінової кислоти метиловий ефір



При 0 °C, метилхлорформіат (4.6 г, 48 ммоль) додали по краплях в розчин 2-(3-хлор-феніл)-етиламіну (5.0 г, 32 ммоль) і Et<sub>3</sub>N (6.4 г, 64 ммоль) в ДХМ (100 мл). Після додавання, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0.5 години. Органічний шар промили водою (3 × 30 мл), 1 н HCl (20 мл) і сольовим розчином (30 мл), висушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували і сконцентрували під вакуумом. Після вакуумного сушіння, сполуку, зазначену в заголовку, одержали (6.49 г, 95 %) у вигляді білого осаду. MS: 214.1 (M+H)<sup>+</sup>.

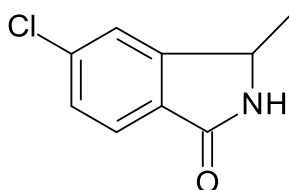
[B] 6-хлор-3,4-дигідро-2H-ізохінолін-1-он



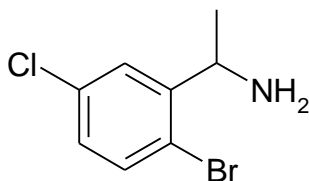
Під захистом  $N_2$ , суміш [2-(3-хлор-феніл)-етил]-карбамінової кислоти метилового ефіру (5.0 г, 23.4 ммоль) і PPA (поліфосфорна кислота) (20 г) в 250 мл круглодонній колбі інтенсивно перемішували при 120 °C протягом 2 годин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш обробили водою з льодом і водним розчином амонію для доведення до pH 8. Потім суміш екстрагували EtOAc, і органічний шар промили сольовим розчином, висушили над безводним  $Na_2SO_4$  і відфільтрували. Після видалення розчинника при зниженому тиску, неочищений одержаний продукт додатково промили етиловим ефіром з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (1.66 г, 39 %), у вигляді білого осаду. MS: 182.0 (M+H)<sup>+</sup>.

Проміжна сполука A-2

5-хлор-3-метил-2,3-дигідро-ізоіндол-1-он

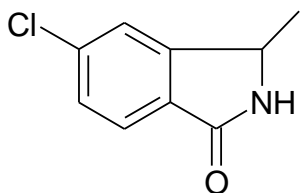


[A] 1-(2-бromo-5-хлор-феніл)-етиламін



До перемішаного розчину 2-бromo-5-хлорбензонітрилу (80 г, 370 ммоль) в ТГФ (1000 мл) при 0 °C додали MeMgBr (370 мл, 1110 ммоль) по краплях. Реакційну суміш перемішували при 0-5 °C протягом 5 годин перед тим, як MeOH (500 мл) додали по краплях. Потім розчин перемішували протягом додаткових 15 хв,  $NaBH_4$  (28 г, 740 ммоль) додали обережно і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційний розчин потім влили в воду, екстрагували за допомогою EtOAc (3 х). Об'єднані органічні шари висушили над безводним  $Na_2SO_4$ , відфільтрували і сконцентрували під вакуумом з одержанням неочищеного продукту, який очистили шляхом флеш хроматографії на силікагелі (петролейний ефір: EtOAc=3: 1) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (30 г, 35 %), у вигляді жовтуватого масла. MS: 235.5 (M+H)<sup>+</sup>.

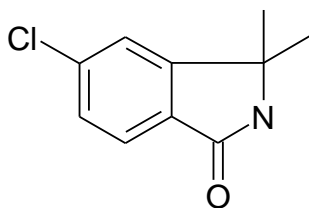
[B] 5-хлор-3-метил-2,3-дигідро-ізоіндол-1-он



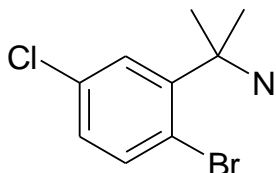
Суміш 1-(2-бromo-5-хлорфеніл)етанаміну (30 г, 127.9 ммоль),  $Pd(dppf)Cl_2$  (3.2 г, 12.79 ммоль), і DIPEA (49.5 г, 383.7 ммоль) в ДМФ (1.2 L) перемішували в автоклаві під тиском 2 МПа CO при 130 °C протягом 24 годин. Потім її охолодили до кімнатної температури, реакційну суміш розбавили EtOAc (500 мл). Органічний шар промили сольовим розчином, відфільтрували, і сконцентрували під вакуумом з одержанням неочищеного продукту, який очистили шляхом флеш хроматографії на силікагелі (петролейний ефір: EtOAc=3: 1) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (5.2 г, 23 %) у вигляді коричневого осаду. MS: 181.6 (M+H)<sup>+</sup>.

Проміжна сполука A-3

5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигідро-ізоіндол-1-он

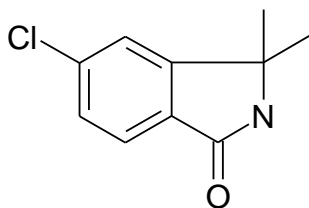


[A] 1-(2-бromo-5-хлор-феніл)-1-метил-етиламін



- До перемішаного розчину 2-бromo-5-хлор-бензонітрилу (10 г, 46 ммоль) в ТГФ (200 мл) при 0 °С, додали MeMgBr (77 мл, 230 ммоль) по краплях. Реакційній суміші дали нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 2 годин. Ti(Oi-Pr)<sub>4</sub> (13 г, 46 ммоль) додали і розчин перемішували протягом додаткових 16 годин перед тим, як її погасили за допомогою насиченого водного розчину HCl і промили за допомогою EtOAc. Водну фазу довели до pH ~ 10 за допомогою водного розчину NaOH, і екстрагували за допомогою EtOAc (3x). Об'єднані органічні шари сконцентрували з одержанням неочищеного продукту, зазначеного в заголовку (3.8 г, 33 %) у вигляді масла, яке відразу використовували на наступній стадії без додаткового очищення. MS: 249.30 (M+H)<sup>+</sup>.

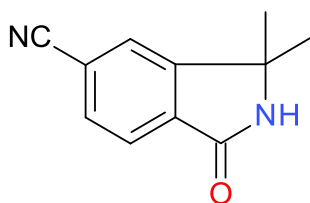
[B] 5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигідро-ізоіндол-1-он



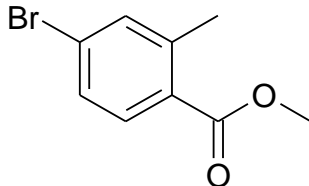
- Суміш 1-(2-бromo-5-хлор-феніл)-1-метил-етиламіну (3.8 г, 15.3 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0.4 г, 0.55 ммоль) і DIPEA (6 г, 45.9 ммоль) в ДМФ (20 мл) перемішували в автоклаві під тиском 2 МПа CO при 130 °С протягом 16 годин. Потім її охолодили до кімнатної температури, реакційну суміш розбавили за допомогою EtOAc (300 мл). Органічний шар промили сольовим розчином (80 мл x2), відфільтрували, і сконцентрували під вакуумом з одержанням неочищеного продукту, який очистили шляхом флеш хроматографії на силікагелі з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (1.13 г, 38 %) у вигляді коричневого осаду. MS: 195.70 (M+H)<sup>+</sup>

Проміжна сполука A-4

3,3-диметил-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-карбонітрил



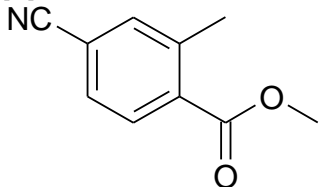
- [A] 4-бromo-2-метил-бензойної кислоти метиловий ефір



До розчину 4-бromo-2-метил-бензойної кислоти (30.0 г, 0.14 моль) в 115 мл метанолу додали тіонілхлорид (20.25 мл, 0.28 моль) повільно і реакційну суміш перемішували при 70 °С протягом 2 годин перед тим, як її сконцентрували з одержанням неочищеного продукту, який

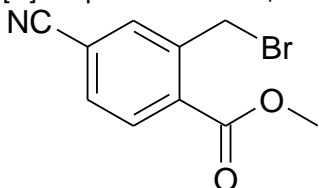
потім очистили шляхом флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (30.03 г, 93.6 %), у вигляді осаду.

[B] 4-ціано-2-метил-бензойної кислоти метиловий ефір



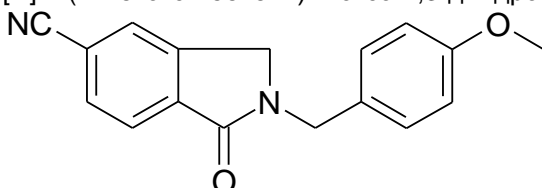
5 Суміш 4-бromo-2-метил-бензойної кислоти метилового ефіру (26.0 г, 113.5 ммоль) і CuCN (12.48 г, 140.7 ммоль) нагрівали при 180 °C протягом 5 годин перед тим, як її влили в воду із льодом. Осаджений преципітат зібрали вакуумною фільтрацією з одержанням неочищеного продукту, який потім очистили шляхом флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (12.53 г, 63 %), у вигляді осаду.

10 [C] 2-Бромометил-4-ціано-бензойної кислоти метиловий ефір



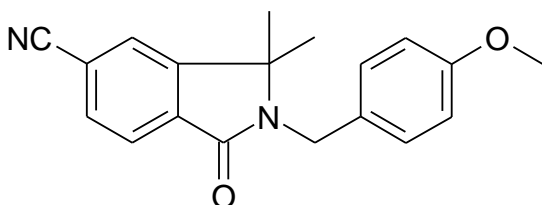
15 Суміш 4-ціано-2-метил-бензойної кислоти метилового ефіру (12.5 г, 71.35 ммоль), NBS (12.7 г, 71.35 ммоль) і дибензоїлпероксиду (BPO) (0.8 г, 3.28 ммоль) в CCl<sub>4</sub> (200 мл) нагріли до температури кипіння протягом 3 годин. Потім її охолодили до кімнатної температури, реакційну суміш відфільтрували. Фільтрат сконцентрували під вакуумом з одержанням неочищеного продукту (18.2 г), який використовували на наступній реакційній стадії без додаткового очищення.

[D] 2-(4-метокси-бензил)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-карбонітрил



20 До розчину 2-бромометил-4-ціано-бензойної кислоти метилового ефіру (18.1 г, 71.24 ммоль) в ТГФ (300 мл) додали PMBNH<sub>2</sub> (23.4 г, 178.1 ммоль) при 0 °C і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Після вакуумної фільтрації фільтрат сконцентрували під вакуумом. Одержаний залишок перерозчинили в EtOAc і промили водою і сольовим розчином. Органічний шар висушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, і сконцентрували під вакуумом з одержанням неочищеного продукту, який очистили шляхом флеш хроматографії на силікагелі (11.69 г, 56.0 %) у вигляді осаду.

[E] 2-(4-метокси-бензил)-3,3-диметил-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-карбонітрил

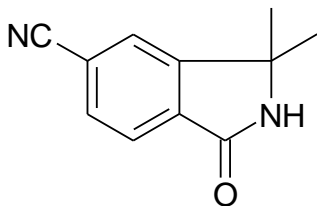


30 До розчину 2-(4-метокси-бензил)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-карбонітрилу (11.6 г, 41.7 ммоль) в ТГФ (300 мл) додали NaNH (8.34 г, 208.4 ммоль, 60 % в мінеральному маслі) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г перед тим, як додали йодометан (35.5 г, 250.1 ммоль). Після додавання, реакційну суміш перемішували при 70 °C протягом 2 годин до тих пір, поки увесь вихідний матеріал не витратили. Потім її охолодили до кімнатної температури, додали насичений водний розчин NH<sub>4</sub>Cl і суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3×200 мл). Об'єднані органічні шари висушили над безводним MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували, і сконцентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очистили



шляхом флеш хроматографії на силікагелі з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (7.22 г, 56.5 %), у вигляді осаду.

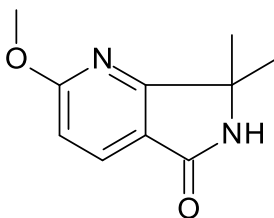
[F] 3,3-диметил-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-карбонітрил



- 5 До розчину 2-(4-метокси-бензил)-3,3-диметил-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-5-карбонітрилу (3.5 г, 11.42 ммоль) в MeCN (70 мл) додали CAN (18.79 г, 34.27 ммоль) в 30 мл води при 0 °С. Одержану реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1 години до тих пір поки увесь вихідний матеріал не витратили. Реакційну суміш екстрагували водою і EtOAc і об'єднані органічні шари висушили над безводним MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували, і сконцентрували при
- 10 зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очистили шляхом флеш хроматографії на силікагелі з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (1.06 г, 49.8 %), у вигляді осаду.

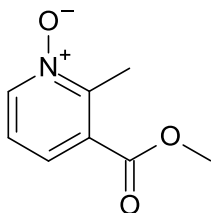
Проміжна сполука А-5

2-метокси-7,7-диметил-6,7-дигідро-піроло[3,4-b]піридин-5-он



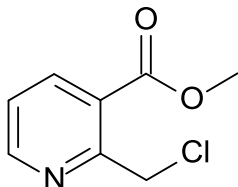
15

[A] 3-(метоксикарбоніл)-2-метилпіридину 1-оксид



- 20 До перемішаного розчину метил-2-метилнікотинату (95 г, 629 ммоль) в ДХМ (1.5 л) додали m-CPBA (119 г, 692 ммоль) при 0 °С. Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, її промили за допомогою суміші насиченого водного розчину Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> і NaHCO<sub>3</sub>. Органічний шар потім висушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, і сконцентрували під вакуумом з одержанням неочищеного продукту (60 г, 57 %), який використовували на наступній реакційній стадії без додаткового очищення.

[B] Метил 2-(хлорометил)нікотинат

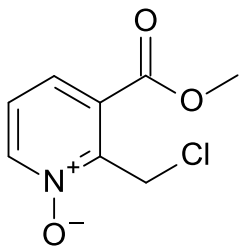


25

- Неочищений матеріал 3-(метоксикарбоніл)-2-метилпіридин-1-оксид (35 г, 210 ммоль) додали малими порціями до POCl<sub>3</sub> (300 г) при кімнатній температурі. Після додавання, реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 3 годин перед тим, як її сконцентрували під вакуумом. Залишок влили в воду із льодом, нейтралізували за допомогою водного розчину NaHCO<sub>3</sub> і екстрагували за допомогою EtOAc (125 мл x 3). Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, і сконцентрували під вакуумом з одержанням неочищеного продукту, який потім очистили шляхом флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (12 г, 30 %).

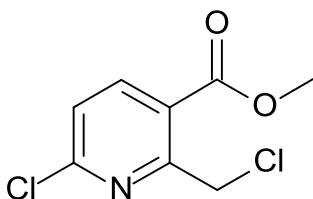
30

[C] 2-(Хлорометил)-3-(метоксикарбоніл)піридину 1-оксид



До перемішаного розчину метил-2-(хлорометил)нікотинату (20 г, 108 ммоль) в ДХМ (300 мл) додали m-CPBA (20.5 г, 119 ммоль) при 0 °С. Потім його перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, реакційну суміш промили за допомогою суміші насиченого водного розчину  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  і  $\text{NaHCO}_3$ . Органічний шар висушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували, і сконцентрували під вакуумом з одержанням неочищеного продукту, зазначеного в заголовку (20 г, 92 %), який використовували на наступній реакційній стадії без додаткового очищення.

[D] Метил 6-хлор-2-(хлорометил)нікотинат

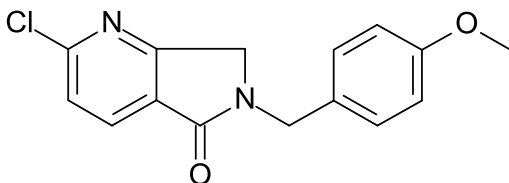


10

Неочищений матеріал 2-(хлорометил)-3-(метоксикарбоніл)піридин-1-оксид (20 г, 99.5 ммоль) додали малими порціями до  $\text{POCl}_3$  (200 г) при кімнатній температурі. Суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 3 годин перед тим, як її сконцентрували під вакуумом. Залишок влили в воду із льодом, нейтралізували насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ , і екстрагували за допомогою  $\text{EtOAc}$  (125 мл x 3). Об'єднані органічні шари сконцентрували з одержанням неочищеного продукту, зазначеного в заголовку (17 г, 78 %), який використовували на наступній реакційній стадії без додаткового очищення.

15

[E] 2-хлор-6-(4-метоксибензил)-6,7-дигідро-5Н-піроло[3,4-b]піридин-5-он

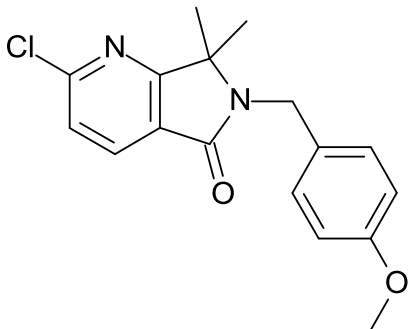


20

До перемішаного розчину неочищеного матеріалу метил 6-хлор-2-(хлорометил)нікотинату (10 г, 45.4 ммоль) в ТГФ (150 мл) додали  $\text{PMBNH}_2$  (15.5 г, 113.5 ммоль) при 0 °С. Одержану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин перед тим, як її сконцентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Після відмивання за допомогою MTBE (100 мл x 3), сполуку, зазначену в заголовку, одержали (8.8 г, 67 %) у вигляді білого осаду. MS: 288.8 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 1Cl).

25

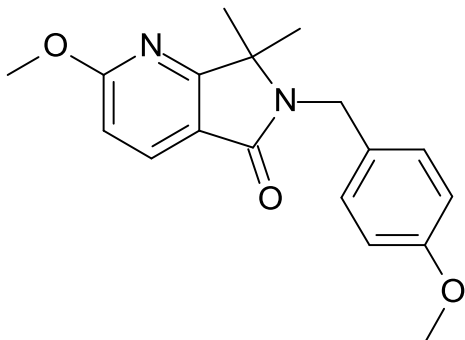
[F] 2-хлор-6-(4-метокси-бензил)-7,7-диметил-6,7-дигідро-піроло[3,4-b]піридин-5-он



До розчину 2-хлор-6-(4-метокси-бензил)-6,7-дигідро-піроло[3,4-b]піридин-5-ону (5.8 г, 20.0 ммоль) в ТГФ (50 мл) додали гідрид натрію (60 % в мінеральному маслі, 1.7 г, 42.0 ммоль) при

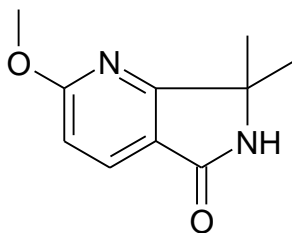
кімнатній температурі. Одержану реакційну суміш перемішували протягом 30 хв перед тим, як додали йодометан (6.0 г, 42.0 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі, суміш погасили водою і екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар потім промили сольовим розчином, висушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували і сконцентрували під вакуумом з одержанням неочищеного продукту, який потім очистили шляхом флеш-хроматографії на силікагелі (5 % - 20 % етилацетат в ДХМ). Сполуку, зазначену в заголовку, одержали (3.8 г, 57 %) у вигляді білого осаду. MS: 316.2 (M+H<sup>+</sup>).

[G] 2-метокси-6-(4-метокси-бензил)-7,7-диметил-6,7-дигідро-піроло[3,4-b]піридин-5-он



До розчину 2-хлор-6-(4-метокси-бензил)-7,7-диметил-6,7-дигідро-піроло[3,4-b]піридин-5-ону (3.15 г, 10 ммоль) в ДМФ (30 мл) додали метанолят натрію (0.813 г, 15 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин перед тим, як її погасили водою і екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар промили сольовим розчином, висушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували і сконцентрували під вакуумом з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (2.8 г, 90 %), у вигляді осаду. MS: 313.1 (M+H<sup>+</sup>).

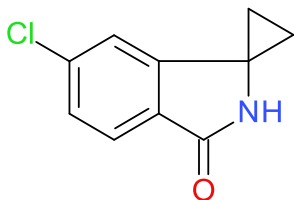
[H] 2-метокси-7,7-диметил-6,7-дигідро-піроло[3,4-b]піридин-5-он



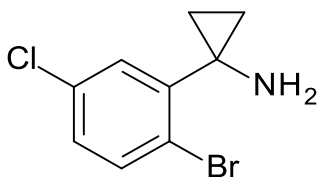
До розчину 2-метокси-6-(4-метокси-бензил)-7,7-диметил-6,7-дигідро-піроло[3,4-b]піридин-5-ону (0.31 г, 1.0 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (5 мл) додали церій амонію нітрат (1.64 г, 3.0 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин перед тим, як воду і EtOAc додали в суміш. Органічний шар розділили, висушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували і сконцентрували під вакуумом з одержанням неочищеного продукту, який потім очистили шляхом флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (0.12 г, 63 %), у вигляді осаду. MS: 193.1 (M+H<sup>+</sup>).

Проміжна сполука А-6

5'-Хлороспіро[циклопропан-1,3'-ізоіндолін]-1'-он

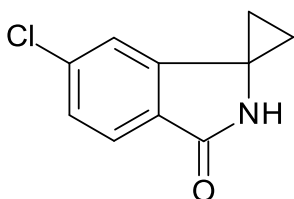


[A] 1-(2-бромо-5-хлор-феніл)циклопропанамін



До перемішаного розчину 2-бromo-5-хлорбензонітрилу (10 г, 46 ммоль) і  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$  (16.64 мл, 55 ммоль) в ТГФ (200 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  додали  $\text{EtMgBr}$  (138 мл, 138 ммоль) по краплях. Реакційній суміші дали нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 2 годин.  $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$  (17.2 мл) додали, і розчин перемішували протягом додаткових 16 годин перед тим, як її погасили за допомогою насиченого водного розчину  $\text{HCl}$  і промили за допомогою  $\text{EtOAc}$ . Водну фазу довели до  $\text{pH} \sim 10$  за допомогою водного розчину  $\text{NaOH}$ , і екстрагували за допомогою  $\text{EtOAc}$  три рази. Об'єднані органічні шари сконцентрували з одержанням неочищеного продукту, який очистили шляхом флеш хроматографії на силікагелі з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (2 г, 17.6 %). MS: 246.7 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 1Cl), у вигляді масла.

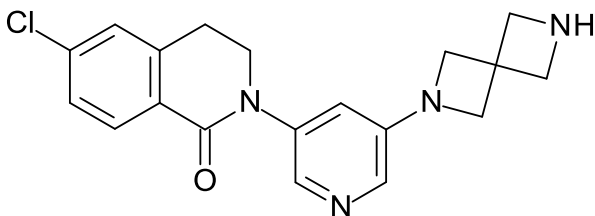
[B] 5'-Хлорспіро[циклопропан-1,3'-ізоіндолін]-1'-он



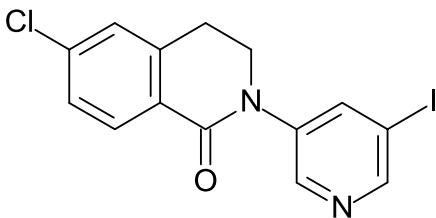
Суміш 1-(2-бromo-5-хлорфеніл)циклопропанаміну (2 г, 8.1 ммоль),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (0.2 г), DIPEA (3.1 г, 24.3 ммоль) в ДМФ (20 мл) перемішували в автоклаві під тиском 2 МПа  $\text{CO}$  (г) при  $130^\circ\text{C}$  протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавили  $\text{EtOAc}$  (300 мл), і промили сольовим розчином. Органічний шар висушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували, і сконцентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очистили шляхом флеш хроматографії на силікагелі з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (700 мг, 44.6 %), у вигляді жовтого осаду. MS: 193.8 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 1Cl).

Проміжна сполука В-1

6-хлор-2-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-3,4-дигідроізохінолін-1-он

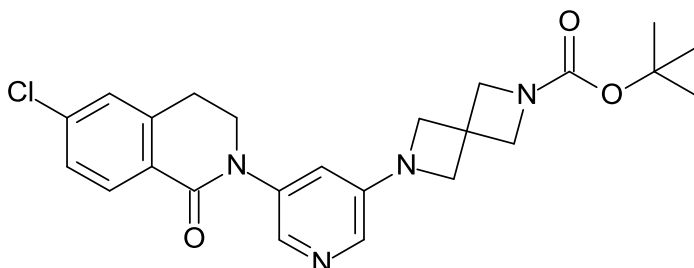


[A] 6-хлор-2-(5-йод-3-піридил)-3,4-дигідроізохінолін-1-он



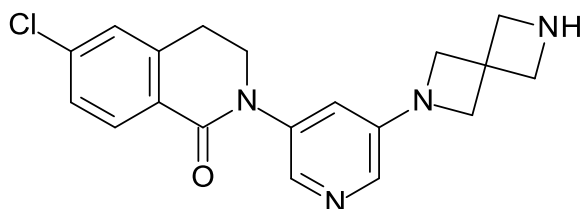
Суміш 6-хлор-3,4-дигідро-2H-ізохінолін-1-ону (проміжна сполука А-1, 380 мг, 2 ммоль), 3,5-дідопіридину (1.192 г, 3.6 ммоль),  $\text{CuI}$  (152 мг, 0.8 ммоль), (1S, 2S)-циклогексан-1,2-діаміну (182.4 мг, 1.6 ммоль) і  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (848 мг, 4 ммоль) в діоксані (5 мл) нагрівали до температури кипіння протягом 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури, суміш влили в насичений водний розчин  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл) і екстрагували за допомогою  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 30$  мл). Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували і сконцентрували під вакуумом з одержанням неочищеного продукту, який потім очистили шляхом флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (350 мг, 46 %), у вигляді білого осаду. MS: 385.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[B] Трет-Бутил-6-[5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигідроізохінолін-2-іл)-3-піридил]-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат



До розчину 6-хлор-2-(5-йод-3-піридил)-3,4-дигідроізохінолін-1-ону (480 мг, 1.25 ммоль), трет-бутил 2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилату оксалату (500 мг, 1.74 ммоль), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (100 мг, 0.11 ммоль), BINAP (120 мг, 0.19 ммоль) і tBuONa (400 мг, 4.8 ммоль) в толуолі (10 мл) додали 10 крапель триетиламіну. Одержану реакційну суміш потім нагрівали до 85 °С протягом 2 годин. Потім її охолодили до кімнатної температури, суміш влили в сольовий розчин і екстрагували за допомогою ДХМ (3 × 10 мл). Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували і сконцентрували під вакуумом з одержанням неочищеного продукту, який потім очистили шляхом флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (283 мг, 50 %), у вигляді коричневого осаду. MS: 455.1 (M+H<sup>+</sup>).

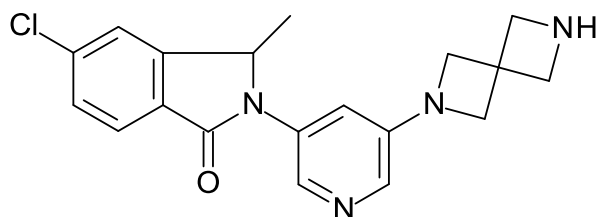
[C] 6-хлор-2-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-3,4-дигідроізохінолін-1-он



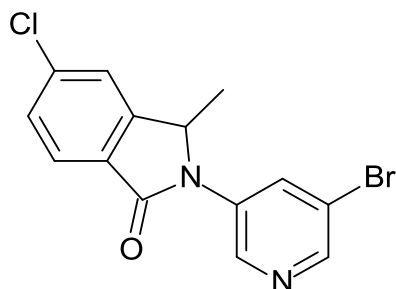
Трет-бутил 6-[5-(6-хлор-1-оксо-3,4-дигідроізохінолін-2-іл)-3-піридил]-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат (454 мг, 1.0 ммоль) обробили за допомогою ТФО (5 мл) в ДХМ (5 мл) при 0 °С. Реакційній суміші дали нагрітися до кімнатної температури і перемішували при кімнатній температурі протягом 1.5 годин перед тим, як її сконцентрували при зниженому тиску з одержанням необхідної сполуки, зазначеної в заголовку (350 мг, 98 %) у вигляді масла. MS: 355.1 (M+H<sup>+</sup>). Її використовували відразу на наступній стадії без додаткового очищення.

Проміжна сполука В-2

5-хлор-2-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-3-метил-ізоіндолін-1-он



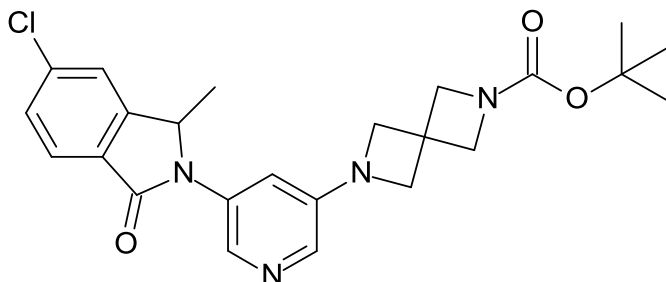
[A] 2-(5-бромо-3-піридил)-5-хлор-3-метил-ізоіндолін-1-он



В 75-мл закритій колбі, 3-бромо-5-йод-піридин (4.3 г, 15 ммоль), 2-(5-бромо-3-піридил)-5-хлор-3-метил-ізоіндолін-1-он (проміжна сполука А-2, 1.81 г, 10 ммоль), CuI (1.4 г, 6 ммоль),

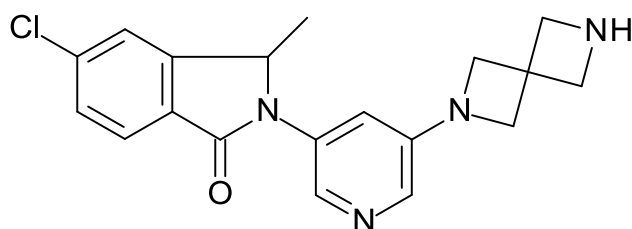
К<sub>3</sub>РO<sub>4</sub> (4.24 г, 20 ммоль) і (+)-(S, S)-1,2-діаміноциклогексан (0.7 мл, 6 ммоль) розчинили в діоксані (20 мл). Одержану реакційну суміш нагрівали при 120 °С протягом 3 годин перед тим, як її влили в воду (50 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (2 × 125 мл). Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували і сконцентрували під вакуумом з одержанням неочищеного продукту, який очистили шляхом флеш хроматографії на силікагелі (0-60 % EtOAc-гексан градієнт) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (2.8 г, 83.1 %) у вигляді світло-жовтого осаду. MS: 337.1 & 339.1 (M+H<sup>+</sup>).

[B] трет-бутил 6-[5-(5-хлор-3-метил-1-оксо-ізоіндолін-2-іл)-3-піридил]-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат



Суміш 2-(5-бромо-3-піридил)-5-хлор-3-метил-ізоіндолін-1-ону (674 мг, 2 ммоль), трет-бутил 2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилатоксалату (870 мг, 3 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (137 мг), BINAP (165 мг), t-BuONa (580 мг, 6 ммоль) і TEA (1 мл, 7.2 ммоль) в толуолі (20 мл) перемішували при 110 °С протягом 12 годин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш влили в воду (20 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (2 × 100 мл). Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували і сконцентрували під вакуумом з одержанням неочищеного продукту, який очистили шляхом флеш хроматографії на силікагелі (30-100 % EtOAc-гексан градієнт) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (800 мг, 88.9 %), у вигляді світло-жовтої піни. MS: 455.2 (M+H<sup>+</sup>).

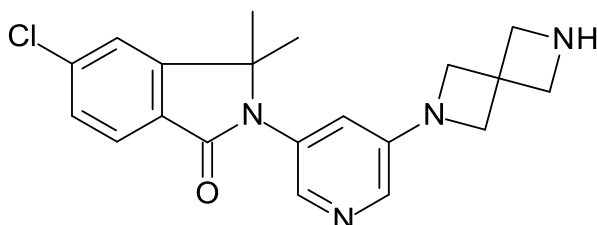
[C] 5-хлор-2-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-3-метил-ізоіндолін-1-он



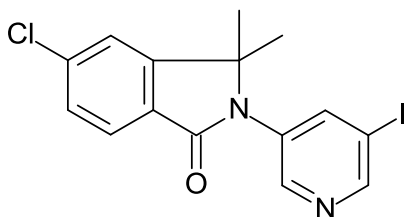
Розчин трет-бутил 6-[5-(5-хлор-3-метил-1-оксо-ізоіндолін-2-іл)-3-піридил]-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилату (800 мг, 0.889 ммоль) і ТФО (2 мл) в ДХМ (5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин перед тим, як його сконцентрували під вакуумом з одержанням неочищеної сполуки, зазначеної в заголовку (900 мг) у вигляді світло-жовтого масла. MS: 355.1 (M+H<sup>+</sup>). Його використовували відразу на наступній стадії без додаткового очищення.

Проміжна сполука В-3

5-хлор-2-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он

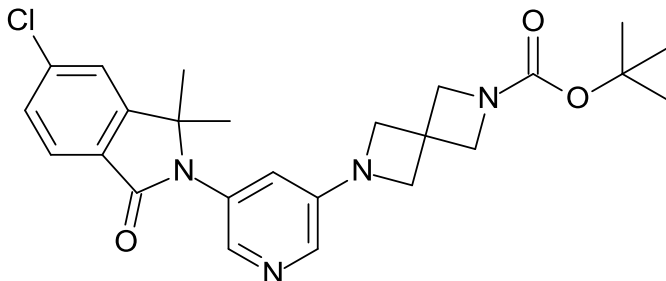


[A] 5-хлор-2-(5-йод-3-піридил)-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он



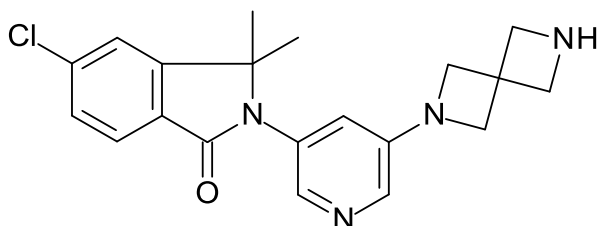
Суміш 5-хлор-3,3-диметил-2,3-дигідро-ізоіндол-1-ону (проміжна сполука А-3, 2.5 г, 12.8 ммоль), 3,5-діідопіридину (8.7 г, 26.8 ммоль), CuI (2.0 г, 10.2 ммоль), (1S, 2S)-циклогексан-1,2-діаміну (2.0 г, 20.9 ммоль) і  $K_3PO_4$  (6.3 г, 28.5 ммоль) в діоксані (40 мл) нагрівали при кипінні із зворотним холодильником протягом 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури, суміш влили в насичений водний розчин  $NaHCO_3$  (20 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 30 мл). Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним  $Na_2SO_4$ , відфільтрували і сконцентрували під вакуумом з одержанням неочищеного продукту, який потім очистили шляхом флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (2.5 г, 49 %), у вигляді білого осаду. MS: 399.0 ( $M+H^+$ ).

[B] трет-бутил 6-[5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-ізоіндолін-2-іл)-3-піридил]-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат



До розчину 5-хлор-2-(5-йод-3-піридил)-3,3-диметил-ізоіндолін-1-ону (300 мг, 1.25 ммоль), трет-бутил 2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат оксалату (500 мг, 1.74 ммоль),  $Pd_2dba_3$  (100 мг, 0.11 ммоль), BINAP (120 мг, 0.19 ммоль) і  $tBuONa$  (400 мг, 4.8 ммоль) в толуолі (10 мл) додали 10 крапель триетиламіну. Реакційну суміш нагрівали до 85 °C протягом 2 годин. Після охолодження до кімнатної температури, суміш влили в сольовий розчин і екстрагували за допомогою ДХМ (3 × 10 мл). Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним  $Na_2SO_4$ , відфільтрували і сконцентрували під вакуумом з одержанням неочищеного продукту, який потім очистили шляхом флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (460 мг, 52 %), у вигляді коричневого осаду. MS: 469.1 ( $M+H^+$ ).

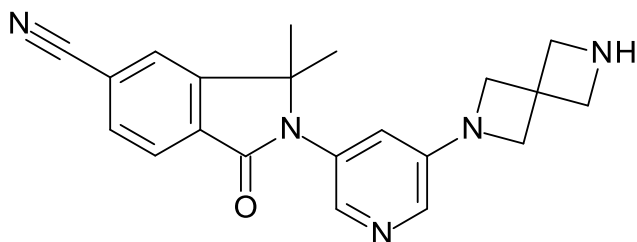
[C] 5-хлор-2-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он



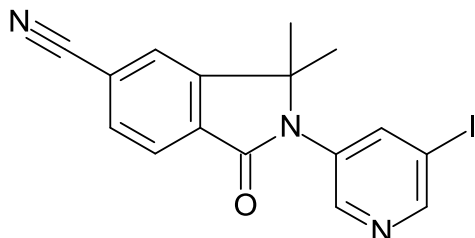
Трет-бутил-6-[5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-ізоіндолін-2-іл)-3-піридил]-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат (920 мг, 1.96 ммоль) обробили ТФО (10 мл) в ДХМ (12 мл) при 0 °C. Реакційній суміші дали нагрітися до кімнатної температури і перемішували при кімнатній температурі протягом 1.5 годин. Реакційну суміш сконцентрували при зниженому тиску з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді масла, яке відразу використовували на наступній стадії без додаткового очищення. MS: 369.1 ( $M+H^+$ ).

Проміжна сполука В-4

2-[5-(2,6-Діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-3,3-диметил-1-оксо-ізоіндолін-5-карбонітрил

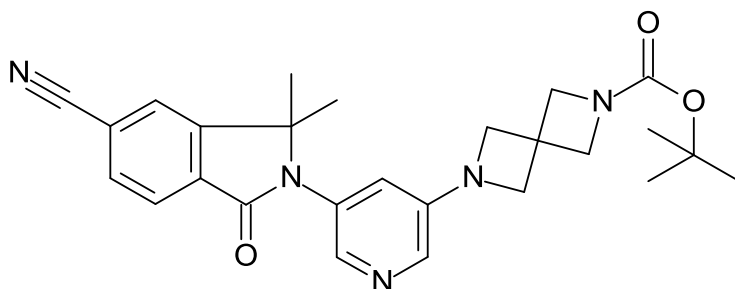


[A] 2-(5-йодо-3-піридил)-3,3-диметил-1-оксо-ізоіндолін-5-карбонітрил



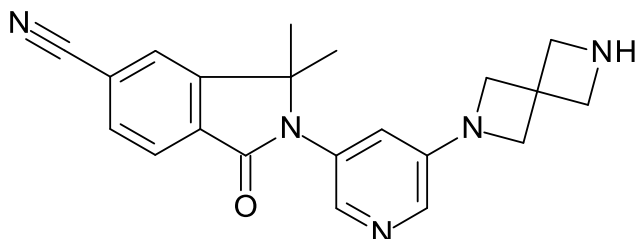
Розчин 3,3-диметил-1-оксо-ізоіндолін-5-карбонітрилу (проміжна сполука А-4, 650 мг, 3.5 ммоль), 3,5-діопіридину (2.0 г, 6.0 ммоль), CuI (200 мг, 1.05 ммоль), (1S, 2S)-циклогексан-1,2-діаміну (240 мг, 2.1 ммоль) і K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.5 г, 7 ммоль) в діоксані (8 мл) нагрівали при кипінні із зворотним холодильником протягом 4 годин. Після охолодження до кімнатної температури, суміш влили в насичений водний розчин NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 30 мл). Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували і сконцентрували під вакуумом з одержанням неочищеного продукту, який потім очистили шляхом флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (350 мг, 26 %), у вигляді білого осаду. MS: 389.6 (M+H<sup>+</sup>).

[B] трет-бутил 6-[5-(6-ціано-1,1-диметил-3-оксо-ізоіндолін-2-іл)-3-піридил]-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат



До розчину 2-(5-йод-3-піридил)-3,3-диметил-1-оксо-ізоіндолін-5-карбонітрилу (561 мг, 1.44 ммоль), трет-бутил 2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат оксалату (500 мг, 1.74 ммоль), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (100 мг, 0.11 ммоль), BINAP (120 мг, 0.19 ммоль) і tBuONa (400 мг, 4.8 ммоль) в толуолі (10 мл) додали 10 крапель триетиламіну. Реакційну суміш нагрівали до 100 °C протягом 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури, суміш влили в сольовий розчин і екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 10 мл). Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували і сконцентрували під вакуумом з одержанням неочищеного продукту, який потім очистили шляхом флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (300 мг, 45 %), у вигляді коричневого осаду. MS: 460.1 (M+H<sup>+</sup>).

[C] 2-[5-(2,6-Діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-3,3-диметил-1-оксо-ізоіндолін-5-карбонітрил



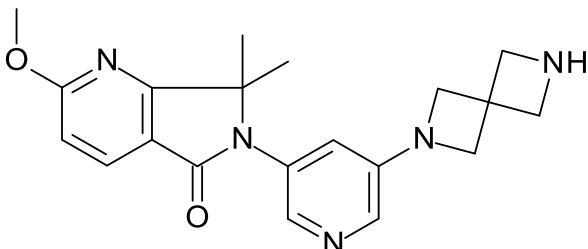


Трет-бутил-6-[5-(6-ціано-1,1-диметил-3-оксо-ізоіндолін-2-іл)-3-піридил]-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат (300 мг, 0.65 ммоль) обробили за допомогою 30 % ТФО в ДХМ (12 мл) при кімнатній температурі протягом 15 хв. Реакційний розчин сконцентрували при зниженому тиску з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку у вигляді масла, яке відразу

5

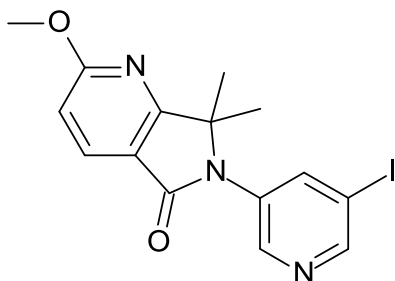
використовували на наступній стадії без додаткового очищення. MS: 360.1 (M+H<sup>+</sup>)

Проміжна сполука В-5  
6-[5-(2,6-Діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-2-метокси-7,7-диметил-піроло[3,4-b]піридин-5-он



10

[A] 6-(5-йодо-3-піридил)-2-метокси-7,7-диметил-піроло[3,4-b]піридин-5-он

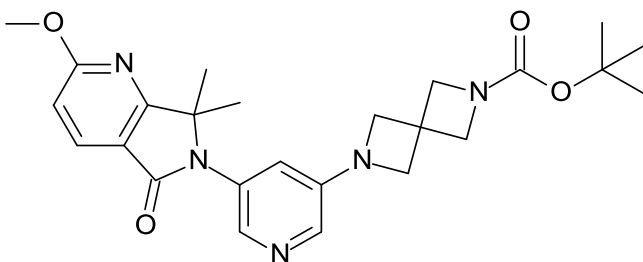


15

В 75-мл закритій колбі, 3,5-діідопіридин (2.5 г, 7.5 ммоль), 2-метокси-7,7-диметил-6Н-піроло[3,4-b]піридин-5-он (проміжна сполука А-5, 576 мг, 3 ммоль), CuI (345 мг, 1.8 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.28 г, 6 ммоль) і (+)-(S, S)-1,2-діаміноциклогексан (0.12 мл, 1 ммоль) розчинили в діоксані (20 мл). Одержану реакційну суміш нагрівали при 120 °С протягом 3 годин перед тим, як її влили в воду (50 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (2 × 125 мл). Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували і сконцентрували під вакуумом з одержанням неочищеного продукту, який очистили шляхом флеш хроматографії на силікагелі (0-60 % EtOAc-гексан градієнт) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (474 мг, 40.1 %), у вигляді світло-жовтого осаду. MS: 396.1 (M+H<sup>+</sup>).

20

[B] трет-бутил 6-[5-(2-метокси-7,7-диметил-5-оксо-піроло[3,4-b]піридин-6-іл)-3-піридил]-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат



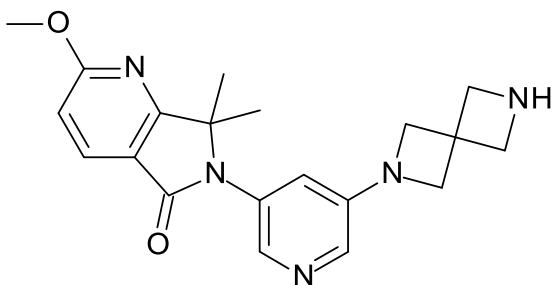
25

Суміш 6-(5-йод-3-піридил)-2-метокси-7,7-диметил-піроло[3,4-b]піридин-5-ону (395 мг, 1 ммоль), трет-бутил 2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат оксалату (435 мг, 1.5 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (70 мг), BINAP (85 мг), t-BuONa (290 мг, 3 ммоль) і TEA (1 мл, 7.2 ммоль) в толуолі (20 мл) перемішували при 110 °С протягом 12 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш влили в воду (20 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (2 × 100 мл). Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували і сконцентрували під вакуумом з одержанням неочищеного продукту, який очистили шляхом флеш хроматографії на силікагелі (30-100 % EtOAc-гексан градієнт) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (350 мг, 75.2 %) у вигляді світло-жовтої піни. MS: 466.1 (M+H<sup>+</sup>).

30

[C] 6-[5-(2,6-Діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-2-метокси-7,7-диметил-піроло[3,4-b]піридин-5-он

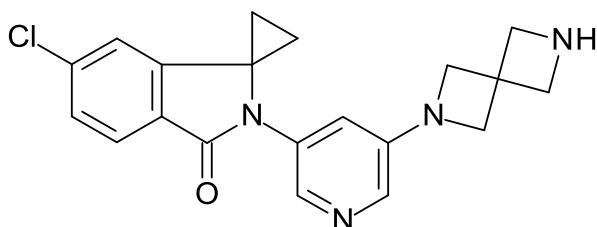
35



Розчин трет-бутил 6-[5-(2-метокси-7,7-диметил-5-оксо-піроло[3,4-*b*]піридин-6-іл)-3-піридил]-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилату (350 мг, 0.75 ммоль) і ТФО (2 мл) в ДХМ (5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Одержану суміш сконцентрували під вакуумом з одержанням неочищеної сполуки, зазначеної в заголовку (450 мг), у вигляді світло-жовтого масла, яке відразу використовували на наступній стадії без додаткового очищення. MS: 366.1 (M+H<sup>+</sup>).

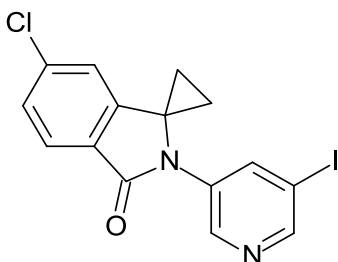
Проміжна сполука В-6

5'-хлор-2'-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]спіро[циклопропан-1,3'-ізоіндолін]-1'-он



10

[A] 5'-хлор-2'-(5-йод-3-піридил)спіро[циклопропан-1,3'-ізоіндолін]-1'-он

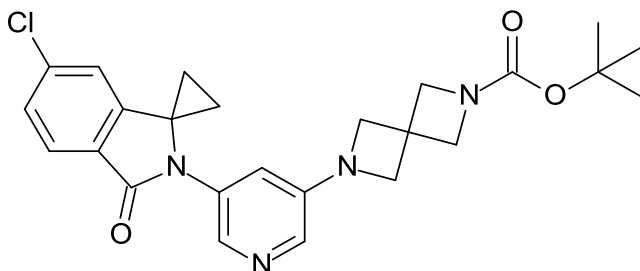


15

В 75-мл закритій колбі, 3,5-дідопіридин (2.5 г, 7.5 ммоль), 5'-хлороспіро[циклопропан-1,3'-ізоіндолін]-1'-он (проміжна сполука А-6, 579 мг, 3 ммоль), CuI (345 мг, 1.8 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.28 г, 6 ммоль) і (+)-(S, S)-1,2-діаміноциклогексан (0.12 мл, 1 ммоль) розчинили в діоксані (20 мл). Одержану реакційну суміш нагрівали при 120 °С протягом 3 годин перед тим, як її влили в воду (50 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (2 × 125 мл). Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували і сконцентрували під вакуумом з одержанням неочищеного продукту, який очистили шляхом флеш хроматографії на силікагелі (0-60 % EtOAc-гексан градієнт) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (436 мг, 36.7 %), у вигляді світло-жовтого осаду. MS: 397.1 (M+H<sup>+</sup>).

20

[B] трет-бутил 6-[5-(6'-хлор-3'-оксо-спіро[циклопропан-1,1'-ізоіндолін]-2'-іл)-3-піридил]-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат



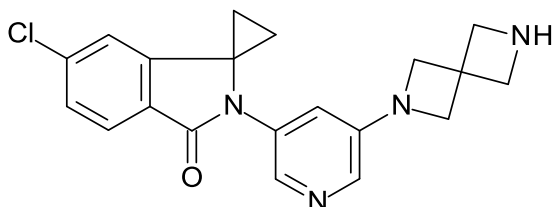
25

Розчин 5'-хлор-2'-(5-йод-3-піридил)спіро[циклопропан-1,3'-ізоіндолін]-1'-ону (396 мг, 1 ммоль), трет-бутил 2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат оксалату (435 мг, 1.5 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (70 мг), BINAP (85 мг), t-BuONa (290 мг, 3 ммоль) і TEA (1 мл, 7.2 ммоль) в толуолі (20

мл) перемішували при 110 °С протягом 12 годин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш влили в воду (20 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (2 × 100 мл). Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували і сконцентрували під вакуумом з одержанням неочищеного продукту, який

5 очистили шляхом флеш хроматографії на силікагелі (30-100 % EtOAc-гексан градієнт) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (414 мг, 88.9 %), у вигляді світло-жовтої піни. MS: 467.1 (M+H<sup>+</sup>).

[C] 5'-хлор-2'-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]спіро[циклопропан-1,3'-ізоіндолін]-1'-он

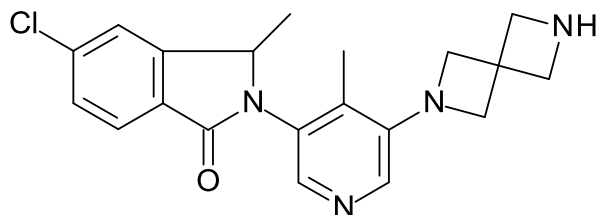


10 Розчин трет-бутил 6-[5-(6'-хлор-3'-оксо-спіро[циклопропан-1,1'-ізоіндолін]-2'-іл)-3-піридил]-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилату (414 мг, 0.889 ммоль) і ТФО (2 мл) в ДХМ (5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Одержану суміш сконцентрували під вакуумом з одержанням неочищеної сполуки, зазначеної в заголовку (550 м) у вигляді світло-

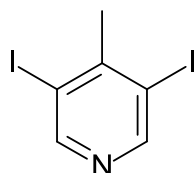
15 жовтого масла, яке відразу використовували на наступній стадії без додаткового очищення. MS: 367.1 (M+H<sup>+</sup>).

Проміжна сполука В-7

5-хлор-2-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-4-метил-3-піридил]-3-метил-ізоіндолін-1-он



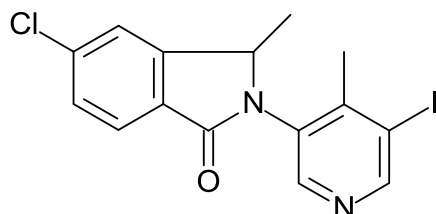
20 [A] 3,5-Діідо-4-метил-піридин



Розчин 3,5-дібром-4-метил-піридину (10.0 г, 39.8 ммоль), KI (70.0 г, 422 ммоль), N, N'-диметилетан-1,2-діаміну (4.0 г, 45.4 ммоль), CuI (4.0 г, 21.0 ммоль) в діоксані (150 мл) нагрівали при 130 °С протягом 16 годин. Після охолодження до кімнатної температури, суміш

25 відфільтрували і фільтрат сконцентрували під вакуумом з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (8.9 г, 65 %), у вигляді жовтого осаду. MS: 346.1 (M+H<sup>+</sup>).

[B] 5-хлор-2-(5-йод-4-метил-3-піридил)-3-метил-ізоіндолін-1-он

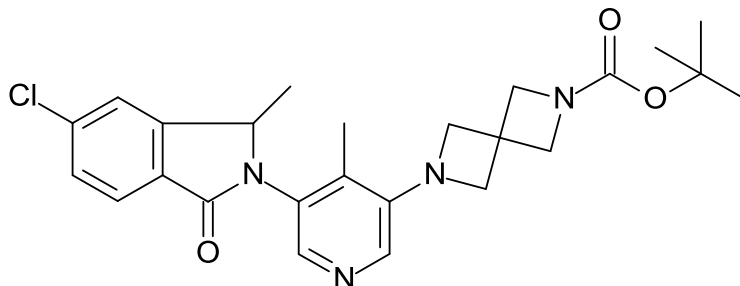


Суміш 3,5-діідо-4-метил-піридину (3.45 г, 10.0 ммоль), 5-хлор-3-метил-ізоіндолін-1-ону (проміжна сполука А-2, 1.0 г, 5.5 ммоль), транс-циклогексан-1,2-діаміну (500мг, 4.3 ммоль) і K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2.7 г, 12.2 ммоль) в діоксані (30 мл) нагрівали при 120 °С протягом 6 годин. Після охолодження до кімнатної температури, розчинник евапорували. Залишок очистили шляхом

30

флеш-хроматографії на силікагелі (PE:EtOAc=3:1) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (600 мг, 15 %), у вигляді жовтого осаду. MS: 399.3 (M+H<sup>+</sup>).

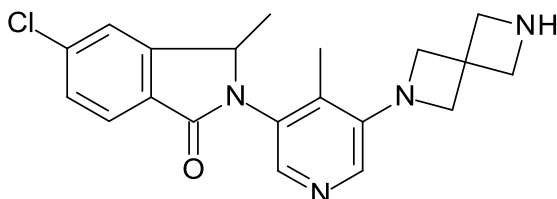
[C] трет-бутил 6-[5-(5-хлор-3-метил-1-оксо-ізоіндолін-2-іл)-4-метил-3-піридил]-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат



5

Суміш 5-хлор-2-(5-йод-4-метил-3-піридил)-3-метил-ізоіндолін-1-ону (300 мг, 0.75 ммоль), трет-бутил 2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат оксалату (300 мг, 1.04 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (80 мг), BINAP (80 мг), tBuONa (240 мг, 2.5 ммоль) і триетиламіну (0.5 мл) в толуолі (5 мл) нагрівали при 100 °C протягом 10 годин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш розбавили насиченим водним розчином NaCl (5 мл), екстрагували за допомогою EtOAc (4 × 10 мл), висушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, і сконцентрували під вакуумом з одержанням неочищеного продукту, який очистили шляхом флеш хроматографії на силікагелі (PE:EtOAc=2:1) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (160 мг, 45 %), у вигляді жовтого осаду. MS: 369.1 (M+H<sup>+</sup>).

10



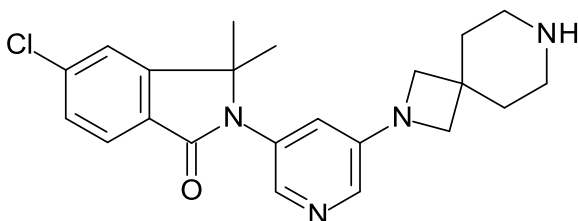
15

[D] 5-хлор-2-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-4-метил-3-піридил]-3-метил-ізоіндолін-1-он  
Розчин трет-бутил 6-[5-(5-хлор-3-метил-1-оксо-ізоіндолін-2-іл)-4-метил-3-піридил]-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилату (160 мг, 0.34 ммоль) в ДХМ/ТФО (4 мл/4 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник потім евапорували насухо і одержали сполуку, зазначену в заголовку (300 мг, 100 %), у вигляді коричневатого масла. MS: 469.1 (M+H<sup>+</sup>).

20

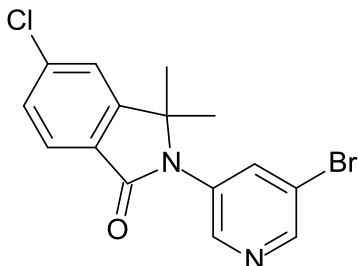
Проміжна сполука В-8

5-хлор-2-[5-(2,7-діазаспіро[3.5]нонан-2-іл)-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он



25

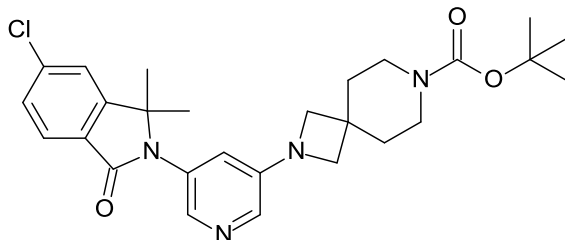
[A] 2-(5-бромо-3-піридил)-5-хлор-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он



В 75-мл закритій колбі, 3-бромо-5-йод-піридин (4.3 г, 15 ммоль), 5-хлор-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он (проміжна сполука А-3, 1.95 г, 10 ммоль), CuI (1.4 г, 6 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (4.24 г, 20 ммоль) і (+)-(S, S)-1,2-діаміноциклогексан (0.7 мл, 6 ммоль) розчинили в діоксані (20 мл).

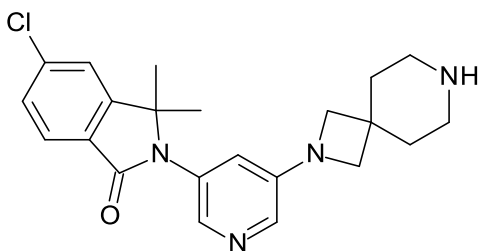
Одержану реакційну суміш нагрівали при 120 °С протягом 3 годин перед тим, як її влили в воду (50 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (2 × 125 мл). Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували і сконцентрували під вакуумом з одержанням неочищеного продукту, який очистили шляхом флеш хроматографії на силікагелі (0-60 % EtOAc-гексан градієнт), з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (2.5 г, 71.2 %), у вигляді світло-жовтого осаду. MS: 351.1 & 353.1 (M+H<sup>+</sup>).

[B] трет-бутил 2-[5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-ізоіндолін-2-іл)-3-піридил]-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-карбоксилат



Розчин 2-(5-бромо-3-піридил)-5-хлор-3,3-диметил-ізоіндолін-1-ону (351 мг, 1 ммоль), трет-бутил 2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-карбоксилату (400 мг, 1.7 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (70 мг), BINAP (85 мг), t-BuONa (400 мг, 4 ммоль) і TEA (0.5 мл, 4 ммоль) в толуолі (10 мл) перемішували при 110 °С протягом 12 годин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш влили в воду (20 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (2 × 100 мл). Об'єднані органічні фази промили сольовим розчином, висушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували і сконцентрували під вакуумом з одержанням неочищеного продукту, який очистили шляхом флеш хроматографії на силікагелі (30-100 % EtOAc-гексан градієнт) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (370 мг, 74.6 %), у вигляді світло-жовтого масла. MS: 497.1 (M+H<sup>+</sup>).

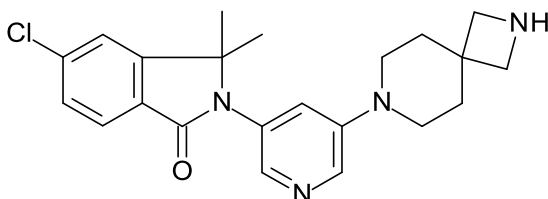
[C] 5-хлор-2-[5-(2,7-діазаспіро[3.5]нонан-2-іл)-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он



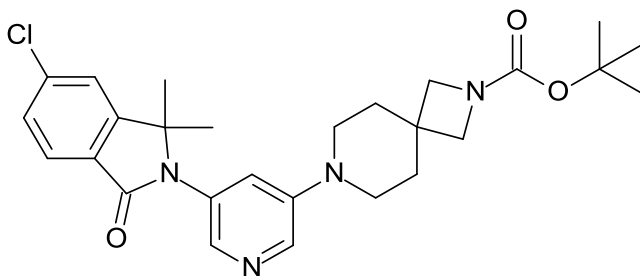
Розчин трет-бутил 2-[5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-ізоіндолін-2-іл)-3-піридил]-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-карбоксилату (370 мг, 0.746 ммоль) і ТФО (1 мл) в ДХМ (3 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Одержаний змішаний розчин сконцентрували під вакуумом з одержанням неочищеного продукту (400 мг) у вигляді світло-жовтого масла, яке відразу використовували на наступній стадії без додаткового очищення. MS: 397.1 (M+H<sup>+</sup>).

Проміжна сполука В-9

5-хлор-2-[5-(2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-іл)-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он

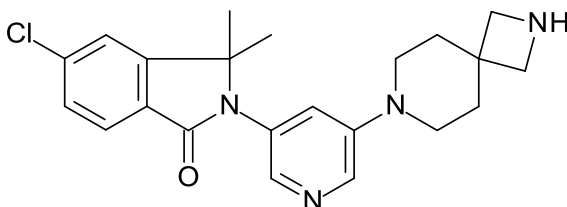


[A] трет-бутил 7-[5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-ізоіндолін-2-іл)-3-піридил]-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-2-карбоксилат



Розчин 2-(5-бромо-3-піридил)-5-хлор-3,3-диметил-ізоіндолін-1-ону (351 мг, 1 ммоль, Проміжна сполука В-8[A]), трет-бутил 2,7-діазаспіро[3.5]нонан-2-карбоксилату (400 мг, 1.7 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (70 мг), BINAP (85 мг), t-BuONa (400 мг, 4 ммоль) і TEA (0.5 мл, 4 ммоль) в толуолі (10 мл) перемішували при 11 °С протягом 12 годин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш влили в воду (20 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (2 × 100 мл). Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували і сконцентрували під вакуумом з одержанням неочищеного продукту, який очистили шляхом флеш хроматографії на силікагелі (30-100 % EtOAc-гексан градієнт) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (330 мг, 66.6 %), у вигляді світло-жовтого масла. MS: 497.1 (M+H<sup>+</sup>).

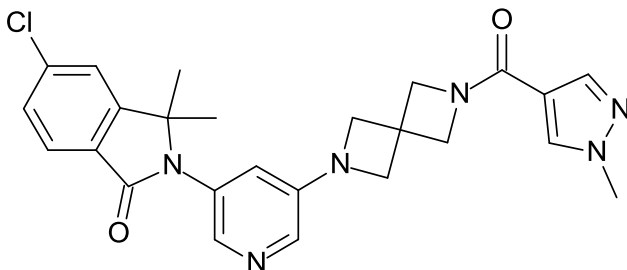
[B] 5-хлор-2-[5-(2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-іл)-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он



Розчин трет-бутил 7-[5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-ізоіндолін-2-іл)-3-піридил]-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-2-карбоксилату (330 мг, 0.666 ммоль) і ТФО (1 мл) в ДХМ (3 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Одержану суміш сконцентрували під вакуумом з одержанням неочищеного продукту (400 мг) у вигляді світло-жовтого масла, яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення. MS: 397.1 (M+H<sup>+</sup>).

Приклад 1

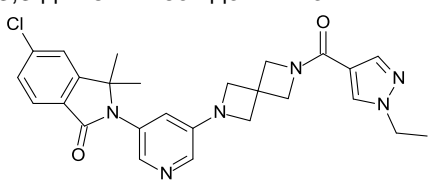
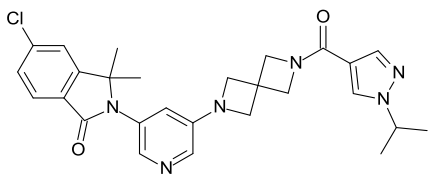
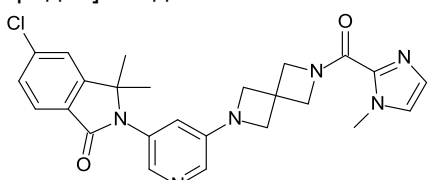
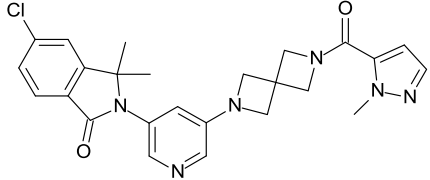
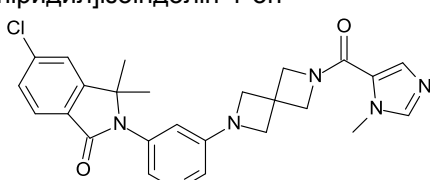
5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(1-метилпіразол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он



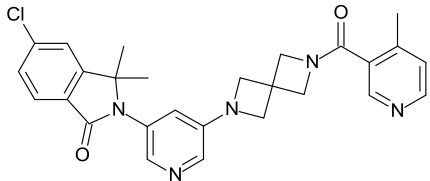
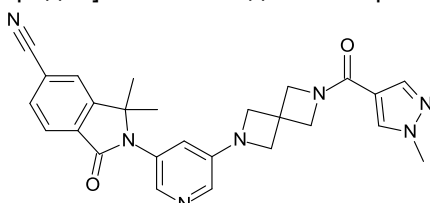
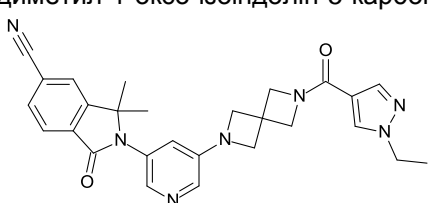
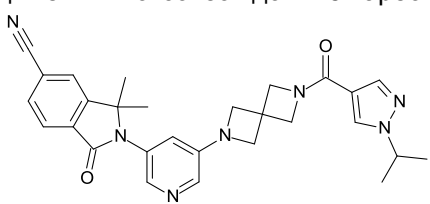
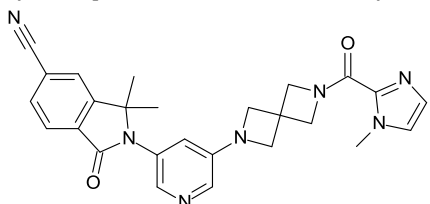
До розчину 5-хлор-2-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-ону (проміжна сполука В-3, 1.6 г, 3.2 ммоль) і 1-метилпіразол-4-карбонової кислоти (1.1 г, 8.7 ммоль) в ДХМ додали BOP-Cl (3.7 г, 8.4 ммоль) і DIEPA (2.0 г, 15.5 ммоль) при 0 °С. Реакційній суміші дали нагрітись до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Сольовий розчин додали для гасіння реакції і суміш екстрагували за допомогою ДХМ двічі. Органічні шари об'єднали, промили сольовим розчином, висушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували і сконцентрували під вакуумом з одержанням жовтого маслянистого залишку, який очистили шляхом флеш хроматографії на силікагелі з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (680 мг, 45 %), у вигляді білої піни. MS: 477.3 (M+H<sup>+</sup>).

Наступні приклади, перелічені в Таблиці 1 одержали за аналогією зі способом, описаним для одержання прикладу 1. І в разі потреби використовували хіральне розділення з одержанням відповідних хіральных сполук.

Таблиця 1

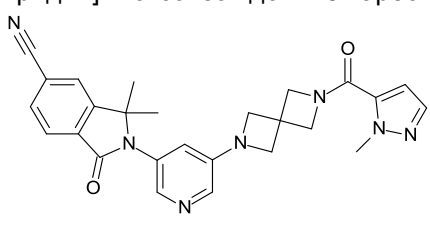
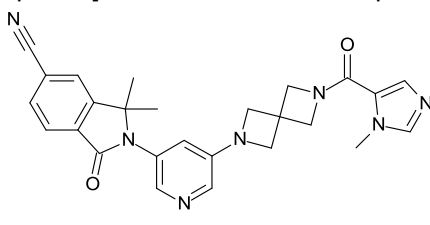
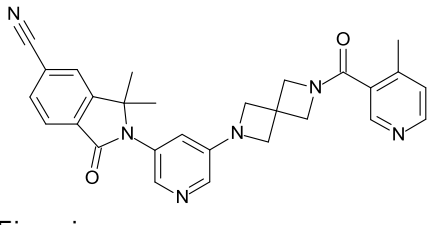
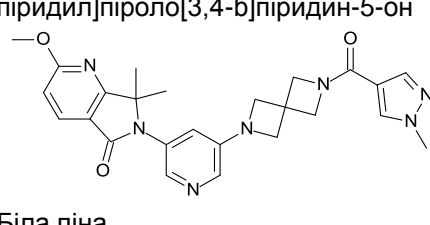
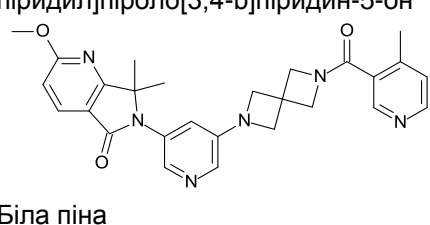
Приклад	Назва Структура Вигляд	Реагенти	MS (M+H <sup>+</sup> )
2	<p>5-хлор-2-[5-[2-(1-етилпіразол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он</p>  <p>Біла піна</p>	5-хлор-2-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он (проміжна сполука В-3) і 1-етилпіразол-4-карбонова кислота	491.1
3	<p>5-хлор-2-[5-[2-(1-ізопропілпіразол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он</p>  <p>Біла піна</p>	5-хлор-2-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он (проміжна сполука В-3) і 1-ізопропілпіразол-4-карбонова кислота	505.1
4	<p>5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(1-метилімідазол-2-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он</p>  <p>Біла піна</p>	5-хлор-2-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он (проміжна сполука В-3) і 1-метилімідазол-2-карбонова кислота	477.1
5	<p>5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(2-метилпіразол-3-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он</p>  <p>Біла піна</p>	5-хлор-2-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он (проміжна сполука В-3) і 2-метилпіразол-3-карбонова кислота	477.1
6	<p>5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(3-метилімідазол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он</p>  <p>Біла піна</p>	5-хлор-2-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он (проміжна сполука В-3) і 3-метилімідазол-4-карбонова кислота	477.1

Таблиця 1

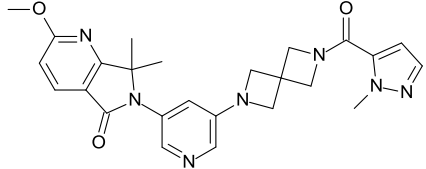
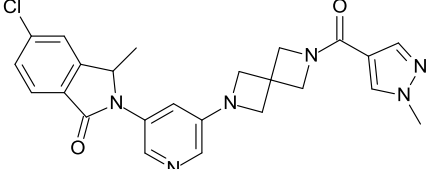
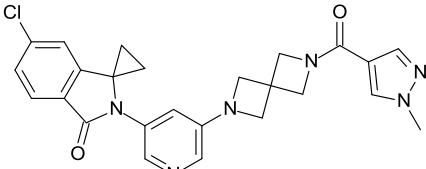
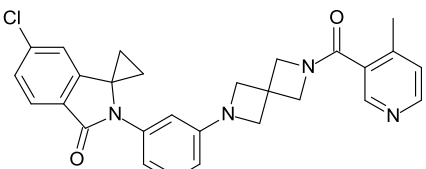
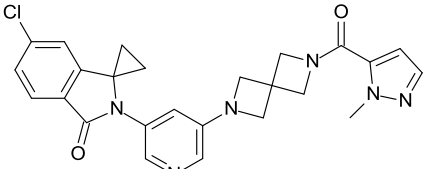
Приклад	Назва Структура Вигляд	Реагенти	MS (M+H <sup>+</sup> )
7	<p>5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(4-метилпіридин-3-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он</p>  <p>Біла піна</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он (проміжна сполука В-3) і 4-метилпіридин-3-карбонова кислота</p>	488.2
8	<p>3,3-диметил-2-[5-[2-(1-метилпіразол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-1-оксо-ізоіндолін-5-карбонітрил</p>  <p>Біла піна</p>	<p>2-[5-(2,6-Діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-3,3-диметил-1-оксо-ізоіндолін-5-карбонітрил (проміжна сполука В-4) і 1-метилпіразол-4-карбонова кислота</p>	468.2
9	<p>2-[5-[2-(1-етилпіразол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-3,3-диметил-1-оксо-ізоіндолін-5-карбонітрил</p>  <p>Біла піна</p>	<p>2-[5-(2,6-Діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-3,3-диметил-1-оксо-ізоіндолін-5-карбонітрил (проміжна сполука В-4) і 1-етилпіразол-4-карбонова кислота</p>	482.1
10	<p>2-[5-[2-(1-ізопропілпіразол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-3,3-диметил-1-оксо-ізоіндолін-5-карбонітрил</p>  <p>Біла піна</p>	<p>2-[5-(2,6-Діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-3,3-диметил-1-оксо-ізоіндолін-5-карбонітрил (проміжна сполука В-4) і 1-ізопропілпіразол-4-карбонова кислота</p>	496.2
11	<p>3,3-диметил-2-[5-[2-(1-метилімідазол-2-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-1-оксо-ізоіндолін-5-карбонітрил</p>  <p>Біла піна</p>	<p>2-[5-(2,6-Діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-3,3-диметил-1-оксо-ізоіндолін-5-карбонітрил (проміжна сполука В-4) і 1-метилімідазол-2-карбонова кислота</p>	468.2



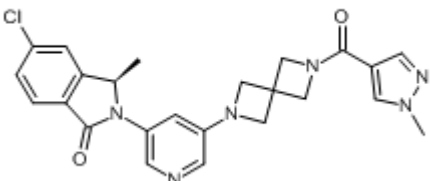
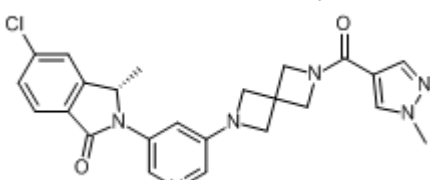
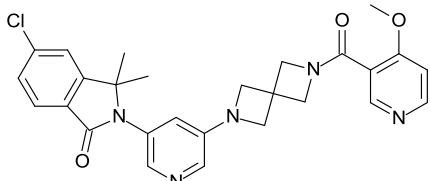
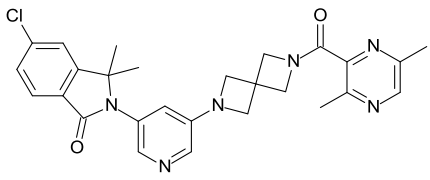
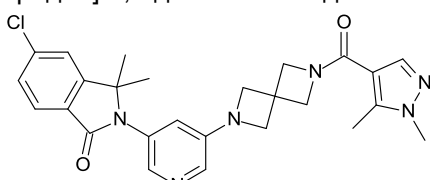
Таблиця 1

Приклад	Назва Структура Вигляд	Реагенти	MS (M+H <sup>+</sup> )
12	<p>3,3-диметил-2-[5-[2-(2-метилпіразол-3-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-1-оксо-ізоіндолін-5-карбонітрил</p>  <p>Біла піна</p>	<p>2-[5-(2,6-Діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-3,3-диметил-1-оксо-ізоіндолін-5-карбонітрил (проміжна сполука В-4) і 2-метилпіразол-3-карбонова кислота</p>	468.2
13	<p>3,3-диметил-2-[5-[2-(3-метилімідазол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-1-оксо-ізоіндолін-5-карбонітрил</p>  <p>Біла піна</p>	<p>2-[5-(2,6-Діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-3,3-диметил-1-оксо-ізоіндолін-5-карбонітрил (проміжна сполука В-4) і 3-метилімідазол-4-карбонова кислота</p>	468.2
14	<p>3,3-диметил-2-[5-[2-(4-метилпіридин-3-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-1-оксо-ізоіндолін-5-карбонітрил</p>  <p>Біла піна</p>	<p>2-[5-(2,6-Діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-3,3-диметил-1-оксо-ізоіндолін-5-карбонітрил (проміжна сполука В-4) і 4-метилпіридин-3-карбонова кислота</p>	479.1
15	<p>2-метокси-7,7-диметил-6-[5-[2-(1-метилпіразол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]піроло[3,4-b]піридин-5-он</p>  <p>Біла піна</p>	<p>6-[5-(2,6-Діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-2-метокси-7,7-диметил-піроло[3,4-b]піридин-5-он (проміжна сполука В-5) і 1-метилпіразол-4-карбонова кислота</p>	474.1
16	<p>2-метокси-7,7-диметил-6-[5-[2-(4-метилпіридин-3-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]піроло[3,4-b]піридин-5-он</p>  <p>Біла піна</p>	<p>6-[5-(2,6-Діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-2-метокси-7,7-диметил-піроло[3,4-b]піридин-5-он (проміжна сполука В-5) і 4-метилпіридин-3-карбонова кислота</p>	485.1

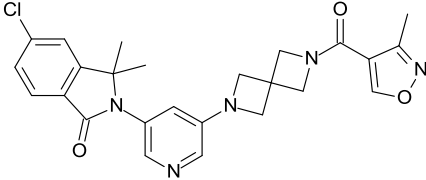
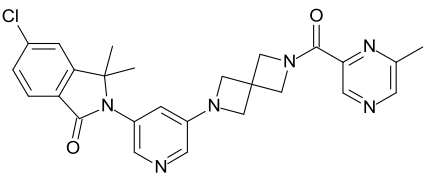
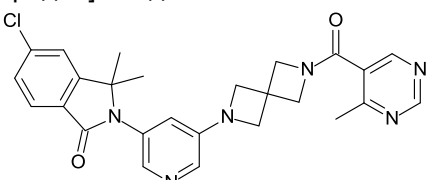
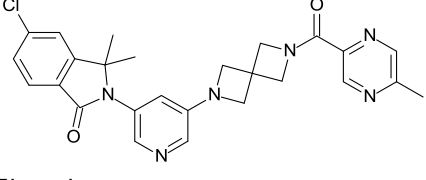
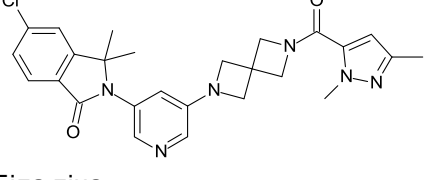
Таблиця 1

Приклад	Назва Структура Вигляд	Реагенти	MS (M+H <sup>+</sup> )
17	<p>2-метокси-7,7-диметил-6-[5-[2-(2-метилпіразол-3-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]піроло[3,4-b]піридин-5-он</p>  <p>Біла піна</p>	6-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-2-метокси-7,7-диметил-піроло[3,4-b]піридин-5-он (проміжна сполука В-5) і 2-метилпіразол-3-карбонова кислота	474.1
18	<p>5-хлор-3-метил-2-[5-[2-(1-метилпіразол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он</p>  <p>Біла піна</p>	5-хлор-2-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-3-метил-ізоіндолін-1-он (проміжна сполука В-2) і 1-метилпіразол-4-карбонова кислота	463.1
19	<p>5'-хлор-2'-[5-[2-(1-метилпіразол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]спіро[циклопропан-1,3'-ізоіндолін]-1'-он</p>  <p>Біла піна</p>	5'-хлор-2'-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]спіро[циклопропан-1,3'-ізоіндолін]-1'-он (проміжна сполука В-6) і 1-метилпіразол-4-карбонова кислота	475.1
20	<p>5'-хлор-2'-[5-[2-(4-метилпіридин-3-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]спіро[циклопропан-1,3'-ізоіндолін]-1'-он</p>  <p>Біла піна</p>	5'-хлор-2'-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]спіро[циклопропан-1,3'-ізоіндолін]-1'-он (проміжна сполука В-6) і 4-метилпіридин-3-карбонова кислота	486.1
21	<p>5'-хлор-2'-[5-[2-(2-метилпіразол-3-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]спіро[циклопропан-1,3'-ізоіндолін]-1'-он</p>  <p>Біла піна</p>	5'-хлор-2'-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]спіро[циклопропан-1,3'-ізоіндолін]-1'-он (проміжна сполука В-6) і 2-метилпіразол-3-карбонова кислота	475.1

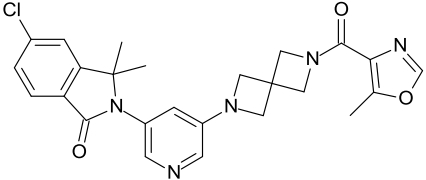
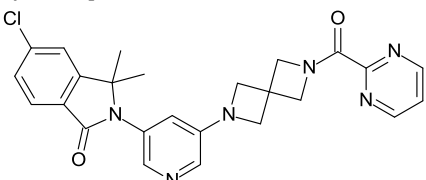
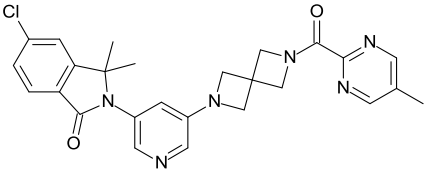
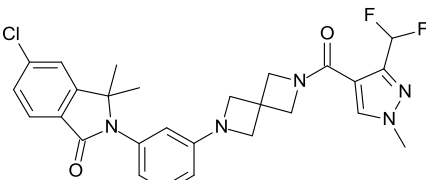
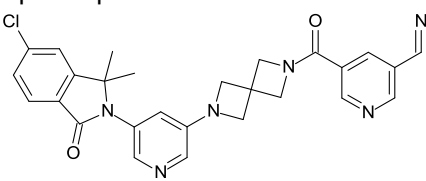
Таблиця 1

Приклад	Назва Структура Вигляд	Реагенти	MS (M+H <sup>+</sup> )
22	<p>(3R або 3S)-5-хлор-3-метил-2-[5-[2-(1-метилпіразол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он</p> <p>Хіральний</p>  <p>Біла піна</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-3-метил-ізоіндолін-1-он (проміжна сполука В-2) і 1-метилпіразол-4-карбонова кислота</p> <p>Хіральне розділення</p>	463.1
23	<p>(3S або 3R)-5-хлор-3-метил-2-[5-[2-(1-метилпіразол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он</p> <p>Хіральний</p>  <p>Біла піна</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-3-метил-ізоіндолін-1-он (проміжна сполука В-2) і 1-метилпіразол-4-карбонова кислота</p> <p>Хіральне розділення</p>	463.1
24	<p>5-хлор-2-[5-[2-(4-метоксипіридин-3-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он</p>  <p>Біла піна</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он (проміжна сполука В-3) і 4-метоксипіридин-3-карбонова кислота</p>	504.1
25	<p>5-хлор-2-[5-[2-(3,6-диметилпіразин-2-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он</p>  <p>Біла піна</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он (проміжна сполука В-3) і 3,6-диметилпіразин-2-карбонова кислота</p>	502.1
26	<p>5-хлор-2-[5-[2-(1,5-диметилпіразол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он</p>  <p>Біла піна</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он (проміжна сполука В-3) і 1,5-диметилпіразол-4-карбонова кислота</p>	491.1

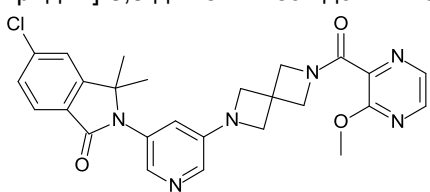
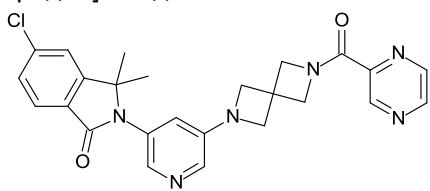
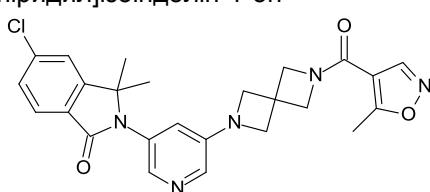
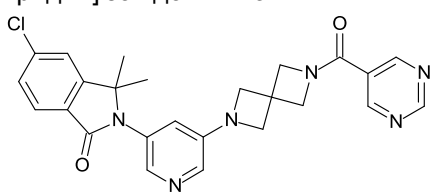
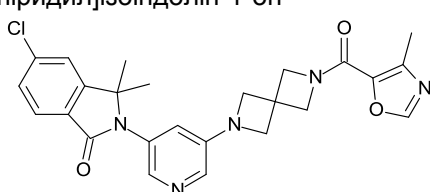
Таблиця 1

Приклад	Назва Структура Вигляд	Реагенти	MS (M+H <sup>+</sup> )
27	<p>5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(3-метилізоксазол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он</p>  <p>Біла піна</p>	5-хлор-2-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он (проміжна сполука В-3) і 3-метилізоксазол-4-карбонова кислота	478.1
28	<p>5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(6-метилпіразин-2-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он</p>  <p>Біла піна</p>	5-хлор-2-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он (проміжна сполука В-3) і 6-метилпіразин-2-карбонова кислота	489.1
29	<p>5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(4-метилпіримідин-5-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он</p>  <p>Біла піна</p>	5-хлор-2-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он (проміжна сполука В-3) і 4-метилпіримідин-5-карбонова кислота	489.1
30	<p>5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(5-метилпіразин-2-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он</p>  <p>Біла піна</p>	5-хлор-2-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он (проміжна сполука В-3) і 5-метилпіразин-2-карбонова кислота	489.1
31	<p>5-хлор-2-[5-[2-(2,5-диметилпіразол-3-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он</p>  <p>Біла піна</p>	5-хлор-2-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он (проміжна сполука В-3) і 2,5-диметилпіразол-3-карбонова кислота	491.1

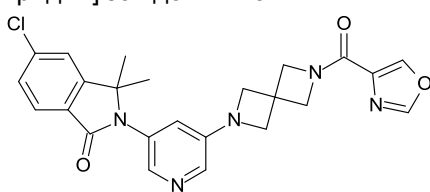
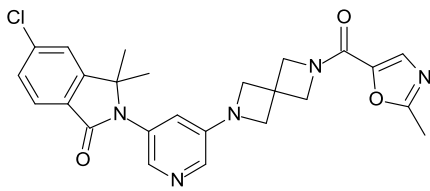
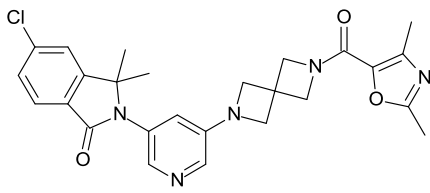
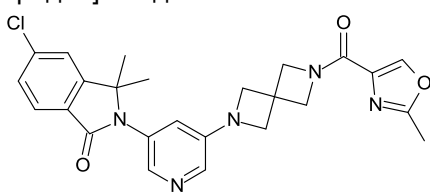
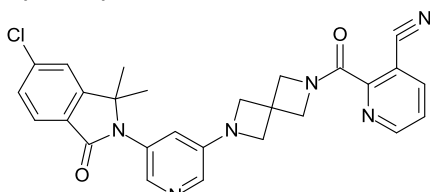
Таблиця 1

Приклад	Назва Структура Вигляд	Реагенти	MS (M+H <sup>+</sup> )
32	<p>5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(5-метилоксазол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он</p>  <p>Біла піна</p>	5-хлор-2-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он (проміжна сполука В-3) і 5-метилоксазол-4-карбонова кислота	478.1
33	<p>5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(піримідин-2-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он</p>  <p>Біла піна</p>	5-хлор-2-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он (проміжна сполука В-3) і піримідин-2-карбонова кислота	475.1
34	<p>5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(5-метилпіримідин-2-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он</p>  <p>Біла піна</p>	5-хлор-2-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он (проміжна сполука В-3) і 5-метилпіримідин-2-карбонова кислота	489.1
35	<p>5-хлор-2-[5-[2-[3-(дифторметил)-1-метилпіразол-4-карбоніл]-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он</p>  <p>Біла піна</p>	5-хлор-2-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он (проміжна сполука В-3) і 3-(дифторметил)-1-метилпіразол-4-карбонова кислота	527.1
36	<p>5-[6-[5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксоізоіндолін-2-іл)-3-піридил]-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл]піридин-3-карбонітрил</p>  <p>Біла піна</p>	5-хлор-2-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он (проміжна сполука В-3) і 5-ціанопіридин-3-карбонова кислота	499.1

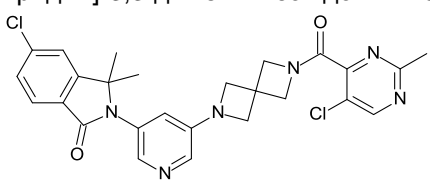
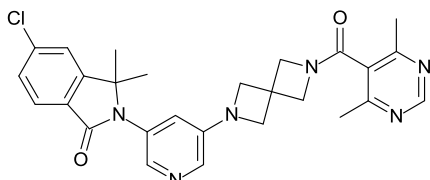
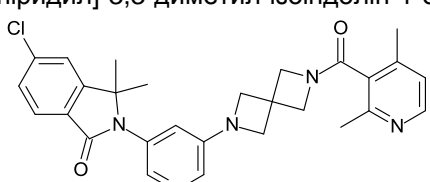
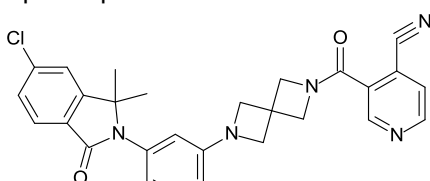
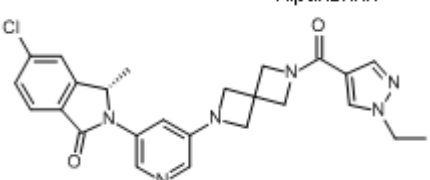
Таблиця 1

Приклад	Назва Структура Вигляд	Реагенти	MS (M+H <sup>+</sup> )
37	<p>5-хлор-2-[5-[2-(3-метоксипіразин-2-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он</p>  <p>Біла піна</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он (проміжна сполука В-3) і 3-метоксипіразин-2-карбонова кислота</p>	505.1
38	<p>5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(піразин-2-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он</p>  <p>Біла піна</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он (проміжна сполука В-3) і піразин-2-карбонова кислота</p>	475.1
39	<p>5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(5-метилізоксазол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он</p>  <p>Біла піна</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он (проміжна сполука В-3) і 5-метилізоксазол-4-карбонова кислота</p>	478.1
40	<p>5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(піримідин-5-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он</p>  <p>Біла піна</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он (проміжна сполука В-3) і піримідин-5-карбонова кислота</p>	475.1
41	<p>5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(4-метилоксазол-5-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он</p>  <p>Біла піна</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он (проміжна сполука В-3) і 4-метилоксазол-5-карбонова кислота</p>	478.1

Таблиця 1

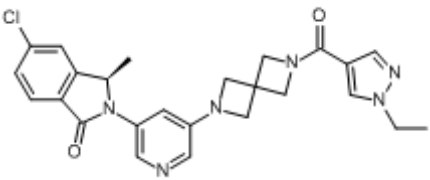
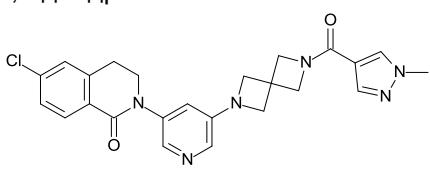
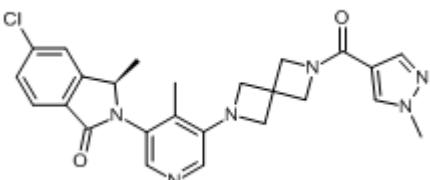
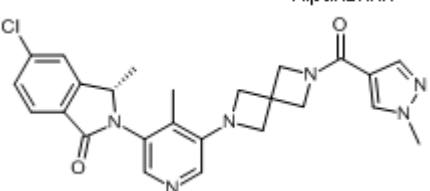
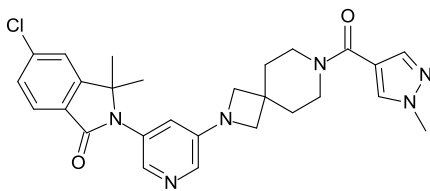
Приклад	Назва Структура Вигляд	Реагенти	MS (M+H <sup>+</sup> )
42	<p>5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(оксазол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он</p>  <p>Біла піна</p>	5-хлор-2-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он (проміжна сполука В-3) і оксазол-4-карбонова кислота	464.1
43	<p>5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(2-метилоксазол-5-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он</p>  <p>Біла піна</p>	5-хлор-2-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он (проміжна сполука В-3) і 2-метилоксазол-5-карбонова кислота	478.1
44	<p>5-хлор-2-[5-[2-(2,4-диметилоксазол-5-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он</p>  <p>Біла піна</p>	5-хлор-2-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он (проміжна сполука В-3) і 2,4-диметилоксазол-5-карбонова кислота	492.1
45	<p>5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(2-метилоксазол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он</p>  <p>Біла піна</p>	5-хлор-2-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он (проміжна сполука В-3) і 2-метилоксазол-4-карбонова кислота	478.1
46	<p>2-[6-[5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-ізоіндолін-2-іл)-3-піридил]-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл]піридин-3-карбонітрил</p>  <p>Біла піна</p>	5-хлор-2-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он (проміжна сполука В-3) і 3-ціанопіридин-2-карбонова кислота	499.1

Таблиця 1

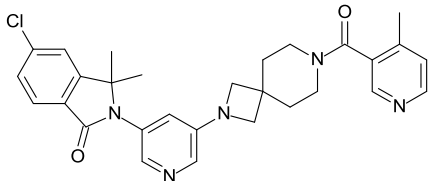
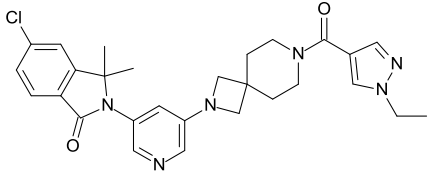
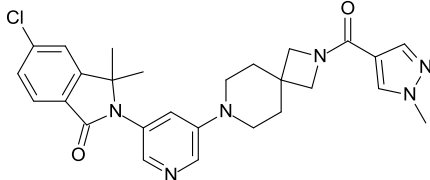
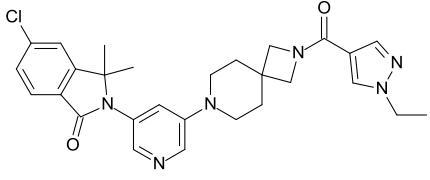
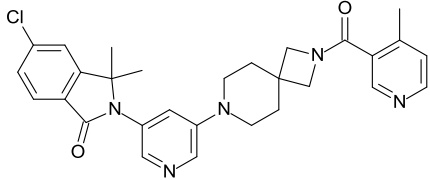
Приклад	Назва Структура Вигляд	Реагенти	MS (M+H <sup>+</sup> )
47	<p>5-хлор-2-[5-[2-(5-хлор-2-метил-піримідин-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он</p>  <p>Біла піна</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он (проміжна сполука В-3) і 5-хлор-2-метил-піримідин-4-карбонова кислота</p>	523.1
48	<p>5-хлор-2-[5-[2-(4,6-диметилпіримідин-5-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он</p>  <p>Біла піна</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он (проміжна сполука В-3) і 4,6-диметилпіримідин-5-карбонова кислота</p>	503.1
49	<p>5-хлор-2-[5-[2-(2,4-диметилпіридин-3-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он</p>  <p>Біла піна</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он (проміжна сполука В-3) і 2,4-диметилпіридин-3-карбонова кислота</p>	502.1
50	<p>3-[6-[5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксо-ізоіндолін-2-іл)-3-піридил]-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл]піридин-4-карбонітрил</p>  <p>Біла піна</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он (проміжна сполука В-3) і 4-ціанопіридин-3-карбонова кислота</p>	499.1
51	<p>(3S або 3R)-5-хлор-2-[5-[2-(1-етилпіразол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-3-метил-ізоіндолін-1-он</p> <p>Хіральний</p>  <p>Біла піна</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-3-метил-ізоіндолін-1-он (проміжна сполука В-2) і 1-етилпіразол-4-карбонова кислота</p> <p>Хіральне розділення</p>	477.2



Таблиця 1

Приклад	Назва Структура Вигляд	Реагенти	MS (M+H <sup>+</sup> )
52	<p>(3R або 3S)-5-хлор-2-[5-[2-(1-етилпіразол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-3-метил-ізоіндолін-1-он</p> <p>Хіральний</p>  <p>Біла піна</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-3-метил-ізоіндолін-1-он (проміжна сполука В-2) і 1-етилпіразол-4-карбонова кислота</p> <p>Хіральне розділення</p>	477.2
53	<p>6-хлор-2-[5-[2-(1-метилпіразол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-3,4-дигідроізохінолін-1-он</p>  <p>Біла піна</p>	<p>6-хлор-2-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-3-піридил]-3,4-дигідроізохінолін-1-он (проміжна сполука В-1) і 1-метилпіразол-4-карбонова кислота</p>	463.1
54	<p>(3R або 3S)-5-хлор-3-метил-2-[4-метил-5-[2-(1-метилпіразол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он</p> <p>Хіральний</p>  <p>Біла піна</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-4-метил-3-піридил]-3-метил-ізоіндолін-1-он (проміжна сполука В-7) і 1-метилпіразол-4-карбонова кислота</p> <p>Хіральне розділення</p>	477.1
55	<p>(3S або 3R)-5-хлор-3-метил-2-[4-метил-5 або 3-[2-(1-метилпіразол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он</p> <p>Хіральний</p>  <p>Біла піна</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-4-метил-3-піридил]-3-метил-ізоіндолін-1-он (проміжна сполука В-7) і 1-метилпіразол-4-карбонова кислота</p> <p>Хіральне розділення</p>	477.3
56	<p>5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[7-(1-метилпіразол-4-карбоніл)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-2-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он</p>  <p>Біла піна</p>	<p>5-хлор-2-[5-(2,7-діазаспіро[3.5]нонан-2-іл)-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он (проміжна сполука В-8) і 1-метилпіразол-4-карбонова кислота</p>	505.1

Таблиця 1

Приклад	Назва Структура Вигляд	Реагенти	MS (M+H <sup>+</sup> )
57	<p>5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[7-(4-метилпіридин-3-карбоніл)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-2-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он</p>  <p>Біла піна</p>	5-хлор-2-[5-(2,7-діазаспіро[3.5]нонан-2-іл)-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он (проміжна сполука В-8) і 4-метилпіридин-3-карбонова кислота	516.1
58	<p>5-хлор-2-[5-[7-(1-етилпіразол-4-карбоніл)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-2-іл]-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он</p>  <p>Біла піна</p>	5-хлор-2-[5-(2,7-діазаспіро[3.5]нонан-2-іл)-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он (проміжна сполука В-8) і 1-етилпіразол-4-карбонова кислота	519.1
59	<p>5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(1-метилпіразол-4-карбоніл)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он</p>  <p>Біла піна</p>	5-хлор-2-[5-(2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-іл)-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он (проміжна сполука В-9) і 1-метилпіразол-4-карбонова кислота	505.1
60	<p>5-хлор-2-[5-[2-(1-етилпіразол-4-карбоніл)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-іл]-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он</p>  <p>Біла піна</p>	5-хлор-2-[5-(2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-іл)-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он (проміжна сполука В-9) і 1-етилпіразол-4-карбонова кислота	519.1
61	<p>5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(4-метилпіридин-3-карбоніл)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он</p>  <p>Біла піна</p>	5-хлор-2-[5-(2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-іл)-3-піридил]-3,3-диметил-ізоіндолін-1-он (проміжна сполука В-9) і 4-метилпіридин-3-карбонова кислота	516.1

## Приклад А

Сполука формули (I) може застосовуватися відомими способами сама по собі в якості активного інгредієнта для одержання таблеток наступного складу:

На таблетку

Активний інгредієнт	200 мг
Мікрокристалічна целюлоза	155 мг
Кукурудзяний крохмаль	25 мг
Тальк	25 мг
Гідроксипропілметилцелюлоза	20 мг
	425 мг

### Приклад В

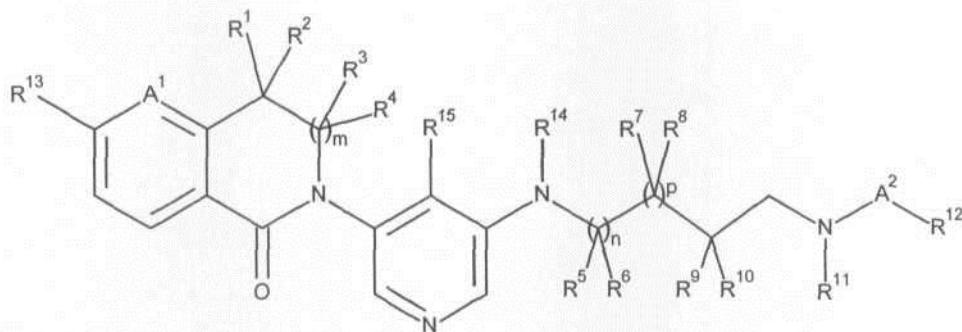
Сполука формули (I) може застосовуватися відомими способами сама по собі в якості активного інгредієнта для одержання капсул наступного складу:

5 На капсулу

Активний інгредієнт	100.0 мг
Кукурудзяний крохмаль	20.0 мг
Лактоза	95.0 мг
Тальк	4.5 мг
Стеарат магнію	0.5 мг
	220.0 мг

### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

### 1. Сполука формули (I)



, (I)

де  $R^1, R^2, R^3$  і  $R^4$  незалежно вибрані з H, алкілу і циклоалкілу;

або  $R^1$  і  $R^2$  разом утворюють  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ;

$R^5$  і  $R^6$  незалежно вибрані з  $H$  або алкілу;

A<sup>1</sup> являє собою -CH- або -N-:

A<sup>2</sup> являє собою -C(O)-;

R<sup>12</sup> являє собою гетероарил або заміщений гетероарил, де заміщений гетероарил заміщений одним-трьома замісниками, незалежно вибраними з алкілу, циклоалкілу, галогеналкілу, гідрокси, алкокси, ціано і галогену;

R<sup>13</sup> являє собою галоген, ціано, алкокси або галоалкокси;

$R^{15}$  являє собою H, алкіл, циклоалкіл або галоген;

$t$  являє собою нуль або 1;  $i$

R<sup>9</sup> і R<sup>14</sup> разом утворюють -CH<sub>2</sub>-, R<sup>10</sup> і R<sup>11</sup> разом утворюють -CH<sub>2</sub>-, n являє собою 1, і р являє собою нуль; або

R<sup>9</sup> і R<sup>14</sup> разом утворюють -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, R<sup>10</sup> і R<sup>11</sup> разом утворюють -CH<sub>2</sub>-, п являє собою 1, а р являє собою 1, і R<sup>7</sup> і R<sup>8</sup> незалежно вибрані з H або алкілу; або

R<sup>7</sup> і R<sup>14</sup> разом утворюють -CH<sub>2</sub>-, R<sup>8</sup> і R<sup>11</sup> разом утворюють -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, п являє собою 1, р являє собою 1, і R<sup>9</sup> і R<sup>10</sup> незалежно вибрані з H або алкілу;

та її фармацевтично прийнятні солі.

2. Сполука за п. 1, де  $R^1$  і  $R^2$  являють собою алкіл або  $R^1$  і  $R^2$  разом утворюють  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ .

3. Сполука за будь-яким з пп. 1 і 2, де  $R^1$  і  $R^2$  являють собою алкіл.

4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де  $R^3$  і  $R^4$  являють собою Н.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, де  $R^{13}$  являє собою галоген.

6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, де  $R^{15}$  являє собою Н.

7. Сполука за будь-яким з пп. 1-6. де  $A^1$  являє собою  $-CH_2-$ .

8. Сполука за будь-яким з пп. 1-7, де  $R^9$  і  $R^{14}$  разом утворюють  $-CH_2-$ ,  $R^{10}$  і  $R^{11}$  разом утворюють  $-CH_2-$ ,  $p$  являє собою 1, і  $r$  являє собою нуль.

9. Сполука за будь-яким з пп. 1-8, де гетероарильна група з R<sup>12</sup> вибрана з імідазолілу, ізоксазолілу, оксазолілу, піразинілу, піразолілу, піридазинілу, піридинілу і піримідинілу.

10. Сполука за будь-яким з пп. 1-9, де  $R^{12}$  являє собою піразоліл, заміщений алкілом, або піридиніл, заміщений алкілом.

11. Сполука за будь-яким з пп. 1-10, де  $R^{12}$  являє собою піразоліл, заміщений алкілом.

12. Сполука за будь-яким з пп. 1-11, вибрана з наступних:

- 5 5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(1-метилпіразол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он;  
5-хлор-2-[5-[2-(1-етилпіразол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-3,3-диметилізоіндолін-1-он;  
5-хлор-2-[5-[2-(1-ізопропілпіразол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-3,3-диметилізоіндолін-1-он;
- 10 5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(1-метилімідазол-2-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он;  
5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(2-метилпіразол-3-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он;
- 15 5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(3-метилімідазол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он;  
5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(4-метилпіридин-3-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он;
- 20 3,3-диметил-2-[5-[2-(1-метилпіразол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-1-оксоізоіндолін-5-карбонітрил;  
2-[5-[2-(1-етилпіразол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-3,3-диметил-1-оксоізоіндолін-5-карбонітрил;  
2-[5-[2-(1-ізопропілпіразол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-3,3-диметил-1-оксоізоіндолін-5-карбонітрил;
- 25 3,3-диметил-2-[5-[2-(1-метилімідазол-2-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-1-оксоізоіндолін-5-карбонітрил;  
3,3-диметил-2-[5-[2-(2-метилпіразол-3-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-1-оксоізоіндолін-5-карбонітрил;  
3,3-диметил-2-[5-[2-(3-метилімідазол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-1-оксоізоіндолін-5-карбонітрил;
- 30 3,3-диметил-2-[5-[2-(4-метилпіридин-3-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-1-оксоізоіндолін-5-карбонітрил;  
2-метокси-7,7-диметил-6-[5-[2-(1-метилпіразол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]піроло[3,4-b]піридин-5-он;
- 35 2-метокси-7,7-диметил-6-[5-[2-(4-метилпіридин-3-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]піроло[3,4-b]піридин-5-он;  
2-метокси-7,7-диметил-6-[5-[2-(2-метилпіразол-3-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]піроло[3,4-b]піридин-5-он;
- 40 5-хлор-3-метил-2-[5-[2-(1-метилпіразол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он;  
5'-хлор-2'-[5-[2-(1-метилпіразол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]спіро[циклопропан-1,3'-ізоіндолін]-1'-он;  
5'-хлор-2'-[5-[2-(4-метилпіридин-3-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]спіро[циклопропан-1,3'-ізоіндолін]-1'-он;
- 45 5'-хлор-2'-[5-[2-(2-метилпіразол-3-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]спіро[циклопропан-1,3'-ізоіндолін]-1'-он;  
(3R або 3S)-5-хлор-3-метил-2-[5-[2-(1-метилпіразол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он;  
(3S або 3R)-5-хлор-3-метил-2-[5-[2-(1-метилпіразол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он;
- 50 5-хлор-2-[5-[2-(4-метоксипіридин-3-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-3,3-диметилізоіндолін-1-он;  
5-хлор-2-[5-[2-(3,6-диметилпіразин-2-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-3,3-диметилізоіндолін-1-он;
- 55 5-хлор-2-[5-[2-(1,5-диметилпіразол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-3,3-диметилізоіндолін-1-он;  
5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(3-метилізоксазол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он;
- 60 5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(6-метилпіразин-2-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он;

- 5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(4-метилпіримідин-5-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он;  
 5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(5-метилпіразин-2-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он;  
 5 5-хлор-2-[5-[2-(2,5-диметилпіразол-3-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-3,3-диметилізоіндолін-1-он;  
 5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(5-метилоксазол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он;  
 5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(піримідин-2-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он;  
 10 5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(5-метилпіримідин-2-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он;  
 5-хлор-2-[5-[2-[3-(дифторметил)-1-метилпіразол-4-карбоніл]-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-3,3-диметилізоіндолін-1-он;  
 15 5-[6-[5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксоізоіндолін-2-іл)-3-піридил]-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл]піридин-3-карбонітрил;  
 5-хлор-2-[5-[2-(3-метоксипіразин-2-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-3,3-диметилізоіндолін-1-он;  
 5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(піразин-2-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он;  
 20 5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(5-метилізоксазол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он;  
 5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(піримідин-5-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он;  
 25 5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(4-метилоксазол-5-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он;  
 5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(оксазол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он;  
 5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(2-метилоксазол-5-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он;  
 30 5-хлор-2-[5-[2-(2,4-диметилізоксазол-5-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-3,3-диметилізоіндолін-1-он;  
 5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(2-метилоксазол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он;  
 35 2-[6-[5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксоізоіндолін-2-іл)-3-піридил]-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл]піридин-3-карбонітрил;  
 5-хлор-2-[5-[2-(5-хлор-2-метилпіримідин-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-3,3-диметилізоіндолін-1-он;  
 5-хлор-2-[5-[2-(4,6-диметилпіримідин-5-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-3,3-диметилізоіндолін-1-он;  
 40 5-хлор-2-[5-[2-(2,4-диметилпіридин-3-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-3,3-диметилізоіндолін-1-он;  
 3-[6-[5-(6-хлор-1,1-диметил-3-оксоізоіндолін-2-іл)-3-піридил]-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл]піридин-4-карбонітрил;  
 45 (3S або 3R)-5-хлор-2-[5-[2-(1-етилпіразол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-3-метилізоіндолін-1-он;  
 (3R або 3S)-5-хлор-2-[5-[2-(1-етилпіразол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-3-метилізоіндолін-1-он;  
 6-хлор-2-[5-[2-(1-метилпіразол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-3,4-дигідроізохінолін-1-он;  
 50 (3R або 3S)-5-хлор-3-метил-2-[4-метил-5-[2-(1-метилпіразол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он;  
 (3S або 3R)-5-хлор-3-метил-2-[4-метил-5-[2-(1-метилпіразол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он;  
 55 5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[7-(1-метилпіразол-4-карбоніл)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-2-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он;  
 5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[7-(4-метилпіридин-3-карбоніл)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-2-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он;  
 5-хлор-2-[5-[7-(1-етилпіразол-4-карбоніл)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-2-іл]-3-піридил]-3,3-диметилізоіндолін-1-он;  
 60

5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(1-метилпіразол-4-карбоніл)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он;

5-хлор-2-[5-[2-(1-етилпіразол-4-карбоніл)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-іл]-3-піридил]-3,3-диметилізоіндолін-1-он;

5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(4-метилпіридин-3-карбоніл)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он;

та її фармацевтично прийнятні солі.

13. Сполука за будь-яким з пп. 1-12, вибрана з наступних:

5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(1-метилпіразол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он;

5-хлор-2-[5-[2-(1-етилпіразол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-3,3-диметилізоіндолін-1-он;

5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(4-метилпіридин-3-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он;

2-[5-[2-(1-етилпіразол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]-3,3-диметил-1-оксоізоіндолін-5-карбонітрил;

2-метокси-7,7-диметил-6-[5-[2-(1-метилпіразол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]піроло[3,4-b]піридин-5-он;

5'-хлор-2'-[5-[2-(1-метилпіразол-4-карбоніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-6-іл]-3-піридил]спіро[циклопропан-1,3'-ізоіндолін]-1'-он;

5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[7-(1-метилпіразол-4-карбоніл)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-2-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он;

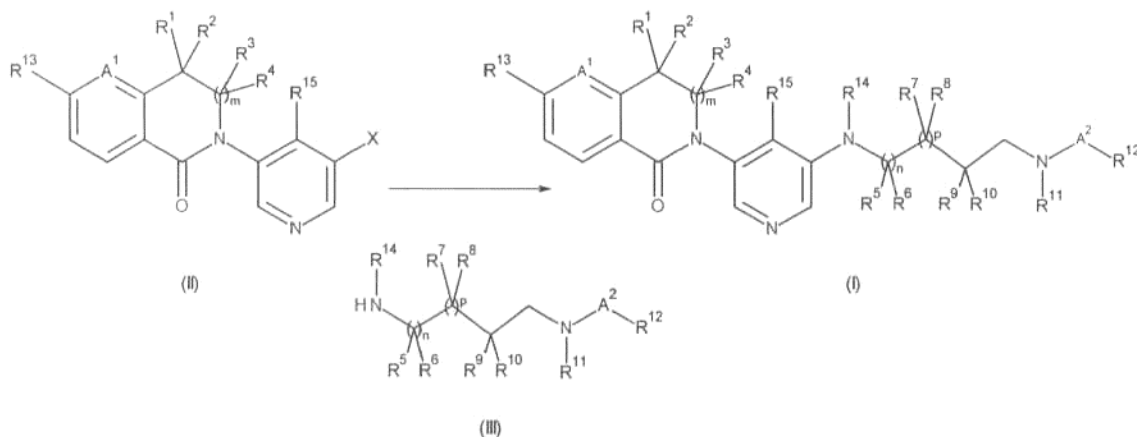
5-хлор-2-[5-[7-(1-етилпіразол-4-карбоніл)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-2-іл]-3-піридил]-3,3-диметилізоіндолін-1-он;

5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[2-(1-метилпіразол-4-карбоніл)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-іл]-3-піридил]ізоіндолін-1-он;

та її фармацевтично прийнятні солі.

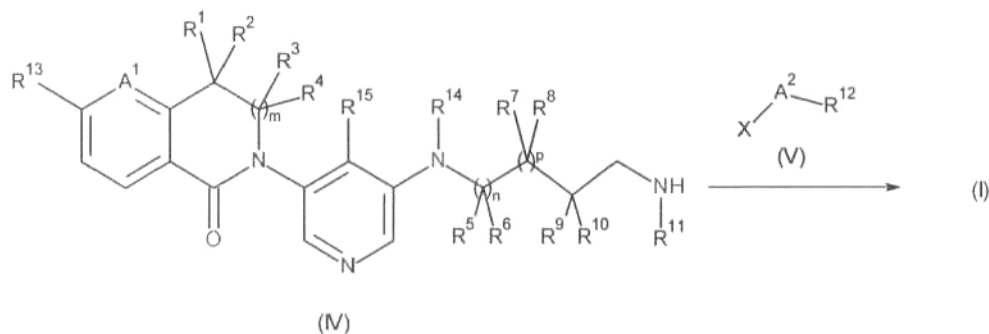
14. Спосіб одержання сполуки за будь-яким з пп. 1-13, за яким:

а) вводять в реакцію сполуку формули (II) в присутності сполуки формули (III):



або

б) вводять в реакцію сполуку формули (IV) в присутності сполуки формули (V):



де  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, A^1, A^2$  m, n і р є такими, як описано в будь-якому з пп. 1-13, а X на стадії а) являє собою галоген або трифлат і являє собою галоген на стадії b).

15. Сполука за будь-яким з пп. 1-13 для застосування як терапевтично активної речовини.

5 16. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-13 і терапевтично інертний носій.

17. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-13 для лікування або профілактики хронічного захворювання нирок, застійної серцевої недостатності, гіпертонії, первинного гіперальдостеронізму і синдрому Кушинга.

10 18. Сполука за будь-яким з пп. 1-13 для лікування або профілактики хронічного захворювання нирок, застійної серцевої недостатності, гіпертонії, первинного гіперальдостеронізму і синдрому Кушинга.

19. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-13 для одержання лікарського засобу для лікування або профілактики хронічного захворювання нирок, застійної серцевої недостатності, гіпертонії, первинного гіперальдостеронізму і синдрому Кушинга.

15 20. Спосіб лікування або профілактики хронічного захворювання нирок, застійної серцевої недостатності, гіпертонії, первинного гіперальдостеронізму і синдрому Кушинга, за яким вводять ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-13.

21. Сполука за будь-яким з пп. 1-13, одержана способом за п. 14.

20

---

Комп'ютерна верстка М. Шамоніна

---

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,  
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

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