

Даний винахід відноситься до нових гетероароматичних карбоксамідних похідних і їх фармацевтично прийнятних солей, які є інгібіторами калікреїну плазми. Крім того, винахід відноситься до проміжних сполук для синтезу зазначених сполук, до фармацевтичних композицій і комбінацій, що містять зазначені сполуки, та до їх застосування у способах лікування захворювань, на які може впливати інгібування калікреїну плазми. Зокрема, фармацевтичні композиції винаходу є придатними для профілактики і/або терапії діабетичних ускладнень, хвороб очей і захворювань, пов'язаних з набряками, особливо діабетичного набряку жовтої плями, вікової дегенерації жовтої плями, хоріоїдальної неоваскуляризації, спадкового ангіоневротичного набряку та набряку головного мозку після інсульту.

Передумови створення винаходу

Калікреїн плазми (РКК) являє собою трипсиноподібну серинову протеазу, яка секретується гепатоцитами у печінці у вигляді неактивного плазматичного прокалікреїну, який циркулює в плазмі або у вигляді вільного зимогену, або у зв'язаній з високомолекулярним кініногеном формі у вигляді гетеродимерного комплексу, що активується з утворенням активного РКК, який може вивільняти кініни з кініногенів на додаток до процесингу інших субстратів. Кініни є потужними медіаторами запалення, які діють через спряжені з G-білком рецептори, такі як рецептори брадікініну.

Вважають, що РКК відіграє роль у низці запальних порушень і може мати численні прояви при таких порушеннях, як спадковий ангіоневротичний набряк (HAE), ретинопатія або діабетична ретинопатія, проліферативна і непроліферативна ретинопатія, діабетичний набряк жовтої плями (DME), клінічно значущий набряк жовтої плями (CSME), кістозний набряк жовтої плями (CME), CME після екстракції катаракти, індукований кріотерапією CME, індукований увеїтом CME, ендoftальміт, CME внаслідок оклюзії судини (наприклад, оклюзії центральної вени сітківки, оклюзії гілки вени сітківки або оклюзії геміретинальної вени), набряк сітківки, ускладнення, пов'язані з хірургічною операцією з видалення катаракти при діабетичній ретинопатії, гіпертонічна ретинопатія, травма сітківки, суха та волога вікова дегенерація жовтої плями (AMD), поліпозна хоріоїдальна васкулопатія (PCV), хоріоїдальна неоваскуляризація (CNV; наприклад, неексудативна хоріоїдальна неоваскуляризація), заднє відшарування склоподібного тіла (PVD), ішемічні реперфузійні ушкодження, наприклад, у всіх випадках, пов'язаних із трансплантацією тканин і/або органів, ушкодження головного мозку, яке виникло в результаті операції, фокальна церебральна ішемія, глобальна церебральна ішемія, пов'язаний з гліомою набряк, ушкодження спинного мозку, біль, ішемія, фокальна ішемія головного мозку, неврологічні порушення і порушення пізнавальної здібності, тромбоз глибоких вен, інсульт (включаючи набряк в центральній нервовій системі після інсульту), інфаркт міокарда, набутий ангіоневротичний набряк, пов'язаний з лікарським засобом набряк (включаючи набряк, викликаний інгібітором ACE, а також ангіоневротичні набряки, викликані тканинним активатором плазміногену (tPA)), висотний набряк головного мозку, цитотоксичний набряк головного мозку, осмотичний набряк головного мозку, закрита гідроцефалія, викликаний радіоактивним опроміненням набряк, лімфедема, травматичне ушкодження головного мозку, геморагічний інсульт (наприклад, мозковий інсульт або субарахноїдальний інсульт), внутрішньомозковий крововилив, геморагічна трансформація ішемічного інсульту, травма головного мозку, пов'язана з ушкодженням або хірургічним втручанням, аневризма головного мозку, артеріовенозна мальформація, зменшення втрати крові при хірургічних втручаннях (наприклад, кардіоторакальній операції, такий як серцево-легеневе шунтування або аортокоронарне шунтування), свербіж, порушення із запальним компонентом (такі як розсіяний склероз), епілепсія, енцефаліт, хвороба Альцгеймера, надмірна денна сонливість, есенціальна гіпертонія, підвищений артеріальний тиск, пов'язаний з діабетом або гіперліпідемією, ниркова недостатність, хронічна ниркова недостатність, серцева недостатність, мікроальбумінурія, альбумінурія, протеїнурія, порушення, пов'язані з підвищеною проникністю судин (наприклад, підвищена проникність судин сітківки, ніг, стопи, голіноквостопного суглоба), крововилив у мозок, порушення згортання крові, такі як тромбоз, тромбоз глибоких вен, згортання крові після фібринолітичного лікування, стенокардія, ангіоневротичний набряк, сепсис, артрит (наприклад, ревматоїдний артрит, остеоартрит, інфекційний артрит), вовчак, подагра, псоріаз, запальне захворювання кишечника (IBD, таке як виразковий коліт (UC) і хвороба Крона (CD)), діабет, діабетичні ускладнення, ускладнення, що виникають при метаболічному синдромі, інфекційні захворювання, захворювання, пов'язані з активацією астроцитів (наприклад, хвороба Альцгеймера або розсіяний склероз), хвороба Паркінсона, аміотрофічний латеральний склероз, хвороба Крейцфельда-Якоба, інсульт, епілепсія і травма (наприклад, травма головного мозку), алергічний набряк, наприклад, обструкція дихальних шляхів при хронічному алергічному синуситі або цілорічному риніті; обструкція дихальних шляхів при гострому нападі астми; серозит, пов'язаний із системним червоним вовчаком (SLE), гострий респіраторний дистрес-синдром (ARDS), пневмонія, пов'язана з коронавірусною інфекцією 2019 (COVID-19), фіброзуюче захворювання, фіброз печінки, неалкогольний стеатогепатит (NASH), ушкодження нирок і інші захворювання. Також вважають, що РКК відіграє важливу роль у реакціях гіперчутливості та при тромбозі під час гемодіалізу.

Інгібітори РКК, такі як сполуки даного винаходу, вважаються корисними для лікування широкого спектра порушень, як, наприклад, вже згадувалося вище; зокрема, вони повинні бути корисними як лікарський засіб для зниження проникності судин сітківки, пов'язаної з діабетичною ретинопатією та діабетичним набряком жовтої плями, або захворювань, пов'язаних з набряками.

РКК інгібітори повинні бути особливо корисними для лікування утворення набряків при захворюваннях, наприклад, утворення набряків, пов'язаних з ішемічними реперфузійними ушкодженнями, ретинопатією або захворюваннями, пов'язаними з набряками, таких як спадковий ангіоневротичний набряк, набряк жовтої плями і набряк головного мозку. Інгібітори РКК вважаються особливо корисними для лікування ретинопатії, наприклад, ретинопатії, пов'язаної з діабетом і/або гіпертонією, і для лікування набряку жовтої плями, наприклад, набряку жовтої плями, пов'язаної з діабетом і/або гіпертонією.

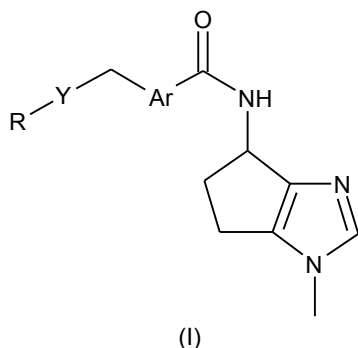
Інші ускладнення діабету, такі як крововилив у мозок, нефропатія, кардіоміопатія та невропатія, яких всі пов'язані з РКК, також можна розглядати як мішені для інгібітора РКК.

Інгібітори РКК, які придатні для терапевтичного і/або профілактичного застосування, повинні сильно і з високою селективністю зв'язуватися з РКК. Вони повинні добре всмоктуватися в шлунково-кишковому тракті, бути достатньо метаболічно стабільними та мати сприятливі фармакокінетичні властивості. Вони повинні бути нетоксичними і мати мало побічних ефектів.

Низькомолекулярні інгібітори РКК відомі з рівня техніки, як, наприклад, сполуки, розкриті в [WO 2009/097141, WO 2013/111107, WO 2013/111108, WO 2014/188211, WO 2017/072020, WO 2017/072021 і WO 2018/192866].

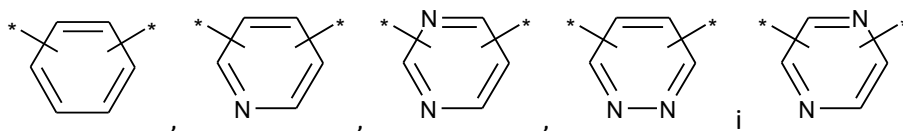
Стислий виклад суті винаходу

У першому аспекті, даний винахід відноситься до сполуки формули (I)



де

Y вибирають з групи Y-G1, що складається з



кожний з яких заміщений 1 або 2 незалежними замісниками R¹;

R вибирають з групи R-G1, що складається з

насичених 6-12-членних біциклічних кільцевих систем, що містять 1-2 атоми N як кільцеві члени і необов'язково 1 кільцевий член, вибраний з групи, що складається з C=O, O, S, S=O і SO₂,

за умови, що кільцеві системи не містять будь-яких зв'язків гетероатом-гетероатом між кільцевими членами,

де зазначені кільцеві системи приєднані через атом N до групи Y в формулі (I), і

де зазначені кільцеві системи необов'язково заміщені 1-6 атомами F і необов'язково заміщені 1-3 замісниками, вибраними із групи, що складається з C₁₋₃-алкілу, CN, HO-C₁₋₃-алкілену, OH і C₁₋₃-алкіл-O;

Ar вибирають з групи Ar-G1, що складається з

5-членних гетероарилів, що містять 1-4 атоми N або містять 1 атом O або S, або містять 1-2 атоми N і 1 атом O або S, і 9-членних гетероарилів, що складаються з 5-членного кільця, конденсованого з 6-членним кільцем, і містять 1-4 атоми N,

де зазначені гетероарили приєднані до карбонільної групи в формулі (I) через атом C 5-членного кільця і до групи CH₂ в формулі (I) через несуміжний атом C або N 5-членного кільця, і

де зазначені гетероарили необов'язково заміщені 1 замісником R³;

R¹ вибирають з групи R¹-G1, що складається з

H, галогену, C₁₋₄-алкілу, необов'язково заміщеного 1-5 атомами F, C₃₋₄-циклоалкілу, необов'язково заміщеного 1 CH₃, CN або OH-групою, CN, O-C₁₋₃-алкілу, необов'язково заміщеного 1-5 атомами F, C₁₋₃-алкілу, необов'язково заміщеного 1 замісником, вибраним із групи, що складається з CN, OH і O-C₁₋₃-алкілу;

R³ вибирають з групи R³-G1, що складається з

F, Cl, Br, CN, C₁₋₄-алкілу, необов'язково заміщеного 1-5 атомами F, C₃₋₄-циклоалкілу, HO-C₁₋₄-алкілену, C₁₋₃-алкіл-O-C₁₋₃-алкілену і O-C₁₋₄-алкілу, необов'язково заміщеного 1-5 атомами F;

де у будь-якому визначенні, згаданому вище, і якщо не зазначено інше, будь-яка алкільна або алкіленова група або підгрупа може бути лінійною або розгалуженою,

її ізоформ, таутомерів, стереоізомерів, метаболітів, проліків, сольватів, гідратів, співкристалів і солей, зокрема, її фармацевтично прийнятних співкристалів і солей, або їх комбінацій.

У другому аспекті, даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить одну або декілька сполук формули (I), як визначено вище або нижче, і/або їх таутомерів, або їх фармацевтично прийнятних солей, необов'язково разом з одним або декількома інертними носіями і/або розріджувачами.

В третьому аспекті, даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить одну або декілька сполук формули (I), як визначено вище або нижче, і/або їх таутомерів, або їх фармацевтично прийнятних солей, і один або декілька додаткових терапевтичних засобів, необов'язково разом з одним або декількома інертними носіями і/або розріджувачами.

В четвертому аспекті, даний винахід відноситься до сполуки формули (I), як визначено вище або нижче, і/або її таутомерів, або їх фармацевтично прийнятних солей для застосування як лікарський засіб.

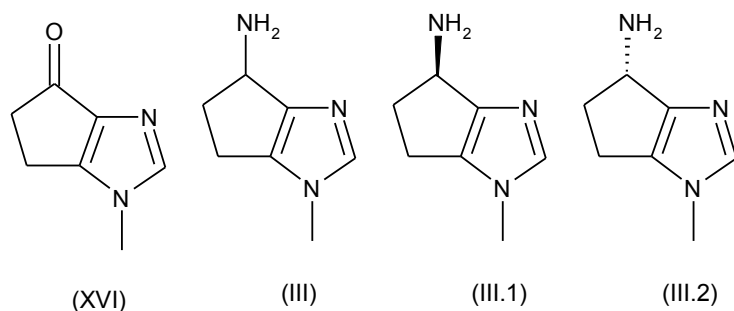
В п'ятому аспекті, даний винахід відноситься до способу лікування, тобто терапії і/або попередження, захворювань або станів, на які може впливати інгібування калікреїну плазми, у пацієнта, що потребує цього, який

включає введення пацієнту однієї або декількох сполук формули (I), як визначено вище або нижче, і/або їх таутомерів, або їх фармацевтично прийнятних солей.

Крім того, даний винахід відноситься до застосування однієї або декількох сполук формули (I), як визначено вище або нижче, і/або їх таутомерів, або їх фармацевтично прийнятних солей для виготовлення лікарського засобу для лікування, тобто терапії і/або попередження, захворювань або станів, на які може впливати інгібування калікреїну плазми.

Більше того, даний винахід відноситься до сполуки формули (I), як визначено вище або нижче, і/або її таутомерів, або їх фармацевтично прийнятних солей для застосування у способі лікування, тобто терапії і/або попередження, захворювань або станів, на які може впливати інгібування калікреїну плазми, у пацієнта, що потребує цього.

У шостому аспекті, даний винахід відноситься до однієї або декількох сполук, що вибрані з групи, яка складається з



або їх солей,

які є цінними проміжними сполуками у синтезі сполук формули (I).

Додаткові аспекти даного винаходу стануть очевидними спеціалісту в даній галузі техніки безпосередньо з наведеного вище та нижче опису та прикладів.

Загальні терміни та визначення

Термінам, що конкретно не визначені у даній заявці, слід надавати значення, які будуть надані їм спеціалістом у даній галузі у світлі розкриття та контексту. Однак, якщо не зазначено інше, використовувані в описі нижченаведені терміни мають зазначене значення, і дотримуються наступні умовності.

Терміни "сполука(-и) відповідно до даного винаходу", "сполука(-и) формули (I)", "сполука(-и) винаходу" і т.п. означають сполуки формули (I) відповідно до даного винаходу, включаючи їх таутомери, стереоізомери і їх суміші і їх солі, зокрема, їх фармацевтично прийнятні солі, і сольвати, гідрати і співкристали таких сполук, зокрема, їх фармацевтично прийнятні співкристали, включаючи сольвати, гідрати і співкристали таких таутомерів, стереоізомерів і їх солей.

Також, якщо не зазначено конкретно, по всьому опису і формулі винаходу, що додається, наведена хімічна формула або назва повинні охоплювати таутомери і всі стерео-, оптичні та геометричні ізомери (наприклад, енантіомери, діастереомери, E/Z ізомери і т.д.) та їх рацемати, а також суміші при різних співвідношеннях окремих енантіомерів, суміші діастереомерів, або суміші будь-яких вищезгаданих форм, де існують такі ізомери і енантіомери, а також їх солі, включаючи фармацевтично прийнятні солі, і їх сольвати, такі як, наприклад, гідрати, включаючи сольвати вільної сполуки або сольвати солі сполуки, і їх співкристали, включаючи їх фармацевтично прийнятні співкристали і співкристали вільної сполуки або її солі.

Вираз "фармацевтично прийнятний" використовується в даній заявці для позначення тих сполук, речовин, композицій і/або лікарських форм, які, у рамках здорового медичного судження, є придатними для застосування у контакті з тканинами людини і тварин без надмірної токсичності, подразнення, алергічної відповіді або іншої проблеми або ускладнення і пропорційно розумному співвідношенню користь/ризик.

У контексті даного заявки вираз "фармацевтично прийнятні солі" відноситься до похідних розкритих сполук, де вихідну сполуку модифіковано шляхом одержання її солей з кислотою або основою. Приклади фармацевтично прийнятних солей включають, але не обмежуються перерахованими, солі мінеральних або органічних кислот з основними залишками, такими як аміни; солі лужних металів або органічні солі з кислотними залишками, такими як карбонові кислоти; і т.п.

Наприклад, такі солі включають солі бензолсульфонової кислоти, бензойної кислоти, лимонної кислоти, етансульфонової кислоти, фумарової кислоти, гентизинові кислоти, бромистоводневої кислоти, хлористоводневої кислоти, малеїнової кислоти, яблучної кислоти, маленової кислоти, мигдальної кислоти, метансульфонової кислоти, 4-метилбензолсульфонової кислоти, фосфорної кислоти, саліцилової кислоти, бурштинової кислоти, сірчаної кислоти і винної кислоти.

Фармацевтично прийнятні солі даного винаходу можна синтезувати з вихідної сполуки, яка містить основний або кислотний фрагмент, звичайними хімічними методами. Загалом, такі солі можна одержати за реакцією вільної кислотної або вільної основної форми таких сполук з достатньою кількістю придатної основи або кислоти у воді або в органічному розріджувачі, такому як ефір, EtOAc, EtOH, ізопропанол або MeCN, або їх суміш.

Солі інших кислот, ніж ті, що зазначені вище, які, наприклад, корисні для очистки або виділення сполук даного винаходу (наприклад, трифторацетати), також складають частину винаходу.

У контексті даного заявки вираз "фармацевтично прийнятні співкристали" відноситься до похідних розкритих сполук, де вихідну сполуку модифіковано шляхом одержання її співкристалу за допомогою одного або кількох коформерів. Також охоплюються співкристали сольватів і/або солей розкритих сполук.

Коформери, наприклад, включають донори водневих зв'язків, такі як карбонові кислоти, і акцептори водневих зв'язків, такі як аміни і аміді.

Фармацевтично прийнятні співкристали даного винаходу можна синтезувати з вихідної сполуки методами, які відомі спеціалісту в даній галузі, включаючи методи з використанням твердих речовин, такі як подрібнення твердих речовин, екструзія розплаву і кристалізація з розплаву, та методи з використанням рідин, такі як кристалізація з розчину, упарювання розчинника, кристалізація при охолодженні, кристалізація з використанням надкритичної рідини, кристалізація з використанням ультразвуку, сушіння розпиленням, подрібнення з використанням рідин і помел на планетарному млині.

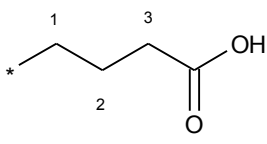
У випадку, якщо сполуку даного винаходу представлено у вигляді хімічної назви і формули, у випадку будь-якої розбіжності формула має переважну силу.

В групах, радикалах або фрагментах, визначених нижче, число атомів вуглецю часто вказують перед групою, наприклад, C₁₋₆-алкіл означає алкілну групу або радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю.

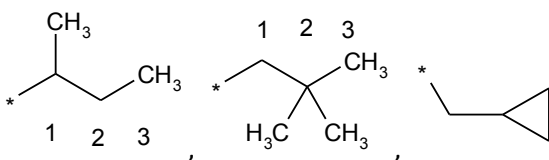
Зірочка може бути використана в підформулах для позначення зв'язку, який приєднаний до ядра молекули згідно з визначенням. У випадку наявності більш ніж однієї точки приєднання, тобто більше однієї зірочки в підформулі, зірочки можуть бути конкретизовані позначенням у дужках приєднаної частини ядра молекули.

Нумерація атомів замісника починається з атома, який розташований найближче до ядра або до групи, до якого (-ї) приєднаний замісник.

Наприклад, термін "3-карбоксипропільна група" являє собою наступний замісник:



де карбоксигрупа приєднана до третього атома вуглецю пропільної групи. Терміни "1-метилпропіл-", "2,2-диметилпропіл-" або "циклопропілметил-" представляють наступні групи:



Термін "заміщений" в контексті даної заявки означає, що будь-який один або кожен з декількох атомів водню на позначеному атомі, радикалі або фрагменті замінений на замісник, що вибраний із зазначеної групи, за умови, що нормальна валентність атома не перевищується і що заміщення приводить до прийнятно стабільної сполуки.

У визначенні групи, термін "де кожна X, Y і Z група необов'язково заміщена за допомогою" і т.п. означає, що кожна група X, кожна група Y і кожна група Z, або кожна як окрема група, або кожна як частина складової групи, може бути заміщена згідно з визначенням. Наприклад, визначення "R^{ex}" означає H, C₁₋₃-алкіл, C₃₋₆-циклоалкіл, C₃₋₆-циклоалкіл-C₁₋₃-алкіл або C₁₋₃-алкіл-O-, де кожна алкільна група необов'язково заміщена одним або декількома L^{ex} або т.п. означає, що у кожній із згаданих вище груп, які включають термін алкіл, тобто у кожній із груп C₁₋₃-алкіл, C₃₋₆-циклоалкіл-C₁₋₃-алкіл і C₁₋₃-алкіл-O-, алкільний фрагмент може бути замінений за допомогою L^{ex} згідно з визначенням.

Термін "C_{1-n}-алкіл", де n означає ціле число від 1 до n, або сам по собі, або у комбінації з іншим радикалом позначає ациклічний, насичений, розгалужений або лінійний вуглеводневий радикал, що містить від 1 до n атомів C. Наприклад, термін C₁₋₅-алкіл охоплює радикали H₃C-, H₃C-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-C(CH₃)₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-, H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)- і H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-.

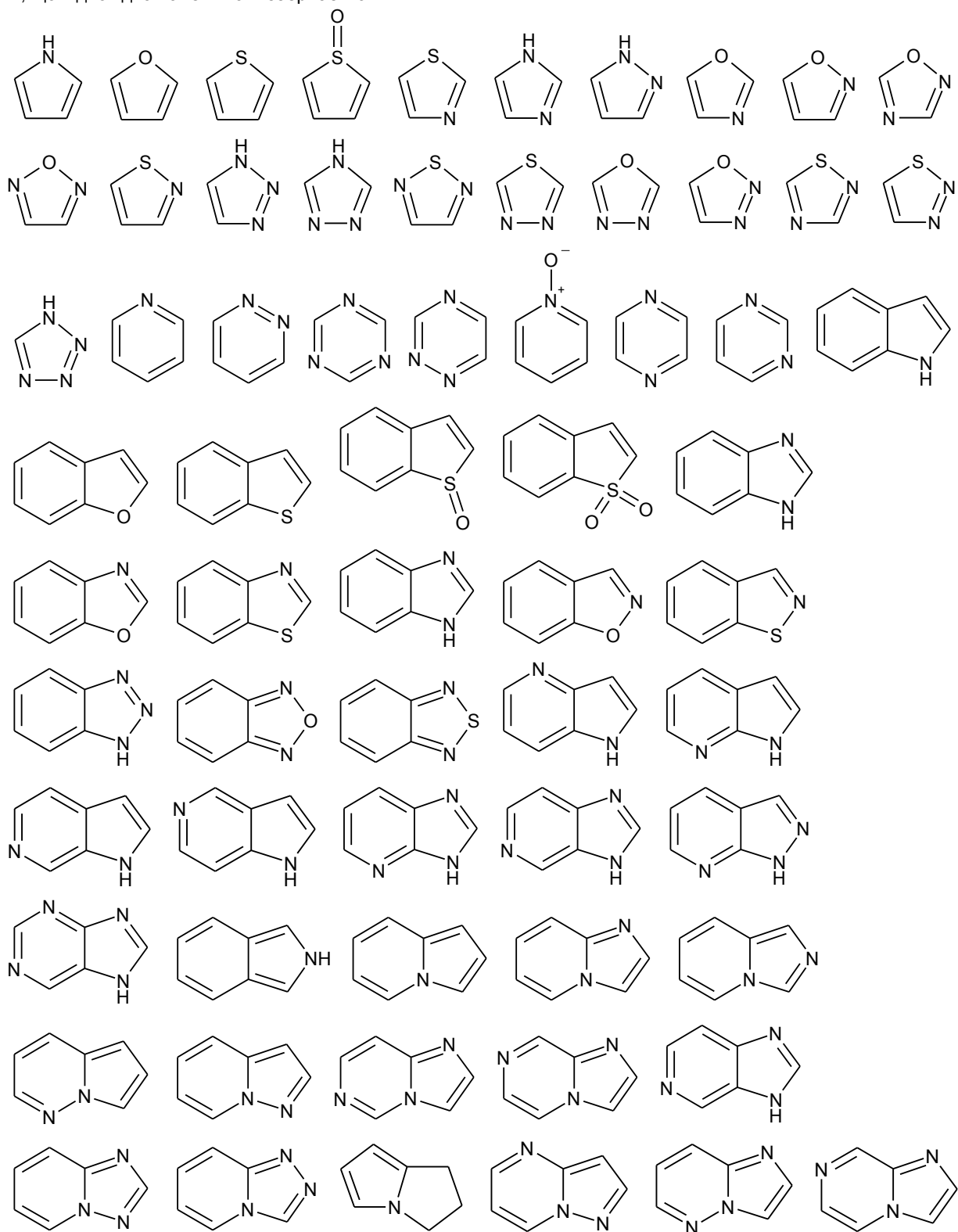
Термін "C_{1-n}-алкілен", де n означає ціле число, вибране із 2, 3, 4, 5 або 6, переважно 4 або 6, або сам по собі, або у комбінації з іншим радикалом, означає ациклічний, двовалентний алкільний радикал з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до n атомів вуглецю. Наприклад, термін C₁₋₄-алкілен включає -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -C(CH₃)₂-, -CH(CH₂CH₃)-, -CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, -CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂-C(CH₃)₂-, -C(CH₃)₂-CH₂-, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-, -CH₂-CH(CH₂CH₃)-, -CH(CH₂CH₃)-CH₂-, -CH(CH₂CH₂CH₃)-, -CH(CH(CH₃))₂- і -C(CH₃)(CH₂CH₃)-.

Термін "C_{3-n}-циклоалкіл", де n означає ціле число від 3 до n, або сам по собі, або у комбінації з іншим радикалом позначає циклічний, насичений, нерозгалужений вуглеводневий радикал, що містить від 3 до n атомів C. Циклічна група може бути моно-, бі-, три- або спіроциклічною, найбільш переважно моноциклічною. Приклади таких циклоалкільних груп включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононіл, циклодецил, біцикло[3.2.1]октил, спіро[4.5]децил, норпініл, норборніл, норкаріл, адамантил і т.д.

Термін "гетероарил" означає моно- або поліциклічну ароматичну кільцеву систему, яка містить один або декілька гетероатомів, вибраних з N, O або S(O), де r=0, 1 або 2, і складається з 5-14 кільцевих атомів, де принаймні один гетероатом є частиною ароматичного кільця. Вважають, що термін "гетероарил" включає всі можливі ізомерні форми.

Таким чином, термін "гетероарил" включає наступні ілюстративні структури; вони не зображені у вигляді

радикалів, оскільки кожна форма необов'язково приєднана через ковалентний зв'язок до будь-якого атома, за умови, що відповідна валентність зберігається:



Термін "біциклічні кільцеві системи" означає групи, що складаються з 2 об'єднаних циклічних підструктур, включаючи спіроциклічні, конденсовані і місткові кільцеві системи.

Термін галоген у загальному сенсі означає фтор, хлор, бром і йод.

Багато з наведених вище термінів можуть використовуватися багато разів у визначенні формули або групи, і у кожному випадку незалежно один від одного мають одне з наведених вище значень.

Терміни "лікування" і "лікувати" в контексті даної заявки охоплює як терапевтичне, тобто здатне виліковувати і/або паліативне, так і превентивне, тобто профілактичне, лікування.

Терапевтичне лікування відноситься до лікування пацієнтів, у яких вже розвинувся один або декілька

вказаних станів в маніфестній, гострій чи хронічній формі. Терапевтичне лікування може являти собою симптоматичне лікування для полегшення симптомів конкретного показання або етіотропне лікування для того, щоби забезпечити регрес або забезпечити частковий регрес станів показання або зупинити або сповільнити прогресування захворювання.

Превентивне лікування ("попередження") відноситься до лікування пацієнтів з ризиком розвитку одного або декількох вказаних станів до клінічного початку захворювання з метою зниження зазначеного ризику.

Терміни "лікування" і "лікувати" включають введення однієї або декількох активних сполук з метою попередження або затримки появи симптомів або ускладнень, а також для попередження або затримки розвитку захворювання, стану або порушення, і/або з метою усунення або контролю захворювання, стану або порушення, а також для полегшення симптомів або ускладнень, пов'язаних із захворюванням, станом або порушенням.

Коли даний винахід відноситься до пацієнтів, які потребують лікування, він відноситься насамперед до лікування ссавців, зокрема, людини.

Термін "терапевтично ефективна кількість" означає кількість сполуки даного винаходу, яка (i) лікує або попереджує конкретне(-ий) захворювання або стан, (ii) пом'якшує, послаблює чи усуває один або декілька симптомів конкретного захворювання або стану, або (iii) попереджує або затримує виникнення одного або декількох симптомів конкретного захворювання або стану, описаного в даній заявці.

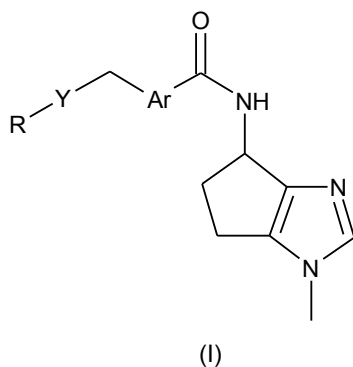
Докладний опис винаходу

Даний винахід розкриває нові гетероароматичні карбоксамідні похідні, які є ефективними інгібіторами калікреїну плазми (РКК) і мають придатні фармакологічні та фармакокінетичні властивості для їх застосування як лікарських засобів для лікування захворювань і/або станів, на які може впливати інгібування РКК, включаючи але не обмежуючись перерахованим, діабетичні ускладнення, хвороби очей і захворювання, пов'язані з набряками, зокрема, діабетичний набряк жовтої плями, вікову дегенерацію жовтої плями, хоріоїдальну неоваскуляризацію, спадковий ангіоневротичний набряк і набряк головного мозку після інсульту.

Сполуки даного винаходу можуть забезпечувати декілька переваг, таких як підвищена дієвість, висока метаболічна і/або хімічна стабільність, висока селективність, безпека і переносимість, підвищена розчинність, підвищена проникність, бажане зв'язування з білками плазми, підвищена біодоступність, покращені фармакокінетичні профілі та можливість утворення стабільних солей.

Сполуки винаходу

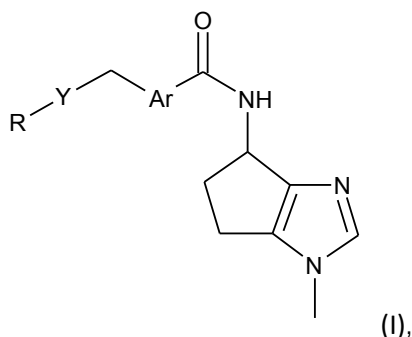
У першому аспекті даного винаходу виявлено, що сполуки формули (I)



де Y, R і Ar приймають значення, як визначено вище та нижче, є потужними інгібіторами РКК і виявляють вигідні властивості щодо селективності, безпеки і переносимості, метаболічної і/або хімічної стабільності, фармакокінетичних і фізико-хімічних властивостей, розчинності, проникності, зв'язування з білками плазми, біодоступності і/або можливості утворення стійких солей. Зокрема, вони забезпечують сприятливе поєднання високої дієвості щодо РКК людини і значної селективності, наприклад, у порівнянні з різними сериновими протеазами, такими як тканинний калікреїн 1 (ТК1) людини, а також адекватної розчинності при фізіологічно значущих значеннях рН і високої метаболічної стабільності. Крім того, проявляються вигідні характеристики безпеки, такі як низький потенціал мутагенності, слабе інгібування ферментів цитохром Р450 (СYP), таких як СYP3A4 і СYP2C8, і низька схильність до незворотного інгібування СYP3A4.

Таким чином, очікується, що сполуки формули (I), як визначено вище або нижче, або їх фармацевтично прийнятні солі будуть корисними для лікування захворювань і/або станів, на які може впливати інгібування РКК.

Таким чином, відповідно до одного аспекту даного винаходу забезпечується сполука формули (I)

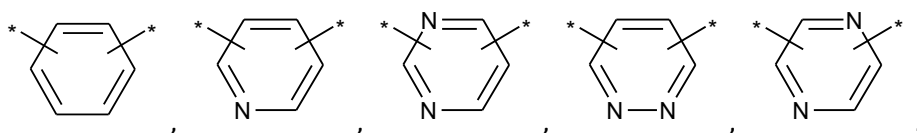


де Y, R і Ar приймають значення, як визначено вище або нижче,
а також її ізоформи, таутмери, стереоізомери, метаболіти, проліки, сольвати, гідрати, співкристали і солі,
зокрема, її фармацевтично прийнятні співкристали і солі.

Якщо не зазначено інше, групи, залишки і замісники, зокрема, Y, R, Ar, R¹ і R³, приймають значення, як визначено вище та нижче. Деякі кращі значення замісників Y, R, Ar, R¹ і R³, а також стереохімії сполук формули (I) наведені нижче як варіанти здійснення винаходу. Будь-яке і кожне з цих визначень та варіантів здійснення можна комбінувати один з одним.

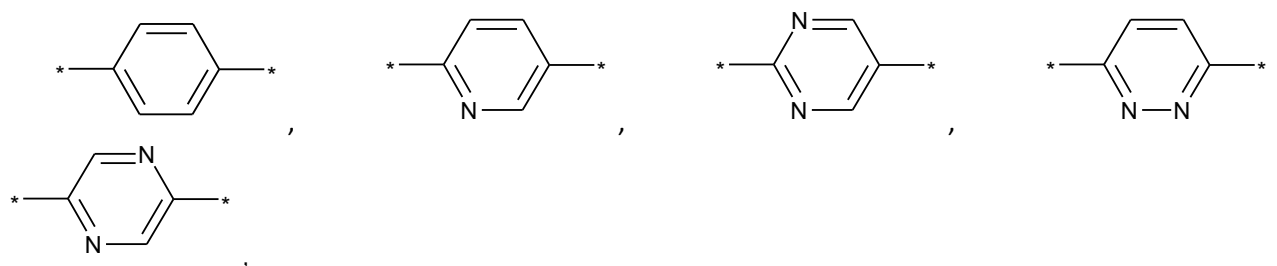
Y:

Відповідно до одного варіанту здійснення, Y вибирають з групи Y-G1, що складається з



кожний з яких заміщений 1 або 2 незалежними замісниками R¹.

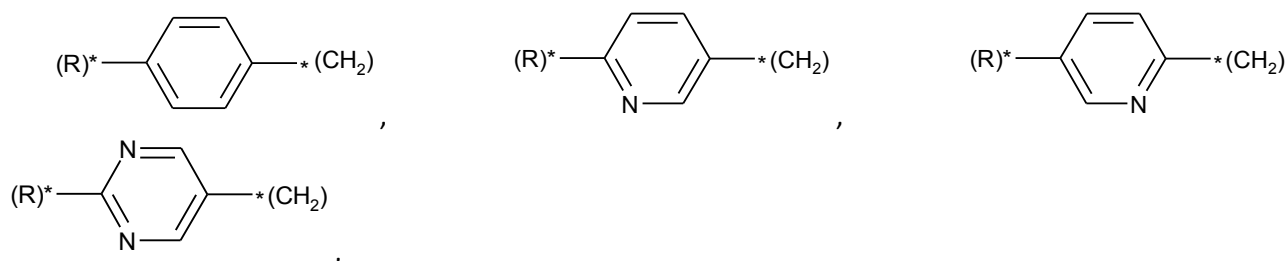
Відповідно до іншого варіанту здійснення, Y вибирають з групи Y-G2, що складається з



кожний з яких заміщений 1 або 2 незалежними замісниками R¹ і

де зв'язки із зірочкою вказують місця приєднання R і групи CH₂ в формулі (I).

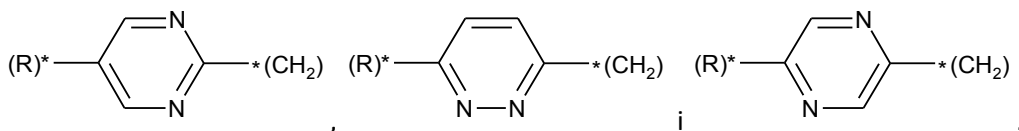
Відповідно до іншого варіанту здійснення, Y вибирають з групи Y-G3, що складається з



кожний з яких заміщений 1 або 2 замісниками R¹, і

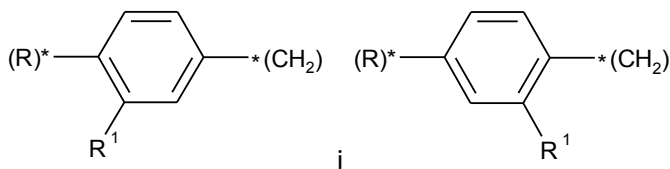
де зв'язки із зірочкою і круглі дужки вказують місця приєднання R і групи CH₂ в формулі (I).

Відповідно до іншого варіанту здійснення, Y вибирають з групи Y-G4, що складається з

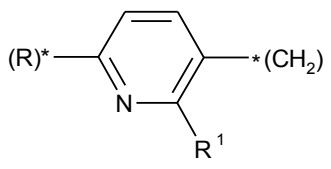


кожний з яких заміщений 1 замісником R¹, і

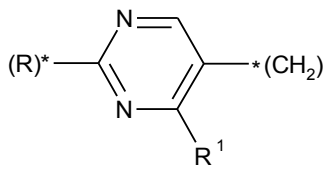
де зв'язки із зірочкою і круглі дужки вказують місця приєднання R і групи CH₂ в формулі (I).
Відповідно до іншого варіанту здійснення, Y вибирають з групи Y-G5, що складається з



кожний з яких необов'язково заміщений 1 додатковим замісником R¹, і
де зв'язки із зірочкою і круглі дужки вказують місця приєднання R і групи CH₂ в формулі (I).
Відповідно до іншого варіанту здійснення, Y вибирають з групи Y-G6, що складається з



який необов'язково заміщений одним додатковим замісником R¹, і
де зв'язки із зірочкою і круглі дужки вказують місця приєднання R і групи CH₂ в формулі (I).
Відповідно до іншого варіанту здійснення, Y вибирають з групи Y-G7, що складається з



де зв'язки із зірочкою і круглі дужки вказують місця приєднання R і групи CH₂ в формулі (I).
R:

Відповідно до одного варіанту здійснення, R вибирають з групи R-G1, що складається з насичених 6-12-членних біциклічних кільцевих систем, що містять 1-2 атоми N як кільцеві члени і необов'язково 1 кільцевий член, вибраний з групи, що складається з C=O, O, S, S=O і SO₂, за умови, що кільцеві системи не містять будь-яких зв'язків гетероатом-гетероатом між кільцевими членами, де зазначені кільцеві системи приєднані через атом N до групи Y в формулі (I), і де зазначені кільцеві системи необов'язково заміщені 1-6 атомами F і необов'язково заміщені 1-3 замісниками, вибраними із групи, що складається з C₁₋₃-алкілу, CN, HO-C₁₋₃-алкілену, OH і C₁₋₃-алкіл-O.

Відповідно до іншого варіанту здійснення, R вибирають з групи R-G2, що складається з насичених 6-10-членних біциклічних кільцевих систем, що містять 1 атом N і необов'язково 1 атом O як кільцеві члени,

де кільцеві системи приєднані через атом N до групи Y в формулі (I), і

де кільцеві системи необов'язково заміщені 1 замісником, вибраним із групи, що складається з F, C₁₋₃-алкілу (переважно CH₃), CN, HO-C₁₋₃-алкілену (переважно HOCH₂), OH і C₁₋₃-алкіл-O- (переважно CH₃O), і

де кільцева система необов'язково додатково заміщена одним замісником, вибраним із групи, що складається з F і CH₃.

Відповідно до іншого варіанту здійснення, R вибирають з групи R-G3, що складається з

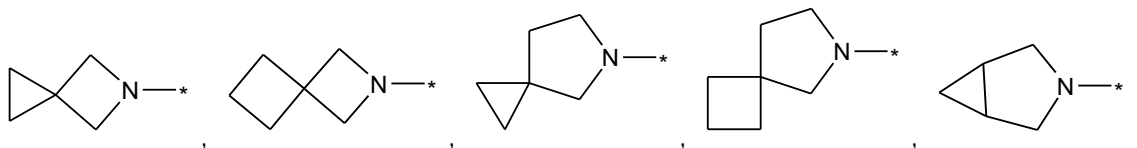
5-азаспіро[2.3]гексану, 2-азаспіро[3.3]гептану, 5-азаспіро[2.4]гептану, 6-азаспіро[3.4]октану, 3-азабіцикло[3.1.0]гексану, 3-азабіцикло[3.2.0]гептану, октагідроциклопента[с]піролу, 6-азаспіро[2.5]октану, 5-азаспіро[2.5]октану, 7-азаспіро[3.5]нонану, 3-азабіцикло[4.1.0]гептану, 3-азабіцикло[3.1.1]гептану, 6-окса-3-азабіцикло[3.1.1]гептану і 3-азабіцикло[3.2.1]октану,

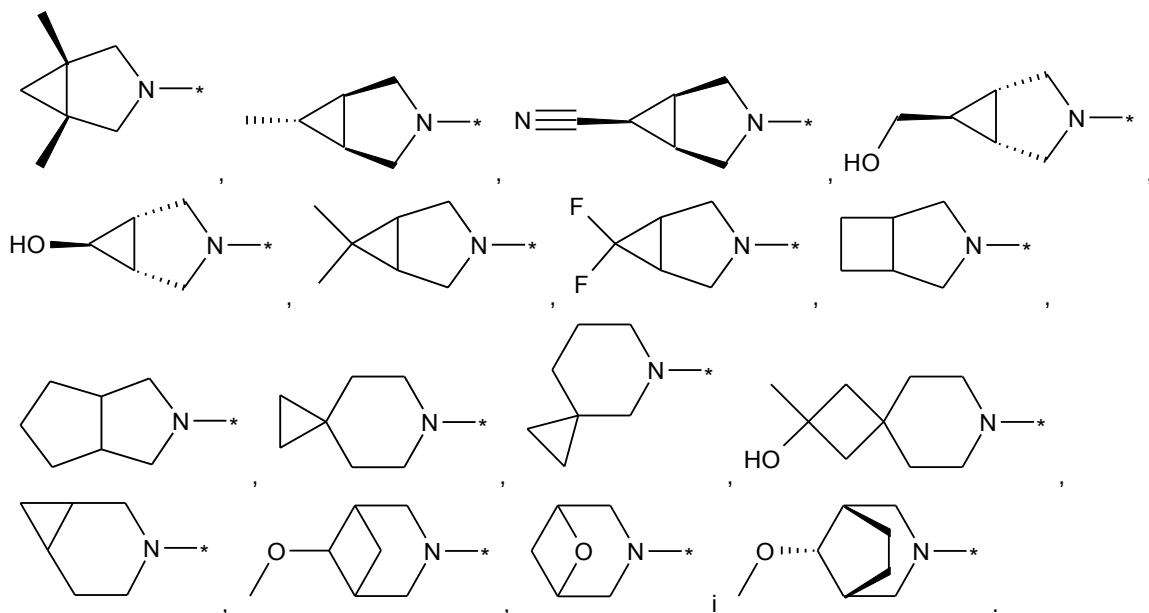
кожний з яких приєднаний через атом N до групи Y в формулі (I) і

кожний з яких необов'язково заміщений одним замісником, вибраним із групи, що складається з F, CH₃, CN, CH₂OH, OH і OCH₃, переважно складається з F і CH₃, і

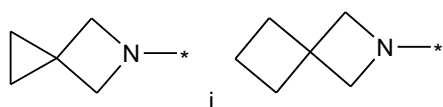
кожний з яких необов'язково заміщений одним додатковим замісником, вибраним із групи, що складається з F і CH₃.

Відповідно до іншого варіанту здійснення, R вибирають з групи R-G4, що складається з

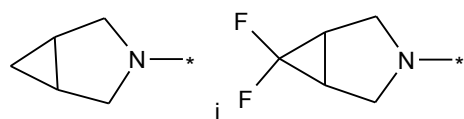




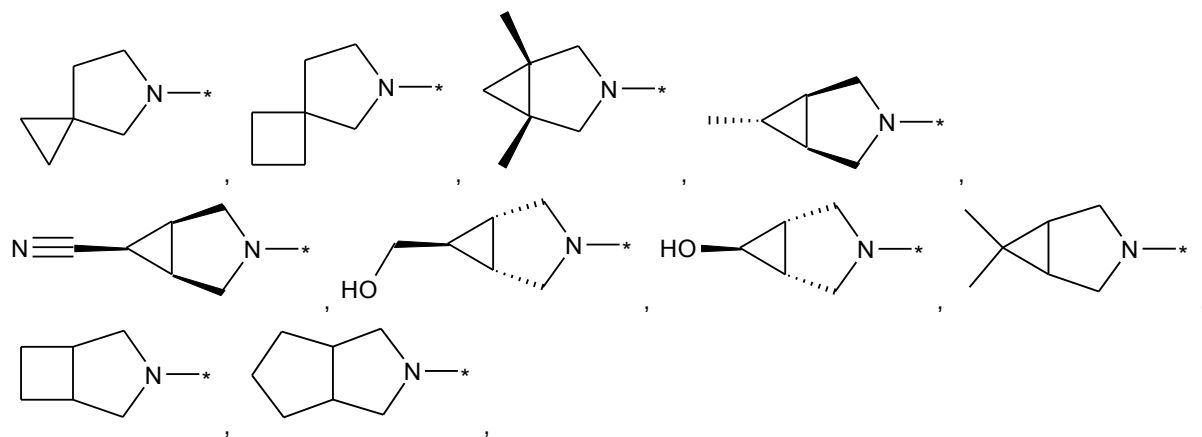
Відповідно до іншого варіанту здійснення, R вибирають з групи R-G5, що складається з



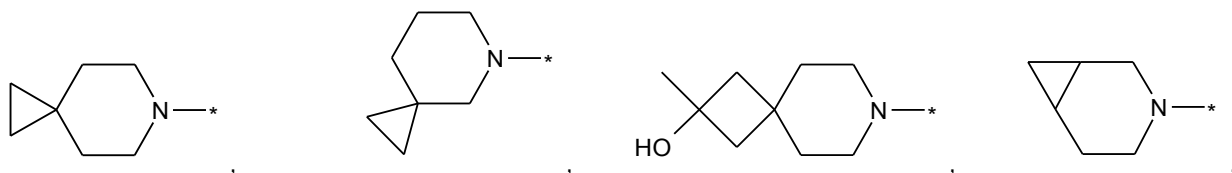
Відповідно до іншого варіанту здійснення, R вибирають з групи R-G6, що складається з

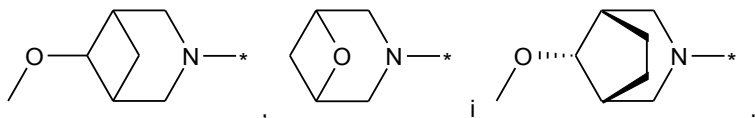


Відповідно до іншого варіанту здійснення, R вибирають з групи R-G7, що складається з



Відповідно до іншого варіанту здійснення, R вибирають з групи R-G8, що складається з





Ar:

Відповідно до одного варіанту здійснення, Ar вибирають з групи Ar-G1, що складається з

5-членних гетероарилів, що містять 1-4 атоми N або містять 1 атом O або S, або містять 1-2 атоми N і 1 атом O або S, і 9-членних гетероарилів, що складаються з 5-членного кільця, конденсованого з 6-членним кільцем, і містять 1-4 атоми N,

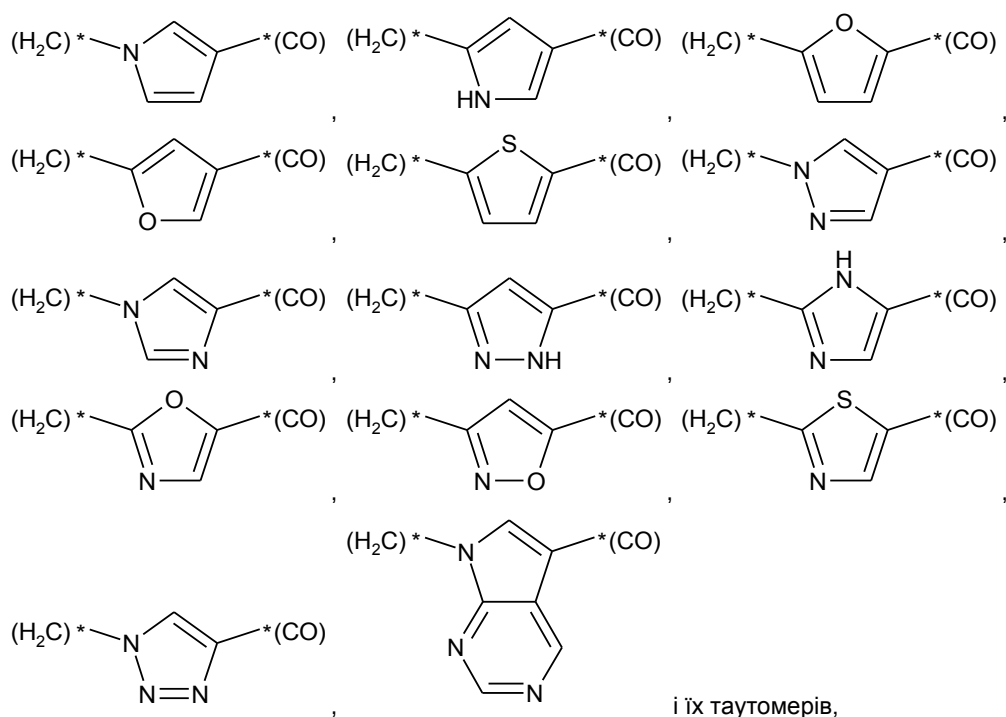
де зазначені гетероарили приєднані до карбонільної групи в формулі (I) через атом С 5-членного кільця і до групи CH₂ в формулі (I) через несуміжний атом С або N 5-членного кільця, і де зазначені гетероарили необов'язково заміщені 1 замісником R³.

Відповідно до іншого варіанту здійснення, Ar вибирають з групи Ar-G2, що складається з

5-членних гетероарилів, що містять 1-3 атоми N або містять 1 атом O або S, або містять 1 атом N і 1 атом O або S, і 9-членних гетероарилів, що складаються з 5-членного кільця, конденсованого з 6-членним кільцем, і містять 1-3 атоми N,

де зазначені гетероарили приєднані до карбонільної групи в формулі (I) через атом С 5-членного кільця і до групи CH₂ в формулі (I) через несуміжний атом С або N 5-членного кільця, і де зазначені гетероарили необов'язково заміщені 1 замісником R³.

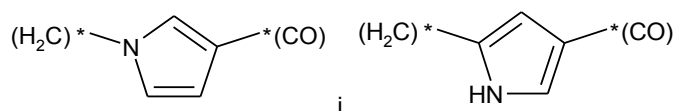
Відповідно до іншого варіанту здійснення, Ar вибирають з групи Ar-G3, що складається з



кожний з яких необов'язково заміщений 1 замісником R³ і

де зв'язки із зірочкою і круглі дужки вказують місця приєднання груп C=O і CH₂ в формулі (I).

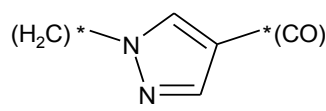
Відповідно до іншого варіанту здійснення, Ar вибирають з групи Ar-G4, що складається з



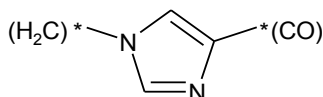
кожний з яких необов'язково заміщений 1 замісником R³ і

де зв'язки із зірочкою і круглі дужки вказують місця приєднання груп C=O і CH₂ в формулі (I).

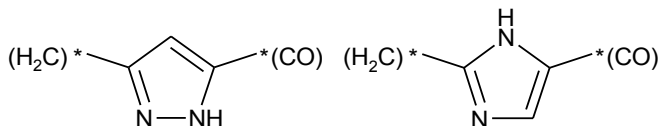
Відповідно до іншого варіанту здійснення, Ar вибирають з групи Ar-G5, що складається з



який необов'язково заміщений 1 замісником R^3 і де зв'язки із зірочкою і круглі дужки вказують місця приєднання груп $C=O$ і CH_2 в формулі (I). Відповідно до іншого варіанту здійснення, Ar вибирають з групи $Ar-G6$, що складається з

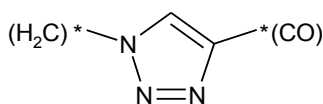


який необов'язково заміщений 1 замісником R^3 і де зв'язки із зірочкою і круглі дужки вказують місця приєднання груп $C=O$ і CH_2 в формулі (I). Відповідно до іншого варіанту здійснення, Ar вибирають з групи $Ar-G7$, що складається з

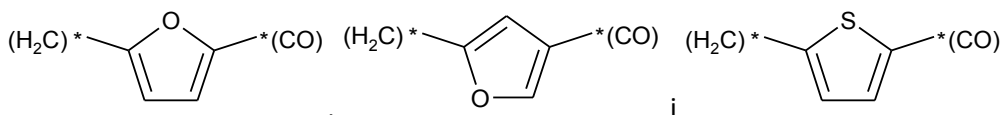


і їх таутомерів,

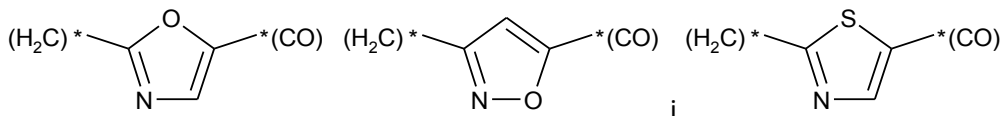
кожний з яких необов'язково заміщений 1 замісником R^3 і де зв'язки із зірочкою і круглі дужки вказують місця приєднання груп $C=O$ і CH_2 в формулі (I). Відповідно до іншого варіанту здійснення, Ar вибирають з групи $Ar-G8$, що складається з



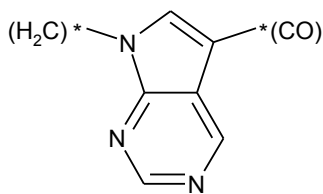
який необов'язково заміщений 1 замісником R^3 і де зв'язки із зірочкою і круглі дужки вказують місця приєднання груп $C=O$ і CH_2 в формулі (I). Відповідно до іншого варіанту здійснення, Ar вибирають з групи $Ar-G9$, що складається з



кожний з яких необов'язково заміщений 1 замісником R^3 і де зв'язки із зірочкою і круглі дужки вказують місця приєднання груп $C=O$ і CH_2 в формулі (I). Відповідно до іншого варіанту здійснення, Ar вибирають з групи $Ar-G10$, що складається з



кожний з яких необов'язково заміщений 1 замісником R^3 і де зв'язки із зірочкою і круглі дужки вказують місця приєднання груп $C=O$ і CH_2 в формулі (I). Відповідно до іншого варіанту здійснення, Ar вибирають з групи $Ar-G11$, що складається з



який необов'язково заміщений 1 замісником R^3 і де зв'язки із зірочкою і круглі дужки вказують місця приєднання груп $C=O$ і CH_2 в формулі (I). R^1 :

Відповідно до одного варіанту здійснення, R^1 вибирають з групи R^1-G1 , що складається з H , галогену, C_{1-4} -алкілу, необов'язково заміщеного 1-5 атомами F , C_{3-4} -циклоалкілу, необов'язково заміщеного 1 CH_3 , CN або OH -групою, CN , $O-C_{1-3}$ -алкілу, необов'язково заміщеного 1-5 атомами F , C_{1-3} -алкілу, необов'язково заміщеного 1 замісником, вибраним із групи, що складається з CN , OH і $O-C_{1-3}$ -алкілу.

Відповідно до іншого варіанту здійснення, R^1 вибирають з групи R^1-G2 , що складається з H , F , Cl , Br , C_{1-2} -алкілу, необов'язково заміщеного 1-5 атомами F або 1 CN , OH або $O-C_{1-2}$ -алкільною групою,

С₃₋₄-алкілу, необов'язково заміщеного 1 CN або OH-групою, С₃₋₄-циклоалкілу, необов'язково заміщеного 1 СН₃, CN або OH-групою, О-С₁₋₂-алкілу, необов'язково заміщеного 1-5 атомами F.

Відповідно до іншого варіанту здійснення, R¹ вибирають з групи R¹-G3, що складається з

H, F, Cl, Br, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)₂, циклопропілу, циклобутилу, CHF₂, CF₃, CN, 1-ціаноциклопроп-1-ілу, CH₂CN, C(CH₃)₂CN, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH(OH)CH₃, CH₂CH₂CH₂OH, CH(CH₃)CH₂OH, C(OH)(CH₃)₂, CH₂OCH₃, CH₂OCH₂CH₃, O-CH₃, O-CH₂CH₃ і O-CF₃.

Відповідно до іншого варіанту здійснення, R¹ вибирають з групи R¹-G4, що складається з H, F, Cl, Br, CH₃, CH₂CH₃, CHF₂, CN, CH₂OH і CH₂OCH₃.

Відповідно до іншого варіанту здійснення, R¹ вибирають з групи R¹-G5, що складається з H.

Відповідно до іншого варіанту здійснення, R¹ вибирають з групи R¹-G6, що складається з F, Cl і Br.

Відповідно до іншого варіанту здійснення, R¹ вибирають з групи R¹-G7, що складається з CH₃.

Відповідно до іншого варіанту здійснення, R¹ вибирають з групи R¹-G8, що складається з CH₂CH₃.

Відповідно до іншого варіанту здійснення, R¹ вибирають з групи R¹-G9, що складається з CH₂CH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)₂, циклопропілу і циклобутилу.

Відповідно до іншого варіанту здійснення, R¹ вибирають з групи R¹-G10, що складається з CHF₂ і CF₃.

Відповідно до іншого варіанту здійснення, R¹ вибирають з групи R¹-G11, що складається з CN.

Відповідно до іншого варіанту здійснення, R¹ вибирають з групи R¹-G12, що складається з 1-ціаноциклопроп-1-ілу, CH₂CN і C(CH₃)₂CN.

Відповідно до іншого варіанту здійснення, R¹ вибирають з групи R¹-G13, що складається з CH₂OH.

Відповідно до іншого варіанту здійснення, R¹ вибирають з групи R¹-G14, що складається з CH₂CH₂OH, CH(OH)CH₃, CH₂CH₂CH₂OH, CH(CH₃)CH₂OH і C(OH)(CH₃)₂.

Відповідно до іншого варіанту здійснення, R¹ вибирають з групи R¹-G15, що складається з CH₂OCH₃, CH₂OCH₂CH₃, O-CH₃, O-CH₂CH₃ і O-CF₃.

R³:

Відповідно до одного варіанту здійснення, R³ вибирають з групи R³-G1, що складається з

F, Cl, Br, CN, С₁₋₄-алкілу, необов'язково заміщеного 1-5 атомами F, С₃₋₄-циклоалкілу, HO-С₁₋₄-алкілену, С₁₋₃-алкіл-О-С₁₋₃-алкілену і О-С₁₋₄-алкілу, необов'язково заміщеного 1-5 атомами F.

Відповідно до іншого варіанту здійснення, R³ вибирають з групи R³-G2, що складається з

F, Cl, Br, CN, С₁₋₃-алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 атомами F, HO-С₁₋₄-алкілену, С₁₋₂-алкіл-О-С₁₋₂-алкілену і О-С₁₋₂-алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 атомами F.

Відповідно до іншого варіанту здійснення, R³ вибирають з групи R³-G3, що складається з

Cl, CN, CH₃, CF₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂OH, CH₂CH₂OH, C(CH₃)₂OH і CH₂OCH₃.

Відповідно до іншого варіанту здійснення, R³ вибирають з групи R³-G4, що складається з Cl і CN.

Відповідно до іншого варіанту здійснення, R³ вибирають з групи R³-G5, що складається з CH₃, CF₃, CH₂CH₃ і CH(CH₃)₂.

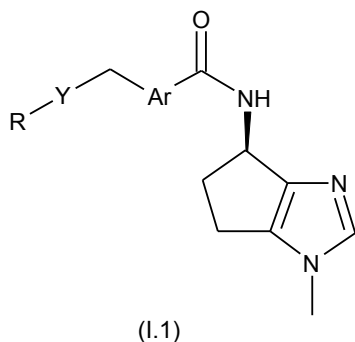
Відповідно до іншого варіанту здійснення, R³ вибирають з групи R³-G6, що складається з

CH₂OH, CH₂CH₂OH і C(CH₃)₂OH.

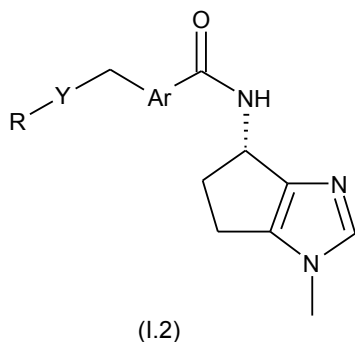
Відповідно до іншого варіанту здійснення, R³ вибирають з групи R³-G7, що складається з CH₂OCH₃.

Стереохімія:

Відповідно до одного варіанту здійснення, стереохімія сполуки формули (I) відповідає формулі (I.1)



Відповідно до іншого варіанту здійснення, стереохімія сполуки формули (I) відповідає формулі (I.2)



Додаткові кращі субродові варіанти сполук формули (I) представлені у вигляді варіантів здійснення (I-a) - (I-r) у наступній Таблиці 1, де використовуються згадані вище визначення замісників. Наприклад, запис –G1 у стовпці R¹ і рядку (I-a) означає, що у варіанті здійснення (I-a) замісник R¹ вибраний із визначення, позначеного як R¹-G1. Те саме аналогічно застосовують до інших змінних, що включені до загальних формул.

Таблиця 1:

Варіант здійснення	Замісники				
	Y	R	Ar	R ¹	R ³
(I-a)	Y-G1	R-G1	Ar-G1	R ¹ -G1	R ³ -G1
(I-b)	Y-G2	R-G2	Ar-G1	R ¹ -G1	R ³ -G2
(I-c)	Y-G2	R-G2	Ar-G2	R ¹ -G2	R ³ -G2
(I-d)	Y-G2	R-G3	Ar-G2	R ¹ -G3	R ³ -G2
(I-e)	Y-G2	R-G4	Ar-G3	R ¹ -G3	R ³ -G3
(I-f)	Y-G6	R-G5	Ar-G5	R ¹ -G4	R ³ -G5
(I-g)	Y-G6	R-G5	Ar-G6	R ¹ -G4	R ³ -G5
(I-h)	Y-G6	R-G5	Ar-G8	R ¹ -G4	R ³ -G5
(I-i)	Y-G6	R-G6	Ar-G5	R ¹ -G4	R ³ -G5
(I-j)	Y-G6	R-G6	Ar-G6	R ¹ -G4	R ³ -G5
(I-k)	Y-G6	R-G6	Ar-G8	R ¹ -G4	R ³ -G5
(I-m)	Y-G7	R-G5	Ar-G5	R ¹ -G4	R ³ -G5
(I-n)	Y-G7	R-G5	Ar-G6	R ¹ -G4	R ³ -G5
(I-o)	Y-G7	R-G5	Ar-G8	R ¹ -G4	R ³ -G5
(I-p)	Y-G7	R-G6	Ar-G5	R ¹ -G4	R ³ -G5
(I-q)	Y-G7	R-G6	Ar-G6	R ¹ -G4	R ³ -G5
(I-r)	Y-G7	R-G6	Ar-G8	R ¹ -G4	R ³ -G5

Особливо кращими є ті субродові варіанти (I.1-a) - (I.1-r), які щодо визначень Y, R, Ar, R¹ і R³, відповідають субродовим варіантам (I-a) - (I-r) Таблиці 1, але в яких стереохімія сполук відповідає формулі (I.1).

Відповідно до іншого кращого варіанта здійснення, стереохімія сполук даного винаходу відповідає формулі (I.1), де Ar вибирають з групи Ar-G5.

Відповідно до іншого кращого варіанта здійснення, стереохімія сполук даного винаходу відповідає формулі (I.1), де Ar вибирають з групи Ar-G6.

Відповідно до іншого кращого варіанта здійснення, стереохімія сполук даного винаходу відповідає формулі (I.1), де Ar вибирають з групи Ar-G8.

Особливо кращими сполуками, включаючи їх таутмери, їх солі або будь-які їх сольвати, гідрати або співкристали, є ті, що описані в розділах "Приклади" і "Експериментальні дані".

Одержання

Сполуки відповідно до винаходу і проміжні сполуки для їх одержання можна одержати, використовуючи методи синтезу, які відомі спеціалісту в даній галузі і описані у літературі з органічного синтезу, наприклад, використовуючи методи, описані в "Comprehensive Organic Transformations", 2-е видання, Richard C. Larock, John Wiley & Sons, 2010, і "March's Advanced Organic Chemistry", 7-е видання, Michael B. Smith, John Wiley & Sons, 2013. Переважно, сполуки одержують за аналогією з методами одержання, що докладніше розкриті нижче, зокрема, як описано в "Експериментальному розділі". У деяких випадках послідовність, встановлена на схемах проведення реакцій, може варіюватися. Також можна використовувати варіанти таких реакцій, які відомі спеціалісту в даній галузі техніки, але докладно у даній заявці не описані. Загальні способи одержання сполук відповідно до винаходу будуть очевидні спеціалісту в даній галузі при вивченні схем, поданих нижче. Вихідні сполуки є комерційно доступними або можуть бути одержані методами, які описані у літературі або в даній заявці, або можуть бути одержані аналогічним або подібним чином. Перед проведенням реакції, будь-які відповідні функціональні групи у вихідних сполуках можуть бути захищені з використанням звичайних захисних груп. Ці захисні групи можуть бути знову відщеплені на відповідній стадії у рамках послідовності реакцій з використанням методів, добре відомих спеціалісту в даній галузі та описаних у літературі, наприклад, в "Protecting Groups", 3-е видання, Philip J. Kocienski, Thieme, 2005, і "Protective Groups in Organic Synthesis", 4-е видання, Peter G. M. Wuts, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, 2006.

Схема 1:

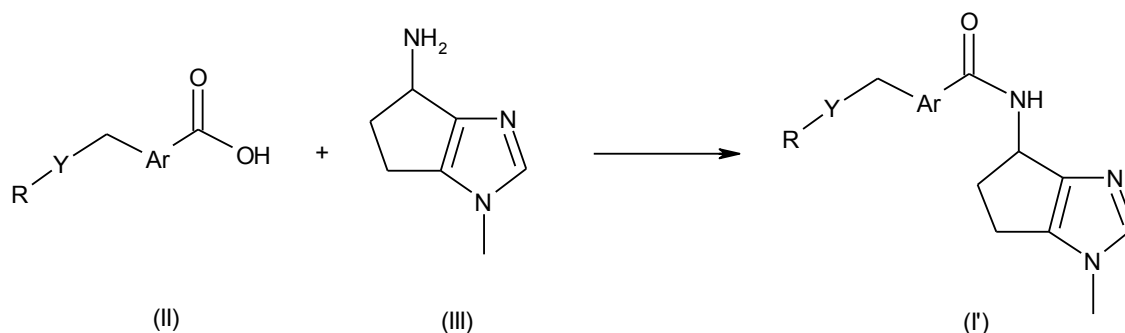
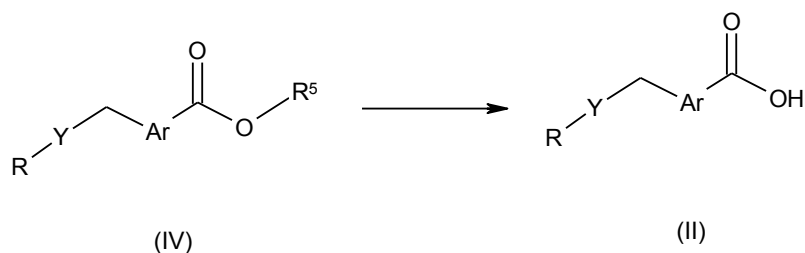


Схема 1: Сполуки формули (I') можна одержати за реакцією придатної кислоти формули (II) (або у вигляді вільної кислоти, або у вигляді карбоксилату з придатним катіоном металу, таким як Li^+ , Na^+ , K^+ і т.д.) і придатного аміну формули (III) (або у вигляді вільного аміну, або у вигляді солі, такої як гідрохлорид, гідробромід і т.д.) у придатному розчиннику (наприклад, ДХМ, ТГФ, 1,4-діоксані, ДМФА, N,N-диметилацетаміді і 1-метил-2-піролідіноні) у присутності придатного агента сполучення (наприклад, гексафторфосфату O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію (HATU), тетрафторборату O-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію (TBTU), гексафторфосфату (бензотриазол-1-ілокси)трипіролідінофосфонію (PyBOP), карбодіімідних реагентів і т.д.) і основи (наприклад, триетиламіну, N,N-діізопропілетиламіну, піридину і т.д.) з утворенням амідного зв'язку; Y, R і Ar на Схемі 1 мають значення, як визначено вище. Альтернативно, карбонову кислоту перетворюють на хлорангідрид карбонової кислоти (використовуючи, наприклад, оксалілхлорид або тіонілхлорид в ДХМ) і сполучають у такому вигляді з аміном (III) у присутності придатної основи (наприклад, триетиламіну, N,N-діізопропілетиламіну, піридину і т.д.).

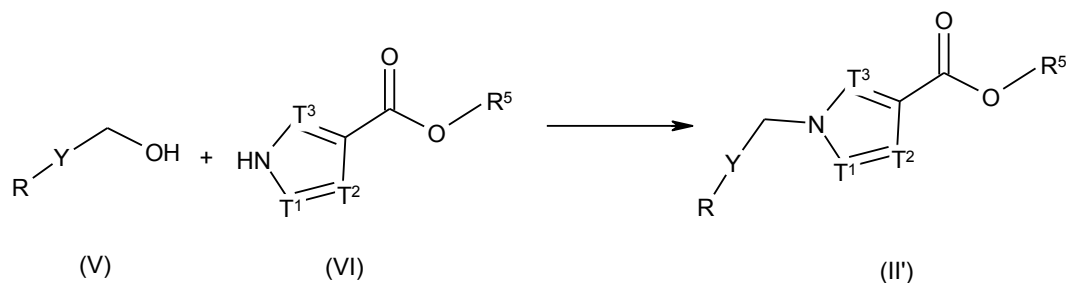
Схема 2:



$R^5 = C_{1-4}$ -алкіл або бензил

Схема 2: Кислоти формули (II), де Y, R і Ar мають значення, як визначено вище, переважно одержують з відповідного складного ефіру (IV) за допомогою гідролізу або гідрогенолізу залежно від природи R^5 . Складні ефіри з нижчими алкільними групами, такі як етилові або метилові складні ефіри, переважно розщеплюють шляхом гідролізу гідроксидом, таким як NaOH, LiOH або KOH, в суміші води і придатного змішаного розчинника (наприклад, ТГФ, MeOH, EtOH, 1,4-діоксану або їх сумішей) при температурі оточуючого середовища або при підвищеній температурі. Кислоту можна виділити або у вигляді солі з катіоном металу, або у вигляді вільної кислоти. Складний трет-бутиловий ефір переважно розщеплюють шляхом обробки кислотою (наприклад, хлористоводневою кислотою або TFO) у придатному розчиннику (наприклад, ДХМ, 1,4-діоксані, MeOH, EtOH, ТГФ, воді або їх сумішах). Складний бензиловий ефір переважно розщеплюють шляхом гідрогенолізу з використанням придатного каталізатора (наприклад, паладію на вугіллі) у придатному розчиннику (наприклад, EtOH, MeOH, ТГФ, ДХМ або EtOAc) в атмосфері водню (переважно 1 - 5 бар).

Схема 3

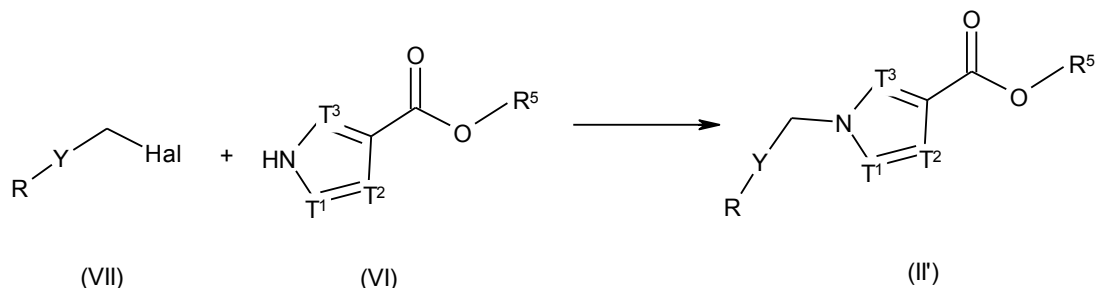


T¹ і T² незалежно один від одного означають N, C-H або C-R³; або
 T¹ і T² разом утворюють анельоване бензо, піридо або піримідо кільце, яке необов'язково монозаміщене за допомогою R³;
 T³ = CH або N;

$R^5 = C_{1-4}$ -алкіл або бензил.

Схема 3: Деякі сполуки (II') можна одержати за реакцією спирту (V) зі складним ефіром (VI), використовуючи умови реакції Міцунобу (наприклад, трифенілфосфін або три-н-бутилфосфін у комбінації, наприклад, з діетилазодикарбоксилатом (DEAD), діізопропілазодикарбоксилатом (DIAD) або ди-трет-бутилазодикарбоксилатом (DBAD), у розчиннику, такому як ТГФ, 1,4-діоксан, толуол і т.д.); Y, R, і R^3 на Схемі 3 мають значення, як визначено вище. Спирт (V) може нести необхідний залишок R на гетероароматичному кільці Y, або, замість нього, відхідну групу, щоби ввести R пізніше. Альтернативно, деякі сполуки (II') можна одержати за реакцією спирту (V) і складного ефіру (VI) у присутності кислоти Льюїса або кислоти Бренстеда (наприклад, 4-толуолсульфонові кислоти) у придатному розчиннику (наприклад, MeCN) при підвищеній температурі (від 20 до 120 °C).

Схема 4



T^1 і T^2 незалежно один від одного означають N, C-H або C- R^3 ; або

T^1 і T^2 разом утворюють анельоване бензо, піридо або піримідо кільце, яке необов'язково монозаміщене за допомогою R^3 ;

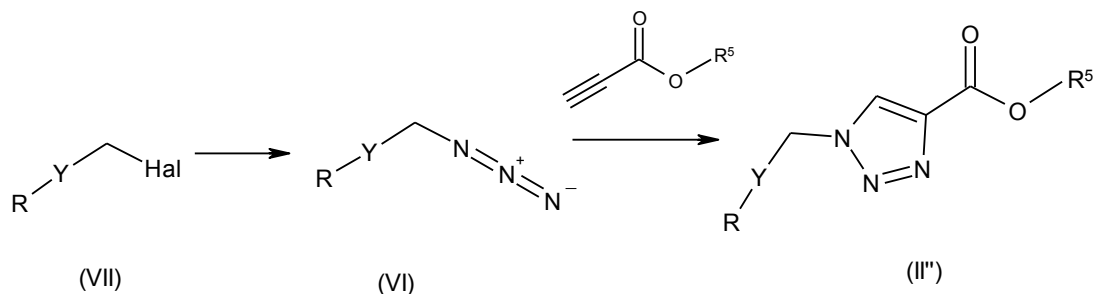
$T^3 = CH$ або N;

$R^5 = C_{1-4}$ -алкіл або бензил;

Hal = відхідна група, така як Cl, Br, I, OSO_2CH_3 .

Схема 4: Деякі сполуки (II') також можна одержати за реакцією сполуки (VII), що несе відхідну групу в гетероарилметильному положенні, таку як Cl, Br або мезилокси (метансульфонілокси), зі складним ефіром (VI) у присутності придатної основи (наприклад, гідриду натрію, карбонату цезію, карбонату калію або триетиламіну) у придатному розчиннику (наприклад, ТГФ, ДМФА); Y, R і R^3 на Схемі 4 мають значення, як визначено вище. Сполука (VII) може нести необхідний залишок R на гетероароматичному кільці Y або, замість нього, відхідну групу, щоби ввести R пізніше.

Схема 5

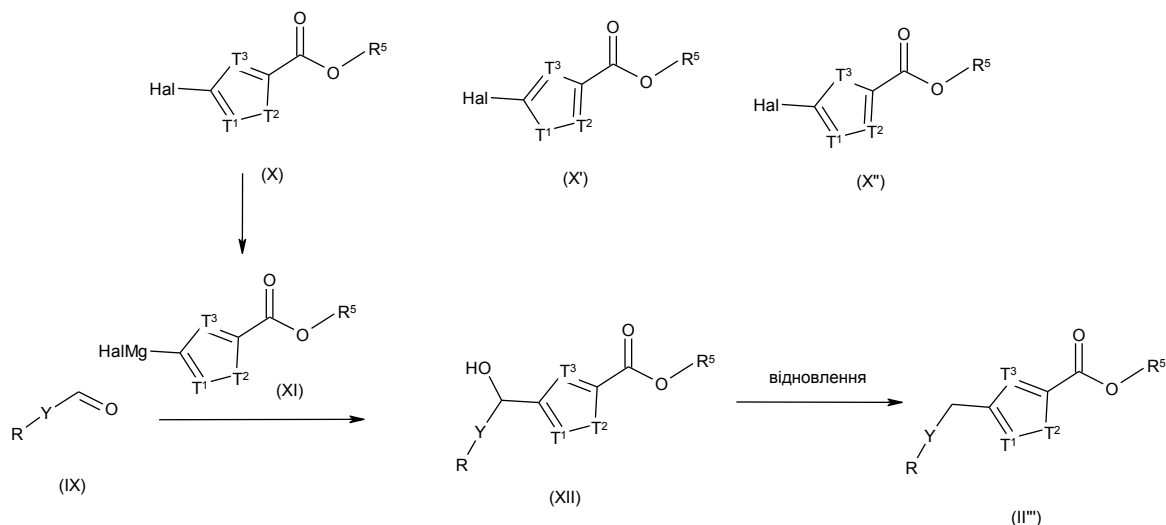


$R^5 = C_{1-4}$ -алкіл або бензил;

Hal = відхідна група, така як OH, Cl, Br, I, OSO_2CH_3 .

Схема 5: Деякі складні ефіри формули (II''), де Y і R мають значення, що визначені вище, можна одержати шляхом обробки відповідного алкілгалогеніду (броміду або хлориду) або сульфонату (наприклад, мезилату) формули (VII) азидом натрію в ДМФА або іншому придатному розчиннику з одержанням проміжної сполуки формули (VIII), яку потім піддають реакції з придатним складним ефіром пропіолової кислоти в умовах реакції, опосередкованої міддю (наприклад, етилпропіолатом або трет-бутилпропіолатом з каталітичною кількістю сульфату міді і аскорбатом натрію в суміші вода/трет-бутанол) з одержанням сполуки (II''). Альтернативно, азид (VIII) можна одержати зі спирту формули (V) (або (VII), де Hal означає OH) шляхом обробки дифенілфосфорилазидом у присутності придатної основи, такої як DBU, у придатному розчиннику (наприклад, ТГФ або ДМФА). Сполука (VII) може нести необхідний залишок R на гетероароматичному кільці Y або, замість нього, відхідну групу, щоби ввести R пізніше.

Схема 6

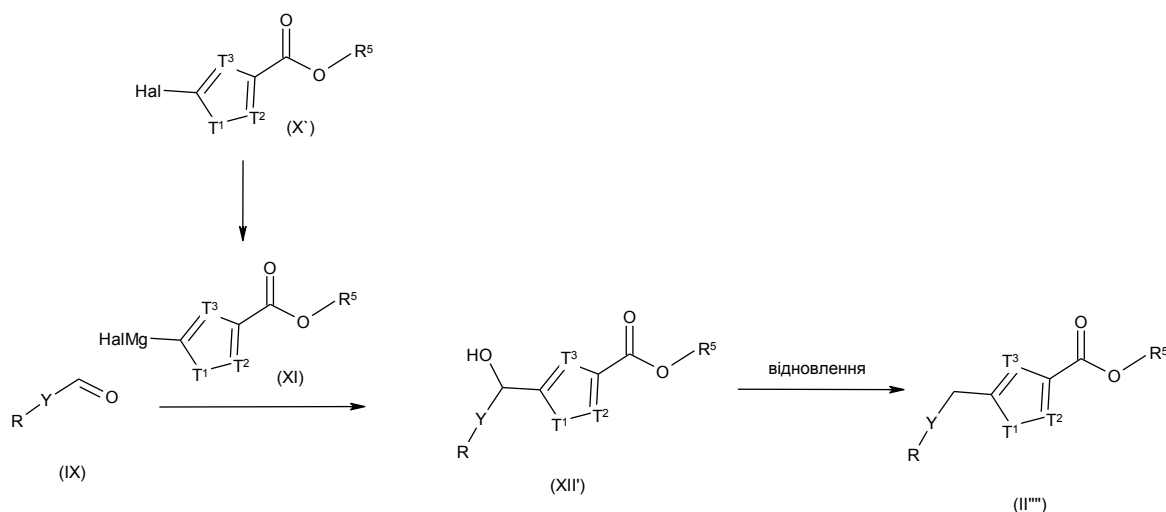


Для сполук (X), (XI), (XII) і (II'''): T^1 і T^3 незалежно вибирають із CH, C- R^3 і N, і T^2 вибирають із N- R^3 , O і S;
 для сполуки (X'): T^2 і T^3 незалежно вибирають із CH, C- R^3 і N, і T^1 вибирають із N- R^3 , O і S;
 для сполуки (X''): T^1 і T^2 незалежно вибирають із CH, C- R^3 і N, і T^3 вибирають із N- R^3 , O і S;
 R^5 = C₁₋₄-алкіл або бензил; Hal = Cl, Br, I.

Схема 6: Складні ефіри формули (II'''), де Y, R, і R^3 мають значення, що визначені вище, можна одержати зі спиртів (XII) шляхом витіснення гідроксильної групи воднем, використовуючи добре відомі методи, описані у літературі (наприклад, триетилсилан і ТФО або ефірат трифториду бору в ДХМ, або водень у присутності паладію на вугіллі у розчиннику, такому як ТГФ або EtOH). Спирти (XII) можна одержати шляхом додавання галогеніду магнію (XI) або іншої металоорганічної похідної, до альдегіду (IX), який, у свою чергу, можна одержати з відповідного йому спирту шляхом окиснення (наприклад, окиснення за Десом-Мартіном або Сверном) в інертному розчиннику (наприклад, ТГФ, ДХМ або діетиловому ефірі) при температурі, що є нижчою або дорівнює температурі оточуючого середовища. Галогенід магнію (XI) можна одержати в результаті реакції обміну галогену на метал з відповідного броміду або йодиду (X), використовуючи хлорид ізопропілмагнію необов'язково у комбінації з хлоридом літію в ТГФ при зниженій температурі. Альтернативно, металевий магній вводять у зв'язок вуглець-галоген із забезпеченням галогеніду магнію (XI). Сполуки (IX) і (XII) можуть нести необхідний залишок R на гетероароматичному кільці Y або, замість нього, відхідну групу, щоби ввести R пізніше.

Виходячи зі сполук (X') і (X'') відповідні аналоги сполуки (II''') доступні з використанням принципу, описаного вище (див. Схему 7 для (X')).

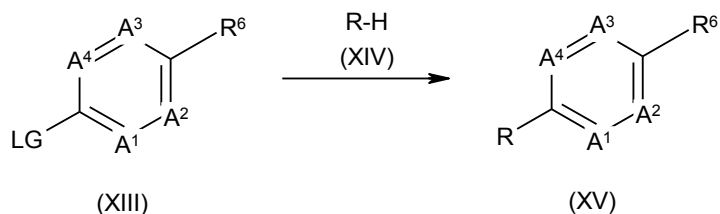
Схема 7



T^2 і T^3 незалежно вибирають із CH, C- R^3 і N, і T^1 вибирають із N- R^3 , O і S;
 R^5 = C₁₋₄-алкіл або бензил; Hal = Cl, Br, I.

Схема 7: Сполуки формули (II'''), де Y, R і R^3 мають значення, що визначені вище, можна одержати за аналогією зі сполуками, описаними на Схемі 6, використовуючи ізомерний галогенід магнію (XI').

Схема 8



LG = відхідна група, така як F, Cl, Br, I; A¹, A², A³, A⁴ = незалежно N або C-R¹;
 R⁶ = COOR⁵, CHO, CH₂OH, CH₂-Ar-COOR⁵; R⁵ = C₁₋₄-алкіл або бензил.

Схема 8: Проміжні сполуки формули (XV) можна одержати з ароматичної сполуки (XIII) і аміну (XIV) або за реакцією нуклеофільного заміщення на гетероароматичному кільці, або за реакцією сполучення, що каталізується перехідним металом; Ar, R і R¹ на Схемі 8 мають значення, що визначені вище. Нуклеофільне заміщення відхідної групи на гетероароматичному кільці в (XIII) на N у сполуці (XIV) можна провести у присутності придатної основи (наприклад, гідриду натрію, карбонату цезію, карбонату калію, N,N-діізопропілетиламіну) у придатному розчиннику (наприклад, ТГФ, 1,4-діоксані, ДМФА, ДМСО) при температурі оточуючого середовища або при підвищеній температурі. Реакцію сполучення, яка каталізується перехідним металом, переважно проводять за аналогією з методиками, які описані у літературі з органічної хімії, які називаються реакцією сполучення Ульмана або Бухвальда-Хартвіга, використовуючи придатні солі міді або паладію, або їх комплекси, необов'язково у комбінації з додаткові лігандами, у присутності основи і у придатному розчиннику.

Схема 9

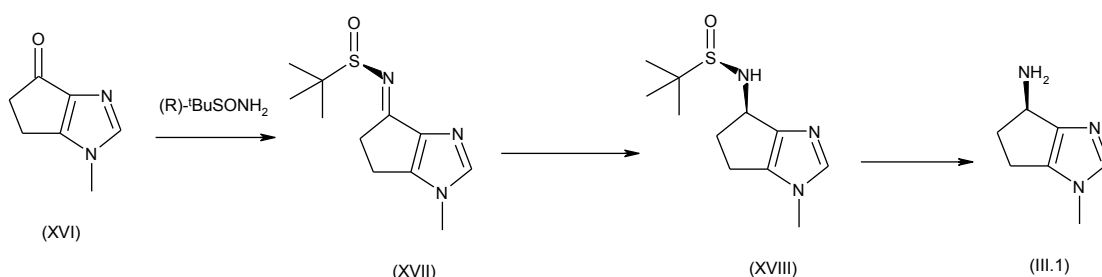


Схема 9: Енантіомірно чистий амін (III.1) можна одержати з кетону (XVI), як зображено на Схемі 9. Загальний синтез включає 3 стадії і починається з конденсації кетону з енантіомірно чистим трет-бутансульфінамідом у присутності дегідратуючого засобу, такого як алкоголят титану (наприклад, Ti(OEt)₄ або Ti(OⁱPr)₄), у придатному розчиннику (наприклад, ТГФ, ДХМ, толуолі, або без розчинника) при температурі оточуючого середовища або при підвищеній температурі з одержанням відповідного енантіомірно чистого трет-бутилсульфінілизованого іміну (XVII). Імін (XVII) можна діастереоселективно відновити до відповідного трет-бутилсульфінілизованого аміну (XVIII), використовуючи гідрид (наприклад, борогідрид літію або натрію, L-селектрид, гідрид діізобутилалюмінію і т.д.) у придатному розчиннику (наприклад, ТГФ, толуолі, MeOH і т.д., залежно від використовуваного джерела гідриду). трет-Бутилсульфінільну групу можна відщепити, використовуючи кислоту (наприклад, ТФО або хлористоводневу кислоту) у придатному розчиннику (наприклад, толуолі, ДХМ, діоксані, спирті, воді і т.д.) при температурі оточуючого середовища або при підвищеній температурі.

Рацемат (III) і протилежний енантіомер (III.2) одержують з використанням рацемічного трет-бутансульфінаміну і енантіомірно чистого (S)-трет-бутансульфінаміну, відповідно, дотримуючись описаного вище шляху.

Альтернативно, сполуку (III.1) і її енантіомер (III.2) можна одержати з кетону (XVI) за допомогою 3-стадійної послідовності синтезу, починаючи з енантіоселективного відновлення кетонного фрагмента в сполуці (XVI), використовуючи умови, описані у літературі з органічної хімії (наприклад, J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 7562-3; Org. Lett. 2010, 12, 1756-9; Org. Proc. Res. Dev. 2006, 10, 949-958; Tetrahedron: Asymmetry 2003, 14, 2659-2681; Tetrahedron Lett. 2014, 55, 3635-40; і посилання, цитовані в них) з одержанням відповідного енантіомірно чистого або енантіомірно збагаченого спирту. Таким чином утворену гідроксильну групу потім можна замінити на захищену або замасковану групу – похідну аміаку, таку як фталімідна або (трет-Bu-OCO)₂N група, використовуючи стереоспецифічну реакцію Міцунобу або реакцію за типом Міцунобу (використовуючи, наприклад, трифенілфосфін або три-н-бутилфосфін у комбінації з диметилазодикарбоксилатом, DEAD, DIAD, ди-(4-хлорбензил)азодикарбоксилатом, дибензилазодикарбоксилатом, DBAD, біс-(диметиламідом) азодикарбонової кислоти, дипіперидидом азодикарбонової кислоти або диморфолідом азодикарбонової кислоти у придатному розчиннику (наприклад, ТГФ, 1,4-діоксані, EtOAc, бензолі, толуолі і т.д.)), що приводить до інверсії конфігурації біля атому С, що несе гетероатом. Альтернативно, фосфорилазид (наприклад, дифенілфосфорилазид) можна використовувати для заміщення OH-групи азидною групою при інверсії конфігурації. Аміногрупу можна вивільнити з фталімідної групи шляхом обробки, наприклад, гідразином, гідроксиламіном, метиламіном, н-бутиламіном або етаноламіном у придатному розчиннику (наприклад, EtOH, MeOH, MeCN, ТГФ, діоксані, ДМСО, N,N-диметилацетаміді, воді або їх суміші) при нагріванні, за необхідності, з одержанням сполуки (III.1). трет-Bu-O-CO переважно видаляють у кислих умовах (використовуючи, наприклад, ТФО або хлористоводневу кислоту) з одержанням такого ж аміну (III.1). Азид можна відновити до аміну (III.1), наприклад, воднем у присутності перехідного металу (наприклад, Pd на вугіллі, нікелю Ренея, PtO₂ і т.д.) або фосфіном (наприклад, трифенілфосфіном). Рацемат (III) одержують при відновленні сполуки (XVI) ахіральним відновником, таким як

борогідрид натрію, і наступного виконання перетворень описаним вище шляхом.

Схема 10

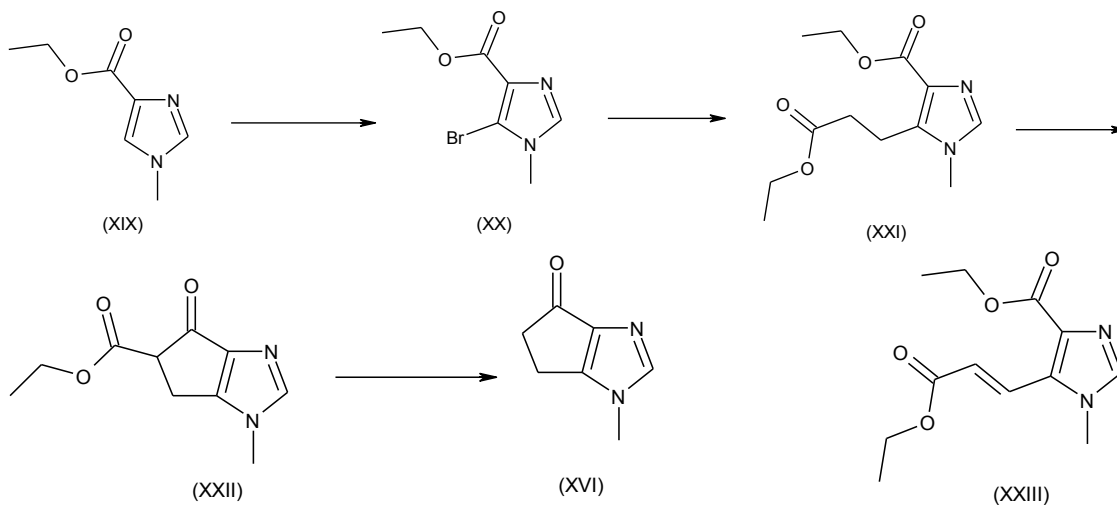


Схема 10: Сполуки (XVI) можна одержати зі складного ефіру (XIX) (або відповідних складних нижчих або вищих алкілових ефірів, наприклад, складного метилового, н-пропілового, ізопропілового або трет-бутилового ефіру) за допомогою послідовності 3 або 4 реакційних стадій. Сполуку (XIX) можна бромувати, використовуючи придатне джерело електрофільного броду (наприклад, N-бромсукцинімід (NBS) або Br_2) у придатному розчиннику (наприклад, AcOH , ДХМ, дихлоретані, діоксані, MeCN , ДМФА і т.д.) при температурі оточуючого середовища або при підвищеній температурі. Наприклад, цільову сполуку забезпечує NBS в оцтовій кислоті при температурі оточуючого середовища, або NBS в HCCl_3 при 65°C . Альтернативно, обробка сполуки (XIX) NBS, персульфатом натрію і ацетатом паладію в трифторметансульфоновій кислоті і 1,2-дихлоретані при 80°C дає доступ до (XX) з таким самим успіхом. Сполуку (XX) потім можна перетворити на складний ефір (XXI) шляхом застосування 1- або 2-стадійного шляху синтезу, що охоплює реакцію сполучення Хека (широко висвітлюється у літературі з органічної хімії, наприклад, в журналі *Catalysts* 2017, 7, 267 і посиланнях, що цитуються в ньому) з використанням або діалкілацеталю акролеїну (наприклад, діетилацеталю акролеїну $\rightarrow$ (XXI)) або складного ефіру акрилової кислоти (наприклад, складного етилового ефіру акрилової кислоти $\rightarrow$ (XXIII)); використання згаданого останнім компонента для реакції сполучення вимагає додаткової стадії для відновлення утвореного олефінового зв'язку, що досягається за стандартною методикою за допомогою водню у присутності каталізатора на основі перехідного металу (наприклад, Pd, такого як паладій на вугіллі, Ni, такого як нікель Ренея, Pt, такої як оксид платини, Rh, такого як родій на вугіллі і т.д.) у придатному розчиннику (наприклад, ДХМ, діоксані, ТГФ, EtOAc , спирті, такому як MeOH , воді і т.д.). Складний кетоефір (XXII) можна одержати при обробці сполуки (XXI) основою (наприклад, гібридом, таким як гібрид натрію, алкоголем, таким як метилат літію або трет-бутилат калію, органічним аміном, таким як DBU, фосфазеном, таким як P_2Et фосфазен, амідом, таким як діізопропіламід літію, гексаметилдисилазид літію, натрію або калію і т.д.) у придатному розчиннику (наприклад, бензолі, толуолі, діоксані, ТГФ, спирті і т.д., залежно від використовуваної основи) при температурі в діапазоні від знижених до підвищених температур (від -78°C до 100°C , залежно від використовуваних основи і розчинника); найбільш кращі умови для цього перетворення включають гексаметилдисилазид калію в ТГФ при 20°C . Гідролізу складноефірної групи в сполуці (XXII) з наступним декарбоксилюванням можна досягти шляхом перемішування сполуки в розчиннику (наприклад, діоксані, ТГФ, ACN , ДМФА, N,N-диметилацетаміді, ДМСО, спирті, воді і т.д., або їх суміші), необов'язково у присутності основи (наприклад, гідроксиду натрію), галогенідної солі, такої як йодид або хлорид літію, або кислоти (наприклад, хлористоводневої кислоти) при температурі від 0 до 140°C з одержанням кетону (XVI).

Сполуки формули (I) можна розділити на їх енантіомери і/або діастереомери, як зазначено нижче. Таким чином, наприклад, цис/транс суміші можна розділити на їх цис- і транс-ізомери, а рацемічні сполуки можна розділити на їх енантіомери.

Цис/транс суміші можна розділити на їх цис- і транс-ізомери, наприклад, за допомогою хроматографії. Сполуки формули (I), які зустрічаються у вигляді рацематів, можна розділити методами, відомими *per se*, на їх оптичні антиподи, а діастереомерні суміші сполук загальної формули (I) можна розділити на їх діастереомери, скориставшись перевагами їх різних фізико-хімічних властивостей з використанням методів, відомих *per se*, наприклад, хроматографії і/або фракційної кристалізації; якщо сполуки, одержані після цього, являють собою рацемати, їх можна розділити на енантіомери, як зазначено нижче.

Рацемати переважно розділяють за допомогою колонкової хроматографії на хіральных фазах або за допомогою кристалізації з оптично активного розчинника, або за допомогою реакції з оптично активною речовиною, яка утворює солі або похідні, такі як складні ефіри або аміді, з рацемічною сполукою. Солі можуть бути утворені з енантімерно чистими кислотами у випадку основних сполук і з енантімерно чистими основами у випадку кислих сполук. Діастереомерні похідні утворюють з енантімірно чистими допоміжними сполуками, наприклад, кислотами, їх активованими похідними, або спиртами. Розділення одержаної таким чином діастереомерної суміші солей або похідних можна досягти, використовуючи переваги їх різних фізико-хімічних властивостей, наприклад, відмінностей у розчинності; вільні антиподи можна вивільнити з чистих

діастереомерних солей або похідних під дією придатних реагентів. Оптично активні кислоти, що звичайно використовуються для такої мети, а також оптично активні спирти, застосовувані для утворення допоміжних залишків, відомі спеціалістам в даній галузі техніки.

Як зазначено вище, сполуки формули (I) можна перетворити на солі, зокрема, для фармацевтичного застосування, в фармацевтично прийнятні солі. У контексті даної заявки вираз "фармацевтично прийнятні солі" відноситься до похідних розкритих сполук, де вихідну сполуку модифіковано шляхом одержання її солей з кислотою або основою.

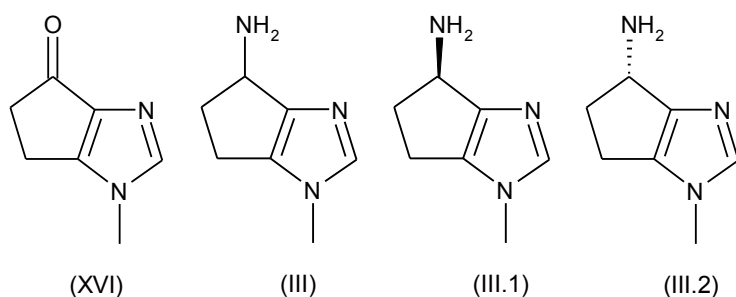
Сполуки відповідно до винаходу переважно також можна одержати з використанням методів, описаних у наступних прикладах, які для цієї мети також можна комбінувати з методами, відомими спеціалісту в даній галузі техніки з літератури.

Таким чином, відповідно до іншого аспекту даного винаходу, забезпечуються способи синтезу сполук формули (I).

Відповідно до іншого аспекту даного винаходу, забезпечуються проміжні сполуки для синтезу сполук формули (I).

Відповідно до одного варіанту здійснення, винахід відноситься до проміжних сполук, як зображено і описано на Схемах 9 і/або 10.

Відповідно до іншого варіанту здійснення, винахід відноситься до однієї або декількох з наступних проміжних сполук:



Фармакологічна активність

Активність сполук винаходу можна продемонструвати, використовуючи наступні дослідження:

БІОЛОГІЧНІ МЕТОДИ

Здатність сполук формули (I) інгібувати калікреїн плазми (РКК), фактор XIIa (FXIIa), фактор XIa (FXIa), фактор Ха (FXa), фактор IIa (альфа-тромбін; FIIa), плазмін, трипсин, тканинний калікреїн 1 (TK1), фактор VIIa (FVIIa) або FVIIa у комплексі з тканинним фактором, фосфоліпідами і CaCl₂ (FVIIa/TF/PL/CaCl₂) визначають, використовуючи наступні біохімічні дослідження, які проводяться в буфері для аналізу (100 mM Tris, 150 mM NaCl, що доведений до pH 7.8 за допомогою HCl, і містить 0.1 % (мас./об.) BSA і 0.05 % (об./об.) твін 20) у присутності 1 % (об./об.) ДМСО:

ОЦІНЮВАННЯ ІНГІБУВАННЯ РКК З ВИКОРИСТАННЯМ ДОСЛІДЖЕННЯ ЗА КІНЦЕВОЮ ТОЧКОЮ

РКК людини (0.01 од/мл; Enzyme Research Laboratories) або РКК щура (0.625 нМ; власного виробництва) інкубують протягом 1 год. при кімнатній температурі з 0.10 мкМ флуорогенним субстратом H-Pro-Phe-Arg-AMC (I1295 від Bachem) і різними концентраціями тестованої сполуки в буфері для аналізу. Потім як зупиняючий розчин додають PPACK II (Calbiochem) до досягнення кінцевої концентрації 1 мкМ і вимірюють флуоресценцію, використовуючи Envision Reader (PerkinElmer) з налаштуванням довжини хвилі збудження 355 нм і налаштуванням довжини хвилі випромінювання 460 нм.

Значення IC₅₀ для сполук відповідно до винаходу показані в наступній таблиці. Номер сполуки відповідає номеру Прикладу в "Експериментальному розділі".

Приклад	IC ₅₀ (нМ)	Приклад	IC ₅₀ (нМ)	Приклад	IC ₅₀ (нМ)	Приклад	IC ₅₀ (нМ)
1	1.3	61	3.1	121	1.6	181	10.9
2	3.1	62	14.0	122	1.5	182	7.1
3	1.7	63	3.0	123	0.9	183	19.4
4	0.9	64	0.7	124	2.4	184	13.5
5	1.1	65	1.4	125	1.1	185	10.9
6	0.9	66	0.7	126	0.6	186	10.9
7	1.4	67	3.1	127	1.2	187	12.2
8	2.3	68	1.4	128	5.1	188	19.8
9	3.8	69	0.9	129	23.7	189	22.1
10	2.5	70	0.8	130	20.0	190	1.5
11	2.1	71	151	131	4.3	191	169
12	3.4	72	3.3	132	1.9	192	1890
13	1.1	73	9.6	133	1.6	193	0.4
14	1.0	74	6.9	134	1.7	194	0.3
15	1.1	75	0.5	135	4.2	195	20.3

16	0.6	76	0.6	136	2.0	196	1.5
17	2.0	77	3.3	137	4.4	197	13.4
18	2.1	78	6.8	138	2.2	198	0.8
19	14.2	79	5.5	139	9.6	199	3.1
20	0.7	80	4.7	140	5.8	200	8.6
21	0.9	81	1.3	141	2.0	201	0.6
22	0.5	82	0.8	142	5.8	202	0.5
23	1.1	83	1.7	143	0.6	203	0.7
24	1.0	84	0.7	144	0.8	204	1.5
25	2.0	85	0.8	145	0.7	205	8.3
26	4.9	86	1.2	146	1.1	206	0.4
27	0.9	87	3.3	147	1.4	207	3.2
28	0.6	88	0.9	148	1.4	208	0.6
29	2.6	89	77.5	149	1.6	209	1.5
30	0.9	90	0.7	150	1.0	210	0.4
31	5.3	91	2.1	151	3.6	211	0.8
32	1.1	92	2.8	152	1.2	212	2.1
33	2.5	93	1.4	153	0.5	213	2.3
34	0.9	94	10.8	154	9.9	214	20.3
35	2.2	95	5.5	155	15.4	215	0.7
36	0.5	96	1.5	156	0.8	216	1.2
37	0.9	97	1.4	157	1.2	217	0.9
38	3.4	98	1.5	158	4.6	218	3.5
39	0.7	99	3.7	159	3.5	219	3.6
40	1.2	100	5.6	160	2.2	220	1.9
41	3.4	101	0.6	161	1.5	221	2.8
42	0.6	102	2.1	162	1.1	222	11.6
43	0.9	103	0.7	163	2.2	223	7540
44	1.8	104	3.2	164	1.8	224	302
45	0.7	105	0.5	165	0.8	225	232
46	1.0	106	9.8	166	1.0	226	35.7
47	0.8	107	1.0	167	1.3	227	45.3
48	2.8	108	1.7	168	1.5	228	126
49	2.5	109	0.8	169	0.6	229	110
50	1.7	110	0.9	170	0.8	230	53.7
51	1.0	111	8.6	171	2.6	231	223
52	1.1	112	12.6	172	8.1	232	512
53	2.0	113	9.9	173	0.6	233	81.4
54	0.7	114	1.8	174	1.9	234	350
55	2.3	115	4.1	175	2.9	235	214
56	1.8	116	0.4	176	4.2	236	222
57	0.6	117	2.2	177	5.5	237	111
58	2.5	118	0.3	178	5.0	238	123
59	0.4	119	1.2	179	4.2	239	123
60	18.8	120	2.4	180	2.6	240	52

ОЦІНЮВАННЯ ІНГІБУВАННЯ РКК В АКТИВОВАНІЙ КАОЛІНОМ PPP ЛЮДИНИ

Збіднену тромбоцитами плазму (PPP), одержану із цільної крові людини і антикоагульовану цитратом натрію, інкубують з різними концентраціями тестованої сполуки разом з 25, 75, 250 або 750 мкг/мл каоліну в буфері для аналізу протягом 20 хв при 37 °С, таким чином, щоби для кожної застосованої дози каоліну було отримано значення залежності концентрація-ефект для тестованої сполуки. Потім до суміші додають 0,25 мМ флуорогенний субстрат H-Pro-Phe-Arg-AMC (I1295 від Bachem) і вимірювання виконують у кінетичному інтервалі кожну 2-гу хвилину протягом 12 хв, використовуючи прилад Spectramax M5 (Molecular Devices) з наступними налаштуваннями: довжина хвилі збудження 350 нм, і довжина хвилі випромінювання 450 нм. Значення IC_{50} і IC_{90} одержують з 4 x/y-графіків ($x = \log M$, сполука; $y = \text{дельта В.О.Ф./хв}$), підігнаного за допомогою GraphPad prism 7.0 (Рівняння: $\log(\text{агоніст})$ щодо реакції відповіді - Find ECanything; чотири криві концентрація - реакція відповіді, отримані для тестованої сполуки, кожна з яких була отримана з використанням різної дози каоліну, підганяли, використовуючи загальну процедуру підбирання з одержанням загальних значень IC_{50} або IC_{90}).

Значення IC_{90} для сполук відповідно до винаходу показані в наступній таблиці. Номер сполуки відповідає номеру Прикладу в "Експериментальному розділі".

Приклад	IC ₉₀ (нМ)	Приклад	IC ₉₀ (нМ)	Приклад	IC ₉₀ (нМ)	Приклад	IC ₉₀ (нМ)
1	290	53	203	108	465	164	443
2	253	54	109	109	414	165	342
3	210	55	250	110	784	166	193
4	184	56	586	111	4150	167	272
5	278	57	166	112	2780	168	1860
6	1880	62	769	114	14700	169	485
7	151	63	203	115	2660	170	469
8	352	64	221	116	278	171	268
9	603	65	1230	117	1540	181	22300
10	789	66	839	118	157	182	6270
11	300	67	635	119	1460	184	2310
12	802	68	637	120	934	185	2270
13	451	69	328	121	514	186	236
14	636	70	797	122	492	187	2450
15	414	71	9310	123	1320	188	1500
16	280	72	831	124	823	190	1080
17	818	73	498	125	2740	193	253
18	460	74	321	126	681	194	183
20	99	75	192	127	1680	196	350
21	325	76	270	128	1390	198	398
22	249	77	197	131	962	199	808
23	233	78	317	132	425	201	130
24	181	79	249	133	560	202	157
25	286	80	495	134	1030	203	202
26	343	81	117	135	909	204	818
27	202	82	117	136	310	206	138
28	184	83	594	137	756	207	745
29	336	84	209	139	774	208	80
30	334	85	132	140	760	173	729
31	973	86	597	141	621	174	1430
32	548	87	177	142	731	175	822
33	265	88	139	143	1170	177	1180
34	1190	89	3430	144	248	178	844
35	259	90	126	145	245	179	389
36	180	91	439	146	274	180	207
37	125	92	307	147	149	209	432
39	380	93	110	148	985	210	128
40	543	94	1760	149	511	211	590
41	488	95	577	150	373	212	1890
42	195	96	134	151	1140	213	621
43	308	97	766	152	430	214	1040
44	444	98	282	153	280	215	194
45	151	99	2170	154	4270	216	>10000
46	162	101	297	155	4100	217	624
47	173	102	1440	158	2100	218	646
48	612	103	531	159	1140	219	776
49	254	104	706	160	967	220	525
50	110	105	117	161	431		
51	213	106	1970	162	231		
52	155	107	324	163	470		

ОЦІНЮВАННЯ ІНГІБУВАННЯ РКК (K_i)

РКК людини (1.78 нМ або 0.025 од/мл; Enzyme Research Laboratories) інкубують при 24 °С з 0.25 мМ флуорогенним субстратом H-Pro-Phe-Arg-AMC (I1295 від Bachem) і різними концентраціями тестованої сполуки в буфері для аналізу. Вимірювання виконують у кінетичному інтервалі кожну 2-гу хвилину протягом 16 хв, використовуючи прилад Spectramax M5 (Molecular Devices) з наступними налаштуваннями: довжина хвилі збудження 350 нм і довжина хвилі випромінювання 450 нм.

ОЦІНЮВАННЯ ІНГІБУВАННЯ FXIIa (K_i)

FXIIa людини (47.5 нМ або 1.1 од/мл; Enzyme Research Laboratories) інкубують при 24 °С з 0.5 мМ хромогенним субстратом S2302 (Chromogenix) і різними концентраціями тестованої сполуки в буфері для аналізу. Вимірювання виконують у кінетичному інтервалі кожну 2-гу хвилину протягом 16 хв, використовуючи прилад Spectramax M5 (Molecular Devices), вимірюючи оптичну абсорбцію при 405 нм.

ОЦІНЮВАННЯ ІНГІБУВАННЯ FXIa (K_i)

FXIa людини (0.5 нМ або 0,016 од/мл; Enzyme Research Laboratories) інкубують при 24 °С з 0.25 мМ флуорогенним субстратом Boc-Glu(OBzl)-Ala-Arg-AMC· HCl (I1575 від Bachem) і різними концентраціями

тестованої сполуки в буфері для аналізу. Вимірювання виконують у кінетичному інтервалі кожну 2-гу хвилину протягом 16 хв, використовуючи прилад Spectramax M5 (Molecular Devices) з наступними налаштуваннями: довжина хвилі збудження 350 нм і довжина хвилі випромінювання 450 нм.

ОЦІНЮВАННЯ ІНГІБУВАННЯ FXa (K_i)

FXa людини (0.86 нМ або 0.01 од/мл; Enzyme Research Laboratories) інкубують при 24 °С з 0.5 мМ хромогенним субстратом S2765 (Chromogenix) і різними концентраціями тестованої сполуки в буфері для аналізу. Вимірювання виконують у кінетичному інтервалі кожну 2-гу хвилину протягом 16 хв, використовуючи прилад Spectramax M5 (Molecular Devices), вимірюючи оптичну абсорбцію при 405 нм.

ОЦІНЮВАННЯ ІНГІБУВАННЯ FIIa (K_i)

FIIa людини (44.6 нМ або 5 од/мл; Enzyme Research Laboratories) інкубують при 24 °С з 0.5 мМ хромогенним субстратом S2238 (Chromogenix) і різними концентраціями тестованої сполуки в буфері для аналізу. Вимірювання виконують у кінетичному інтервалі кожну 2-гу хвилину протягом 16 хв, використовуючи прилад Spectramax M5 (Molecular Devices), вимірюючи оптичну абсорбцію при 405 нм.

ОЦІНЮВАННЯ ІНГІБУВАННЯ ПЛАЗМІНУ (K_i)

Плазмін людини (64.1 нМ або 0.0275 од/мл; Enzyme Research Laboratories) інкубують при 24 °С з 0.3 мМ хромогенним субстратом S2251 (Chromogenix) і різними концентраціями тестованої сполуки в буфері для аналізу. Вимірювання виконують у кінетичному інтервалі кожну 2-гу хвилину протягом 16 хв, використовуючи прилад Spectramax M5 (Molecular Devices), вимірюючи оптичну абсорбцію при 405 нм.

ОЦІНЮВАННЯ ІНГІБУВАННЯ ТРИПСИНУ (K_i)

Трипсин людини (4.54 нМ або 250 од/мл; Calbiochem) інкубують при 24 °С з 0.5 мМ хромогенним субстратом S2222 (Chromogenix) і різними концентраціями тестованої сполуки в буфері для аналізу. Вимірювання виконують у кінетичному інтервалі кожну 2-гу хвилину протягом 16 хв, використовуючи прилад Spectramax M5 (Molecular Devices), вимірюючи оптичну абсорбцію при 405 нм.

ОЦІНЮВАННЯ ІНГІБУВАННЯ ТК1 (K_i)

Перед проведенням аналізу, ТК1 людини (R&D Systems) активують шляхом інкубування з трипсином людини (Calbiochem) у співвідношенні 1:10,000 протягом 15 хв при 37 °С. Для аналізу ТК1-інгібуючої активності, активовану ТК1 (31.25 нМ або 1 од/мл) інкубують при 24 °С з 0.1 мМ флуорогенним субстратом H-Pro-Phe-Arg-AMC (I1295 від Bachem) і різними концентраціями тестованої сполуки в буфері для аналізу. Вимірювання виконують у кінетичному інтервалі кожну 2-гу хвилину протягом 16 хв, використовуючи прилад Spectramax M5 (Molecular Devices) з наступними налаштуваннями: довжина хвилі збудження 350 нм і довжина хвилі випромінювання 450 нм.

Значення K_i для сполук відповідно до винаходу показані в наступній таблиці. Номер сполуки відповідає номеру Прикладу в "Експериментальному розділі".

Приклад	K _i (нМ)	Приклад	K _i (нМ)	Приклад	K _i (нМ)	Приклад	K _i (нМ)
4	>10000	90	>10000	124	>10000	175	>10000
16	>10000	107	>10000	125	>10000	177	>10000
20	>10000	108	>10000	126	>10000	178	>10000
22	>10000	110	>10000	127	>10000	181	>10000
23	>10000	113	>10000	128	>10000	190	>10000
24	>10000	114	>10000	131	>10000	193	>10000
27	>10000	115	>10000	133	>10000	194	>10000
36	>10000	116	871	134	>10000	196	>10000
47	>10000	117	>10000	135	>10000	198	>10000
49	>10000	118	>10000	136	>10000	217	>10000
51	>10000	119	1060	137	>10000	218	>10000
52	>10000	120	>10000	169	>10000	222	7280
75	>10000	121	>10000	170	>10000		
80	>10000	122	>10000	171	>10000		
86	>10000	123	>10000	173	>10000		

ОЦІНЮВАННЯ ІНГІБУВАННЯ FVIIa (K_i)

FVIIa людини (0.86 нМ або 0.01 од/мл; Enzyme Research Laboratories) інкубують при 24 °С з 1.5 мМ хромогенного Pefachrome® FVIIa (Loxo) і різними концентраціями тестованої сполуки в буфері для аналізу. Вимірювання виконують у кінетичному інтервалі кожну 2-гу хвилину протягом 16 хв, використовуючи прилад Spectramax M5 (Molecular Devices), вимірюючи оптичну абсорбцію при 405 нм.

ОЦІНЮВАННЯ ІНГІБУВАННЯ FVIIa/TF/PL/CaCl₂ (K_i)

FVIIa людини (300 нМ або 585 од/мл; Enzyme Research Laboratories) разом з 10 мМ CaCl₂ · 2H₂O і 13.3 % (об./об.) продукту Dade®Innovin® (Siemens; OQUMI94E0002(5534), який містить синтетичні фосфоліпіди рекомбінантного тканинного фактора людини (тромбопластин), інкубують при 24 °С з 1.5 мМ хромогенним Pefachrome® FVIIa (Loxo) і різними концентраціями тестованої сполуки в буфері для аналізу. Вимірювання виконують у кінетичному інтервалі кожну 2-гу хвилину протягом 16 хв, використовуючи прилад Spectramax M5 (Molecular Devices), вимірюючи оптичну абсорбцію при 405 нм.

ВИЧИСЛЕННЯ ЗНАЧЕНЬ pIC₅₀ ТА pK_i

Середні значення V_{max} для інтервалу часу від 2 до 12 хв після ініціації аналізу (виражені або у вигляді дельта ОП/хв для дослідження з використанням хромогенного субстрату, або у вигляді дельта В.О.Ф./хв для дослідження з використанням флуорогенного субстрату, відповідно) наносять на графік залежно від Log

концентрації в молях оцінюваної сполуки-інгібітора. Потім виконують підгонку значень IC_{50} , використовуючи процедуру чотирипараметричної підгонки із застосуванням програмного забезпечення GraphPad Prism (версія 6; GraphPad Software, Inc.). Відповідні значення K_i одержують шляхом коригування значень IC_{50} для відповідного значення K_M використовуюваного субстрату (див. Таблицю А для отриманих значень K_M використовуваних субстратів), використовуючи наступну формулу:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[Субстрат]_{MM}}{K_M}}$$

де значення IC_{50} представлено в молярних, а значення K_M - в мМ одиницях.

Таблиця А:

значення K_M , отримані для субстратів, що використовуються в ферментативних дослідженнях

Фермент	Субстрат	K_M (мМ)
PKK	I1295	0.16
FXIIa	S2302	0.20
FXIa	I1575	0.29
FXa	S2765	1.31
FIIa	S2238	1.25
Плазмін	S2251	1.45
Трипсин	S2222	2.03
TK1	I1295	0.07
FVIIa	Pefachrome® FVIIa	0.42
FVIIa/TF/PL/CaCl ₂	Pefachrome® FVIIa	3.92

ОЦІНЮВАННЯ ПРОНИКНОСТІ

Клітини Caco-2 (1.2×10^5 клітин/1 см² площі) висівають на фільтруючі елементи (полікарбонатні або ПЕТ-фільтри, розмір пор 0.4 мкм, від Costar transwell) і культивують (DMEM) протягом 10-25 днів.

Сполуки розчиняють у придатному розчиннику (такому як ДМСО, базові розчини 1-20 мМ). Базові розчини розбавляють буфером НТР-4 (128.13 мМ NaCl, 5.36 мМ KCl, 1 мМ MgSO₄, 1.8 мМ CaCl₂, 4.17 мМ NaHCO₃, 1.19 мМ Na₂HPO₄·7H₂O, 0.41 мМ NaH₂PO₄·H₂O, 15 мМ HEPES, 20 мМ глюкоза, pH 7.2), що містить 0.25 % BSA, з приготуванням транспортних розчинів (сполука 0.1-300 мкМ, кінцева концентрація ДМСО ≤ 0.5 %). Транспортний розчин (TL) наносять на апікальний або базолатеральний донорний бік для вимірювання А-В або В-А проникності (2 повторення з фільтром), відповідно. Бік приймача містить буфер НТР-4, доповнений 0.25 % BSA. Зразки збирають на початку та наприкінці експерименту з донорного боку, і через різні проміжки часу протягом до 2 годин також і з боку приймача для вимірювання концентрації за допомогою ВЕРХ-МС/МС або сцинтиляційних вимірювань. Відібрані з боку приймача об'єми замінюють свіжим розчином для приймача.

ОЦІНЮВАННЯ МЕТАБОЛІЧНОЇ СТАБІЛЬНОСТІ В МІКРОСОМАХ ПЕЧІНКИ ЛЮДИНИ АБО ЩУРА

Метаболічну деградацію тестованої сполуки аналізують при 37 °С з об'єднаними мікросомами печінки людини (HLM) або щура (RLM). Кінцевий інкубаційний об'єм 60 мкл на точку часу містить ТРИС-буфер pH 7.6 при к.т. (0.1 М), хлорид магнію (5 мМ), мікросомальний білок (HLM: 1 мг/мл, RLM: 0.5 мг/мл) і тестовану сполуку при кінцевій концентрації 1 мкМ.

Після короткого періоду попередньої інкубації при 37 °С, реакції ініціюють шляхом додавання відновленої форми бета-нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату (NADPH, 1 мМ) і зупиняють шляхом перенесення аліквоти в розчинник через різні моменти часу. Крім того, NADPH-незалежну деградацію відстежують в інкубаційних розчинах без NADPH, зупинену в останній точці часу. Погашені інкубаційні розчини пелетують центрифугуванням (10000 g, 5 хв). Аліквоту супернатанту аналізують за допомогою РХ-МС/МС для визначення кількості вихідної сполуки. Час напівжиття ($t_{1/2}$ INVITRO) визначають за нахилом напівлогарифмічного графіка профілю концентрація-час.

ОЦІНЮВАННЯ МЕТАБОЛІЧНОЇ СТАБІЛЬНОСТІ В ГЕПАТОЦИТАХ ЛЮДИНИ АБО ЩУРА

Метаболічну деградацію тестованої сполуки аналізують в суспензії гепатоцитів. Після відновлення після кріоконсервації, гепатоцити людини або щура інкубують у середовищі Ігла в модифікації Дульбекко, доповненому 3.5 мкг глюкагону/500 мл, 2.5 мг інсуліну/500 мл і 3.75 мг гідрокортизону/500 мл, і яке містить 5 % або 50 % сироватки людини або щура, або яке не містить сироватки.

Після попередньої інкубації протягом 30 хвилин в інкубаторі для клітинних культур (37 °С, 10 % CO₂), розчин тестованої сполуки підмішують у суспензію гепатоцитів з одержанням кінцевої густини клітин 1.0×10^6 клітин/мл, кінцевої концентрації тестованої сполуки 1 мкМ і кінцевої концентрації ДМСО 0.05 %.

Клітини інкубують протягом шести годин (інкубатор, горизонтальний шейкер) і зразки видаляють з інкубаційного розчину через 0, 0.5, 1, 2, 4 і 6 годин. Зразки гасять ацетонітрилом і пелетують центрифугуванням. Супернатант переносять в планшет з 96-ма глибокими лунками, і підготовляють для аналізу зниження вмісту вихідної сполуки за допомогою ВЕРХ-МС/МС.

CL_{int} обчислюють наступним чином:

$$CL_{int} = \text{Доза} / AUC = (C_0/CD) / (AUD + C_{last}/k) \times 1000/60$$

C_0 : початкова концентрація при інкубуванні [мкМ], CD : густина живих клітин [10^6 клітин/мл], AUD : площа під даними [мкМ x год.], C_{last} : концентрація кінцевої точки даних [мкМ], k : нахил лінії регресії вихідного зниження [год.⁻¹]

1].

Обчислений власний кліренс печінки *in vitro* можна масштабувати до власного кліренсу печінки *in vivo* і використовувати для передбачення печінкового кліренсу крові *in vivo* (CL) з використанням моделі печінки (добре перемішувана модель).

ОЦІНЮВАННЯ ЗВ'ЯЗУВАННЯ З БІЛКАМИ ПЛАЗМИ

Для визначення приблизного фракційного зв'язування тестованих сполук з білками плазми *in vitro* застосують методику рівноважного діалізу (ED) з використанням діалізних комірок Dianorm Teflon (micro 0.2). Кожна діалізна комірка складається з донорної і акцепторної камер, розділених ультратонкою напівпроникною мембраною з відсіканням за молекулярною масою 5 кДа. Базові розчини для кожної тестованої сполуки готують у ДМСО з концентрацією 1 мМ, і серійно розбавляють з одержанням кінцевої тестованої концентрації 1 мкМ. Наступні діалізні розчини готують у плазмі (доповненій NaEDTA як антикоагулянтом), і аліквоти по 200 мкл діалізного розчину тестованої сполуки в плазмі розподіляють у донорні (плазма) камери. Аліквоти по 200 мкл діалізного буфера (100 мМ фосфат калію, pH 7.4) розподіляють у буферну (акцептор) камеру. Інкубацію проводять протягом 2 годин при обертанні при 37 °C для встановлення рівноваги.

Наприкінці періоду діалізу аліквоти, одержані з донорної і акцепторної камер, відповідно, переносять в реакційні пробірки, вносять розчин внутрішнього стандарту і обробляють для ВЕРХ-МС/МС аналізу. Концентрації аналіту кількісно визначають в аліквотах зразків за допомогою ВЕРХ-МС/МС щодо зовнішніх калібрувальних кривих.

Відсоток зв'язування обчислюють, використовуючи наступну формулу:

$$\% \text{ зв'язування} = (\text{концентрація у плазмі} - \text{концентрація в буфері}) / \text{концентрація в плазмі} \times 100$$

ОЦІНЮВАННЯ РОЗЧИННОСТІ

Розчинність у воді тестованої сполуки визначають шляхом порівняння кількості, розчиненої в буфері, з кількістю у розчині в АСН/вода (1/1). Виходячи з 10 мМ базового розчину в ДМСО, аліквоти розбавляють сумішшю ацетонітрил/вода (1/1) або буфером, відповідно. Після 24 годин струшування, розчини фільтрують і аналізують за допомогою РХ-УФ. Кількість, розчинену в буфері, порівнюють із кількістю у розчині в АСН.

Звичайно вимірюють розчинність у діапазоні від 0.001 до 0.125 мг/мл при концентрації ДМСО 2.5 %. Якщо у буфері розчиняється більше 90 % сполуки, значення відзначено знаком ">".

ОЦІНЮВАННЯ ФАРМАКОКІНЕТИЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК НА ГРИЗУНАХ

Тестовану сполуку вводять або внутрішньовенно нагодованим щурам, або перорально голодним щурам. Зразки крові відбирають у декілька моментів часу після застосування тестованої сполуки, піддають антикоагулянтній обробці та центрифугують.

Концентрацію аналітів - введеної сполуки і/або метаболітів - кількісно визначають у зразках плазми.

РК параметри обчислюють з використанням некомпартментних методів. AUC і C_{max} нормують до дози 1 мкмоль/кг.

ОЦІНЮВАННЯ ІНГІБУВАННЯ РЕАКЦІЙ, КАТАЛІЗОВАНИХ ІЗОФЕРМЕНТОМ ЦИТОХРОМУ P450

Інгібування реакцій, каталізованих ізоферментом цитохрому P450, тестованою сполукою аналізують при 37 °C з використанням мікосомів печінки людини. Всі дослідження проводять на роботизованій системі в 384-лункових планшетах. Тестовані сполуки безпосередньо вносять в інкубаційні планшети з базових розчинів в ДМСО шляхом акустичного дозування рідини (використовуючи систему Labyte ECHO®). Кінцевий інкубаційний об'єм містить ТРИС-буфер (0.1 М), MgCl₂ (5 мМ), мікосоми печінки людини, специфічний субстрат ізоферменту цитохрому P450 і тестовану сполуку у п'яти різних концентраціях, або не містить сполуки (високий контроль), в двох повторностях (наприклад, максимальна концентрація 50 мкМ з наступними серійними розведеннями 1:4). Після короткого періоду попередньої інкубації, реакції починають з кофактором (NADPH, 1 мМ) і зупиняють шляхом охолодження інкубаційного розчину до 8 °C і потім шляхом додавання одного об'єму ацетонітрилу. Розчин внутрішнього стандарту - звичайно стабільний ізотоп утвореного метаболіту - додають після гасіння інкубаційного розчину. Площу піку аналіту (= утворений метаболіт) і внутрішнього стандарту визначають за допомогою РХ-МС/МС. Отримане відношення площі піку аналіту до внутрішнього стандарту в цьому інкубаційному розчині порівнюють із контрольною активністю розчину, що не містить тестованої сполуки. У кожному аналізі визначають значення IC₅₀ інгібітора - позитивного контролю. Експериментальні значення IC₅₀ обчислюють методом регресії найменших квадратів відповідно до наступного рівняння:

$$\% \text{ контрольної активності} = (100 \% \text{ контрольної активності} / (1 + (I / IC_{50})^S)) - b,$$

в якому

I = концентрація інгібітора

S = кутовий коефіцієнт

B = фонові активність

Якщо інгібування реакції при найнижчій концентрації тестованої сполуки вже становить >50 %, то IC₅₀ привласнюють значення "< найменшої тестованої концентрації" (звичайно <0.2 мкМ). Якщо інгібування реакції усе ще <50 % при максимальній концентрації тестованої сполуки, то IC₅₀ привласнюють значення "> максимальної тестованої концентрації" (звичайно >50 мкМ).

ОЦІНЮВАННЯ НЕЗВОРОТНОГО ІНГІБУВАННЯ (MECHANISM-BASED INHIBITION, MBI) КАТАЛІЗОВАНОГО ЦИТОХРОМОМ P450 3A4 ФУНКЦІОНАЛЬНОГО ЦИКЛУ МІДАЗОЛАМУ

Необоротне інгібування щодо CYP3A4 аналізують у мікосомах печінки людини (0.02 мг/мл) з мідазоламом (15 мкМ) як субстратом.

Тестовані сполуки попередньо інкубують при 37 °C у присутності NADPH з мікосомами печінки людини (0.2 мг/мл) при концентрації 5 мкМ і 25 мкМ протягом 0 хв, 10 хв або 30 хв. Після попередньої інкубації, інкубований розчин розбавляють 1:10 і додають субстрат мідазолам для основної інкубації (15 хв). Основний інкубаційний розчин гасять ацетонітрилом і кількісно визначають утворення гідроксимідазоламу за допомогою РХ/МС-МС.

Розраховують значення інтенсивності функціонального циклу в пмоль/хв/мг білка і порівнюють активність

після 10 і 30 хв попередньої інкубації з активністю у момент часу 0 хв попередньої інкубації відповідної сполуки/концентрації (%CTRL = % у момент часу контролю 0 хв відповідної сполуки/концентрації). Крім того, інтенсивність функціонального циклу виражають відносно інтенсивності функціонального циклу субстрату в реакції без додавання сполуки (% TR = % інтенсивності функціонального циклу без сполуки) з метою розпізнати ефекти конкурентного інгібування.

Способи лікування

В іншому аспекті даного винаходу виявлено, що сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі мають підходящі властивості для застосування для терапії і/або попередження захворювань або станів, тобто для застосування як лікарських засобів. Зокрема, сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі, а також фармацевтичні композиції, що містять їх, можуть бути корисними для лікування, тобто терапії і/або попередження (профілактики), захворювань або станів, на які може впливати інгібування калікреїну плазми, наприклад, які опосередковані небажаною активністю РКК або при яких корисне інгібування РКК, у пацієнта.

Захворюваннями і станами, на які можна впливати шляхом інгібування РКК, наприклад, які опосередковані небажаною активністю РКК або при яких корисне інгібування РКК, є, наприклад, ті, які згадані у розділі "Передумови створення винаходу", зокрема, діабетичні ускладнення, діабетична ретинопатія, проліферативна і непроліферативна ретинопатія, діабетичний набряк жовтої плями (DME), клінічно значущий набряк жовтої плями (CSME), кістозний набряк жовтої плями (CME), CME після екстракції катаракти, індукований кріотерапією CME, індукований увеїтом CME, ендoftальміт, CME внаслідок оклюзії судини (наприклад, оклюзії центральної вени сітківки, оклюзії гілки вени сітківки або оклюзії геміретинальної вени), набряк сітківки, ускладнення, пов'язані з хірургічною операцією з видалення катаракти при діабетичній ретинопатії, гіпертонічна ретинопатія, травма сітківки, суха та волога вікова дегенерація жовтої плями (AMD), поліпoidна хоріоїдальна васкулопатія (PCV), хоріоїдальна неоваскуляризація (CNV; наприклад, неексудативна хоріоїдальна неоваскуляризація), спадковий ангіоневротичний набряк (HAE), гострий респіраторний дистрес-синдром (ARDS), крововилив і набряк після інсульту, наприклад, набряк головного мозку після інсульту, судинна деменція, хвороба Альцгеймера, фіброзуюче захворювання, коліт, артрит і ушкодження нирок.

Таким чином, сполуки і фармацевтичні композиції даного винаходу є особливо придатними для лікування хвороб очей, включаючи діабетичну ретинопатію, проліферативну і непроліферативну ретинопатію, діабетичний набряк жовтої плями (DME), оклюзію вени сітківки, вікову дегенерацію жовтої плями (AMD), поліпoidну хоріоїдальну васкулопатію (PCV) і хоріоїдальну неоваскуляризацію (CNV; наприклад, неексудативну хоріоїдальну неоваскуляризацію).

Крім того, сполуки і фармацевтичні композиції відповідно до винаходу є особливо придатними для лікування набряку, такого як спадковий ангіоневротичний набряк (HAE) і набряк головного мозку після інсульту.

Зокрема, сполуки і фармацевтичні композиції відповідно до винаходу є придатними для лікування діабетичної ретинопатії, проліферативної і непроліферативної ретинопатії, діабетичного набряку жовтої плями (DME), вікової дегенерації жовтої плями (AMD), поліпoidної хоріоїдальної васкулопатії (PCV), хоріоїдальної неоваскуляризації (CNV), спадкового ангіоневротичного набряку (HAE) і набряку головного мозку після інсульту.

Сполуки і фармацевтичні композиції відповідно до винаходу є найбільш придатними для лікування діабетичного набряку жовтої плями (DME), вологої вікової дегенерації жовтої плями (AMD), неексудативної хоріоїдальної неоваскуляризації (CNV), спадкового ангіоневротичного набряку (HAE) і набряку головного мозку після інсульту.

Наприклад, вони є особливо придатними для попередження діабетичного набряку жовтої плями (DME), вологої вікової дегенерації жовтої плями (AMD), спадкового ангіоневротичного набряку (HAE) і набряку головного мозку після інсульту, а також для попередження конверсії неексудативної хоріоїдальної неоваскуляризації (neCNV) в ексудативну хоріоїдальну неоваскуляризацію (eCNV).

Діапазон доз сполук формули (I), застосовуваних на добу, звичайно становить від 0.01 до 10 мг на кг маси тіла.

Безсумнівно, фактична терапевтично ефективна кількість або терапевтична доза залежатиме від факторів, що відомі спеціалістам у даній галузі, таких як вік та маса пацієнта, шлях введення та тяжкість захворювання. В будь-якому випадку сполуку або композицію слід вводити у таких дозах і таким чином, які дозволяють доставляти терапевтично ефективну кількість залежно від індивідуального стану пацієнта.

Сполуки і композиції, включаючи будь-які комбінації з одним або декількома додатковими терапевтичними засобами, відповідно до винаходу можна вводити пероральним, інтравітреальним, трансдермальним, інгаляційним, парентеральним або сублінгвальним шляхом. З можливих способів введення перевагу віддають пероральному або інтравітреальному введенню. У випадку інтравітреальної ін'єкції краща доза не повинна перевищувати 5 мг на око.

Пацієнт, що підлягає лікуванню, переважно є ссавцем, найбільш переважно пацієнтом-людиною.

Таким чином, в іншому аспекті, даний винахід забезпечує сполуку формули (I) і її таутомери, включаючи їх фармацевтично прийнятні солі, для застосування як лікарський засіб.

В іншому аспекті, даний винахід забезпечує спосіб лікування захворювання або стану, яке(-ий) опосередковане(-ий) небажаною активністю калікреїну плазми або при якому корисне інгібування калікреїну плазми, у пацієнта, що потребує цього.

Подібним чином, даний винахід забезпечує сполуку формули (I) і/або її таутомери, або їх фармацевтично прийнятні солі для застосування у способі лікування захворювання або стану, яке(-ий) опосередковане(-ий) небажаною активністю калікреїну плазми або при якому корисне інгібування калікреїну плазми, у пацієнта, що потребує цього.

Подібним чином, даний винахід забезпечує застосування сполуки формули (I) і/або її таутомерів, або їх фармацевтично прийнятних солей для виготовлення лікарського засобу для застосування у способі лікування захворювання або стану, яке(-ий) опосередковане(-ий) небажаною активністю калікреїну плазми або при якому

корисне інгібування калікреїну плазми, у пацієнта, що потребує цього.

Подібним чином, даний винахід забезпечує застосування сполуки формули (I) і/або її таутомерів, або їх фармацевтично прийнятних солей у способі лікування захворювання або стану, яке(-ий) опосередковане(-ий) небажаною активністю калікреїну плазми або при якому корисне інгібування калікреїну плазми, у пацієнта, що потребує цього.

Відповідно до одного варіанту здійснення, спосіб лікування включає введення пацієнту однієї або декількох сполук формули (I) і/або їх таутомерів, або їх фармацевтично прийнятних солей, переважно введення пацієнту терапевтично ефективної кількості однієї або декількох сполук формули (I) і/або їх таутомерів, або їх фармацевтично прийнятних солей.

Відповідно до іншого варіанту здійснення, спосіб лікування включає введення пацієнту фармацевтичної композиції відповідно до даного винаходу.

Відповідно до одного варіанту здійснення, захворювання або стан, яке(-ий) опосередковане(-ий) небажаною активністю калікреїну плазми або при якому корисне інгібування калікреїну плазми, вибирають із офтальмологічних показань, таких як діабетична ретинопатія, проліферативна і непроліферативна ретинопатія, діабетичний набряк жовтої плями (DME), вікова дегенерація жовтої плями (AMD), поліпoidна хоріоїдальна васкулопатія (PCV) і хоріоїдальна неоваскуляризація (CNV).

Відповідно до іншого варіанту здійснення, захворювання або стан, яке(-ий) опосередковане(-ий) небажаною активністю калікреїну плазми або при якому корисне інгібування калікреїну плазми, вибирають із захворювань, пов'язаних з набряками, таких як спадковий ангіоневротичний набряк (HAE) і набряк головного мозку після інсульту.

Відповідно до іншого варіанту здійснення, захворювання або стан, яке(-ий) опосередковане(-ий) небажаною активністю калікреїну плазми або при якому корисне інгібування калікреїну плазми, вибирають із діабетичних ускладнень, таких як проникність судин сітківки, пов'язана з діабетичною ретинопатією і діабетичним набряком жовтої плями.

Відповідно до одного варіанту здійснення, пацієнт являє собою пацієнта-людину.

Фармацевтичні композиції

В іншому аспекті даного винаходу описується, що сполуку винаходу або її фармацевтично прийнятну сіль можна застосовувати як активні компоненти у фармацевтичних композиціях.

Придатні препарати для введення сполук винаходу, необов'язково у комбінації з одним або декількома додатковими терапевтичними засобами, будуть очевидними для середнього спеціаліста в даній галузі і включають, наприклад, таблетки, пігулки, капсули, супозиторії, таблетки для розсмоктування, пастилки, розчини, сиропи, еліксири, саше, ін'єкційні лікарські засоби, інгаляційні лікарські засоби та порошки і т.д. Склади для перорального застосування, зокрема, тверді форми, такі як, наприклад, таблетки або капсули, є кращими. Для інтравітреальної ін'єкції розчини є кращими. Вміст фармацевтично активної(-их) сполуки(сполук) переважно знаходиться у діапазоні від 0.1 до 90 мас. %, наприклад, від 1 до 70 мас. % від усієї композиції.

Придатні таблетки можна приготувати, наприклад, шляхом змішування однієї або декількох сполук відповідно до формули (I) з відомими допоміжними речовинами, наприклад, інертними розріджувачами, носіями, розпушувачами, ад'ювантами, поверхнево-активними речовинами, сполучними речовинами і/або змащувальними речовинами. Таблетки також можуть складатися з декількох шарів. Окремі допоміжні речовини, носії і/або розріджувачі, які є придатними для необхідних препаратів, будуть добре відомі спеціалісту в даній галузі на основі його спеціальних знань. Кращими є ті, які є придатними для окремих складів і способів вступу, які є бажаними. Препарати або склади відповідно до винаходу можна одержати, використовуючи методи, відомі per se, які добре знайомі спеціалісту в даній галузі техніки, такі як, наприклад, змішування або комбінування принаймні однієї сполуки формули (I) відповідно до винаходу, або фармацевтично прийнятної солі такої сполуки, і однієї або декількох допоміжних речовин, носіїв і/або розріджувачів.

Таким чином, відповідно до іншого аспекту даного винаходу забезпечуються фармацевтичні композиції, що містять одну або декілька сполук формули (I) і/або їх таутомерів, або їх фармацевтично прийнятних солей, необов'язково разом з одним або декількома інертними носіями і/або розріджувачами.

Також забезпечується фармацевтична композиція, яка містить одну або декілька вищезгаданих сполук, або їх фармацевтично прийнятних солей, необов'язково разом з одним або декількома інертними носіями і/або розріджувачами для застосування у способі лікування захворювань або станів, які опосередковані небажаною активністю калікреїну плазми або при яких корисне інгібування калікреїну плазми, у пацієнта, що потребує цього.

Зокрема, винахід забезпечує фармацевтичну композицію відповідно до даного винаходу для застосування у способі лікування офтальмологічних показань, таких як діабетична ретинопатія, проліферативна і непроліферативна ретинопатія, діабетичний набряк жовтої плями (DME), вікова дегенерація жовтої плями (AMD), поліпoidна хоріоїдальна васкулопатія (PCV) і хоріоїдальна неоваскуляризація (CNV), і захворювань, пов'язаних з набряками, таких як спадковий ангіоневротичний набряк (HAE) і набряк головного мозку після інсульту.

Більше того, даний винахід відноситься до застосування фармацевтичної композиції відповідно до даного винаходу для лікування захворювань або станів, які опосередковані небажаною активністю калікреїну плазми, у пацієнта, переважно у людини.

Також даний винахід відноситься до застосування фармацевтичної композиції відповідно до даного винаходу для лікування захворювань або станів, при яких корисне інгібування калікреїну плазми у пацієнта, переважно у людини.

Відповідно до іншого варіанту здійснення, забезпечується фармацевтична композиція, яка містить одну або декілька сполук формули (I) і/або їх таутомерів, або їх фармацевтично прийнятних солей, і один або декілька додаткових терапевтичних засобів, необов'язково разом з одним або декількома інертними носіями і/або розріджувачами.

Переважно, ця композиція містить одну сполуку формули (I) і/або її таутомери, або їх фармацевтично

прийнятні солі, і один або декілька додаткових терапевтичних засобів.

Комбінована терапія

Крім того, сполуки винаходу можна комбінувати з одним або декількома, переважно одним додатковим терапевтичним засобом.

Відповідно до одного варіанту здійснення, додатковий терапевтичний засіб вибирають з групи терапевтичних засобів, придатних для лікування описаних вище захворювань або станів, зокрема, метаболічних захворювань або станів, таких як, наприклад, діабет, ожиріння, діабетичні ускладнення, гіпертонія, гіперліпідемія, або терапевтичних засобів, придатних для лікування хвороб очей.

Додаткові терапевтичні засоби, які є придатними для таких комбінацій, включають зокрема, ті, які, наприклад, посилюють терапевтичний ефект однієї або декількох активних речовин щодо одного із зазначених симптомів і/або які дозволяють знизити дозу однієї або декількох активних речовин.

Отже, сполуку винаходу можна комбінувати з одним або декількома додатковими терапевтичними засобами, що вибрані з групи, що складається з протидіабетичних засобів, засобів для лікування надлишкової маси тіла і/або ожиріння, засобів для лікування високого артеріального тиску, серцевої недостатності і/або атеросклерозу і засобів для лікування хвороб очей.

Протидіабетичними засобами є, наприклад, метформін, сульфонілсечовини, натеглілід, репаглілід, тіазоліндіони, агоністи або модулятори PPAR-(альфа, гамма або альфа/гамма), інгібітори альфа-глюкозидази, інгібітори DPPIV, інгібітори SGLT2, інсулін і аналоги інсуліну, аналоги GLP-1 і GLP-1 або амілін і аналоги аміліну, циклосет, інгібітори 11 β -HSD. Іншими придатними компонентами комбінації є інгібітори протейнінрозинфосфатази 1, речовини, що впливають на нерегульоване продукування глюкози у печінці, такі як, наприклад, інгібітори глюкозо-6-фосфатази або фруктозо-1,6-біс-фосфатази, глікогенфосфорилази, антагоністи глюкагонових рецепторів і інгібітори фосфоенолпіруваткарбоксикинази, глікогенсинтазакінази або піруватдегідрогенази, альфа-2-антагоністи, антагоністи CCR-2 або активатори глюкостероїди. Як компоненти комбінації також придатні один або декілька гіполіпідемічних засобів, таких як, наприклад, інгібітори HMG-CoA-редуктази, фіbrates, нікотинова кислота і її похідні, агоністи або модулятори PPAR-(альфа, гамма або альфа/гамма), агоністи PPAR-дельта, інгібітори ACAT або інгібітори абсорбції холестерину, такі як речовини, які зв'язують жовчну кислоту, такі як інгібітори транспорту жовчної кислоти в клубовій кишці, інгібітори MTP, або HDL-підвищуючі сполуки, такі як інгібітори CETP або регулятори ABC1.

Терапевтичними засобами для лікування надлишкової маси тіла і/або ожиріння є, наприклад, антагоністи канабіноїдного рецептора 1 типу, антагоністи рецептора MCH-1, агоністи рецептора MC4, антагоністи NPY5 або NPY2, β 3-агоністи, лептин або міметики лептину, агоністи рецептора 5HT2c.

Терапевтичними засобами для лікування високого артеріального тиску, хронічної серцевої недостатності і/або атеросклерозу є, наприклад, антагоністи A-II або інгібітори ACE, інгібітори ECE, діуретики, β -блокатори, Ca-антагоністи, антигіпертензивні засоби центральної дії, антагоністи альфа-2-адренергічного рецептора, інгібітори нейтральної ендопептидази, інгібітори агрегації тромбоцитів і інші, або їх придатні комбінації. Антагоністи рецептора ангіотензину II переважно застосовують для лікування або попередження високого артеріального тиску і ускладнень діабету, часто у комбінації з діуретиком, таким як гідрохлоротіазид.

Терапевтичні засоби для лікування хвороб очей можуть включати, наприклад, кортикостероїди, що вводяться інтравітреально, препарати анти-VEGF терапії, що вводяться інтравітреально, інгібітори анти-Ang2, подвійні інгібітори анти-VEGF/анти-Ang2, інгібітори анти-PDGF, подвійні інгібітори анти-VEGF/анти-PDGF, інгібітори VAP-1 (AOC3), інгібітори комплементу (наприклад, інгібітори факторів комплементу 3, 5, B і D), антагоністи рецептора брадікініну 1, антагоністи CCR-2.

Додаткові методи лікування хвороб очей можуть включати лазеркоагуляційну терапію.

Переважно, сполуки даного винаходу і/або фармацевтичні композиції, що містять сполуку даного винаходу, необов'язково у комбінації з одним або декількома додатковими терапевтичними засобами, вводять у сполученні з виконанням вправ і/або дієтою.

Доза компонентів комбінації, згаданої вище, звичайно становить від 1/5 найменшої звичайно рекомендованої дози до 1/1 звичайно рекомендованої дози.

Застосування сполуки відповідно до винаходу у комбінації з додатковим терапевтичним засобом може відбуватися одночасно чи послідовно.

Сполука відповідно до винаходу і один або декілька додаткових терапевтичних засобів можуть бути разом присутніми в одному складі, наприклад, таблетці або капсулі, або окремо в двох однакових або різних складах, наприклад, у вигляді так названого "набору з частин".

Таким чином, відповідно до іншого аспекту, даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить одну або декілька сполук відповідно до винаходу і один або декілька додаткових терапевтичних засобів, що описані вище та нижче, необов'язково разом з одним або декількома інертними носіями і/або розріджувачами.

Відповідно до іншого аспекту, даний винахід забезпечує спосіб лікування захворювання або стану, яке(-ий) опосередковане(-ий) небажаною активністю калікреїну плазми або при якому корисне інгібування калікреїну плазми, у пацієнта, що потребує цього, який включає введення пацієнту однієї або декількох сполук формули (I) і/або їх таутомерів, або їх фармацевтично прийнятних солей у комбінації з одним або декількома додатковими терапевтичними засобами, що описані вище та нижче,

переважно введення пацієнту терапевтично ефективної кількості однієї або декількох сполук формули (I) і/або їх таутомерів, або їх фармацевтично прийнятних солей у комбінації з терапевтично ефективною кількістю одного або декількох додаткових терапевтичних засобів, що описані вище та нижче.

Подібним чином, даний винахід забезпечує сполуку формули (I) і/або її таутомери, або їх фармацевтично прийнятні солі у комбінації з одним або декількома додатковими терапевтичними засобами, що описані вище або нижче, для застосування у способі лікування захворювання або стану, яке(-ий) опосередковане(-ий) небажаною активністю калікреїну плазми або при якому корисне інгібування калікреїну плазми, у пацієнта, що потребує цього.

Подібним чином, даний винахід забезпечує застосування сполуки формули (I) і/або її таутомерів, або їх фармацевтично прийнятних солей у комбінації з одним або декількома додатковими терапевтичними засобами, що описані вище або нижче, для виготовлення лікарського засобу для застосування у способі лікування захворювання або стану, яке(-ий) опосередковане(-ий) небажаною активністю калікреїну плазми або при якому корисне інгібування калікреїну плазми, у пацієнта, що потребує цього.

Подібним чином, даний винахід забезпечує застосування сполуки формули (I) і/або її таутомерів, або їх фармацевтично прийнятних солей у комбінації з одним або декількома додатковими терапевтичними засобами, що описані вище або нижче, у способі лікування захворювання або стану, яке(-ий) опосередковане(-ий) небажаною активністю калікреїну плазми або при якому корисне інгібування калікреїну плазми, у пацієнта, що потребує цього.

Відповідно до одного варіанту здійснення, спосіб лікування включає введення пацієнту однієї або декількох сполук формули (I) і/або їх таутомерів, або їх фармацевтично прийнятних солей у комбінації з одним або декількома додатковими терапевтичними засобами, що описані вище та нижче,

переважно введення пацієнту терапевтично ефективної кількості однієї або декількох сполук формули (I) і/або їх таутомерів, або їх фармацевтично прийнятних солей у комбінації з терапевтично ефективною кількістю одного або декількох додаткових терапевтичних засобів, що описані вище та нижче.

Відповідно до іншого варіанту здійснення, спосіб лікування включає введення пацієнту фармацевтичної композиції, яка містить одну або декілька сполук відповідно до винаходу і один або декілька додаткових терапевтичних засобів, що описані вище та нижче, необов'язково разом з одним або декількома інертними носіями і/або розріджувачами.

Відповідно до одного варіанту здійснення, один або декілька додаткових терапевтичних засобів вибирають із протидіабетичних засобів, засобів для лікування надлишкової маси тіла і/або ожиріння, засобів для лікування високого артеріального тиску, серцевої недостатності і/або атеросклерозу і засобів для лікування хвороб очей, зокрема із тих засобів, які були спеціально згадані вище.

Відповідно до одного варіанту здійснення, захворювання або стан, яке(-ий) опосередковане(-ий) небажаною активністю калікреїну плазми або при якому корисне інгібування калікреїну плазми, вибирають із офтальмологічних показань, таких як діабетична ретинопатія, проліферативна і непроліферативна ретинопатія, діабетичний набряк жовтої плями (DME), вікова дегенерація жовтої плями (AMD), поліпoidна хоріоїдальна васкулопатія (PCV) і хоріоїдальна неоваскуляризація (CNV);

із захворювань, пов'язаних з набряками, таких як спадковий ангіоневротичний набряк (HAE) і набряк головного мозку після інсульту; або із

діабетичних ускладнень, таких як проникність судин сітківки, пов'язана з діабетичною ретинопатією і діабетичним набряком жовтої плями.

Відповідно до одного варіанту здійснення, пацієнт являє собою пацієнта-людину.

Інші особливості та переваги даного винаходу стануть очевидними з наступних докладніших Прикладів, які ілюструють, як приклад, принципи винаходу.

Приклади та Експериментальні дані

Наступні приклади наведено виключно для ілюстрації даного винаходу і жодним чином не призначені для обмеження його обсягу.

Скорочення:

Ac ацетил

ACN ацетонітрил

AMC 7-аміно-4-метилкумарин

Boc трет-бутилоксикарбоніл

BSA бичачий сироватковий альбумін

Bz бензил

d день (дні)

DMД діодно-матричний детектор

DBAD ди-трет-бутил азодикарбоксилат

DBU 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен

DBN 1,5-діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ен

DXM дихлорметан

DEAD діетилазодикарбоксилат

DIAD діізопропілазодикарбоксилат

DIPEA N,N-діізопропілетиламін

DMEM середовище Ігла в модифікації Дульбекко

DMFA N,N-диметилформамід

DMCO диметилсульфоксид

EDTA етилендіамінтетраацетат

EPI іонізація методом електророзпилення (в MS)

EtOAc етилацетат

EtOH етанол

год. година(-и)

HATU гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію

ВЕРХ високоефективна рідинна хроматографія

ВЕРХ-МС високоефективна рідинна хроматографія у сполученні з мас-спектрометрією

PX рідинна хроматографія

PX-МС рідинна хроматографія у сполученні з мас-спектрометрією

LG відхідна група
 М молярний (моль/л)
 MeOH метанол
 хв хвилина(-и)
 МС мас-спектроскопія
 NADPH нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат
 NMP N-метил-2-піролідон
 ЯМР ядерний магнітний резонанс
 PET поліетилентерефталат
 PyBor гексафторфосфат (бензотриазол-1-ілокси)трипіролідінофосфонію
 R_f коефіцієнт утримування
 В.О.Ф. відносна одиниця флуоресценції
 OF обернена фаза
 к.т. кімнатна температура
 t_R час утримання (в ВЕРХ / РХ)
 НКФХ надкритична флюїдна хроматографія
 TBTU тетрафторборат О-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію
 ТФО трифтороцтова кислота
 ТГФ тетрагідрофуран
 УФ ультрафіолет

Терміни "температура оточуючого середовища" і "кімнатна температура" використовуються як взаємозамінні та означають температуру біля 20 °С, наприклад, від 15 до 25 °С.

Як правило, для синтезованих сполук отримували ¹H-ЯМР і/або мас-спектри.

Якщо не зазначено інше, сполуки, що містять хіральні центри, мають зображену стереохімію. Стереохімія була встановлена або на підставі використання хіральної вихідної речовини з відомою стереохімією, за допомогою стереоселективного синтезу відомої стереохімії, або за допомогою біологічної активності.

Аналітичні Методи

Метод:	1			
Прилад:	Agilent 1200 з ДМ- і МС-детектором			
Колонка:	XBridge C18, 3 × 30 мм, 2.5 мкм			
Постачальник колонки:	Waters			
Гradient/ Розчинник Час [хв]	% Розчинника [H ₂ O, 0.1 % NH ₃]	% Розчинника [ACN]	Потік [мл/хв]	Температура [°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

Метод:	2			
Прилад:	Agilent 1200 з ДМ- і МС-детектором			
Колонка:	Sunfire C18, 3 × 30 мм, 2.5 мкм			
Постачальник колонки:	Waters			
Gradient/ Розчинник Час [хв]	% Розчинника [H ₂ O, 0.1 % ТФО]	% Розчинника [ACN]	Потік [мл/хв]	Температура [°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

Метод:	3				
Прилад:	НКФХ Agilent 1260 з ДМ- і МС-детектором				
Колонка:	CHIRAL ART® Cellulose SC, 4.6 × 250 мм, 5 мкм				
Постачальник колонки:	YMC				
Gradient/ Розчинник Час [хв]	% Розчинника [с.к. CO ₂]	% Розчинника [MeOH, 20 mM NH ₃]	Потік [мл/хв]	Температура [°C]	Зворотний тиск [фунтів/кв. дюйм]
0.00	65.0	35.0	4.0	40.0	2175.0
10.0	65.0	35.0	4.0	40.0	2175.0

Метод:	4			
Прилад:	Waters Acquity, КД-детектор			
Колонка:	XBridge C18, 3 × 30 мм, 2.5 мкм			
Постачальник колонки:	Waters			
Gradient/ Розчинник	% Розчинника	% Розчинника	Потік [мл/хв]	Температура

Час [хв]	[H ₂ O, 0.1 % NH ₃]	[ACN]		[°C]
0.00	95	5	1.5	60
1.30	0	100	1.5	60
1.50	0	100	1.5	60
1.60	95	5	1.5	60

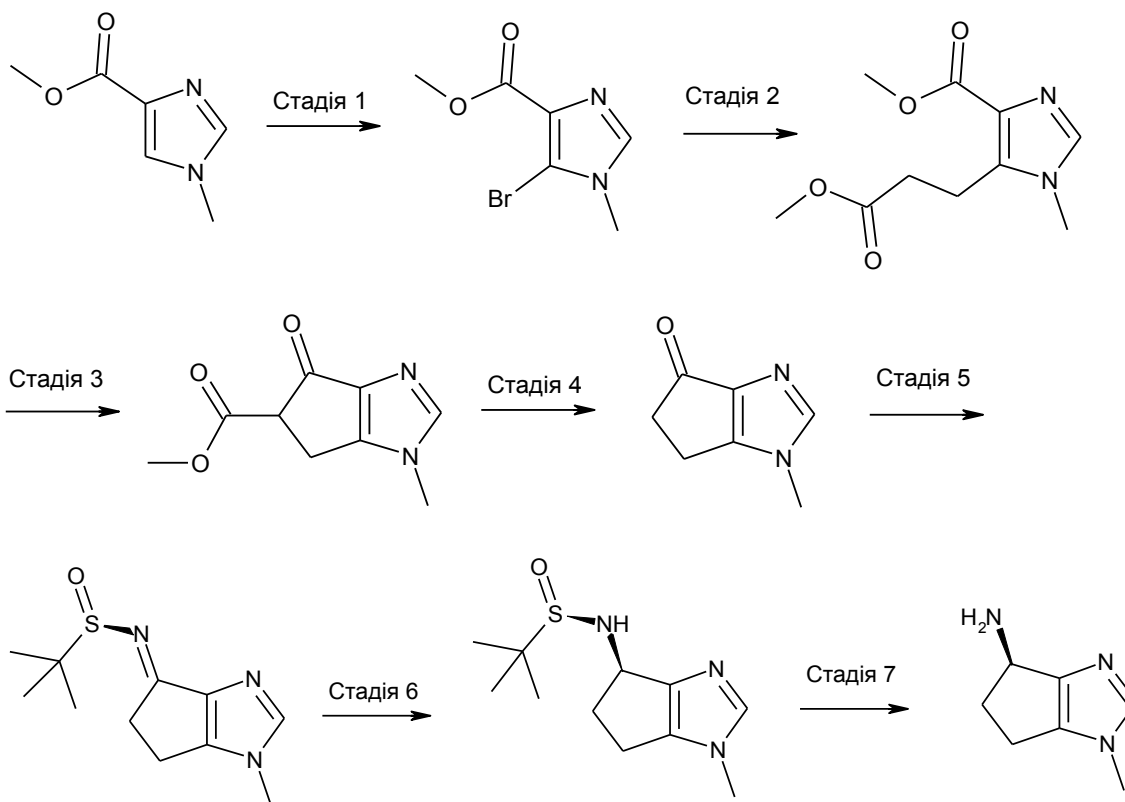
Метод:	5			
Прилад:	Waters Acquity, КДа-детектор			
Колонка:	XBridge C18, 3 × 30 мм, 2.5 мкм			
Постачальник колонки:	Waters			
Градiєнт/ Розчинник Час [хв]	% Розчинника [H ₂ O, 0.1 % NH ₃]	% Розчинника [ACN]	Потiк [мл/хв]	Температура [°C]
0.00	95	5	1.5	60
1.30	0	100	1.5	60
1.50	0	100	1.5	60
1.60	95	5	1.5	60

Синтез Проміжних сполук:

Вихідні речовини і проміжні сполуки, які використовуються в способах, що ведуть до сполук відповідно до винаходу, або є комерційно доступними, або їх можна одержати способами (або аналогічними або подібними до них способами), які описані нижче або вже відомі спеціалістам у даній галузі з літератури, наприклад, з публікацій [WO 2017/072020, WO 2017/072021 і WO 2018/192866], які таким чином повністю включені у даний документ за допомогою посилань.

Проміжна сполука 1

Дигідрохлорид (4R)-1-метил-1H, 4H, 5H, 6H-циклопента[d]імідазол-4-аміну



Стадія 1: Метил 5-бром-1-метил-1H-імідазол-4-карбоксилат

В атмосфері аргону метил 1-метил-1H-імідазол-4-карбоксилат (19.1 г) розчиняють у ДХМ (230 мл). Послідовно додають N-бромсукцинімід (29.1 г), персульфат натрію (Na₂S₂O₈, 64.9 г) і ацетат паладію(II) (Pd(OAc)₂, 3.1 г), і суміш охолоджують до 0 °C. По краплях додають трифторметансульфонову кислоту (CF₃-SO₃H, 42.2 мл), і після цього суміш нагрівають до 60 °C протягом 20 год. Суміш розбавляють ДХМ, охолоджують до 0 °C і обережно обробляють насиченим водним розчином Na₂CO₃ до тих пір, поки не буде досягнуто значення pH 8. Суміш розподіляють між водою і ДХМ. Водну фазу екстрагують за допомогою ДХМ і об'єднані органічні фази сушать (MgSO₄) і концентрують у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (EtOAc / MeOH 85:15 → 70:30). Одержаний таким чином продукт розтирають з трет-бутилметилмовим ефіром (50 мл) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 1): t_R=0.69 хв; Мас-спектр (EPI⁺): m/z=219 [M+H]⁺.

Стадія 2: Метил 5-(3-метоксі-3-оксопропіл)-1-метил-1H-імідазол-4-карбоксилат

Метил 5-бром-1-метил-1H-імідазол-4-карбоксилат (10.6 г) розчиняють у диметилацетаміді (80 мл) і воді (20 мл). Додають 3,3-диметоксипроп-1-ен (8.6 мл) і N-метилдигідрогексаметиламін (15.3 мл), і суміш продувають протягом 5 хвилин аргонном. Додають дихлорбіс(три-о-толілфосфін)паладій(II) ($\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{o-Tol})_3]_2$, 1.9 г), і суміш перемішують протягом 3 год. при 120 °C. Потім суміш розподіляють між водою і EtOAc і фільтрують на целіті. Водну фазу змішують з насиченим водним розчином NaHCO_3 і 4 рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази сушать (MgSO_4) і концентрують у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (EtOAc / MeOH 90:10 → 70:30) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 2): $t_R=0.55$ хв; Мас-спектр (EPI^+): $m/z=227$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 3: Метил 1-метил-4-оксо-1H, 4H, 5H, 6H-циклопента[d]імідазол-5-карбоксилат

В атмосфері аргону метил 5-(3-метоксі-3-оксопропіл)-1-метил-1H-імідазол-4-карбоксилат (4.5 г) розчиняють у ТГФ (100 мл) і обробляють біс(триметилсиліл)амідом калію (40 мл 1 М розчину в ТГФ). Суміш перемішують протягом 30 хвилин і потім виливають в охолоджену суміш EtOAc (800 мл) і оцтової кислоти (7 мл). Після перемішування протягом 40 хвилин суміш фільтрують. Розчинники упарюють у вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 1): $t_R=0.25$ хв; Мас-спектр (EPI^+): $m/z=195$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 4: 1-Метил-1H, 4H, 5H, 6H-циклопента[d]імідазол-4-он

Розчин метил 1-метил-4-оксо-1H, 4H, 5H, 6H-циклопента[d]імідазол-5-карбоксилату (4.0 г) в 1,4-діоксані (150 мл) і воді (15 мл) нагрівають зі зворотним холодильником протягом 90 год. Розчинники упарюють у вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. PX (Метод 1): $t_R=0.16$ хв; Мас-спектр (EPI^+): $m/z=137$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Альтернативно, реакцію можна провести шляхом нагрівання вихідної речовини в суміші хлороводню і оцтової кислоти при 120 °C. Після завершення реакції розчинники упарюють у вакуумі. Залишок розчиняють у MeOH і обробляють за допомогою K_2CO_3 до тих пір, поки не буде досягнуто значення pH 8. Суміш фільтрують, концентрують і хроматографують на силікагелі (ДХМ/MeOH 20:1 → 5:1) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

Стадія 5: (R)-2-Метил-N-[(4E)-1-метил-1H, 4H, 5H, 6H-циклопента[d]імідазол-4-іліден]пропан-2-сульфінамід

1-Метил-1H, 4H, 5H, 6H-циклопента[d]імідазол-4-он (2.94 г), толуол (120 мл) і тетраетилат титану ($\text{Ti}(\text{OEt})_4$, 13.6 мл) перемішують протягом 15 хвилин і потім обробляють (R)-2-метилпропан-2-сульфінамідом (5.25 г). Суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом 4 год., охолоджують до к.т. і обробляють насиченим водним розчином NaCl (30 мл). Суміш перемішують протягом 1 год. і потім фільтрують на целіті. Осад на фільтрі два рази перемішують протягом 10 хвилин в MeOH (20 мл) і відфільтровують на целіті. Об'єднані органічні фази концентрують і залишок хроматографують на силікагелі (ДХМ / MeOH 95:5). Одержаний таким чином продукт розтирають у EtOAc з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 3): $t_R=3.69$ хв; Мас-спектр (EPI^+): $m/z=240$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 6: (R)-2-Метил-N-[(4R)-1-метил-1H, 4H, 5H, 6H-циклопента[d]імідазол-4-іл]пропан-2-сульфінамід

L-Селектрид (1 М в ТГФ, 45 мл) розчиняють у ТГФ (75 мл) і порціями обробляють (R)-2-метил-N-[(4E)-1-метил-1H, 4H, 5H, 6H-циклопента[d]імідазол-4-іліден]пропан-2-сульфінамідом (7.2 г). Суміш перемішують протягом 1 год. і потім по краплях обробляють за допомогою MeOH (5 мл). Розчинники упарюють у вакуумі і залишок хроматографують на силікагелі (ДХМ / MeOH 95:5 → 80:20) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

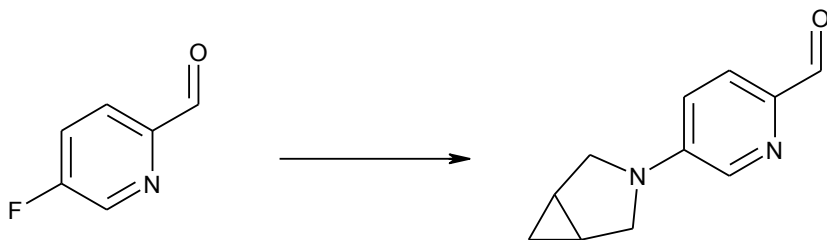
PX (Метод 2): $t_R=0.55$ хв; Мас-спектр (EPI^+): $m/z=242$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. PX (Метод 3): $t_R=3.71$ хв.

Стадія 7: Дигідрохлорид (4R)-1-метил-1H, 4H, 5H, 6H-циклопента[d]імідазол-4-аміну

Суміш (R)-2-метил-N-[(4R)-1-метил-1H, 4H, 5H, 6H-циклопента[d]імідазол-4-іл]пропан-2-сульфінамід (7.25 г) в ізопропанолі (50 мл) обробляють 1.25 М розчином HCl в ізопропанолі (50 мл) і перемішують протягом 2 год. Осад збирають шляхом фільтрування, послідовно промивають ізопропанолом і діетиловим ефіром, і сушать у вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. Мас-спектр (EPI^+): $m/z=138$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Проміжна сполука 2

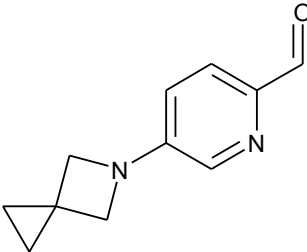
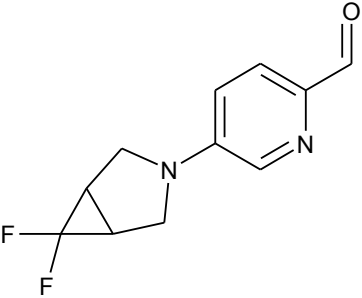
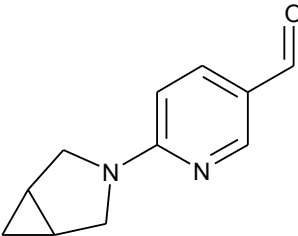
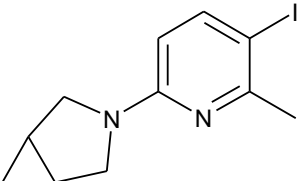
5-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-2-карбальдегід



5-Фторпіридин-2-карбальдегід (1.0 г), гідрохлорид 3-азабіцикло[3.1.0]гексану (1.1 г) і K_2CO_3 (2.8 г) суспендують в NMP (10 мл) і нагрівають до 120 °C протягом 2 год. Суміш охолоджують до к.т., розподіляють між водою і EtOAc, і фази розділяють. Водну фазу два рази екстрагують за допомогою EtOAc, об'єднану органічну фазу сушать (MgSO_4) і концентрують. Залишок хроматографують на силікагелі (циклогексан / EtOAc 100:0 → 60:40) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. PX (Метод 2): $t_R=0.68$ хв; Мас-спектр (EPI^+): $m/z=189$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Проміжні сполуки 2-1-2-4 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 2:

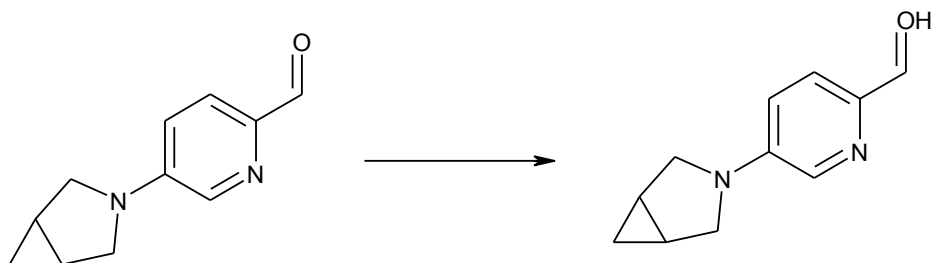
Проміжна сполука	Структура	t_R	Мас-спектр (EPI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$	PX Метод
------------------	-----------	-------	--	----------

2-1		0.75	189	Метод 2
2-2		0.73	225	Метод 2
2-3		0.82	189	Метод 2
2-4		1.22	301	Метод 1

Проміжна сполука	Коментар до реакції
2-2	Реакцію проводять протягом 12 год. при 115 °С.
2-3	Реакцію проводять в ДМФА протягом 18 год. при к.т.
2-4	Реакцію проводять в ДМФА протягом 26 год. при 80 °С.

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини 1	Назва Вихідної речовини 2
2-1	5-{5-Азаспіро[2.3]гексан-5-іл}піридин-2-карбальдегід	5-Фторпіридин-2-карбальдегід	Геміоксалат 5-азаспіро[2.3]гексану
2-2	5-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло-[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-2-карбальдегід	5-Фторпіридин-2-карбальдегід	Гідрохлорид 6,6-дифтор-3-азабіцикло-[3.1.0]гексану
2-3	6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-карбальдегід	6-Фторпіридин-3-карбальдегід	Гідрохлорид 3-азабіцикло[3.1.0]гексану
2-4	3-(5-Іод-6-метилпіридин-2-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан	6-Фтор-3-йод-2-метилпіридин	Гідрохлорид 3-азабіцикло[3.1.0]гексану

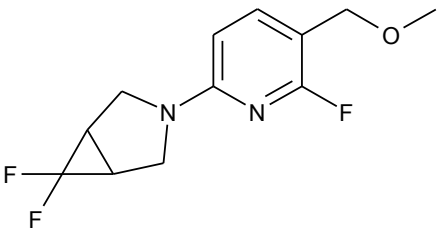
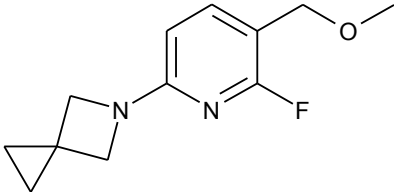
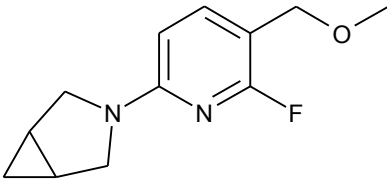
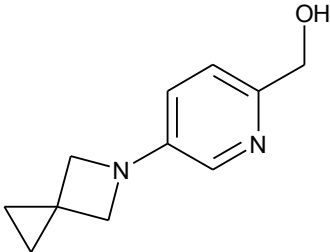
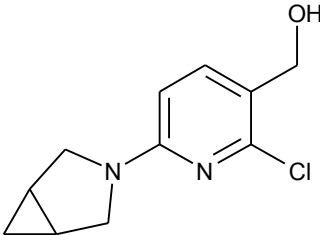
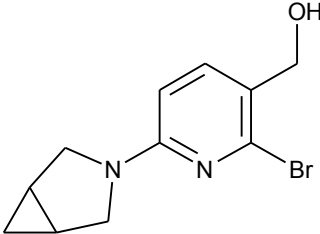
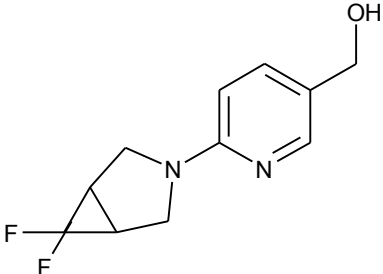
Проміжна сполука 3
(5-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-2-іл)метанол

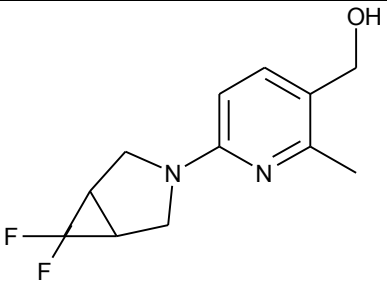
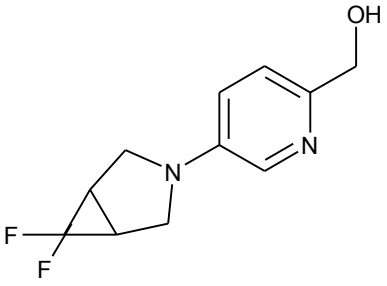
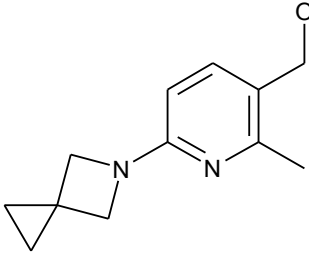
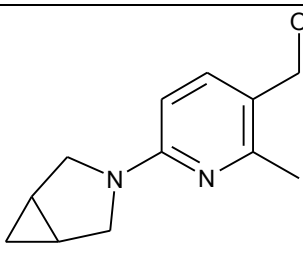
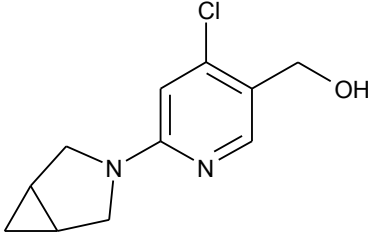
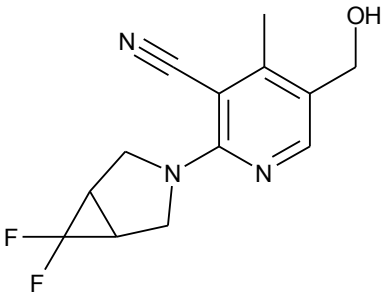


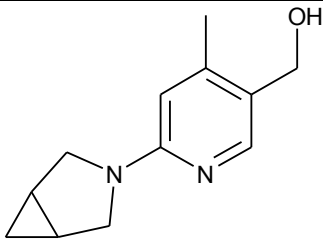
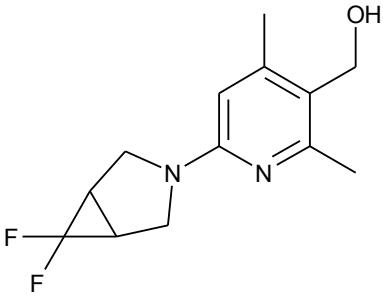
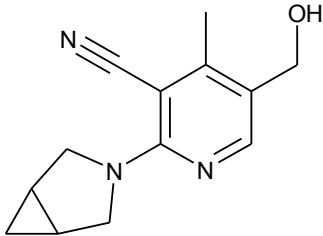
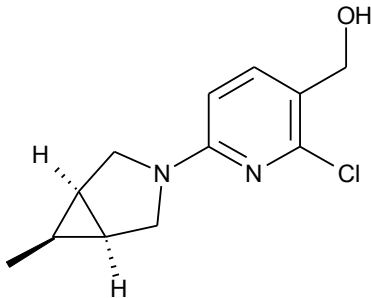
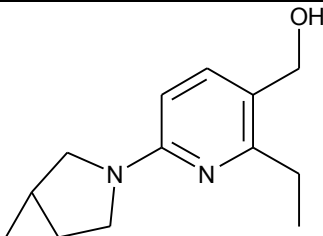
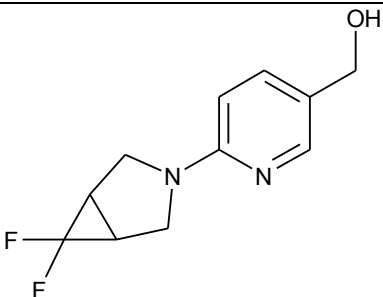
NaBH₄ (217 мг) порціями додають до охолоджуваної льодом суміші 5-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-2-карбальдегіду (920 мг) в ТГФ (10 мл) і MeOH (5 мл). Суміш перемішують протягом 1 год. при 0 °С, обробляють 1 М водним розчином HCl (10 мл) і перемішують протягом 30 хвилин при к.т. Потім суміш розподіляють між насиченим водним розчином NaHCO₃ і EtOAc. Фази розділяють. Органічну фазу сушать (MgSO₄) і концентрують з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. РХ (Метод 2): t_R=0.59 хв; Мас-спектр (EPI⁺): m/z=191 [M+H]⁺.

Проміжні сполуки 3-1-3-23 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 3:

Проміжна сполука	Структура	t _R	Мас-спектр (EPI ⁺): m/z [M+H] ⁺	РХ Метод
3-1		0.94	305	Метод 2
3-2		0.90	261	Метод 2
3-3		0.87	225	Метод 2
3-4		0.90	269	Метод 2

3-5		1.00	259	Метод 2
3-6		0.99	223	Метод 1
3-7		1.03	223	Метод 2
3-8		0.60	191	Метод 2
3-9		0.89	225	Метод 1
3-10		0.94	269	Метод 2
3-11		0.52	227	Метод 2

3-12		0.59	241	Метод 2
3-13		0.58	227	Метод 2
3-14		0.82	205	Метод 1
3-15		0.85	205	Метод 1
3-16		0.87	225	Метод 1
3-17		0.83	266	Метод 2

3-18		0.82	205	Метод 1
3-19		0.62	255	Метод 2
3-20		0.71	230	Метод 2
3-21		0.96	239	Метод 2
3-22		0.60	219	Метод 2
3-23		0.79	227	Метод 2

Проміжна сполука	Коментар до реакції
3-1	Реакцію проводять в EtOH.
3-5	Простий метиловий ефір одержують при перемішуванні у присутності 1 н. водного розчину HCl.

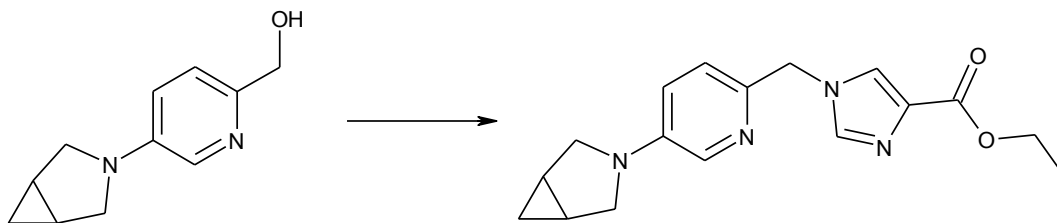
3-6	Простий метиловий ефір одержують при перемішуванні у присутності 1 н. водного розчину HCl.
3-7	Простий метиловий ефір одержують при перемішуванні у присутності 1 н. водного розчину HCl.
3-10	Реакцію проводять в EtOH.
3-12	Реакцію проводять в EtOH.
3-14	Реакцію проводять в суміші ТГФ / EtOH 1:2.
3-15	Реакцію проводять в EtOH протягом 2 год. при к.т.
3-16	Реакцію проводять протягом 2 год. при 0 °С.
3-17	Реакцію проводять протягом 30 хвилин при к.т.
3-18	Реакцію проводять в EtOH протягом 1 год. при к.т.
3-19	Реакцію проводять протягом 45 хвилин при к.т.
3-20	Реакцію проводять протягом 45 хвилин при 0 °С.
3-21	Реакцію проводять протягом 1 год. при 0 °С.
3-22	Реакцію проводять в EtOH протягом 1.5 год. при к.т.
3-23	Реакцію проводять в EtOH протягом 1 год. при к.т.

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини
3-1	(2-Бром-6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло-[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-іл)метанол	2-Бром-6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло-[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-карбальдегід
3-2	(2-Хлор-6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло-[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-іл)метанол	2-Хлор-6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло-[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-карбальдегід
3-3	(6-{5-Азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-хлорпіридин-3-іл)метанол	6-{5-Азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-хлорпіридин-3-карбальдегід
3-4	(6-{5-Азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-бромпіридин-3-іл)метанол	6-{5-Азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-бромпіридин-3-карбальдегід
3-5	6,6-Дифтор-3-{6-фтор-5-(метоксиметил)піридин-2-іл}-3-азабіцикло[3.1.0]гексан	6-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-фторпіридин-3-карбальдегід
3-6	5-{6-Фтор-5-(метоксиметил)піридин-2-іл}-5-азаспіро[2.3]гексан	6-{5-Азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-фторпіридин-3-карбальдегід
3-7	3-{6-Фтор-5-(метоксиметил)піридин-2-іл}-3-азабіцикло[3.1.0]гексан	6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-фторпіридин-3-карбальдегід
3-8	(5-{5-Азаспіро[2.3]гексан-5-іл}піридин-2-іл)метанол	5-{5-Азаспіро[2.3]гексан-5-іл}піридин-2-карбальдегід
3-9	(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-хлорпіридин-3-іл)метанол	6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-хлорпіридин-3-карбальдегід
3-10	(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-бромпіридин-3-іл)метанол	6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-бромпіридин-3-карбальдегід
3-11	(6-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-іл)метанол	6-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-карбальдегід
3-12	(6-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метанол	6-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-карбальдегід
3-13	(5-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-2-іл)метанол	5-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-2-карбальдегід
3-14	(6-{5-Азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метанол	6-{5-Азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-метилпіридин-3-карбальдегід
3-15	(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метанол	6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-карбальдегід
3-16	(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-4-хлорпіридин-3-іл)метанол	6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-4-хлорпіридин-3-карбальдегід
3-17	2-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-5-(гідроксиметил)-4-метилпіридин-3-карбонітрил	2-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-5-форміл-4-метилпіридин-3-карбонітрил
3-18	(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-4-метилпіридин-3-іл)метанол	6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-4-метилпіридин-3-карбальдегід
3-19	(6-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2,4-диметилпіридин-3-іл)метанол	6-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2,4-диметилпіридин-3-карбальдегід
3-20	2-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-5-(гідроксиметил)-4-метилпіридин-3-карбонітрил	2-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-5-форміл-4-метилпіридин-3-карбонітрил
3-21	{2-Хлор-6-[(1R,5S,6R)-6-метил-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл]піридин-3-іл}метанол	2-Хлор-6-[(1R,5S,6R)-6-метил-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл]піридин-3-карбальдегід
3-22	(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етилпіридин-3-іл)метанол	6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етилпіридин-3-карбальдегід

3-23	6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-іл)метанол	6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-піридин-3-карбальдегід
------	---	--

Проміжна сполука 4

Етил 1-[(5-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-2-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат

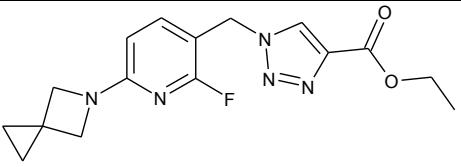
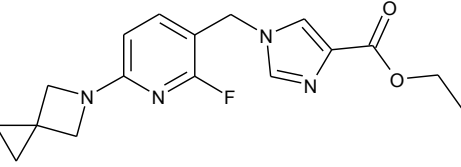
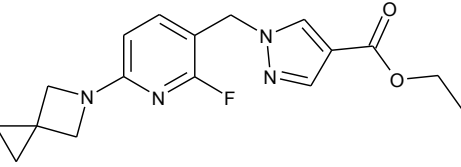
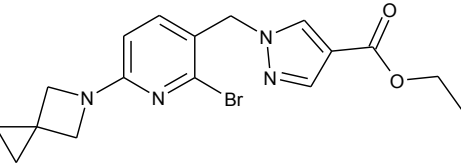
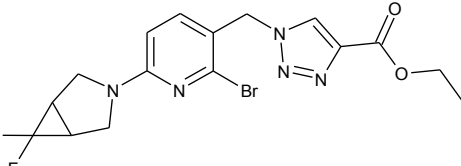
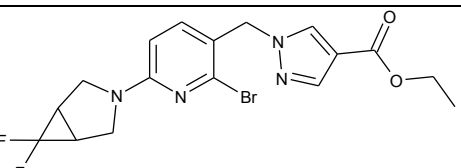
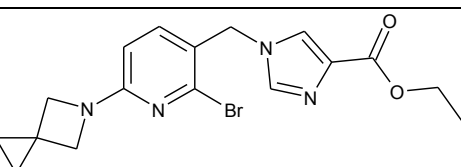
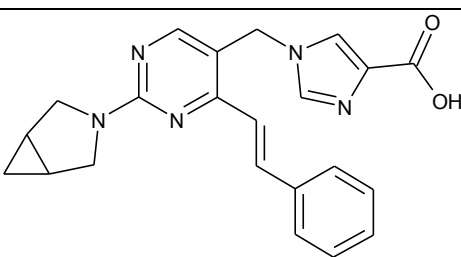
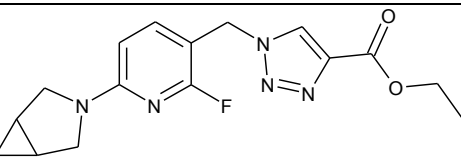
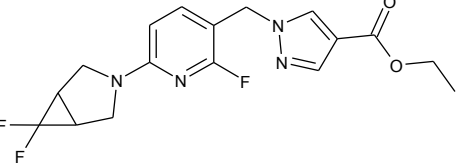


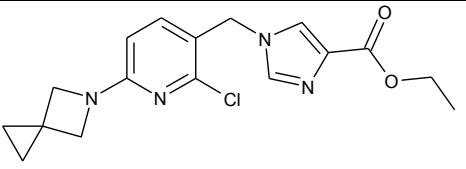
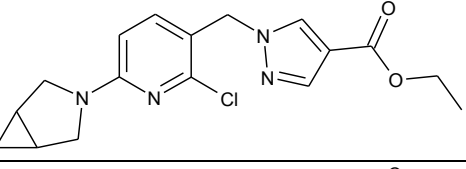
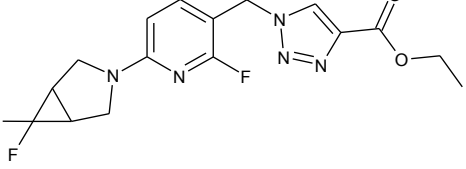
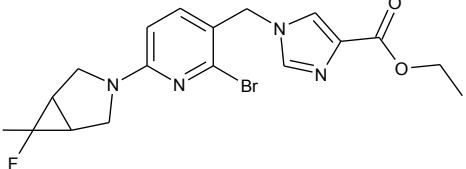
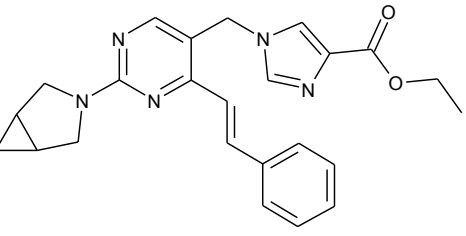
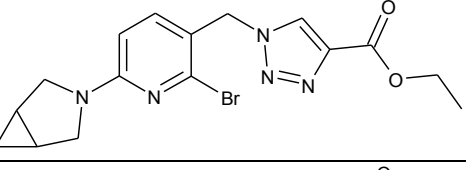
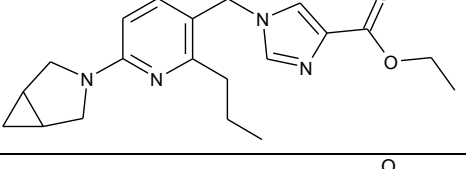
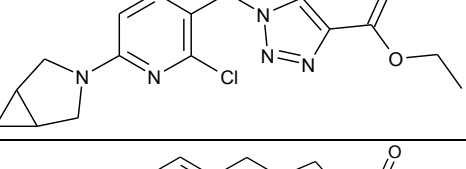
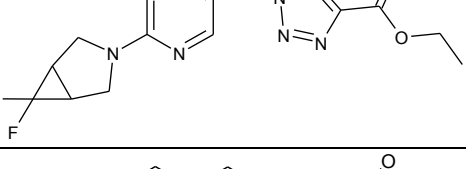
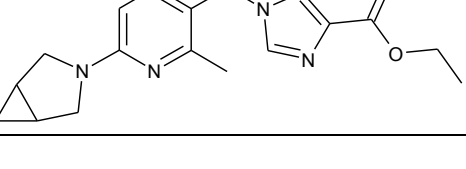
У посудині для мікрохвильової обробки суміш (5-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-2-іл)метанолу (100 мг), етил 1Н-імідазол-4-карбоксилату (77 мг) і п-толуолсульфонової кислоти (54 мг) в ACN (15 мл) нагрівають протягом 5 год. до 120 °С. Після охолодження до к.т. суміш розподіляють між насиченим водним розчином NaHCO₃ і EtOAc. Водну фазу екстрагують за допомогою EtOAc і об'єднані органічні фази сушать (MgSO₄) і концентрують. Залишок очищають за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ACN, вода) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

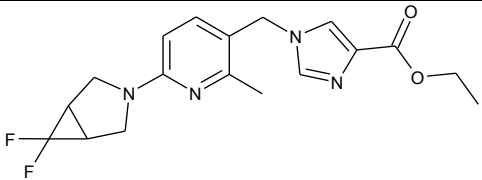
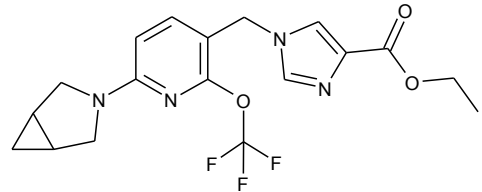
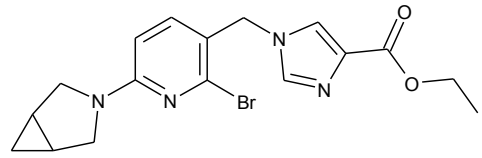
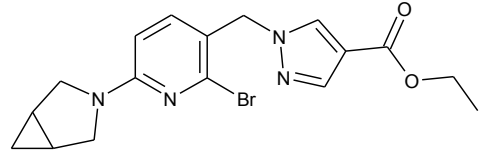
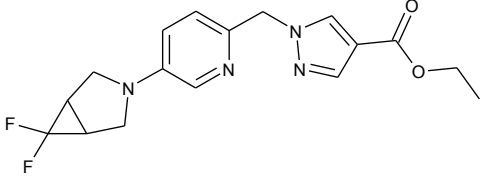
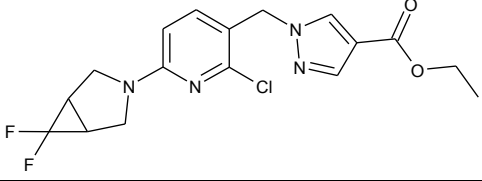
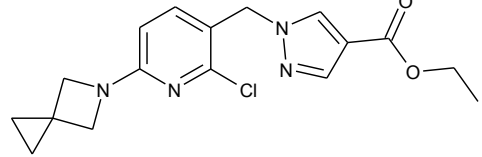
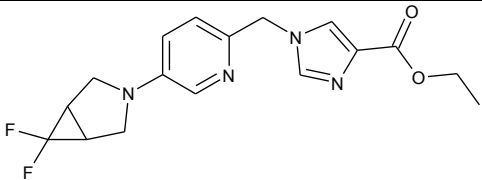
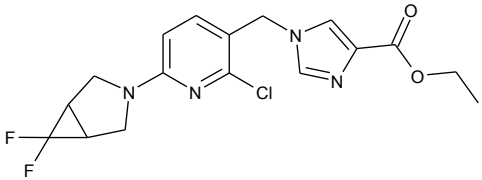
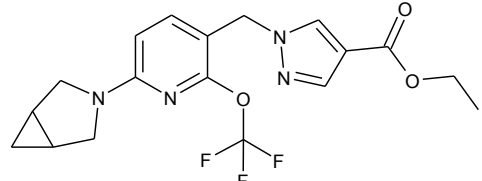
PX (Метод 2): t_R=0.71 хв; Мас-спектр (EPI⁺): m/z=313 [M+H]⁺.

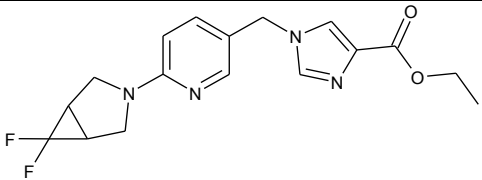
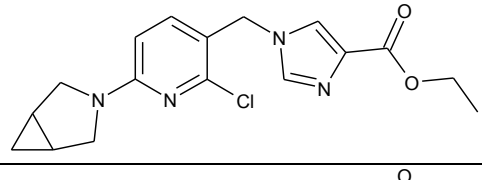
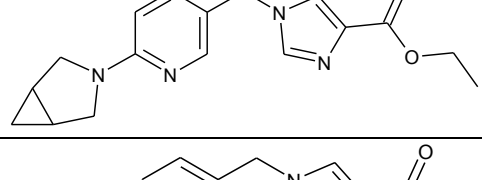
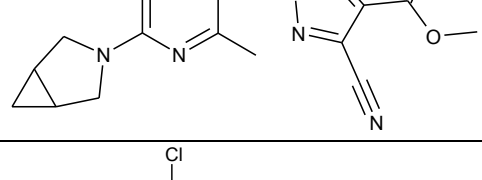
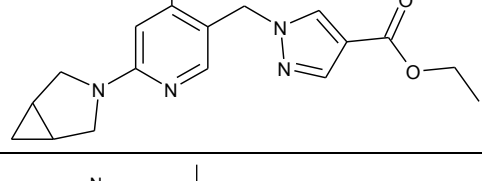
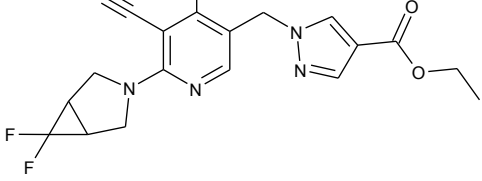
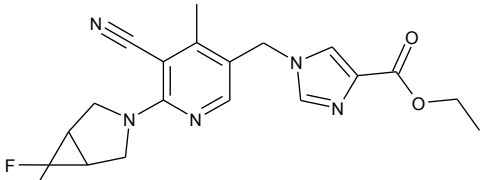
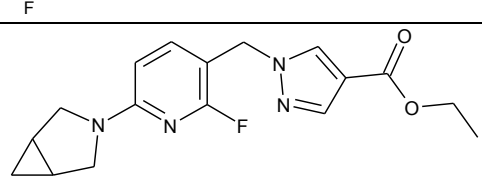
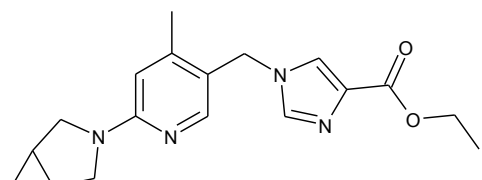
Проміжні сполуки 4-1-4-61 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 4:

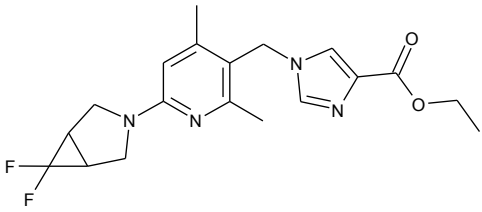
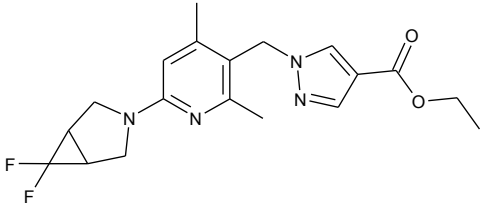
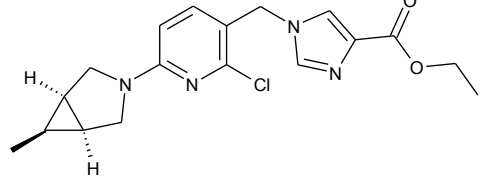
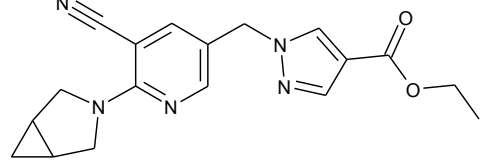
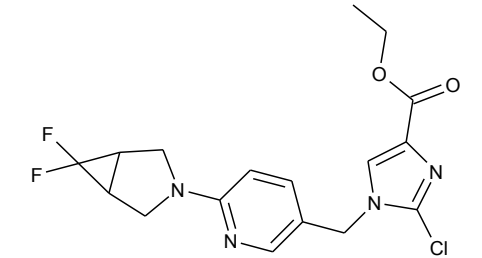
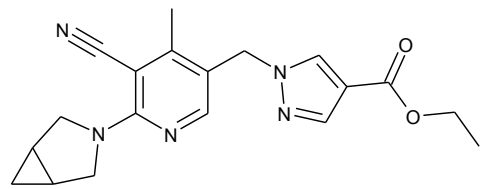
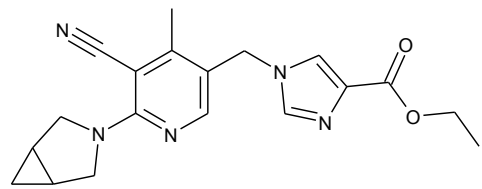
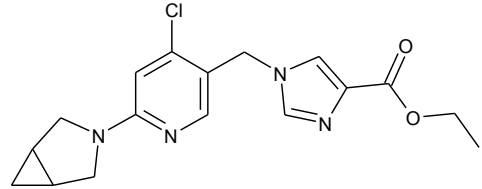
Проміжна сполука	Структура	t _R	Мас-спектр (EPI ⁺): m/z [M+H] ⁺	PX Метод
4-1		1.02	384	Метод 2
4-2		1.03	348	Метод 2
4-3		1.05	392	Метод 2
4-4		0.85	367	Метод 2
4-5		0.94	314	Метод 1
4-6		0.76	313	Метод 2

4-7		1.00	332	Метод 2
4-8		0.95	331	Метод 1
4-9		1.06	331	Метод 2
4-10		1.11	391	Метод 2
4-11		1.04	428	Метод 2
4-12		1.06	427	Метод 2
4-13		0.99	391	Метод 1
4-14		0.78	388	Метод 1
4-15		1.01	332	Метод 2
4-16		1.04	367	Метод 2

4-17		0.97	347	Метод 1
4-18		1.08	347	Метод 2
4-19		0.99	368	Метод 2
4-20		0.98	427	Метод 1
4-21		0.93	416	Метод 2
4-22		1.08	392	Метод 2
4-23		0.83	356	Метод 2
4-24		1.07	348	Метод 2
4-25		0.68	350	Метод 2
4-26		0.98	327	Метод 1

4-27		0.95	363	Метод 1
4-28		1.01	397	Метод 2
4-29		0.92	391	Метод 2
4-30		1.14	391	Метод 2
4-31		0.78	349	Метод 2
4-32		1.10	383	Метод 2
4-33		1.05	347	Метод 2
4-34		0.72	349	Метод 2
4-35		0.97	383	Метод 1
4-36		1.21	397	Метод 2

4-37		0.90		Метод 1
4-38		0.91	347	Метод 2
4-39		0.92	313	Метод 1
4-40		1.07	338	Метод 1
4-41		1.05	347	Метод 1
4-42		1.02	388	Метод 1
4-43		0.92	388	Метод 1
4-44		1.09	331	Метод 2
4-45		0.93	327	Метод 1

4-46		0.98	377	Метод 1
4-47		0.79	377	Метод 2
4-48		1.05	361	Метод 1
4-49		1.03	338	Метод 2
4-50		0.97	383	Метод 1
4-51		1.04	352	Метод 2
4-52		0.94	352	Метод 1
4-53		0.96	347	Метод 1

4-54		1.00	381	Метод 1
4-55		1.11		Метод 1
4-56		1.17	405	Метод 2
4-57		0.89	364	Метод 1
4-58		0.90	350	Метод 1
4-59		0.85	328	Метод 2
4-60		0.93	327	Метод 2
4-61		0.89	328	Метод 2

Проміжна сполука	Коментар до реакції
4-1	Реакцію проводять протягом 10 хвилин при 70 °С.
4-2	Реакцію проводять протягом 15 хвилин при 70 °С.
4-3	Реакцію проводять протягом 15 хвилин при 70 °С.
4-4	Реакцію проводять протягом 48 год. при 90 °С.
4-5	Реакцію проводять протягом 10 год. при 130 °С.
4-6	Реакцію проводять протягом 4 год. при 120 °С.
4-7	Реакцію проводять протягом 10 хвилин при 70 °С.
4-8	Реакцію проводять протягом 5 год. при 70 °С.
4-9	Реакцію проводять протягом 1 год. при 70 °С.

4-10	Реакцію проводять протягом 30 хвилин при 80 °С.
4-11	Реакцію проводять протягом 10 хвилин при 70 °С.
4-12	Реакцію проводять протягом 2 год. при 80 °С.
4-13	Реакцію проводять протягом 12 год. при 80 °С.
4-14	Реакцію проводять протягом 4 год. при 80 °С.
4-15	Реакцію проводять протягом 10 хвилин при 70 °С.
4-16	Реакцію проводять протягом 1 год. при 70 °С.
4-17	Реакцію проводять протягом 15 год. при 80 °С.
4-18	Реакцію проводять протягом 1 год. при 70 °С.
4-19	Реакцію проводять протягом 10 хвилин при 70 °С.
4-20	Реакцію проводять протягом 7 год. при 80 °С і протягом 2 год. при 90 °С.
4-21	Камфорсульфонову кислоту використовують замість п-толуолсульфонової кислоти. Реакцію проводять протягом 4 год. при 80 °С.
4-22	Реакцію проводять протягом 15 хвилин при 70 °С.
4-23	Реакцію проводять протягом 2 год. при 90 °С.
4-24	Реакцію проводять протягом 15 хвилин при 70 °С.
4-25	Реакцію проводять протягом 12 год. при 70 °С.
4-26	Реакцію проводять протягом 5 год. при 90 °С.
4-27	Реакцію проводять протягом 15 год. при 90 °С.
4-28	Реакцію проводять протягом 12 год. при 90 °С.
4-29	Реакцію проводять протягом 5 год. при 80 °С.
4-30	Реакцію проводять протягом 30 хвилин при 80 °С.
4-31	Реакцію проводять протягом 6 год. при 120 °С.
4-32	Реакцію проводять протягом 2 год. при 80 °С.
4-33	Реакцію проводять протягом 2 год. при 60 °С.
4-34	Реакцію проводять протягом 4 год. при 120 °С і протягом 1 год. при 130 °С.
4-35	Реакцію проводять протягом 15 год. при 75 °С і протягом 12 год. при 80 °С.
4-36	Реакцію проводять протягом 30 хвилин при 70 °С.
4-37	Реакцію проводять протягом 12 год. при 70 °С і протягом 6 год. при 80 °С.
4-38	Реакцію проводять протягом 12 год. при 80 °С.
4-39	Реакцію проводять протягом 12 год. при 90 °С.
4-40	Реакцію проводять протягом 12 год. при 80 °С.
4-41	Реакцію проводять протягом 22 год. при 70 °С.
4-42	Реакцію проводять протягом 12 год. при 90 °С.
4-43	Реакцію проводять протягом 48 год. при 80 °С.
4-44	Реакцію проводять протягом 3 год. при 70 °С.
4-45	Реакцію проводять протягом 20 год. при 80 °С.
4-46	Реакцію проводять протягом 4 год. при 80 °С.
4-47	Реакцію проводять протягом 2 год. при 80 °С.
4-48	Реакцію проводять протягом 20 год. при 80 °С.
4-49	Реакцію проводять протягом 5 год. при 70 °С.
4-50	Реакцію проводять протягом 5 год. при 90 °С.
4-51	Реакцію проводять протягом 16 год. при 60 °С.
4-52	Реакцію проводять протягом 12 год. при 90 °С.
4-53	Реакцію проводять протягом 22 год. при 70 °С.
4-54	Реакцію проводять протягом 22 год. при 70 °С.
4-55	Реакцію проводять протягом 20 год. при 70 °С.
4-56	Реакцію проводять протягом 12 год. при 70 °С.
4-57	Реакцію проводять протягом 4 год. при 90 °С.
4-58	Реакцію проводять протягом 13 год. при 130 °С.
4-59	Реакцію проводять протягом 5 год. при 90 °С.
4-60	Реакцію проводять протягом 5 год. при 90 °С.
4-61	Реакцію проводять протягом 5 год. при 90 °С.

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини 1	Назва Вихідної речовини 2
4-1	Етил 1-[(2-хлор-6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)піридин-3-іл)метил]-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилат	2-Хлор-6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)піридин-3-іл)метанол	Етил 1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилат
4-2	Етил 1-[(6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-хлорпіридин-3-іл)метил]-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилат	(6-{5-Азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-хлорпіридин-3-іл)метанол	Етил 1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилат
4-3	Етил 1-[(6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-бромпіридин-3-іл)метил]-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилат	(6-{5-Азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-бромпіридин-3-іл)метанол	Етил 1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилат

[illegible]

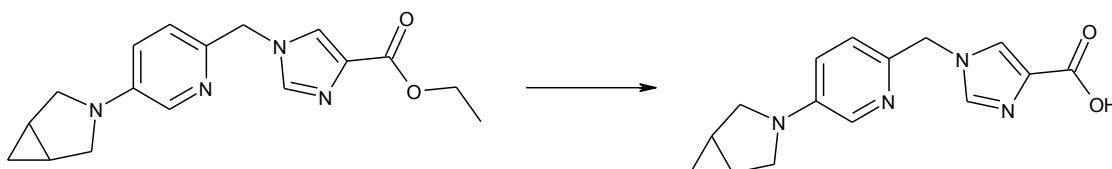
[illegible]

4-40	Метил 1-[(6-{3-азабіцикло- [3.1.0]гексан-3-іл)-2- метилпіридин-3-іл)метил]-3- ціано-1Н-піразол-4-карбоксилат	(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3- іл)-2-метилпіридин-3-іл)метанол	Метил 3-ціано-1Н- піразол-4- карбоксилат
4-41	Етил 1-[(6-{3- азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)-4- хлорпіридин-3-іл)метил]-1Н- піразол-4-карбоксилат	(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3- іл)-4-хлорпіридин-3-іл)метанол	Етил 1Н-піразол-4- карбоксилат
4-42	Етил 1-[(5-ціано-6-{6,6-дифтор-3- азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)-4- метилпіридин-3-іл)метил]-1Н- піразол-4-карбоксилат	2-{6,6-Дифтор-3- азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)-5- (гідроксиметил)-4-метилпіридин- 3-карбонітрил	Етил 1Н-піразол-4- карбоксилат
4-43	Етил 1-[(5-ціано-6-{6,6-дифтор-3- азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)-4- метилпіридин-3-іл)метил]-1Н- імідазол-4-карбоксилат	2-{6,6-Дифтор-3- азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)-5- (гідроксиметил)-4-метилпіридин- 3-карбонітрил	Етил 1Н-імідазол-4- карбоксилат
4-44	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]- гексан-3-іл)-2-фторпіридин-3-іл)- метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат	3-[6-Фтор-5- (метоксиметил)піридин-2-іл]-3- азабіцикло[3.1.0]гексан	Етил 1Н-піразол-4- карбоксилат
4-45	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]- гексан-3-іл)-4-метилпіридин-3-іл)- метил]-1Н-імідазол-4- карбоксилат	(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3- іл)-4-метилпіридин-3-іл)- метанол	Етил 1Н-імідазол-4- карбоксилат
4-46	Етил 1-[(6-{6,6-дифтор-3- азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)-2,4- диметилпіридин-3-іл)метил]-1Н- імідазол-4-карбоксилат	(6-{6,6-Дифтор-3- азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)-2,4- диметилпіридин-3-іл)-метанол	Етил 1Н-імідазол-4- карбоксилат
4-47	Етил 1-[(6-{6,6-дифтор-3- азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)-2,4- диметилпіридин-3-іл)метил]-1Н- піразол-4-карбоксилат	(6-{6,6-Дифтор-3- азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)-2,4- диметилпіридин-3-іл)-метанол	Етил 1Н-піразол-4- карбоксилат
4-48	Етил 1-[(2-хлор-6-[(1R,5S,6R)-6- метил-3-азабіцикло[3.1.0]гексан- 3-іл]піридин-3-іл)метил]-1Н- імідазол-4-карбоксилат	{2-Хлор-6-[(1R,5S,6R)-6-метил- 3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3- іл]піридин-3-іл)-метанол	Етил 1Н-імідазол-4- карбоксилат
4-49	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]- гексан-3-іл)-5-ціанопіридин-3-іл)- метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат	2-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3- іл)-5-(гідроксиметил)піридин-3- карбонітрил	Етил 1Н-піразол-4- карбоксилат
4-50	Етил 2-хлор-1-[(6-{6,6-дифтор-3- азабіцикло[3.1.0]гексан-3- іл}піридин-3-іл)метил]-1Н- імідазол-4-карбоксилат	(6-{6,6-дифтор-3- азабіцикло[3.1.0]гексан-3- іл}піридин-3-іл)метанол	Етил 2-хлор-1Н- імідазол-4- карбоксилат
4-51	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]- гексан-3-іл)-5-ціано-4- метилпіридин-3-іл)метил]-1Н- піразол-4-карбоксилат	2-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3- іл)-5-(гідроксиметил)-4- метилпіридин-3-карбонітрил	Етил 1Н-піразол-4- карбоксилат
4-52	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]- гексан-3-іл)-5-ціано-4- метилпіридин-3-іл)метил]-1Н- імідазол-4-карбоксилат	2-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3- іл)-5-(гідроксиметил)-4- метилпіридин-3-карбонітрил	Етил 1Н-імідазол-4- карбоксилат
4-53	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]- гексан-3-іл)-4-хлорпіридин-3-іл)- метил]-1Н-імідазол-4- карбоксилат	(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3- іл)-4-хлорпіридин-3-іл)метанол	Етил 1Н-імідазол-4- карбоксилат
4-54	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]- гексан-3-іл)-4-(трифторметил)- піридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол- 4-карбоксилат	(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3- іл)-4-(трифторметил)піридин-3- іл)метанол	Етил 1Н-імідазол-4- карбоксилат
4-55	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]- гексан-3-іл)-5-бром-2- метилпіридин-3-іл)метил]-1Н- імідазол-4-карбоксилат	(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3- іл)-5-бром-2-метилпіридин-3- іл)метанол	Етил 1Н-імідазол-4- карбоксилат
4-56	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]- гексан-3-іл)-5-бром-2- метилпіридин-3-іл)метил]-1Н- піразол-4-карбоксилат	(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3- іл)-5-бром-2-метилпіридин-3- іл)метанол	Етил 1Н-піразол-4- карбоксилат

4-57	Етил 1-[(2-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-4-метилпіримідин-5-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат	(2-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-4-метилпіримідин-5-іл)метанол	Етил 1Н-імідазол-4-карбоксилат
4-58	Етил 1-[(5-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-2-іл)метил]-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилат	(5-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-піридин-2-іл)метанол	Етил 1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилат
4-59	Етил 1-[(6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-метилпіримідин-3-іл)-метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат	(2-{5-Азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-4-метилпіримідин-5-іл)-метанол	Етил 1Н-імідазол-4-карбоксилат
4-60	Етил 1-[(6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат	(2-{5-Азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-4-метилпіридин-5-іл)метанол	Етил 1Н-імідазол-4-карбоксилат
4-61	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіримідин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат	(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіримідин-3-іл)-метанол	Етил 1Н-імідазол-4-карбоксилат

Проміжна сполука 5

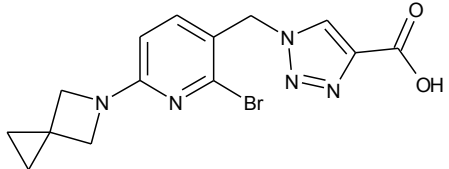
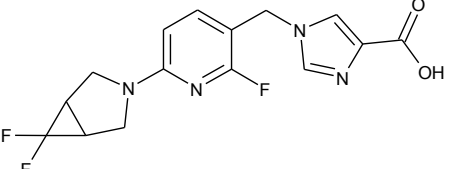
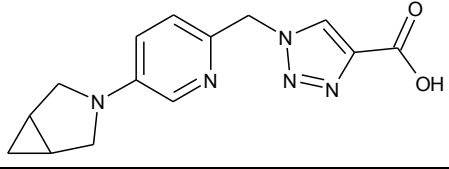
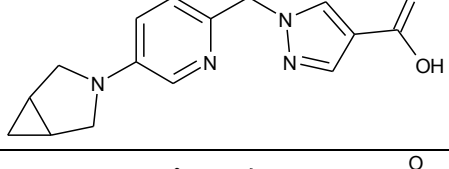
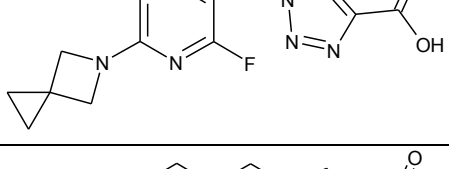
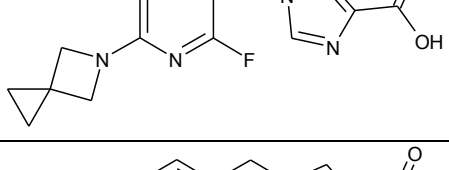
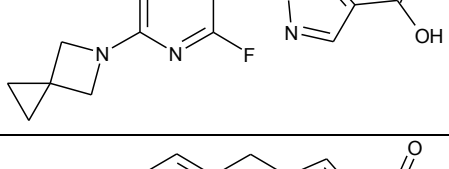
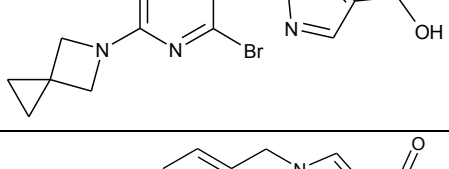
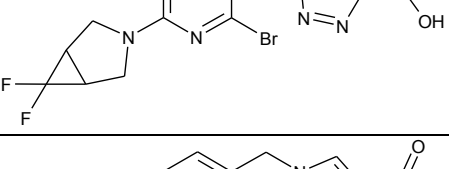
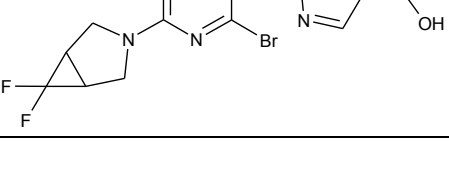
1-[(5-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-2-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбонова кислота

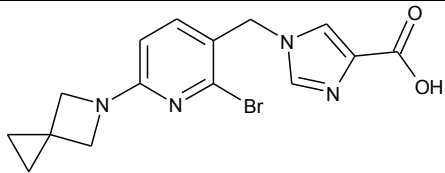
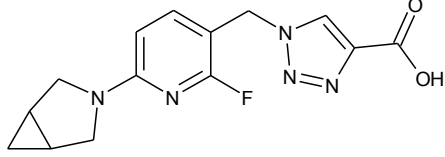
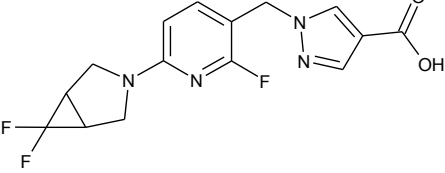
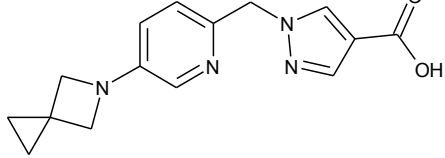
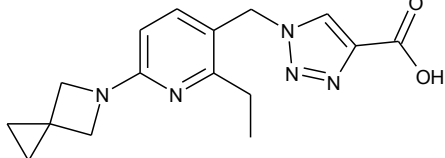
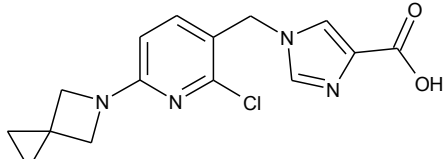
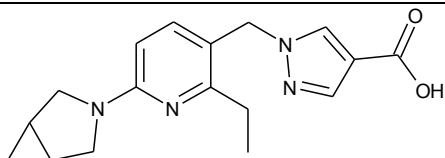
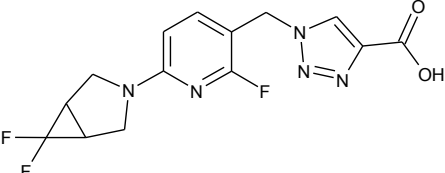
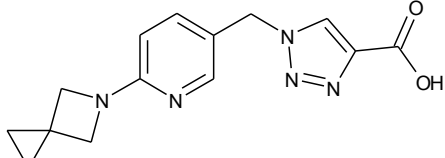
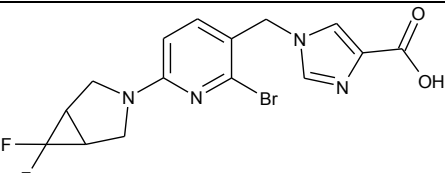


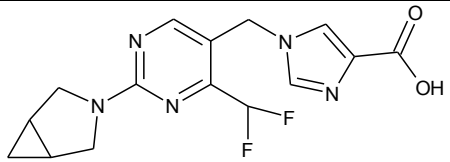
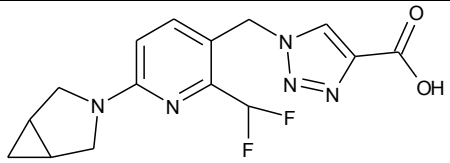
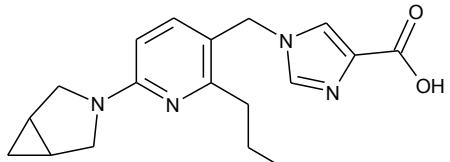
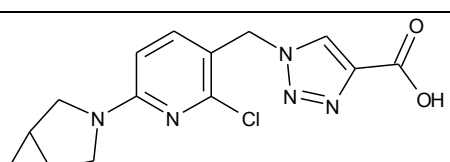
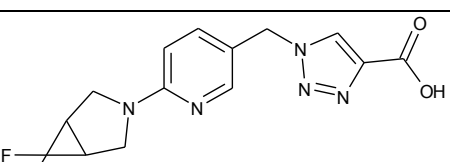
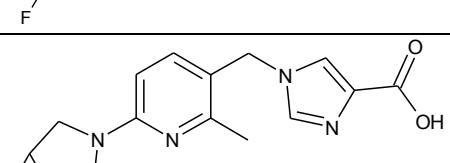
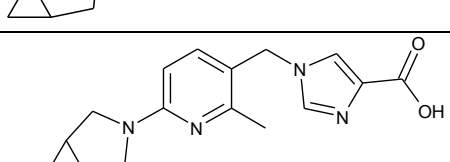
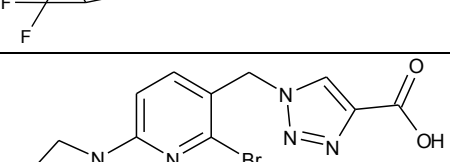
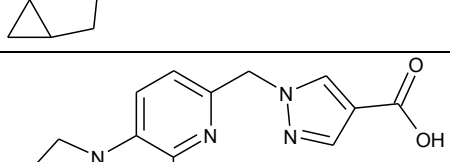
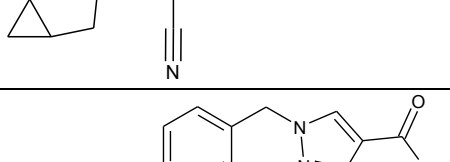
Суміш етил 1-[(5-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-2-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилату (162 мг), MeOH (1 мл), ТГФ (1 мл) і КОН (4 М водний розчин, 648 мкл) перемішують протягом 3 год. при 50 °С. Після охолодження до к.т. додають водний розчин HCl (4 М, 648 мкл), і розчинники упарюють з одержанням сирого продукту, який безпосередньо використовують на наступній стадії. РХ (Метод 2): t_R =0.58 хв; Мас-спектр (EPI⁺): m/z =285 [M+H]⁺.

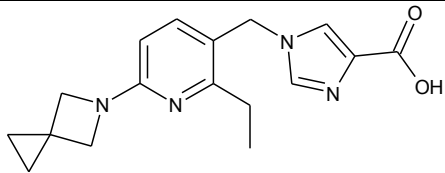
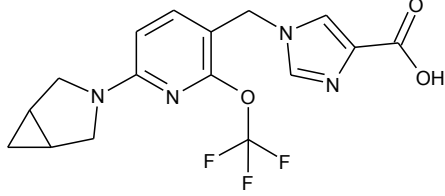
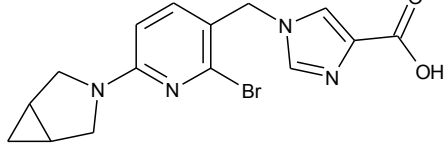
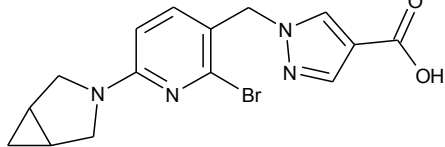
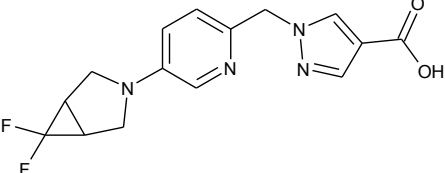
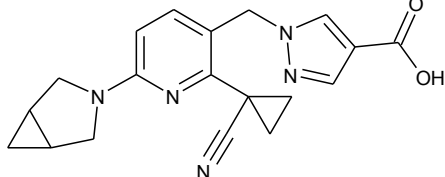
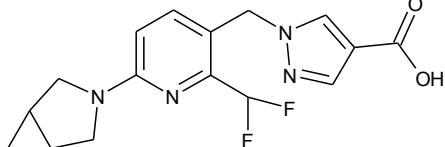
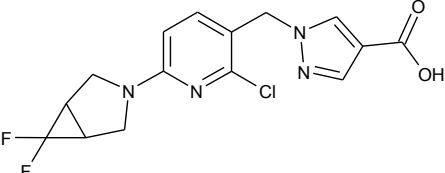
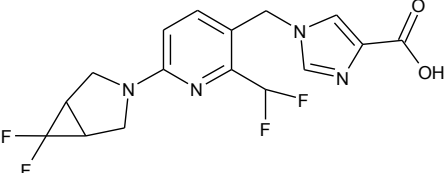
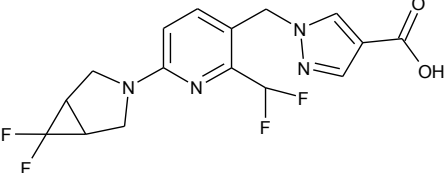
Проміжні сполуки 5-1-5-170 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 5:

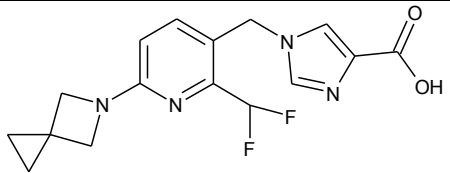
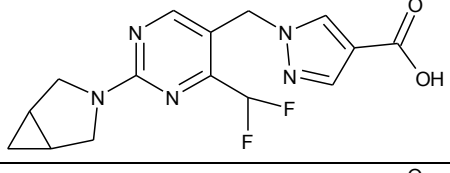
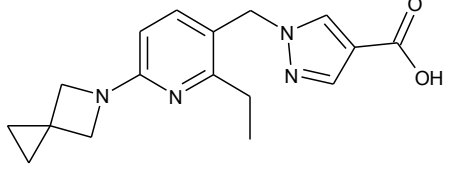
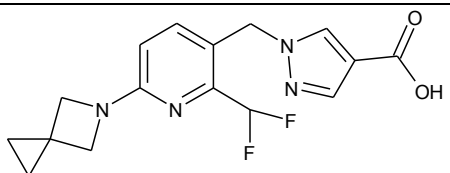
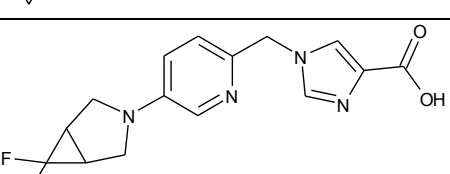
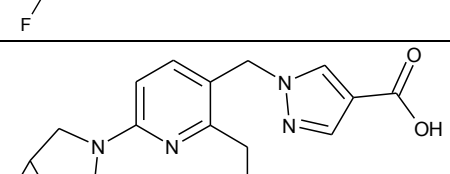
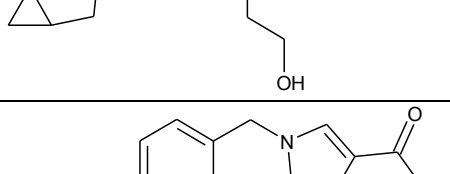
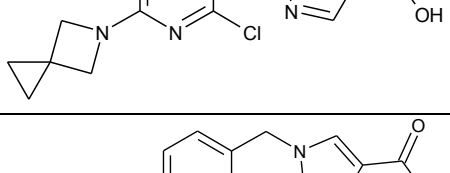
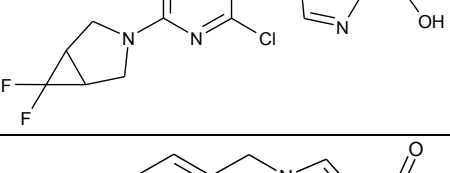
Проміжна сполука	Структура	t_R	Мас-спектр (EPI ⁺): m/z [M+H] ⁺	РХ Метод
5-1		0.67	365	Метод 2
5-2		0.90	356	Метод 2
5-3		0.91	336	Метод 2
5-4		0.89	320	Метод 2

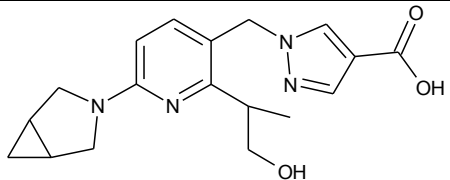
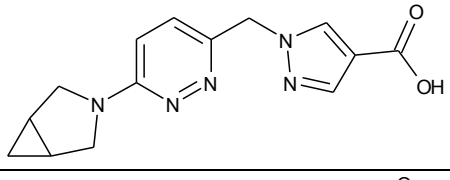
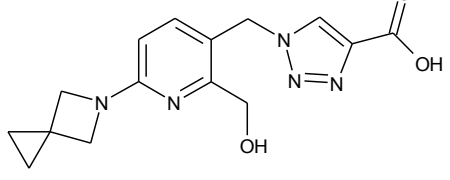
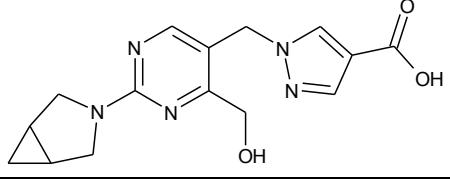
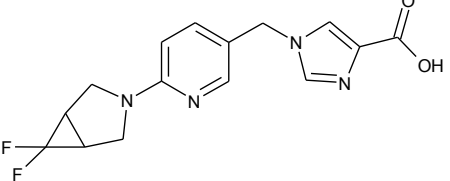
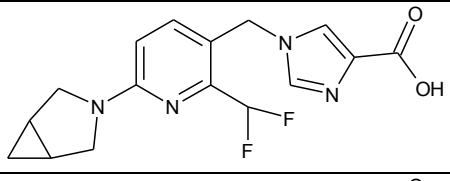
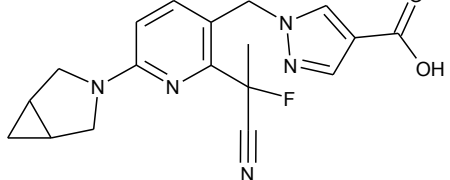
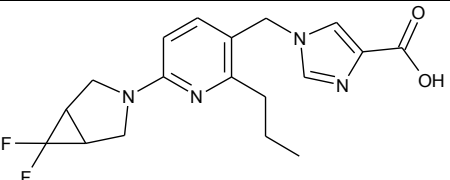
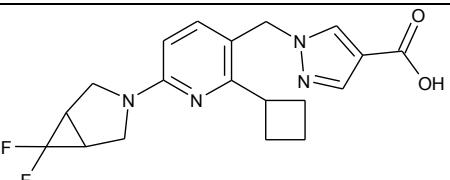
5-5		0.93	364	Метод 2
5-6		0.73		Метод 2
5-7		0.62	286	Метод 2
5-8		0.64	285	Метод 2
5-9		0.86	304	Метод 2
5-10		0.73		Метод 2
5-11		0.90	303	Метод 2
5-12		0.94	363	Метод 2
5-13		0.91	400	Метод 2
5-14		0.94	399	Метод 1

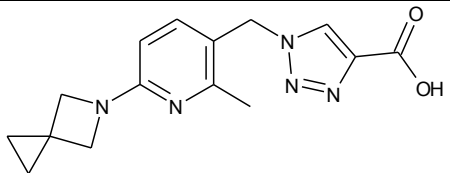
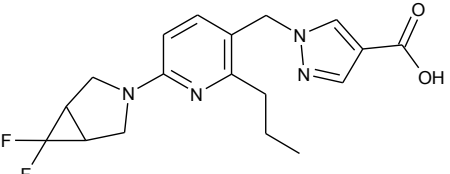
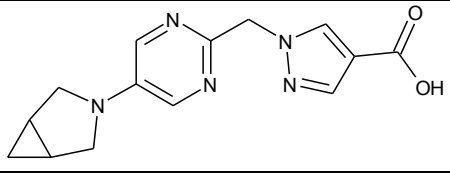
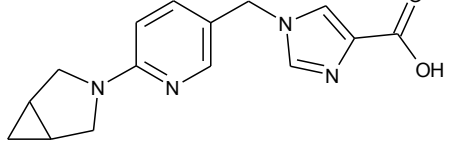
5-15		0.77		Метод 2
5-16		0.88	304	Метод 2
5-17		0.89	339	Метод 2
5-18		0.66	285	Метод 2
5-19		0.62	314	Метод 2
5-20		0.62		Метод 1
5.21		0.63	313	Метод 2
5-22		0.86	362 [M+Na] ⁺	Метод 2
5-23		0.57	286	Метод 2
5-24		0.64		Метод 1

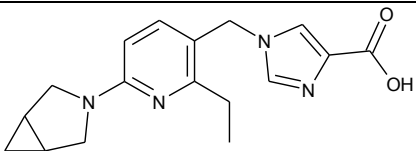
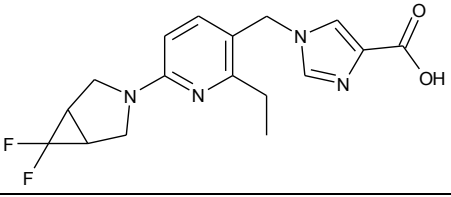
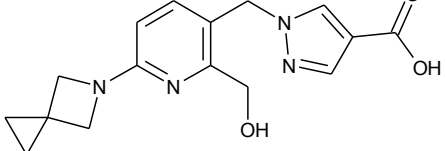
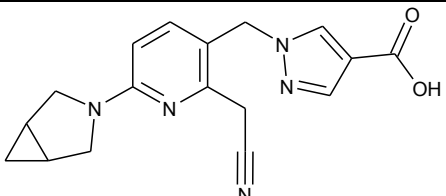
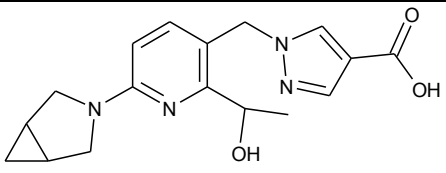
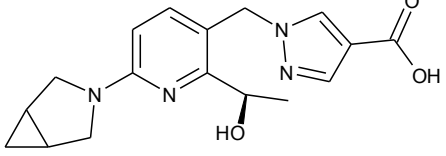
5-25		0.67	336	Метод 2
5-26		0.95	336	Метод 2
5-27		0.71	328	Метод 1
5-28		0.92	320	Метод 2
5-29		0.54	322	Метод 2
5-30		0.62	299	Метод 1
5-31		0.62	335	Метод 1
5-32		0.84	364	Метод 2
5-33		0.88	310	Метод 2
5-34			349	

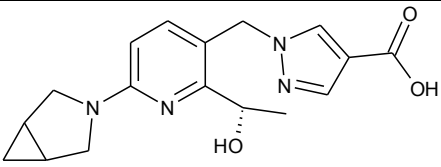
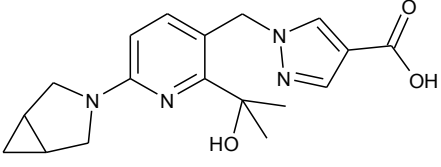
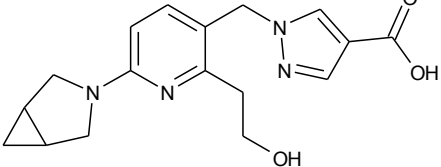
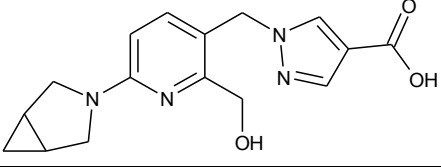
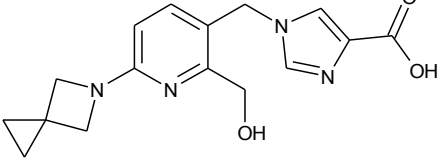
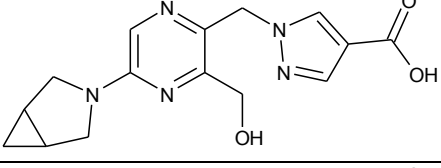
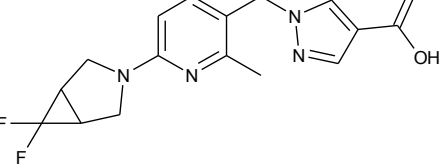
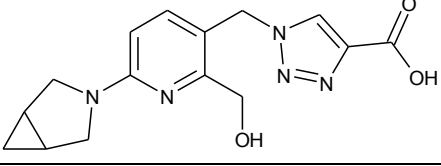
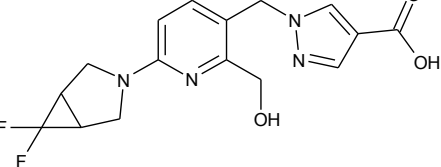
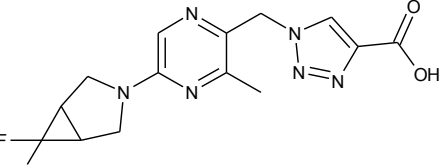
5-35		Сирий продукт безпосередньо використовують на наступній стадії		
5-36		0.88		Метод 2
5-37		0.79		Метод 2
5-38		0.97	363	Метод 2
5-39		0.66	321	Метод 2
5-40		0.87	350	Метод 2
5-41		0.66	335	Метод 1
5-42		0.96	355	Метод 2
5-43		0.65	371	Метод 1
5-44		0.65	371	Метод 1

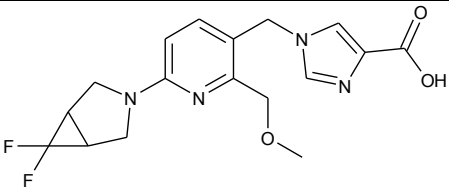
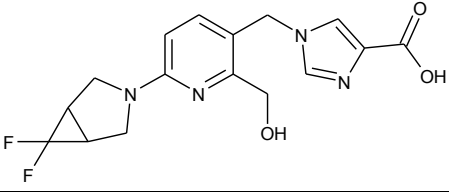
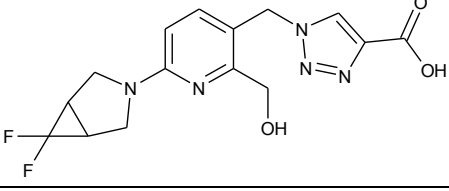
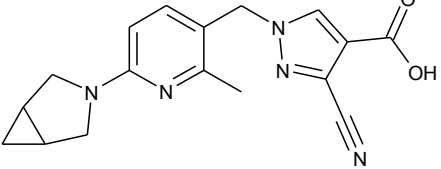
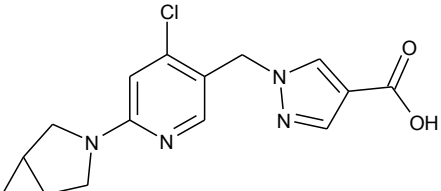
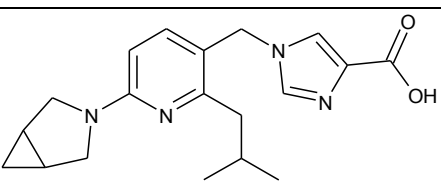
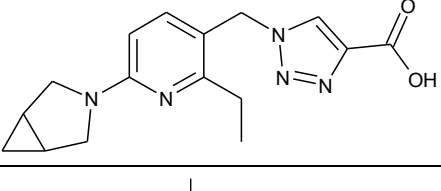
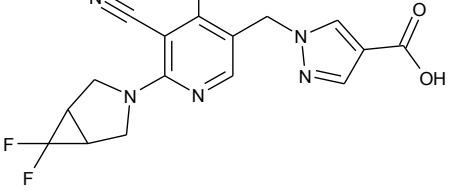
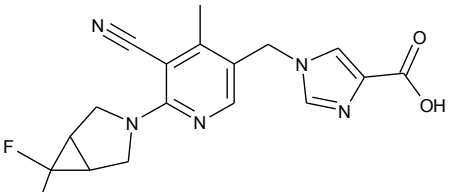
5-45		0.64		Метод 1
5-46		0.62	336	Метод 1
5-47		0.67	313	Метод 1
5-48		0.64	335	Метод 1
5-49		0.58	321	Метод 2
5-50		0.62	343	Метод 2
5-51		0.62	319	Метод 1
5-52		0.63	377 [M+Na] ⁺	Метод 1
5-53		1.06	369	Метод 2

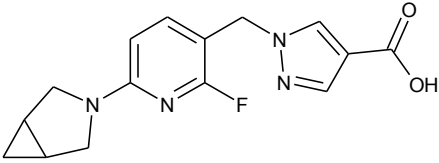
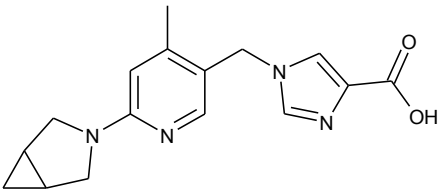
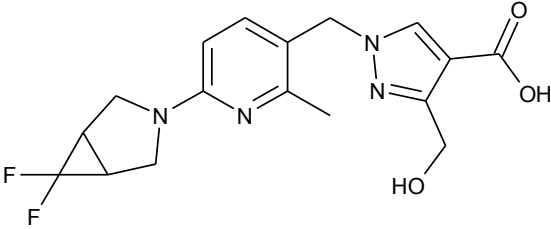
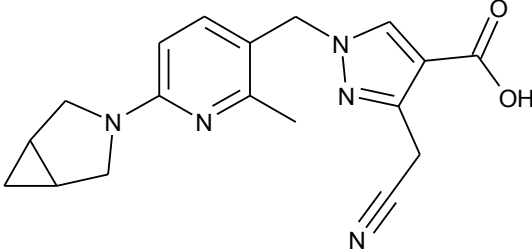
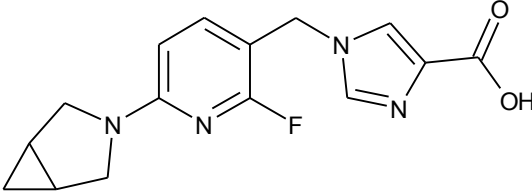
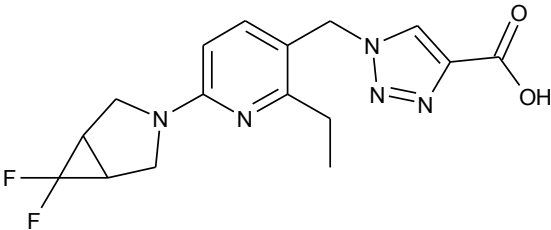
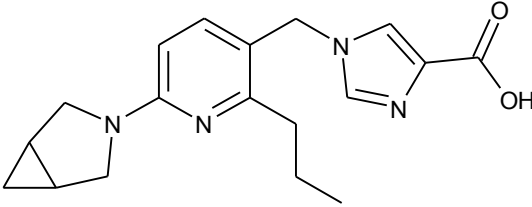
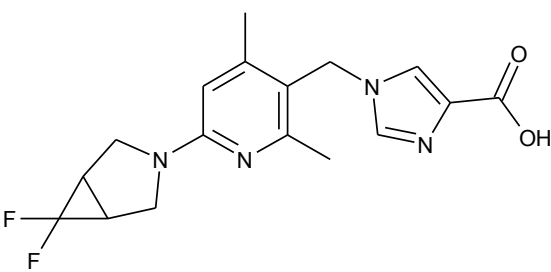
5-54		0.65	343	Метод 2
5-55		0.51	286	Метод 2
5-56		0.56	316	Метод 2
5-57		0.66	316	Метод 2
5-58		0.55	321	Метод 1
5-59		0.66	335	Метод 1
5-60		1.04	352	Метод 2
5-61		0.60	363	Метод 2
5-62		0.73	375	Метод 1

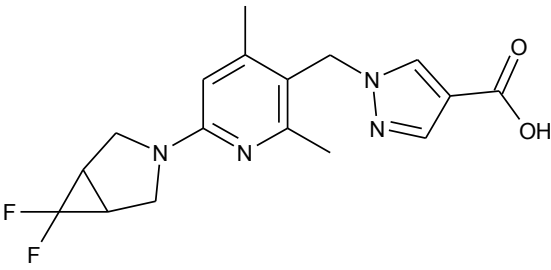
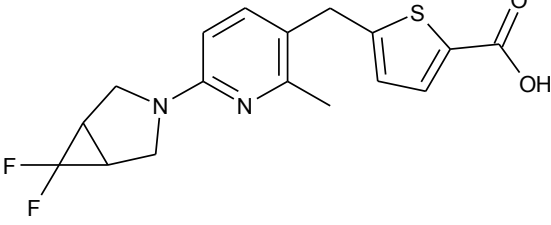
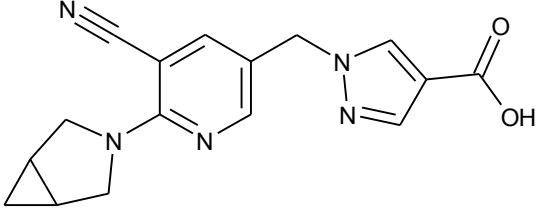
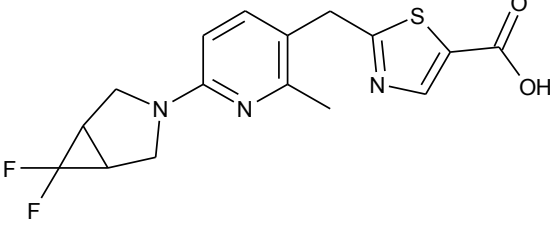
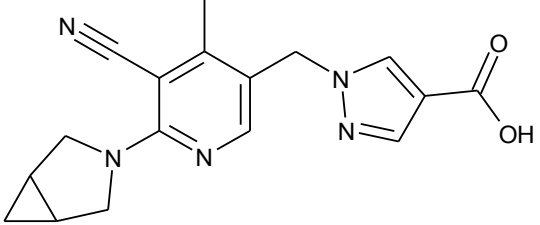
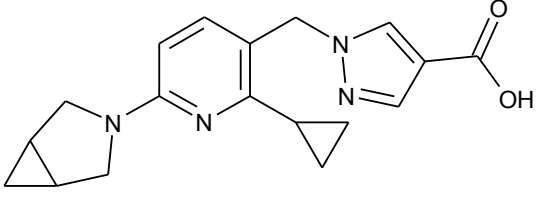
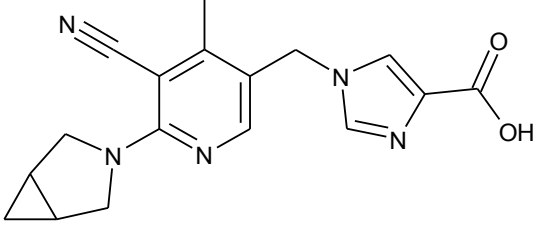
5-63		0.59	300	Метод 2
5-64		0.70	363	Метод 1
5-65		0.41	286	Метод 1
5-66		0.28	285	Метод 2

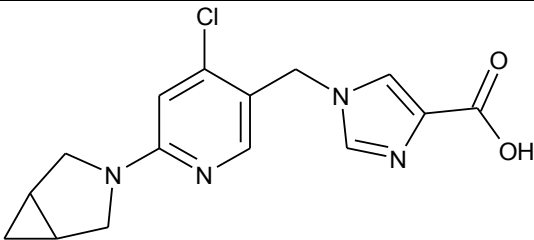
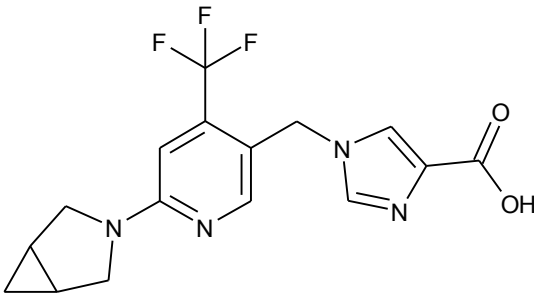
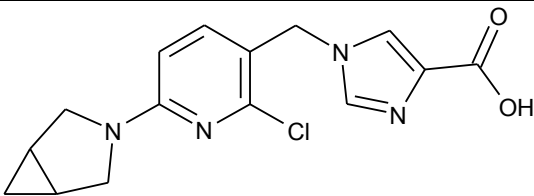
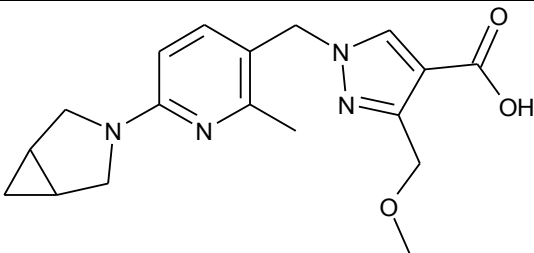
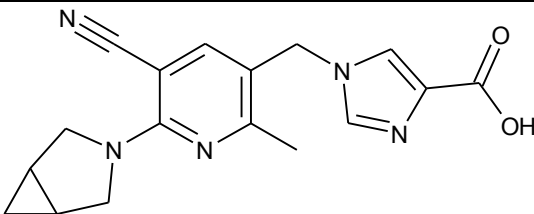
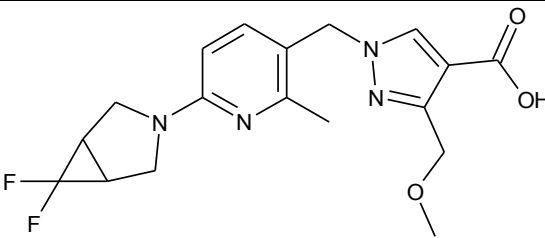
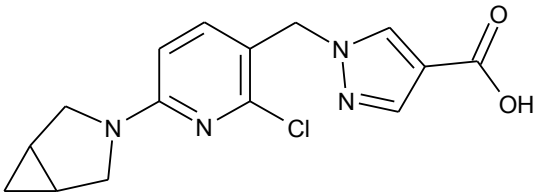
5-67		0.40	313	Метод 2
5-68		0.73	349	Метод 1
5-69		0.60	315	Метод 1
5-70		0.76	324	Метод 2
5-71		0.61	329	Метод 2
5-72		0.60	329	Метод 2

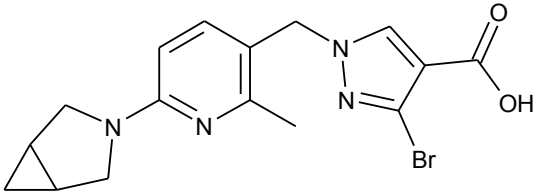
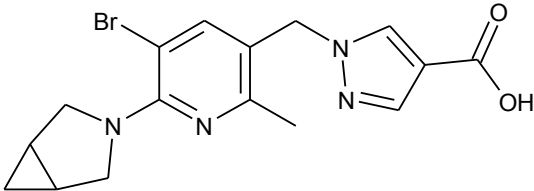
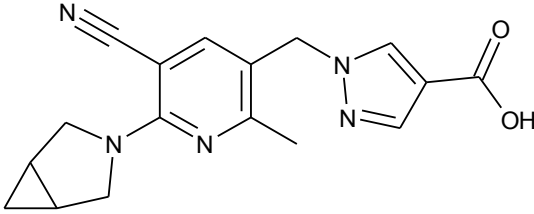
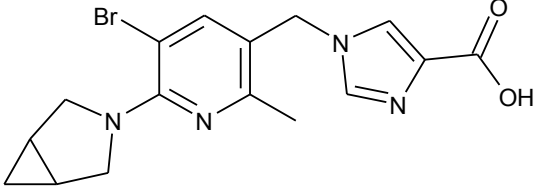
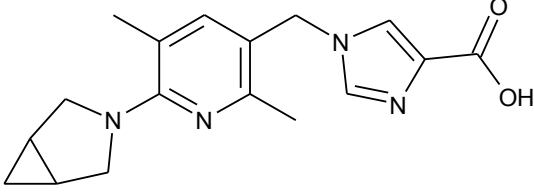
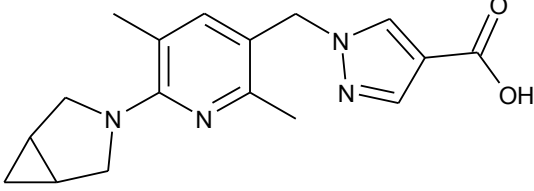
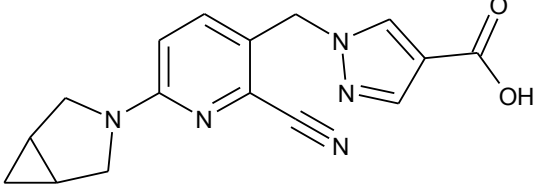
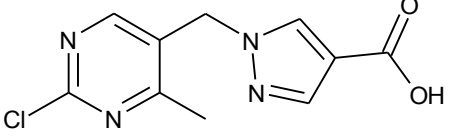
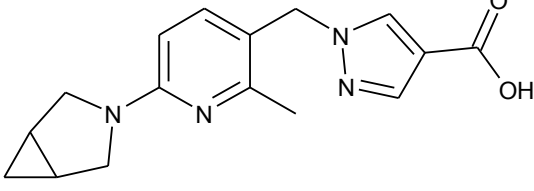
5-73		0.60	329	Метод 2
5-74		0.63	343	Метод 2
5-75		0.58	329	Метод 2
5-76		0.71	343	Метод 2
5-77		0.59	315	Метод 1
5-78		0.77	316	Метод 2
5-79		0.62	335	Метод 2
5-80		0.33	316	Метод 2
5-81		Сирий продукт безпосередньо використовують на наступній стадії		
5-82		0.83	337	Метод 2

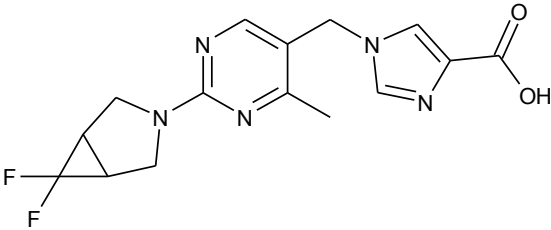
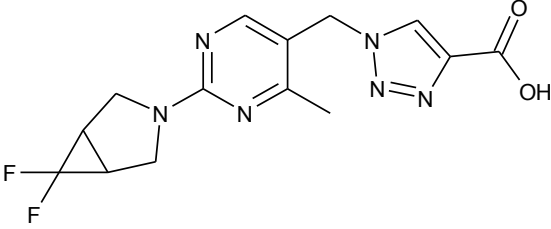
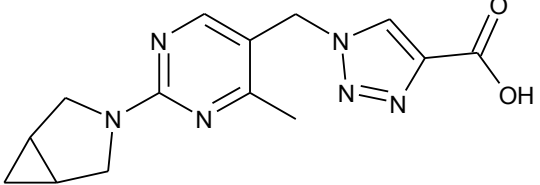
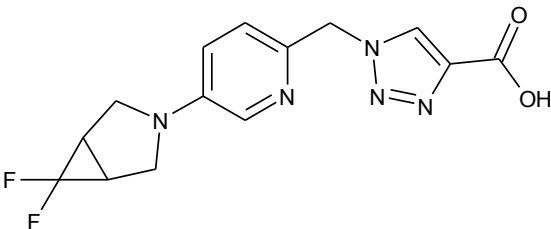
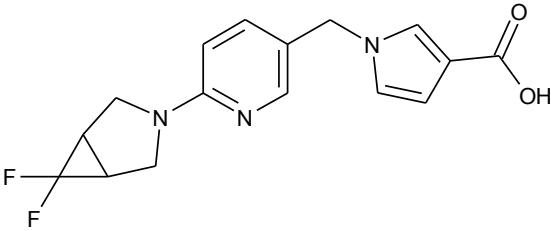
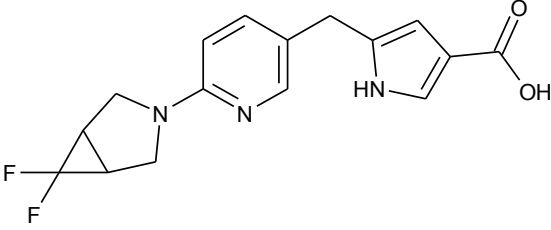
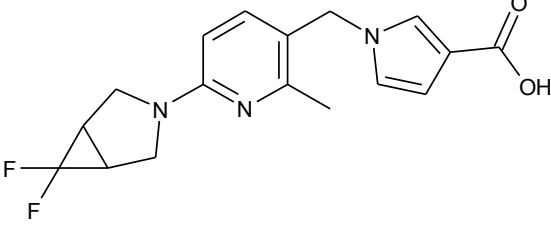
5-83		0.59	365	Метод 2
5-84		0.24	351	Метод 2
5-85		0.44	352	Метод 2
5-86		0.69	324	Метод 1
5-87		0.66	319	Метод 2
5-88		0.62	341	Метод 2
5-89		0.60	314	Метод 2
5-90		0.90	360	Метод 2
5-91		0.75	382 [M+Na] ⁺	Метод 2

5-92		0.92	303	Метод 2
5-93		0.65	299	Метод 1
5-94		0.59	365	Метод 2
5-95		0.64	338	Метод 2
5-96		0.75		Метод 2
5-97		0.63	350	Метод 2
5-98		0.57	327	Метод 2
5-99		0.64	349	Метод 1

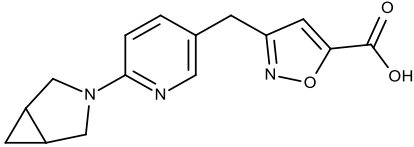
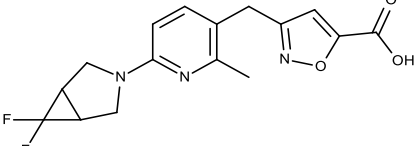
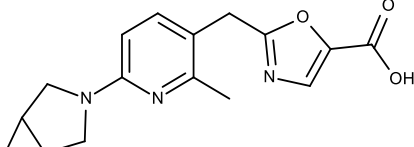
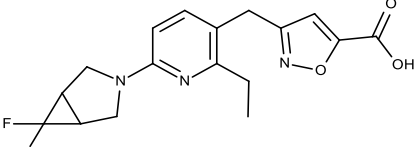
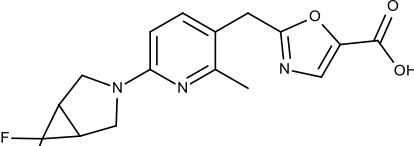
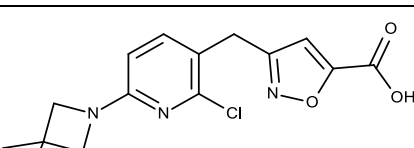
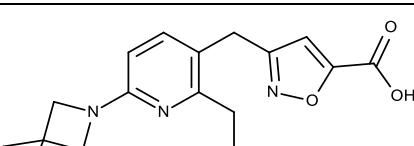
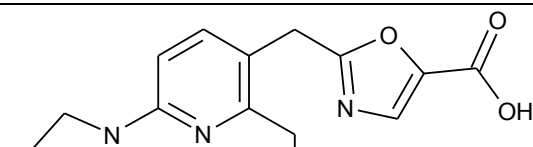
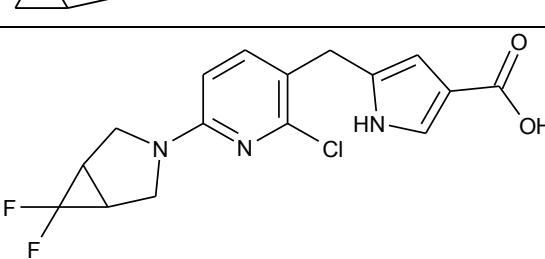
5-100		0.67	349	Метод 2
5-101		0.72	351	Метод 2
5-102		0.86	310	Метод 2
5-103		0.64	352	Метод 2
5-104		0.87	324	Метод 2
5-105		0.70	325	Метод 2
5-106		0.73	322[M-H] ⁻	Метод 2

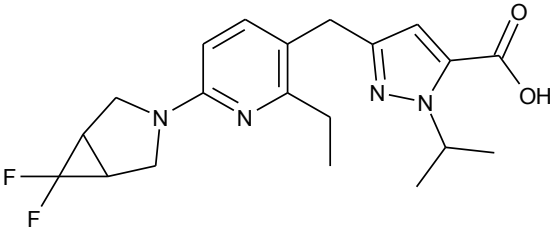
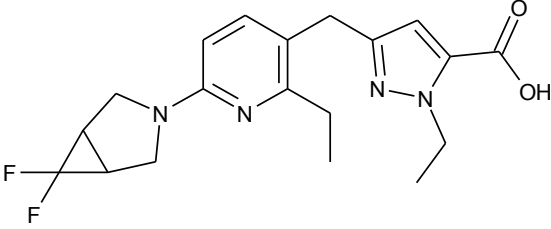
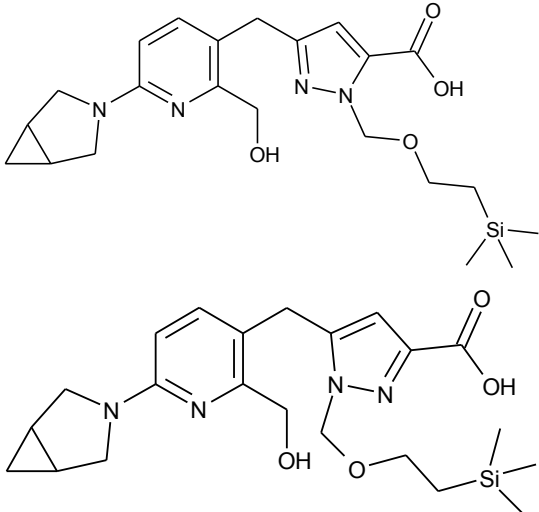
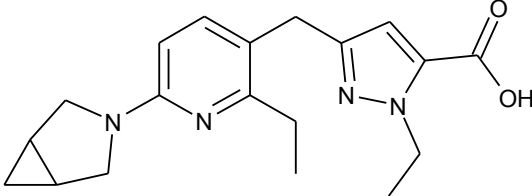
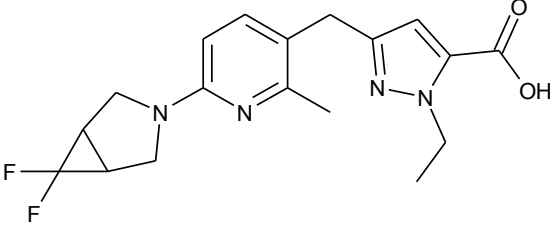
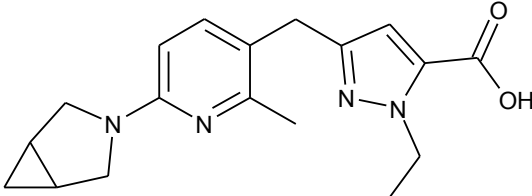
5-107		0.56	319	Метод 2
5-108		0.71	353	Метод 2
5-109		0.78	319	Метод 2
5-110		0.63	343	Метод 2
5-111		0.78	324	Метод 2
5-112		0.64	379	Метод 2
5-113		0.97	319	Метод 2

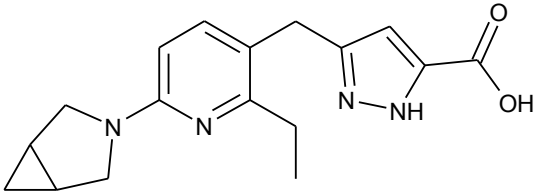
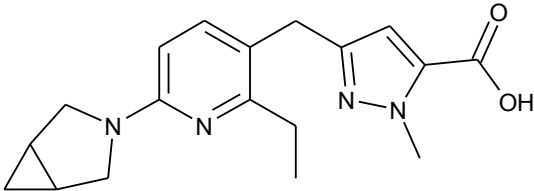
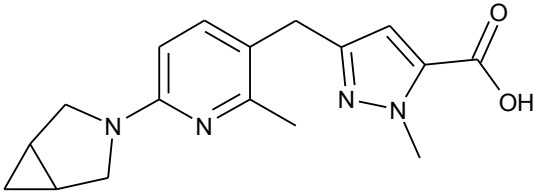
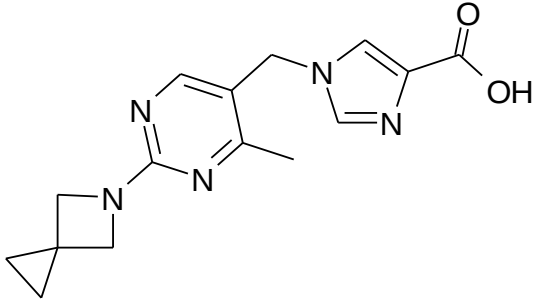
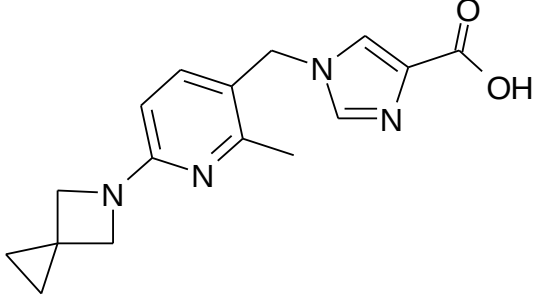
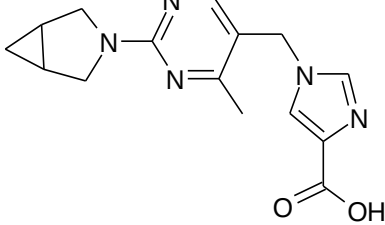
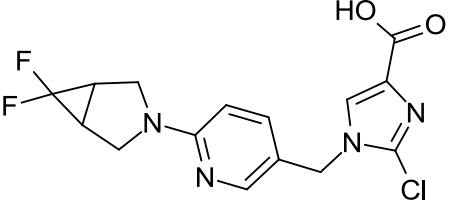
5-114		0.67	378	Метод 2
5-115		0.97	377	Метод 2
5-116		0.95	324	Метод 2
5-117		0.74	377	Метод 1
5-118		0.68	313	Метод 2
5-119		0.65	313	Метод 2
5-120		0,65	310	Метод 1
5-121		0.68	253	Метод 2
5-122		0.60	299	Метод 2

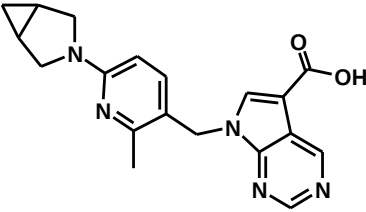
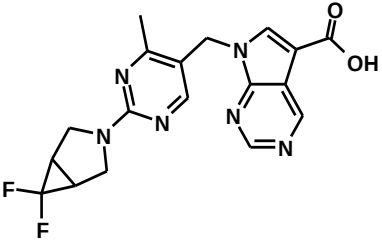
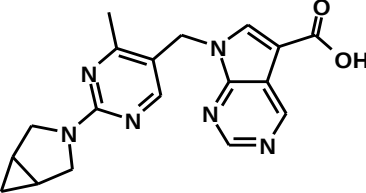
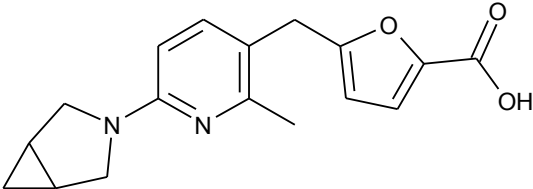
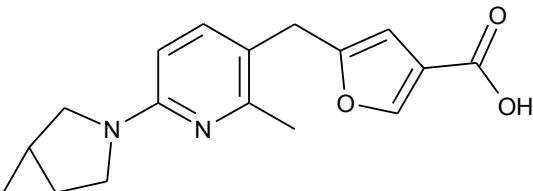
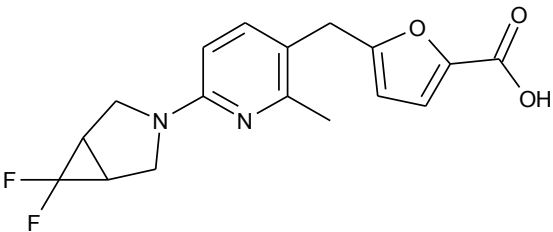
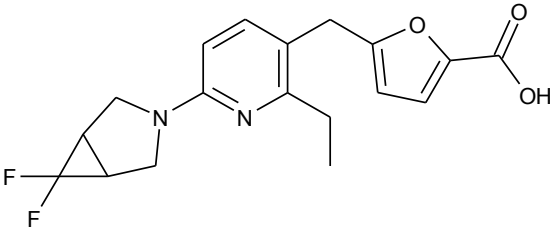
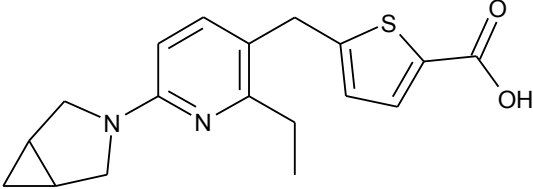
5-123		0.67	336	Метод 2
5-124		0.74	337	Метод 2
5-125		0.65	301	Метод 2
5-126		0.65	322	Метод 2
5-127		0.62	320	Метод 2
5-128		0.62	320	Метод 2
5-129		0.65	334	Метод 2

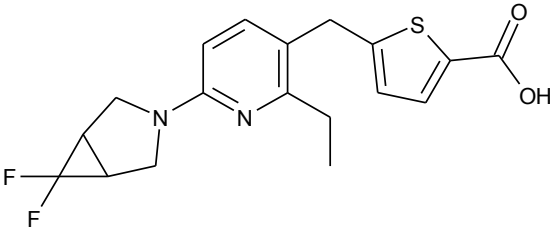
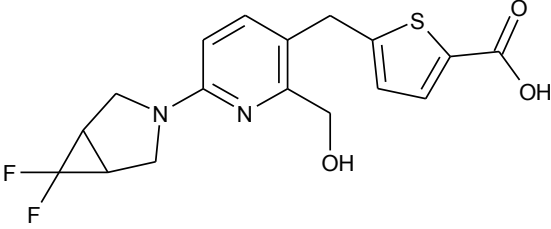
5-130		0.65	334	Метод 2
5-131		0.73	327	Метод 2
5-132		0.70	336	Метод 1
5-133		0.72	372	Метод 1
5-134		0.65	314	Метод 2
5-135		0.64	352	Метод 1
5-136		0.65	320	Метод 1
5-137		0.65	316	Метод 1
5-138		0.99	356	Метод 2

5-139		0.61	286	Метод 1
5-140		0.64	336	Метод 2
5-141		0.61	300	Метод 2
5-142		0.68	350	Метод 2
5-143		0.62	336	Метод 2
5-144		0.98	320	Метод 2
5-145		0.67	314	Метод 2
5-146		0.64	314	Метод 2
5-147		0.94	354	Метод 2

5-148		0.78	391	Метод 2
5-149		0.74	377	Метод 2
5-150	 (суміш ізомерів)	0.82 і 0.84	445	Метод 2
5-151		0.73	341	Метод 2
5-152		0.71	363	Метод 2
5-153		0.70	327	Метод 2

5-154		0.65	313	Метод 2
5-155		0.71	327	Метод 2
5-156		0.67	313	Метод 2
5-157		0.58	300	Метод 2
5-158		0.63	299	Метод 2
5-159		0.60	300	Метод 2
5-160		0.65	355	Метод 1

5-161		0.63	350	Метод 1
5-162		0.77	387	Метод 1
5-163		0.68	351	Метод 1
5-164		0.67	299	Метод 2
5-165		0.68	299	Метод 2
5-166		0.69	335	Метод 2
5-167		0.72	349	Метод 2
5-168		0.72	329	Метод 2

5-169		0.75	365	Метод 2
5-170		0.69	367	Метод 2

Проміжна сполука	Коментар до реакції
5-1	Реакцію проводять в EtOH протягом 3 год. при к.т.
5-2	NaOH використовують замість КОН. Реакцію проводять протягом 1.5 год. при 70 °С.
5-3	NaOH використовують замість КОН. Реакцію проводять в EtOH протягом 48 год. при к.т. Продукт очищають за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ACN, вода).
5-4	NaOH використовують замість КОН. Реакцію проводять при 70 °С протягом 2 год.
5-5	NaOH використовують замість КОН. Реакцію проводять при 70 °С протягом 1 год.
5-6	NaOH використовують замість КОН. Реакцію проводять при 70 °С протягом 1.5 год.
5-7	NaOH використовують замість КОН. Реакцію проводять при 70 °С протягом 1.5 год.
5-9	NaOH використовують замість КОН. Реакцію проводять при 70 °С протягом 1.5 год.
5-10	NaOH використовують замість КОН. Реакцію проводять при 70 °С протягом 1.5 год.
5-11	NaOH використовують замість КОН. Реакцію проводять при 70 °С протягом 1.5 год.
5-12	NaOH використовують замість КОН. Реакцію проводять при 70 °С протягом 2 год.
5-13	NaOH використовують замість КОН. Реакцію проводять при 70 °С протягом 1 год.
5-14	NaOH використовують замість КОН. Реакцію проводять в суміші ТГФ / EtOH протягом 45 хвилин при 70 °С.
5-15	NaOH використовують замість КОН. Реакцію проводять при 70 °С протягом 1.5 год.
5-16	NaOH використовують замість КОН. Реакцію проводять при 70 °С протягом 1 год.
5-17	NaOH використовують замість КОН. Реакцію проводять при 70 °С протягом 1.5 год.
5-19	NaOH використовують замість КОН. Реакцію проводять в суміші ТГФ / EtOH протягом 2 год. при 50 °С.
5-20	NaOH використовують замість КОН. Реакцію проводять в суміші ТГФ / EtOH протягом 20 хвилин при 70 °С.
5-21	NaOH використовують замість КОН. Реакцію проводять в MeOH протягом 12 год. при к.т.
5-22	NaOH використовують замість КОН. Реакцію проводять при 70 °С протягом 1 год.
5-23	NaOH використовують замість КОН. Реакцію проводять при 70 °С протягом 0.1 год.
5-24	NaOH використовують замість КОН. Реакцію проводять в суміші ТГФ / EtOH протягом 45 хвилин при 70 °С.
5-25	NaOH використовують замість КОН. Реакцію проводять в суміші ТГФ / EtOH протягом 4 год. при 50 °С.
5-26	NaOH використовують замість КОН. Реакцію проводять при 70 °С протягом 1 год.
5-27	NaOH використовують замість КОН. Реакцію проводять в суміші ТГФ / EtOH протягом 2 год. при 70 °С.
5-28	NaOH використовують замість КОН. Реакцію проводять при 70 °С протягом 1 год.
5-29	Реакцію проводять при 70 °С протягом 1 год.
5-30	NaOH використовують замість КОН. Реакцію проводять в EtOH протягом 3 год. при к.т.
5-31	NaOH використовують замість КОН. Реакцію проводять протягом 1.5 год. при 50 °С.
5-32	NaOH використовують замість КОН. Реакцію проводять при 70 °С протягом 1 год.
5-33	NaOH використовують замість КОН. Реакцію проводять при 50 °С протягом 1 год.
5-34	NaOH використовують замість КОН. Реакцію проводять при 50 °С протягом 1.5 год.
5-35	NaOH використовують замість КОН. Реакцію проводять в суміші ТГФ / EtOH протягом 5 год. при 50 °С.
5-36	NaOH використовують замість КОН. Реакцію проводять при 70 °С протягом 1 год.
5-37	NaOH використовують замість КОН. Реакцію проводять при 70 °С протягом 1 год.
5-38	NaOH використовують замість КОН. Реакцію проводять при 70 °С протягом 3 год.
5-40	NaOH використовують замість КОН. Реакцію проводять при 50 °С протягом 1 год.
5-41	NaOH використовують замість КОН. Реакцію проводять при 70 °С протягом 8 год.

[illegible]

[illegible]

5-146	NaOH використовують замість KOH. Реакцію проводять в MeOH протягом 5 год. при к.т.
5-147	NaOH використовують замість KOH. Реакцію проводять протягом 12 год. при 80 °С.
5-148	NaOH використовують замість KOH. Реакцію проводять протягом 17 год. при к.т.
5-149	NaOH використовують замість KOH. Реакцію проводять протягом 17 год. при к.т.
5-150	NaOH використовують замість KOH. Реакцію проводять в EtOH протягом 12 год. при к.т.
5-151	NaOH використовують замість KOH. Реакцію проводять протягом 1.5 год. при 40 °С.
5-152	NaOH використовують замість KOH. Реакцію проводять протягом 3 год. при 40 °С.
5-153	NaOH використовують замість KOH. Реакцію проводять протягом 45 хвилин при 40 °С.
5-154	NaOH використовують замість KOH. Реакцію проводять в MeOH протягом 12 год. при к.т.
5-155	NaOH використовують замість KOH. Реакцію проводять в EtOH протягом 5 днів при к.т.
5-156	NaOH використовують замість KOH. Реакцію проводять в ТГФ протягом 16 год. при к.т.
5-157	NaOH використовують замість KOH. Реакцію проводять в MeOH протягом 1 год. при 40 °С.
5-158	NaOH використовують замість KOH. Реакцію проводять в EtOH протягом 2 год. при к.т.
5-159	NaOH використовують замість KOH. Реакцію проводять в MeOH протягом 1 год. при 40 °С.
5-160	NaOH використовують замість KOH. Реакцію проводять в суміші 1,4-діоксан / вода 2:1 протягом 3 год. при к.т.
5-161	NaOH використовують замість KOH. Реакцію проводять в суміші MeOH / діоксан протягом 4 год. при 50 °С. Продукт очищують за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ACN, вода).
5-162	LiOH використовують замість KOH. Реакцію проводять в MeOH протягом 6 год. при 75 °С.
5-163	LiOH використовують замість KOH. Реакцію проводять в MeOH протягом 16 год. при 75 °С.
5-164	NaOH використовують замість KOH. Реакцію проводять при 70 °С протягом 1 год.
5-165	NaOH використовують замість KOH. Реакцію проводять при 70 °С протягом 2 год.
5-166	NaOH використовують замість KOH. Реакцію проводять при 70 °С протягом 1.5 год.
5-167	NaOH використовують замість KOH. Реакцію проводять при 70 °С протягом 1.5 год.
5-168	NaOH використовують замість KOH. Реакцію проводять в EtOH при к.т. протягом 3.5 год.
5-169	NaOH використовують замість KOH. Реакцію проводять при 70 °С протягом 1 год.
5-170	NaOH використовують замість KOH. Реакцію проводять при 50 °С протягом 2 год.

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини
5-1	1-[(6-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(метоксиметил)піридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбонова кислота	Етил 1-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(метоксиметил)піридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат
5-2	1-[(2-Хлор-6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-іл)метил]-1Н-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота	Етил 1-[(2-хлор-6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-іл)метил]-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилат
5-3	1-[(6-{5-Азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-(диформетил)піридин-3-іл)метил]-1Н-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота	Етил 1-[(6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-(диформетил)піридин-3-іл)метил]-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилат
5-4	1-[(6-{5-Азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-хлорпіридин-3-іл)метил]-1Н-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота	Етил 1-[(6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-хлорпіридин-3-іл)метил]-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилат
5-5	1-[(6-{5-Азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-бромпіридин-3-іл)метил]-1Н-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота	Етил 1-[(6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-бромпіридин-3-іл)метил]-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилат
5-6	1-[(6-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-фторпіридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбонова кислота	Етил 1-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-фторпіридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат
5-7	1-[(5-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-2-іл)метил]-1Н-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота	Етил 1-[(5-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-2-іл)метил]-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилат
5-8	1-[(5-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-2-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбонова кислота	Етил 1-[(5-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-2-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат
5-9	1-[(6-{5-Азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-фторпіридин-3-іл)метил]-1Н-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота	Етил 1-[(6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-фторпіридин-3-іл)метил]-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилат
5-10	1-[(6-{5-Азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-фторпіридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбонова кислота	Етил 1-[(6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-фторпіридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

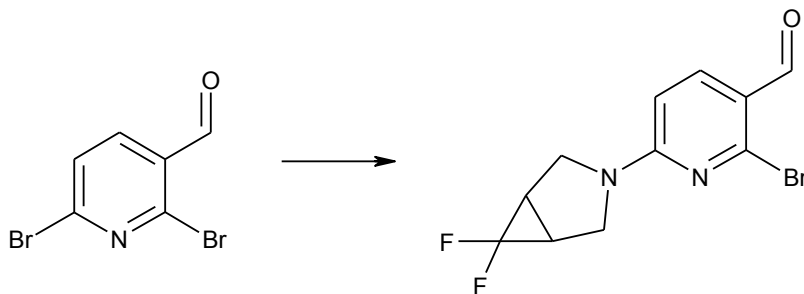
[illegible]

[illegible]

5-159	1-[(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіримідин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбонова кислота	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіримідин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат
5-160	2-Хлор-1-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбонова кислота	Етил 2-хлор-1-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат
5-161	7-[(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метил]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-5-карбонова кислота	Метил 7-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метил]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-5-карбоксилат
5-162	7-[(2-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-4-метилпіримідин-5-іл)метил]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-5-карбонова кислота	Метил 7-[(2-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-4-метилпіримідин-5-іл)метил]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-5-карбоксилат
5-163	7-[(2-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-4-метилпіримідин-5-іл)метил]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-5-карбонова кислота	Метил 7-[(2-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-4-метилпіримідин-5-іл)метил]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-5-карбоксилат
5-164	5-[(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метил]фуран-2-карбонова кислота	Метил 5-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метил]фуран-2-карбоксилат
5-165	5-[(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метил]фуран-3-карбонова кислота	Етил 5-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метил]фуран-3-карбоксилат
5-166	5-[(6-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метил]фуран-2-карбонова кислота	Метил 5-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метил]фуран-2-карбоксилат
5-167	5-[(6-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етилпіридин-3-іл)метил]фуран-2-карбонова кислота	Метил 5-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етилпіридин-3-іл)метил]фуран-2-карбоксилат
5-168	5-[(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етилпіридин-3-іл)метил]тіофен-2-карбонова кислота	Етил 5-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етилпіридин-3-іл)метил]тіофен-2-карбоксилат
5-169	5-[(6-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етилпіридин-3-іл)метил]тіофен-2-карбонова кислота	Етил 5-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етилпіридин-3-іл)метил]тіофен-2-карбоксилат
5-170	5-[(6-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(гідроксиметил)піридин-3-іл)метил]тіофен-2-карбонова кислота	Етил 5-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(гідроксиметил)-піридин-3-іл)метил]тіофен-2-карбоксилат

Проміжна сполука 6

2-Бром-6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-карбальдегід

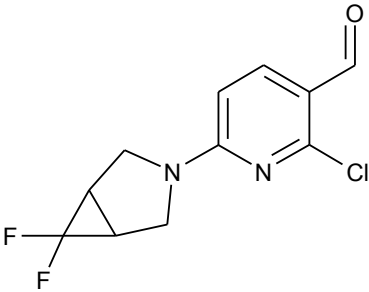
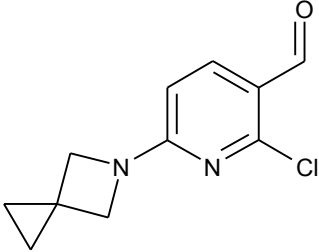
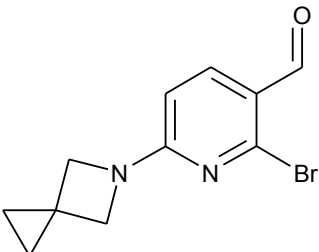
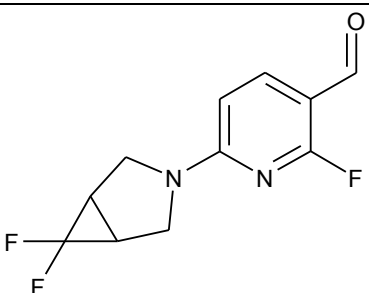
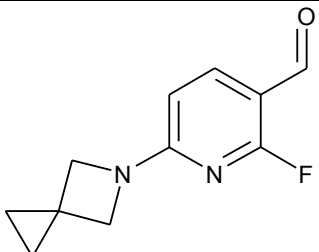
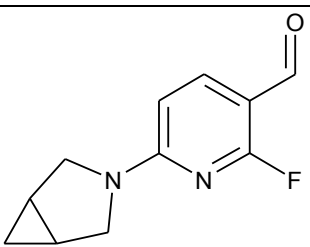


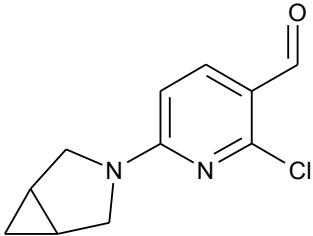
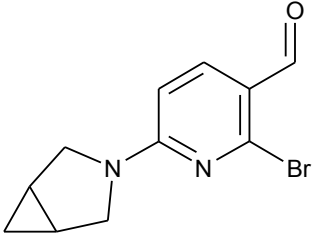
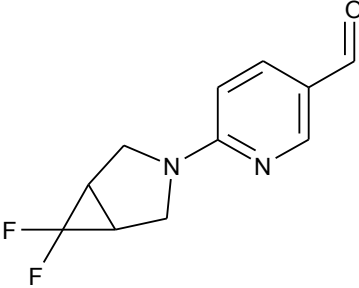
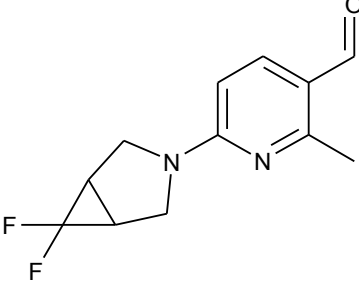
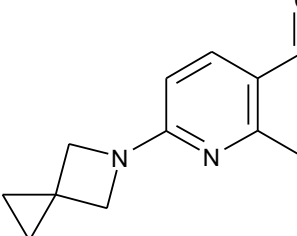
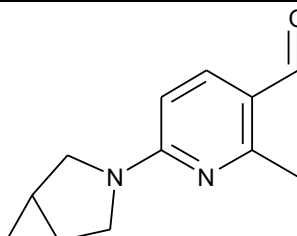
В атмосфері аргону суміш 2,6-дибромпіридин-3-карбальдегіду (5.0 г), гідрохлориду 6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексану (3.0 г) і DIPEA (8 мл) в ДМФА (50 мл) перемішують при 50 °С протягом 12 год. Суміш охолоджують до к.т., концентрують у вакуумі, розподіляють між водою і EtOAc, і фази розділяють. Органічну фазу промивають соляним розчином, сушать (MgSO₄), концентрують і залишок хроматографують на силікагелі (петролейний ефір / EtOAc 85:15 → 70:30) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

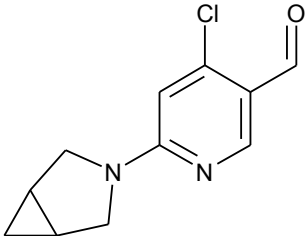
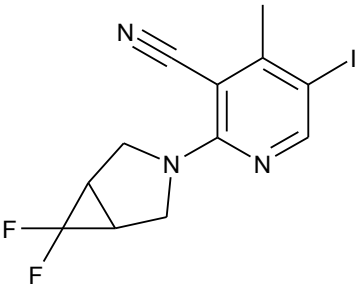
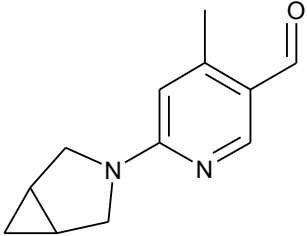
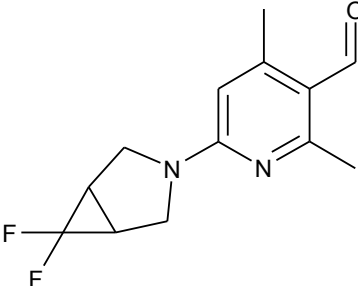
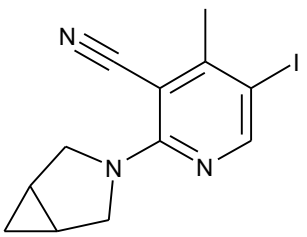
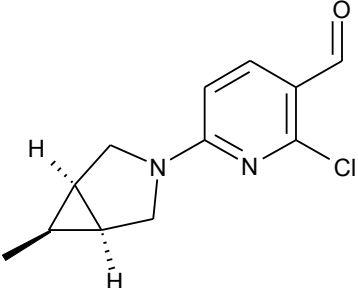
PX (Метод 2): t_R=1.03 хв; Мас-спектр (EPI⁺): m/z=303 [M+H]⁺.

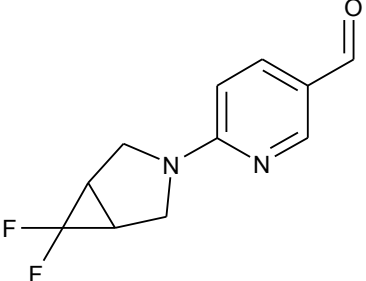
Проміжні сполуки 6-1-6-19 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 6:

Проміжна сполука	Структура	t _R	Мас-спектр (EPI ⁺): m/z [M+H] ⁺	PX Метод
------------------	-----------	----------------	--	----------

6-1		1.02	259	Метод 2
6-2		1.03	223	Метод 2
6-3		1.05	267	Метод 2
6-4		0.94	243	Метод 2
6-5		0.95	207	Метод 2
6-6		0.95	207	Метод 2

6-7		0.99	223	Метод 2
6-8		1.04	267	Метод 2
6-9		0.65	225	Метод 2
6-10		0.70	239	Метод 2
6-11		0.91	203	Метод 1
6-12		0.59	203	Метод 2

6-13		0.87	223	Метод 1
6-14		1.16	362	Метод 1
6-15		0.91	203	Метод 1
6-16		0.98	253	Метод 1
6-17		1.17	326	Метод 1
6-18		1.10	237	Метод 2

6-19		0.86	225	Метод 2
------	---	------	-----	---------

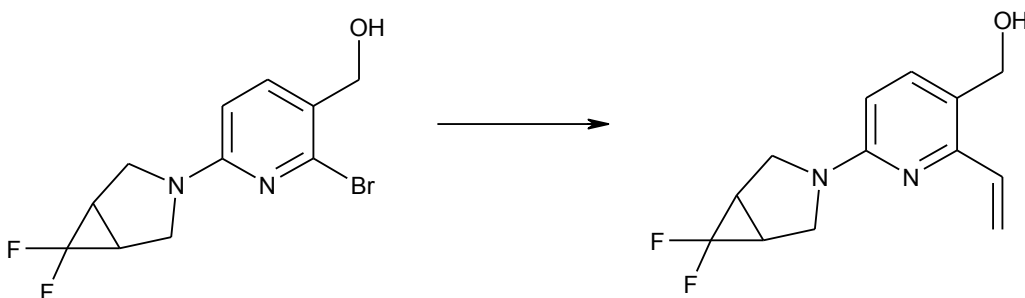
Проміжна сполука	Коментар до реакції
6-4	K ₂ CO ₃ використовують як основу замість DIPEA. Реакцію проводять протягом 2 год. при к.т.
6-5	K ₂ CO ₃ використовують як основу замість DIPEA. Реакцію проводять протягом 2 год. при к.т.
6-6	K ₂ CO ₃ використовують як основу замість DIPEA. Реакцію проводять протягом 2 год. при к.т.
6-7	Реакцію проводять протягом 6 год. при 90 °С.
6-8	Реакцію проводять протягом 12 год. при к.т.
6-9	K ₂ CO ₃ використовують як основу замість DIPEA. Реакцію проводять протягом 12 год. при 80 °С.
6-10	KHCO ₃ використовують як основу замість DIPEA. Реакцію проводять в ДМСО протягом 12 год. при 80 °С.
6-11	KHCO ₃ використовують як основу замість DIPEA. Реакцію проводять в ДМСО протягом 12 год. при 80 °С.
6-12	KHCO ₃ використовують як основу замість DIPEA. Реакцію проводять в ДМСО протягом 48 год. при 45 °С.
6-13	KHCO ₃ використовують як основу замість DIPEA. Реакцію проводять в ДМСО протягом 4 год. при 45 °С.
6-14	Реакцію проводять в ДМСО протягом 12 год. при 60 °С.
6-15	KHCO ₃ використовують як основу замість DIPEA. Реакцію проводять в ДМСО протягом 12 год. при 60 °С.
6-16	Реакцію проводять протягом 24 год. при 70 °С.
6-17	Реакцію проводять протягом 18 год. при 50 °С.
6-18	Реакцію проводять протягом 2 год. при 50 °С.

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини 1	Назва Вихідної речовини 2
6-1	2-Хлор-6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло-[3.1.0]гексан-3-іл}-піридин-3-карбальдегід	2,6-Дихлорпіридин-3-карбальдегід	Гідрохлорид 6,6-дифтор-3-азабіцикло-[3.1.0]гексану
6-2	6-{5-Азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-хлорпіридин-3-карбальдегід	2,6-Дихлорпіридин-3-карбальдегід	Трифторацетат 5-азаспіро[2.3]гексану
6-3	6-{5-Азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-бромпіридин-3-карбальдегід	2,6-Дибромпіридин-3-карбальдегід	Трифторацетат 5-азаспіро[2.3]гексану
6-4	6-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-фторпіридин-3-карбальдегід	2,6-Дифторпіридин-3-карбальдегід	Гідрохлорид 6,6-дифтор-3-азабіцикло-[3.1.0]гексану
6-5	6-{5-Азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-фторпіридин-3-карбальдегід	2,6-Дифторпіридин-3-карбальдегід	Геміоксалат 5-азаспіро[2.3]гексану
6-6	6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-фторпіридин-3-карбальдегід	2,6-Дифторпіридин-3-карбальдегід	Гідрохлорид 3-азабіцикло[3.1.0]гексану
6-7	6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-хлорпіридин-3-карбальдегід	2,6-Дихлорпіридин-3-карбальдегід	Гідрохлорид 3-азабіцикло[3.1.0]гексану
6-8	6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-бромпіридин-3-карбальдегід	2,6-Дибромпіридин-3-карбальдегід	Гідрохлорид 3-азабіцикло[3.1.0]гексану
6-9	6-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-карбальдегід	6-Хлорпіридин-3-карбальдегід	Гідрохлорид 6,6-дифтор-3-азабіцикло-[3.1.0]гексану
6-10	6-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-карбальдегід	6-Хлор-2-метилпіридин-3-карбальдегід	Гідрохлорид 6,6-дифтор-3-азабіцикло-[3.1.0]гексану
6-11	6-{5-Азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-метилпіридин-3-карбальдегід	6-Хлор-2-метилпіридин-3-карбальдегід	Трифторацетат 5-азаспіро[2.3]гексану

6-12	6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-карбальдегід	6-Хлор-2-метилпіридин-3-карбальдегід	Гідрохлорид 3-азабіцикло[3.1.0]гексану
6-13	6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-4-хлорпіридин-3-карбальдегід	4,6-Дихлорпіридин-3-карбальдегід	Гідрохлорид 3-азабіцикло[3.1.0]гексану
6-14	2-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-5-йод-4-метилпіридин-3-карбонітрил	2-Хлор-5-йод-4-метилпіридин-3-карбонітрил	Гідрохлорид 6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексану
6-15	6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-4-метилпіридин-3-карбальдегід	6-Хлор-4-метилпіридин-3-карбальдегід	Гідрохлорид 3-азабіцикло[3.1.0]гексану
6-16	6-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2,4-диметилпіридин-3-карбальдегід	6-Хлор-2,4-диметилпіридин-3-карбальдегід	Гідрохлорид 6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексану
6-17	2-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-5-йод-4-метилпіридин-3-карбонітрил	2-Хлор-5-йод-4-метилпіридин-3-карбонітрил	Гідрохлорид 3-азабіцикло[3.1.0]гексану
6-18	2-Хлор-6-[(1R, 5S, 6R)-6-метил-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл]піридин-3-карбальдегід	2,6-Дихлорпіридин-3-карбальдегід	Гідрохлорид (1R, 5S, 6R)-6-метил-3-азабіцикло[3.1.0]гексану (Одержують шляхом розділення діастереомерів трет-бутил 6-метил-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилату за допомогою стандартної ОФ хроматографії і відщеплення захисної групи за допомогою HCl в EtOAc)
6-19	6-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-карбальдегід	6-Фторпіридин-3-карбальдегід	Гідрохлорид 6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексану

Проміжна сполука 7

(6-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етенілпіридин-3-іл)метанол



У посудині для мікрохвильової обробки суміш (2-бром-6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-іл)метанолу (100 мг), вінілтрифторборату калію (60 мг), K_2CO_3 (125 мг) і ТГФ (5 мл) продувають протягом 10 хвилин аргонном. Додають дихлорид 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладію(II) ($Pd(dppf)Cl_2$, 15 мг), посудину закорковують і суміш перемішують при 60 °С протягом 12 год. Після охолодження до к.т. суміш розбавляють MeOH і очищають за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ACN, вода) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. РХ (Метод 2): $t_R=0.61$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=253$ [M+H]⁺.

Проміжні сполуки 7-1-7-9 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 7:

Проміжна сполука	Структура	t_R	Мас-спектр (EPI ⁺): m/z [M+H] ⁺	РХ Метод
7-1		0.74	340	Метод 2

7-2		0.76	339	Метод 2
7-3		1.02	215	Метод 1
7-4		0.77	339	Метод 2
7-5		1.07	340	Метод 2
7-6		0.27	217	Метод 2
7-7		0.92	375	Метод 2
7-8		0.81	375	Метод 2
7-9	(суміш ізомерів)	0.96 і 0.98	469	Метод 2

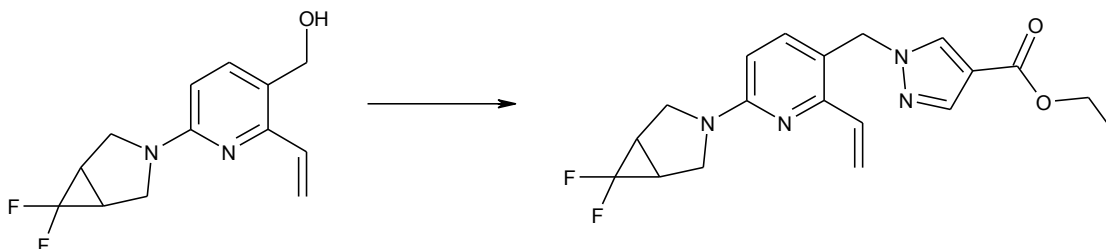
Проміжна сполука	Коментар до реакції
---------------------	---------------------

7-1	Реакцію проводять при 80 °С.
7-2	Реакцію проводять при 80 °С.
7-4	Реакцію проводять при 90 °С.
7-5	Реакцію проводять при 100 °С протягом 14 год.
7-6	Реакцію проводять при 80 °С.
7-7	Na ₂ CO ₃ використовують замість K ₂ CO ₃ , складний пінаколовий ефір вінілборонової кислоти - замість вінілтрифторборату калію і 1,4-діоксан - замість ТГФ. Реакцію проводять при 100 °С протягом 12 год.
7-8	Реакцію проводять при 100 °С протягом 4 год.
7-9	Реакцію проводять при 80 °С протягом 3 днів. Продукт одержують у вигляді суміші ізомерів і використовують як такий на наступній стадії.

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини
7-1	Етил 1-[(6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-етенілпіридин-3-іл)метил]-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилат	Етил 1-[(6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-хлорпіридин-3-іл)метил]-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилат
7-2	Етил 1-[(6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-етенілпіридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат	Етил 1-[(6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-хлорпіридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат
7-3	6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етенілпіридин-3-карбальдегід	6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-хлорпіридин-3-карбальдегід
7-4	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етенілпіридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-хлорпіридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат
7-5	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-етенілпіразин-2-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-хлорпіразин-2-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат
7-6	(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етенілпіридин-3-іл)метанол	(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-бромпіридин-3-іл)метанол
7-7	Етил 1-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етенілпіридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат	Етил 1-[(2-хлор-6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат
7-8	Етил 1-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етенілпіридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат	Етил 1-[(2-хлор-6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат
7-9	Етил 3-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етенілпіридин-3-іл)метил]-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1Н-піразол-5-карбоксилат і Етил 5-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етенілпіридин-3-іл)метил]-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1Н-піразол-3-карбоксилат (суміш ізомерів)	Етил 3-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-хлорпіридин-3-іл)метил]-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1Н-піразол-5-карбоксилат і Етил 5-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-хлорпіридин-3-іл)метил]-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1Н-піразол-3-карбоксилат (суміш ізомерів)

Проміжна сполука 8

Етил 1-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етенілпіридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат

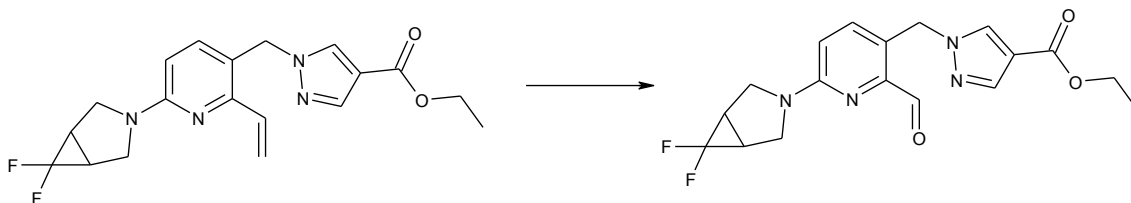


В атмосфері аргону (6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етенілпіридин-3-іл)метанол (877 мг) і DIPEA (1.6 мл) розчиняють у ДХМ (25 мл). Суміш охолоджують до 0 °С і по краплях обробляють метансульфонілхлоридом (CH₃-SO₂Cl, 318 мкл). Після перемішування протягом 15 хвилин, додають етил 1Н-піразол-4-карбоксилат (555 мг), і суміш перемішують протягом 3 год. при к.т. Потім суміш розподіляють між водою

і ДХМ. Органічну фазу сушать (MgSO_4), концентрують і залишок хроматографують на силікагелі (петролейний ефір / EtOAc 100:0 $\rightarrow$ 70:30) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. PX (Метод 2): $t_R=0.93$ хв; Мас-спектр (EPI^+): $m/z=375$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Проміжна сполука 9

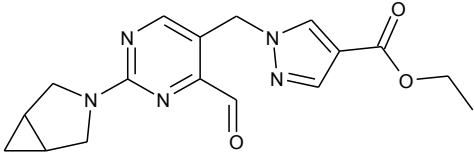
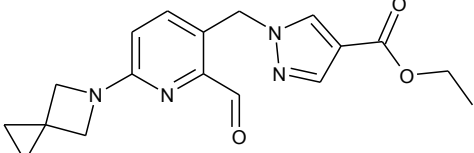
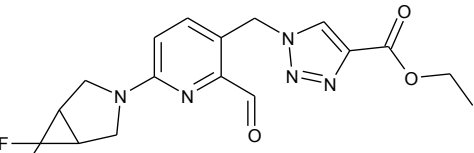
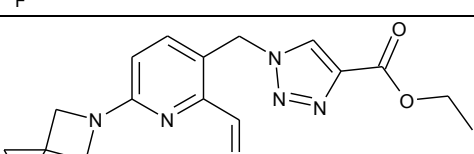
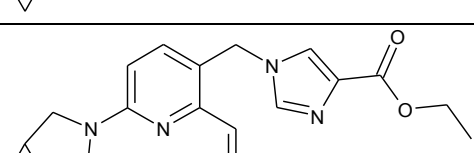
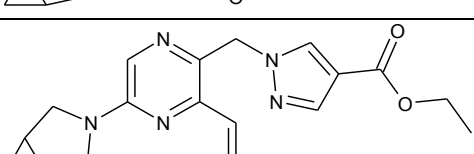
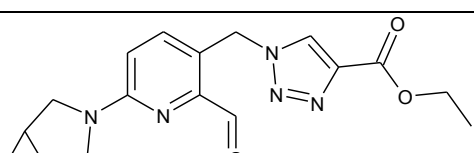
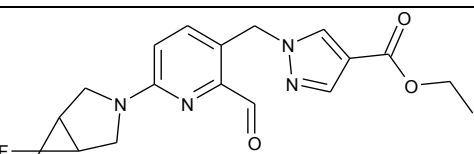
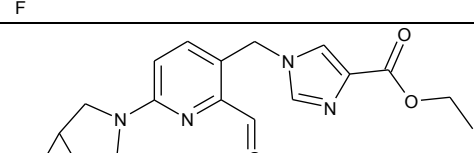
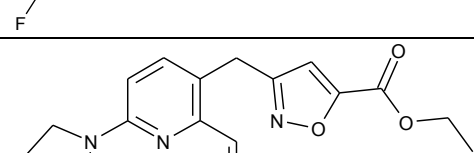
Етил 1-[(6-{6,6-дифтор-3-азабікло[3.1.0]гексан-3-іл)-2-формілпіридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат

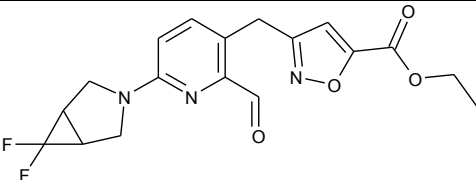
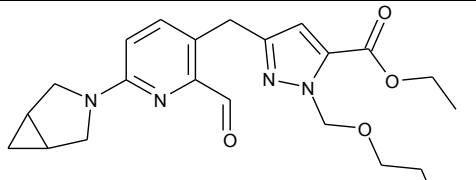
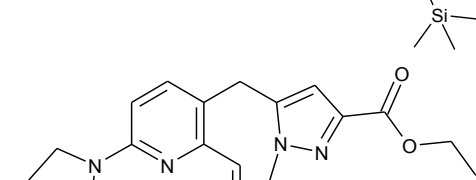


OsO_4 (4 % у воді, 283 мкл) додають до суміші етил 1-[(6-{6,6-дифтор-3-азабікло[3.1.0]гексан-3-іл)-2-етенілпіридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилату (700 мг) в 1,4-діоксані (3.4 мл) і воді (3.4 мл). Суміш перемішують протягом 30 хвилин, обробляють за допомогою NaIO_4 (1.2 г) і перемішують протягом 3 год. при к.т. Суміш розподіляють між водою і сумішшю EtOAc / MeOH (9:1). Після розділення фаз органічну фазу сушать (MgSO_4) і концентрують з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. PX (Метод 2): $t_R=1.06$ хв; Мас-спектр (EPI^+): $m/z=377$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Проміжні сполуки 9-1-9-18 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 9:

Проміжна сполука	Структура	t_R	Мас-спектр (EPI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$	PX Метод
9-1		0.90	342	Метод 2
9-2		0.81		Метод 1
9-3		0.87	342	Метод 1
9-4		1.08	341	Метод 1
9-5		0.95	377	Метод 1
9-6		0.95	341	Метод 1

9-7			342	
9-8		0.87	341	Метод 2
9-9		1.00	378	Метод 2
9-10		0.99	340 [M-H] ⁻	Метод 1
9-11		0.98	341	Метод 1
9-12		0.98	342	Метод 1
9-13		0.88	342	Метод 2
9-14		1.05	377	Метод 2
9-15		0.87	377	Метод 2
9-16		1.12	342	Метод 1

9-17		1.08	378	Метод 1
9-18	  (суміш ізомерів)	1.08 і 1.15	471	Метод 2

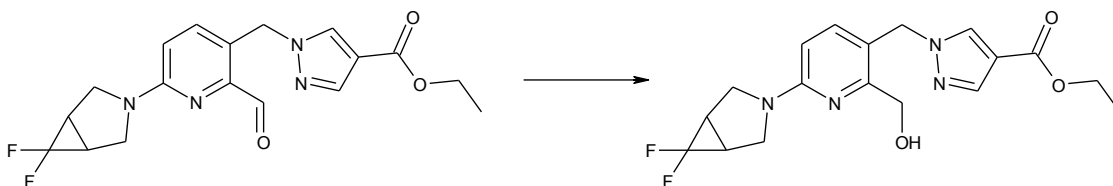
Проміжна сполука	Коментар до реакції
9-3	Суміш після додавання NaIO ₄ перемішують протягом 12 год.
9-9	Суміш після додавання NaIO ₄ перемішують протягом 12 год.
9-10	Суміш після додавання NaIO ₄ перемішують протягом 12 год.
9-13	Суміш після додавання NaIO ₄ перемішують протягом 12 год.
9-16	Суміш після додавання NaIO ₄ перемішують протягом 16 год.
9-18	Суміш після додавання NaIO ₄ перемішують протягом 12 год. Продукт одержують у вигляді суміші ізомерів.

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини
9-1	Етил 1-[(6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-формілпіридин-3-іл)метил]-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилат	Етил 1-[(6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-етенілпіридин-3-іл)метил]-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилат
9-2	1-[(2-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-4-формілпіримідин-5-іл)метил]-N-[(4R)-1-метил-1Н, 4Н, 5Н, 6Н-циклопента[d]імідазол-4-іл]-1Н-імідазол-4-карбоксамід	1-[(2-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-4-[(1E)-2-фенілетеніл]піримідин-5-іл)метил]-N-[(4R)-1-метил-1Н, 4Н, 5Н, 6Н-циклопента[d]імідазол-4-іл]-1Н-імідазол-4-карбоксамід
9-3	Етил 1-[(2-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-4-формілпіримідин-5-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат	Етил 1-[(2-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-4-[(1E)-2-фенілетеніл]піримідин-5-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат
9-4	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-формілпіридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етенілпіридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат
9-5	Етил 1-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-формілпіридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат	Етил 1-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етенілпіридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат
9-6	Етил 1-[(6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-формілпіридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат	Етил 1-[(6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-етенілпіридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат
9-7	Етил 1-[(2-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-4-формілпіримідин-5-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат	Етил 1-[(2-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-4-[(1E)-2-фенілетеніл]піримідин-5-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат
9-8	Етил 1-[(6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-формілпіридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат	Етил 1-[(6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-етенілпіридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини
9-9	Етил 1-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-формілпіридин-3-іл)метил]-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилат	Етил 1-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етенілпіридин-3-іл)метил]-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилат
9-10	Етил 1-[(6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-формілпіридин-3-іл)метил]-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилат	Етил 1-[(6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-етенілпіридин-3-іл)метил]-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилат
9-11	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-формілпіридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етенілпіридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат
9-12	Етил 1-[(5-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-формілпіразин-2-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат	Етил 1-[(5-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-етенілпіразин-2-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат
9-13	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-формілпіридин-3-іл)метил]-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилат	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етенілпіридин-3-іл)метил]-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилат
9-14	Етил 1-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-формілпіридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат	Етил 1-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етенілпіридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат
9-15	Етил 1-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-формілпіридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат	Етил 1-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етенілпіридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат
9-16	Етил 3-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-формілпіридин-3-іл)метил]-1,2-оксазол-5-карбоксилат	Етил 3-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-[(1E)-2-фенілетеніл]піридин-3-іл)метил]-1,2-оксазол-5-карбоксилат
9-17	Етил 3-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-формілпіридин-3-іл)метил]-1,2-оксазол-5-карбоксилат	Етил 3-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-[(1E)-2-фенілетеніл]піридин-3-іл)метил]-1,2-оксазол-5-карбоксилат
9-18	Етил 3-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-формілпіридин-3-іл)метил]-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1Н-піразол-5-карбоксилат і Етил 5-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-формілпіридин-3-іл)метил]-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1Н-піразол-3-карбоксилат (суміш ізомерів)	Етил 3-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етенілпіридин-3-іл)метил]-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1Н-піразол-5-карбоксилат і Етил 5-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етенілпіридин-3-іл)метил]-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1Н-піразол-3-карбоксилат (суміш ізомерів)

Проміжна сполука 10

Етил 1-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(гідроксиметил)піридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат

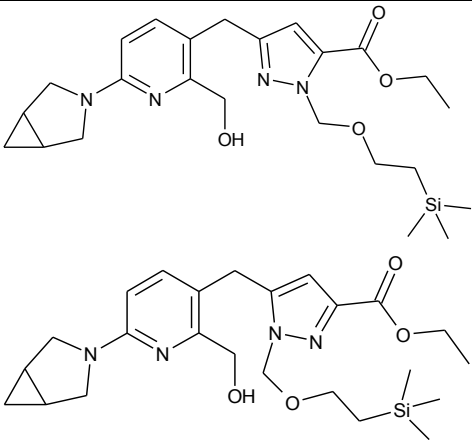


NaBH₄ (40 мг) порціями додають до охолоджуваної льодом суміші етил 1-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-формілпіридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилату (200 мг) в EtOH (5 мл). Суміш перемішують протягом 2 год. при к.т., охолоджують до 0 °С, обробляють 4 М водним розчином HCl (599 мкл) і перемішують протягом 5 хвилин. Додають 4 М водний розчин NaOH (599 мкл), і суміш розбавляють за допомогою EtOAc. Після сушіння (MgSO₄) суміш фільтрують і концентрують. Залишок розподіляють між EtOAc і насиченим водним розчином NaHCO₃. Органічну фазу сушать (MgSO₄) і концентрують з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. PX (Метод 2): t_R=0.75 хв; Мас-спектр (EPI⁺): m/z=379 [M+H]⁺.

Проміжні сполуки 10-1-10-11 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 10:

Проміжна сполука	Структура	t _R	Мас-спектр (EPI ⁺): m/z [M+H] ⁺	PX Метод
------------------	-----------	----------------	---	----------

10-1		0.99	343	Метод 1
10-2		0.71	380	Метод 2
10-3		0.68	344	Метод 2
10-4		0.82	344	Метод 2
10-5		0.91	344	Метод 1
10-6		0.66	344	Метод 2
10-7		0.75	379	Метод 2
10-8		0.67	379	Метод 2
10-9		1.01	380	Метод 1
10-10		1.05	344	Метод 1

10-11	 (суміш ізомерів)	0.89 і 0.93	473	Метод 2
-------	---	----------------	-----	---------

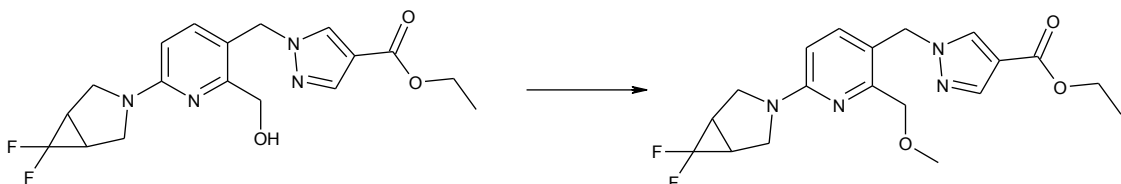
Проміжна сполука	Коментар до реакції
10-3	Реакцію проводять в суміші ТГФ / MeOH 2:1.
10-3	Реакцію проводять в ТГФ протягом 12 год. при к.т.
10-5	Реакцію проводять в суміші ТГФ / EtOH протягом 30 хвилин при к.т.
10-7	Реакцію проводять в суміші ТГФ / MeOH протягом 1 год. при к.т.
10-8	Реакцію проводять в ТГФ / вода 10:1 протягом 12 год. при к.т.
10-9	Реакцію проводять протягом 15 хвилин при к.т. Реакційну суміш гасять насиченим водним розчином NaHCO ₃ замість HCl.
10-10	Реакцію проводять протягом 45 хвилин при к.т. Реакційну суміш гасять насиченим водним розчином NaHCO ₃ замість HCl.
10-11	Продукт одержують у вигляді суміші ізомерів.

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини
10-1	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(гідроксиметил)піридин-3-іл)метил]-1H-піразол-4-карбоксилат	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-формілпіридин-3-іл)метил]-1H-піразол-4-карбоксилат
10-2	Етил 1-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(гідроксиметил)піридин-3-іл)метил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат	Етил 1-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-формілпіридин-3-іл)метил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат
10-3	Етил 1-[(6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-(гідроксиметил)піридин-3-іл)метил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат	Етил 1-[(6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-формілпіридин-3-іл)метил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат
10-4	Етил 1-[(2-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-4-(гідроксиметил)піримідин-5-іл)метил]-1H-піразол-4-карбоксилат	Етил 1-[(2-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-4-формілпіримідин-5-іл)метил]-1H-піразол-4-карбоксилат
10-5	Етил 1-[(5-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-(гідроксиметил)піразин-2-іл)метил]-1H-піразол-4-карбоксилат	Етил 1-[(5-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-формілпіразин-2-іл)метил]-1H-піразол-4-карбоксилат
10-6	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(гідроксиметил)піридин-3-іл)метил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-формілпіридин-3-іл)метил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат
10-7	Етил 1-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(гідроксиметил)піридин-3-іл)метил]-1H-піразол-4-карбоксилат	Етил 1-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-формілпіридин-3-іл)метил]-1H-піразол-4-карбоксилат
10-8	Етил 1-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(гідроксиметил)піридин-3-іл)метил]-1H-імідазол-4-карбоксилат	Етил 1-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-формілпіридин-3-іл)метил]-1H-імідазол-4-карбоксилат
10-9	Етил 3-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(гідроксиметил)піридин-3-іл)метил]-1,2-оксазол-5-карбоксилат	Етил 3-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-формілпіридин-3-іл)метил]-1,2-оксазол-5-карбоксилат
10-10	Етил 3-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(гідроксиметил)піридин-3-іл)метил]-1,2-оксазол-5-карбоксилат	Етил 3-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-формілпіридин-3-іл)метил]-1,2-оксазол-5-карбоксилат

10-11	Етил 3-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(гідроксиметил)піридин-3-іл)метил]-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1Н-піразол-5-карбоксилат	Етил 3-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-формілпіридин-3-іл)метил]-1-[[2-(триметилсиліл)-етокси]метил]-1Н-піразол-5-карбоксилат
	Етил 5-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(гідроксиметил)піридин-3-іл)метил]-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1Н-піразол-3-карбоксилат (суміш ізомерів)	Етил 5-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-формілпіридин-3-іл)метил]-1-[[2-(триметилсиліл)-етокси]метил]-1Н-піразол-3-карбоксилат (суміш ізомерів)

Проміжна сполука 11

Етил 1-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(метоксиметил)піридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат



До розчину етил 1-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(гідроксиметил)піридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилату (89 мг) в ДМФА (250 мкл) при 0 °С додають NaH (60 % у мінеральному маслі, 23 мг). Суміш перемішують протягом 15 хвилин, обробляють за допомогою CH₃I (17 мкл) і перемішують протягом 12 год. при к.т. Розчинники упарюють у вакуумі з одержанням сирого продукту, який безпосередньо використовують на наступній стадії.

PX (Метод 2): t_R=0.83 хв; Мас-спектр (EPI⁺): m/z=393 [M+H]⁺.

Проміжну сполуку 11-1 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 11:

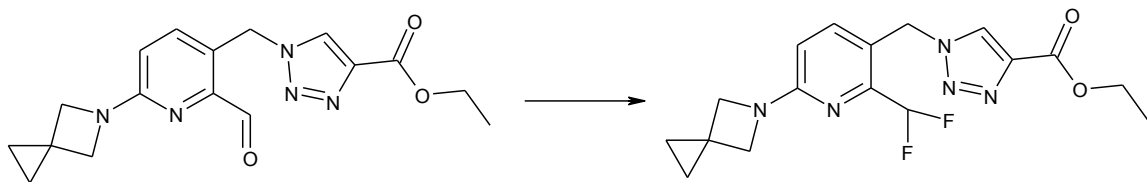
Проміжна сполука	Структура	t _R	Мас-спектр (EPI ⁺): m/z [M+H] ⁺	PX Метод
11-1		0.75	393	Метод 2

Проміжна сполука	Коментар до реакції
11-1	Реакційну суміш після додавання CH ₃ I перемішують протягом 1 год. при к.т.

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини
11-1	Етил 1-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(метоксиметил)піридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат	Етил 1-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(гідроксиметил)піридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат

Проміжна сполука 12

Етил 1-[(6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-(диформетил)піридин-3-іл)метил]-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилат



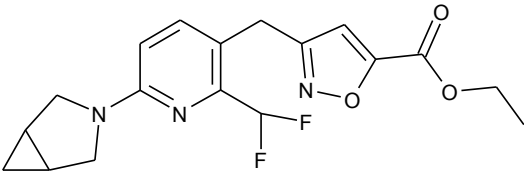
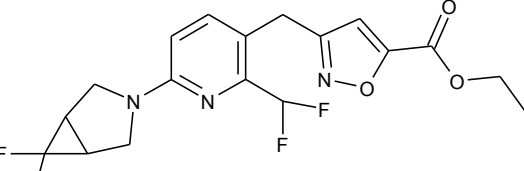
У посудині для мікрохвильової обробки етил 1-[(6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-формілпіридин-3-іл)метил]-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (763 мг) розчиняють у ДХМ (10 мл). Додають трифторид діетиламіносірки (DAST, 1 мл), посудину закорковують і суміш нагрівають до 50 °С протягом 12 год. Після охолодження до к.т. суміш обережно обробляють 1 н. водним розчином NaHCO₃ до тих пір, поки не припиниться виділення газу. Потім суміш

розподіляють між насиченим водним розчином NaHCO_3 і ДХМ. Фази розділяють і водну фазу екстрагують за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні фази промивають соляним розчином, сушать (MgSO_4) і концентрують. Залишок хроматографують на силікагелі (петролейний ефір / EtOAc 70:30 → 30:70) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 2): $t_R=1.05$ хв; Мас-спектр (EPI^+): $m/z=364$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Проміжні сполуки 12-1-12-10 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 12:

Проміжна сполука	Структура	t_R	Мас-спектр (EPI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$	PX Метод
12-1		0.88	364	Метод 2
12-2		1.08	363	Метод 2
12-3		0.99	399	Метод 1
12-4		1.07	399	Метод 1
12-5		1.00	363	Метод 1
12-6		1.10	364	Метод 2
12-7		1.09	363	Метод 1
12-8		1.03	363	Метод 1

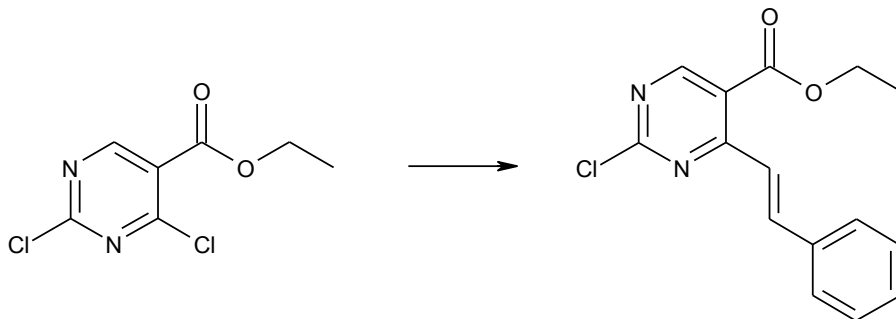
12-9		1.17	364	Метод 1
12-10		1.12	400	Метод 1

Проміжна сполука	Коментар до реакції
12-9	Реакцію проводять при 0 °С і перемішують протягом 1 год.
12-10	Реакцію проводять при 0 °С і перемішують протягом 30 хвилин.

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини
12-1	Етил 1-[(2-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-4-(дифторметил)піримідин-5-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат	Етил 1-[(2-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-4-формілпіримідин-5-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат
12-2	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(дифторметил)піридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-формілпіридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат
12-3	Етил 1-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(дифторметил)піридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат	Етил 1-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-формілпіридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат
12-4	Етил 1-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(дифторметил)піридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат	Етил 1-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-формілпіридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат
12-5	Етил 1-[(6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-(дифторметил)піридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат	Етил 1-[(6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-формілпіридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат
12-6	Етил 1-[(2-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-4-(дифторметил)піримідин-5-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат	Етил 1-[(2-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-4-формілпіримідин-5-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат
12-7	Етил 1-[(6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-(дифторметил)піридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат	Етил 1-[(6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-формілпіридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат
12-8	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(дифторметил)піридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-формілпіридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат
12-9	Етил 3-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(дифторметил)піридин-3-іл)метил]-1,2-оксазол-5-карбоксилат	Етил 3-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-формілпіридин-3-іл)метил]-1,2-оксазол-5-карбоксилат
12-10	Етил 3-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(дифторметил)піридин-3-іл)метил]-1,2-оксазол-5-карбоксилат	Етил 3-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-формілпіридин-3-іл)метил]-1,2-оксазол-5-карбоксилат

Проміжна сполука 13

Етил 2-хлор-4-[(1E)-2-фенілетеніл]піримідин-5-карбоксилат



У посудині для мікрохвильової обробки суміш етил 2,4-дихлорпіримідин-5-карбоксилату (2.5 г), транс-бета-стирилтрифторборату калію (2.5 г), Na_2CO_3 (2 М водний розчин, 12.5 мл) і 1,4-діоксану (50 мл) продувають протягом 10 хвилин аргонном. Додають біс(ди-трет-бутил(4-диметиламінофеніл)фосфін)дихлорпаладій(II) ($\text{Pd}(\text{amphos})_2\text{Cl}_2$, 300 мг), посудину закорковуюють і суміш нагрівають до 50 °С протягом 2 год. Після охолодження до к.т. суміш розподіляють між EtOAc і водою. Органічну фазу промивають соляним розчином, сушать (MgSO_4) і концентрують. Залишок хроматографують на силікагелі (петролейний ефір / EtOAc 80:20 → 60:40) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 2): $t_R=1.21$ хв; Мас-спектр (EPI^+): $m/z=289$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Проміжні сполуки 13-1-13-2 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 13:

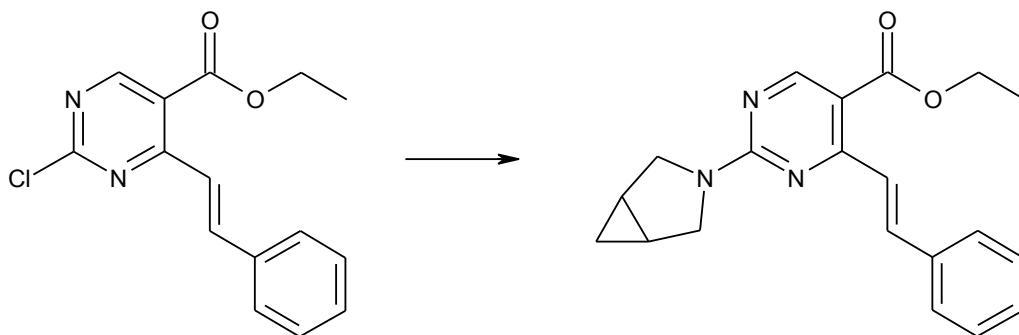
Проміжна сполука	Структура	t_R	Мас-спектр (EPI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$	PX Метод
13-1		1.27	416	Метод 1
13-2		1.20	452	Метод 1

Проміжна сполука	Коментар до реакції
13-1	Реакцію проводять протягом 15 год. при 75 °С.
13-2	Реакцію проводять протягом 18 год. при 80 °С.

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини
13-1	Етил 3-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-[(1Е)-2-фенілетеніл]піридин-3-іл)метил]-1,2-оксазол-5-карбоксилат	Етил 3-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-хлорпіридин-3-іл)метил]-1,2-оксазол-5-карбоксилат
13-2	Етил 3-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-[(1Е)-2-фенілетеніл]піридин-3-іл)метил]-1,2-оксазол-5-карбоксилат	Етил 3-[(2-хлор-6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-іл)метил]-1,2-оксазол-5-карбоксилат

Проміжна сполука 14

Етил 2-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-4-[(1Е)-2-фенілетеніл]піримідин-5-карбоксилат

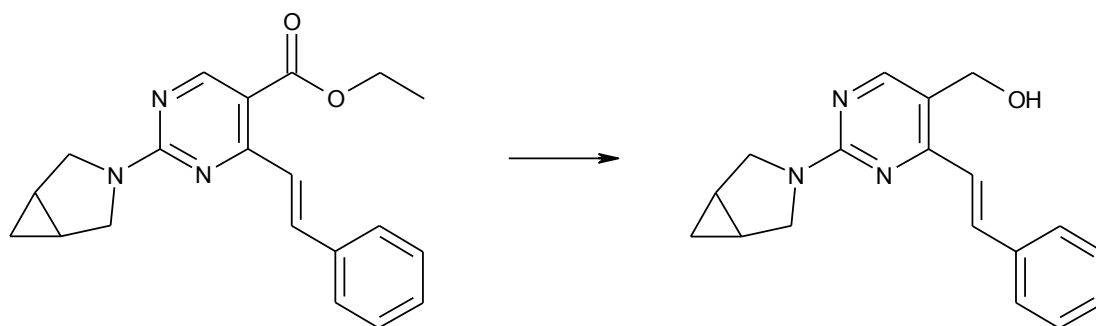


В атмосфері аргону суміш етил 2-хлор-4-[(1E)-2-фенілетеніл]піримідин-5-карбоксилату (2.56 г), гідрохлориду 3-азабіцикло[3.1.0]гексану (1.3 г) і KHCO_3 (2.3 г) в ТГФ (30 мл) перемішують протягом 12 год. при к.т. Суміш розподіляють між насиченим водним розчином NH_4Cl і EtOAc, і фази розділяють. Органічну фазу промивають соляним розчином, сушать (MgSO_4), концентрують і залишок хроматографують на силікагелі (петролейний ефір/EtOAc 80:20 $\rightarrow$ 60:40) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 2): $t_R=1.27$ хв; Мас-спектр (EPI^+): $m/z=336$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Проміжна сполука 15

(2-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-4-[(1E)-2-фенілетеніл]піримідин-5-іл)метанол



В атмосфері аргону суміш етил 2-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-4-[(1E)-2-фенілетеніл]піримідин-5-карбоксилату (1.96 г) в ТГФ (40 мл) по краплях обробляють діізобутилалюмінійгідридом (DIBALH, 1 М в ТГФ, 25 мл). Суміш перемішують протягом 2 год. при к.т., охолоджують до 0 °C і по краплях обробляють 4 М водним розчином HCl (15 мл). Потім суміш перемішують протягом 5 хвилин і додають 4 М водний розчин NaOH (15 мл). Суміш розподіляють між соляним розчином і ДХМ, і фази розділяють. Органічну фазу сушать (MgSO_4), концентрують і залишок хроматографують на силікагелі (ДХМ/MeOH 98:2 $\rightarrow$ 90:10) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 2): $t_R=0.84$ хв; Мас-спектр (EPI^+): $m/z=294$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Проміжні сполуки 15-1 - 15-2 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 15:

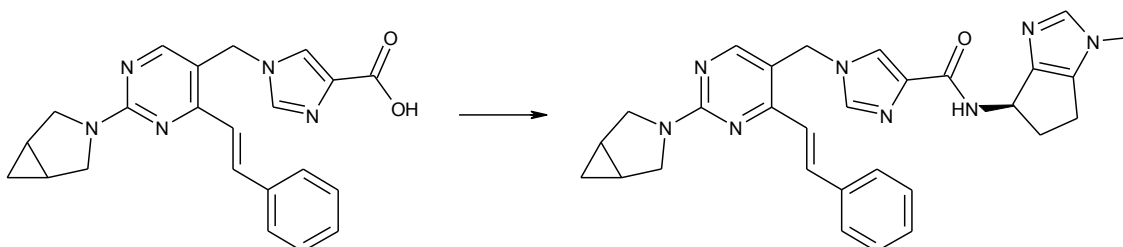
Проміжна сполука	Структура	t_R	Мас-спектр (EPI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$	PX Метод
15-1		0.72	234	Метод 2
15-2		0.60	206	Метод 1

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини
------------------	-------	-------------------------

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини
15-1	(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-пропілпіридин-3-іл)метанол	Етил 6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-пропілпіридин-3-карбоксилат
15-2	(2-{5-Азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-4-метилпіримідин-5-іл)метанол	Етил 2-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-4-метилпіримідин-5-карбоксилат

Проміжна сполука 16

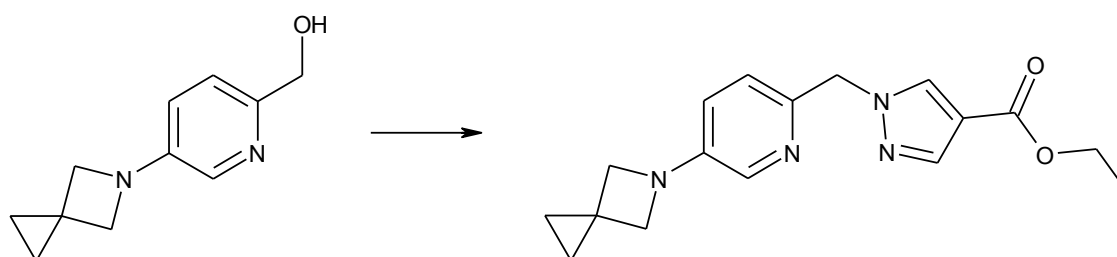
1-[(2-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-4-[(1E)-2-фенілетеніл]піримідин-5-іл)метил]-N-[(4R)-1-метил-1H,4H,5H,6H-циклопента[d]імідазол-4-іл]-1H-імідазол-4-карбоксамід



В атмосфері аргону суміш 1-[(2-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-4-[(1E)-2-фенілетеніл]піримідин-5-іл)-метил]-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (240 мг) і DIPEA (380 мкл) в ДМФА (3 мл) обробляють гексафторфосфатом О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію (HATU, 280 мг). Суміш перемішують протягом 5 хвилин і потім обробляють дигідрохлоридом (4R)-1-метил-1H,4H,5H,6H-циклопента[d]імідазол-4-аміну (145 мг). Після перемішування протягом 1 год. суміш розподіляють між водою і ДХМ. Органічну фазу промивають соляним розчином, сушать (MgSO₄), концентрують і залишок хроматографують на силікагелі (ДХМ/MeOH 98:2 → 70:30) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. РХ (Метод 1): t_R=1.02 хв; Мас-спектр (EPI⁺): m/z=507 [M+H]⁺.

Проміжна сполука 17

Етил 1-[(5-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл]піридин-2-іл)метил]-1H-піразол-4-карбоксилат



До розчину (5-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл]піридин-2-іл)метанолу (110 мг), етил 1H-піразол-4-карбоксилату (122 мг) і трифенілфосфіну (296 мг) в ТГФ (2 мл) по краплях додають при 0 °C DIAD (222 мкл). Суміш перемішують протягом 1 год. при нагріванні до к.т. Потім суміш розбавляють MeOH і очищають за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ACN, вода) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. РХ (Метод 2): t_R=0.79 хв; Мас-спектр (EPI⁺): m/z=313 [M+H]⁺.

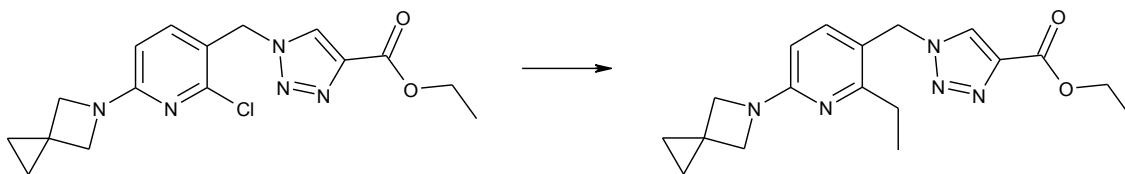
Проміжну сполуку 17-1 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 17:

Проміжна сполука	Структура	t _R	Мас-спектр (EPI ⁺): m/z [M+H] ⁺	РХ Метод
17-1		0.99	338	Метод 1

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини 1	Назва Вихідної речовини 2
17-1	Етил 1-[(5-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-6-ціанопіридин-2-іл)метил]-1H-піразол-4-карбоксилат	3-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-6-(гідроксиметил)піридин-2-карбонітрил	Етил 1H-піразол-4-карбоксилат

Проміжна сполука 18

Етил 1-[(6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-етилпіридин-3-іл)метил]-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилат



У посудині для мікрохвильової обробки суміш етил 1-[(6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-хлорпіридин-3-іл)метил]-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилату (85 мг), етилборонової кислоти (55 мг), K_2CO_3 (170 мг) і 1,4-діоксану (3 мл) продувають протягом 10 хвилин аргонем. Додають дихлорид 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладію(II) ($Pd(dppf)Cl_2$, 14 мг), посудину закривають і суміш нагрівають до 80 °С протягом 12 год. Додають етилборонову кислоту (65 мг), K_2CO_3 (100 мг) і дихлорид 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладію(II) ($Pd(dppf)Cl_2$, 16 мг), і суміш нагрівають протягом 5 год. до 90 °С. Після охолодження до к.т. суміш розподіляють між водою і EtOAc. Органічну фазу промивають соляним розчином, сушать ($MgSO_4$), концентрують і залишок хроматографують на силікагелі (петролейний ефір/EtOAc 85:15 → 60:40) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. РХ (Метод 2): $t_R=0.72$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=342$ [M+H]⁺.

Проміжні сполуки 18-1 - 18-4 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 18:

Проміжна сполука	Структура	t_R	Мас-спектр (EPI ⁺): m/z [M+H] ⁺	РХ Метод
18-1		0.72	342	Метод 2
18-2		0.76	378	Метод 2
18-3		0.66	217	Метод 2
18-4		0.86	253	Метод 2

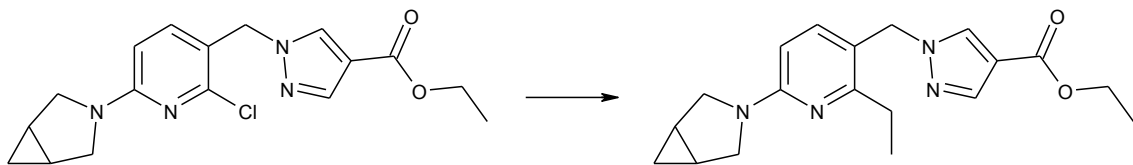
Проміжна сполука	Коментар до реакції
18-1	Реакцію проводять протягом 12 год. при 80 °С.
18-2	Реакцію проводять протягом 12 год. при 80 °С.
18-3	Реакцію проводять протягом 5 год. при 70 °С.
18-4	Реакцію проводять протягом 16 год. при 80 °С.

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини
18-1	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етилпіридин-3-іл)метил]-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилат	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-бромпіридин-3-іл)метил]-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилат

18-2	Етил 1-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етилпіридин-3-іл)метил]-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилат	Етил 1-[(2-бром-6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-іл)метил]-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилат
18-3	6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етилпіридин-3-карбальдегід	6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-хлорпіридин-3-карбальдегід
18-4	6-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етилпіридин-3-карбальдегід	2-Бром-6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-карбальдегід

Проміжна сполука 19

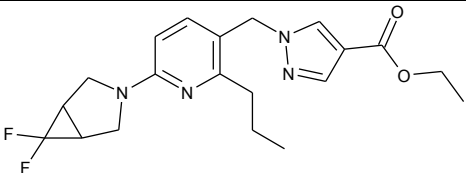
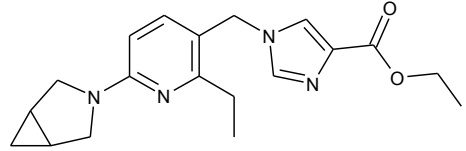
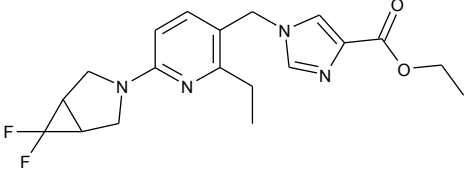
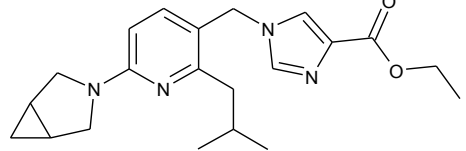
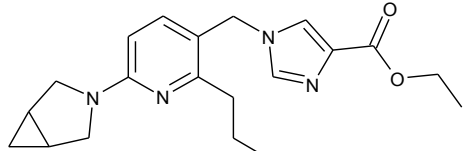
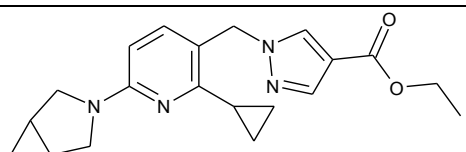
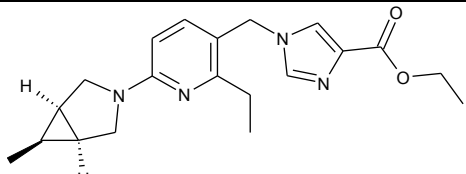
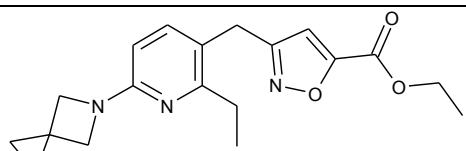
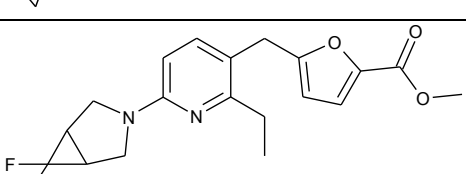
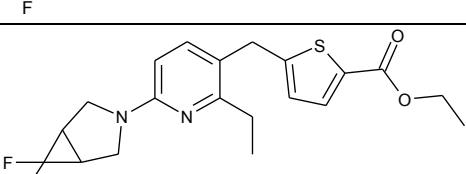
Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етилпіридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат



У посудині для мікрохвильової обробки суміш етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-хлорпіридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилату (1.43 г), діетилцинку (1 М розчин в н-гексані, 6.18 мл) і 1,4-діоксану (60 мл) продувають протягом 10 хвилин аргонем. Додають дихлорид 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладію(II) (Pd(dppf)Cl_2 , 150 мг), посудину закорковують і суміш нагрівають до 70 °С протягом 1 год. Після охолодження до к.т. суміш обережно обробляють насиченим водним розчином NH_4Cl . Суміш розподіляють між насиченим водним розчином NH_4Cl і EtOAc . Водну фазу два рази екстрагують за допомогою EtOAc . Об'єднані органічні фази промивають соляним розчином, сушать (MgSO_4), концентрують і залишок хроматографують на силікагелі (петролейний ефір/ EtOAc 95:5 $\rightarrow$ 0:100) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. РХ (Метод 2): $t_R=0.75$ хв; Мас-спектр (EPI^+): $m/z=341$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Проміжні сполуки 19-1 - 19-15 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 19:

Проміжна сполука	Структура	t_R	Мас-спектр (EPI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$	РХ Метод
19-1			377	
19-2		0.67	341	Метод 2
19-3		0.59	219	Метод 2
19-4		1.06		Метод 1
19-5		1.18	403	Метод 1

19-6		1.14	391	Метод 1
19-7		0.66	341	Метод 2
19-8		0.68		Метод 2
19-9		0.70		Метод 2
19-10		0.66		Метод 2
19-11		0.85	353	Метод 2
19-12		1.10	355	Метод 1
19-13		0.80	342	Метод 2
19-14		0.80	363	Метод 2
19-15		0.87	393	Метод 2

Проміжна сполука	Коментар до реакції
---------------------	---------------------

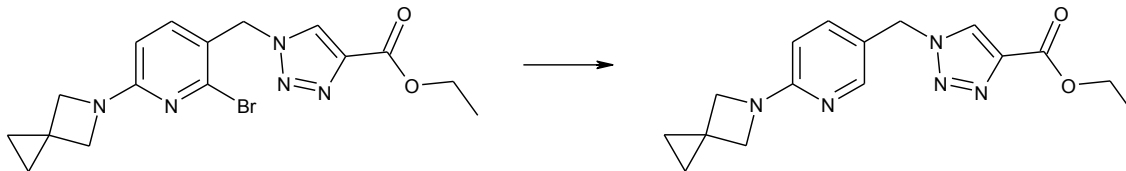
19-4	Бромід н-пропілцинку використовують замість діетилцинку.
19-5	Бромід циклобутилцинку використовують замість діетилцинку.
19-6	Бромід н-пропілцинку використовують замість діетилцинку.
19-7	Реакцію проводять у присутності LiCl у тій же молярній кількості, що й діетилцинк. Реакційну суміш нагрівають протягом 2 год. до 60 °С.
19-9	Бромід 2-метилпропілцинку використовують замість діетилцинку і дихлор[1,3-біс(2,6-ди-3-пентилфеніл)імідазол-2-іліден](3-хлорпіридил)паладій(II) (Pd-PEPPSI-IPent) використовують замість дихлориду 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладію(II) (Pd(dppf)Cl ₂). Реакцію проводять у присутності LiCl у тій же молярній кількості, що й діетилцинк. Реакційну суміш нагрівають протягом 2 год. до 60 °С.
19-10	Бромід н-пропілцинку використовують замість діетилцинку і дихлор[1,3-біс(2,6-ди-3-пентилфеніл)імідазол-2-іліден](3-хлорпіридил)паладій(II) (Pd-PEPPSI-IPent) використовують замість дихлориду 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладію(II) (Pd(dppf)Cl ₂). Реакцію проводять у присутності LiCl у тій же молярній кількості, що й діетилцинк. Реакційну суміш нагрівають протягом 2 год. до 60 °С.
19-11	Бромід циклопропілцинку використовують замість діетилцинку.
19-12	Дихлор[1,3-біс(2,6-ди-3-пентилфеніл)імідазол-2-іліден](3-хлорпіридил)паладій(II) (Pd-PEPPSI-IPent) використовують замість дихлориду 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладію(II) (Pd(dppf)Cl ₂). Реакцію проводять у присутності LiCl у тій же молярній кількості, що й діетилцинк. Реакційну суміш нагрівають протягом 1 год. до 60 °С.
19-13	Реакцію проводять протягом 2.5 год. при 80 °С.

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини
19-1	Етил 1-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етилпіридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат	Етил 1-[(2-бром-6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат
19-2	Етил 1-[(6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-етилпіридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат	Етил 1-[(6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-хлорпіридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат
19-3	(6-{5-Азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-етилпіридин-3-іл)метанол	(6-{5-Азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-хлорпіридин-3-іл)метанол
19-4	Етил 1-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-пропілпіридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат	Етил 1-[(2-бром-6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат
19-5	Етил 1-[(2-циклобутил-6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат	Етил 1-[(2-бром-6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат
19-6	Етил 1-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-пропілпіридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат	Етил 1-[(2-бром-6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат
19-7	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етилпіридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-бромпіридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат
19-8	Етил 1-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етилпіридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат	Етил 1-[(2-бром-6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат
19-9	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(2-метилпропіл)піридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-бромпіридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат
19-10	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-пропілпіридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-бромпіридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат
19-11	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-циклопропілпіридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-бромпіридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат
19-12	Етил 1-[(2-етил-6-{(1R,5S,6R)-6-метил-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат	Етил 1-[(2-хлор-6-{(1R,5S,6R)-6-метил-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат
19-13	Етил 3-[(6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-етилпіридин-3-іл)метил]-1,2-оксазол-5-карбоксилат	Етил 3-[(6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-хлорпіридин-3-іл)метил]-1,2-оксазол-5-карбоксилат

19-14	Метил 5-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етилпіридин-3-іл)метил]фуран-2-карбоксилат	Метил 5-[(2-бром-6-{6,6-дифтор-3-азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-іл)метил]фуран-2-карбоксилат
19-15	Етил 5-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етилпіридин-3-іл)метил]тіофен-2-карбоксилат	Етил 5-[(2-бром-6-{6,6-дифтор-3-азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-іл)метил]тіофен-2-карбоксилат

Проміжна сполука 20

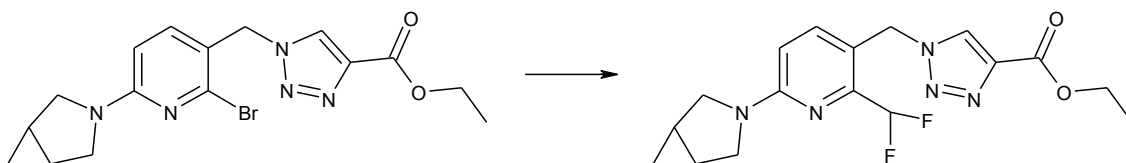
Етил 1-[(6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}піридин-3-іл)метил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат



Суміш етил 1-[(6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-бромпіридин-3-іл)метил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилату (150 мг) і 10 % паладію на вугіллі (20 мг) в EtOH (4 мл) і ТГФ (4 мл) струшують в атмосфері водню (3 бар) при к.т. протягом 3.5 год. Суміш фільтрують, фільтрат концентрують і залишок очищують за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ACN, вода) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. РХ (Метод 2): $t_R=0.68$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=314$ [M+H]⁺.

Проміжна сполука 21

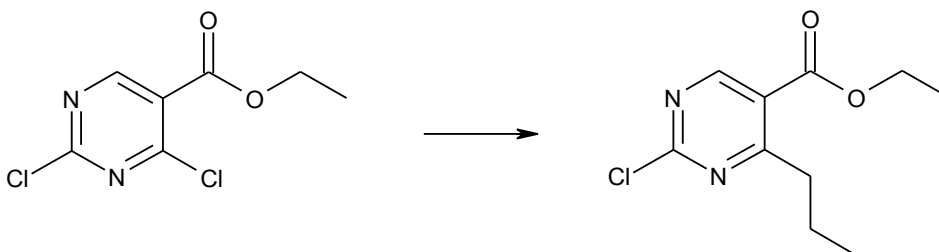
Етил 1-[(6-{3-азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(дифторметил)піридин-3-іл)метил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат



У посудині для мікрохвильової обробки суміш етил 1-[(6-{3-азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-бромпіридин-3-іл)метил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилату (250 мг), CsF (290 мг) і CuF (121 мг) в NMP (4 мл) обробляють дифторметилтриметилсиланом (435 мкл). Посудину закорковують і суміш нагрівають до 120 °С протягом 1.5 год. Суміш розподіляють між напівнасиченим водним розчином NaHCO₃ і EtOAc. Потім суміш фільтрують на целіті і осад на фільтрі промивають EtOAc. Фази розділяють і водну фазу два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази сушать (MgSO₄), концентрують і залишок очищують за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ACN, вода) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. РХ (Метод 2): $t_R=1.10$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=364$ [M+H]⁺.

Проміжна сполука 22

Етил 2-хлор-4-пропілпіримідин-5-карбоксилат

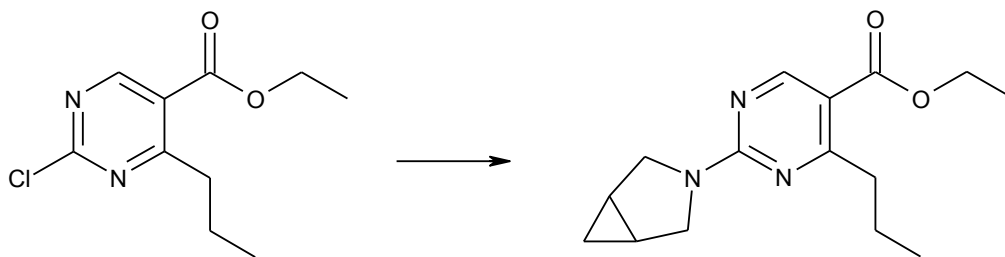


У посудині для мікрохвильової обробки суміш етил 2,4-дихлорпіримідин-5-карбоксилату (1 г), броміду н-пропілцинка (0.5 М в ТГФ, 9.5 мл) і дихлориду 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладію(II) (Pd(dppf)Cl₂, 66 мг) в 1,4-діоксані (25 мл) продувають протягом 10 хвилин аргонем. Посудину закорковують і суміш нагрівають до 70 °С протягом 1 год. Потім додають бромід н-пропілцинка (0.5 М в ТГФ, 5 мл), і суміш нагрівають протягом 45 хвилин до 70 °С. Після охолодження до к.т. суміш розподіляють між EtOAc і насиченим водним розчином NH₄Cl. Водну фазу два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази промивають соляним розчином, сушать (MgSO₄) і концентрують. Залишок хроматографують на силікагелі (петролейний ефір/EtOAc 98:2 → 90:10) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

РХ (Метод 2): $t_R=1.10$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=229$ [M+H]⁺.

Проміжна сполука 23

Етил 2-{3-азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл}-4-пропілпіримідин-5-карбоксилат

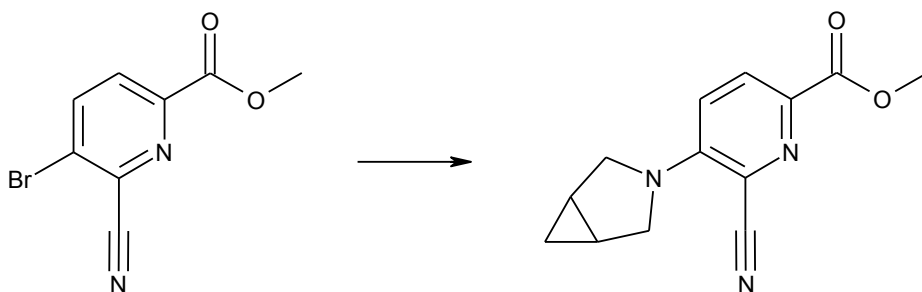


В атмосфері аргону суміш етил 2-хлор-4-пропілпіримідин-5-карбоксилату (546 мг), гідрохлориду 3-азабіцкло[3.1.0]гексану (328 мг) і K_2CO_3 (663 мг) в ДМФА (15 мл) перемішують протягом 2 год. при к.т. Суміш розподіляють між водою і EtOAc, і фази розділяють. Водну фазу два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази промивають соляним розчином, сушать ($MgSO_4$), концентрують і залишок очищають за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ACN, вода) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 2): $t_R=1.09$ хв; Мас-спектр (EPI^+): $m/z=276$ $[M+H]^+$.

Проміжна сполука 24

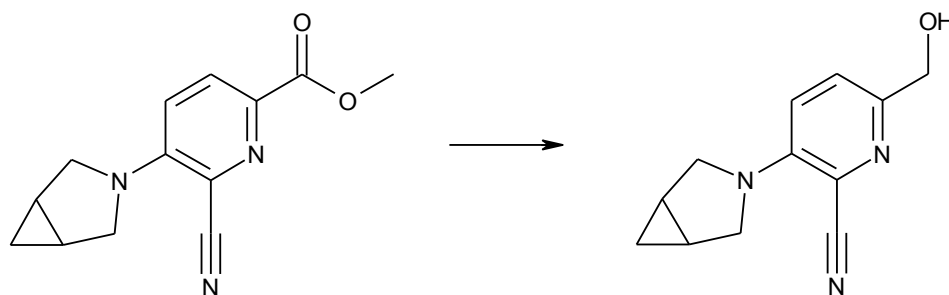
Метил 5-{3-азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл}-6-ціанопіридин-2-карбоксилат



В атмосфері аргону суміш метил 5-бром-6-ціанопіридин-2-карбоксилату (500 мг), гідрохлориду 3-азабіцкло[3.1.0]гексану (289 мг) і K_2CO_3 (717 мг) в NMP (5 мл) перемішують протягом 12 год. при 80 °С. Суміш вливають у воду. Осад збирають шляхом фільтрування, промивають водою і сушать у вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. PX (Метод 2): $t_R=0.92$ хв; Мас-спектр (EPI^+): $m/z=244$ $[M+H]^+$.

Проміжна сполука 25

3-{3-Азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл}-6-(гідроксиметил)піридин-2-карбонітрил



$NaBH_4$ (131 мг) порціями додають до суміші метил 5-{3-азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл}-6-ціанопіридин-2-карбоксилату (280 мг) і $CaCl_2$ (507 мг) в ТГФ (8 мл) і EtOH (8 мл). Суміш перемішують протягом 2 год. при к.т. і протягом 1 год. при 45 °С. Потім суміш розподіляють між насиченим водним розчином $NaHCO_3$ і EtOAc. Осад відфільтровують. Водну фазу екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази сушать ($MgSO_4$), концентрують і залишок очищають за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ACN, вода) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 1): $t_R=0.81$ хв; Мас-спектр (EPI^+): $m/z=216$ $[M+H]^+$.

Проміжну сполуку 25-1 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 25:

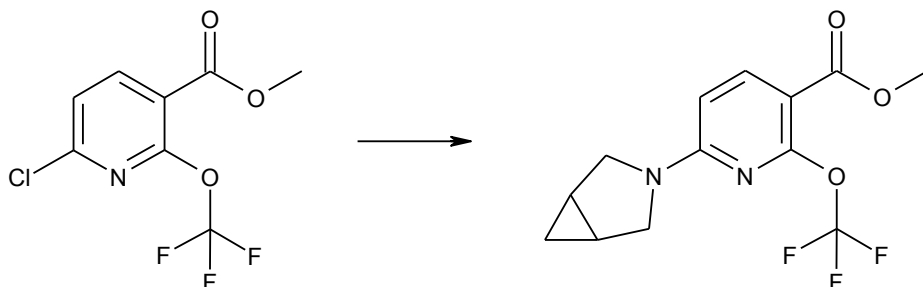
Проміжна сполука	Структура	t_R	Мас-спектр (EPI^+): m/z $[M+H]^+$	PX Метод
25-1		0.83	395	Метод 2

Проміжна сполука	Коментар до реакції
25-1	Реакцію проводять при к.т. протягом 24 год.

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної Речовини
25-1	Етил 5-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(гідроксиметил)-піридин-3-іл)метил]тіофен-2-карбоксилат	Етил 6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-[[5-(етоксикарбоніл)тіофен-2-іл]метил]піридин-2-карбоксилат

Проміжна сполука 26

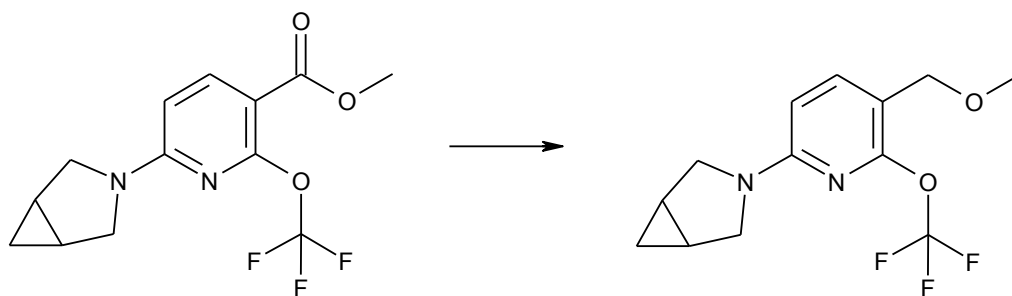
Метил 6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(трифторметокси)піридин-3-карбоксилат



В атмосфері аргону суміш метил 6-хлор-2-(трифторметокси)піридин-3-карбоксилату (1 г), гідрохлориду 3-азабіцикло[3.1.0]гексану (538 мг) і K_2CO_3 (1.1 г) в ДМФА (20 мл) перемішують протягом 4 год. при к.т. Суміш розподіляють між водою і EtOAc. Водну фазу два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази сушать ($MgSO_4$), концентрують і залишок очищують за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ACN, вода) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. РХ (Метод 2): $t_R=1.18$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=303$ [M+H]⁺.

Проміжна сполука 27

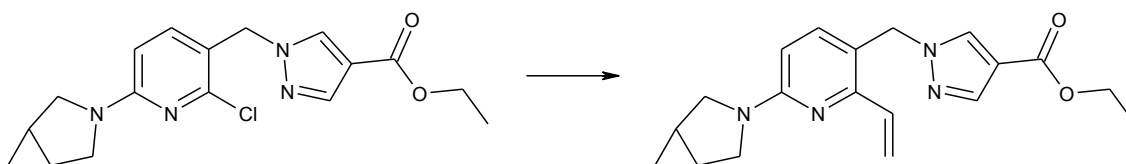
3-[5-(Метоксиметил)-6-(трифторметокси)піридин-2-іл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан



$LiBH_4$ (250 мг) порціями додають до суміші метил 6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(трифторметокси)піридин-3-карбоксилату (384 мг) в ТГФ (5 мл). Суміш перемішують протягом 12 год. при к.т. Потім суміш виливають у 1 н. водний розчин HCl і енергійно перемішують протягом 20 хвилин. Після цього суміш розподіляють між насиченим водним розчином $NaHCO_3$ і EtOAc. Водну фазу два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази сушать ($MgSO_4$), концентрують і залишок очищують за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ACN, вода) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. РХ (Метод 2): $t_R=1.22$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=289$ [M+H]⁺.

Проміжна сполука 28

Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етеніл)піридин-3-іл)метил]-1H-піразол-4-карбоксилат

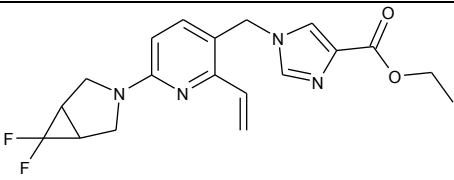
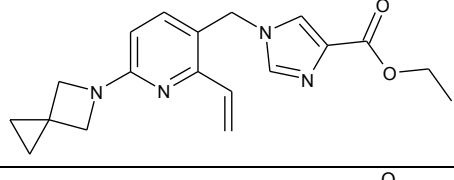
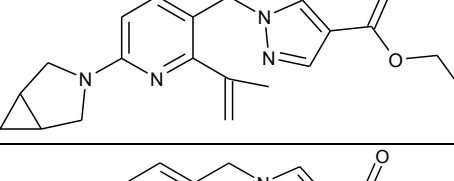
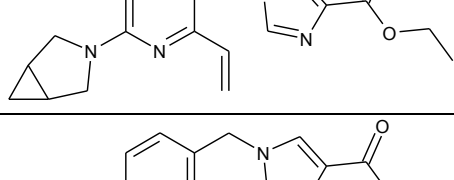
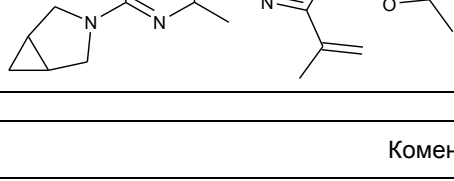


У посудині для мікрохвильової обробки суміш етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-хлорпіридин-3-іл)метил]-1H-піразол-4-карбоксилату (5.62 г), складного пінакового ефіру вінілборонової кислоти (2.9 мл), Na_2CO_3 (1 М водний розчин, 40.5 мл) і 1,4-діоксану (75 мл) продувають протягом 10 хвилин аргонном. Додають дихлорид 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладію(II) ($Pd(dppf)Cl_2$, 662 мг), посудину закорковують і суміш нагрівають до 100 °C протягом 12 год. Після охолодження до к.т. суміш розподіляють між водою і EtOAc. Водну

фазу два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази сушать (MgSO₄), концентрують і залишок хроматографують на силікагелі (петролейний ефір/EtOAc 100:0 → 50:50) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 2): t_R=0.78 хв; Мас-спектр (EPI⁺): m/z=339 [M+H]⁺.

Проміжні сполуки 28-1 - 28-5 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 28:

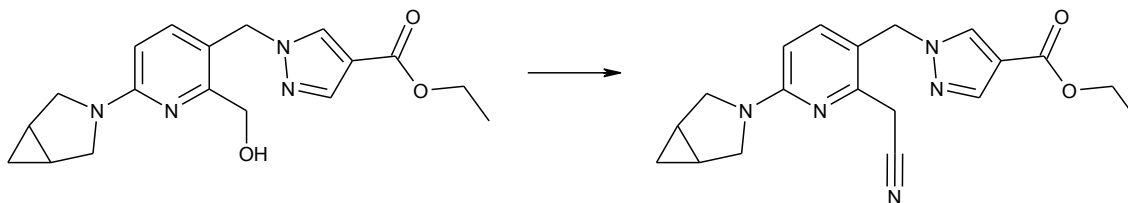
Проміжна сполука	Структура	t _R	Мас-спектр (EPI ⁺): m/z [M+H] ⁺	PX Метод
28-1		0.99		Метод 1
28-2		1.01	339	Метод 1
28-3		0.79	353	Метод 2
28-4		1.04	339	Метод 1
28.5		0.82	367	Метод 2

Проміжна сполука	Коментар до реакції
28-3	Складний пінаколовий ефір ізопропенілборонової кислоти використовують замість складного пінакового ефіру вінілборонової кислоти.
28-5	Складний пінаколовий ефір ізопропенілборонової кислоти використовують замість складного пінакового ефіру вінілборонової кислоти. Реакцію проводять протягом 18 год. при 80 °С.

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини
28-1	Етил 1-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етенілпіридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат	Етил 1-[(2-бром-6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)піридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат
28-2	Етил 1-[(6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-етенілпіридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат	Етил 1-[(6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-хлорпіридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат
28-3	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(проп-1-ен-2-іл)піридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-хлорпіридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат
28-4	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етенілпіридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-хлорпіридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат
28-5	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метил]-3-(проп-1-ен-2-іл)-1Н-піразол-4-карбоксилат	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метил]-3-бром-1Н-піразол-4-карбоксилат

Проміжна сполука 29

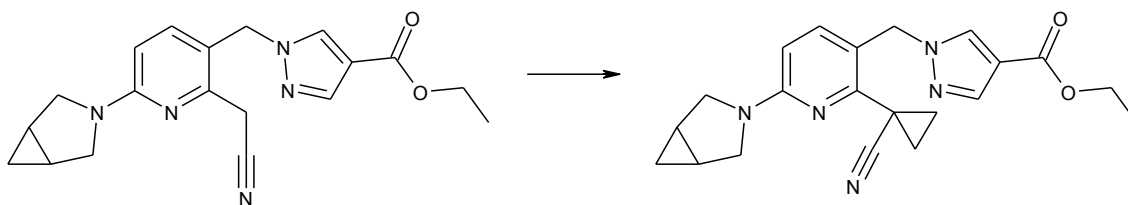
Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(ціанометил)піридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат



До розчину етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(гідроксиметил)піридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилату (400 мг), 2-гідрокси-2-метилпропаннітрилу (140 мкл) і трифенілфосфіну (460 мг) в ТГФ (6 мл) по краплях додають DBAD (360 мкл). Суміш перемішують протягом 45 хвилин. Послідовно додають 2-гідрокси-2-метилпропаннітрил (140 мкл), трифенілфосфін (460 мг) і DBAD (360 мкл), і суміш перемішують знову протягом 45 хвилин. Потім суміш розбавляють ТГФ і очищують за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ACN, вода) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. РХ (Метод 2): $t_R=0.97$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=352$ [M+H]⁺.

Проміжна сполука 30

Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(1-ціаноциклопропіл)піридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат



Суміш етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(ціанометил)піридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилату (212 мг) в ДМСО (7 мл) охолоджують до 10 °С і порціями обробляють за допомогою NaN (60 % у мінеральному маслі, 60 мг). Суміш перемішують протягом 15 хвилин при к.т., охолоджують до 0 °С і обробляють 1,2-диброметаном (80 мкл). Потім суміш перемішують протягом 1 год. при к.т. Після охолодження до 0 °С суміш обробляють насиченим водним розчином NH₄Cl. Суміш потім екстрагують два рази за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази промивають водою, сушать (MgSO₄), концентрують і залишок хроматографують на силікагелі (петролейний ефір/EtOAc 90:10 → 60:40) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

РХ (Метод 2): $t_R=1.06$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=378$ [M+H]⁺.

Проміжну сполуку 30-1 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 30:

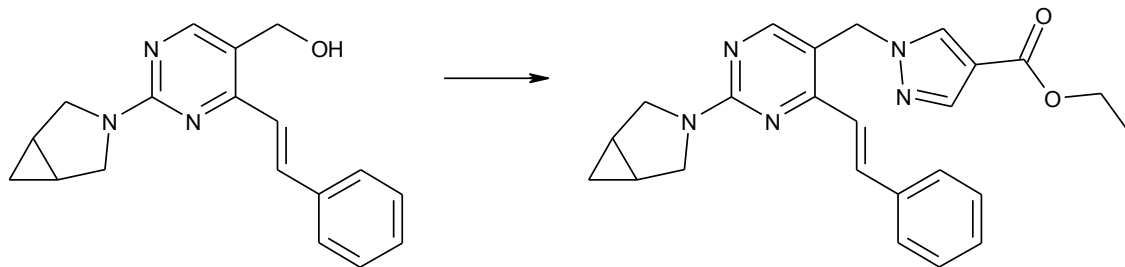
Проміжна сполука	Структура	t_R	Мас-спектр (EPI ⁺): m/z [M+H] ⁺	РХ Метод
30-1		1.16	380	Метод 1

Проміжна сполука	Коментар до реакції
30-1	Реакцію проводять в ДМФА. CH ₃ I використовують замість 1,2-диброметану.

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини
30-1	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(1-ціано-1-метилетил)піридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(ціанометил)піридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат

Проміжна сполука 31

Етил 1-[(2-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-4-[(1E)-2-фенілетеніл]піримідин-5-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат

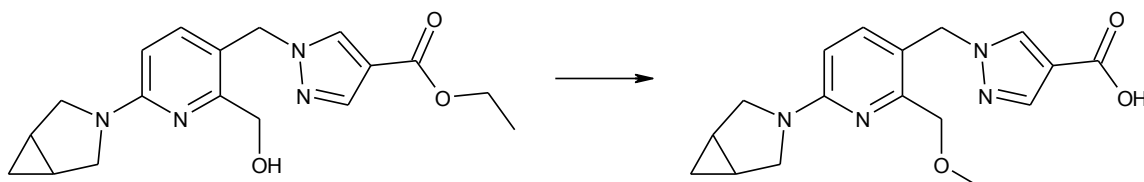


SOCl_2 (5 мл) додають в атмосфері аргону до суміші (2-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-4-[(1E)-2-фенілетеніл]піримідин-5-іл)метанолу (1.89 г) у толуолі (20 мл). Суміш нагрівають до 60 °С протягом 3 год., охолоджують до к.т. і концентрують у вакуумі. Залишок вносять в ДХМ (20 мл) і по краплях додають до суміші етил 1H-піразол-4-карбоксилату (950 мг) і DIPEA (2.2 мл) в ДХМ (20 мл). Після перемішування протягом 12 год. при к.т. суміш розподіляють між водою і ДХМ. Органічну фазу промивають соляним розчином, сушать (MgSO_4), концентрують і залишок хроматографують на силікагелі (петролейний ефір/ EtOAc 50:50 → 0:100) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 2): $t_R=1.06$ хв; Мас-спектр (EPI^+): $m/z=416$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Проміжна сполука 32

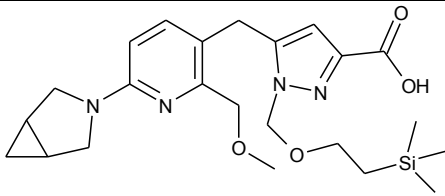
1-[(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(метоксиметил)піридин-3-іл)метил]-1H-піразол-4-карбонова кислота



До розчину етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(гідроксиметил)піридин-3-іл)метил]-1H-піразол-4-карбоксилату (900 мг) в ДМФА (10 мл) при 0 °С додають NaH (60 % у мінеральному маслі, 263 мг). Суміш перемішують протягом 30 хвилин, обробляють за допомогою CH_3I (222 мкл) і перемішують протягом 1.5 год. при 0 °С. Додають EtOH (4 мл) і водний розчин NaOH (4 М, 4.2 мл), і суміш перемішують протягом 12 год. при 70 °С. Після охолодження до к.т. додають водний розчин HCl (4 М, 3 мл), і суміш розподіляють між водою і EtOAc. Водну фазу екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази промивають соляним розчином, сушать (MgSO_4), концентрують і залишок очищують за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ACN, вода) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. PX (Метод 2): $t_R=0.62$ хв; Мас-спектр (EPI^+): $m/z=329$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Проміжні сполуки 32-1 - 32-3 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 32:

Проміжна сполука	Структура	t_R	Мас-спектр (EPI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$	PX Метод
32-1		0.63	329	Метод 1
32-2		0.63	329	Метод 1
32-3		0.85 і 0.86	459	Метод 2

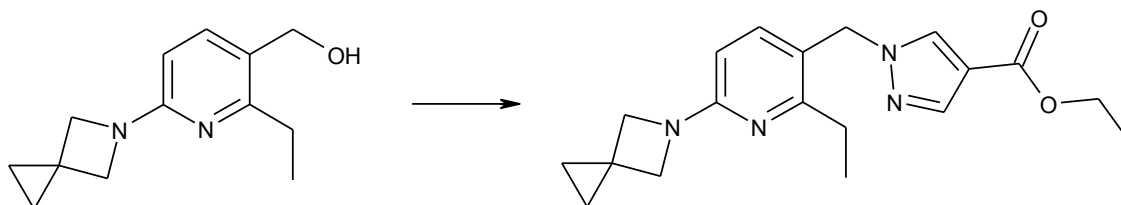
				
(суміш ізомерів)				

Проміжна сполука	Коментар до реакції			
32-3	Після додавання CH_3I суміш перемішують протягом 12 год. при к.т. Потім додають воду, і суміш очищують за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ACN, вода) з одержанням зазначених у заголовку сполук у вигляді суміші ізомерів.			

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини
32-1	1-[(6-{5-Азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-(метоксиметил)піридин-3-іл)метил]-1H-імідазол-4-карбонова кислота	Етил 1-[(6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-(гідроксиметил)піридин-3-іл)метил]-1H-імідазол-4-карбоксилат
32-2	1-[(6-{5-Азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-(метоксиметил)піридин-3-іл)метил]-1H-піразол-4-карбонова кислота	Трифторацетат етил 1-[(6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-(гідроксиметил)піридин-3-іл)метил]-1H-піразол-4-карбоксилату
32-3	3-[(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(метоксиметил)піридин-3-іл)метил]-1-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-1H-піразол-5-карбонова кислота	Етил 3-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(гідроксиметил)піридин-3-іл)метил]-1-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-1H-піразол-5-карбоксилат
	5-[(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(метоксиметил)піридин-3-іл)метил]-1-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-1H-піразол-3-карбонова кислота (суміш ізомерів)	Етил 5-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(гідроксиметил)піридин-3-іл)метил]-1-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-1H-піразол-3-карбоксилат (суміш ізомерів)

Проміжна сполука 33

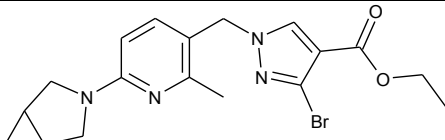
Етил 1-[(6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-етилпіридин-3-іл)метил]-1H-піразол-4-карбоксилат

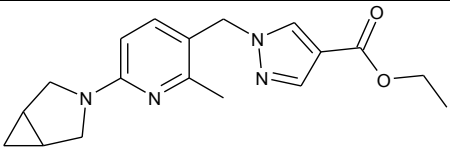
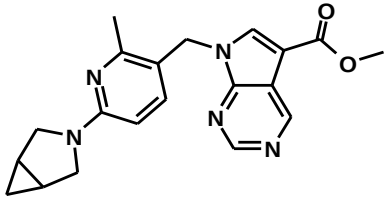
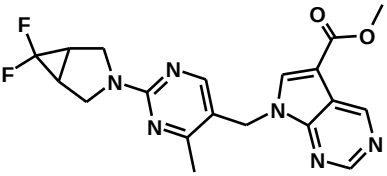
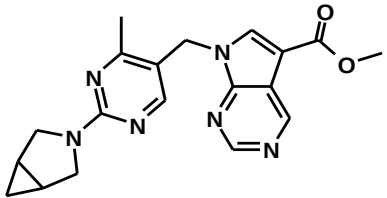


До охолодженого льодом розчину (6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-етилпіридин-3-іл)метанолу (400 мг), етил 1H-піразол-4-карбоксилату (800 мг) і трибутилфосфіну (1.6 мл) в ТГФ (10 мл) по краплях додають DBAD (1.35 г). Суміш перемішують протягом 45 хвилин. Додають насичений водний розчин NaHCO_3 , і суміш енергійно перемішують протягом 5 хвилин. Потім суміш фільтрують на целіті. Водну фазу два рази екстрагують за допомогою EtOAc і об'єднані органічні фази промивають соляним розчином і сушать (MgSO_4). Розчинники упарюють у вакуумі і залишок хроматографують на силікагелі (петролейний ефір/EtOAc 70:30 → 0:100) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 2): $t_R=0.78$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=341$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Проміжні сполуки 33-1 - 33-5 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 33:

Проміжна сполука	Структура	t_R	Мас-спектр (EPI ⁺): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$	PX Метод
33-1		1.14	405	Метод 1

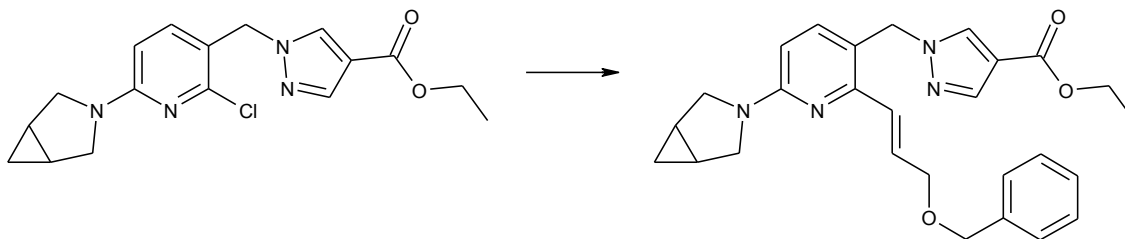
33-2		0.73	327	Метод 2
33-3		0.65	364	Метод 1
33-4		0.84	401	Метод 1
33-5		0.77	365	Метод 1

Проміжна сполука	Коментар до реакції
33-1	DBAD додають до реакційної суміші при 0 °С. Суміш перемішують протягом 12 год. при нагріванні до к.т.
33-4	DBAD додають до реакційної суміші при 0 °С. Суміш перемішують протягом 12 год. при нагріванні до к.т.
33-5	DBAD додають до реакційної суміші при 0 °С. Суміш перемішують протягом 12 год. при нагріванні до к.т.

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної Речовини 1	Назва Вихідної Речовини 2
33-1	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]-гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метил]-3-бром-1Н-піразол-4-карбоксилат	(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]-гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метанол	Етил 3-бром-1Н-піразол-4-карбоксилат
33-2	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]-гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат	(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]-гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метанол	Етил 1Н-піразол-4-карбоксилат
33-3	Метил 7-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]-гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)-метил]-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-5-карбоксилат	(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]-гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метанол	Метил 7Н-піроло[2,3-д]піримідин-5-карбоксилат
33-4	Метил 7-[(2-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-4-метилпіримідин-5-іл)метил]-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-5-карбоксилат	(2-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-4-метилпіримідин-5-іл)метанол	Метил 7Н-піроло[2,3-д]піримідин-5-карбоксилат
33-5	Метил 7-[(2-{3-азабіцикло[3.1.0]-гексан-3-іл}-4-метилпіримідин-5-іл)-метил]-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-5-карбоксилат	(2-{3-Азабіцикло[3.1.0]-гексан-3-іл}-4-метилпіримідин-5-іл)метанол	Метил 7Н-піроло[2,3-д]піримідин-5-карбоксилат

Проміжна сполука 34

Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-[(1Е)-3-(бензилокси)проп-1-ен-1-іл]піридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат

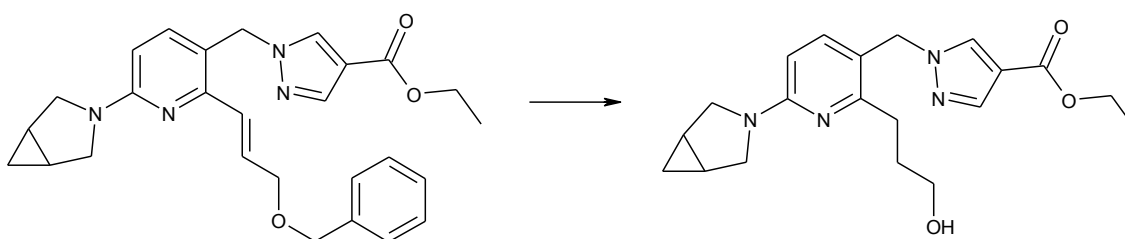


У посудині для мікрохвильової обробки суміш етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-хлорпіридин-3-іл)метил]-1H-піразол-4-карбоксилату (100 мг), (E)-3-(бензилокси)проп-1-енілтрифторборату калію (88 мг), K_2CO_3 (100 мг) і ТГФ (5 мл) продувають протягом 10 хвилин аргонном. Додають дихлорид 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладію(II) ($Pd(dppf)Cl_2$, 15 мг), посудину закорковують і суміш нагрівають до 80 °C протягом 15 год. Після охолодження до к.т. суміш розподіляють між водою і EtOAc. Водну фазу екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази промивають соляним розчином, сушать ($MgSO_4$), концентрують у вакуумі і залишок хроматографують на силікагелі (петролейний ефір/EtOAc 70:30 → 0:100) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 2): $t_R=0.95$ хв; Мас-спектр (EPI^+): $m/z=459$ $[M+H]^+$.

Проміжна сполука 35

Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(3-гідроксипропіл)піридин-3-іл)метил]-1H-піразол-4-карбоксилат

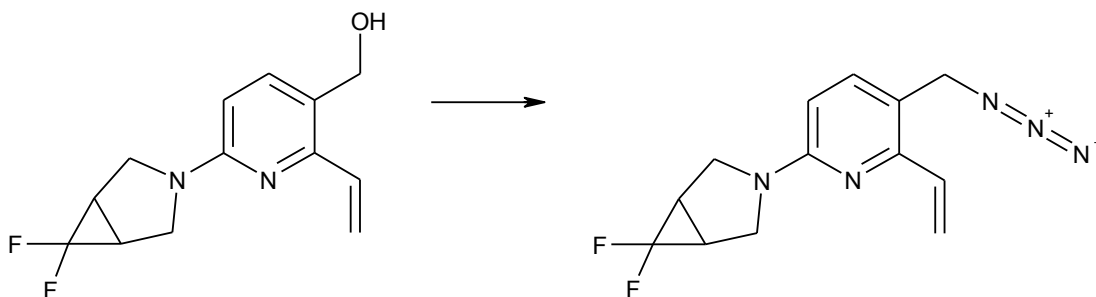


Суміш етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-[(1E)-3-(бензилокси)проп-1-ен-1-іл]піридин-3-іл)метил]-1H-піразол-4-карбоксилату (60 мг) і 10 % паладію на вугіллі (6 мг) в ТГФ (2 мл) і оцтовій кислоті (8 мкл) струшують в атмосфері водню (3 бар) при к.т. протягом 12 год. Суміш фільтрують, фільтрат концентрують і залишок хроматографують на силікагелі (петролейний ефір/EtOAc 70:30 → 0:100) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 2): $t_R=0.73$ хв; Мас-спектр (EPI^+): $m/z=371$ $[M+H]^+$.

Проміжна сполука 36

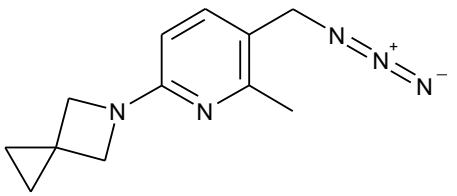
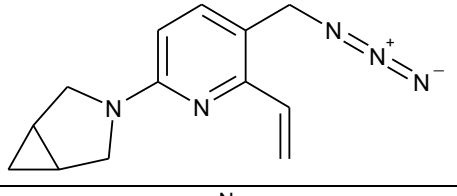
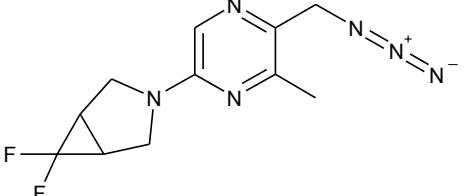
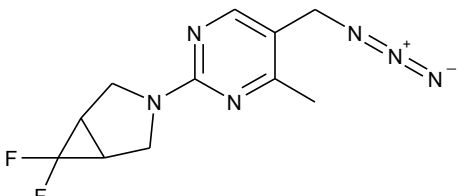
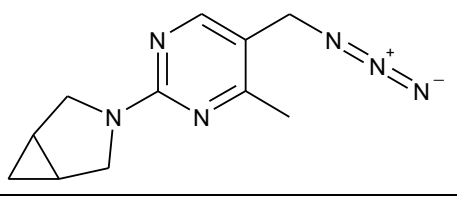
3-[5-(Азидометил)-6-етенілпіридин-2-іл]-6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан



В атмосфері аргону дифенілфосфорилазид (1.4 мл) по краплях додають до охолоджуваної льодом суміші (6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етенілпіридин-3-іл)метанолу (1.34 г) і DBU (1.05 мл) у толуолі (10 мл) і ACN (10 мл). Суміш перемішують протягом 12 год. при нагріванні до к.т. Потім суміш розподіляють між водою і EtOAc. Водну фазу екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази промивають соляним розчином, сушать ($MgSO_4$), концентрують у вакуумі і залишок хроматографують на силікагелі (петролейний ефір/EtOAc 99:1 → 50:50) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. PX (Метод 2): $t_R=0.88$ хв; Мас-спектр (EPI^+): $m/z=278$ $[M+H]^+$.

Проміжні сполуки 36-1 - 36-5 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 36:

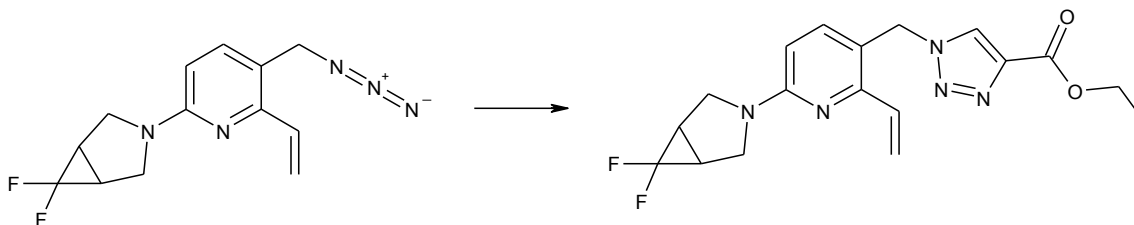
Проміжна сполука	Структура	t_R	Мас-спектр (EPI^+): m/z $[M+H]^+$	PX Метод
------------------	-----------	-------	---	----------

36-1		0.69	230	Метод 2
36-2		0.72	242	Метод 2
36-3		1.00	267	Метод 2
36-4		0.97	267	Метод 2
36-5		0.75	231	Метод 2

Проміжна сполука	Коментар до реакції
36-3	Реакцію проводять в суміші толуол/ACN 1:1.
36-4	Реакцію проводять в суміші толуол/ACN 1:1.
36-5	Реакцію проводять в суміші толуол/ACN 1:1.

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини
36-1	5-[5-(Азидометил)-6-метилпіридин-2-іл]-5-азаспіро[2.3]гексан	(6-{5-Азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метанол
36-2	3-[5-(Азидометил)-6-етенілпіридин-2-іл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан	(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етенілпіридин-3-іл)метанол
36-3	3-[5-(Азидометил)-6-метилпіразин-2-іл]-6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан	(5-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-метилпіразин-2-іл)метанол
36-4	3-[5-(Азидометил)-4-метилпіримідин-2-іл]-6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан	(2-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-4-метилпіримідин-5-іл)метанол
36-5	3-[5-(Азидометил)-4-метилпіримідин-2-іл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан	(2-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-4-метилпіримідин-5-іл)метанол

Проміжна сполука 37
Етил 1-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етенілпіридин-3-іл)метил]-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилат



Суміш 3-[5-(азидометил)-6-етенілпіридин-2-іл]-6,6-дифтор-3-азабікло[3.1.0]гексану (794 мг), складного етилового ефіру пропіолової кислоти (320 мкл), CuSO_4 (92 мг) і (L)-аскорбату натрію (568 мг) в трет-бутанолі (8 мл) і воді (8 мл) перемішують при к.т. протягом 48 год. Суміш розподіляють між водою і EtOAc. Водну фазу екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази промивають соляним розчином, сушать (MgSO_4), концентрують у вакуумі і залишок хроматографують на силікагелі (петролейний ефір/EtOAc 99:1 $\rightarrow$ 50:50) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 2): $t_R=0.89$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=376$ [M+H]⁺.

Проміжні сполуки 37-1 - 37-5 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 37:

Проміжна сполука	Структура	t_R	Мас-спектр (EPI ⁺): m/z [M+H] ⁺	PX Метод
37-1		0.69	328	Метод 2
37-2		0.74	340	Метод 2
37-3		0.95	365	Метод 2
37-4		0.87	365	Метод 2
37-5		0.79	329	Метод 2

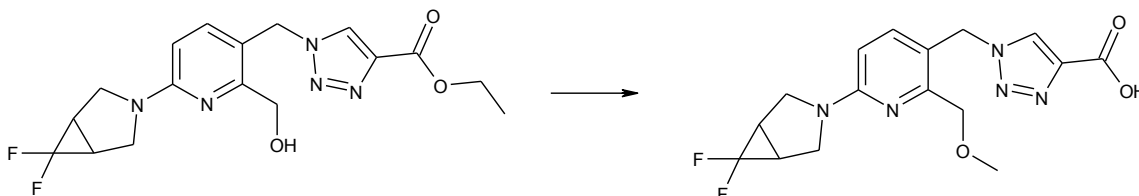
Проміжна сполука	Коментар до реакції
37-3	Реакцію проводять протягом 12 год.
37-5	Реакцію проводять протягом 5 днів.

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини
37-1	Етил 1-[(5-{6-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат	5-[5-(Азидометил)-6-метилпіридин-2-іл]-5-азаспіро[2.3]гексан
37-2	Етил 1-[(6-{3-азабікло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етенілпіридин-3-іл)метил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат	3-[5-(Азидометил)-6-етенілпіридин-2-іл]-3-азабікло[3.1.0]гексан
37-3	Етил 1-[(5-{6,6-дифтор-3-азабікло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-метилпіразин-2-іл)метил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат	3-[5-(Азидометил)-6-метилпіразин-2-іл]-6,6-дифтор-3-азабікло[3.1.0]гексан

37-4	Етил 1-[(2-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)-4-метилпіримідин-5-іл)метил]-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилат	3-[5-(Азидометил)-4-метилпіримідин-2-іл]-6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан
37-5	Етил 1-[(2-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)-4-метилпіримідин-5-іл)метил]-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилат	3-[5-(Азидометил)-4-метилпіримідин-2-іл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан

Проміжна сполука 38

1-[(6-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)-2-(метоксиметил)піридин-3-іл)метил]-1Н-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота

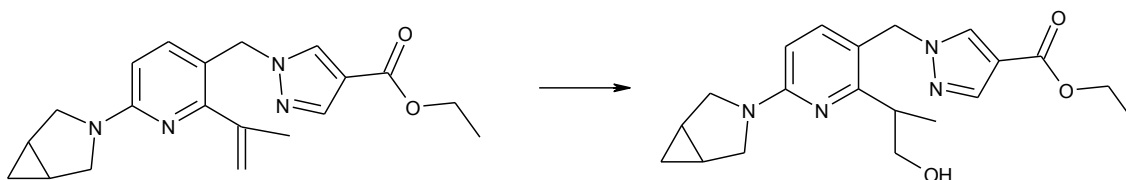


До розчину етил 1-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)-2-(гідроксиметил)піридин-3-іл)метил]-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилату (175 мг) в ДМФА (2 мл) при 0 °С додають NaH (60 % у мінеральному маслі, 45 мг). Суміш перемішують протягом 30 хвилин при к.т., обробляють за допомогою CH₃I (30 мкл) і перемішують протягом 12 год. при к.т. Додають воду, і суміш концентрують у вакуумі. Залишок вносять в суміш ДХМ/ізопропанол 1:1 і фільтрують. Фільтрат сушать (MgSO₄) і концентрують у вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 2): t_R=0.65 хв; Мас-спектр (EPI⁺): m/z=366 [M+H]⁺.

Проміжна сполука 39

Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)-2-(1-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат



Суміш етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)-2-(проп-1-ен-2-іл)піридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилату (270 мг) і 9-борабіцикло(3.3.1)нонану (3.1 мл) перемішують протягом 48 год. при к.т. Додають 9-борабіцикло(3.3.1)нонан (6 мл) і перемішування продовжують протягом 12 год. Суміш охолоджують до 0 °С і по краплях обробляють водою (3 мл) і H₂O₂ (35 % у воді, 3.35 мл). Потім суміш перемішують протягом 30 хвилин при к.т. Додають водний розчин NaOH (2 М, 340 мкл), суміш перемішують протягом 20 хвилин і потім охолоджують до 0 °С. Повільно додають насичений водний розчин Na₂S₂O₃, і водну фазу два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази промивають соляним розчином, сушать (MgSO₄), концентрують у вакуумі і залишок хроматографують на силікагелі (петролейний ефір/EtOAc 80:20 → 0:100) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. PX (Метод 2): t_R=0.76 хв; Мас-спектр (EPI⁺): m/z=371 [M+H]⁺.

Проміжну сполуку 39-1 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 39:

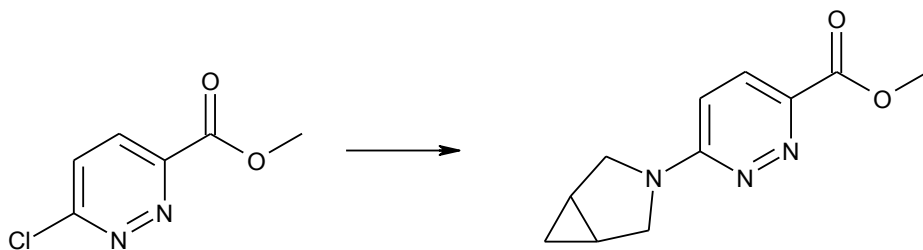
Проміжна сполука	Структура	t _R	Мас-спектр (EPI ⁺): m/z [M+H] ⁺	PX Метод
39-1		0.98	357	Метод 1

Проміжна сполука	Коментар до реакції
39-1	Гідроборування проводять протягом 3 год. при к.т.

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини
39-1	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)-2-(2-гідроксіетил)піридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)-2-етенілпіридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат

Проміжна сполука 40

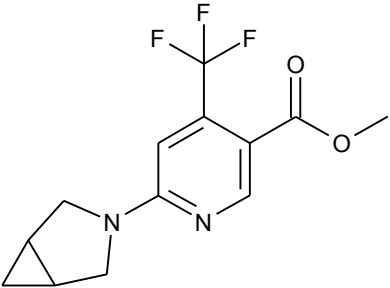
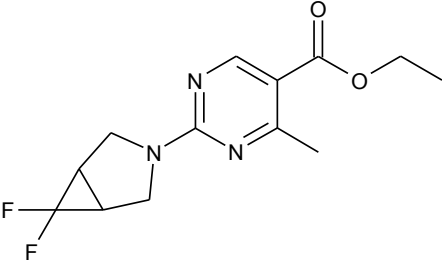
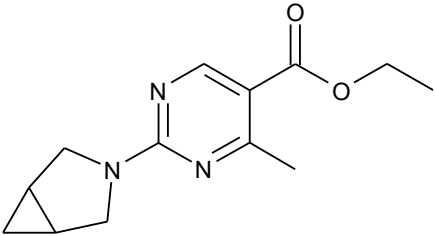
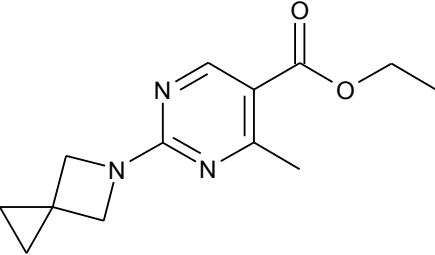
Метил 6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридазин-3-карбоксилат



В атмосфері аргону суміш метил 6-хлорпіридазин-3-карбоксилату (2.5 г), гідрохлориду 3-азабіцикло[3.1.0]гексану (1.99 г) і K_2CO_3 (4.02 г) в ДМФА (50 мл) перемішують протягом 12 год. при к.т. Суміш розподіляють між водою і EtOAc і перемішують протягом 20 хвилин. Осад збирають шляхом фільтрування і сушать у вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. РХ (Метод 2): $t_R=0.60$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=220$ [M+H]⁺.

Проміжні сполуки 40-1 - 40-8 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 40:

Проміжна сполука	Структура	t_R	Мас-спектр (EPI ⁺): m/z [M+H] ⁺	РХ Метод
40-1		0.68	219	Метод 2
40-2		0.96	219	Метод 1
40-3		0.93	254	Метод 2
40-4		0.93	270	Метод 2

40-5		1.07	287	Метод 1
40-6		1.02	284	Метод 2
40-7		1.02	248	Метод 2
40-8		1.00	248	Метод 1

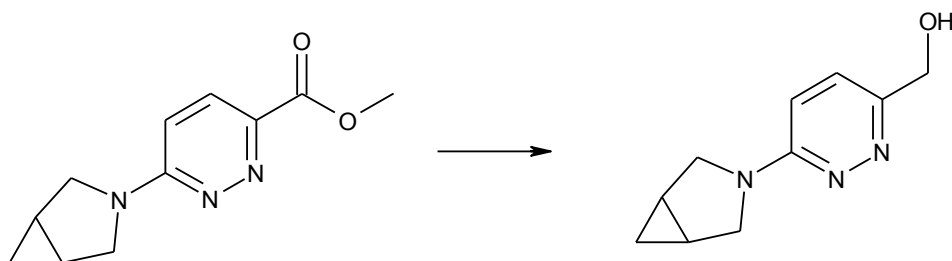
Проміжна сполука	Коментар до реакції
40-1	Реакцію проводять при 90 °С протягом 12 год.
40-3	Реакцію проводять протягом 48 год. при к.т.
40-4	Реакцію проводять при 90 °С протягом 12 год.
40-5	КНСО ₃ використовують замість К ₂ СО ₃ , і ДМСО - замість ДМФА. Реакцію проводять при 45 °С протягом 4 год.
40-6	Реакцію проводять при 90 °С протягом 1 год.
40-7	Реакцію проводять при 90 °С протягом 1 год.

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини 1	Назва Вихідної речовини 2
40-1	Метил 6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-карбоксилат	Метил 6-хлорпіридин-3-карбоксилат	Гідрохлорид 3-азабіцикло[3.1.0]гексану
40-2	Метил 6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}піридин-3-карбоксилат	Метил 6-фторпіридин-3-карбоксилат	Трифторацетат 5-азаспіро[2.3]гексану
40-3	Метил 5-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-хлорпіразин-2-карбоксилат	Метил 3,5-дихлорпіразин-2-карбоксилат	Гідрохлорид 3-азабіцикло[3.1.0]гексану
40-4	Метил 5-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-метилпіразин-2-карбоксилат	Метил 5-хлор-3-метилпіразин-2-карбоксилат	Гідрохлорид 6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексану
40-5	Метил 6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-4-(трифторметил)-піридин-3-карбоксилат	Метил 6-хлор-4-(трифторметил)піридин-3-карбоксилат	Гідрохлорид 3-азабіцикло[3.1.0]гексану

40-6	Етил 2-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-4-метилпіримідин-5-карбоксилат	Етил 2-хлор-4-метилпіримідин-5-карбоксилат	Гідрохлорид 6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексану
40-7	Етил 2-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-4-метилпіримідин-5-карбоксилат	Етил 2-хлор-4-метилпіримідин-5-карбоксилат	Гідрохлорид 3-азабіцикло[3.1.0]гексану
40-8	Етил 2-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-4-метилпіримідин-5-карбоксилат	Етил 2-хлор-4-метилпіримідин-5-карбоксилат	Трифторацетат 5-азаспіро[2.3]гексану

Проміжна сполука 41

(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридазин-3-іл)метанол



NaBH₄ (76 мг) порціями додають до суміші метил 6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридазин-3-карбоксилату (200 мг) і CaCl₂ (54 мг) в MeOH (4 мл). Суміш перемішують протягом 24 год. при 70 °С. Після охолодження до к.т. додають 1 М водний розчин HCl до тих пір, поки не буде досягнуто значення pH 2. Суміш перемішують протягом 15 хвилин і потім розподіляють між насиченим водним розчином NaHCO₃ і EtOAc. Водну фазу два рази екстрагують за допомогою EtOAc і два рази за допомогою суміші EtOAc/ізопропанол 1:1. Об'єднані органічні фази сушать (MgSO₄), концентрують у вакуумі і залишок очищають за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ACN, вода) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 1): t_R=0.67 хв; Мас-спектр (EPI⁺): m/z=192 [M+H]⁺.

Проміжну сполуку 41-1 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 41:

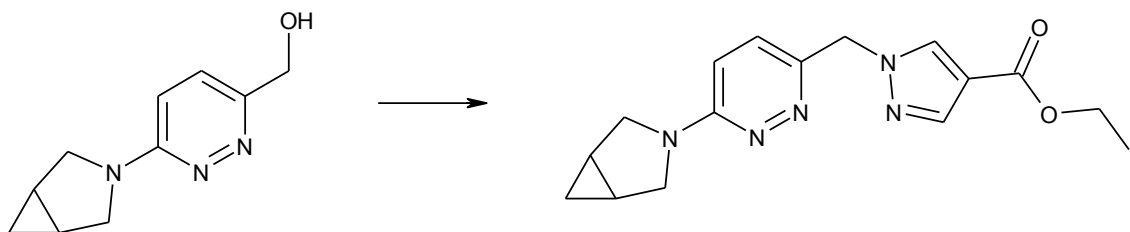
Проміжна сполука	Структура	t _R	Мас-спектр (EPI ⁺): m/z [M+H] ⁺	PX Метод
41-1		0.67	379	Метод 2

Проміжна сполука	Коментар до реакції
41-1	Реакцію проводять в суміші ТГФ/EtOH 1:1 протягом 8 год. при к.т.

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини
41-1	Етил 1-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(гідроксиметил)піридин-3-іл)метил]-1H-імідазол-4-карбоксилат	Етил 6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-{[4-(етоксикарбоніл)-1H-імідазол-1-іл]метил}піридин-2-карбоксилат

Проміжна сполука 42

Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридазин-3-іл)метил]-1H-піразол-4-карбоксилат



До розчину (6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридазин-3-іл)метанолу (105 мг), етил 1H-піразол-4-

карбоксилату (81 мг) і трифенілфосфіну (166 мг) в ТГФ (2 мл) додають DBAD (139 мг). Суміш перемішують протягом 1.5 год., розбавляють за допомогою ДМФА і очищують за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ACN, вода) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 2): $t_R=0.68$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=314$ [M+H]⁺.

Проміжні сполуки 42-1 - 42-2 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 42:

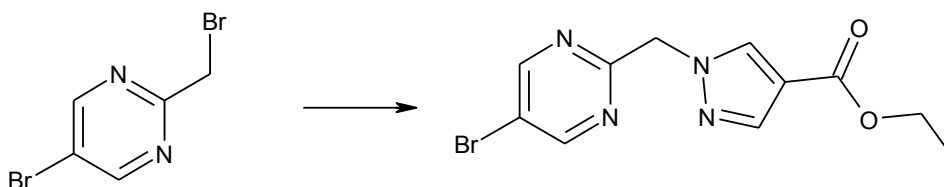
Проміжна сполука	Структура	t_R	Мас-спектр (EPI ⁺): m/z [M+H] ⁺	PX Метод
42-1		1.04	348	Метод 2
42-2		0.89	281	Метод 2

Проміжна сполука	Коментар до реакції
42-1	Реакційну суміш хроматографують на силікагелі (петролейний ефір/EtOAc 95:5 → 45:55) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.
42-2	Реакційну суміш перемішують протягом 12 год. при к.т. Сирий продукт хроматографують на силікагелі (циклогексан/EtOAc 50:50 → 0:100) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної Речовини 1	Назва Вихідної Речовини 2
42-1	Етил 1-[(5-{3-азабіцикло[3.1.0]-гексан-3-іл}-3-хлорпіразин-2-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат	(5-{3-Азабіцикло[3.1.0]-гексан-3-іл}-3-хлорпіразин-2-іл)метанол	Етил 1Н-піразол-4-карбоксилат
42-2	Етил 1-[(2-хлор-4-метилпіримідин-5-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат	(2-Хлор-4-метилпіримідин-5-іл)метанол	Етил 1Н-піразол-4-карбоксилат

Проміжна сполука 43

Етил 1-[(5-бромпіримідин-2-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат

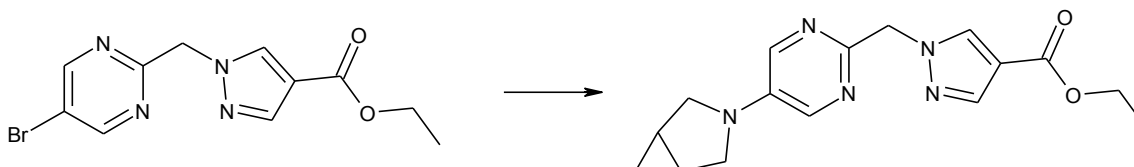


Суміш 5-бром-2-(бромметил)піримідину (1.5 г), K₂CO₃ (2.4 г) і етил 1Н-піразол-4-карбоксилату (814 мг) в ДМФА (20 мл) перемішують протягом 1.5 год. при к.т. Суміш розбавляють ТГФ і фільтрують на целіті. Осад на фільтрі два рази промивають ТГФ. Об'єднані фільтрати концентрують і залишок хроматографують на силікагелі (петролейний ефір/EtOAc 80:20 → 0:100) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 1): $t_R=0.85$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=311$ [M+H]⁺.

Проміжна сполука 44

Етил 1-[(5-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піримідин-2-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат

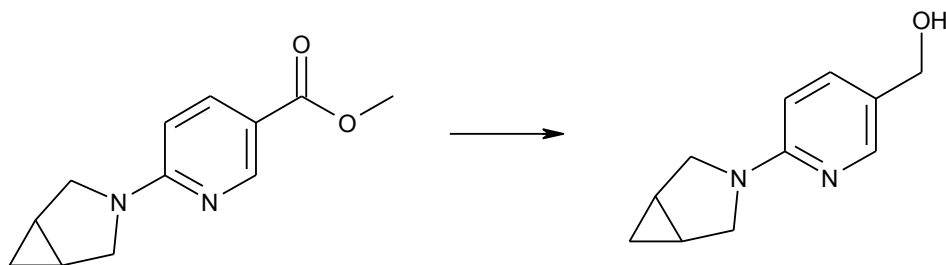


У посудині для мікрохвильової обробки суміш етил 1-[(5-бромпіримідин-2-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилату (500 мг), гідрохлориду 3-азабіцикло[3.1.0]гексану (384 мг), Cs₂CO₃ (1.6 г), трис(дифенілденацетон)дипаладію(0) (Pd₂dba₃, 74 мг) і 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантену

(ксантфос, 93 мг) в ДМФА (1.3 мл) і толуолі (3.8 мл) продувають протягом 10 хвилин аргоном. Посудину закорковують і суміш нагрівають до 90 °С протягом 2 год. Потім суміш розподіляють між водою і EtOAc. Водну фазу екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази сушать (MgSO₄), концентрують у вакуумі і залишок хроматографують на силікагелі (петролейний ефір/EtOAc 90:10 → 20:80) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. РХ (Метод 1): t_R=0.91 хв; Мас-спектр (EPI⁺): m/z=314 [M+H]⁺.

Проміжна сполука 45

(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-іл)метанол



Суміш метил 6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-карбоксилату (8 г) і LiBH₄ (2 М розчин в ТГФ, 20 мл) в ТГФ (60 мл) і MeOH (3 мл) перемішують протягом 12 год. при 60 °С. Додають LiBH₄ (2 М розчин в ТГФ, 5 мл), і суміш перемішують протягом 2 год. при 60 °С. Потім суміш охолоджують до 0 °С і обережно обробляють водою. Суміш концентрують і залишок розподіляють між водою і EtOAc. Органічну фазу сушать (MgSO₄), концентрують у вакуумі і залишок хроматографують на силікагелі (ДХМ/MeOH 0:100 → 90:10) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. РХ (Метод 1): t_R=0.79 хв; Мас-спектр (EPI⁺): m/z=191 [M+H]⁺.

Проміжні сполуки 45-1 - 45-3 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 45:

Проміжна сполука	Структура	t _R	Мас-спектр (EPI ⁺): m/z [M+H] ⁺	РХ Метод
45-1		0.80	191	Метод 1
45-2		0.71	242	Метод 2
45-3		0.62	242	Метод 2

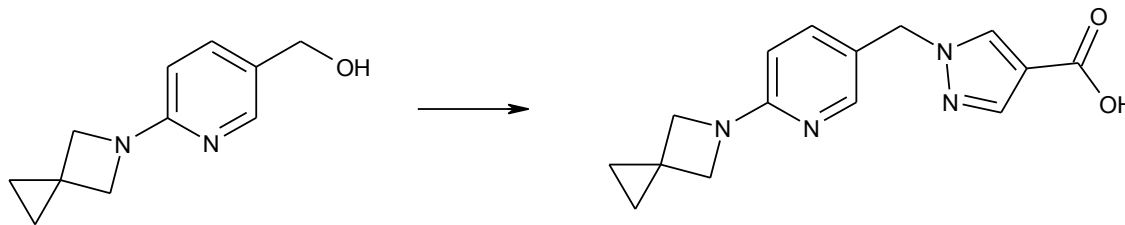
Проміжна сполука	Коментар до реакції
45-2	Реакцію проводять в суміші 1,4-діоксан/MeOH 15:1 протягом 3 год. при к.т.
45-3	Реакцію проводять протягом 12 год. при 50 °С.

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини
45-1	(6-{5-Азаспіро[2.3]гексан-5-іл}піридин-3-іл)-метанол	Метил 6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}піридин-3-карбоксилат

45-2	(5-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-метилпіразин-2-іл)метанол	Метил 5-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-метилпіразин-2-карбоксилат
45-3	(2-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-4-метилпіримідин-5-іл)метанол	Етил 2-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-4-метилпіримідин-5-карбоксилат

Проміжна сполука 46

Трифторацетат 1-[(6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл]піридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбонової кислоти

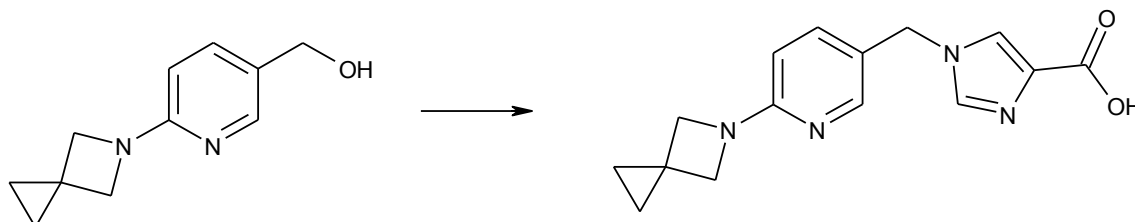


До охолодженого льодом розчину (6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл]піридин-3-іл)метанолу (170 мг), етил 1Н-піразол-4-карбоксилату (130 мг) і трибутилфосфіну (450 мкл) в ТГФ (5 мл) по краплях додають DBAD (338 мг). Суміш перемішують протягом 48 год. Потім суміш концентрують у вакуумі. Залишок вносять в MeOH (10 мл) і водний розчин NaOH (1 М, 5 мл) і перемішують протягом 2 год. при к.т. Після нейтралізації трифтороцтовою кислотою сирій продукт очищують за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ACN, вода) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 1): $t_R=0.65$ хв; Мас-спектр (EPI^+): $m/z=285$ $[M+H]^+$.

Проміжна сполука 47

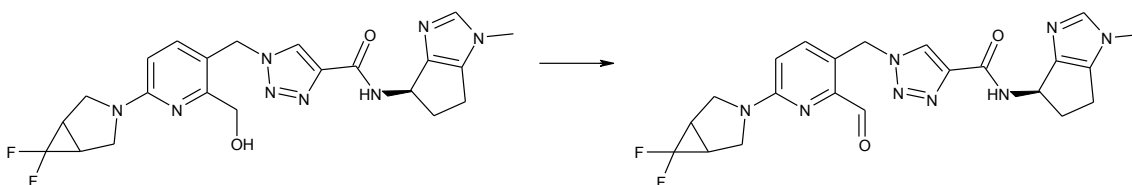
Трифторацетат 1-[(6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл]піридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти



У посудині для мікрохвильової обробки суміш (6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл]піридин-3-іл)метанолу (85 мг), етил 1Н-імідазол-4-карбоксилату (76 мг) і п-толуолсульфонової кислоти (90 мг) в ACN (4 мл) нагрівають протягом 48 год. до 75 °С, протягом 3 год. до 90 °С, протягом 3 год. до 100 °С і протягом 12 год. до 80 °С. Після охолодження до к.т. суміш розбавляють ACN і очищують за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ACN, вода). Одержаний таким чином продукт розчиняють у MeOH (2 мл) і водному розчині NaOH (1 М, 500 мкл). Після перемішування протягом 2 год. при к.т. суміш нейтралізують трифтороцтовою кислотою і очищують за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ACN, вода) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. PX (Метод 2): $t_R=0.40$ хв; Мас-спектр (EPI^+): $m/z=285$ $[M+H]^+$.

Проміжна сполука 48

1-[(6-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-формілпіридин-3-іл)метил]-N-[(4R)-1-метил-1Н,4Н,5Н,6Н-циклопента[d]імідазол-4-іл]-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамід



Суміш 1-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(гідроксиметил)піридин-3-іл)метил]-N-[(4R)-1-метил-1Н,4Н,5Н,6Н-циклопента[d]імідазол-4-іл]-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксаміду (19 мг) і 1,1,1-трис(ацетилокси)-1,1,1-дигідро-1,2-бензйодоксол-3-(1Н)-ону (періодинан Десса-Мартіна, 26 мг) в ДХМ (2 мл) перемішують протягом 3 год. при к.т. Суміш розподіляють між насиченим водним розчином $NaHCO_3$ і ДХМ. Водну фазу три рази екстрагують за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні фази сушать (Na_2SO_4) і концентрують у вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 1): $t_R=0.89$ хв; Мас-спектр (EPI^+): $m/z=469$ $[M+H]^+$.

Проміжну сполуку 48-1 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 48:

Проміжна сполука	Структура	t_R	Мас-спектр (EPI^+): m/z $[M+H]^+$	PX Метод
------------------	-----------	-------	---	----------

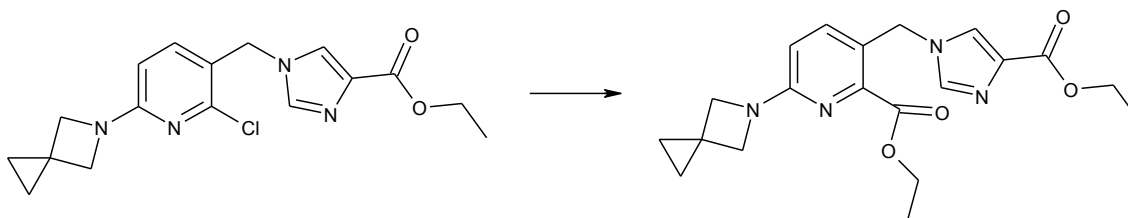
48-1		1.10	355	Метод 2
------	--	------	-----	---------

Проміжна сполука	Коментар до реакції			
48-1	Сирий продукт хроматографують на силікагелі (петролейний ефір/EtOAc 95:5 → 70:30) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.			

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини
48-1	Етил 1-[(2-ацетил-6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(1-гідроксіетил)піридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат

Проміжна сполука 49

Етил 6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-3-[[4-(етоксикарбоніл)-1Н-імідазол-1-іл]метил]піридин-2-карбоксилат



Суміш етил 1-[(6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-хлорпіридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилату (860 мг), дихлориду біс(трифенілфосфін)паладію(II) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, 200 мг) і триетиламіну (1.1 мл) в EtOH (60 мл) нагрівають в атмосфері монооксиду вуглецю 10 бар до 130 °C протягом 5 год. Розчинники упарюють у вакуумі і залишок очищають за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ACN, вода) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 2): $t_R=0.89$ хв; Мас-спектр (EPI^+): $m/z=385$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Проміжні сполуки 49-1 - 49-4 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 49:

Проміжна сполука	Структура	t_R	Мас-спектр (EPI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$	PX Метод
49-1		1.03	385	Метод 2
49-2		0.89	385	Метод 2
49-3		0.89	421	Метод 2

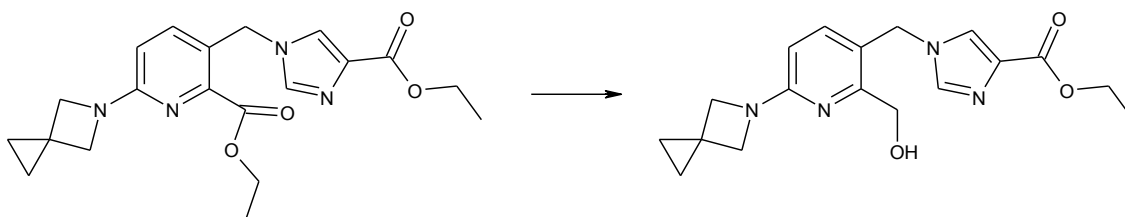
49-4		0.91	385	Метод 2
------	--	------	-----	---------

Проміжна сполука	Коментар до реакції
49-3	Реакцію проводять в атмосфері монооксиду вуглецю 5 бар при 90 °С.
49-4	Реакцію проводять в атмосфері монооксиду вуглецю 4 бар при 100 °С протягом 14 год.

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини
49-1	Етил 6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-3-[[4-(етоксикарбоніл)-1Н-піразол-1-іл]метил]піридин-2-карбоксилат	Етил 1-[(6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-хлорпіридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат
49-2	Етил 6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-3-[[4-(етоксикарбоніл)-1Н-імідазол-1-іл]метил]піридин-2-карбоксилат	Етил 1-[(6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-хлорпіридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат
49-3	Етил 6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-[[4-(етоксикарбоніл)-1Н-імідазол-1-іл]метил]піридин-2-карбоксилат	Етил 1-[(2-бром-6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл]піридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат
49-4	Етил 6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-[[4-(етоксикарбоніл)-1Н-імідазол-1-іл]метил]піридин-2-карбоксилат	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-бромпіридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат

Проміжна сполука 50

Бістрифторацетат етил 1-[(6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-(гідроксиметил)піридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилату



LiBH₄ (150 мг) порціями додають до суміші етил 6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-3-[[4-(етоксикарбоніл)-1Н-імідазол-1-іл]метил]піридин-2-карбоксилату (705 мг) в ТГФ (15 мл). Суміш перемішують протягом 2 год. при к.т., охолоджують до 0 °С, обробляють водним розчином НСl (4 М, 2 мл) і очищають за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (АСN, вода) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 1): t_R=0.91 хв; Мас-спектр (EPI⁺): m/z=343 [M+H]⁺.

Проміжні сполуки 50-1 - 50-2 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 50:

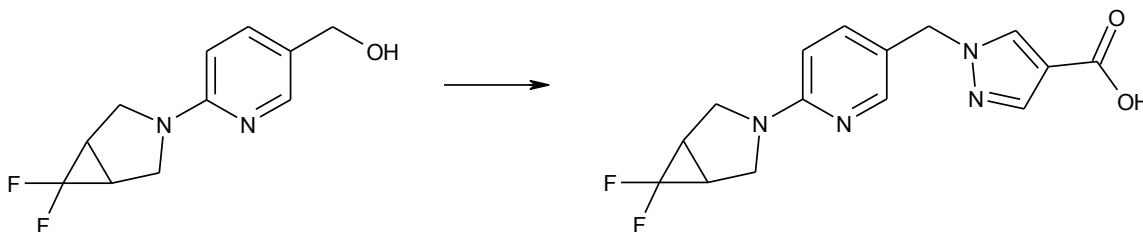
Проміжна сполука	Структура	t _R	Мас-спектр (EPI ⁺): m/z [M+H] ⁺	PX Метод
50-1		1.00	343	Метод 1
50-2		0.91	343	Метод 1

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини
------------------	-------	-------------------------

50-1	Трифторацетат етил 1-[(6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-(гідроксиметил)піридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилату	Етил 6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-3-[[4-(етоксикарбоніл)-1Н-піразол-1-іл]метил]піридин-2-карбоксилат
50-2	Етил 1-[(6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-(гідроксиметил)піридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат	Етил 6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-3-[[4-(етоксикарбоніл)-1Н-імідазол-1-іл]метил]піридин-2-карбоксилат

Проміжна сполука 51

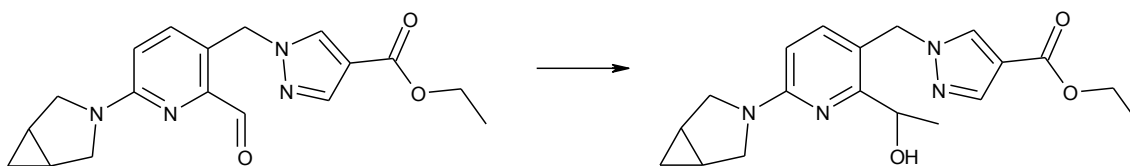
Трифторацетат 1-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбонової кислоти



До охолоджуваного льодом розчину (6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-іл)метанолу (158 мг), етил 1Н-піразол-4-карбоксилату (100 мг) і трибутилфосфіну (210 мкл) в ТГФ (2 мл) по краплях додають DBAD (190 мг). Суміш перемішують протягом 30 хвилин і потім обробляють водним розчином NaOH (4 М, 750 мкл). Після перемішування протягом 12 год. при к.т., додають водний розчин HCl (4 М, 750 мкл), і суміш очищають за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ACN, вода) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. РХ (Метод 2): $t_R=0.63$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=321$ [M+H]⁺.

Проміжна сполука 52

Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(1-гідроксіетил)піридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат



CH₃MgBr (3 М в діетиловому ефірі, 1.22 мл) по краплях додають при -40 °С до суміші етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-формілпіридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилату (1 г) в ТГФ (20 мл). Суміш перемішують протягом 25 хвилин при нагріванні до -25 °С. Додають водний розчин HCl (1 М, 4 мл). Після перемішування протягом 5 хвилин суміш розподіляють між насиченим водним розчином NaHCO₃ і EtOAc. Водну фазу екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази промивають соляним розчином, сушать (MgSO₄) і концентрують у вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

РХ (Метод 2): $t_R=0.73$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=357$ [M+H]⁺.

Проміжну сполуку 52-1 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 52:

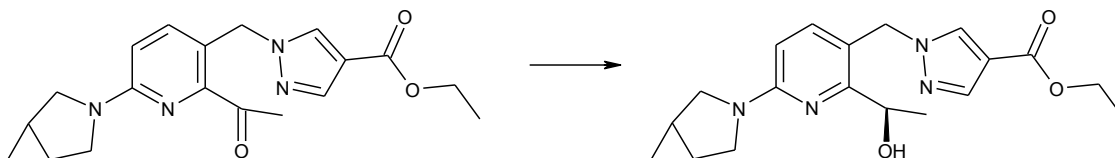
Проміжна сполука	Структура	t_R	Мас-спектр (EPI ⁺): m/z [M+H] ⁺	РХ Метод
52-1		1.10	371	Метод 1

Проміжна сполука	Коментар до реакції
52-1	Реакцію проводять при -10 °С.

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини
52-1	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат	Етил 1-[(2-ацетил-6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат

Проміжна сполука 53

Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-[(1R)-1-гідроксіетил]піридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат



Триетиламін (246 мкл) розчиняють у ДХМ (3 мл), охолоджують до 0 °С і послідовно обробляють мурашиною кислотою (75 мкл), етил 1-[(2-ацетил-6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилатом (200 мг) і хлор{[(1R,2R)-(-)-2-аміно-1,2-дифенілетил](4-толуолсульфоніл)амідо}(мезитилен)рутенієм(II) (RuCl[(R,R)-Tsdpen(мезитилен)]) (23 мг). Суміш перемішують протягом 24 год. при нагріванні до к.т. Суміш концентрують, вносять в ТГФ (5 мл), обробляють розчином NH₃ в MeOH (7 М, 1 мл), і водою (1 мл). Потім суміш очищають за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ACN, вода) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

РХ (Метод 1): t_R=1.03 хв; Мас-спектр (EPI⁺): m/z=357 [M+H]⁺.

Проміжну сполуку 53-1 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 53:

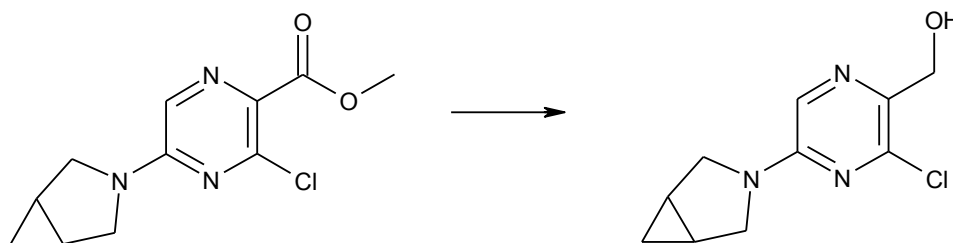
Проміжна сполука	Структура	t _R	Мас-спектр (EPI ⁺): m/z [M+H] ⁺	РХ Метод
53-1		1.03	357	Метод 1

Проміжна сполука	Коментар до реакції
53-1	RuCl[(S,S)-Tsdpen(мезитилен)] використовують замість RuCl[(R,R)-Tsdpen(мезитилену)].

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини
53-1	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-[(1S)-1-гідроксіетил]піридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат	Етил 1-[(2-ацетил-6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат

Проміжна сполука 54

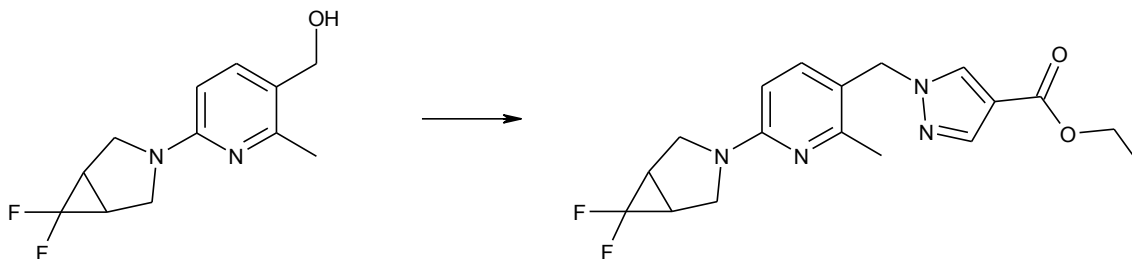
(5-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-хлорпіразин-2-іл)метанол



LiBH₄ (744 мг) порціями додають до охолоджуваної льодом суміші метил 5-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-хлорпіразин-2-карбоксилату (4.33 г) в ТГФ (80 мл). Суміш перемішують протягом 2 год. при к.т. Після охолодження до 0 °С додають водний розчин HCl (4 М, 10 мл), і суміш перемішують протягом 10 хвилин. Потім суміш розподіляють між насиченим водним розчином NaHCO₃ і EtOAc. Водну фазу два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази сушать (MgSO₄), концентрують у вакуумі і залишок хроматографують на силікагелі (петролейний ефір/EtOAc 80:20 → 50:50) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. РХ (Метод 2): t_R=0.85 хв; Мас-спектр (EPI⁺): m/z=226 [M+H]⁺.

Проміжна сполука 55

Етил 1-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат



В атмосфері аргону охолоджувану льодом суміш (6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метанолу (20 г) і DIPEA (32 мл) в ДХМ (400 мл) по краплях обробляють за допомогою $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (7.2 мл). Суміш перемішують протягом 15 хвилин і потім обробляють етил 1Н-піразол-4-карбоксилатом (12 г). Після перемішування протягом 4 год. при к.т. суміш розподіляють між водою і ДХМ. Органічну фазу сушать (MgSO_4) і концентрують у вакуумі з одержанням сирого продукту, який безпосередньо використовують на наступній стадії.

PX (Метод 2): $t_R=0.76$ хв; Мас-спектр (EPI^+): $m/z=363$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Проміжну сполуку 55-1 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 55:

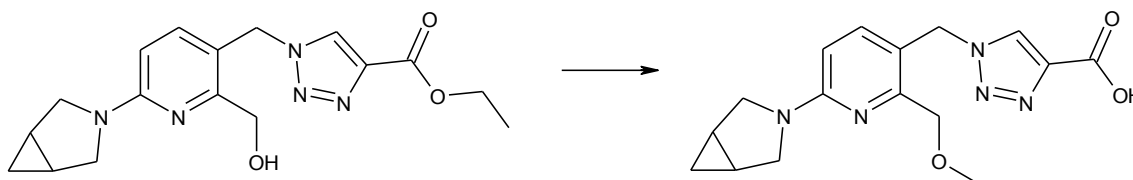
Проміжна сполука	Структура	t_R	Мас-спектр (EPI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$	PX Метод
55-1		1.02	327	Метод 1

Проміжна сполука	Коментар до реакції
55-1	Після додавання етил 1Н-піразол-4-карбоксилату реакційну суміш перемішують протягом 12 год. при к.т.

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини 1	Назва Вихідної речовини 2
55-1	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-4-метилпіридин-3-іл)-метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат	(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-4-метилпіридин-3-іл)-метанол	Етил 1Н-піразол-4-карбоксилат

Проміжна сполука 56

1-[(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(гідроксиметил)піридин-3-іл)метил]-1Н-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота



До розчину етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(гідроксиметил)піридин-3-іл)метил]-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилату (86 мг) в ДМФА (2 мл) при 0 °С додають NaH (60 % у мінеральному маслі, 25 мг). Суміш перемішують протягом 30 хвилин при к.т., обробляють за допомогою CH_3I (16 мкл) і перемішують протягом 12 год. Обережно додають воду. Суміш концентрують у вакуумі і залишок вносять в суміш ДХМ/ізопропанол 1:1. Потім суміш фільтрують і фільтрат концентрують у вакуумі з одержанням сирого продукту, який безпосередньо використовують на наступній стадії.

PX (Метод 2): $t_R=0.58$ хв; Мас-спектр (EPI^+): $m/z=330$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Проміжні сполуки 56-1 - 56-2 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 56:

Проміжна сполука	Структура	t_R	Мас-спектр (EPI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$	PX Метод
------------------	-----------	-------	--	----------

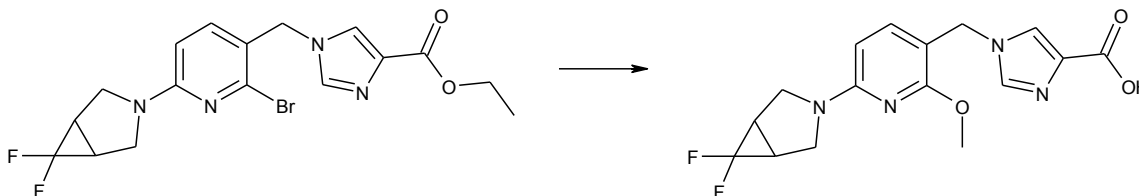
56-1		0.71	379	Метод 2
56-2		0.53	329	Метод 2

Проміжна сполука	Коментар до реакції			
56-1	Йодетан використовують замість CH ₃ I.			
56-2	Після додавання CH ₃ I суміш перемішують протягом 4 год. Потім додають водний розчин NaOH (4 М) до тих пір, поки не буде досягнуто значення рН 12, і суміш перемішують протягом 1 год. при 50 °С. Суміш нейтралізують шляхом додавання оцтової кислоти і очищують за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ACN, вода).			

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини
56-1	1-[(6-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(етоксиметил)піридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбонова кислота	Етил 1-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(гідроксиметил)піридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат
56-2	1-[(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(метоксиметил)піридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбонова кислота	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(гідроксиметил)піридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат

Проміжна сполука 57

1-[(6-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метоксипіридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбонова кислота



Суміш етил 1-[(2-бром-6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилату (190 мг) і NaOCH₃ (1 М в MeOH, 4.5 мл) нагрівають протягом 2.5 год. до 155 °С і протягом 3 год. до 165 °С. Очистка за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ACN, вода) дає зазначену у заголовку сполуку. РХ (Метод 2): t_R=0.84 хв.

Проміжну сполуку 57-1 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 57:

Проміжна сполука	Структура	t _R	Мас-спектр (EPI ⁺): m/z [M+H] ⁺	РХ Метод
57-1		0.85		Метод 2

Проміжна сполука	Коментар до реакції			
57-1	NaOCH ₂ CH ₃ в EtOH використовують замість NaOCH ₃ в MeOH. Реакцію проводять протягом 12 год. при 150 °С.			

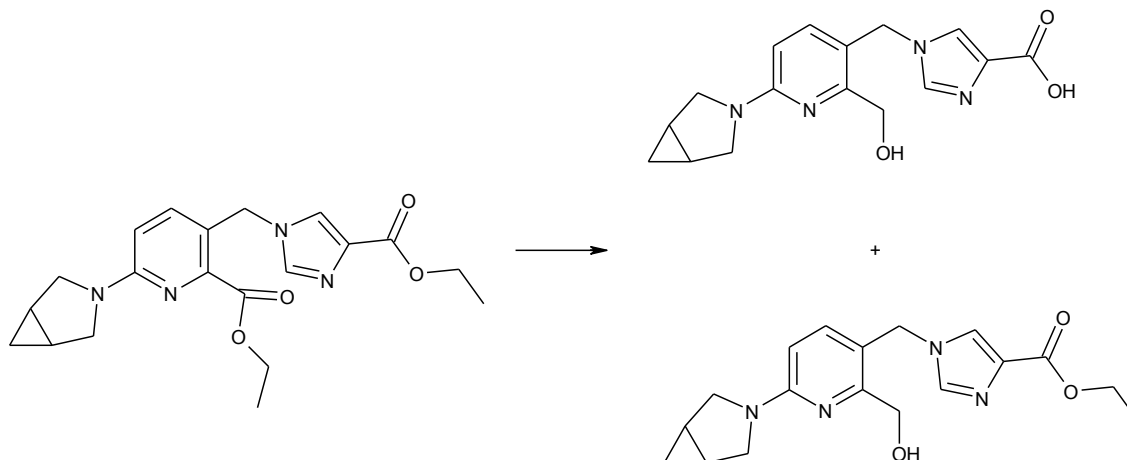
Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини
57-1	1-[(6-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етоксипіридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбонова кислота	Етил 1-[(2-хлор-6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат

Проміжна сполука 58

1-[(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(гідроксиметил)піридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбонова кислота

Проміжна сполука 58-1

Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(гідроксиметил)піридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат



LiBH₄ (356 мг) порціями додають до суміші етил 6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-{[4-(етоксикарбоніл)-1Н-імідазол-1-іл]метил}піридин-2-карбоксилату (1.65 г) в ТГФ (25 мл). Суміш перемішують протягом 14 год. при к.т., охолоджують до 0 °С і обробляють водним розчином HCl (1 М, 5 мл). Потім суміш нейтралізують шляхом додавання розчину NaOH (4 М) і очищують за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ACN, вода) з одержанням зазначених у заголовку сполук.

1-[(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(гідроксиметил)піридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбонова кислота:

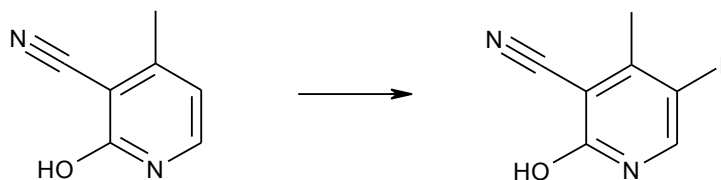
РХ (Метод 1): t_R=0.64 хв; Мас-спектр (EPI⁺): m/z=315 [M+H]⁺.

Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(гідроксиметил)піридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат:

РХ (Метод 1): t_R=0.94 хв; Мас-спектр (EPI⁺): m/z=343 [M+H]⁺.

Проміжна сполука 59

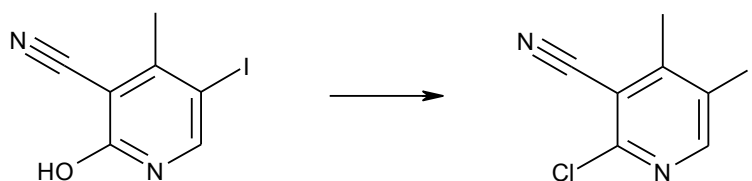
2-Гідрокси-5-йод-4-метилпіридин-3-карбонітрил



В атмосфері аргону охолоджувану льодом суміш 2-гідрокси-4-метилпіридин-3-карбонітрилу (3 г) в ДХМ (100 мл) обробляють трифтороцтовою кислотою (5 мл). Потім порціями додають N-йодсукцинімід (7.55 г). Суміш перемішують протягом 3 год. при нагріванні до к.т. Суміш концентрують у вакуумі, додають напівнасичений водний розчин Na₂S₂O₃, і суміш перемішують протягом 10 хвилин. Осад збирають шляхом фільтрування, промивають водою і діетиловим ефіром і сушать у вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. РХ (Метод 2): t_R=0.72 хв; Мас-спектр (EPI⁺): m/z=261 [M+H]⁺.

Проміжна сполука 60

2-Хлор-5-йод-4-метилпіридин-3-карбонітрил



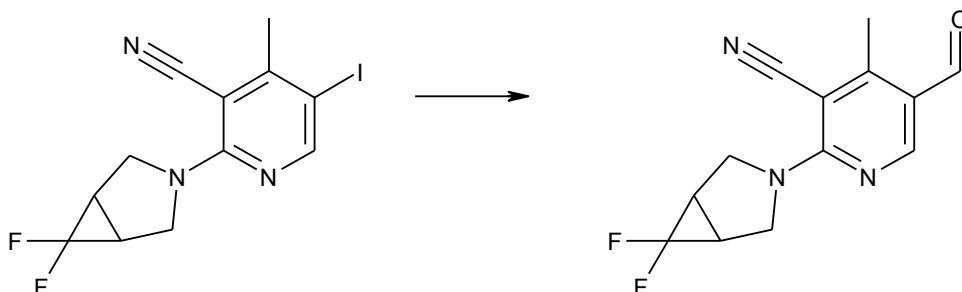
Суміш 2-гідрокси-5-йод-4-метилпіридин-3-карбонітрилу (6.27 г) в POCl₃ перемішують протягом 5 год. при 100 °С. Суміш концентрують у вакуумі. Залишок вносять в ДХМ (200 мл) і обробляють водою. Потім суміш

нейтралізують шляхом обережного додавання насиченого водного розчину NaHCO_3 . Фази розділяють і водну фазу два рази екстрагують за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні фази промивають насиченим водним розчином NaHCO_3 , сушать (MgSO_4) і концентрують у вакуумі з одержанням сирого продукту, який безпосередньо використовують на наступній стадії.

PX (Метод 1): $t_R=1.02$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=278$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Проміжна сполука 61

2-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-5-форміл-4-метилпіридин-3-карбонітрил



Суміш 2-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-5-йод-4-метилпіридин-3-карбонітрилу (2.3 г) в ТГФ (30 мл) охолоджують до -78°C , по краплях обробляють хлоридом ізопропілмагнію (iPrMgCl , 2 М розчин в ТГФ, 3.82 мл) і перемішують протягом 30 хвилин. Потім суміш нагрівають до 0°C , по краплях обробляють ДМФА (2.47 мл) і перемішують протягом 40 хвилин. Обережно додають воду, і суміш розподіляють між напівнасиченим водним розчином NH_4Cl і EtOAc . Водну фазу екстрагують за допомогою EtOAc і об'єднані органічні фази концентрують у вакуумі з одержанням сирого продукту, який безпосередньо використовують на наступній стадії.

PX (Метод 2): $t_R=0.96$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=264$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

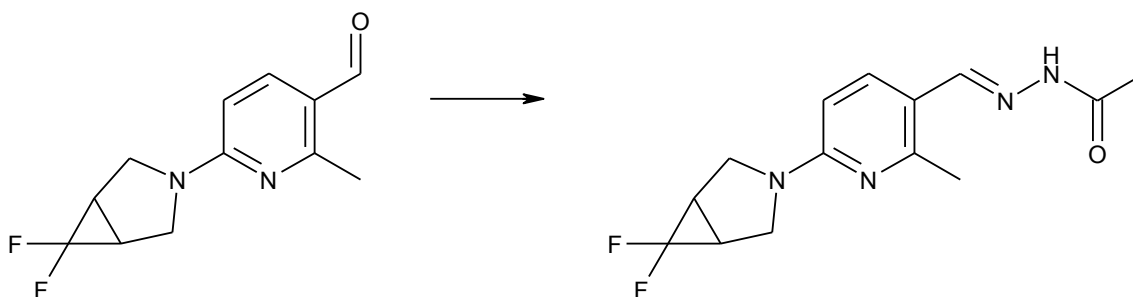
Проміжну сполуку 61-1 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 61:

Проміжна сполука	Структура	t_R	Мас-спектр (EPI ⁺): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$	PX Метод
61-1		0.98	228	Метод 2

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини
61-1	2-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-5-форміл-4-метилпіридин-3-карбонітрил	2-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-5-йод-4-метилпіридин-3-карбонітрил

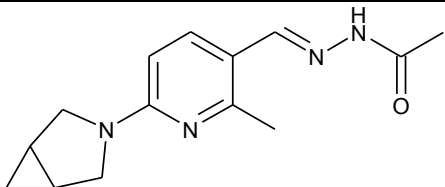
Проміжна сполука 62

N'-[(E)-(6-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метиліден]ацетогідразид



Суміш 6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-карбальдегіду (5.8 г) і ацетогідразиду (2.36 г) в MeOH (100 мл) нагрівають зі зворотним холодильником протягом 12 год. Суміш концентрують у вакуумі, вносять в толуол, обробляють *n*-толуолсульфоновою кислотою (100 мг) і кип'яють в апараті Діна-Старка протягом 16 годин. Після охолодження до к.т. осад збирають шляхом фільтрування, промивають трет-бутилметилмовим ефіром і сушать у вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. PX (Метод 2): $t_R=0.64$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=295$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

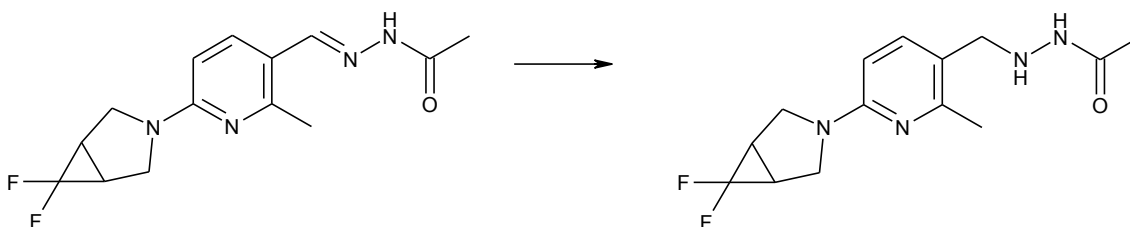
Проміжну сполуку 62-1 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 62:

Проміжна сполука	Структура	t _R	Мас-спектр (EPI ⁺): m/z [M+H] ⁺	PX Метод
62-1		0.61	259	Метод 2

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини
62-1	N'-[(E)-(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метиліден]ацетогідразид	6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-карбальдегід

Проміжна сполука 63

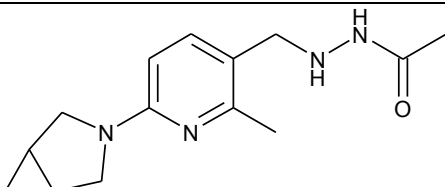
N'-[(6-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метил]ацетогідразид



Суміш N'-[(E)-(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метиліден]ацетогідразиду (5.6 г) і 10 % паладію на вугіллі (300 мг) в MeOH (80 мл) і ТГФ (20 мл) струшують в атмосфері водню (3 бар) при к.т. протягом 3.5 год. Суміш фільтрують, фільтрат концентрують і залишок вносять в трет-бутилметиловий ефір (100 мл) і EtOAc (10 мл). Після перемішування протягом 3 год. осад збирають шляхом фільтрування, промивають трет-бутилметиловим ефіром і сушать у вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 2): t_R=0.58 хв; Мас-спектр (EPI⁺): m/z=297 [M+H]⁺.

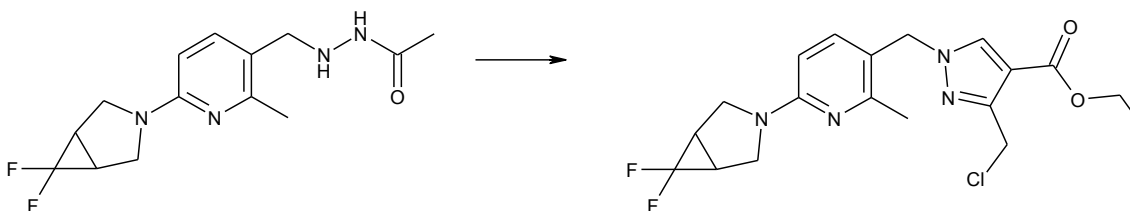
Проміжну сполуку 63-1 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 63:

Проміжна сполука	Структура	t _R	Мас-спектр (EPI ⁺): m/z [M+H] ⁺	PX Метод
63-1		0.57	261	Метод 2

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини
63-1	N'-[(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метил]ацетогідразид	N'-[(E)-(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метиліден]ацетогідразид

Проміжна сполука 64

Етил 3-(хлорметил)-1-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метил]-1H-піразол-4-карбоксилат



Суміш N'-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метил]ацетогідразиду (1.9 г) і етил 4-хлор-2-(етоксиметиліден)-3-оксобутаноату (1.68 г) в EtOH (30 мл) перемішують протягом 12 год. при к.т. Суміш концентрують і потім розподіляють між ДХМ і насиченим водним розчином Na₂CO₃. Водну фазу

екстрагують за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні фази промивають соляним розчином, сушать (MgSO_4) і концентрують у вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. РХ (Метод 2): $t_R=0.82$ хв; Мас-спектр (EPI^+): $m/z=411$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

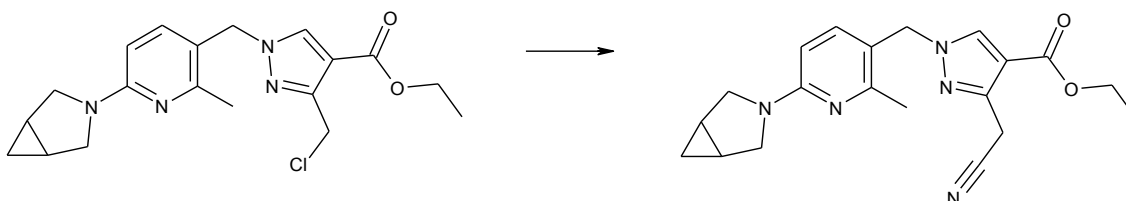
Проміжну сполуку 64-1 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 64:

Проміжна сполука	Структура	t_R	Мас-спектр (EPI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$	РХ Метод
64-1		0.81	375	Метод 2

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини
64-1	Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метил]-3-(хлорметил)-1Н-піразол-4-карбоксилат	N' -[(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метил]ацетогідрозид

Проміжна сполука 65

Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метил]-3-(ціанометил)-1Н-піразол-4-карбоксилат

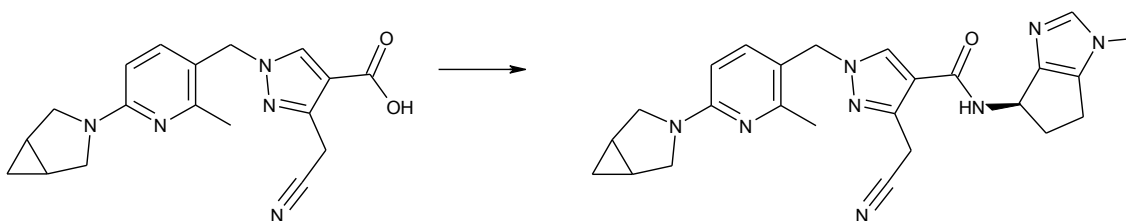


Суміш етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метил]-3-(хлорметил)-1Н-піразол-4-карбоксилату (700 мг) і KCN (250 мг) в ДМСО (5 мл) і воді (2 мл) нагрівають до 85°C протягом 2 год. Суміш розподіляють між водою і EtOAc . Водну фазу 4 рази екстрагують за допомогою EtOAc . Об'єднані органічні фази промивають соляним розчином, сушать (MgSO_4) і концентрують у вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

РХ (Метод 2): $t_R=0.74$ хв; Мас-спектр (EPI^+): $m/z=366$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Проміжна сполука 66

1-[(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метил]-3-(ціанометил)- N -[(4R)-1-метил-1Н,4Н,5Н,6Н-циклопента[d]імідазол-4-іл]-1Н-піразол-4-карбоксамід

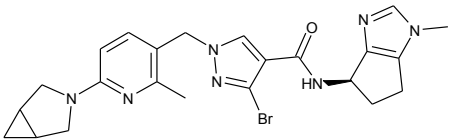
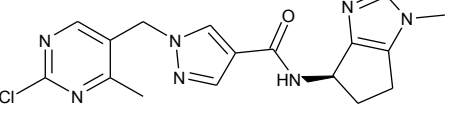
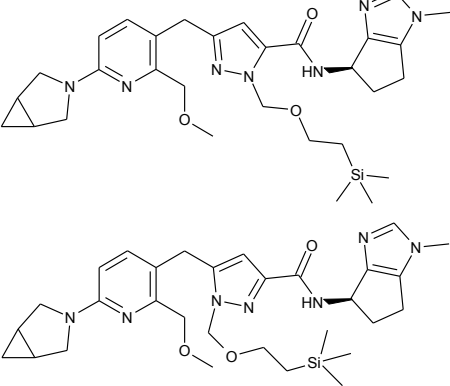
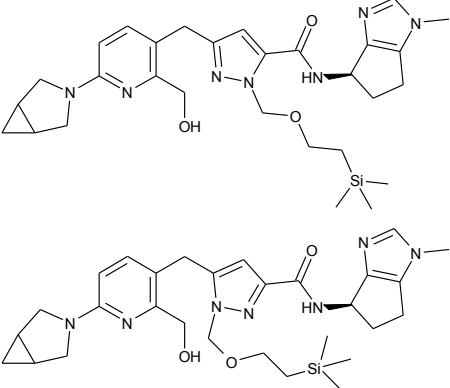


Суміш 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метил]-3-(ціанометил)-1Н-піразол-4-карбонової кислоти (230 мг), DIPEA (466 мкл) і гексафторфосфату O -(7-азабензотриазол-1-іл)- N,N,N',N' -тетраметилуранію (HATU , 272 мг) в ДМФА (4 мл) перемішують протягом 5 хв. Додають дигідрохлорид (4R)-1-метил-1Н,4Н,5Н,6Н-циклопента[d]імідазол-4-аміну (143 мг), і суміш перемішують протягом 2 год. Суміш розподіляють між водою і EtOAc . Водну фазу три рази екстрагують за допомогою EtOAc . Об'єднані органічні фази промивають соляним розчином, сушать (MgSO_4), концентрують у вакуумі і хроматографують на силікагелі (ДХМ/(ДХМ/MeOH/7 н. NH_3 в MeOH 50:48:2) 90:10 $\rightarrow$ 60:40) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

РХ (Метод 2): $t_R=0.63$ хв; Мас-спектр (EPI^+): $m/z=457$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Проміжні сполуки 66-1 - 66-4 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 66:

Проміжна сполука	Структура	t_R	Мас-спектр (EPI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$	РХ Метод
------------------	-----------	-------	--	----------

66-1		0.97	496	Метод 1
66-2		0.64	372	Метод 2
66-3	 (суміш ізомерів)	0.78	578	Метод 2
66-4	 (суміш ізомерів)	0.76	564	Метод 2

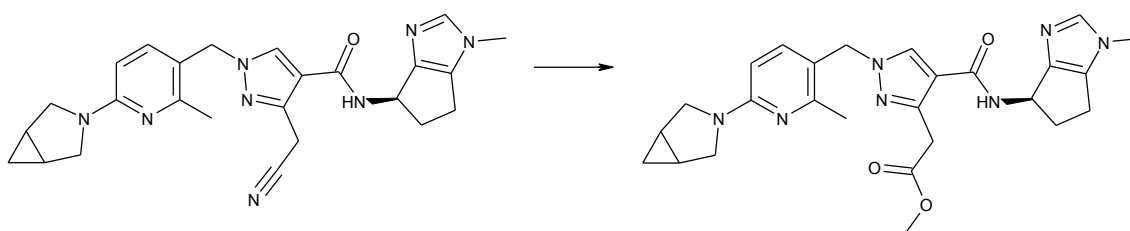
Проміжна сполука	Коментар до реакції
66-3	Продукт одержують у вигляді суміші ізомерів.
66-4	Продукт одержують у вигляді суміші ізомерів.

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини
66-1	1-[(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метил]-3-бром-N-[(4R)-1-метил-1H,4H,5H,6H-циклопента[d]імідазол-4-іл]-1H-піразол-4-карбоксамід	1-[(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метил]-3-бром-1H-піразол-4-карбонова кислота
66-2	1-[(2-Хлор-4-метилпіримідин-5-іл)метил]-N-[(4R)-1-метил-1H,4H,5H,6H-циклопента[d]імідазол-4-іл]-1H-піразол-4-карбоксамід	1-[(2-Хлор-4-метилпіримідин-5-іл)метил]-1H-піразол-4-карбонова кислота
66-3	3-[(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(метоксиметил)піридин-3-іл)метил]-N-[(4R)-1-метил-1H,4H,5H,6H-циклопента[d]імідазол-4-іл]-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1H-піразол-5-карбоксамід і 5-[(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(метоксиметил)піридин-3-іл)метил]-N-[(4R)-1-метил-1H,4H,5H,6H-	3-[(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(метоксиметил)піридин-3-іл)метил]-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1H-піразол-5-карбонова кислота і 5-[(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(метоксиметил)піридин-3-іл)метил]-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1H-піразол-3-карбонова кислота (суміш ізомерів)

	циклопента[d]імідазол-4-іл]-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1H-піразол-3-карбоксамід (суміш ізомерів)	
66-4	3-[(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(гідроксиметил)піридин-3-іл)метил]-N-[(4R)-1-метил-1H,4H,5H,6H-циклопента[d]імідазол-4-іл]-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1H-піразол-5-карбоксамід і 5-[(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(гідроксиметил)піридин-3-іл)метил]-N-[(4R)-1-метил-1H,4H,5H,6H-циклопента[d]імідазол-4-іл]-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1H-піразол-3-карбоксамід (суміш ізомерів)	3-[(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(гідроксиметил)піридин-3-іл)метил]-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1H-піразол-5-карбонова кислота і 5-[(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(гідроксиметил)піридин-3-іл)метил]-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1H-піразол-3-карбонова кислота (суміш ізомерів)

Проміжна сполука 67

Метил 2-{1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метил]-4-[[{(4R)-1-метил-1H,4H,5H,6H-циклопента[d]імідазол-4-іл]карбамоїл}-1H-піразол-3-іл]ацетат

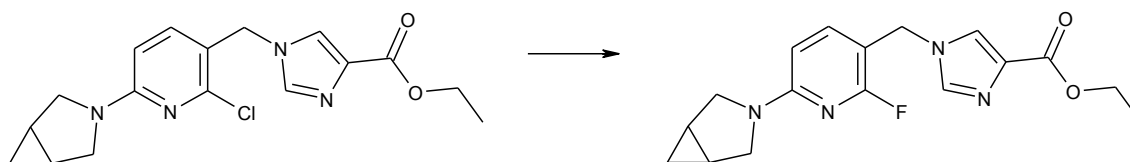


Суміш 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метил]-3-(ціанометил)-N-[(4R)-1-метил-1H,4H,5H,6H-циклопента[d]імідазол-4-іл]-1H-піразол-4-карбоксаміду (330 мг) в CH₃COOH (2 мл) і концентрованому водному розчині HCl (2 мл) нагрівають протягом 1 год. до 110 °С. Суміш охолоджують до к.т., обробляють водним розчином NaOH (4 М, 15 мл) і перемішують протягом 10 хвилин. Потім додають водний розчин HCl (4 М, 15 мл), і суміш промивають два рази за допомогою EtOAc. Водну фазу концентрують у вакуумі і залишок додають до суміші ацетилхлориду (50 мкл) в MeOH (10 мл). Суміш нагрівають до 90 °С протягом 90 хвилин. Після охолодження до к.т. суміш нейтралізують водним розчином NaOH (1 М), концентрують у вакуумі і залишок хроматографують на силікагелі (циклогексан/EtOAc 90:10 → 70:30) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 2): t_R =0.63 хв; Мас-спектр (EPI⁺): m/z =490 [M+H]⁺.

Проміжна сполука 68

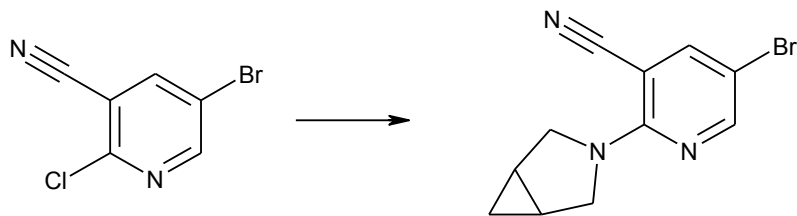
Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-фторпіридин-3-іл)метил]-1H-імідазол-4-карбоксилат



Суміш етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-хлорпіридин-3-іл)метил]-1H-імідазол-4-карбоксилату (200 мг) і тригідрату фториду тетрабутиламонію (269 мг) в ДМФА (2 мл) нагрівають до 80 °С протягом 12 год. Після охолодження до к.т. суміш розподіляють між насиченим водним розчином NaHCO₃ і EtOAc. Водну фазу 4 рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази концентрують у вакуумі і очищають за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ACN, вода) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. PX (Метод 1): t_R =0.96 хв.

Проміжна сполука 69

2-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-5-бромпіридин-3-карбонітрил



В атмосфері аргону суміш 5-бром-2-хлорпідидин-3-карбонітрилу (1.0 г), гідрохлориду 3-азабіцикло[3.1.0]гексану (605 мг) і DIPEA (2 мл) в ДМФА (10 мл) нагрівають до 80 °С протягом 2 год. Суміш охолоджують, концентрують, розподіляють між водою і EtOAc, і фази розділяють. Водну фазу два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази промивають соляним розчином, сушать (MgSO₄), концентрують і залишок хроматографують на силікагелі (петролейний ефір/EtOAc 98:2 → 95:5) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 2): $t_R=1.13$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=264$ [M+H]⁺.

Проміжну сполуку 69-1 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 69:

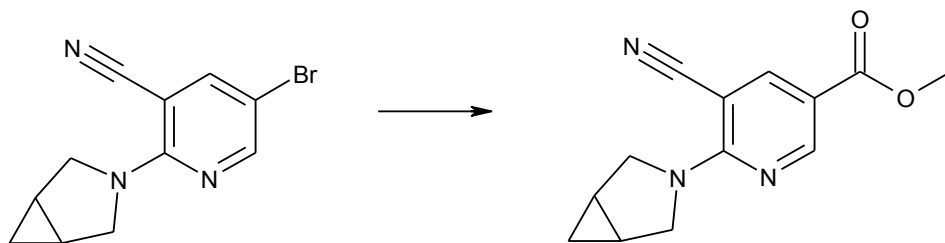
Проміжна сполука	Структура	t_R	Мас-спектр (EPI ⁺): m/z [M+H] ⁺	PX Метод
69-1		1.25	311	Метод 1

Проміжна сполука	Коментар до реакції
69-1	Реакцію проводять протягом 12 год. при 80 °С.

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини 1	Назва Вихідної речовини 2
69-1	Метил 6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-5-бром-2-метилпідидин-3-карбоксилат	Метил 5-бром-6-хлор-2-метилпідидин-3-карбоксилат	Гідрохлорид 3-азабіцикло[3.1.0]гексану

Проміжна сполука 70

Метил 6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-5-ціанопідидин-3-карбоксилат

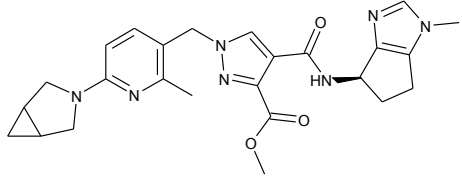
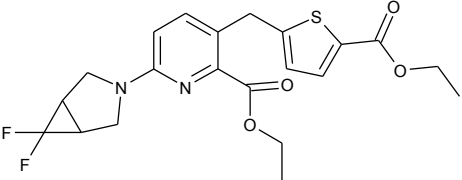
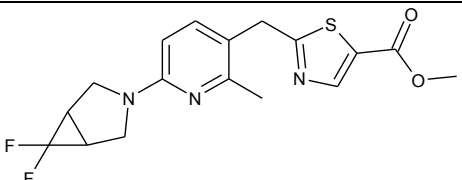


В атмосфері аргону суміш 2-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-5-бромпідидин-3-карбонітрилу (773 мг), триетиламіну (489 мкл) і дихлориду (1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен)паладію(II) (119 мг) в ДМФА (15 мл) і MeOH (15 мл) нагрівають до 80 °С протягом 22 год. в атмосфері CO 10 бар. Суміш охолоджують, концентрують у вакуумі і залишок очищають за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ACN, вода) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 1): $t_R=0.99$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=244$ [M+H]⁺.

Проміжні сполуки 70-1 - 70-3 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 70:

Проміжна сполука	Структура	t_R	Мас-спектр (EPI ⁺): m/z [M+H] ⁺	PX Метод
------------------	-----------	-------	--	----------

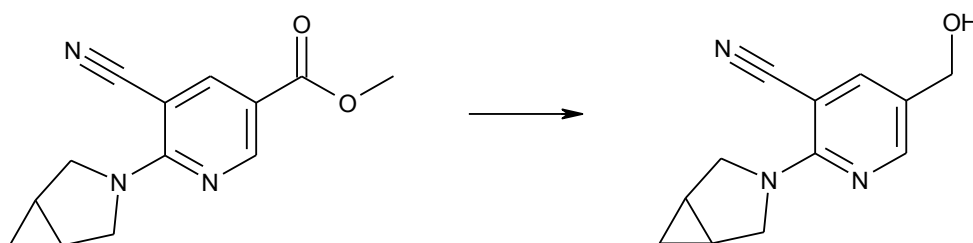
70-1		0.64	476	Метод 2
70-2		1.14	437	Метод 2
70-3		0.72	366	Метод 2

Проміжна сполука	Коментар до реакції
70-1	MeOH використовують замість суміші ДМФА/MeOH. Реакцію проводять при 100 °С протягом 2 год. в атмосфері CO 12 бар
70-2	EtOH використовують замість MeOH. Дихлорид біс(трифенілфосфін)паладію(II) використовують замість дихлориду (1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен)паладію(II). Реакцію проводять при 90 °С протягом 17 год. в атмосфері CO 5 бар.
70-3	Реакцію проводять при 90 °С протягом 6 год.

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини
70-1	Метил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метил]-4-[[[(4R)-1-метил-1H,4H,5H,6H-циклопента[d]імідазол-4-іл]карбамоїл]-1H-піразол-3-карбоксилат	1-[(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метил]-3-бром-N-[(4R)-1-метил-1H,4H,5H,6H-циклопента[d]імідазол-4-іл]-1H-піразол-4-карбоксамід
70-2	Етил 6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-[[5-(етоксикарбоніл)тіофен-2-іл]метил]піридин-2-карбоксилат	Етил 5-[(2-бром-6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл]піридин-3-іл)метил]тіофен-2-карбоксилат
70-3	Метил 2-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метил]-1,3-тіазол-5-карбоксилат	3-{5-[(5-Бром-1,3-тіазол-2-іл)метил]-6-метилпіридин-2-іл}-6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан

Проміжна сполука 71

2-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-5-(гідроксиметил)піридин-3-карбонітрил



Суміш метил 6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-5-ціанопіридин-3-карбоксилату (300 мг) в ТГФ (5 мл) охолоджують до -50 °С і по краплях обробляють за допомогою LiAlH₄ (1 М розчин в ТГФ, 1.4 мл). Суміш перемішують протягом 3 год. при -20 °С і потім обережно обробляють водою (1 мл). Після розбавлення за допомогою ДХМ суміш перемішують протягом 30 хвилин. Осаджену речовину відфільтровують, і осад на фільтрі промивають ДХМ. Об'єднані фільтрати розбавляють водою. Фази розділяють. Водну фазу два рази екстрагують за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні фази сушать (MgSO₄), концентрують і очищають за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ACN, вода) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 1): t_R=0.81 хв; Мас-спектр (EPI⁺): m/z=216 [M+H]⁺.

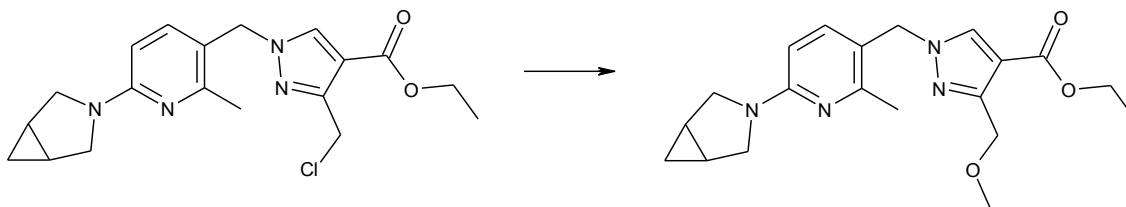
Проміжні сполуки 71-1 - 71-2 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 71:

Проміжна сполука	Структура	t _R	Мас-спектр (EPI ⁺): m/z [M+H] ⁺	PX Метод
71-1		0.93	259	Метод 1
71-2		0.77	283	Метод 2

Проміжна сполука	Коментар до реакції
71-1	Реакцію проводять протягом 3 год. при -25 °С. Потім обережно додають 10 % розчин NH ₄ Cl у воді. Суміш розподіляють між водою і EtOAc і фільтрують на целіті. Фази розділяють і водну фазу екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази сушать (MgSO ₄) і концентрують у вакуумі з одержанням сирого продукту, який використовують безпосередньо на наступній стадії.

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини
71-1	(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-4-(трифторметил)піридин-3-іл)метанол	Метил 6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-4-(трифторметил)піридин-3-карбоксилат
71-2	(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-5-бром-2-метилпіридин-3-іл)метанол	Метил 6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-5-бром-2-метилпіридин-3-карбоксилат

Проміжна сполука 72
Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метил]-3-(метоксиметил)-1Н-піразол-4-карбоксилат



Суміш етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метил]-3-(хлорметил)-1Н-піразол-4-карбоксилату (100 мг) і NaI (10 мг) в MeOH (4 мл) нагрівають в атмосфері аргону у посудині для мікрохвильової обробки при 90 °С протягом 12 год. Суміш розбавляють MeOH і водою і очищують за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ACN, вода) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. PX (Метод 1): t_R=1.07 хв; Мас-спектр (EPI⁺): m/z=371 [M+H]⁺.

Проміжну сполуку 72-1 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 72:

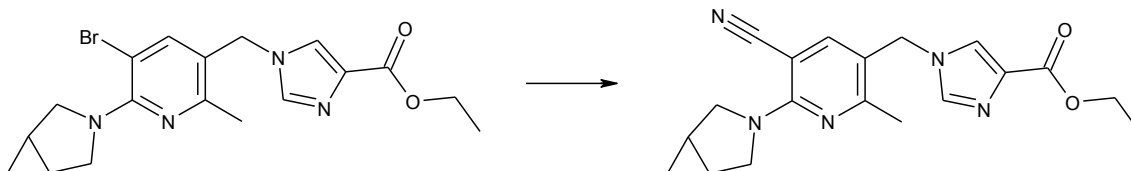
Проміжна сполука	Структура	t _R	Мас-спектр (EPI ⁺): m/z [M+H] ⁺	PX Метод
72-1		1.04	407	Метод 1

Проміжна сполука	Коментар до реакції
72-1	Реакцію проводять при 100 °С.

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини
72-1	Етил 1-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метил]-3-(метоксиметил)-1Н-піразол-4-карбоксилат	Етил 3-(хлорметил)-1-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат

Проміжна сполука 73

Етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-5-ціано-2-метилпіридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат



У посудині для мікрохвильової обробки N,N,N',N'-тетраметилетилендіамін (196 мкл) додають до суміші етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-5-бром-2-метилпіридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилату (530 мг), NaCN (77 мг), CuCN (25 мг) і KI (43 мг) у толуолі (15 мл). Посудину закорковують і суміш нагрівають до 130 °С протягом 18 год. Після охолодження до к.т. суміш розподіляють між водою і EtOAc. Водну фазу екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази сушать (MgSO₄), концентрують і залишок очищають за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ACN, вода) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 1): $t_R=0.99$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=352$ [M+H]⁺.

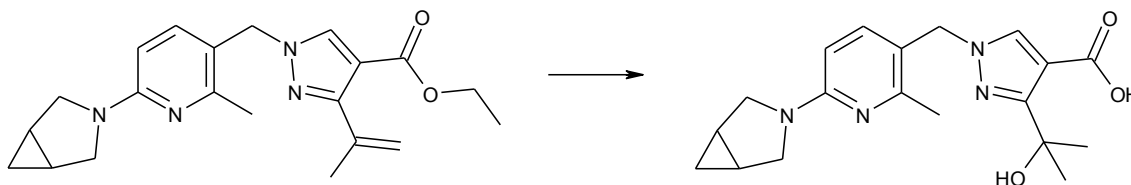
Проміжну сполуку 73-1 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 73:

Проміжна сполука	Структура	t_R	Мас-спектр (EPI ⁺): m/z [M+H] ⁺	PX Метод
73-1		1.04	338	Метод 1

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини
73-1	Метил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-5-ціано-2-метилпіридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат	Метил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-5-бром-2-метилпіридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат

Проміжна сполука 74

Гідрохлорид 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метил]-3-(2-гідроксипропан-2-іл)-1Н-піразол-4-карбонової кислоти

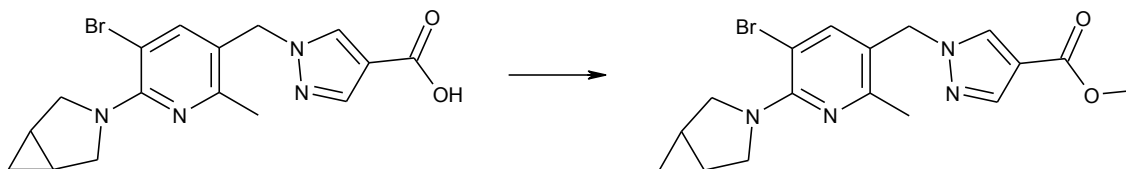


Суміш етил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метил]-3-(проп-1-ен-2-іл)-1Н-піразол-4-карбоксилату (66 мг) в водному розчині HCl (4 М, 5 мл) нагрівають до 60 °С протягом 12 год. Суміш концентрують у вакуумі з одержанням сирого продукту, який безпосередньо використовують на наступній стадії.

PX (Метод 2): $t_R=0.67$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=357$ [M+H]⁺.

Проміжна сполука 75

Метил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-5-бром-2-метилпіридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат



Суміш 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-5-бром-2-метилпіридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоної кислоти (920 мг) і концентрованого водного розчину H_2SO_4 (182 мкл) в MeOH (10 мл) нагрівають до $40\text{ }^\circ\text{C}$ протягом 12 год. Після охолодження до к.т. суміш розподіляють між EtOAc і насиченим водним розчином NaHCO_3 . Водну фазу екстрагують за допомогою EtOAc . Об'єднані органічні фази сушать (MgSO_4), концентрують і залишок очищають за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ACN , вода) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 1): $t_R=1.17$ хв; Мас-спектр (EPI^+): $m/z=391$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Проміжну сполуку 75-1 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 75:

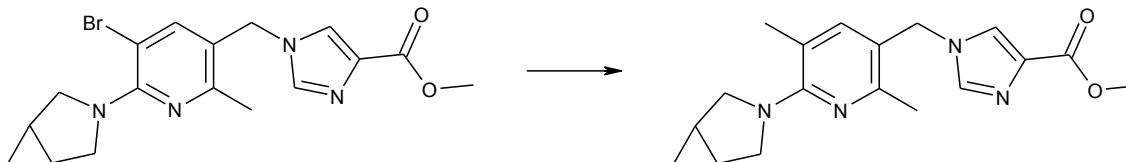
Проміжна сполука	Структура	t_R	Мас-спектр (EPI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$	PX Метод
75-1		1.07		Метод 1

Проміжна сполука	Коментар до реакції			
75-1	Реакцію проводять протягом 12 год. при $70\text{ }^\circ\text{C}$.			

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини
75-1	Метил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-5-бром-2-метилпіридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат	1-[(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-5-бром-2-метилпіридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбонова кислота

Проміжна сполука 76

Метил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2,5-диметилпіридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат



У посудині для мікрохвильової обробки суміш метил 1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-5-бром-2-метилпіридин-3-іл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилату (120 мг), триметилбороксину (77 мг) і K_2CO_3 (127 мг) в ДМФА (4 мл) продувають протягом 5 хвилин аргонном. Додають тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 71 мг), посудину закорковують і суміш нагрівають протягом 12 год. до $110\text{ }^\circ\text{C}$. Після охолодження до к.т. суміш розподіляють між напівнасиченим водним розчином NaCl і EtOAc . Водну фазу екстрагують за допомогою EtOAc . Об'єднані органічні фази сушать (MgSO_4), концентрують і залишок очищають за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ACN , вода) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 2): $t_R=0.63$ хв; Мас-спектр (EPI^+): $m/z=327$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Проміжну сполуку 76-1 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 76:

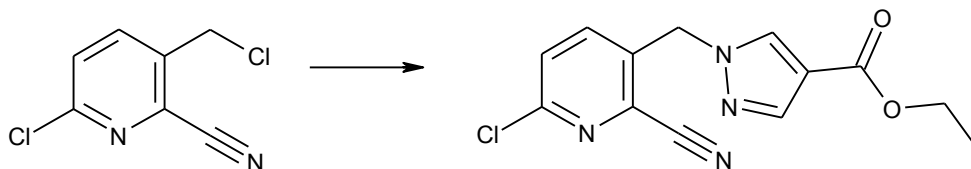
Проміжна сполука	Структура	t_R	Мас-спектр (EPI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$	PX Метод
76-1		1.10	327	Метод 1

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини
------------------	-------	-------------------------

76-1	Метил 1-[(6-{3-азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл)-2,5-диметилпіридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат	Метил 1-[(6-{3-азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл)-5-бром-2-метилпіридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат
------	---	--

Проміжна сполука 77

Етил 1-[(6-хлор-2-ціанопіридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат

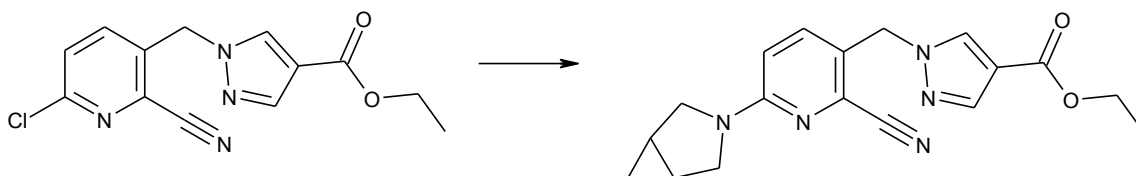


Суміш 6-хлор-3-(хлорметил)піридин-2-карбонітрилу (37 мг), етил 1Н-піразол-4-карбоксилату (30 мг) і Cs_2CO_3 (100 мг) в ТГФ (2 мл) перемішують протягом 8 год. при к.т. Потім суміш нейтралізують шляхом додавання трифтороцтової кислоти і очищують за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ACN, вода) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 1): $t_R=0.94$ хв; Мас-спектр (EPI^+): $m/z=291$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Проміжна сполука 78

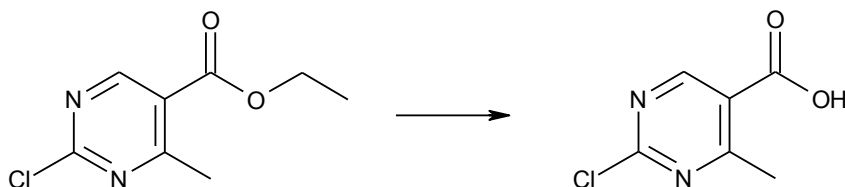
Етил 1-[(6-{3-азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл)-2-ціанопіридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат



Суміш етил 1-[(6-хлор-2-ціанопіридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилату (1 г), гідрохлориду 3-азабіцкло[3.1.0]гексану (411 мг) і DIPEA (1.8 мл) в NMP (20 мл) перемішують протягом 12 год. при 140 °С. Після охолодження до к.т. суміш розподіляють між водою і EtOAc. Водну фазу екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази промивають водою, сушать (MgSO_4), концентрують і залишок очищують за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ACN, вода) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. PX (Метод 1): $t_R=1.04$ хв; Мас-спектр (EPI^+): $m/z=338$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Проміжна сполука 79

2-Хлор-4-метилпіримідин-5-карбонова кислота

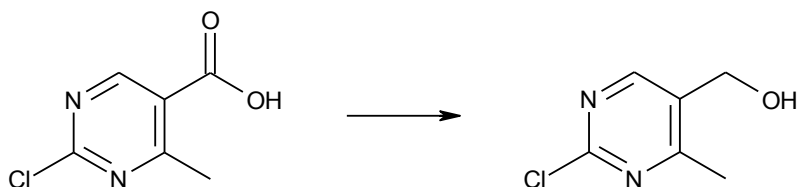


Суміш етил 2-хлор-4-метилпіримідин-5-карбоксилату (25 г) і NaOH (6.5 г) у воді (200 мл) перемішують при 40 °С протягом 3 год. Після охолодження до к.т. суміш обробляють водним розчином HCl (4 M) до тих пір, поки не буде досягнуто значення pH 2. Осад збирають шляхом фільтрування, промивають водою і сушать у вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 2): $t_R=0.68$ хв; Мас-спектр (EPI^+): $m/z=173$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Проміжна сполука 80

(2-Хлор-4-метилпіримідин-5-іл)метанол

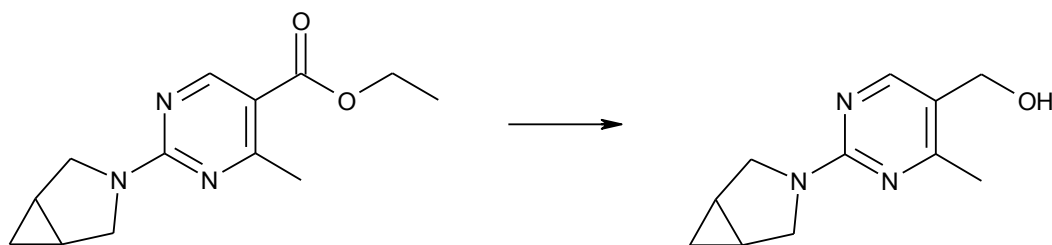


Суміш 2-хлор-4-метилпіримідин-5-карбонової кислоти (8.5 г) і N-метилморфоліну (5.14 мл) в 1,2-диметоксіетані (200 мл) охолоджують до -10 °С і по краплях обробляють ізобутилхлорформіатом (6.2 мл). Суміш перемішують протягом 30 хвилин і потім по краплях обробляють розчином NaBH_4 (1.81 г) у воді (20 мл). Суміш перемішують протягом 30 хвилин при нагріванні до к.т і потім розподіляють між водою і EtOAc. Водну фазу 3 рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази промивають соляним розчином, сушать (MgSO_4),

концентрують і залишок хроматографують на силікагелі (петролейний ефір/(EtOAc/MeOH 8:2) 70:30) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. РХ (Метод 2): $t_R=0.51$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=159$ [M+H]⁺.

Проміжна сполука 81

(2-{3-Азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл}-4-метилпіримідин-5-іл)метанол



Діізобутилалюмінійгідрид (1 М в ТГФ, 80 мл) при -10 °С по краплях додають до суміші етил 2-{3-азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл}-4-метилпіримідин-5-карбоксилату (8.7 г) в ТГФ (70 мл). Суміш перемішують протягом 1 год. при нагріванні до 0 °С. Потім цю суміш при охолодженні льодом по краплях додають до суміші водного розчину NaOH (4 М, 6 мл) у воді (150 мл). Після перемішування протягом 1 год., суміш фільтрують на целіті. Осад на фільтрі промивають сумішшю EtOAc/MeOH 9:1. Об'єднані фільтрати сушать (MgSO₄), концентрують і залишок хроматографують на силікагелі (EtOAc/MeOH 95:5 → 95:5) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

РХ (Метод 2): $t_R=0.59$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=206$ [M+H]⁺.

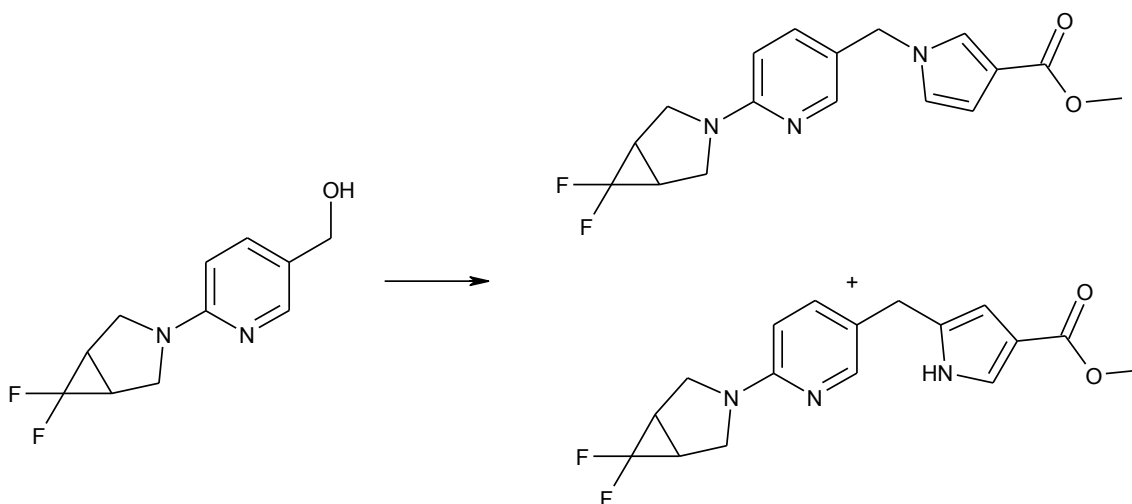
Проміжна сполука 82

Метил 1-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-іл)метил]-1Н-пірол-3-карбоксилат

і

Проміжна сполука 83

Метил 5-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-іл)метил]-1Н-пірол-3-карбоксилат



В атмосфері аргону суміш (6-{6,6-дифтор-3-азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-іл)метанолу (1.2 г) і DIPEA (1.8 мл) в ДХМ (5 мл) по краплях обробляють за допомогою CH₃SO₂Cl (513 мкл). Суміш перемішують протягом 15 хвилин і потім по краплях додають до суміші, одержаної обробкою розчину метил 1Н-пірол-3-карбоксилату (863 мг) в ДМФА (15 мл) за допомогою KOtBu (893 мг). Одержану таким чином суміш перемішують протягом 5 днів при к.т. Потім суміш розподіляють між насиченим водним розчином NaHCO₃ і EtOAc. Водну фазу два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази сушать (MgSO₄), концентрують у вакуумі і очищають за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ACN, вода) з одержанням зазначених у заголовку сполук.

Метил 1-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-іл)метил]-1Н-пірол-3-карбоксилат (Проміжна сполука 82): РХ (Метод 2): $t_R=0.71$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=334$ [M+H]⁺.

Метил 5-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-іл)метил]-1Н-пірол-3-карбоксилат (Проміжна сполука 83): РХ (Метод 2): $t_R=0.70$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=334$ [M+H]⁺.

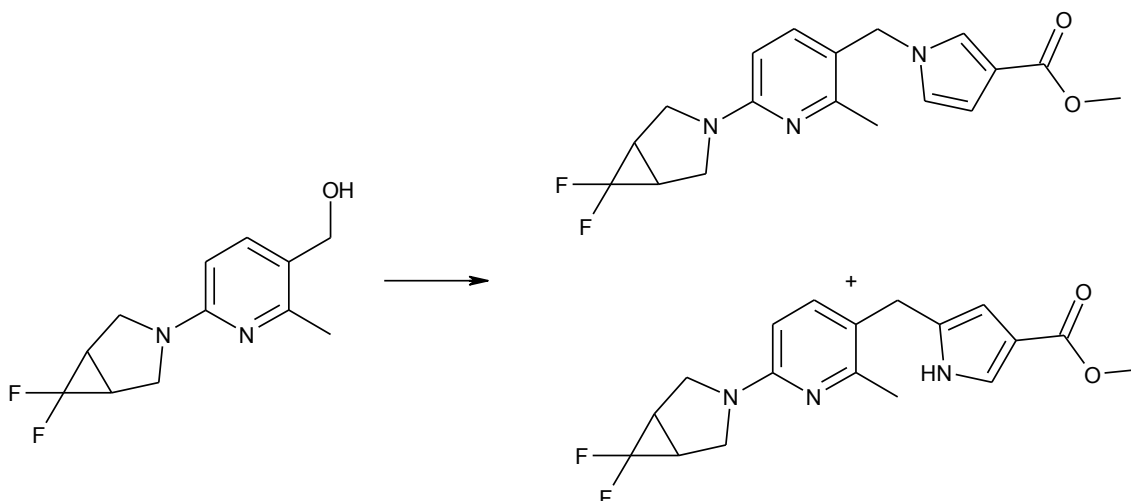
Проміжна сполука 84

Метил 1-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метил]-1Н-пірол-3-карбоксилат

і

Проміжна сполука 85

Метил 5-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метил]-1Н-пірол-3-карбоксилат



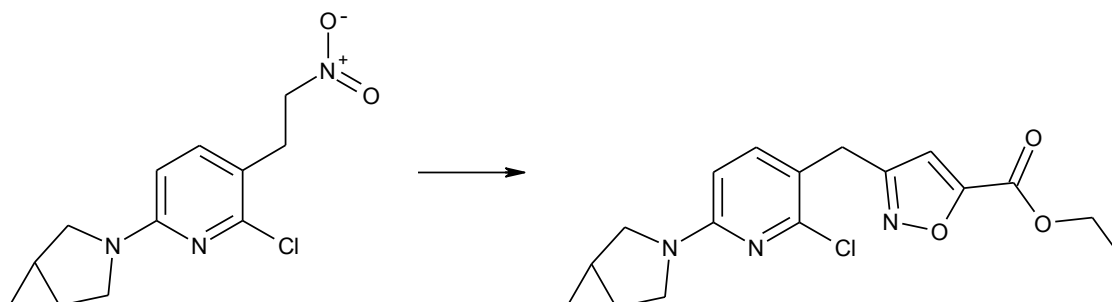
В атмосфері аргону суміш (6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метанолу (1.1 г) і DIPEA (1.2 мл) в ДХМ (15 мл) по краплях обробляють за допомогою $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (656 мкл). Суміш перемішують протягом 15 хвилин і потім по краплях додають до суміші, одержаної обробкою розчину метил 1Н-пірол-3-карбоксилату (745 мг) в ДМФА (30 мл) за допомогою KOtBu (771 мг). Одержану таким чином суміш перемішують протягом 1 год. при к.т. Потім суміш розподіляють між насиченим водним розчином NaHCO_3 і ДХМ. Водну фазу два рази екстрагують за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні фази сушать (MgSO_4), концентрують у вакуумі і залишок хроматографують на силікагелі (петролейний ефір/ EtOAc 90:10 $\rightarrow$ 50:50) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

Метил 1-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метил]-1Н-пірол-3-карбоксилат (Проміжна сполука 84): РХ (Метод 2): $t_R=0.74$ хв; Мас-спектр (EPI^+): $m/z=348$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Метил 5-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метил]-1Н-пірол-3-карбоксилат (Проміжна сполука 85): РХ (Метод 2): $t_R=0.73$ хв; Мас-спектр (EPI^+): $m/z=348$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Проміжна сполука 86

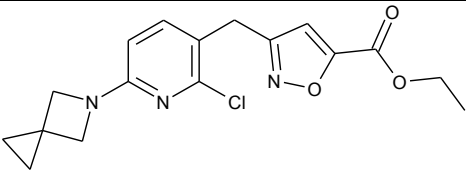
Етил 3-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-хлорпіридин-3-іл)метил]-1,2-оксазол-5-карбоксилат



Суміш 3-[6-хлор-5-(2-нітроетил)піридин-2-іл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексану (2.58 г), Woc_2O (4.42 г), етил пропіолату (3.03 мл), DMAP (176 мг) і ACN (60 мл) перемішують протягом 18 год. при 23 °С. Очистка за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ACN, вода) дає зазначену у заголовку сполуку. РХ (Метод 1): $t_R=1.15$ хв; Мас-спектр (EPI^+): $m/z=348$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Проміжні сполуки 86-1-86-2 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 86:

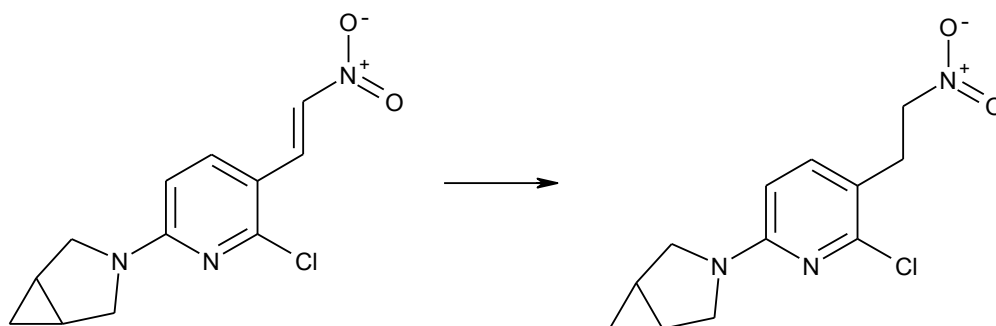
Проміжна сполука	Структура	t_R	Мас-спектр (EPI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$	РХ Метод
86-1		1.11	384	Метод 1

86-2		1.14	348	Метод 2
------	---	------	-----	---------

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини
86-1	Етил 3-[(2-хлор-6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-іл)-метил]-1,2-оксазол-5-карбоксилат	3-[6-Хлор-5-(2-нітроетил)піридин-2-іл]-6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан
86-2	Етил 3-[(6-{5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-2-хлорпіридин-3-іл)метил]-1,2-оксазол-5-карбоксилат	5-[6-Хлор-5-(2-нітроетил)піридин-2-іл]-5-азаспіро[2.3]гексан

Проміжна сполука 87

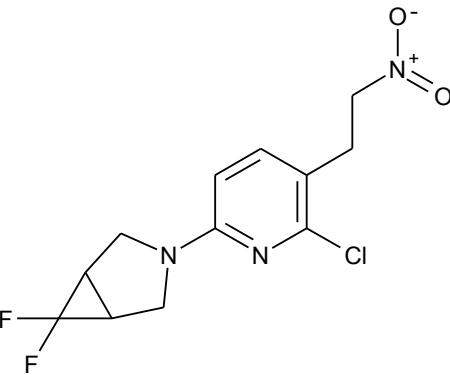
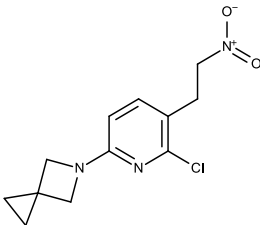
3-[6-Хлор-5-(2-нітроетил)піридин-2-іл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан



Суміш 3-{6-хлор-5-[(1E)-2-нітроетеніл]піридин-2-іл}-3-азабіцикло[3.1.0]гексану (4.0 г), NaBH₄ (726 мг), оцтової кислоти (5 мл) і ДМСО (30 мл) перемішують протягом 30 хв при 0 °С, і протягом 1 год. при к.т. Суміш розбавляють водою і EtOAc, і фази розділяють. Водну фазу три рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази промивають соляним розчином, сушать (MgSO₄), концентрують і залишок хроматографують на силікагелі (циклогексан / EtOAc 100:0 → 30:70) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 2): t_R=1.10 хв. Мас-спектр (EPI⁺): m/z=268 [M+H]⁺.

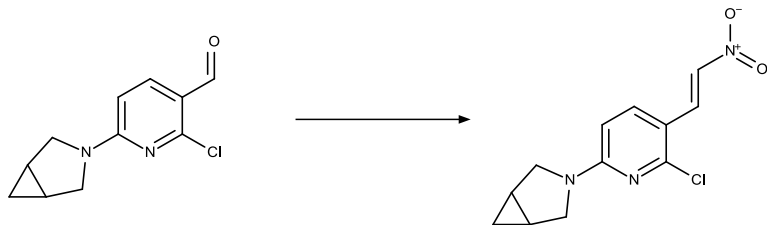
Проміжні сполуки 87-1-87-2 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 87:

Проміжна сполука	Структура	t _R	Мас-спектр (EPI ⁺): m/z [M+H] ⁺	PX Метод
87-1		1.07	304	Метод 2
87-2		1.07	268	Метод 2

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини
87-1	3-[6-Хлор-5-(2-нітроетил)піридин-2-іл]-6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан	3-[6-Хлор-5-[(1E)-2-нітроетеніл]піридин-2-іл]-6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан
87-2	5-[6-Хлор-5-(2-нітроетил)піридин-2-іл]-5-азаспіро[2.3]гексан	5-[6-Хлор-5-[(1E)-2-нітроетеніл]піридин-2-іл]-5-азаспіро[2.3]гексан

Проміжна сполука 88

3-[6-Хлор-5-[(1E)-2-нітроетеніл]піридин-2-іл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан



Суміш 6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-хлорпіридин-3-карбальдегіду (500 мг), нітрометану (1.6 мл), ацетату амонію (346 мг) і оцтової кислоти (10 мл) перемішують протягом 18 год. при 100 °С. Суміш охолоджують до к.т. і по краплях додають до охолодженої суміші EtOAc, води і насиченого водного розчину NaHCO₃. Фази розділяють, і водну фазу три рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази промивають соляним розчином, сушать (MgSO₄) і концентрують з одержанням сиров'язначеної у заголовку сполуки.

PX (Метод 2): t_R=1.14 хв. Мас-спектр (EPI⁺): m/z=266 [M+H]⁺.

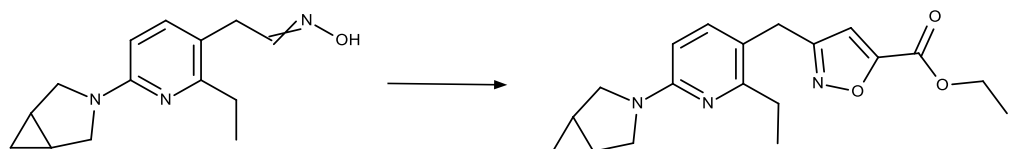
Проміжні сполуки 88-1-88-2 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 88:

Проміжна сполука	Структура	t _R	Мас-спектр (EPI ⁺): m/z [M+H] ⁺	PX Метод
88-1		1.10	302	Метод 2
88-2		1.11	266	Метод 2

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини
88-1	3-[6-Хлор-5-[(1E)-2-нітроетеніл]піридин-2-іл]-6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан	2-Хлор-6-[6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл]піридин-3-карбальдегід
88-2	5-[6-Хлор-5-[(1E)-2-нітроетеніл]піридин-2-іл]-5-азаспіро[2.3]гексан	6-[5-Азаспіро[2.3]гексан-5-іл]-2-хлорпіридин-3-карбальдегід

Проміжна сполука 89

Етил 3-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етилпіридин-3-іл)етиліден]гідроксиламіну

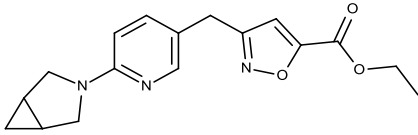
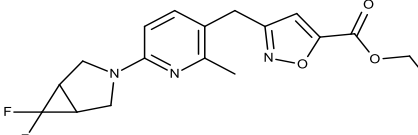


Суміш (E,Z)-N-[2-(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етилпіридин-3-іл)етиліден]гідроксиламіну (2.45 г), етил

проп-2-іноату (2.0 мл), водного розчину NaOCl 15 % (34 мл) і ТГФ (20 мл) перемішують протягом 3 год. при к.т. Суміш розбавляють за допомогою EtOAc і води, і водну фазу три рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази промивають соляним розчином, сушать (MgSO₄), концентрують і залишок хроматографують на силікагелі (петролейний ефір / EtOAc 99:1 → 70:30) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 2): t_R=0.79 хв. Мас-спектр (EPI⁺): m/z=342 [M+H]⁺.

Проміжні сполуки 89-1-89-2 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 89:

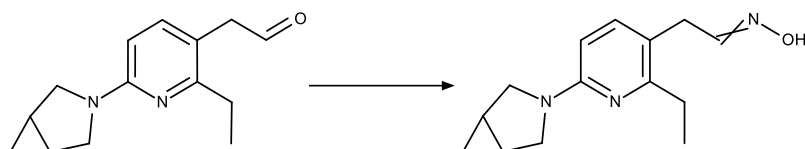
Проміжна сполука	Структура	t _R	Мас-спектр (EPI ⁺): m/z [M+H] ⁺	PX Метод
89-1		1.04	314	Метод 1
89-2		0.76	364	Метод 2

Проміжна сполука	Коментар до реакції
89-1	Реакцію проводять в ДХМ замість ТГФ.

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини
89-1	Етил 3-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-піридин-3-іл)метил]-1,2-оксазол-5-карбоксилат	(E,Z)-N-[2-(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-іл)етиліден]гідроксиамін
89-2	Етил 3-[(6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)-2-метилпіридин-3-іл)метил]-1,2-оксазол-5-карбоксилат	(E,Z)-N-[2-(6-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)-етиліден]гідроксиамін

Проміжна сполука 90

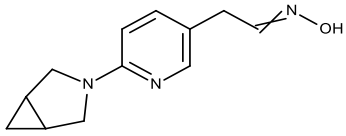
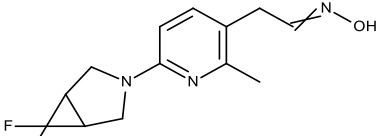
(E,Z)-N-[2-(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етилпіридин-3-іл)етиліден]гідроксил амін

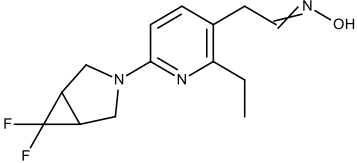


Суміш 2-(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етилпіридин-3-іл)ацетальдегіду (2.22 г), гідрохлориду гідроксиламіну (1.35 г), Na₂CO₃ (1.23 г) води (8.0 мл) і MeOH (40 мл) перемішують протягом 2 год. при к.т. Суміш концентрують, і залишок обробляють водою, перемішують протягом 15 хвилин і фільтрують. Осад промивають водою і сушать в десикаторі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді суміші ізомерів.

PX (Метод 2): t_R=0.62 і 0.64 хв. Мас-спектр (EPI⁺): m/z=246 [M+H]⁺.

Проміжні сполуки 90-1-90-3 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 90:

Проміжна сполука	Структура	t _R	Мас-спектр (EPI ⁺): m/z [M+H] ⁺	PX Метод
90-1		0.82 і 0.84	218	Метод 1
90-2		0.61 і 0.63	268	Метод 2

90-3		0.65	282	Метод 2
------	---	------	-----	---------

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини
90-1	(E,Z)-N-[2-(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-іл)етиліден]гідроксиламін	2-(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-піридин-3-іл)ацетальдегід
90-2	(E,Z)-N-[2-(6-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)етиліден]гідроксиламін	2-(6-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)ацетальдегід
90-3	(E,Z)-N-[2-(6-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етилпіридин-3-іл)етиліден]гідроксиламін	2-(6-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етилпіридин-3-іл)ацетальдегід

Проміжна сполука 91

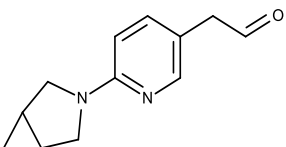
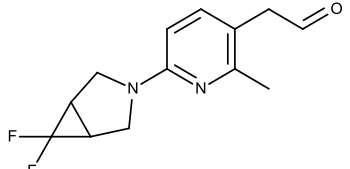
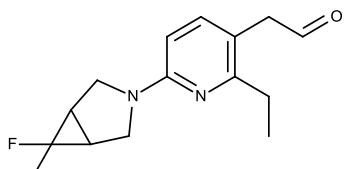
2-(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етилпіридин-3-іл)ацетальдегід



Суміш 3-[6-етил-5-(2-метоксіетеніл)піридин-2-іл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексану (2.36 г), концентрованого розчину HCl (4.0 мл) і 1,4-діоксану (24 мл) перемішують протягом 1 год. при к.т. Суміш обережно нейтралізують насиченим водним розчином NaHCO₃, і водну фазу два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази промивають соляним розчином, сушать (MgSO₄) і концентрують з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 2): t_R=0.58 хв. Мас-спектр (EPI⁺): m/z=231 [M+H]⁺.

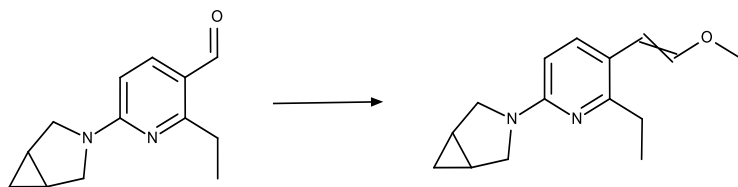
Проміжні сполуки 91-1-91-3 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 91:

Проміжна сполука	Структура	t _R	Мас-спектр (EPI ⁺): m/z [M+H] ⁺	PX Метод
91-1		0.83	203	Метод 1
91-2		0.60	253	Метод 2
91-3		0.62	267	Метод 2

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини
91-1	2-(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-іл)ацетальдегід	3-[5-(2-Метоксіетеніл)піридин-2-іл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан
91-2	2-(6-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)ацетальдегід	6,6-Дифтор-3-[5-(2-метоксіетеніл)-6-метилпіридин-2-іл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан
91-3	2-(6-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етилпіридин-3-іл)ацетальдегід	3-[6-Етил-5-(2-метоксіетеніл)піридин-2-іл]-6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан

Проміжна сполука 92

3-[6-Етил-5-(2-метоксіетеніл)піридин-2-іл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан



Суміш хлориду (метоксиметил)трифенілфосфонію (10.0 г) в ТГФ (80 мл) в атмосфері аргону при $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ по краплях обробляють за допомогою NaHMDS (2 М в ТГФ, 14.6 мл), і перемішують протягом 15 хвилин при цій температурі. Цю суміш по краплях обробляють сумішшю 6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етилпіридин-3-карбальдегіду (2.09 г) в ТГФ (20 мл) при $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Потім суміш нагрівають протягом 4 год. до к.т. Суміш розбавляють за допомогою EtOAc, і органічний шар промивають водою і соляним розчином, сушать (MgSO_4) і концентрують. Залишок перемішують в діізопропіловому ефірі і осад відфільтровують. Фільтрат концентрують, і залишок хроматографують на силікагелі (петролейний ефір / EtOAc 99:1 $\rightarrow$ 70:30) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді суміші ізомерів.

PX (Метод 2): $t_R=0.74$ і 0.76 хв (суміш ізомерів). Мас-спектр (EPI^+): $m/z=245$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

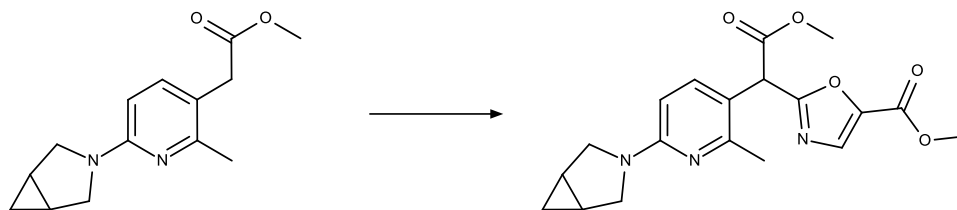
Проміжні сполуки 92-1-92-3 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 92:

Проміжна сполука	Структура	t_R	Мас-спектр (EPI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$	PX Метод
92-1		0.99 і 1.01	217	Метод 1
92-2		0.73 і 0.74	267	Метод 2
92-3		0.75	281	Метод 2

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини
92-1	3-[5-(2-Метоксіетеніл)піридин-2-іл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан	6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-карбальдегід
92-2	6,6-Дифтор-3-[5-(2-метоксіетеніл)-6-метилпіридин-2-іл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан	6-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-карбальдегід
92-3	3-[6-Етил-5-(2-метоксіетеніл)піридин-2-іл]-6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан	6-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етилпіридин-3-карбальдегід

Проміжна сполука 93

Метил 2-[1-(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)-2-метоксі-2-оксоетил]-1,3-оксазол-5-карбоксилат



Суміш метил 2-(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)ацетату (460 мг) в ТГФ (5 мл) в атмосфері аргону при -78 °С по краплях обробляють за допомогою NaHMDS (2М в ТГФ, 1.1 мл) і перемішують протягом 15 хвилин при цій температурі. Цю суміш по краплях обробляють сумішшю метил 2-хлор-1,3-оксазол-5-карбоксилату (305 мг) в ТГФ (3 мл) при -78 °С і потім нагрівають протягом 18 год. до к.т. Суміш гасять насиченим водним розчином NH₄Cl і водну фазу два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази сушать (MgSO₄), концентрують і залишок хроматографують на силікагелі (петролейний ефір / EtOAc 80:20 → 20:80) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. РХ (Метод 2): t_R=0.72 хв. Мас-спектр (EPI⁺): m/z=372 [M+H]⁺.

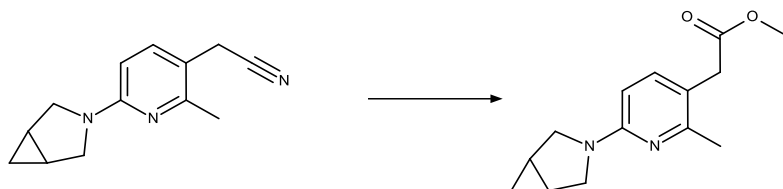
Проміжні сполуки 93-1-93-2 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 93:

Проміжна сполука	Структура	t _R	Мас-спектр (EPI ⁺): m/z [M+H] ⁺	РХ Метод
93-1		0.75	408	Метод 2
93-2		0.77	386	Метод 2

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини
93-1	Метил 2-[1-(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)-2-метоксі-2-оксоетил]-1,3-оксазол-5-карбоксилат	Метил 2-(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)ацетат
93-2	Метил 2-[1-(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етилпіридин-3-іл)-2-метоксі-2-оксоетил]-1,3-оксазол-5-карбоксилат	Метил 2-(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етилпіридин-3-іл)ацетат

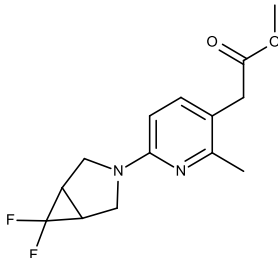
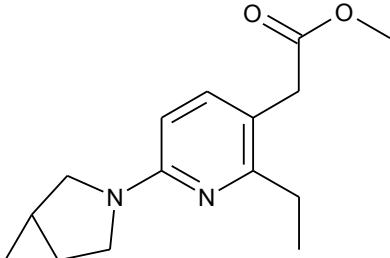
Проміжна сполука 94

Метил 2-(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)ацетат



Суміш 2-(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)ацетонітрилу (473 мг) в MeOH (5 мл) обробляють за допомогою SOCl₂ (575 мкл) при к.т. і перемішують протягом 6 год., після чого обробляють насиченим водним розчином NaHCO₃. Водну фазу два рази екстрагують за допомогою ДХМ, і об'єднані органічні шари промивають соляним розчином, сушать (MgSO₄) і концентрують з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. РХ (Метод 2): t_R=0.64 хв. Мас-спектр (EPI⁺): m/z=247 [M+H]⁺.

Проміжні сполуки 94-1-94-2 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 94:

Проміжна сполука	Структура	t _R	Мас-спектр (EPI ⁺): m/z [M+H] ⁺	PX Метод
94-1		0.66	283	Метод 2
94-2		0.69	261	Метод 2

Проміжна сполука	Коментар до реакції
94-1	Реакцію проводять протягом 18 год. при 50 °С.
94-2	Реакцію проводять протягом 24 год.

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини
94-1	Метил 2-(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]-гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)ацетат	2-(6-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)ацетонітрил
94-2	Метил 2-(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етилпіридин-3-іл)ацетат	2-(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етилпіридин-3-іл)ацетонітрил

Проміжна сполука 95

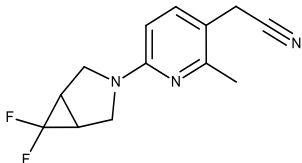
2-(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)ацетонітрил



Суміш (6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метанолу (1.96 г) в ТГФ (15 мл) обробляють 2-гідрокси-2-метилпропіонітрилом (895 мг), трифенілфосфіном (PPh₃, 3.80 г) і DIAD (2.36 г) при 0 °С. Суміш перемішують протягом 66 год. при к.т. і гасять насиченим водним розчином NaHCO₃. Водну фазу екстрагують за допомогою EtOAc. Органічну фазу промивають соляним розчином, сушать (MgSO₄), концентрують і залишок хроматографують на силікагелі (петролейний ефір / EtOAc 90:10 → 80:20) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 1: t_R=0.97 хв. Мас-спектр (EPI⁺): m/z=214 [M+H]⁺).

Проміжні сполуки 95-1-95-2 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 95:

Проміжна сполука	Структура	t _R	Мас-спектр (EPI ⁺): m/z [M+H] ⁺	PX Метод
95-1		0.95	250	Метод 1

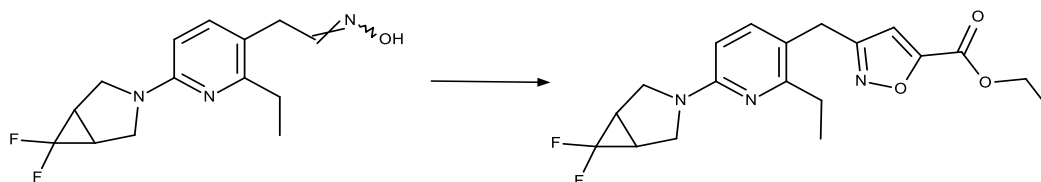
95-2		0.63	228	Метод 2
------	--	------	-----	---------

Проміжна сполука	Коментар до реакції
95-1	Реакцію проводять протягом 18 год. при к.т.
95-2	Реакцію проводять протягом 12 год. при к.т.

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини
95-1	2-(6-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)ацетонітрил	(6-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метанол
95-2	2-(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етилпіридин-3-іл)ацетонітрил	(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етилпіридин-3-іл)метанол

Проміжна сполука 96

Етил 3-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етилпіридин-3-іл)метил]-1,2-оксазол-5-карбоксилат

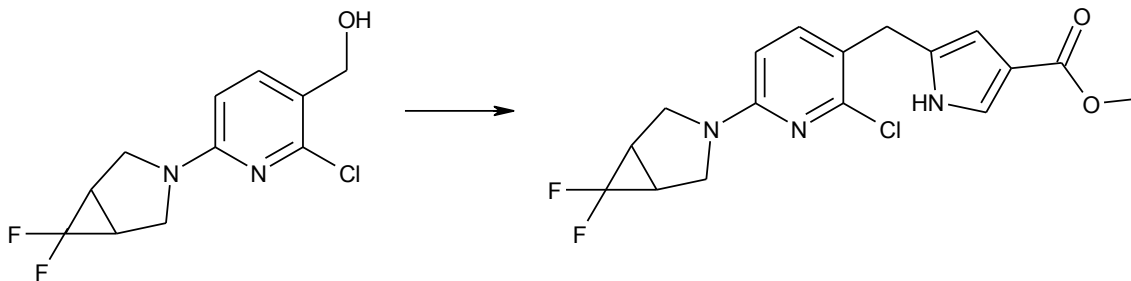


Суміш N-[2-(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етилпіридин-3-іл)етиліден]гідроксиламіну (100 мг), етил проп-2-іноату (47 мкл), оксону (328 мг), Na₂CO₃ (57 мг), NaCl (23 мг), MeOH (2 мл) і води (100 мкл) перемішують протягом 5 год. при к.т. і концентрують. Залишок розподіляють між водою і EtOAc. Органічну фазу промивають соляним розчином, сушать (MgSO₄), концентрують і залишок хроматографують на силікагелі (петролейний ефір / EtOAc 99:01 → 50:50) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 2): t_R=0.81 хв. Мас-спектр (EPI⁺): m/z=378 [M+H]⁺.

Проміжна сполука 97

Метил 5-[(2-хлор-6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-іл)метил]-1H-пірол-3-карбоксилат

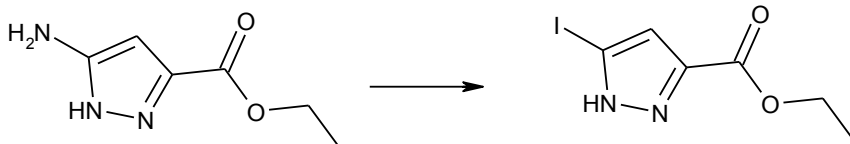


В атмосфері аргону суміш (2-хлор-6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-іл)метанолу (300 мг) і DIPEA (782 мкл) в ДХМ (1.5 мл) по краплях обробляють за допомогою CH₃SO₂Cl (222 мкл). Суміш перемішують протягом 15 хвилин і потім по краплях додають до суміші, одержаної обробкою розчину метил 1H-пірол-3-карбоксилату (187 мг) в ДМФА (4 мл) за допомогою KOtBu (194 мг). Одержану таким чином суміш перемішують протягом 12 год. при 40 °С. Потім суміш розподіляють між насиченим водним розчином NaHCO₃ і EtOAc. Водну фазу два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази сушать (MgSO₄), концентрують у вакуумі і залишок очищають за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ACN, вода) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 2): t_R=1.05 хв; Мас-спектр (EPI⁺): m/z=368 [M+H]⁺.

Проміжна сполука 98

Етил 5-йод-1H-піразол-3-карбоксилат



Етил 5-аміно-1Н-піразол-3-карбоксилат (10 г) порціями додають при 0 °С до суміші води (240 мл) і концентрованого водного розчину H_2SO_4 (120 мл). До цієї суміші по краплях додають розчин NaNO_2 (4.65 г) у воді (10 мл). Суміш перемішують протягом 2 год. і потім по краплях обробляють розчином KI (12.0 г) у воді (10 мл). Суміш перемішують протягом 3 год. при нагріванні до к.т. Потім суміш охолоджують до 0 °С і нейтралізують шляхом обережного додавання насиченого водного розчину K_2CO_3 . Суміш два рази екстрагують за допомогою EtOAc . Об'єднані органічні фази промивають 20 % розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ у воді, сушать (MgSO_4), концентрують і залишок хроматографують на силікагелі (петролейний ефір / EtOAc 95:5 → 70:30) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 2): $t_R=0.86$ хв. Мас-спектр (EPI^+): $m/z=267$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

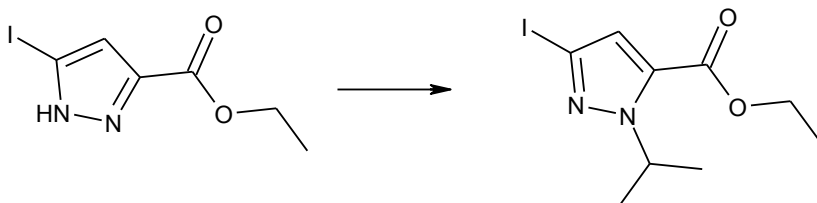
Проміжну сполуку 98-1 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 98:

Проміжна сполука	Структура	t_R	Мас-спектр (EPI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$	PX Метод
98-1		1.02	281	Метод 2

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини
98-1	Етил 3-йод-1-метил-1Н-піразол-5-карбоксилат	Гідрохлорид етил 3-аміно-1-метил-1Н-піразол-5-карбоксилату

Проміжна сполука 99

Етил 3-йод-1-(пропан-2-іл)-1Н-піразол-5-карбоксилат

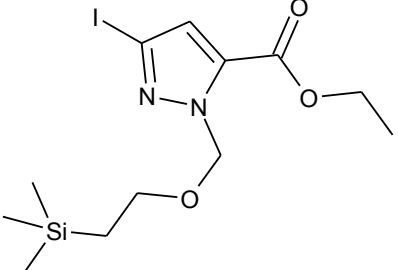


NaN (60 % у мінеральному маслі, 180 мг) при 0 °С порціями додають до суміші етил 5-йод-1Н-піразол-3-карбоксилату (1.0 г) в ДМФА (15 мл). Суміш перемішують протягом 30 хвилин і потім обробляють 2-йодпропаном (451 мкл). Суміш перемішують протягом 4 год. при нагріванні до к.т. Потім суміш розподіляють між насиченим водним розчином NH_4Cl і EtOAc . Водну фазу два рази екстрагують за допомогою EtOAc . Об'єднані органічні фази сушать (MgSO_4), концентрують у вакуумі і залишок очищають за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ACN, вода) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 2): $t_R=1.08$ хв. Мас-спектр (EPI^+): $m/z=309$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Проміжні сполуки 99-1-99-2 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 99:

Проміжна сполука	Структура	t_R	Мас-спектр (EPI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$	PX Метод
99-1		1.02	295	Метод 2

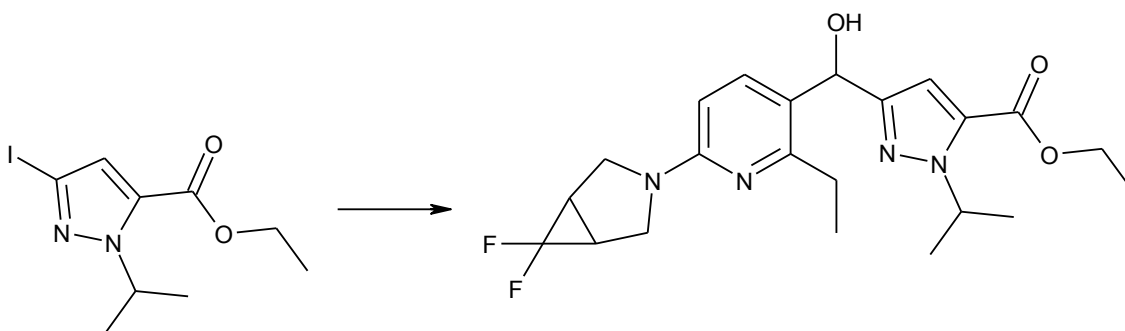
99-2		1.24	397	Метод 2
------	---	------	-----	---------

Проміжна сполука	Коментар до реакції
99-1	Йодетан використовують замість 2-йодпропану.
99-2	(2-Хлорметоксіетил)-триметилсилан (SEM-Cl) використовують замість 2-йодпропану.

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини
99-1	Етил 1-етил-3-йод-1Н-піразол-5-карбоксилат	Етил 5-йод-1Н-піразол-3-карбоксилат
99-2	Етил 3-йод-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1Н-піразол-5-карбоксилат	Етил 5-йод-1Н-піразол-3-карбоксилат

Проміжна сполука 100

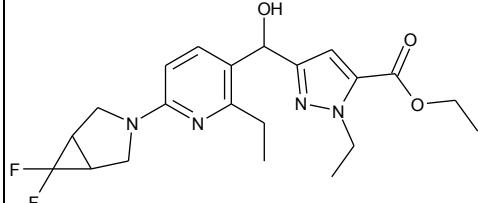
Етил 3-[[6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етилпіридин-3-іл](гідрокси)метил]-1-(пропан-2-іл)-1Н-піразол-5-карбоксилат



Суміш етил 3-йод-1-(пропан-2-іл)-1Н-піразол-5-карбоксилату (100 мг) в ТГФ (2 мл) в атмосфері аргону при -40 °С по краплях обробляють за допомогою $i\text{PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (1.3 М в ТГФ, 300 мкл). Суміш перемішують протягом 30 хвилин і потім по краплях обробляють сумішшю 6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етилпіридин-3-карбальдегіду (90 мг) в ТГФ (2 мл). Після перемішування протягом 3 год. при -40 °С суміш розподіляють між насиченим водним розчином NH_4Cl і EtOAc . Водну фазу екстрагують за допомогою EtOAc . Об'єднані органічні фази сушать (MgSO_4) і концентрують у вакуумі з одержанням сирого продукту, який безпосередньо використовують на наступній стадії.

PX (Метод 2): $t_R=0.85$ хв. Мас-спектр (EPI^+): $m/z=435$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Проміжні сполуки 100-1-100-8 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 100:

Проміжна сполука	Структура	t_R	Мас-спектр (EPI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$	PX Метод
100-1		0.81	421	Метод 2

100-2		1.20	493	Метод 2
100-3		0.78	383	Метод 2
100-4		0.77	407	Метод 2
100-5		0.71	371	Метод 2
100-6		0.94	487	Метод 2
100-7		0.77	371	Метод 2
100-8			357	

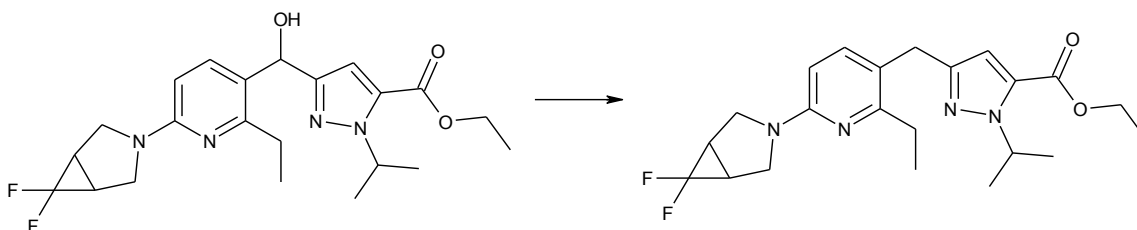
Проміжна сполука	Коментар до реакції
100-2	До реакційної суміші додають альдегід при -78 °С, потім суміш перемішують протягом 1 год. при нагріванні до к.т. Сирий продукт реакції очищають за допомогою хроматографії на силікагелі (петролейний ефір / EtOAc 99:1 → 50:50).
100-3	Реакцію проводять протягом 30 хвилин при -40 °С і протягом 30 хвилин при к.т.
100-4	Реакцію проводять протягом 30 хвилин при -40 °С і протягом 30 хвилин при к.т.
100-5	Реакцію проводять протягом 30 хвилин при -40 °С і протягом 30 хвилин при к.т.

100-6	До реакційної суміші додають альдегід при -78 °С, потім суміш перемішують протягом 1 год. при нагріванні до к.т. Сирий продукт реакції очищають за допомогою хроматографії на силікагелі (петролейний ефір / EtOAc 90:10 → 70:30).
100-7	До реакційної суміші додають альдегід при -78 °С, потім суміш перемішують протягом 1 год. при нагріванні до к.т. Сирий продукт реакції очищають за допомогою хроматографії на силікагелі (петролейний ефір / EtOAc 60:40 → 0:100).
100-8	До реакційної суміші додають альдегід при -78 °С, потім суміш перемішують протягом 2 год. при нагріванні до к.т. Сирий продукт реакції очищають за допомогою хроматографії на силікагелі (циклогексан / EtOAc 90:10 → 50:50).

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини 1	Назва Вихідної речовини 2
100-1	Етил 3-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етилпіридин-3-іл)(гідрокси)-метил]-1-етил-1Н-піразол-5-карбоксилат	Етил 1-етил-3-йод-1Н-піразол-5-карбоксилат	6-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етилпіридин-3-карбальдегід
100-2	Етил 3-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-хлорпіридин-3-іл)(гідрокси)-метил]-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]-метил]-1Н-піразол-5-карбоксилат	Етил 3-йод-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1Н-піразол-5-карбоксилат	6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-хлорпіридин-3-карбальдегід
100-3	Етил 3-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етенілпіридин-3-іл)(гідрокси)-метил]-1-етил-1Н-піразол-5-карбоксилат	Етил 1-етил-3-йод-1Н-піразол-5-карбоксилат	6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етенілпіридин-3-карбальдегід
100-4	Етил 3-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)(гідрокси)-метил]-1-етил-1Н-піразол-5-карбоксилат	Етил 1-етил-3-йод-1Н-піразол-5-карбоксилат	6-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-карбальдегід
100-5	Етил 3-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)(гідрокси)-метил]-1-етил-1Н-піразол-5-карбоксилат	Етил 1-етил-3-йод-1Н-піразол-5-карбоксилат	6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-карбальдегід
100-6	Етил 3-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етилпіридин-3-іл)(гідрокси)метил]-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1Н-піразол-5-карбоксилат	Етил 3-йод-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1Н-піразол-5-карбоксилат	6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етилпіридин-3-карбальдегід
100-7	Етил 3-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етилпіридин-3-іл)(гідрокси)метил]-1-метил-1Н-піразол-5-карбоксилат	Етил 3-йод-1-метил-1Н-піразол-5-карбоксилат	6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етилпіридин-3-карбальдегід
100-8	Етил 3-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)(гідрокси)-метил]-1-метил-1Н-піразол-5-карбоксилат	Етил 3-йод-1-метил-1Н-піразол-5-карбоксилат	6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-карбальдегід

Проміжна сполука 101

Етил 3-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етилпіридин-3-іл)метил]-1-(пропан-2-іл)-1Н-піразол-5-карбоксилат

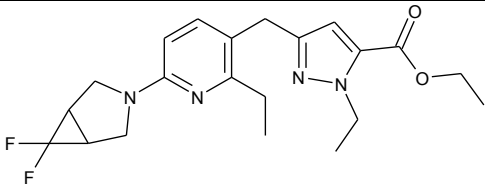
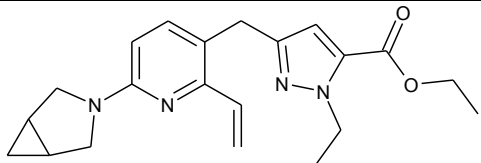
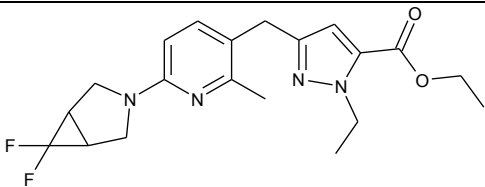
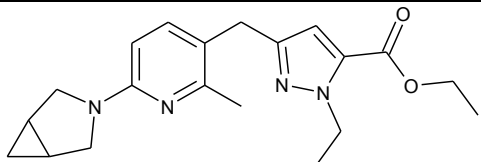
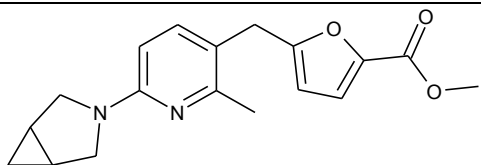
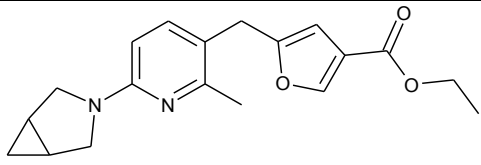
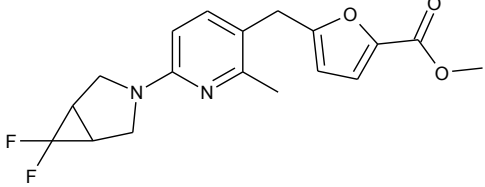
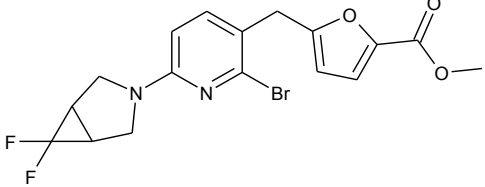
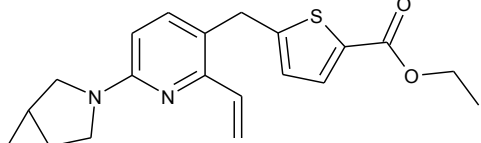


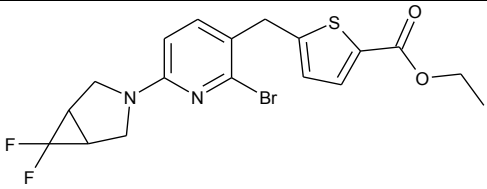
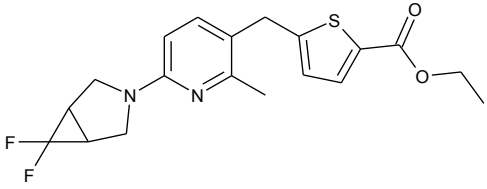
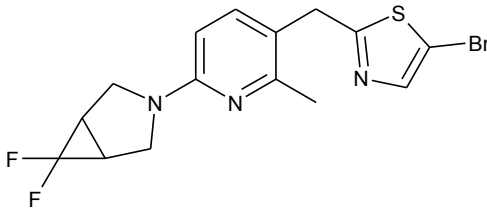
Суміш етил 3-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етилпіридин-3-іл)(гідрокси)метил]-1-(пропан-2-іл)-1Н-піразол-5-карбоксилату (141 мг), триетилсилану (492 мкл) і трифтороцтової кислоти (594 мкл) в

1,2-дихлоретані (1.18 мл) перемішують в атмосфері аргону протягом 30 хвилин при к.т. Суміш концентрують у вакуумі з одержанням сирого продукту, який безпосередньо використовують на наступній стадії.

PX (Метод 2): $t_R=0.90$ хв. Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=419$ [M+H]⁺.

Проміжні сполуки 101-1-101-12 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 101:

Проміжна сполука	Структура	t_R	Мас-спектр (EPI ⁺): m/z [M+H] ⁺	PX Метод
101-1		0.86	405	Метод 2
101-2		0.84	367	Метод 2
101-3		0.82	391	Метод 2
101-4		0.82	355	Метод 2
101-5		0.74	313	Метод 2
101-6		1.19	327	Метод 1
101-7		0.77	349	Метод 2
101-8		1.12	413	Метод 1
101-9		0.85	355	Метод 2

101-10		1.22	443	Метод 2
101-11		0.84	379	Метод 2
101-12		0.78	386	Метод 2

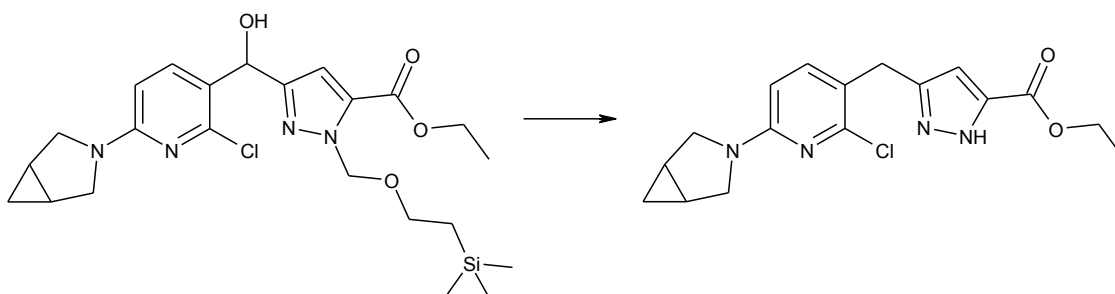
Проміжна сполука	Коментар до реакції
101-1	Реакцію проводять протягом 2 год. при к.т.
101-2	Реакцію проводять протягом 4 год. при 30 °С.
101-3	Реакцію проводять протягом 45 хвилин при 30 °С.
101-4	Реакцію проводять протягом 30 хвилин при 30 °С.
100-5	Реакцію проводять при 40 °С протягом 20 год. Продукт очищують за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ACN, вода).
101-6	Реакцію проводять при 50 °С протягом 2 год.
101-7	Реакцію проводять при 50 °С протягом 30 хвилин.
101-8	Реакцію проводять при 50 °С протягом 30 хвилин.
101-9	Реакцію проводять при к.т. протягом 1.5 год.
101-10	Реакцію проводять при 30 °С протягом 2 год.
101-11	Реакцію проводять при 50 °С протягом 30 хвилин.
101-12	Реакцію проводять при 70 °С протягом 2 год.

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини
101-1	Етил 3-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етилпіридин-3-іл)метил]-1-етил-1Н-піразол-5-карбоксилат	Етил 3-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етилпіридин-3-іл)(гідрокси)метил]-1-етил-1Н-піразол-5-карбоксилат
101-2	Етил 3-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етенілпіридин-3-іл)метил]-1-етил-1Н-піразол-5-карбоксилат	Етил 3-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етенілпіридин-3-іл)(гідрокси)метил]-1-етил-1Н-піразол-5-карбоксилат
101-3	Етил 3-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метил]-1-етил-1Н-піразол-5-карбоксилат	Етил 3-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)(гідрокси)метил]-1-етил-1Н-піразол-5-карбоксилат
101-4	Етил 3-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метил]-1-етил-1Н-піразол-5-карбоксилат	Етил 3-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)(гідрокси)метил]-1-етил-1Н-піразол-5-карбоксилат
101-5	Метил 5-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метил]фуран-2-карбоксилат	Метил 5-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)(гідрокси)метил]фуран-2-карбоксилат
101-6	Етил 5-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метил]фуран-3-карбоксилат	Етил 5-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)(гідрокси)метил]фуран-3-карбоксилат
101-7	Метил 5-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метил]фуран-2-карбоксилат	Метил 5-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)(гідрокси)метил]фуран-2-карбоксилат

101-8	Метил 5-[(2-бром-6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-іл)метил]фуран-2-карбоксилат	Метил 5-[(2-бром-6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-іл)(гідрокси)метил]фуран-2-карбоксилат
101-9	Етил 5-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етенілпіридин-3-іл)метил]тіофен-2-карбоксилат	Етил 5-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етенілпіридин-3-іл)(гідрокси)метил]тіофен-2-карбоксилат
101-10	Етил 5-[(2-бром-6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-іл)метил]тіофен-2-карбоксилат	Етил 5-[(2-бром-6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-іл)(гідрокси)метил]тіофен-2-карбоксилат
101-11	Етил 5-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метил]тіофен-2-карбоксилат	Етил 5-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)(гідрокси)метил]тіофен-2-карбоксилат
101-12	3-{5-[(5-Бром-1,3-тіазол-2-іл)метил]-6-метилпіридин-2-іл}-6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан	(5-Бром-1,3-тіазол-2-іл)(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метанол

Проміжна сполука 102

Етил 3-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-хлорпіридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-5-карбоксилат



Суміш етил 3-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-хлорпіридин-3-іл)(гідрокси)метил]-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1Н-піразол-5-карбоксилату (848 мг), триетилсилану (1.38 мл), трифтороцтової кислоти (663 мкл) і діетиленфурату трифториду бору ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, 2.3 мл) в ДХМ (8 мл) перемішують в атмосфері аргону протягом 12 год. при к.т. Суміш розподіляють між водою і ДХМ. Водну фазу два рази екстрагують за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні фази промивають соляним розчином, сушать (MgSO_4), концентрують у вакуумі і залишок хроматографують на силікагелі (петролейний ефір / EtOAc 80:20 $\rightarrow$ 0:100) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 2): $t_R=1.05$ хв. Мас-спектр (EPI^+): $m/z=347$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Проміжні сполуки 102-1-102-3 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 102:

Проміжна сполука	Структура	t_R	Мас-спектр (EPI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$	PX Метод
102-1		0.75	341	Метод 2
102-2		0.82	355	Метод 2
102-3		1.15	341	Метод 1

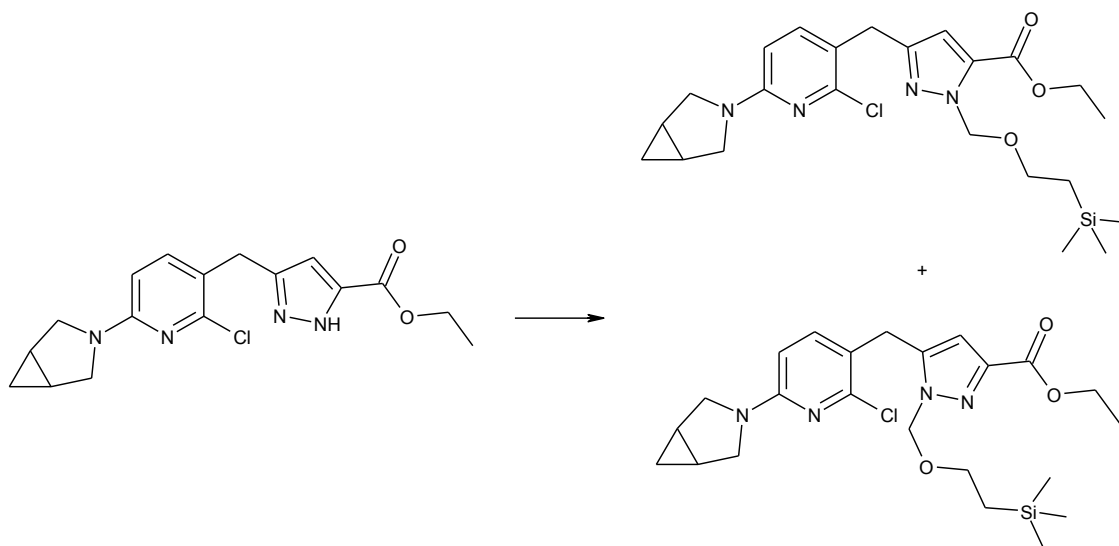
Проміжна сполука	Коментар до реакції
102-3	Реакцію проводять при 0 °С. Суміш перемішують протягом 1.5 год. при нагріванні до к.т.

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини
102-1	Етил 3-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етилпіридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-5-карбоксилат	Етил 3-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етилпіридин-3-іл)(гідрокси)метил]-1-[[2-(триметилсиліл)-етокси]метил]-1Н-піразол-5-карбоксилат
102-2	Етил 3-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етилпіридин-3-іл)метил]-1-метил-1Н-піразол-5-карбоксилат	Етил 3-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етилпіридин-3-іл)(гідрокси)метил]-1-метил-1Н-піразол-5-карбоксилат
102-3	Етил 3-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метил]-1-метил-1Н-піразол-5-карбоксилат	Етил 3-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)(гідрокси)метил]-1-метил-1Н-піразол-5-карбоксилат

Проміжна сполука 103

Етил 3-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-хлорпіридин-3-іл)метил]-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1Н-піразол-5-карбоксилат

і
Етил 5-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-хлорпіридин-3-іл)метил]-1-[[2-(триметилсиліл)етил]аміно]метил]-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1Н-піразол-3-карбоксилат (суміш ізомерів)

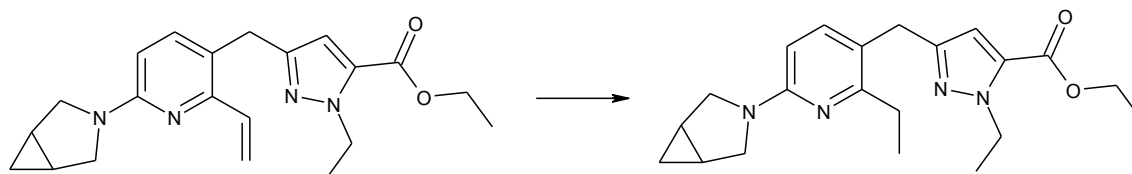


NaH (60 % у мінеральному маслі, 73 мг) в атмосфері аргону при 0 °С додають до суміші етил 3-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-хлорпіридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-5-карбоксилату (500 мг) в ДМФА (3 мл). Суміш перемішують протягом 30 хвилин і потім по краплях обробляють (2-хлорметоксіетил)-триметилсиланом (SEM-Cl, 313 мкл). Суміш перемішують протягом 2 год. при нагріванні до к.т. Потім суміш розподіляють між насиченим водним розчином NH₄Cl і EtOAc. Водну фазу екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази промивають соляним розчином, сушать (MgSO₄), концентрують у вакуумі і залишок хроматографують на силікагелі (петролейний ефір / EtOAc 99:1 → 70:30) з одержанням зазначених у заголовку сполук у вигляді суміші ізомерів.

PX (Метод 2): t_R=1.05 хв. Мас-спектр (EPI⁺): m/z=347 [M+H]⁺.

Проміжна сполука 104

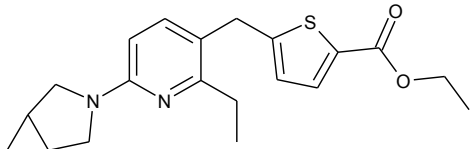
Етил 3-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етилпіридин-3-іл)метил]-1-етил-1Н-піразол-5-карбоксилат



Суміш етил 3-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етенілпіридин-3-іл)метил]-1-етил-1Н-піразол-5-карбоксилату (40 мг) і 10 % паладію на вугіллі (5 мг) в MeOH (3 мл) струшують в атмосфері водню (3 бар) при к.т. протягом 4.5 год. Суміш фільтрують і фільтрат концентрують у вакуумі з одержанням сирого продукту, який безпосередньо використовують на наступній стадії. PX (Метод 2): t_R=0.84 хв; Мас-спектр (EPI⁺): m/z=369 [M+H]⁺.

Проміжну сполуку 104-1 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 104:

Проміжна	Структура	t _R	Мас-спектр (EPI ⁺):	PX Метод
----------	-----------	----------------	---------------------------------	----------

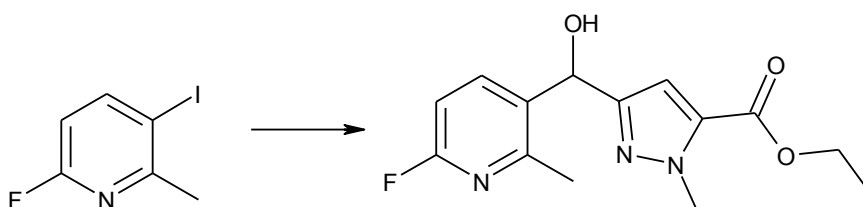
сполука			m/z [M+H] ⁺	
104-1		0.75	357	Метод 2

Проміжна сполука	Коментар до реакції			
104-1	Реакцію проводять при к.т. протягом 4 год. в атмосфері водню 1 бар. Продукт очищають за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ACN, вода).			

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини
104-1	Етил 5-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етилпіридин-3-іл)метил]тіофен-2-карбоксилат	Етил 5-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етенілпіридин-3-іл)метил]тіофен-2-карбоксилат

Проміжна сполука 105

Етил 3-[(6-фтор-2-метилпіридин-3-іл)(гідрокси)метил]-1-метил-1Н-піразол-5-карбоксилат

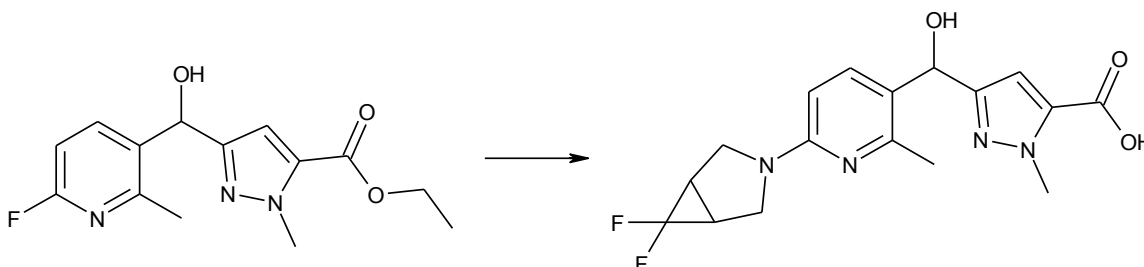


Суміш 6-фтор-3-йод-2-метилпіридину (550 мг) в ТГФ (25 мл) в атмосфері аргону при -50 °С по краплях обробляють за допомогою iPrMgClxLiCl (1.3 М в ТГФ, 2.2 мл). Суміш перемішують протягом 1 год. і потім по краплях обробляють сумішшю етил 3-форміл-1-метил-1Н-піразол-5-карбоксилату (300 мг) в ТГФ (1 мл). Після перемішування протягом 1 год. при -50 °С суміш розподіляють між насиченим водним розчином NH₄Cl і EtOAc. Водну фазу екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази сушать (MgSO₄), концентрують у вакуумі і залишок хроматографують на силікагелі (петролейний ефір / EtOAc 90:10 → 50:50) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 2): t_R=0.89 хв. Мас-спектр (EPI⁺): m/z=294 [M+H]⁺.

Проміжна сполука 106

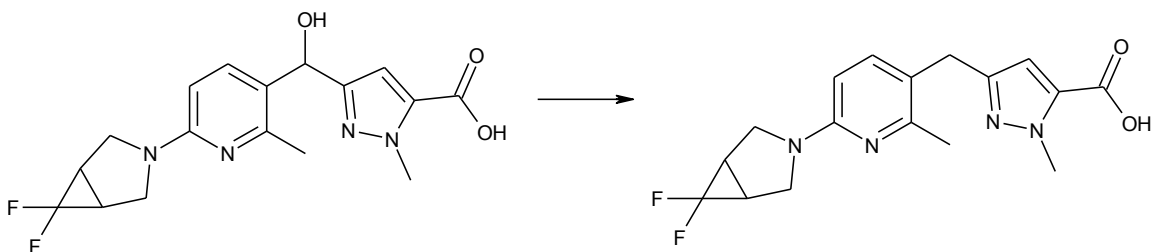
3-[(6-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)(гідрокси)метил]-1-метил-1Н-піразол-5-карбонова кислота



Суміш етил 3-[(6-фтор-2-метилпіридин-3-іл)(гідрокси)метил]-1-метил-1Н-піразол-5-карбоксилату (430 мг), гідрохлориду 6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексану (1.36 г) і K₂CO₃ (2.4 г) в ДМСО (10 мл) нагрівають протягом 48 год. до 150 °С. Після охолодження до к.т. суміш розбавляють ACN, фільтрують і очищають за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ACN, вода) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. PX (Метод 2): t_R=0.63 хв; Мас-спектр (EPI⁺): m/z=365 [M+H]⁺.

Проміжна сполука 107

3-[(6-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метил]-1-метил-1Н-піразол-5-карбонова кислота

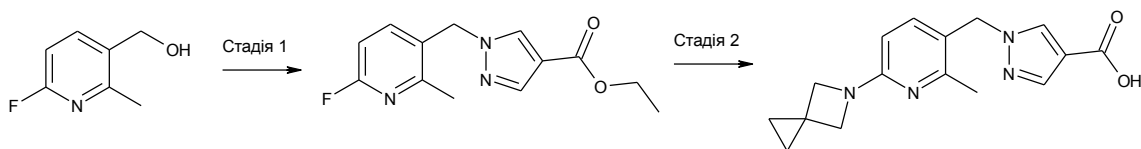


Суміш 3-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)-2-метилпіридин-3-іл}(гідрокси)метил]-1-метил-1Н-піразол-5-карбонової кислоти (173 мг), триетилсилану (380 мкл), трифтороцтової кислоти (185 мкл) і діетилендіфториду трифториду бору ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, 293 мкл) в ДХМ (3 мл) і ТГФ (1 мл) перемішують в атмосфері аргону протягом 12 год. при к.т. Суміш розбавляють водою і очищають за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ACN, вода) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 2): $t_R=0.69$ хв. Мас-спектр (EPI^+): $m/z=349$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Проміжна сполука 108

1-[(6-{5-Азаспіро[2.3]гексан-5-іл)-2-метилпіридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбонова кислота



Стадія 1: Етил 1-[(6-фтор-2-метилпіридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат

(6-Фтор-2-метилпіридин-3-іл)метанол (4.12 г) розчиняють у ТГФ (50 мл) і охолоджують до -10°C . Додають етил 1Н-піразол-4-карбоксилат (4.43 г) і трибутилфосфін (9 мл). Порціями повільно додають ди-трет-бутилазодикарбоксилат (DBAD, 7.4 г), суміш перемішують при к.т. протягом 45 хв і концентрують у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (циклогексан / EtOAc) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

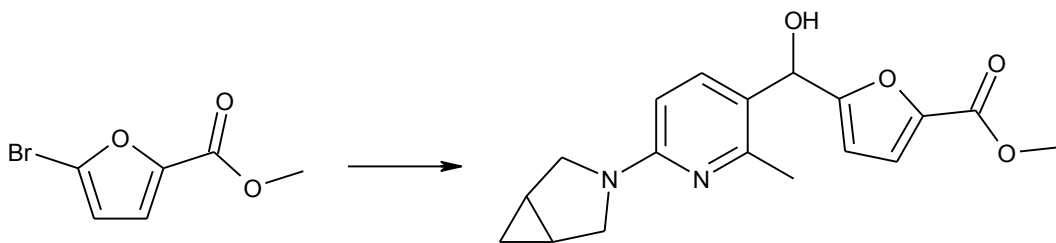
PX (Метод 2): $t_R=0.88$ хв; Мас-спектр (EPI^+): $m/z=264$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 2: 1-[(6-{5-Азаспіро[2.3]гексан-5-іл)-2-метилпіридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбонова кислота

Етил 1-[(6-фтор-2-метилпіридин-3-іл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат (0.5 г) розчиняють у ДМСО (2 мл). Додають трифторацетат 5-азаспіро[2.3]гексану (1.2 г) і DIPEA (2 мл), і суміш перемішують протягом 16 годин при 100°C і протягом додаткових 5 год. при 120°C . Після охолодження до к.т., N, N-діізопропілетиламінову фазу видаляють, додають 4 М розчин NaOH (4 мл), і суміш перемішують при 60°C протягом 2 год. Додають водний розчин HCl (4 М, 4 мл), і суміш очищають за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ACN, вода) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. PX (Метод 1): $t_R=0.68$ хв; Мас-спектр (EPI^+): $m/z=299$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Проміжна сполука 109

Метил 5-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)-2-метилпіридин-3-іл}(гідрокси)метил]фуран-2-карбоксилат



Суміш метил 5-бромфуран-2-карбоксилату (500 мг) в ТГФ (15 мл) при -50°C по краплях обробляють за допомогою $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (1.3 М в ТГФ, 1.95 мл). Суміш перемішують протягом 30 хвилин при -50°C і потім охолоджують до -78°C . Додають 6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)-2-метилпіридин-3-іл-карбальдегід (592 мг) в ТГФ (8 мл), і суміш перемішують протягом 1 год. при -78°C і потім протягом 30 хвилин при 0°C . Реакційну суміш гасять насиченим водним розчином NH_4Cl і водою. Суміш екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази сушать (MgSO_4), концентрують у вакуумі і залишок хроматографують на силікагелі (петролейний ефір / EtOAc 85:15 $\rightarrow$ 50:50) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 2): $t_R=0.70$ хв. Мас-спектр (EPI^+): $m/z=329$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Проміжні сполуки 109-1-109-7 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 109:

Проміжна сполука	Структура	t_R	Мас-спектр (EPI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$	PX Метод
------------------	-----------	-------	--	----------

109-1		1.05	343	Метод 1
109-2		0.97	365	Метод 1
109-3		1.04	429	Метод 2
109-4		0.80	371	Метод 2
109-5		1.12	459	Метод 2
109-6		0.807	395	Метод 2
109-7		0.74	402	Метод 2

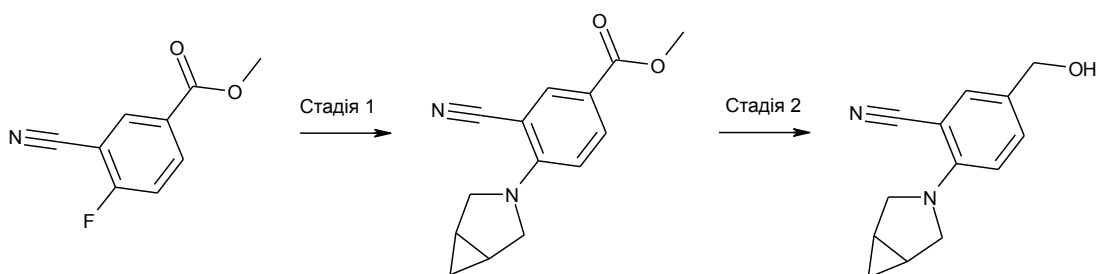
Проміжна сполука	Коментар до реакції
109-1	Після додавання $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ суміш повільно нагрівають до $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 2 год. Потім суміш охолоджують до $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ і додають альдегід з наступним перемішуванням протягом 1 год. при нагріванні до $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$.
109-3	Реакцію проводять при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Продукт очищають за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ACN, вода).

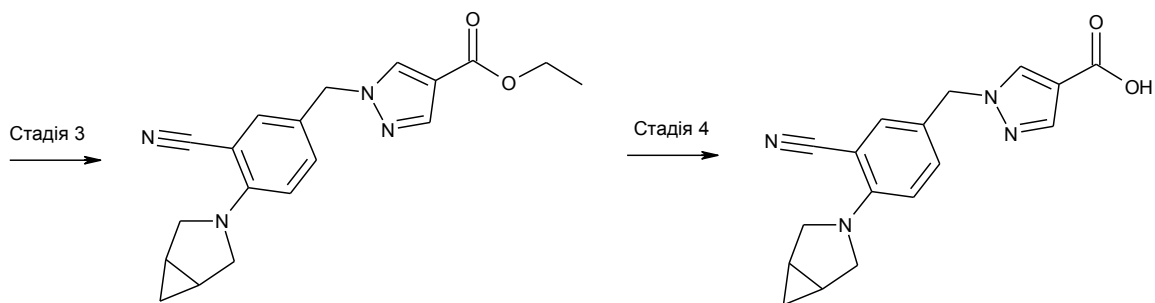
109-4	Реакцію проводять при -60 °С замість -50 °С і, після додавання, нагрівають до к.т. протягом 17 год.
109-5	Реакцію проводять при -78 °С.
109-6	Реакцію проводять при -78 °С. Продукт очищають за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ACN, вода).
109-7	Реакцію проводять при -78 °С. Продукт очищають за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ACN, вода).

Проміжна сполука	Назва	Назва Вихідної речовини 1	Назва Вихідної речовини 2
109-1	Етил 5-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)-(гідрокси)метил]фуран-3-карбоксилат	3-(5-Йод-6-метилпіридин-2-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан	Етил 5-формілфуран-3-карбоксилат
109-2	Метил 5-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло-[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)(гідрокси)метил]фуран-2-карбоксилат	Метил 5-бромфуран-2-карбоксилат	6-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло-[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-карбальдегід
109-3	Метил 5-[(2-бром-6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-іл)(гідрокси)метил]фуран-2-карбоксилат	Метил 5-бромфуран-2-карбоксилат	2-Бром-6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-карбальдегід
109-4	Етил 5-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етенілпіридин-3-іл)(гідрокси)-метил]тіофен-2-карбоксилат	Етил 5-бромтіофен-2-карбоксилат	6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етенілпіридин-3-карбальдегід
109-5	Етил 5-[(2-бром-6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-іл)(гідрокси)метил]тіофен-2-карбоксилат	Етил 5-бромтіофен-2-карбоксилат	2-Бром-6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-карбальдегід
109-6	Етил 5-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло-[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)(гідрокси)метил]-тіофен-2-карбоксилат	Етил 5-бромтіофен-2-карбоксилат	6-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло-[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-карбальдегід
109-7	(5-Бром-1,3-тіазол-2-іл)(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метанол	2,5-Дибром-1,3-тіазол	6-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло-[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-карбальдегід

Проміжна сполука 110

1-[(4-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-ціанофеніл)метил]-1Н-піразол-4-карбонова кислота





Стадія 1: Метил 4-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-ціанобензоат

Зазначену у заголовку сполуку одержують з метил 3-ціано-4-фторбензоату і гідрохлориду 3-азабіцикло[3.1.0]гексану, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 1 одержання Проміжної сполуки 111.

Стадія 2: 2-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-5-(гідроксиметил)бензонітрил

Зазначену у заголовку сполуку одержують з метил 4-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-ціанобензоату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 4 одержання Проміжної сполуки 118.

PX (Метод 2): $t_R=0.92$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=215$ [M+H]⁺.

Стадія 3: Етил 1-[(4-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-ціанофеніл)метил]-1H-піразол-4-карбоксилат

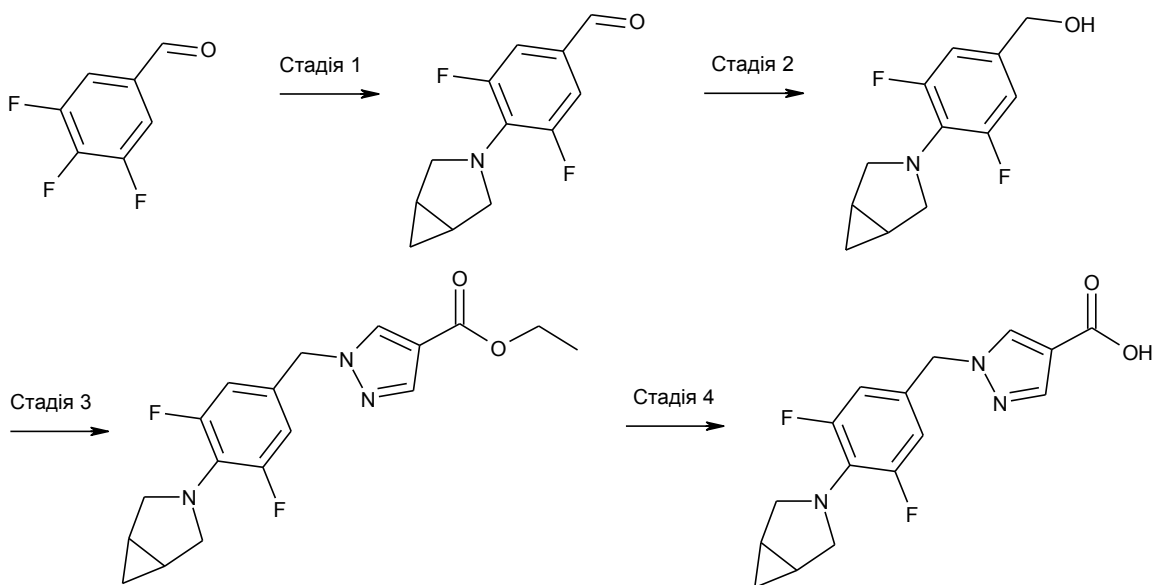
Зазначену у заголовку сполуку одержують з 2-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-5-(гідроксиметил)бензонітрилу і етил 1H-піразол-4-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 3 одержання Проміжної сполуки 111.

Стадія 4: 1-[(4-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-ціанофеніл)метил]-1H-піразол-4-карбонова кислота

Зазначену у заголовку сполуку одержують з етил 1-[(4-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-ціанофеніл)метил]-1H-піразол-4-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 4 одержання Проміжної сполуки 111.

Проміжна сполука 111

1-[(4-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3,5-дифторфеніл)метил]-1H-піразол-4-карбонова кислота



Стадія 1: 4-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3,5-дифторбензальдегід

Суміш 3,4,5-трифторбензальдегіду (1.50 г), гідрохлориду 3-азабіцикло[3.1.0]гексану (1.23 г), ⁱPr₂NEt (4 мл) і ДМФА (15 мл) перемішують при 70 °С протягом ночі. Після охолодження до к.т., додають воду і одержану суміш екстрагують етилацетатом (3х). Об'єднаний екстракт сушать (Na₂SO₄) і концентрують. Залишок хроматографують на силікагелі (петролейний ефір / EtOAc 98:2 → 95:5) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 2): $t_R=1.13$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=224$ [M+H]⁺.

Стадія 2: (4-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3,5-дифторфеніл)метанол

NaBH₄ (0.18 г) порціями додають до 4-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3,5-дифторбензальдегіду (0.97 г) в ТГФ (10 мл) і метанолі (10 мл) при 0 °С. Суміш перемішують протягом 1 год. на охолодній бані і ще 30 хв при к.т., після чого додають водний розчин HCl (1 моль/л). Суміш перемішують протягом 30 хв, після чого її нейтралізують водним розчином NaHCO₃. Суміш екстрагують етилацетатом (2х), і об'єднаний екстракт сушать (Na₂SO₄) і концентрують. Залишок хроматографують на силікагелі (петролейний ефір / EtOAc 95:5 → 85:15) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 2): $t_R=1.04$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=226$ [M+H]⁺.

Стадія 3: Етил 1-[(4-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3,5-дифторфеніл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат

Суміш (4-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3,5-дифторфеніл)метанолу (0.62 г), етил 1Н-піразол-4-карбоксилату (0.48 г), п-толуолсульфонової кислоти (0.28 г) і MeCN (5 мл) перемішують при 70 °С протягом 1.5 год. (якщо реакція не завершена і залежно від ступеня перетворення температуру підвищують і/або час реакції збільшують). Після охолодження до кімнатної температури, суміш концентрують, додають воду, і одержану суміш нейтралізують водним розчином NaHCO₃. Одержану суміш екстрагують етилацетатом (3х), і об'єднаний екстракт сушать (Na₂SO₄) і концентрують. Залишок хроматографують (ВЕРХ; АСН / вода / аміак) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. РХ (Метод 2): t_R=1.20 хв; Мас-спектр (EPI⁺): m/z=348 [M+H]⁺.

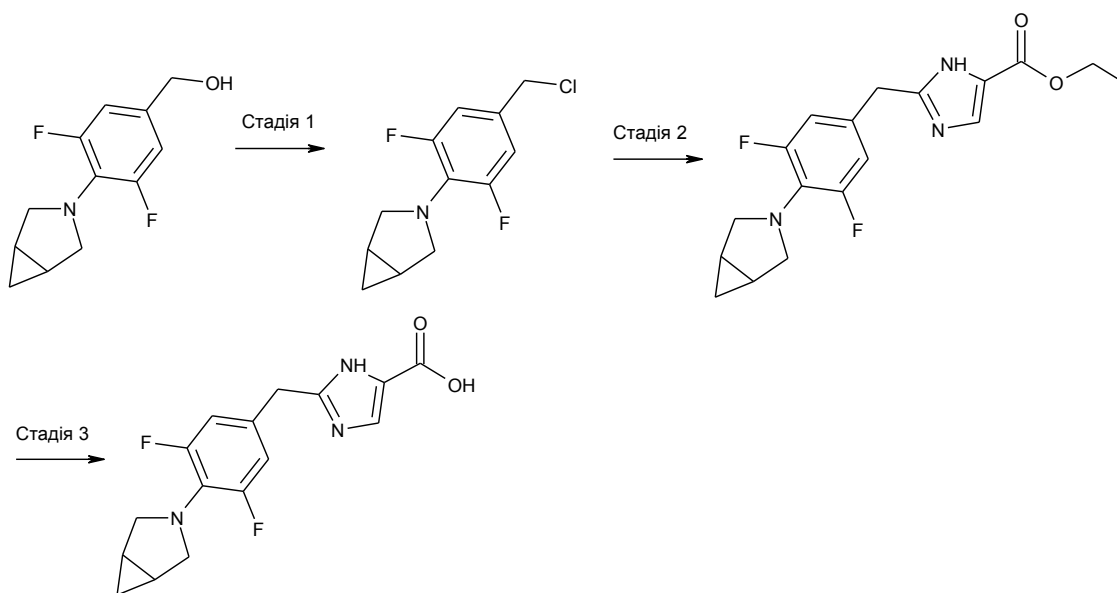
Стадія 4: 1-[(4-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3,5-дифторфеніл)метил]-1Н-піразол-4-карбонова кислота

Суміш етил 1-[(4-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3,5-дифторфеніл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилату (0.10 г), водного розчину NaOH (4 моль/л; 0.5 мл), ТГФ (2 мл) і EtOH (2 мл) перемішують при 70 °С протягом 1.5 год. Після охолодження до кімнатної температури, суміш концентрують. Додають воду (2 мл) і водний розчин HCl (4 моль/л; 0.5 мл), і одержану суміш доводять до значення рН прибіл. 5 водн. розчином NaOH. Утворений осад відокремлюють і сушать, і використовують як такий на наступній стадії реакції; альтернативно, якщо осад не утворюється, водну фазу концентрують і залишок використовують як такий на наступній стадії реакції.

РХ (Метод 2): t_R=1.04 хв; Мас-спектр (EPI⁺): m/z=320 [M+H]⁺.

Проміжна сполука 112

2-[(4-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3,5-дифторфеніл)метил]-1Н-імідазол-5-карбонова кислота



Стадія 1: 3-[4-(Хлорметил)-2,6-дифторфеніл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан

Суміш (4-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3,5-дифторфеніл)метанолу (60 мг), SOCl₂ (0.04 мл) і дихлорметану (1 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хв. Суміш концентрують, вносять в толуол, знову концентрують, і залишок використовують як такий на наступній стадії реакції.

Стадія 2: Етил 2-[(4-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3,5-дифторфеніл)метил]-1Н-імідазол-5-карбоксилат

LiO^tBu (21 мг) додають до суміші етил 1Н-імідазол-4-карбоксилату (37 мг), ^tBuOH (0.4 мл) і ДХМ (1.6 мл), охолоджуваній на льодяній бані. Суміш перемішують протягом 5 хв, після чого додають 3-[4-(хлорметил)-2,6-дифторфеніл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан (65 мг, сирий продукт зі Стадії 1) в ДХМ (0.4 мл). Охолодну баню видаляють, і суміш перемішують при 40 °С протягом ночі. Після охолодження до к.т., додають воду і ДХМ. Органічну фазу відокремлюють, і водну фазу екстрагують за допомогою ДХМ (2х). Об'єднаний органічний екстракт концентрують, і залишок хроматографують (ВЕРХ; АСН / вода / аміак) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

РХ (Метод 2): t_R=0.89 хв; Мас-спектр (EPI⁺): m/z=348 [M+H]⁺.

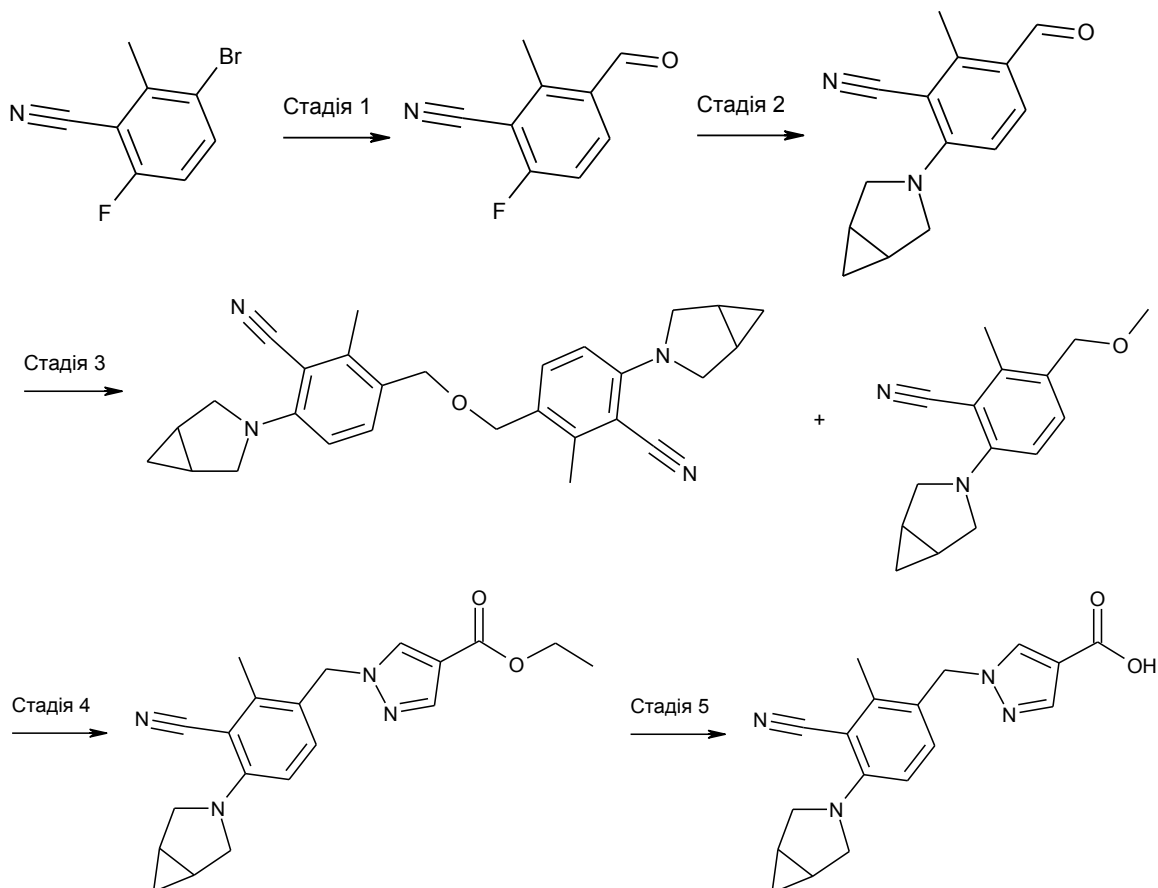
Стадія 3: 2-[(4-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3,5-дифторфеніл)метил]-1Н-імідазол-5-карбонова кислота

Зазначену у заголовку сполуку одержують з етил 2-[(4-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3,5-дифторфеніл)метил]-1Н-імідазол-5-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 4 одержання Проміжної сполуки 111.

РХ (Метод 2): t_R=0.82 хв; Мас-спектр (EPI⁺): m/z=320 [M+H]⁺.

Проміжна сполука 113

1-[(4-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-ціано-2-метилфеніл)метил]-1Н-піразол-4-карбонова кислота



Стадія 1: 6-Фтор-3-форміл-2-метилбензонітрил

$\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (Турбо-Гриньяр; 1.3 моль/л в ТГФ, 3.8 мл) по краплях додають до 3-бром-6-фтор-2-метилбензонітрилу (1.0 г) в ТГФ (25 мл) при -20°C . Суміш нагрівають до 0°C протягом 1.3 години, після чого додають ще одну порцію $\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (Турбо-Гриньяр; 1.3 моль/л в ТГФ, 1.0 мл). Охолодну баню видаляють, і суміш перемішують протягом ще 45 хв. Суміш охолоджують до -20°C і додають ДМФА (0.8 мл). Після перемішування протягом 50 хв, охолодну баню видаляють, і реакційну суміш гасять шляхом додавання водного розчину NH_4Cl при к.т. Суміш екстрагують за допомогою EtOAc (3х), і об'єднаний екстракт сушать (Na_2SO_4) і концентрують. Залишок хроматографують на силікагелі (циклогексан / EtOAc 24:1 $\rightarrow$ 3:1) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. РХ (Метод 2): $t_R=0.87$ хв.

Стадія 2: 6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-форміл-2-метилбензонітрил

Суміш 6-фтор-3-форміл-2-метилбензонітрилу (515 мг), KHCO_3 (0.79 г), гідрохлориду 3-азабіцикло[3.1.0]гексану (453 мг) і ДМСО (10 мл) перемішують при 70°C протягом 1.3 год. Після охолодження до к.т. додають воду, і суміш перемішують протягом 30 хв. Осад відокремлюють шляхом фільтрування, промивають водою (2х), і сушать при 65°C з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. РХ (Метод 1): $t_R=0.97$ хв; Мас-спектр (EPI^+): $m/z=227$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Стадія 3: 6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-[(4-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-ціано-2-метилфеніл)метокси]метил}-2-метилбензонітрил

NaNH_4 (0.21 г) порціями додають до 6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-форміл-2-метилбензонітрилу (0.63 г) в ТГФ (10 мл) і MeOH (5 мл) при к.т. Суміш перемішують протягом 1 год., після чого додають водний розчин HCl (1 моль/л). Суміш перемішують протягом 1 год., після чого її нейтралізують водним розчином NaHCO_3 . Суміш екстрагують за допомогою EtOAc (2х), і об'єднаний екстракт сушать (Na_2SO_4) і концентрують з одержанням суміші зазначеної у заголовку сполуки і 6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-(метоксиметил)-2-метилбензонітрилу, яку використовують як таку на наступній стадії реакції (обидва компоненти є придатними вихідними речовинами для наступної стадії).

РХ (Метод 1): $t_R=1.27$ хв; Мас-спектр (EPI^+): $m/z=439$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Стадія 4: Етил 1-[(4-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-ціано-2-метилфеніл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат

Зазначену у заголовку сполуку одержують із суміші, одержаної на Стадії 3 одержання Проміжної сполуки 113, 6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-[(4-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-ціано-2-метилфеніл)метокси]метил}-2-метилбензонітрилу і 6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-(метоксиметил)-2-метилбензонітрилу, і етил 1Н-піразол-4-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 3 одержання Проміжної сполуки 111.

РХ (Метод 1): $t_R=1.08$ хв; Мас-спектр (EPI^+): $m/z=351$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Стадія 5: 1-[(4-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-ціано-2-метилфеніл)метил]-1Н-піразол-4-карбонова кислота

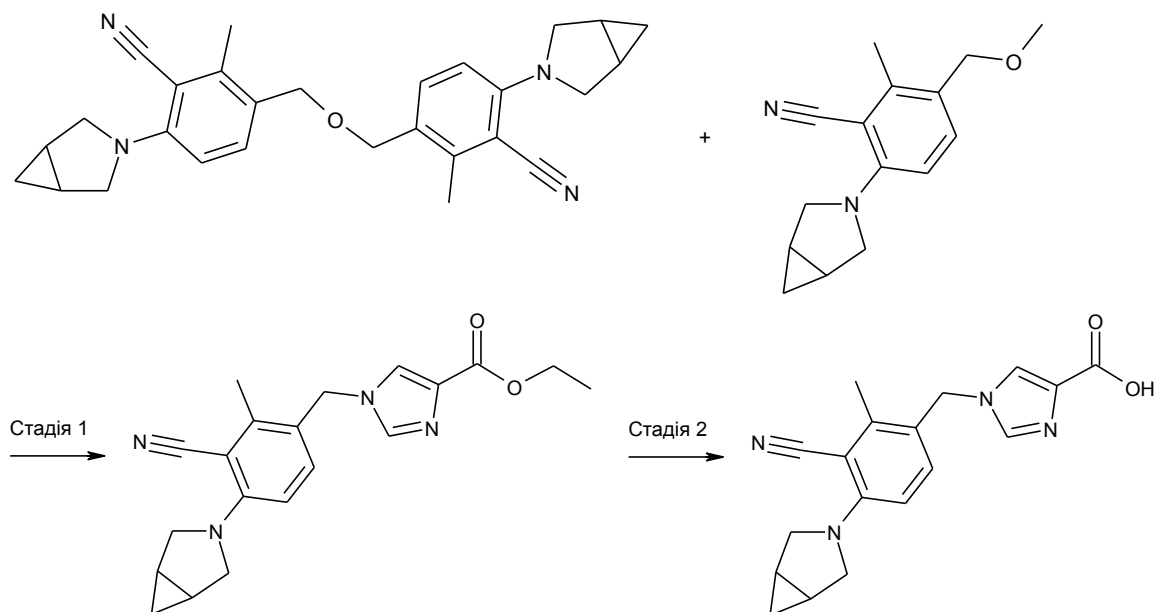
Зазначену у заголовку сполуку одержують з етил 1-[(4-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-ціано-2-метилфеніл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 4

одержання Проміжної сполуки 111.

PX (Метод 2): $t_R=0.96$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=323$ [M+H]⁺.

Проміжна сполука 114

1-[(4-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-ціано-2-метилфеніл)метил]-1H-імідазол-4-карбонова кислота



Стадія 1: Етил 1-[(4-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-ціано-2-метилфеніл)метил]-1H-імідазол-4-карбоксилат. Зазначену у заголовку сполуку одержують із суміші, одержаної на Стадії 3 одержання Проміжної сполуки 113, 6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-[[4-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-ціано-2-метилфеніл)метокси]метил]-2-метилбензонітрилу і 6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-(метоксиметил)-2-метилбензонітрилу, і етил 1H-імідазол-4-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 3 одержання Проміжної сполуки 111.

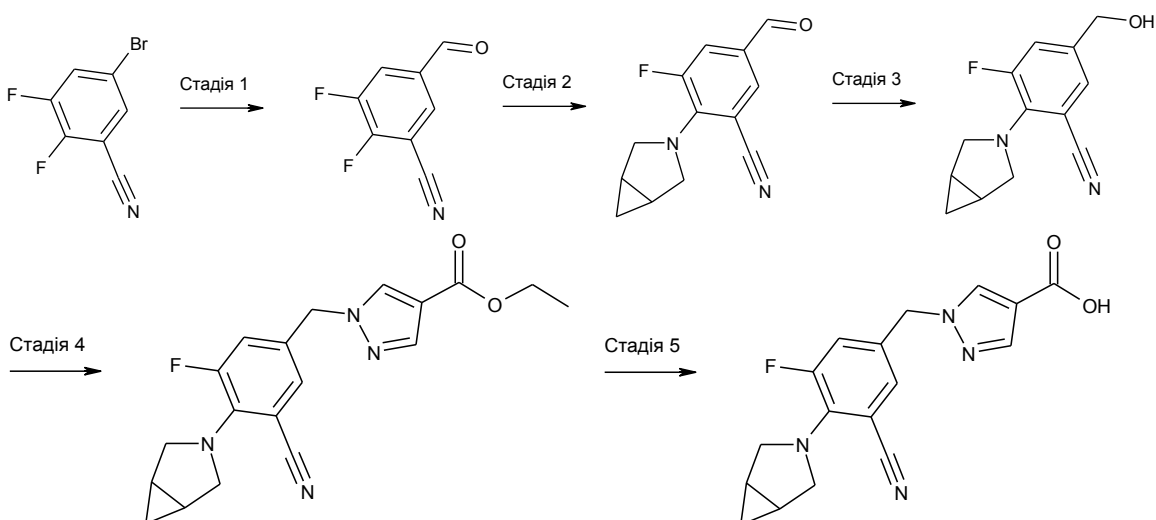
PX (Метод 1): $t_R=0.99$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=351$ [M+H]⁺.

Стадія 2: 1-[(4-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-ціано-2-метилфеніл)метил]-1H-імідазол-4-карбонова кислота. Зазначену у заголовку сполуку одержують з етил 1-[(4-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-ціано-2-метилфеніл)метил]-1H-імідазол-4-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 4 одержання Проміжної сполуки 111.

PX (Метод 2): $t_R=0.80$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=323$ [M+H]⁺.

Проміжна сполука 115

1-[(4-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-ціано-5-фторфеніл)метил]-1H-піразол-4-карбонова кислота



Стадія 1: 2,3-Дифтор-5-формілбензонітрил

Зазначену у заголовку сполуку одержують з 5-бром-2,3-дифторбензонітрилу, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 1 одержання Проміжної сполуки 113. PX (Метод 2): $t_R=0.84$ хв.

Стадія 2: 2-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-фтор-5-формілбензонітрил

Зазначену у заголовку сполуку одержують з 2,3-дифтор-5-формілбензонітрилу і гідрохлориду 3-азабіцикло[3.1.0]гексану, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 1 одержання Проміжної

сполуки 111.

PX (Метод 2): $t_R=1.03$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=231$ [M+H]⁺.

Стадія 3: 2-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-фтор-5-(гідроксиметил)бензонітрил

Зазначену у заголовку сполуку одержують з 2-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-фтор-5-формілбензонітрилу, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 2 одержання Проміжної сполуки 111.

PX (Метод 2): $t_R=0.99$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=233$ [M+H]⁺.

Стадія 4: Етил 1-[(4-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-ціано-5-фторфеніл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат

Зазначену у заголовку сполуку одержують з 2-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-фтор-5-(гідроксиметил)бензонітрилу і етил 1Н-піразол-4-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 3 одержання Проміжної сполуки 111.

PX (Метод 2): $t_R=1.10$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=355$ [M+H]⁺.

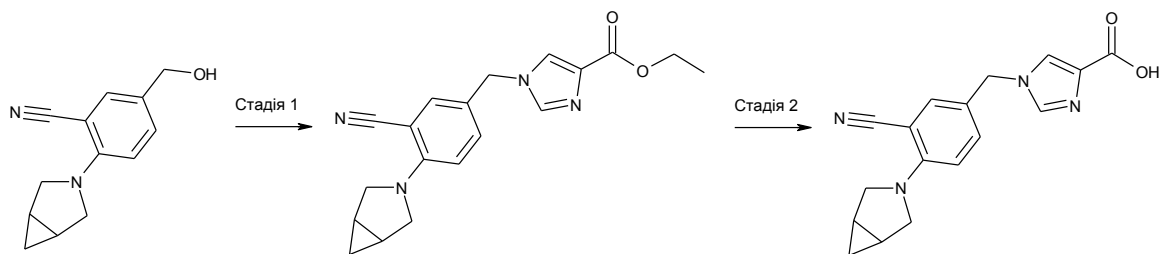
Стадія 5: 1-[(4-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-ціано-5-фторфеніл)метил]-1Н-піразол-4-карбонова кислота

Зазначену у заголовку сполуку одержують з етил 1-[(4-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-ціано-5-фторфеніл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 4 одержання Проміжної сполуки 111.

PX (Метод 2): $t_R=0.99$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=327$ [M+H]⁺.

Проміжна сполука 116

1-[(4-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-ціанофеніл)метил]-1Н-імідазол-4-карбонова кислота



Стадія 1: Етил 1-[(4-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-ціанофеніл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат

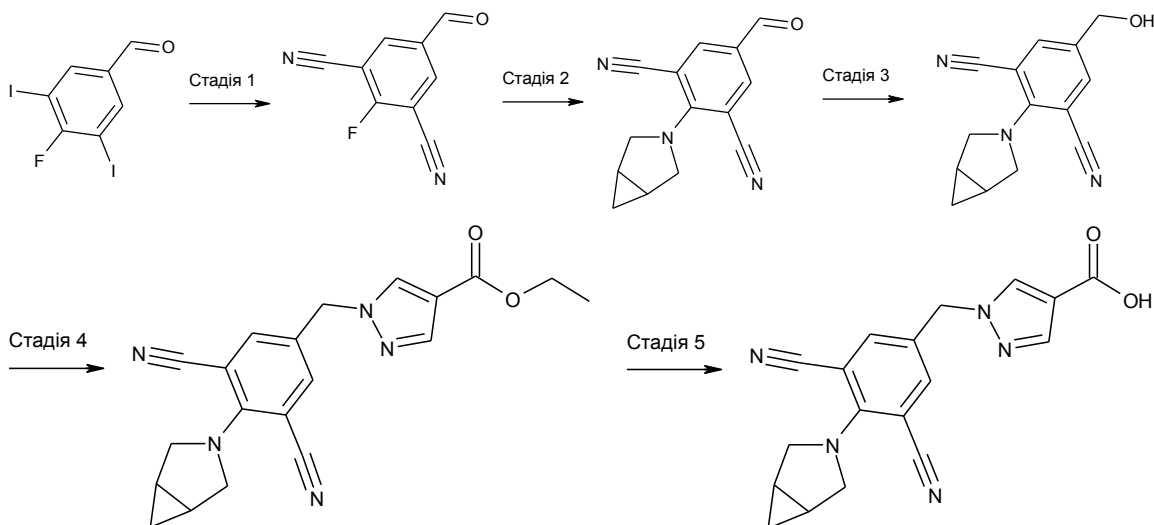
Зазначену у заголовку сполуку одержують з 2-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-5-(гідроксиметил)бензонітрилу і етил 1Н-імідазол-4-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 3 одержання Проміжної сполуки 111.

Стадія 2: 1-[(4-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-ціанофеніл)метил]-1Н-імідазол-4-карбонова кислота

Зазначену у заголовку сполуку одержують з етил 1-[(4-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-ціанофеніл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 4 одержання Проміжної сполуки 111.

Проміжна сполука 117

1-[(4-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3,5-диціанофеніл)метил]-1Н-піразол-4-карбонова кислота



Стадія 1: 2-Фтор-5-формілбензол-1,3-дикарбонітрил

Суміш 4-фтор-3,5-дйодбензальдегіду (2.00 г), ціаніду міді(I) (1.05 г) і ДМФА (25 мл) перемішують при 120 °С протягом 24 год. Після охолодження до к.т. додають воду, і одержану суміш екстрагують етилацетатом (3х). Об'єднаний екстракт сушать (Na₂SO₄) і концентрують. Залишок хроматографують на силікагелі (петролейний ефір / EtOAc 95:51 → 70:30) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

Стадія 2: 2-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-5-формілбензол-1,3-дикарбонітрил

Зазначену у заголовку сполуку одержують з 2-фтор-5-формілбензол-1,3-дикарбонітрилу і гідрохлориду 3-

азабіцкло[3.1.0]гексану, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 1 одержання Проміжної сполуки 111.

PX (Метод 2): $t_R=0.95$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=238$ [M+H]⁺.

Стадія 3: 2-{3-азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл}-5-(гідроксиметил)бензол-1,3-дикарбонітрил

Зазначену у заголовку сполуку одержують з 2-{3-азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл}-5-формілбензол-1,3-дикарбонітрилу, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 2 одержання Проміжної сполуки 111.

PX (Метод 2): $t_R=0.92$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=240$ [M+H]⁺.

Стадія 4: Етил 1-[(4-{3-азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл}-3,5-диціанофеніл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат

Зазначену у заголовку сполуку одержують з 2-{3-азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл}-5-(гідроксиметил)бензол-1,3-дикарбонітрилу і етил 1Н-піразол-4-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 3 одержання Проміжної сполуки 111.

PX (Метод 2): $t_R=1.07$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=362$ [M+H]⁺.

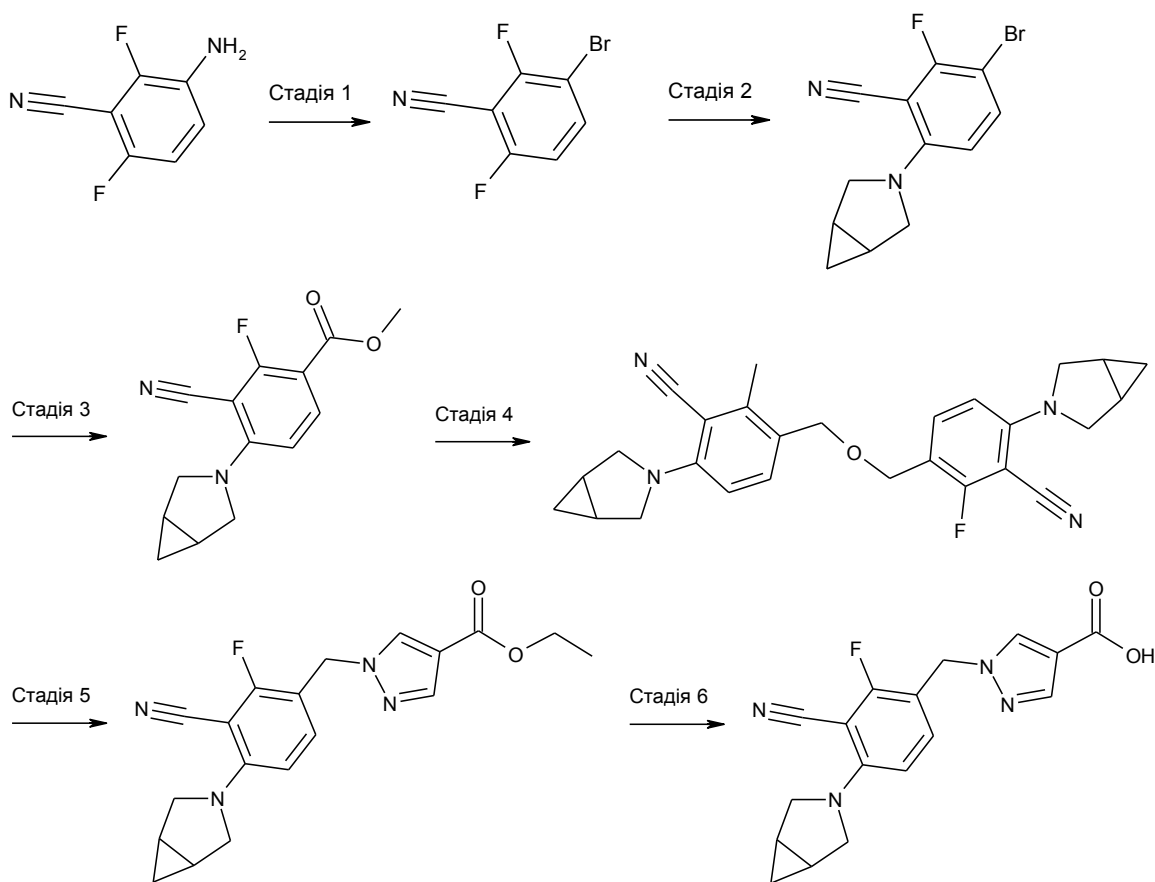
Стадія 5: 1-[(4-{3-Азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл}-3,5-диціанофеніл)метил]-1Н-піразол-4-карбонова кислота

Зазначену у заголовку сполуку одержують з етил 1-[(4-{3-азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл}-3,5-диціанофеніл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 4 одержання Проміжної сполуки 111.

PX (Метод 2): $t_R=0.92$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=334$ [M+H]⁺.

Проміжна сполука 118

1-[(4-{3-Азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-ціано-2-фторфеніл)метил]-1Н-піразол-4-карбонова кислота



Стадія 1: 3-Бром-2,6-дифторбензонітрил

3-Аміно-2,6-дифторбензонітрил (2.50 г), розчинений у ACN (45 мл), по краплях додають до суміші броміду міді(II) (4.49 г), трет-бутил нітриту (3.8 мл) і ACN (45 мл), перемішуваної при 65 °С. Суміш перемішують при 65 °С протягом 1 год. і потім охолоджують до к.т. Додають 20 % водний розчин HCl, і одержану суміш екстрагують діетиловим ефіром. Об'єднаний екстракт сушать (Na₂SO₄) і концентрують. Залишок хроматографують на силікагелі (циклогексан / EtOAc 7:3) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. PX (Метод 2): $t_R=1.01$ хв.

Стадія 2: 6-{3-Азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-бром-2-фторбензонітрил

Зазначену у заголовку сполуку одержують з 3-бром-2,6-дифторбензонітрилу і гідрохлориду 3-азабіцкло[3.1.0]гексану, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 1 одержання Проміжної сполуки 111.

PX (Метод 2): $t_R=1.17$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=281/283$ (Br) [M+H]⁺.

Стадія 3: Метил 4-{3-азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-ціано-2-фторбензоат

Суміш 6-{3-азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-бром-2-фторбензонітрилу (500 мг), PdCl₂(dppf) (72 мг), NEt₃ (0.3 мл) і MeOH (6 мл) перемішують в атмосфері монооксиду вуглецю (10 бар) при 80 °С протягом ночі. Після охолодження до к.т., суміш фільтрують, і фільтрат концентрують. Залишок хроматографують на силікагелі

(циклогексан / EtOAc 6:4) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 2): $t_R=1.05$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=261$ [M+H]⁺.

Стадія 4: 6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-[[4-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-ціано-2-фторфеніл]метокси]-метил]-2-фторбензонітрил

Метил 4-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-ціано-2-фторбензоат (0.42 г), розчинений у ТГФ (5 мл), по краплях додають до LiAlH₄ в ТГФ (2.3 моль/л; 0.70 мл) при -50 °С. Суміш перемішують при нагріванні до -20 °С протягом 1.5 год. і потім гасять шляхом додавання водного розчину HCl (1 моль/л). Одержану суміш екстрагують за допомогою EtOAc (3х), і об'єднаний екстракт сушать (Na₂SO₄) і концентрують. Залишок хроматографують на силікагелі (циклогексан / EtOAc 1:0 → 1:1) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. Залежно від методики обробки, також або виключно одержують 6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-фтор-3-(гідроксиметил)бензонітрил; останній можна аналогічно використовувати на наступній стадії реакції. Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=447$ [M+H]⁺.

Стадія 5: Етил 1-[(4-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-ціано-2-фторфеніл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат

Зазначену у заголовку сполуку одержують з 6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-[[4-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-ціано-2-фторфеніл]метокси]метил]-2-фторбензонітрилу і етил 1Н-піразол-4-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 3 одержання Проміжної сполуки 111.

PX (Метод 1): $t_R=1.06$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=355$ [M+H]⁺.

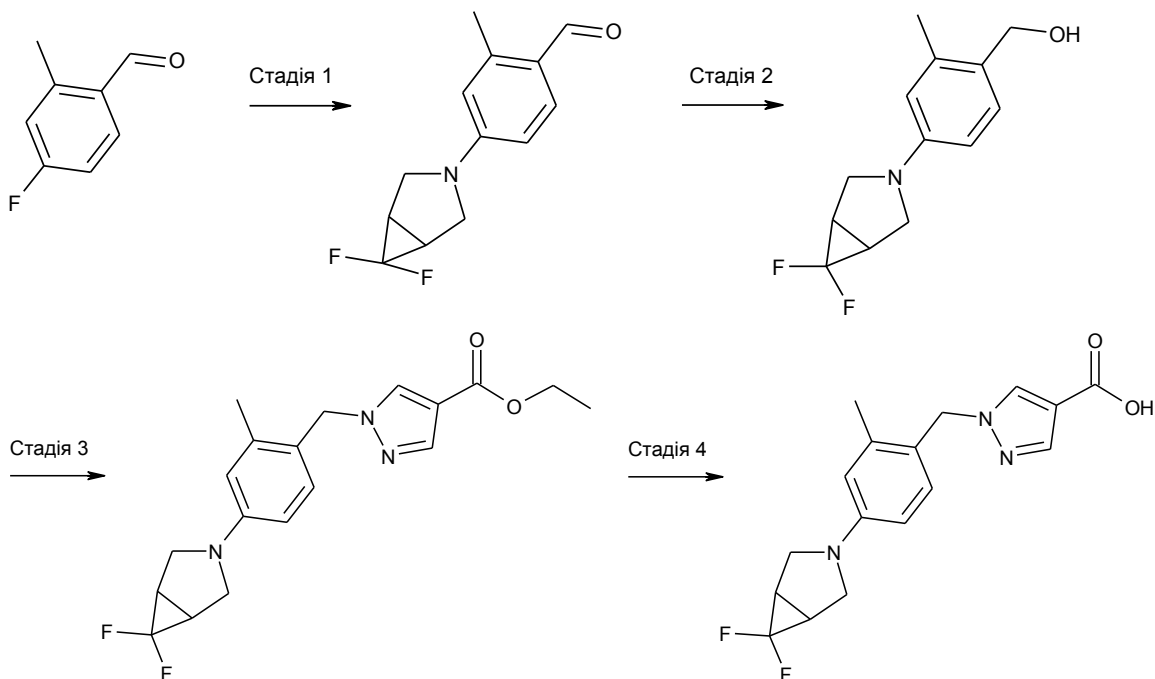
Стадія 6: 1-[(4-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-ціано-2-фторфеніл)метил]-1Н-піразол-4-карбонова кислота

Зазначену у заголовку сполуку одержують з етил 1-[(4-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-ціано-2-фторфеніл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 4 одержання Проміжної сполуки 111.

PX (Метод 2): $t_R=0.94$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=349$ [M+Na]⁺.

Проміжна сполука 119

1-[(4-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилфеніл)метил]-1Н-піразол-4-карбонова кислота



Стадія 1: 4-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилбензальдегід

Зазначену у заголовку сполуку одержують з 4-фтор-2-метилбензальдегіду і 6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексану, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 1 одержання Проміжної сполуки 111; K₂CO₃ використовують замість основи Х'юніга при 130 °С. PX (Метод 2): $t_R=1.01$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=238$ [M+H]⁺.

Стадія 2: (4-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилфеніл)метанол

Зазначену у заголовку сполуку одержують з 4-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилбензальдегіду, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 2 одержання Проміжної сполуки 111.

Стадія 3: Етил 1-[(4-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилфеніл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат

Зазначену у заголовку сполуку одержують з (4-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилфеніл)метанолу і етил 1Н-піразол-4-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 3 одержання Проміжної сполуки 111.

PX (Метод 2): $t_R=1.13$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=362$ [M+H]⁺.

Стадія 4: 1-[(4-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилфеніл)метил]-1Н-піразол-4-карбонова кислота

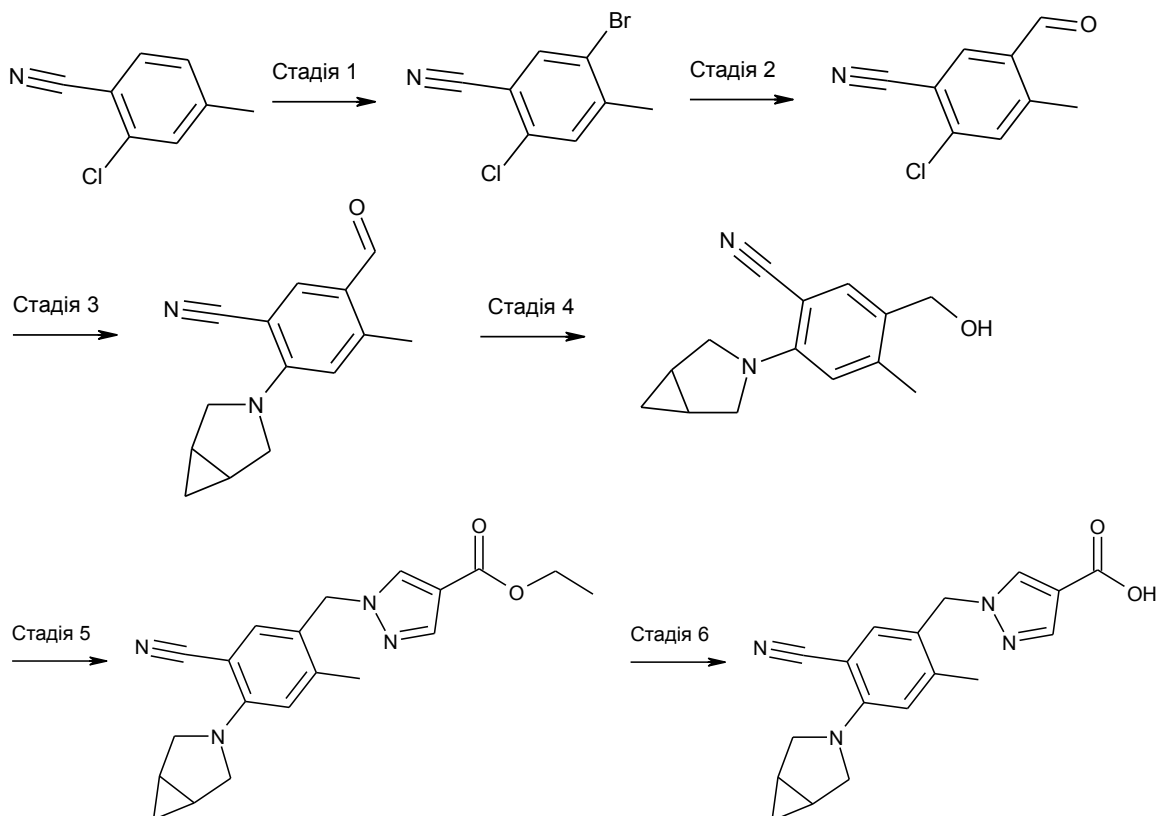
Зазначену у заголовку сполуку одержують з етил 1-[(4-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-

метилфеніл)метил]-1H-піразол-4-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 4 одержання Проміжної сполуки 111.

PX (Метод 2): $t_R=0.98$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=334$ [M+H]⁺.

Проміжна сполука 120

1-[(4-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-5-ціано-2-метилфеніл)метил]-1H-піразол-4-карбонова кислота



Стадія 1: 5-Бром-2-хлор-4-метилбензонітрил

N-бромсукцинімід (3.50 г) і трифтороцтову кислоту (25 мл) додають до 2-хлор-4-метилбензонітрилу (2.50 г) в концентрованій сірчаній кислоті при к.т. Суміш перемішують при к.т. протягом 24 год. Суміш охолоджують до 0 °С і потім повільно вливають у охолоджений льодом водний розчин NaOH (4 моль/л; 125 мл). Осад відокремлюють шляхом фільтрування і очищують за допомогою хроматографії на силікагелі (циклогексан / EtOAc) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 1): $t_R=1.07$ хв.

Стадія 2: 2-Хлор-5-форміл-4-метилбензонітрил

Зазначену у заголовку сполуку одержують з 5-бром-2-хлор-4-метилбензонітрилу, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 1 одержання Проміжної сполуки 113. PX (Метод 1): $t_R=0.90$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=178$ [M-H]⁻.

Стадія 3: 2-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-5-форміл-4-метилбензонітрил

Зазначену у заголовку сполуку одержують з 2-хлор-5-форміл-4-метилбензонітрилу і гідрохлориду 3-азабіцикло[3.1.0]гексану, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 1 одержання Проміжної сполуки 111.

PX (Метод 2): $t_R=1.02$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=227$ [M+H]⁺.

Стадія 4: 2-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-5-(гідроксиметил)-4-метилбензонітрил

Зазначену у заголовку сполуку одержують з 2-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-5-форміл-4-метилбензонітрилу, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 2 одержання Проміжної сполуки 111.

PX (Метод 2): $t_R=0.96$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=229$ [M+H]⁺.

Стадія 5: Етил 1-[(4-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-5-ціано-2-метилфеніл)метил]-1H-піразол-4-карбоксилат

Зазначену у заголовку сполуку одержують з 2-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-5-(гідроксиметил)-4-метилбензонітрилу і етил 1H-піразол-4-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 3 одержання Проміжної сполуки 111.

PX (Метод 1): $t_R=1.08$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=351$ [M+H]⁺.

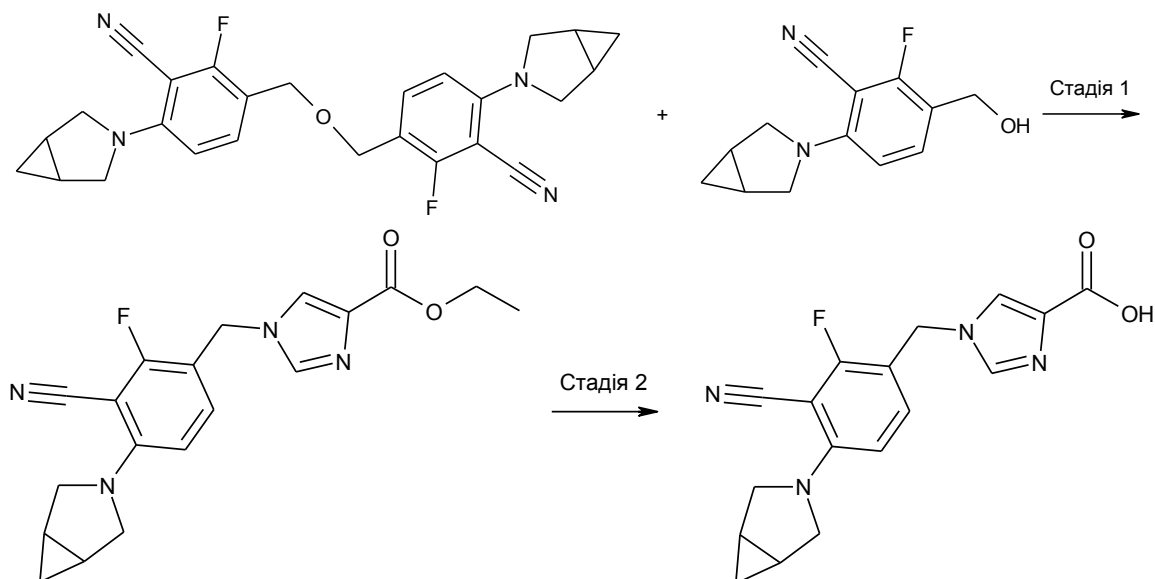
Стадія 6: 1-[(4-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-5-ціано-2-метилфеніл)метил]-1H-піразол-4-карбонова кислота

Зазначену у заголовку сполуку одержують з етил 1-[(4-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-5-ціано-2-метилфеніл)метил]-1H-піразол-4-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 4 одержання Проміжної сполуки 111.

PX (Метод 1): $t_R=0.68$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=323$ [M+H]⁺.

Проміжна сполука 121

1-[(4-{3-Азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-ціано-2-фторфеніл)метил]-1Н-імідазол-4-карбонова кислота



Стадія 1: Етил 1-[(4-{3-азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-ціано-2-фторфеніл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат

Зазначену у заголовку сполуку одержують з суміші 6-{3-азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-[[4-{3-азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-ціано-2-фторфеніл]метокси]метил]-2-фторбензонітрилу і 6-{3-азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-фтор-3-(гідроксиметил)бензонітрилу, одержаної після обробки реакційної суміші на Стадії 4 одержання Проміжної сполуки 118, і етил 1Н-імідазол-4-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 3 одержання Проміжної сполуки 111; реакцію проводять при 140 °С у мікрохвильовій печі. РХ (Метод 1): $t_R=0.90$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=355$ [M+H]⁺.

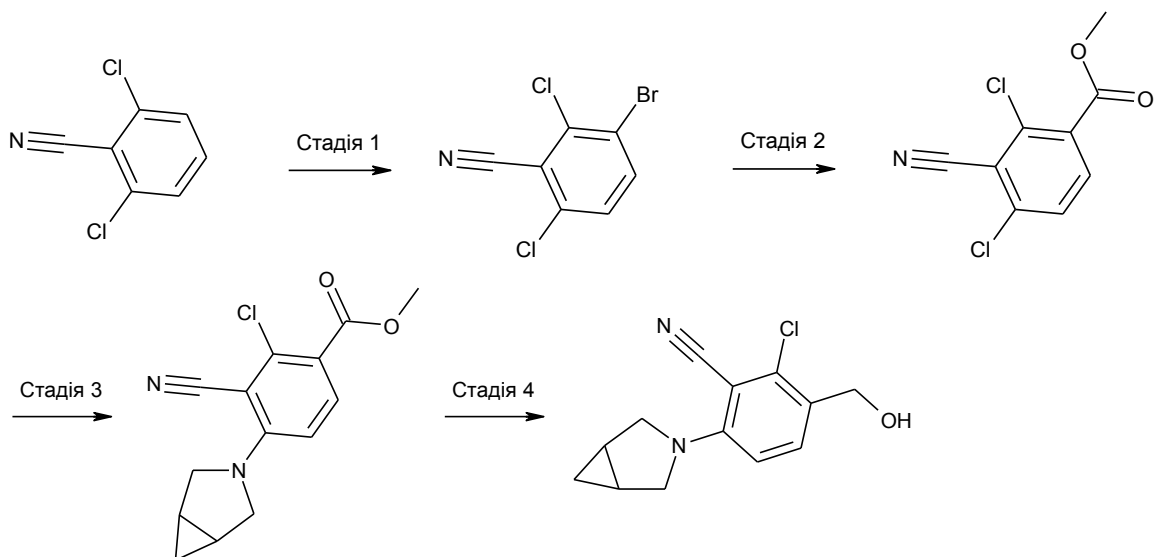
Стадія 2: 1-[(4-{3-Азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-ціано-2-фторфеніл)метил]-1Н-імідазол-4-карбонова кислота

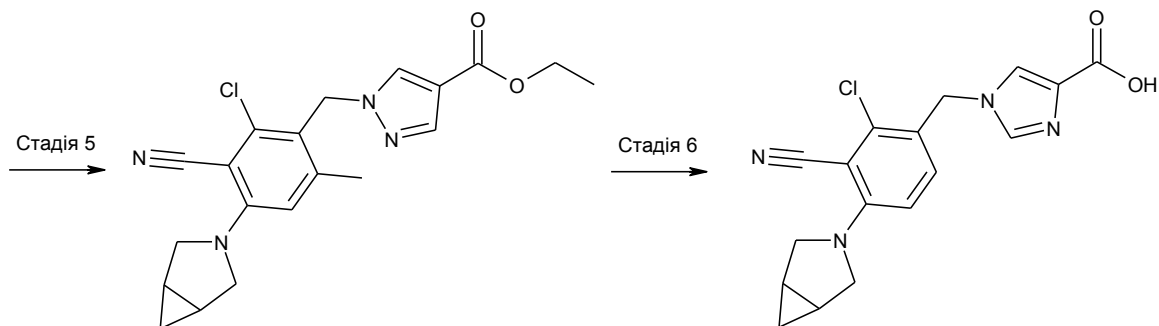
Зазначену у заголовку сполуку одержують з етил 1-[(4-{3-азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл}-3-ціано-2-фторфеніл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 4 одержання Проміжної сполуки 111.

РХ (Метод 2): $t_R=0.78$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=327$ [M+H]⁺.

Проміжна сполука 122

1-[(4-{3-Азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-хлор-3-ціанофеніл)метил]-1Н-піразол-4-карбонова кислота





Стадія 1: 3-Бром-2,6-дихлорбензонітрил

KBrO₃ (7.28 г) порціями додають до розчину 2,6-дихлорбензонітрилу (2.50 г) у концентрованій сірчаній кислоті, охолодженого на льодяній бані. Суміш нагрівають на охолодній бані до к.т. і потім перемішують при цій температурі протягом ночі. Суміш виливають на лід, і додають насичений водний розчин K₂CO₃ для нейтралізації розчину. Одержану суміш екстрагують за допомогою ДХМ (3х), і об'єднаний екстракт сушать (Na₂SO₄) і концентрують. Залишок хроматографують на силікагелі (циклогексан / EtOAc 1:0 → 7:3) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 2): t_R=1.09 хв.

Стадія 2: Метил 2,4-дихлор-3-ціанобензоат

Зазначену у заголовку сполуку одержують з 3-бром-2,6-дихлорбензонітрилу, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 3 одержання Проміжної сполуки 118; реакцію проводять в суміші ДМФА і MeOH.

PX (Метод 2): t_R=1.00 хв.

Стадія 3: Метил 4-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-хлор-3-ціанобензоат

Зазначену у заголовку сполуку одержують з метил 2,4-дихлор-3-ціанобензоату і гідрохлориду 3-азабіцикло[3.1.0]гексану, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 1 одержання Проміжної сполуки 111.

PX (Метод 2): t_R=1.07 хв; Мас-спектр (EPI⁺): m/z=277 [M+H]⁺.

Стадія 4: 6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-хлор-3-(гідроксиметил)бензонітрил

Зазначену у заголовку сполуку одержують з метил 4-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-хлор-3-ціанобензоату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 4 одержання Проміжної сполуки 118.

PX (Метод 2): t_R=0.96 хв; Мас-спектр (EPI⁺): m/z=249 [M+H]⁺.

Стадія 5: Етил 1-[(4-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-хлор-3-ціано-6-метилфеніл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилат

Зазначену у заголовку сполуку одержують з 6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-хлор-3-(гідроксиметил)бензонітрилу і етил 1Н-піразол-4-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 3 одержання Проміжної сполуки 111.

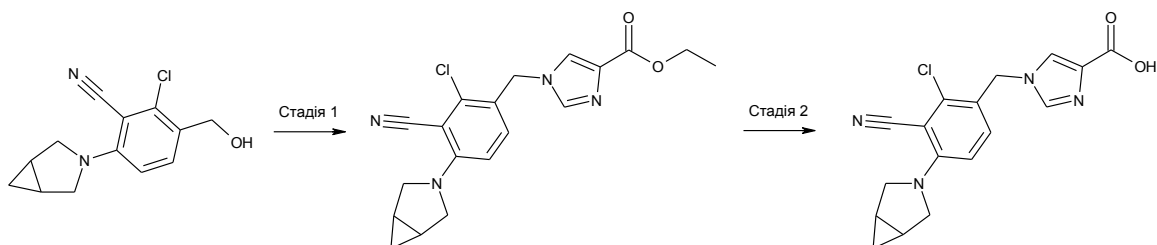
PX (Метод 2): t_R=1.10 хв.

Стадія 6: 1-[(4-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-хлор-3-ціанофеніл)метил]-1Н-піразол-4-карбонова кислота

Зазначену у заголовку сполуку одержують з етил 1-[(4-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-хлор-3-ціано-6-метилфеніл)метил]-1Н-піразол-4-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 4 одержання Проміжної сполуки 111. PX (Метод 2): t_R=0.96 хв.

Проміжна сполука 123

1-[(4-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-хлор-3-ціанофеніл)метил]-1Н-імідазол-4-карбонова кислота



Стадія 1: Етил 1-[(4-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-хлор-3-ціанофеніл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат

Зазначену у заголовку сполуку одержують з 6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-хлор-3-(гідроксиметил)бензонітрилу і етил 1Н-імідазол-4-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 3 одержання Проміжної сполуки 111; реакцію проводять при 100 °С. PX (Метод 1): t_R=0.98 хв; Мас-спектр (EPI⁺): m/z=371 [M+H]⁺.

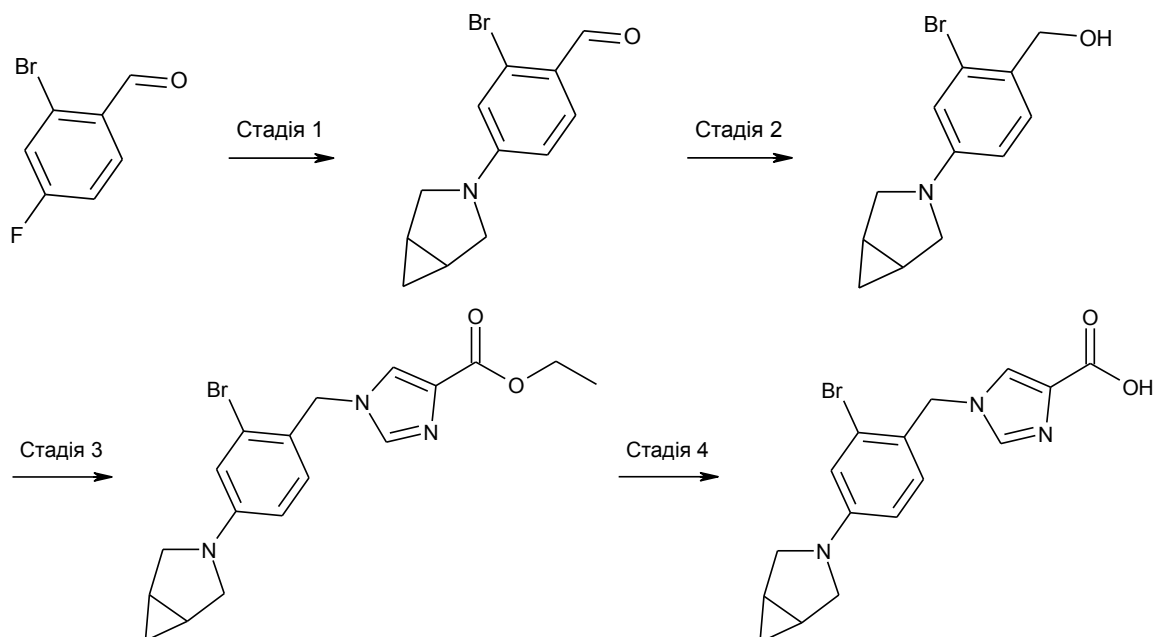
Стадія 2: 1-[(4-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-хлор-3-ціанофеніл)метил]-1Н-імідазол-4-карбонова кислота

Зазначену у заголовку сполуку одержують з етил 1-[(4-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-хлор-3-ціанофеніл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 4 одержання Проміжної сполуки 111.

PX (Метод 2): t_R=0.80 хв; Мас-спектр (EPI⁺): m/z=343 [M+H]⁺.

Проміжна сполука 124

1-[(4-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-бромфеніл)метил]-1Н-імідазол-4-карбонова кислота



Стадія 1: 4-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-бромбензальдегід

Зазначену у заголовку сполуку одержують з 2-бром-4-фторбензальдегіду і гідрохлориду 3-азабіцикло[3.1.0]гексану, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 1 одержання Проміжної сполуки 111; використовують K_2CO_3 замість основи Х'юніга і NMP замість ДМФА при 120 °С.

PX (Метод 2): $t_R=1.08$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=266/268$ (Br) $[M+H]^+$.

Стадія 2: (4-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-бромфеніл)метанол

Зазначену у заголовку сполуку одержують з 4-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-бромбензальдегіду, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 2 одержання Проміжної сполуки 111.

PX (Метод 2): $t_R=1.01$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=268/270$ (Br) $[M+H]^+$.

Стадія 3: Етил 1-[(4-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-бромфеніл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат

Зазначену у заголовку сполуку одержують з (4-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-бромфеніл)метанолу і етил 1Н-імідазол-4-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 3 одержання Проміжної сполуки 111.

PX (Метод 2): $t_R=0.96$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=390/392$ (Br) $[M+H]^+$.

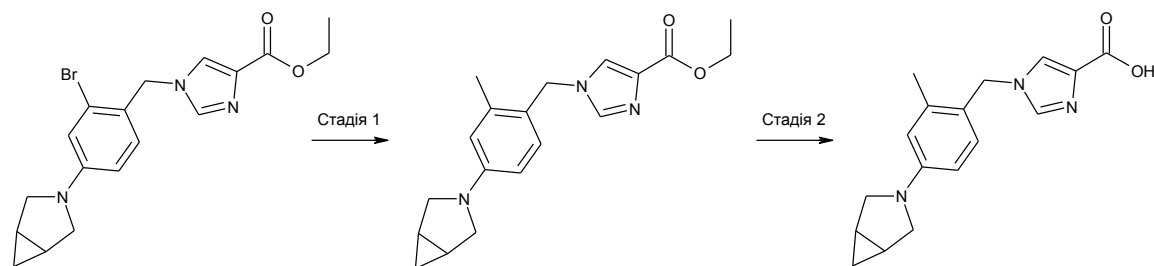
Стадія 4: 1-[(4-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-бромфеніл)метил]-1Н-імідазол-4-карбонова кислота

Зазначену у заголовку сполуку одержують з етил 1-[(4-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-бромфеніл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 4 одержання Проміжної сполуки 111.

PX (Метод 2): $t_R=0.85$ хв.

Проміжна сполука 125

1-[(4-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилфеніл)метил]-1Н-імідазол-4-карбонова кислота



Стадія 1: Етил 1-[(4-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилфеніл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат

У колбі з якорем магнітної мішалки, етил 1-[(4-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-бромфеніл)метил]-1Н-імідазол-4-карбоксилат (100 мг), метилборонову кислоту (23 мг), Cs_2CO_3 (0.25 г) і 1,4-діоксан (1.5 мл) продувають Ag протягом 10 хв. Додають $PdCl_2(dppf)$ (21 мг), колбу закорковують, і суміш перемішують при 110 °С протягом 1.5 год. Після охолодження до к.т., суміш розбавляють MeOH і хроматографують (ВЕРХ; ACN / вода/ аміак) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 2): $t_R=0.91$ хв.

Стадія 2: 1-[(4-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилфеніл)метил]-1Н-імідазол-4-карбонова кислота

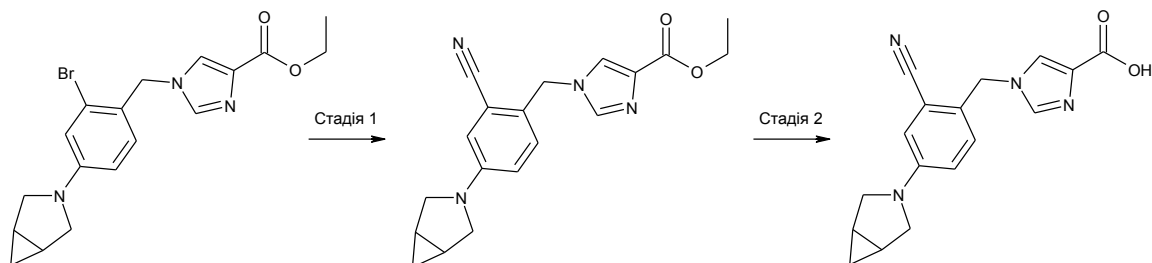
Зазначену у заголовку сполуку одержують з етил 1-[(4-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилфеніл)метил]-

1H-імідазол-4-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 4 одержання Проміжної сполуки 111.

PX (Метод 2): $t_R=0.81$ хв.

Проміжна сполука 126

1-[(4-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-ціанофеніл)метил]-1H-імідазол-4-карбонова кислота



Стадія 1: Етил 1-[(4-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-ціанофеніл)метил]-1H-імідазол-4-карбоксилат

У колбі з якорем магнітної мішалки, етил 1-[(4-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-бромфеніл)метил]-1H-імідазол-4-карбоксилат (100 мг), $Zn(CN)_2$ (60 мг), цинк (8 мг), $Pd_2(dba)_3$ (23 мг) і $^tBu_3P^+HBF_4^-$ (15 мг) продувають Ar протягом 10 хв. Додають NMP (1 мл), колбу закорковують, і суміш перемішують при $80^\circ C$ протягом 2 год. Після охолодження до к.т., суміш розбавляють ДМФА і хроматографують (ВЕРХ; ACN / вода / аміак) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 2): $t_R=0.90$ хв; Мас-спектр (EPI^+): $m/z=337$ $[M+H]^+$.

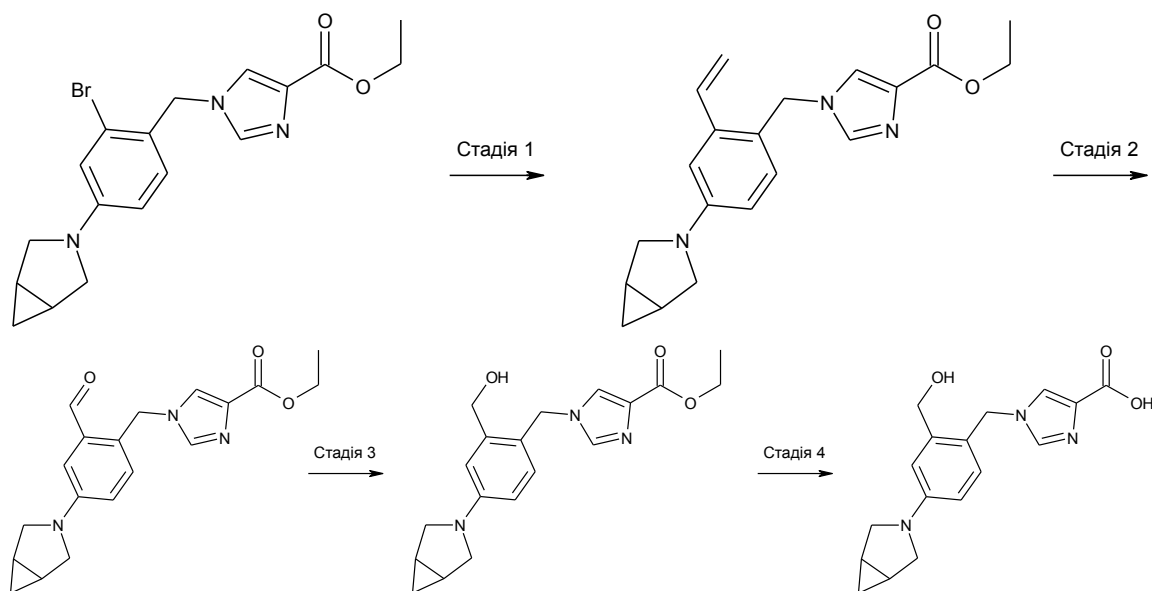
Стадія 2: 1-[(4-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-ціанофеніл)метил]-1H-імідазол-4-карбонова кислота

Зазначену у заголовку сполуку одержують з етил 1-[(4-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-ціанофеніл)метил]-1H-імідазол-4-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 4 одержання Проміжної сполуки 111.

PX (Метод 2): $t_R=0.79$ хв; Мас-спектр (EPI^+): $m/z=309$ $[M+H]^+$.

Проміжна сполука 127

1-[(4-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(гідроксиметил)феніл)метил]-1H-імідазол-4-карбонова кислота



Стадія 1: Етил 1-[(4-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етенілфеніл)метил]-1H-імідазол-4-карбоксилат

У колбі з якорем магнітної мішалки, етил 1-[(4-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-бромфеніл)метил]-1H-імідазол-4-карбоксилат (500 мг), вінілборонову кислоту (0.25 мл), водн. розчин Na_2CO_3 (1 моль/л; 3.2 мл), і 1,4-діоксан (9 мл) продувають Ar протягом 10 хв. Додають $PdCl_2(dppf)$ (53 мг), колбу закорковують, і суміш перемішують при $100^\circ C$ протягом 2.5 год. Після охолодження до к.т., суміш розбавляють соляним розчином, і одержану суміш екстрагують за допомогою EtOAc (3х). Об'єднаний екстракт сушать (Na_2SO_4) і концентрують. Залишок хроматографують на силікагелі (циклогексан / EtOAc 4:1 $\rightarrow$ 0:1) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. PX (Метод 2): $t_R=0.93$ хв.

Стадія 2: Етил 1-[(4-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-формілфеніл)метил]-1H-імідазол-4-карбоксилат

OsO_4 (4 % у воді; 0.14 мл) додають до суміші етил 1-[(4-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-етенілфеніл)метил]-1H-імідазол-4-карбоксилату (300 мг), води (4 мл) і 1,4-діоксану (4 мл) при кімнатній температурі. Після перемішування суміші протягом 10 хв, додають $NaIO_4$ (0.57 г). Суміш перемішують протягом 2.5 год., і потім додають суміш етилацетат/метанол (9:1; 20 мл) і воду (20 мл). Суміш екстрагують етилацетатом (3х), і об'єднаний екстракт сушать (Na_2SO_4) і концентрують. Залишок хроматографують на силікагелі (циклогексан/етилацетат

70:30→0:1) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 1): $t_R=0.99$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=340$ [M+H]⁺.

Стадія 3: Етил 1-[(4-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(гідроксиметил)феніл)метил]-1H-імідазол-4-карбоксилат
Зазначену у заголовку сполуку одержують з етил 1-[(4-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-формілфеніл)метил]-1H-імідазол-4-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 2 одержання Проміжної сполуки 111.

PX (Метод 1): $t_R=0.81$ хв.

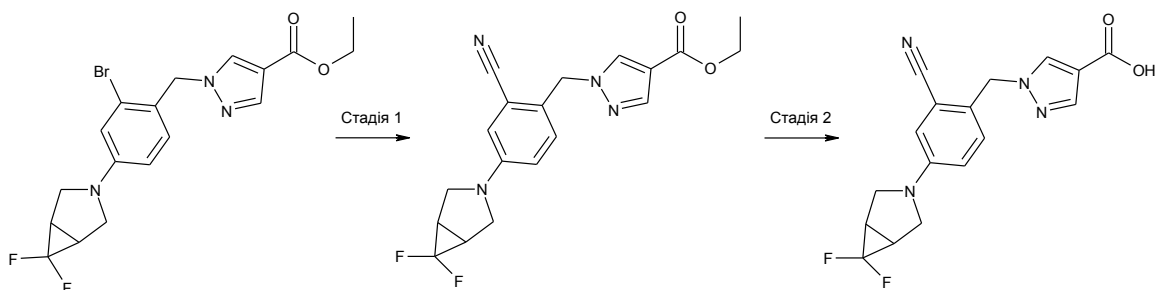
Стадія 4: 1-[(4-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(гідроксиметил)феніл)метил]-1H-імідазол-4-карбонова кислота

Зазначену у заголовку сполуку одержують з етил 1-[(4-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(гідроксиметил)феніл)метил]-1H-імідазол-4-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 4 одержання Проміжної сполуки 111.

PX (Метод 2): $t_R=0.72$ хв.

Проміжна сполука 128

1-[(2-Ціано-4-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}феніл)метил]-1H-піразол-4-карбонова кислота



Стадія 1: Етил 1-[(2-ціано-4-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}феніл)метил]-1H-піразол-4-карбоксилат

Зазначену у заголовку сполуку одержують з етил 1-[(2-бром-4-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}феніл)метил]-1H-піразол-4-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 1 одержання Проміжної сполуки 126.

PX (Метод 1): $t_R=1.03$ хв.

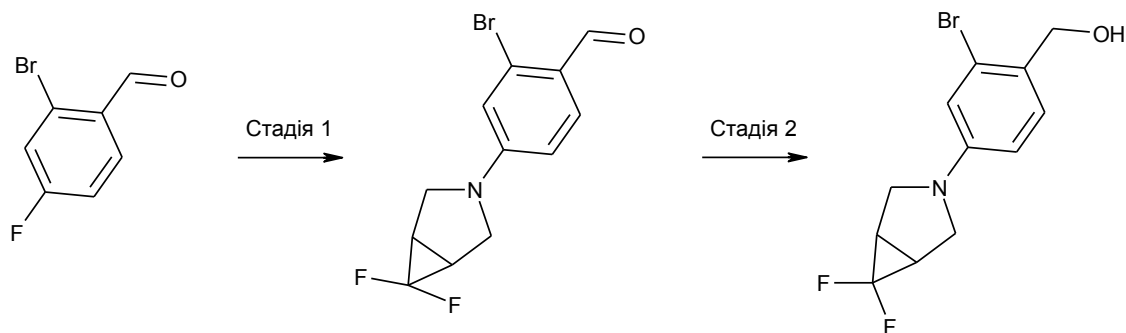
Стадія 2: 1-[(2-Ціано-4-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}феніл)метил]-1H-піразол-4-карбонова кислота

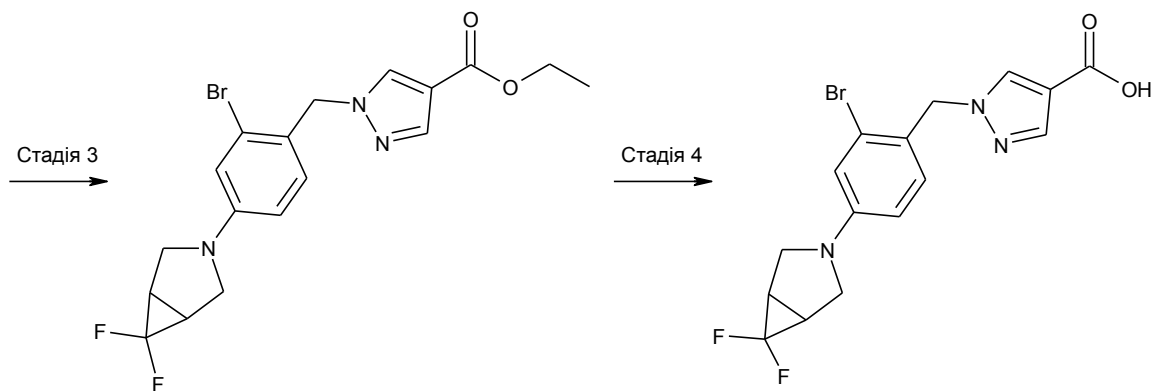
Зазначену у заголовку сполуку одержують з етил 1-[(2-ціано-4-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}феніл)метил]-1H-піразол-4-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 4 одержання Проміжної сполуки 111.

PX (Метод 1): $t_R=0.63$ хв.

Проміжна сполука 129

1-[(2-Бром-4-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}феніл)метил]-1H-піразол-4-карбонова кислота





Стадія 1: 2-Бром-4-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}бензальдегід

Зазначену у заголовку сполуку одержують з 2-бром-4-фторбензальдегіду і гідрохлориду 6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексану, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 1 одержання Проміжної сполуки 111; використовують K_2CO_3 замість основи Х'юніга і NMP замість ДМФА при 120 °C.

PX (Метод 2): $t_R=1.02$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=302/304$ (Br) $[M+H]^+$.

Стадія 2: (2-Бром-4-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}феніл)метанол

Зазначену у заголовку сполуку одержують з 2-бром-4-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}бензальдегіду, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 2 одержання Проміжної сполуки 111.

PX (Метод 2): $t_R=0.96$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=304/306$ (Br) $[M+H]^+$.

Стадія 3: Етил 1-[(2-бром-4-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}феніл)метил]-1H-піразол-4-карбоксилат

Зазначену у заголовку сполуку одержують з (2-бром-4-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}феніл)метанолу і етил 1H-піразол-4-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 3 одержання Проміжної сполуки 111.

PX (Метод 2): $t_R=1.09$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=426/428$ (Br) $[M+H]^+$.

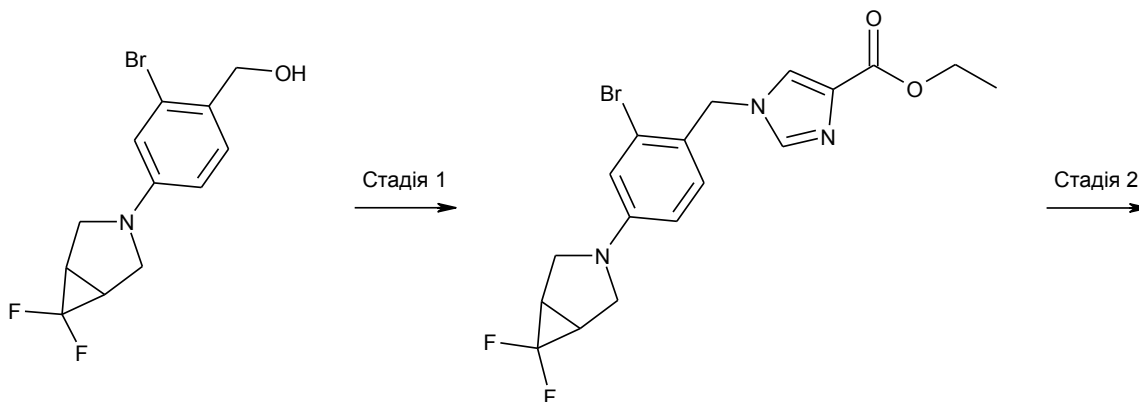
Стадія 4: 1-[(2-Бром-4-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}феніл)метил]-1H-піразол-4-карбонова кислота

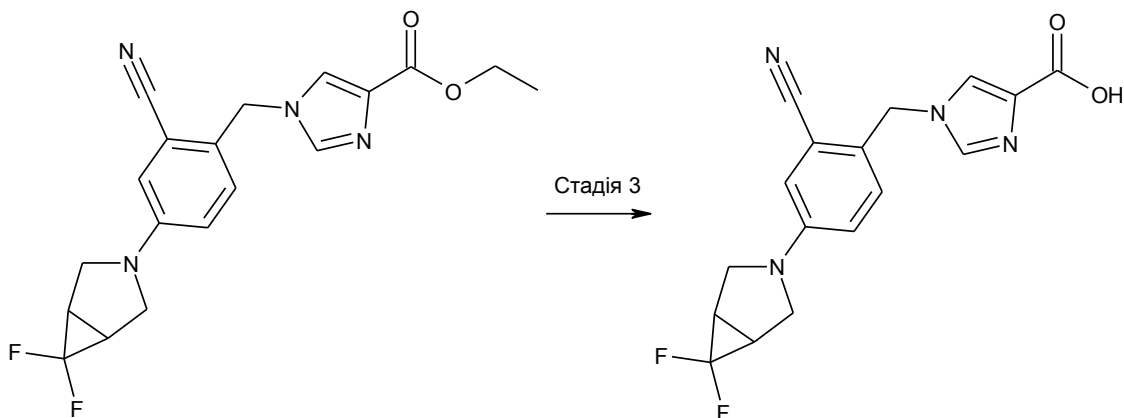
Зазначену у заголовку сполуку одержують з етил 1-[(2-бром-4-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}феніл)метил]-1H-піразол-4-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 4 одержання Проміжної сполуки 111.

PX (Метод 1): $t_R=0.68$ хв.

Проміжна сполука 130

1-[(2-Ціано-4-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}феніл)метил]-1H-імідазол-4-карбонова кислота





Стадія 1: Етил 1-[(2-бром-4-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}феніл)метил]-1H-імідазол-4-карбоксилат

Зазначену у заголовку сполуку одержують з (2-бром-4-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}феніл)метанолу і етил 1H-імідазол-4-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 3 одержання Проміжної сполуки 111.

PX (Метод 2): $t_R=0.91$ хв.

Стадія 2: Етил 1-[(2-ціано-4-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}феніл)метил]-1H-імідазол-4-карбоксилат

Зазначену у заголовку сполуку одержують з етил 1-[(2-бром-4-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}феніл)метил]-1H-імідазол-4-карбоксилату і ціаніду цинку(II), дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 1 одержання Проміжної сполуки 126. PX (Метод 1): $t_R=0.95$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=373$ [M+H]⁺.

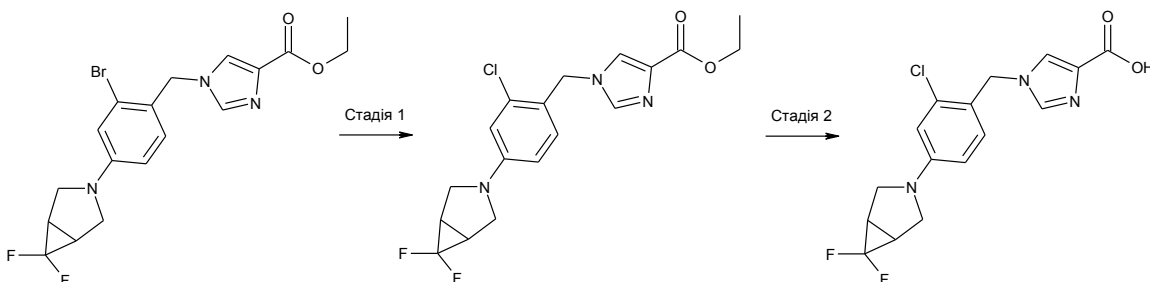
Стадія 3: 1-[(2-Ціано-4-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}феніл)метил]-1H-імідазол-4-карбонова кислота

Зазначену у заголовку сполуку одержують з етил 1-[(2-ціано-4-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}феніл)метил]-1H-імідазол-4-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 4 одержання Проміжної сполуки 111.

PX (Метод 1): $t_R=0.64$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=345$ [M+H]⁺.

Проміжна сполука 131

1-[(2-Хлор-4-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}феніл)метил]-1H-імідазол-4-карбонова кислота



Стадія 1: Етил 1-[(2-хлор-4-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}феніл)метил]-1H-імідазол-4-карбоксилат

Суміш етил 1-[(2-бром-4-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}феніл)метил]-1H-імідазол-4-карбоксилату (200 мг), хлориду міді(I) (92 мг) і NMP перемішують при 160 °C протягом 2.5 год. Після охолодження до к.т., суміш розбавляють водою і екстрагують за допомогою EtOAc (3х). Об'єднаний екстракт сушать (Na₂SO₄) і концентрують. Залишок хроматографують (ВЕРХ; ACN / вода / аміак) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 2): $t_R=0.92$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=382$ [M+H]⁺.

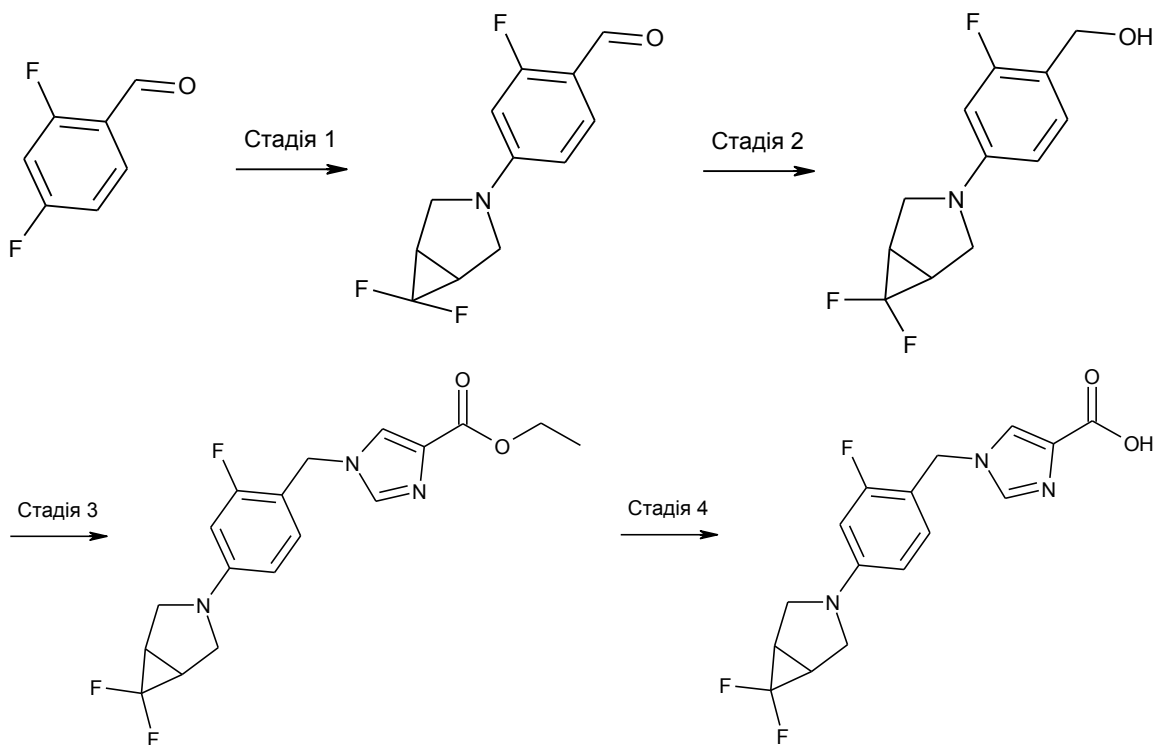
Стадія 2: 1-[(2-Хлор-4-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}феніл)метил]-1H-імідазол-4-карбонова кислота

Зазначену у заголовку сполуку одержують з етил 1-[(2-хлор-4-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}феніл)метил]-1H-імідазол-4-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 4 одержання Проміжної сполуки 111.

PX (Метод 1): $t_R=0.67$ хв; Мас-спектр (EPI⁻): $m/z=352$ [M-H]⁻.

Проміжна сполука 132

1-[(4-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-фторфеніл)метил]-1H-імідазол-4-карбонова кислота



Стадія 1: 4-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-фторбензальдегід

Зазначену у заголовку сполуку одержують з 2,4-дифторбензальдегіду і гідрохлориду 6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексану, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 1 одержання Проміжної сполуки 111; використовують K_2CO_3 замість основи Х'юніга і NMP замість ДМФА. Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=242$ $[M+H]^+$.

Стадія 2: (4-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-фторфеніл)метанол

Зазначену у заголовку сполуку одержують з 4-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-фторбензальдегіду, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 2 одержання Проміжної сполуки 111.

PX (Метод 2): $t_R=0.93$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=244$ $[M+H]^+$.

Стадія 3: Етил 1-[(4-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-фторфеніл)метил]-1H-імідазол-4-карбоксилат

Зазначену у заголовку сполуку одержують з (4-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-фторфеніл)метанолу і етил 1H-імідазол-4-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 3 одержання Проміжної сполуки 111.

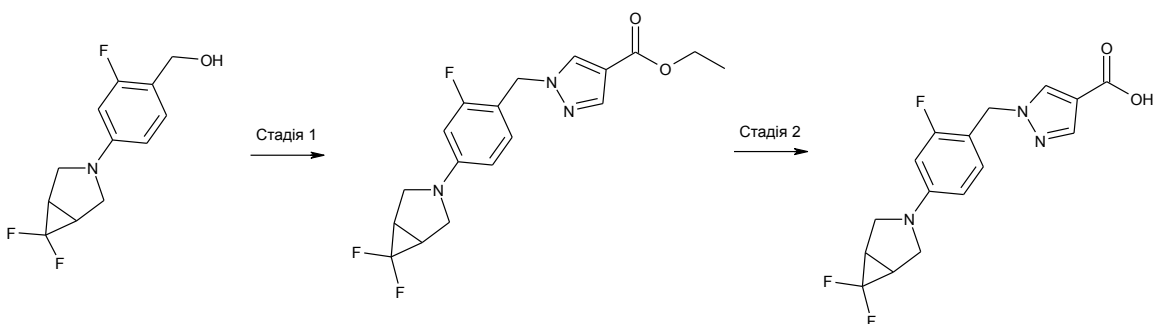
Стадія 4: 1-[(4-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-фторфеніл)метил]-1H-імідазол-4-карбонова кислота

Зазначену у заголовку сполуку одержують з етил 1-[(4-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-фторфеніл)метил]-1H-імідазол-4-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 4 одержання Проміжної сполуки 111.

PX (Метод 2): $t_R=0.79$ хв.

Проміжна сполука 133

1-[(4-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-фторфеніл)метил]-1H-піразол-4-карбонова кислота



Стадія 1: Етил 1-[(4-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-фторфеніл)метил]-1H-піразол-4-карбоксилат

Зазначену у заголовку сполуку одержують з (4-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-фторфеніл)метанолу і етил 1H-піразол-4-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для

Стадії 3 одержання Проміжної сполуки 111.

PX (Метод 2): $t_R=1.10$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=366$ [M+H]⁺.

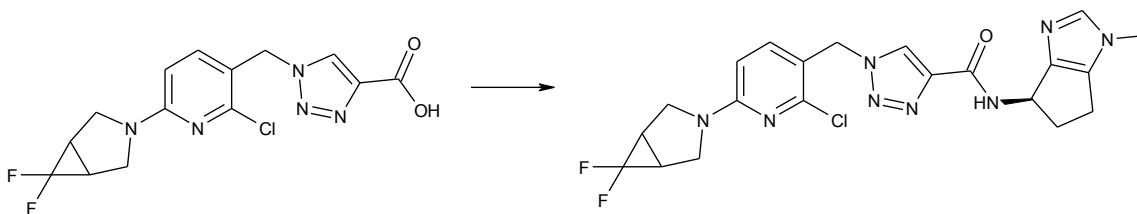
Стадія 2: 1-[(4-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-фторфеніл)метил]-1H-піразол-4-карбонова кислота

Зазначену у заголовку сполуку одержують з етил 1-[(4-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-фторфеніл)метил]-1H-піразол-4-карбоксилату, дотримуючись методики, що аналогічна описаній для Стадії 4 одержання Проміжної сполуки 111.

Синтез сполук Прикладів:

Приклад 1

1-[(2-Хлор-6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-іл)метил]-N-[(4R)-1-метил-1H,4H,5H,6H-циклопента[d]імідазол-4-іл]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід

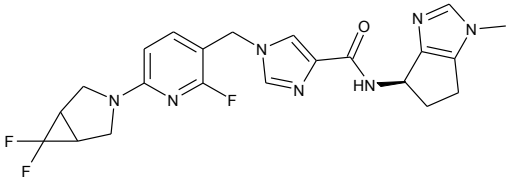
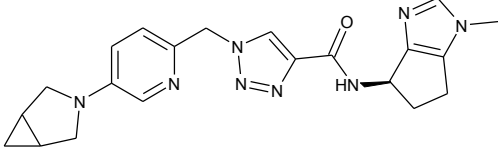
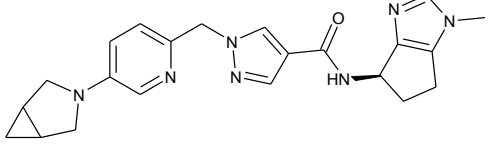
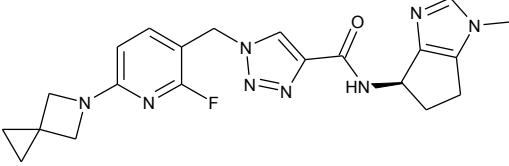
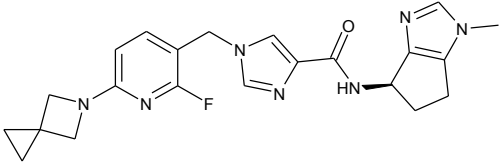
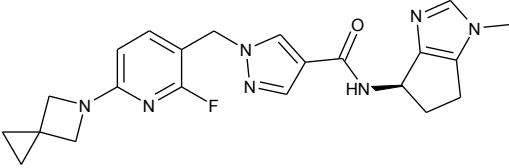
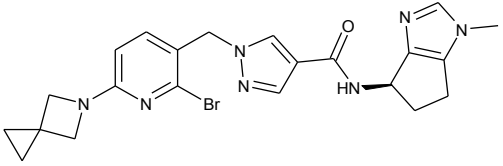
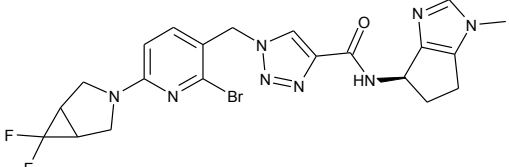
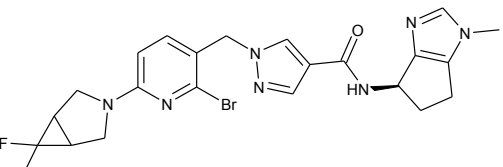
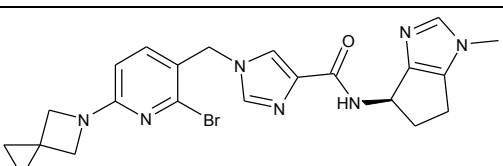


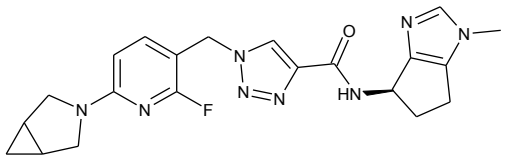
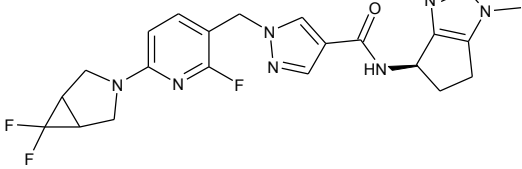
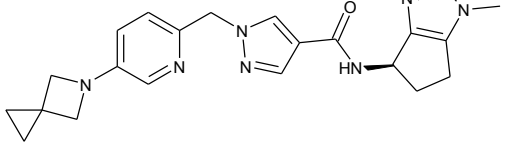
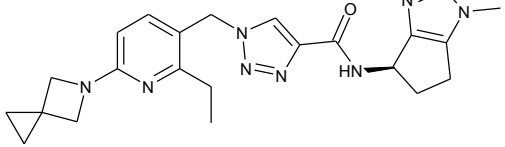
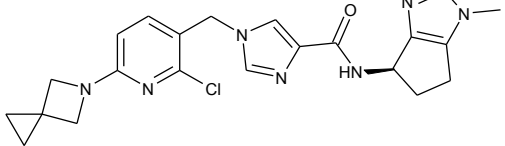
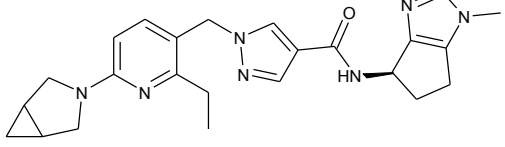
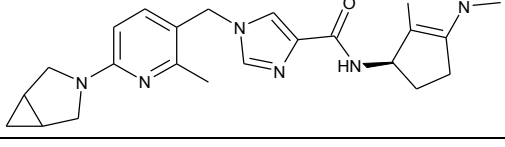
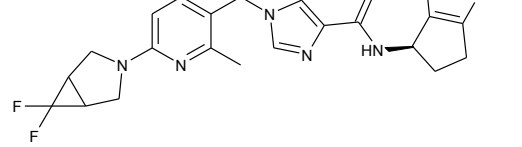
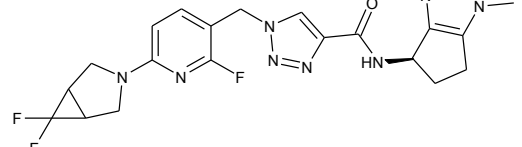
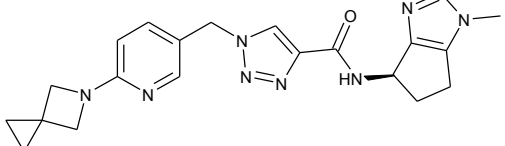
Суміш 1-[(2-хлор-6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-іл)метил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбонової кислоти (46 мг), DIPEA (111 мкл) і гексафторфосфату О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуранію (НАТУ, 57 мг) в ДМФА (1 мл) перемішують протягом 5 хв. Додають дигідрохлорид (4R)-1-метил-1H,4H,5H,6H-циклопента[d]імідазол-4-аміну (33 мг), і суміш перемішують протягом 1 год. Суміш очищають за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ACN, вода) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

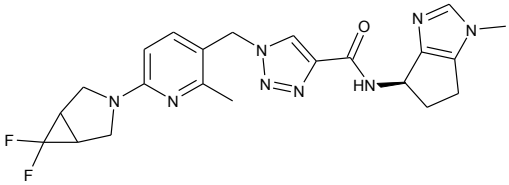
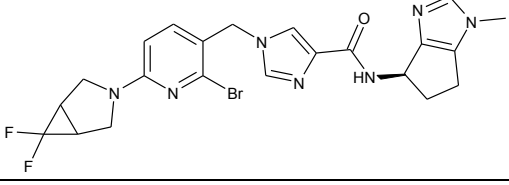
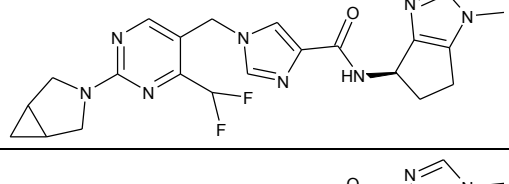
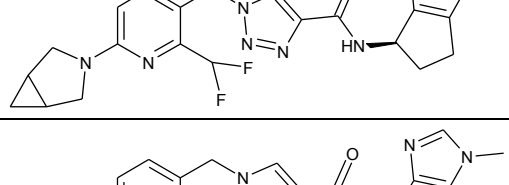
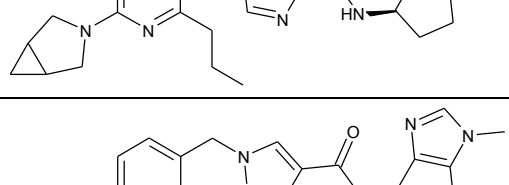
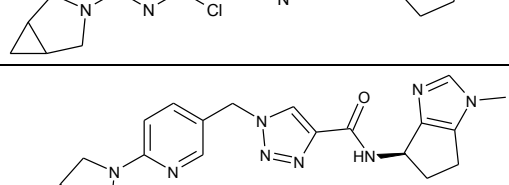
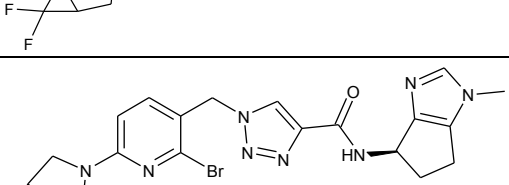
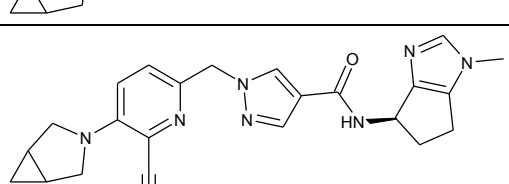
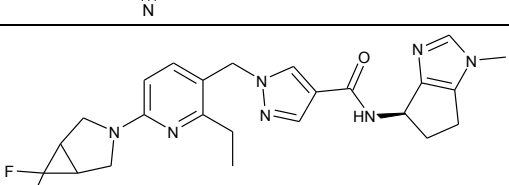
PX (Метод 1): $t_R=0.91$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=475$ [M+H]⁺.

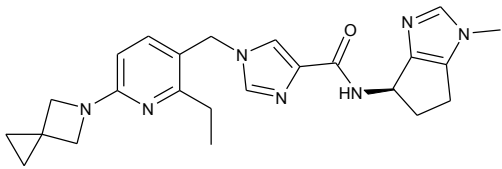
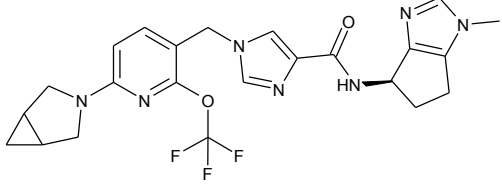
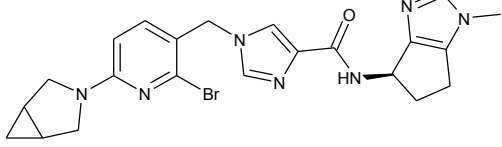
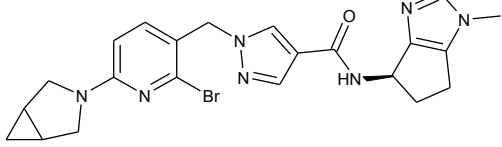
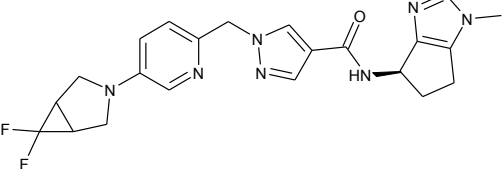
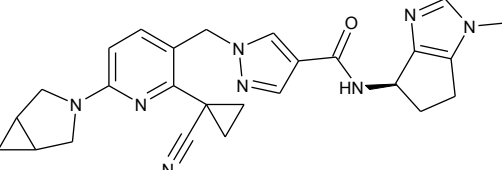
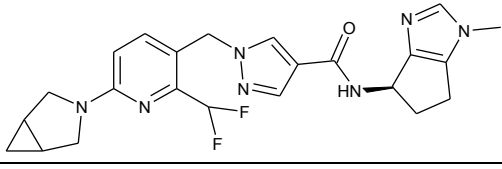
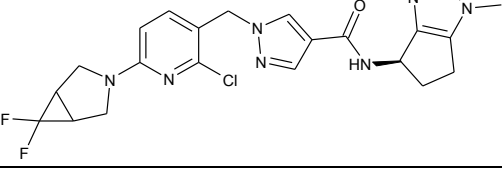
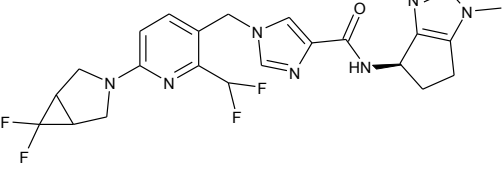
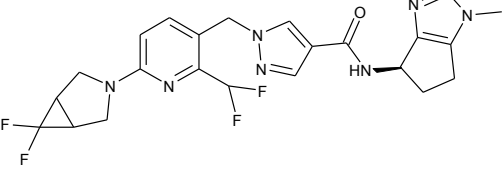
Приклади 2-213 одержують за аналогією з Прикладом 1:

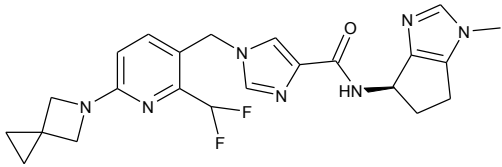
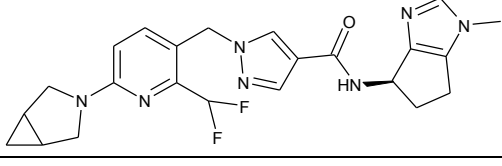
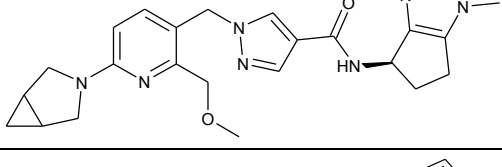
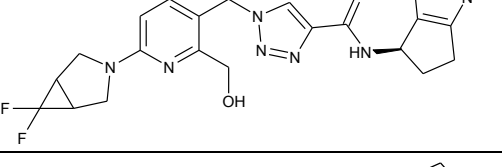
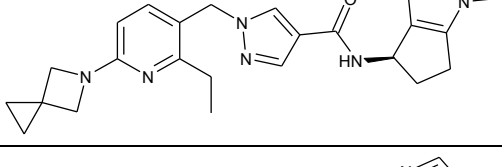
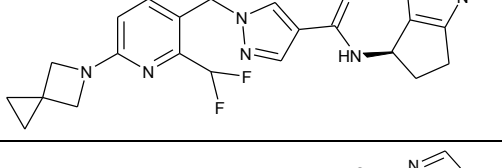
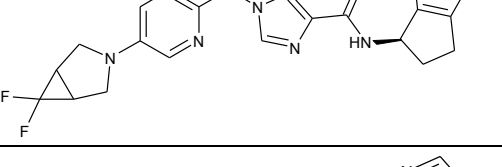
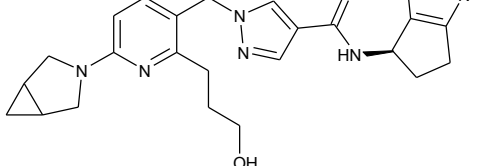
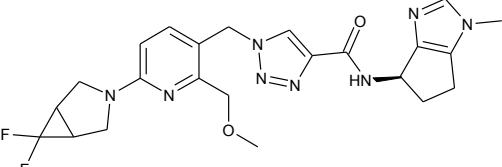
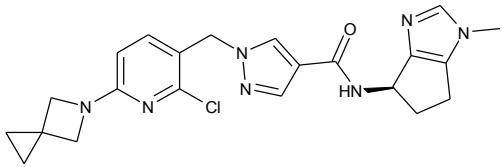
Приклад	Структура	t_R	Мас-спектр (EPI ⁺): m/z [M+H] ⁺	PX Метод
2		0.64	484	Метод 2
3		0.62	404	Метод 2
4		0.95	455	Метод 1
5		0.78	439	Метод 2
6		0.80	483	Метод 2

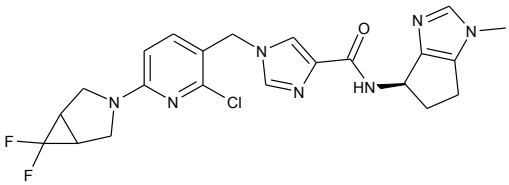
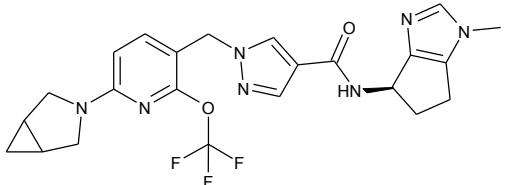
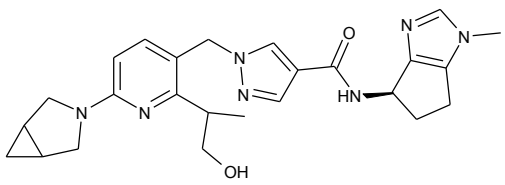
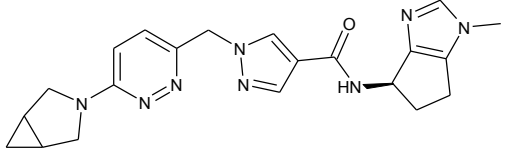
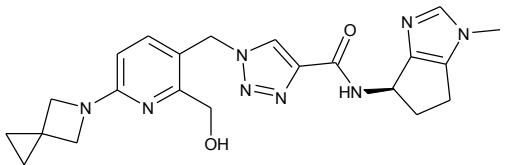
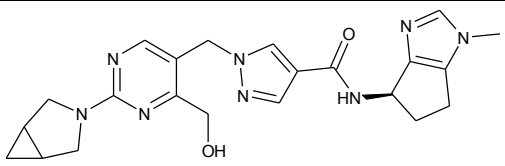
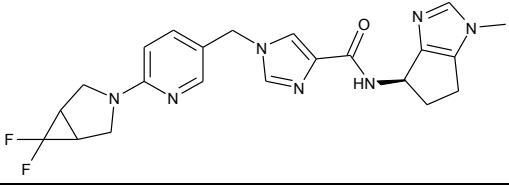
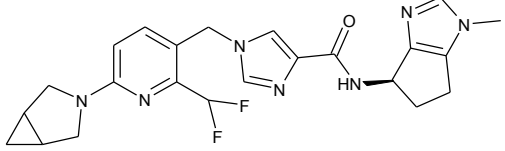
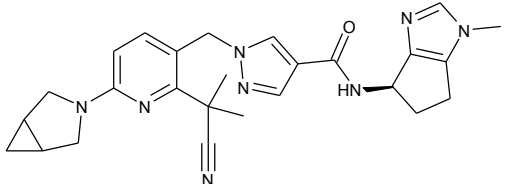
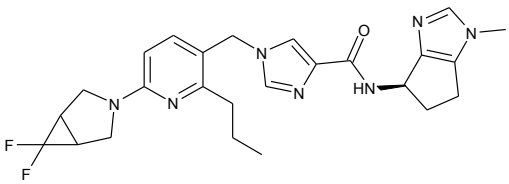
7		0.73	458	Метод 2
8		0.64	405	Метод 2
9		0.62	407	Метод 2
10		0.77	423	Метод 2
11		0.73	422	Метод 2
12		0.77	422	Метод 2
13		0.79	482	Метод 2
14		0.93	519	Метод 1
15		0.92	518	Метод 1
16		0.76	482	Метод 2

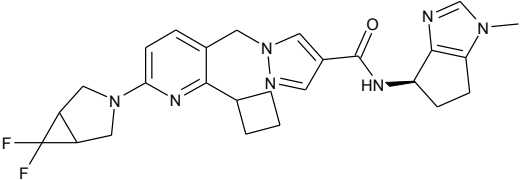
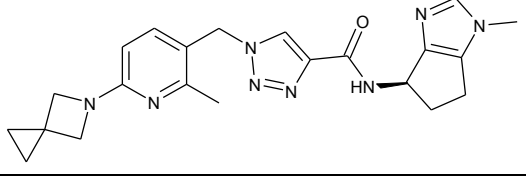
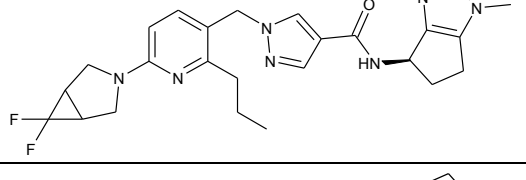
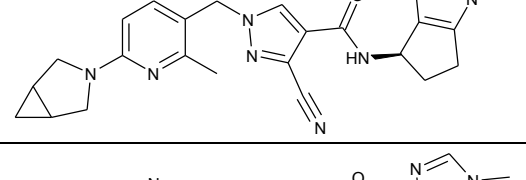
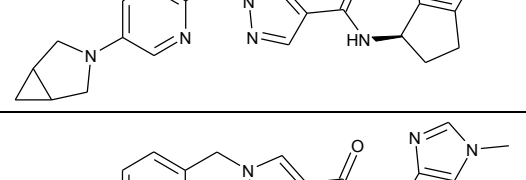
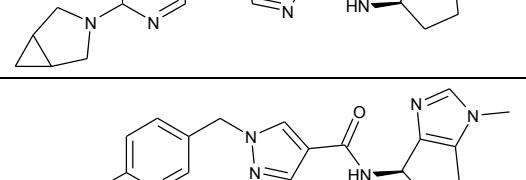
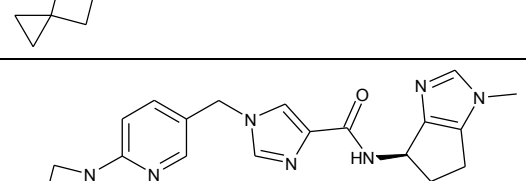
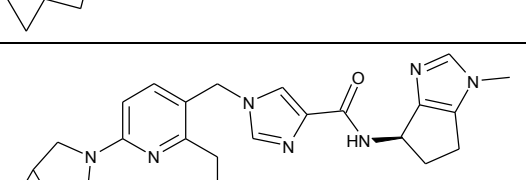
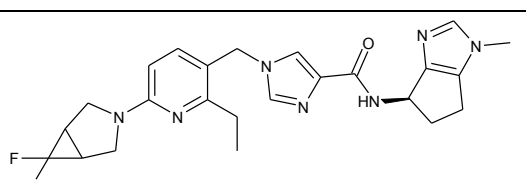
17		0.78	423	Метод 2
18		0.77	458	Метод 2
19		0.64	404	Метод 2
20		0.94	433	Метод 1
21		0.91	438	Метод 1
22		0.96	432	Метод 1
23		0.55	418	Метод 2
24		0.89	454	Метод 1
25		0.77	459	Метод 2
26		0.59	405	Метод 2

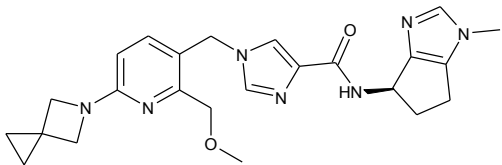
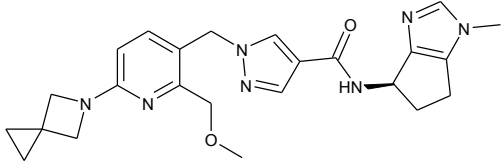
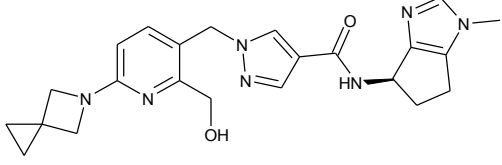
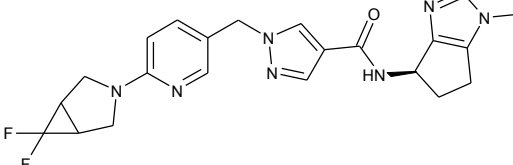
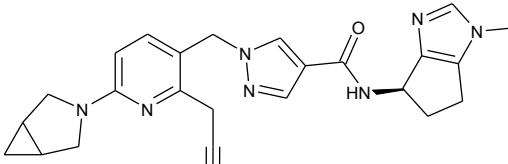
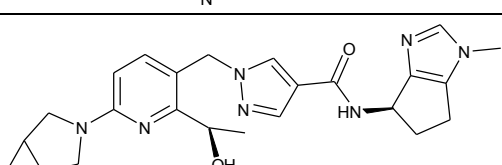
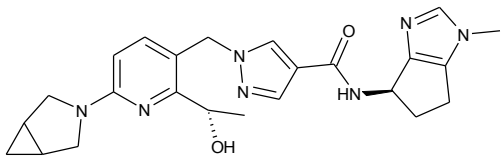
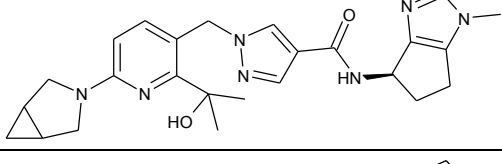
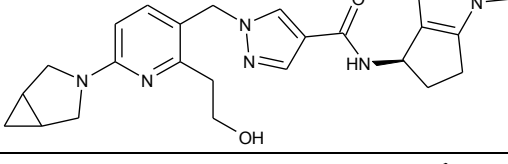
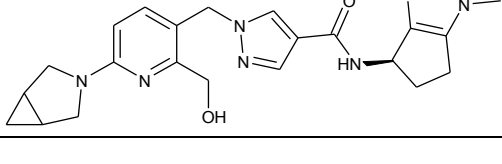
27		0.90	455	Метод 1
28		0.92	518	Метод 1
29		0.74	455	Метод 2
30		0.82	455	Метод 2
31		0.95	447	Метод 1
32		0.80	439	Метод 2
33		0.58	441	Метод 2
34		0.81	483	Метод 2
35		0.75	429	Метод 2
36		0.64	468	Метод 2

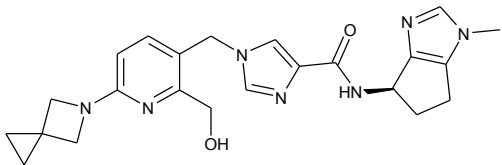
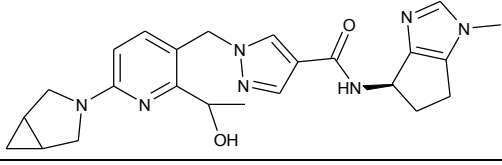
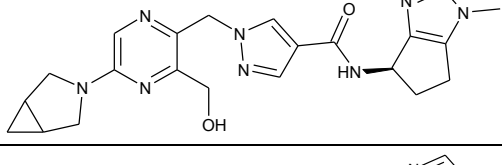
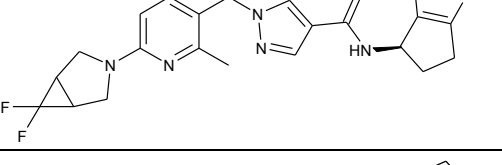
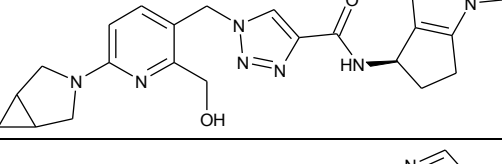
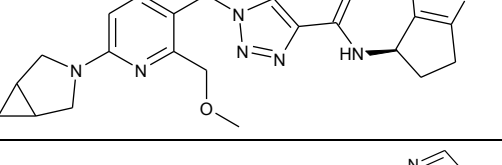
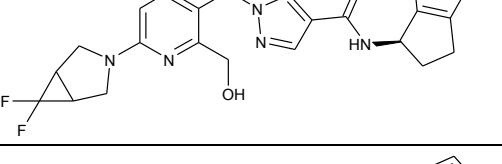
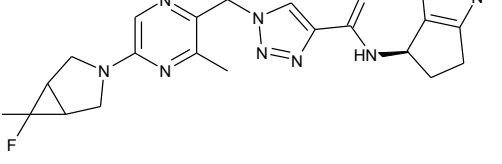
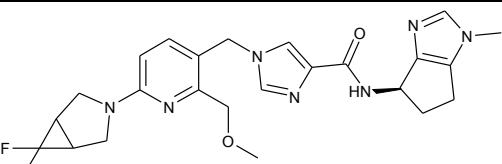
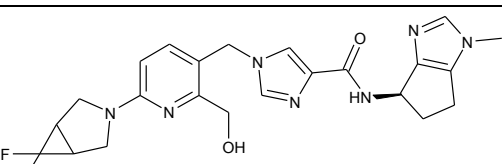
37		0.93	432	Метод 1
38		0.84	488	Метод 2
39		0.77	482	Метод 2
40		0.81	482	Метод 2
41		0.82	440	Метод 1
42		0.76	469	Метод 2
43		0.95	454	Метод 1
44		0.79	474	Метод 2
45		0.93	490	Метод 1
46		0.92	490	Метод 1

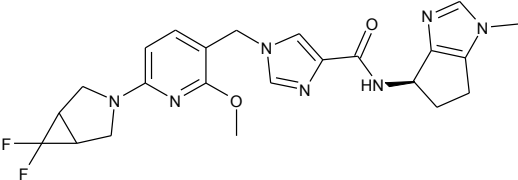
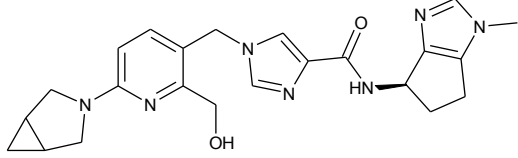
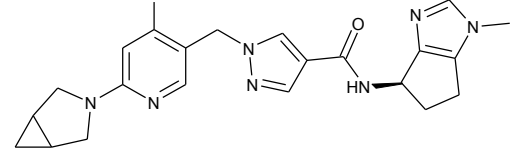
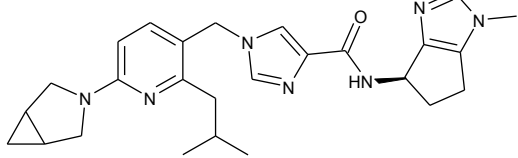
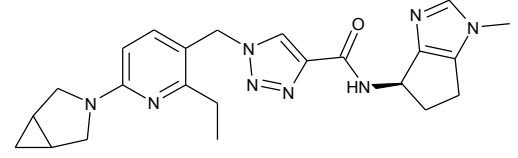
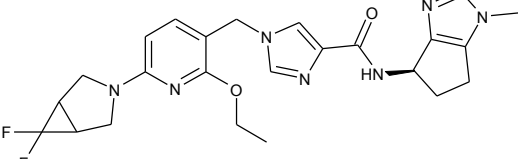
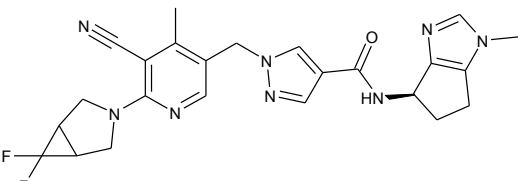
47		0.93	454	Метод 1
48		0.79	455	Метод 2
49		0.90	448	Метод 1
50		0.84	471	Метод 1
51		0.92	432	Метод 1
52		0.78	454	Метод 2
53		0.62	440	Метод 2
54		0.67	462	Метод 1
55		0.90	485	Метод 1
56		0.78	438	Метод 2

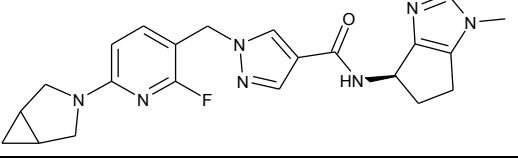
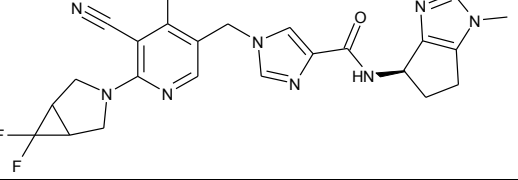
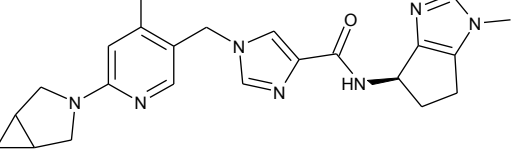
57		0.91	474	Метод 1
58		0.88	488	Метод 2
59		0.90	462	Метод 1
60		0.55	405	Метод 2
61		0.59	435	Метод 2
62		0.64	435	Метод 2
63		0.58	440	Метод 4
64		0.95	454	Метод 1
65		1.00	471	Метод 1
66		0.98	482	Метод 1

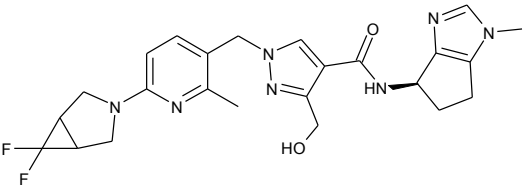
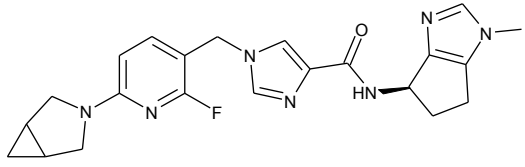
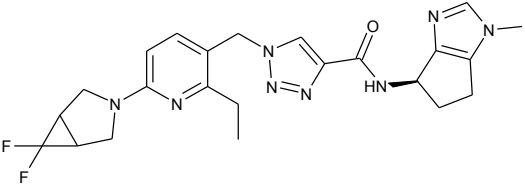
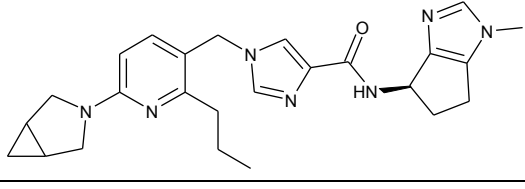
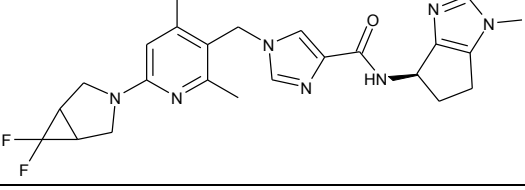
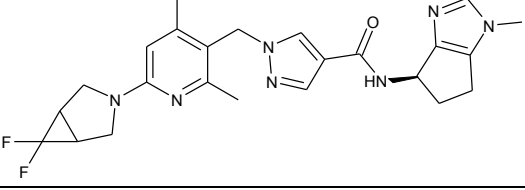
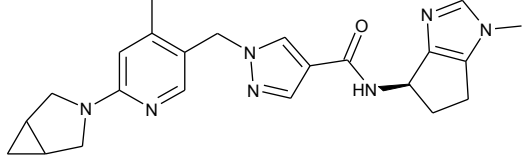
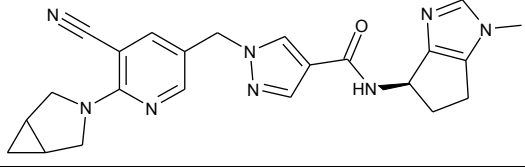
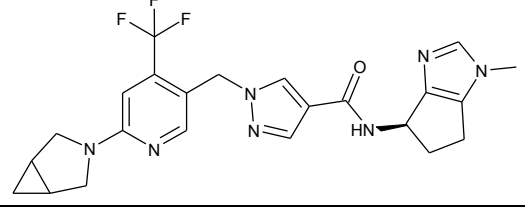
67		1.02	494	Метод 1
68		0.87	419	Метод 1
69		0.98	482	Метод 1
70		0.97	443	Метод 1
71		0.79	405	Метод 1
72		0.87	404	Метод 1
73		0.86	404	Метод 1
74		0.86	404	Метод 1
75		0.60	432	Метод 2
76		0.60	468	Метод 2

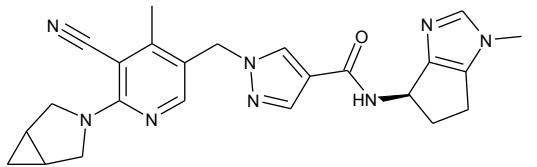
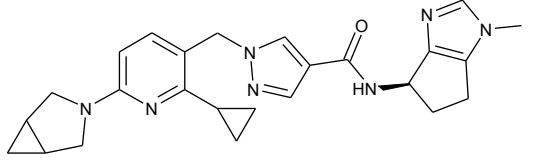
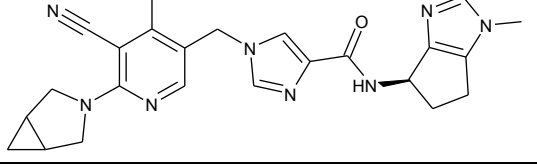
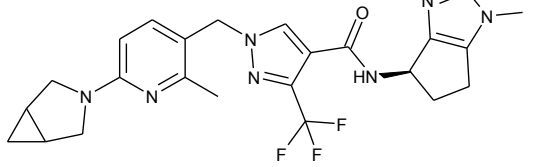
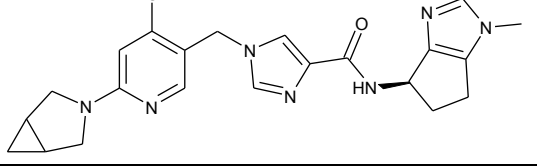
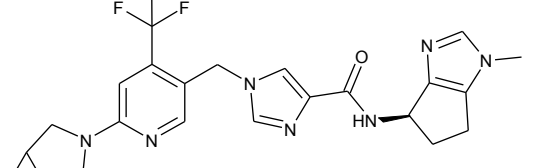
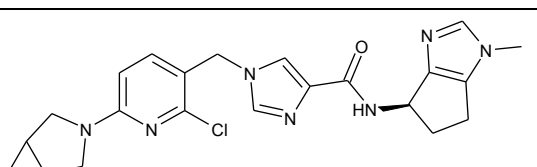
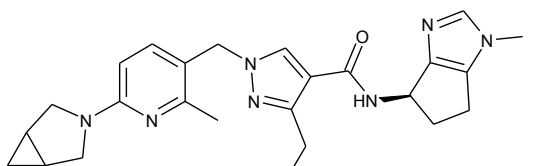
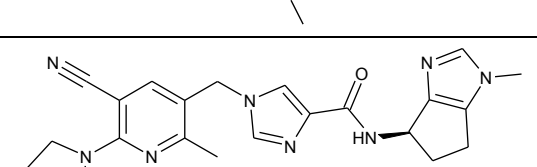
77		0.63	448	Метод 5
78		0.62	448	Метод 5
79		0.58	434	Метод 5
80		0.58	440	Метод 5
81		0.89	443	Метод 1
82		0.89	448	Метод 1
83		0.89	448	Метод 1
84		0.61	462	Метод 2
85		0.85	448	Метод 1
86		0.85	434	Метод 1

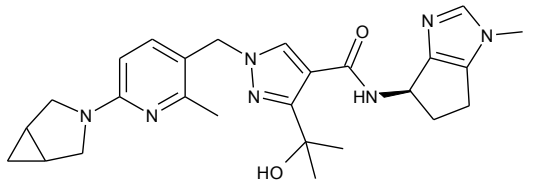
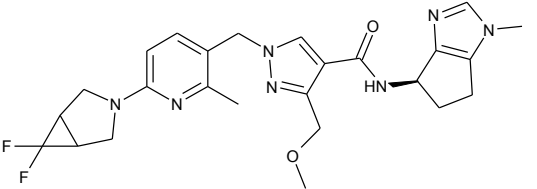
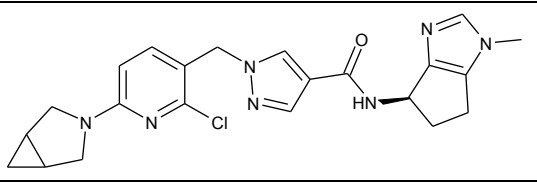
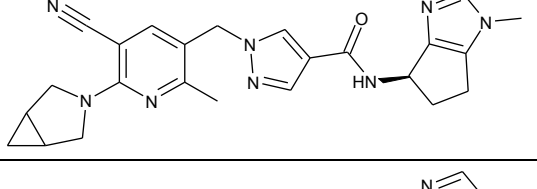
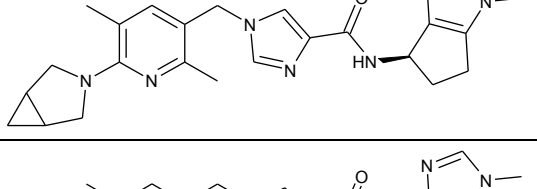
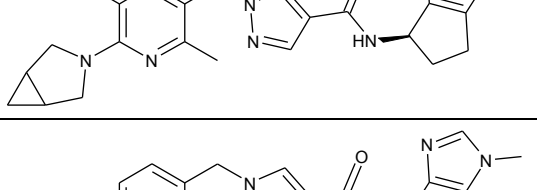
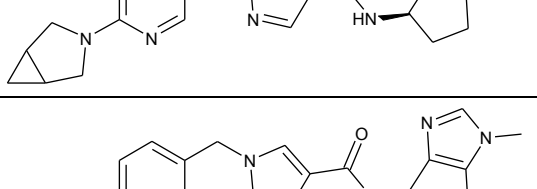
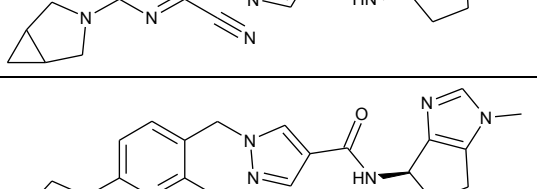
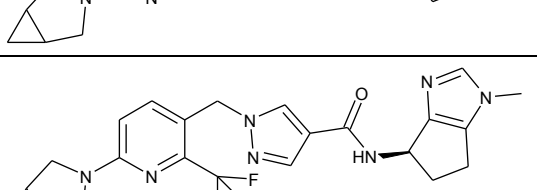
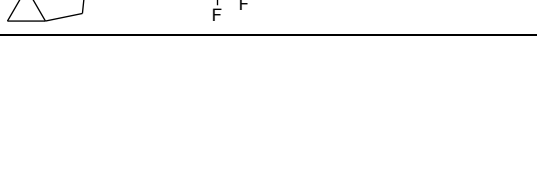
87		0.52	434	Метод 5
88		0.89	448	Метод 1
89		0.69	435	Метод 2
90		0.62	454	Метод 2
91		0.86	435	Метод 1
92		0.93	449	Метод 1
93		0.60	470	Метод 2
94		0.76	456	Метод 2
95		0.64	484	Метод 2
96		0.59	470	Метод 2

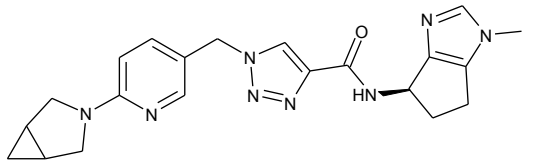
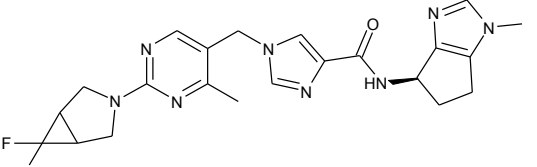
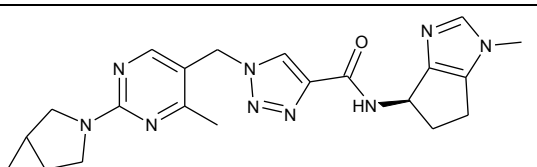
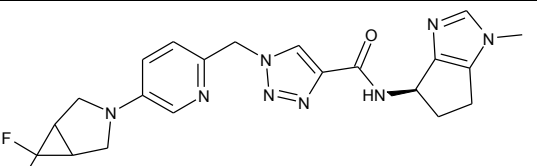
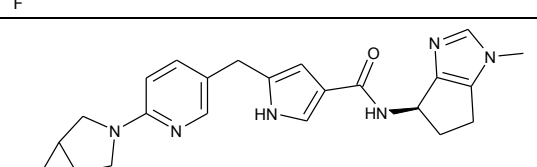
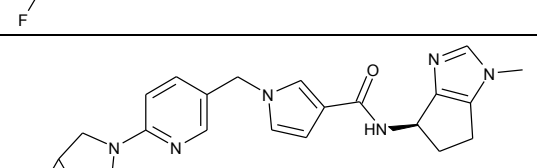
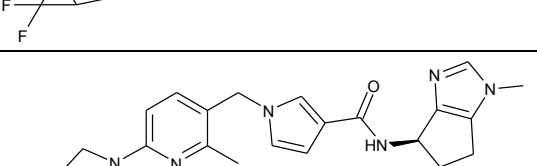
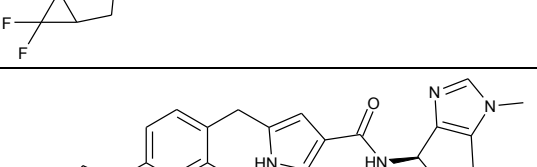
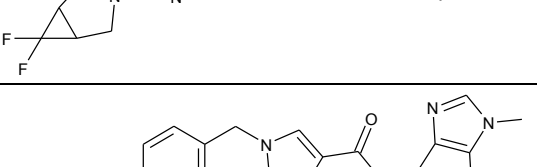
97		0.73	470	Метод 5
98		0.88	434	Метод 1
99		0.89	438	Метод 1
100		0.65	460	Метод 2
101		0.99	433	Метод 1
102		0.83	484	Метод 2
103		0.88	479	Метод 1

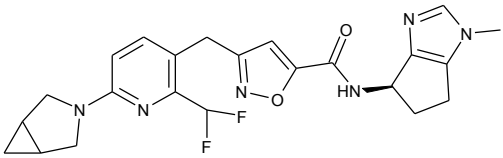
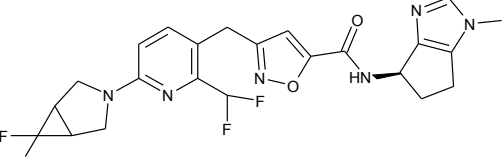
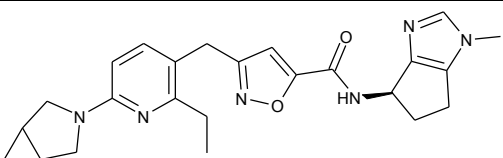
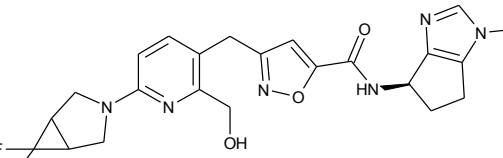
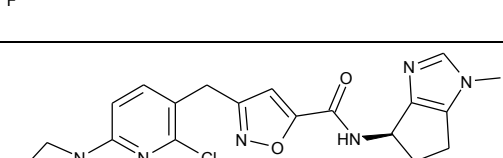
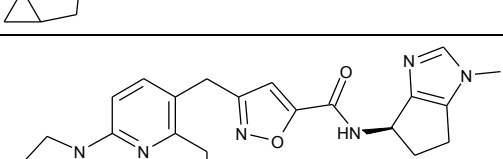
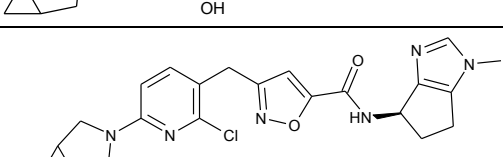
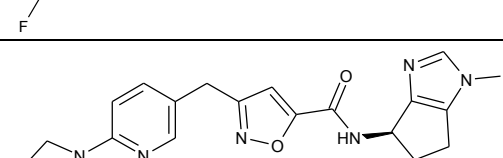
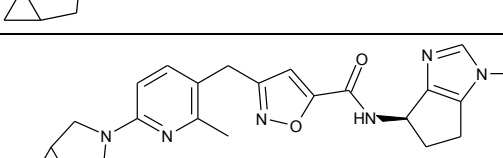
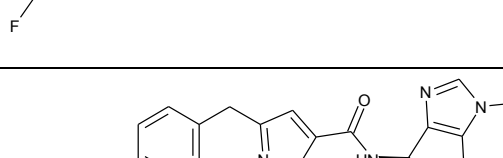
104		0.78	422	Метод 2
105		0.87	479	Метод 1
106		0.87	418	Метод 1

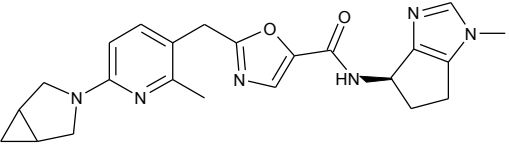
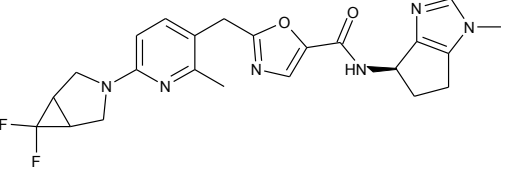
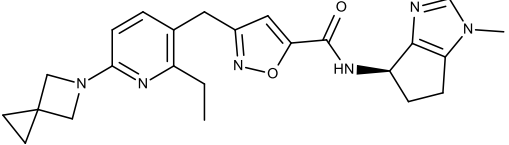
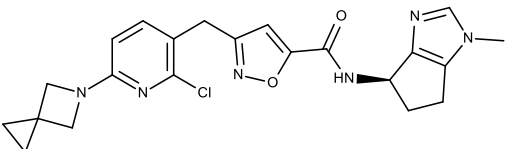
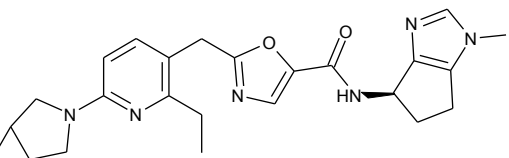
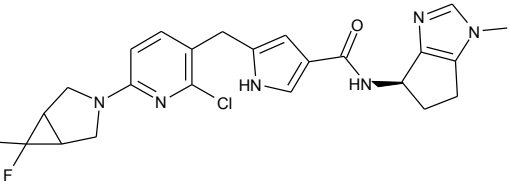
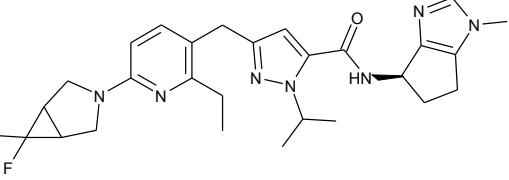
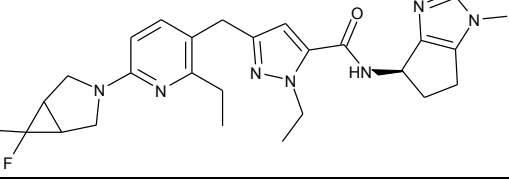
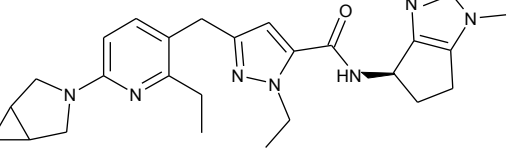
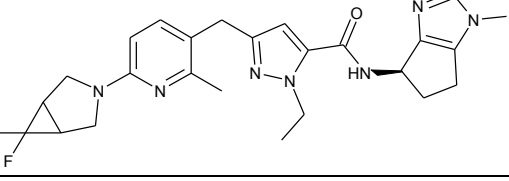
107		0.88	484	Метод 1
108		0.74	422	Метод 2
109		0.96	469	Метод 1
110		0.62	446	Метод 2
111		0.62	468	Метод 2
112		0.64	468	Метод 2
113		0.63	418	Метод 4
114		0.75	429	Метод 2
115		0.93	472	Метод 1

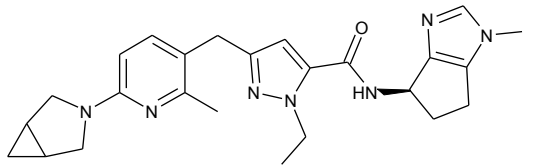
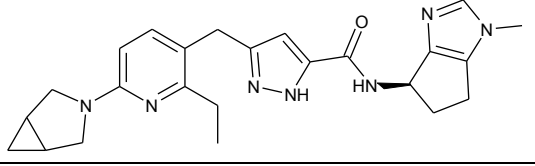
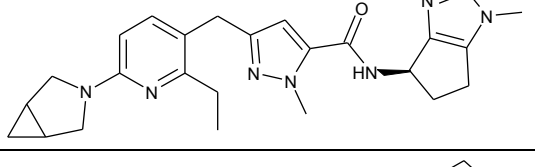
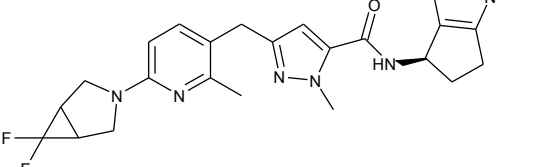
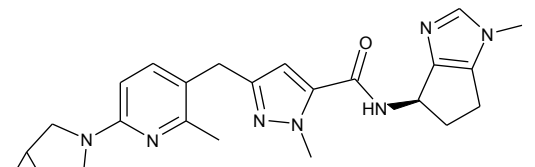
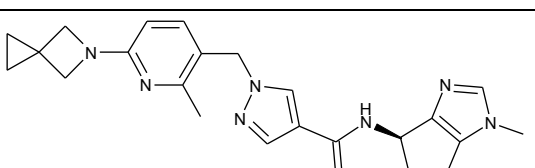
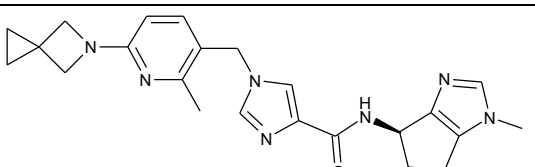
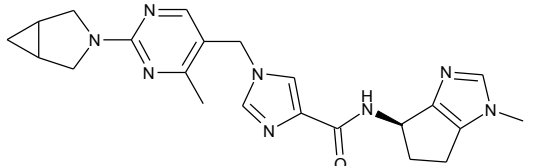
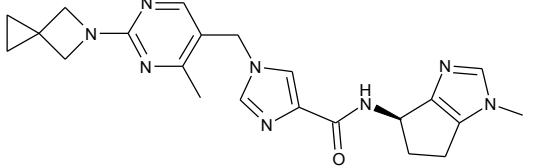
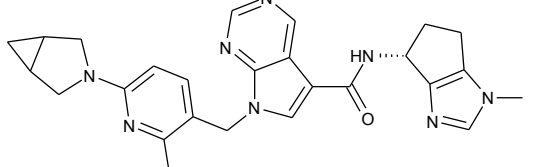
116		0.76	443	Метод 2
117		0.66	444	Метод 2
118		0.74	443	Метод 2
119		0.81	486	Метод 5
120		0.89	438	Метод 1
121		0.93	472	Метод 1
122		0.77	437	Метод 2
123		0.94	462	Метод 1
124		0.77	443	Метод 2

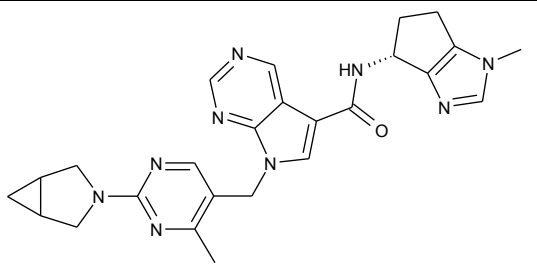
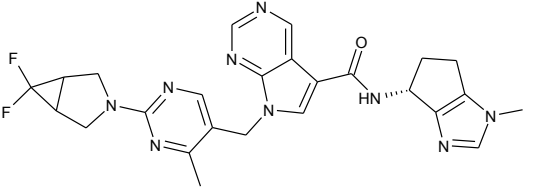
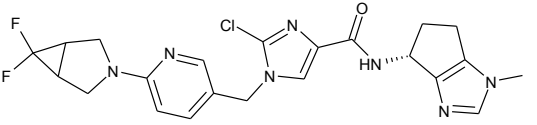
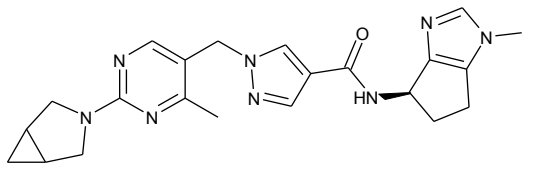
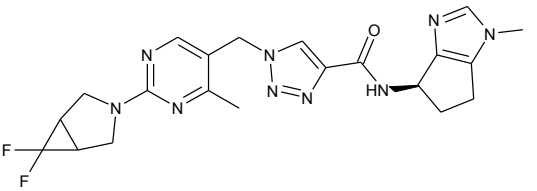
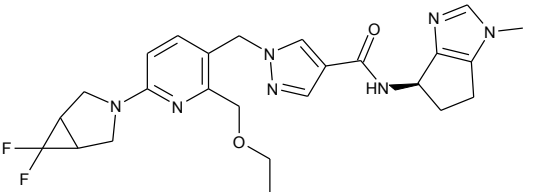
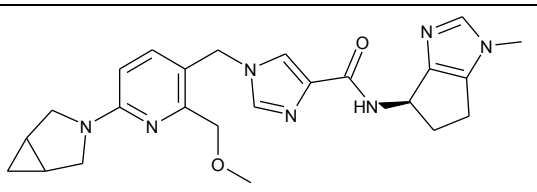
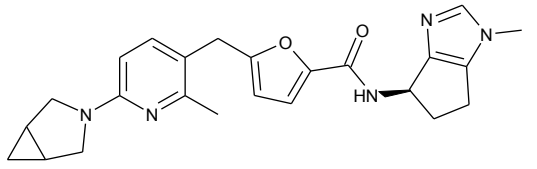
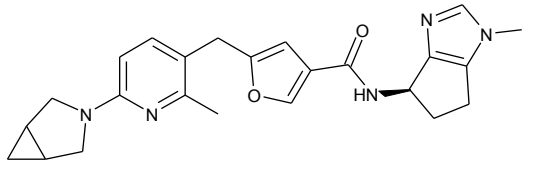
125		0.97	476	Метод 1
126		0.93	498	Метод 1
127		0.92	438	Метод 1
128		0.93	443	Метод 1
129		0.97	432	Метод 1
130		0.97	432	Метод 1
131		0.59	404	Метод 5
132		0.67	429	Метод 5
133		0.89	418	Метод 1
134		0.80	472	Метод 5

135		0.61	405	Метод 5
136		0.69	455	Метод 2
137		0.86	420	Метод 1
138		0.64	441	Метод 2
139		0.60	439	Метод 2
140		0.60	439	Метод 2
141		0.62	453	Метод 2
142		0.63	453	Метод 2
143		1.02	446	Метод 1

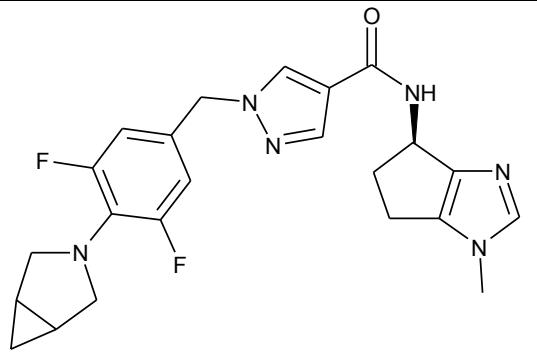
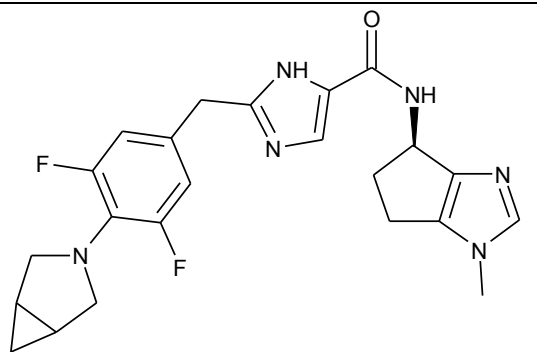
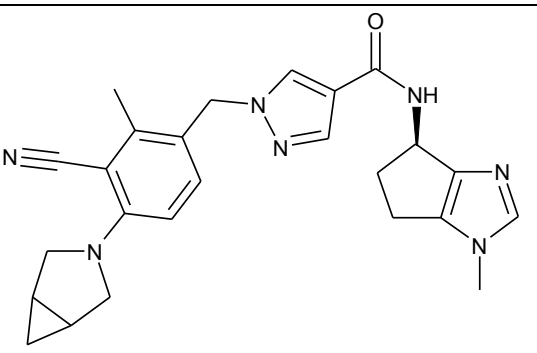
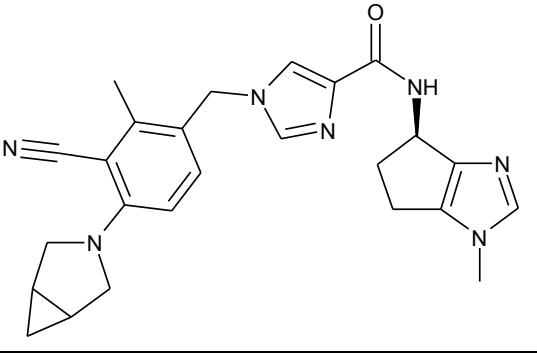
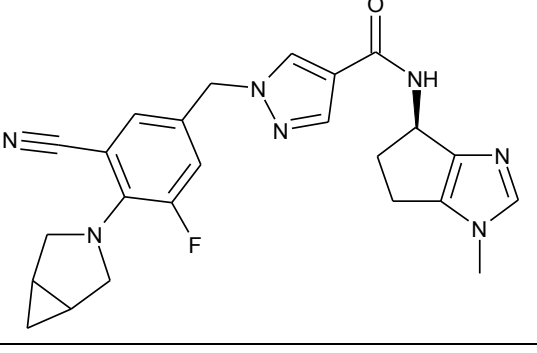
144		1.01	455	Метод 1
145		0.98	491	Метод 1
146		1.03	433	Метод 1
147		0.88	471	Метод 1
148		0.98	439	Метод 1
149		0.91	435	Метод 1
150		0.96	475	Метод 1
151		0.88	405	Метод 1
152		0.94	455	Метод 1
153		1.06	469	Метод 1

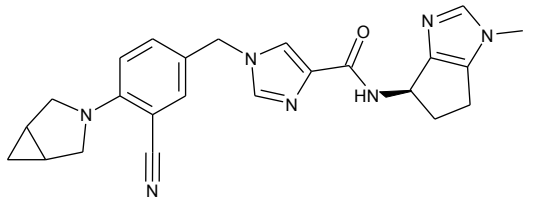
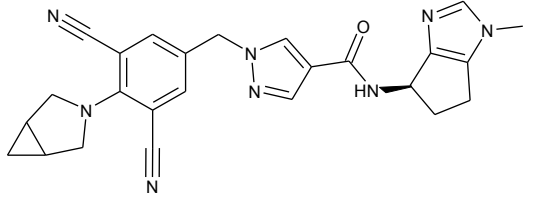
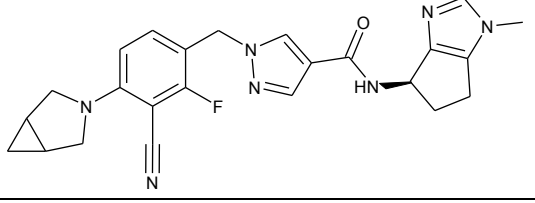
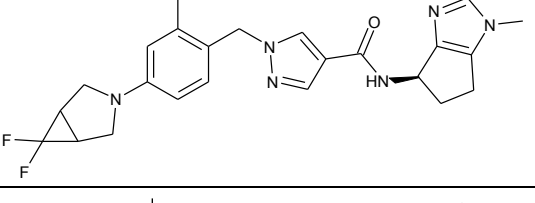
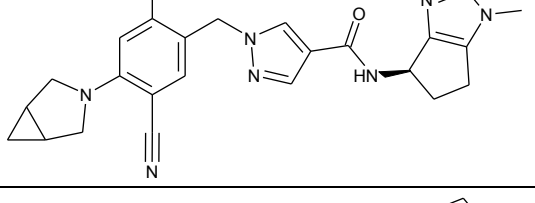
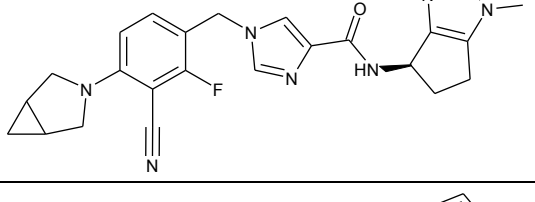
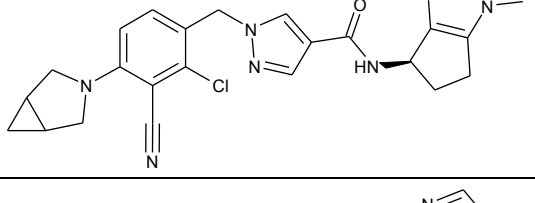
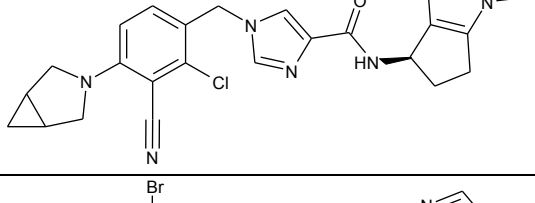
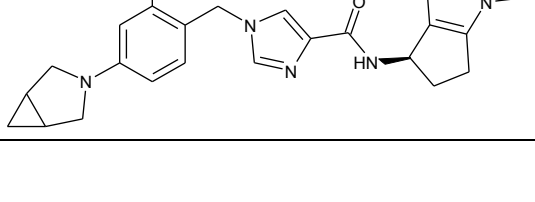
154		0.91	419	Метод 1
155		0.89	455	Метод 1
156		0.97	433	Метод 1
157		0.95	439	Метод 1
158		0.78	433	Метод 5
159		0.82	473	Метод 2
160		1.07	510	Метод 1
161		1.03	496	Метод 1
162		1.05	460	Метод 1
163		0.97	482	Метод 1

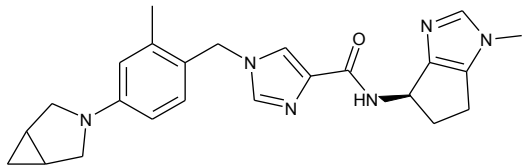
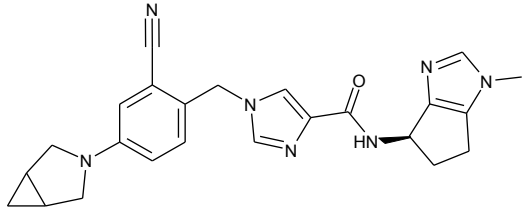
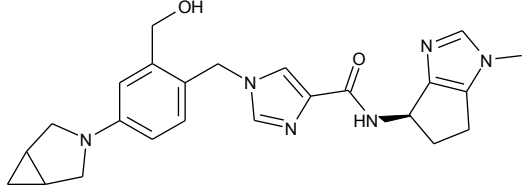
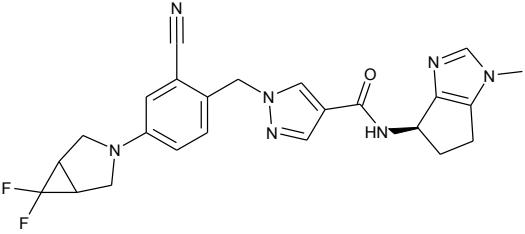
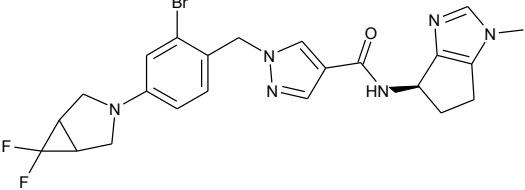
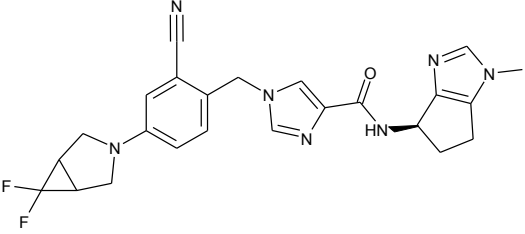
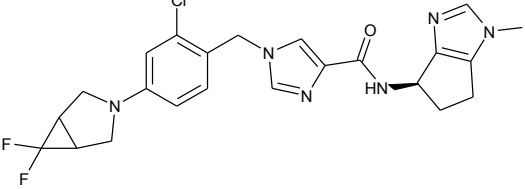
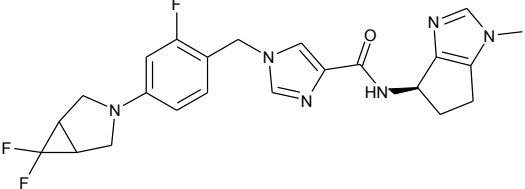
164		0.98	446	Метод 1
165		0.96	432	Метод 1
166		0.66	446	Метод 2
167		0.94	468	Метод 1
168		0.96	432	Метод 1
169		0.62	418	Метод 5
170		0.62	418	Метод 5
171		0.59	419	Метод 5
172		0.55	419	Метод 5
173		0.71	469	Метод 5

174		0.64	470	Метод 5
175		0.63	506	Метод 5
176		0.66	474	Метод 5
177		0.59	419	Метод 5
178		0.62	456	Метод 5
179		0.92	498	Метод 1
180		0.90	448	Метод 1
181		0.63	418	Метод 2
182		0.63	418	Метод 2

183		1.08	448	Метод 1
184		0.69	484	Метод 2
185		0.65	486	Метод 2
186		0.67	468	Метод 2
187		0.67	470	Метод 2
188		0.66	471	Метод 2
189		0.66	454	Метод 2
190		0.80	428	Метод 2

191		0.98	439	Метод 5
192		0.98	439	Метод 1
193		0.92	442	Метод 1
194		0.92	442	Метод 1
195		0.83	446	Метод 2

196		0.78	428	Метод 2
197		0.79	453	Метод 2
198		0.59	446	Метод 5
199		0.84	453	Метод 2
200		0.72	442	Метод 5
201		0.67	446	Метод 4
202		0.83	462	Метод 2
203		0.54	462	Метод 5
204		0.82	481/483 (Br)	Метод 2

205		0.78	417	Метод 2
206		0.69	428	Метод 1
207		0.87	433	Метод 1
208		0.90	464	Метод 1
209		0.95	517/519 (Br)	Метод 1
210		0.65	464	Метод 5
211		0.74	473	Метод 5
212		0.70	457	Метод 4

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

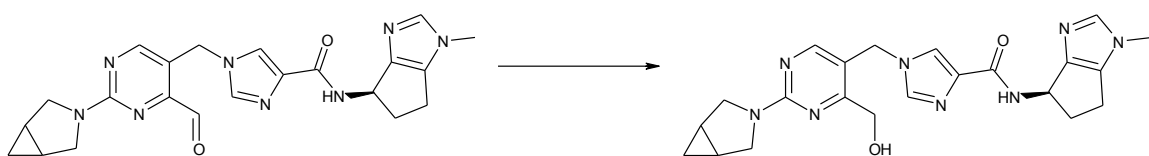
[illegible]

[illegible]

208	1-[(2-Ціано-4-{6,6-дифтор-3-азабіцикло-[3.1.0]гексан-3-іл}феніл)метил]-N-[(4R)-1-метил-1Н,4Н,5Н,6Н-циклопента[d]імідазол-4-іл]-1Н-піразол-4-карбоксамід	1-[(2-Ціано-4-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}феніл)метил]-1Н-піразол-4-карбонова кислота
209	1-[(2-Бром-4-{6,6-дифтор-3-азабіцикло-[3.1.0]гексан-3-іл}феніл)метил]-N-[(4R)-1-метил-1Н,4Н,5Н,6Н-циклопента[d]імідазол-4-іл]-1Н-піразол-4-карбоксамід	1-[(2-Бром-4-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}феніл)метил]-1Н-піразол-4-карбонова кислота
210	1-[(2-Ціано-4-{6,6-дифтор-3-азабіцикло-[3.1.0]гексан-3-іл}феніл)метил]-N-[(4R)-1-метил-1Н,4Н,5Н,6Н-циклопента[d]імідазол-4-іл]-1Н-імідазол-4-карбоксамід	1-[(2-Ціано-4-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}феніл)метил]-1Н-імідазол-4-карбонова кислота
211	1-[(2-Хлор-4-{6,6-дифтор-3-азабіцикло-[3.1.0]гексан-3-іл}феніл)метил]-N-[(4R)-1-метил-1Н,4Н,5Н,6Н-циклопента[d]імідазол-4-іл]-1Н-імідазол-4-карбоксамід	1-[(2-Хлор-4-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}феніл)метил]-1Н-імідазол-4-карбонова кислота
212	1-[(4-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-фторфеніл)метил]-N-[(4R)-1-метил-1Н,4Н,5Н,6Н-циклопента[d]імідазол-4-іл]-1Н-імідазол-4-карбоксамід	1-[(4-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-фторфеніл)метил]-1Н-імідазол-4-карбонова кислота
213	1-[(4-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-фторфеніл)метил]-N-[(4R)-1-метил-1Н,4Н,5Н,6Н-циклопента[d]імідазол-4-іл]-1Н-піразол-4-карбоксамід	1-[(4-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-фторфеніл)метил]-1Н-піразол-4-карбонова кислота

Приклад 214

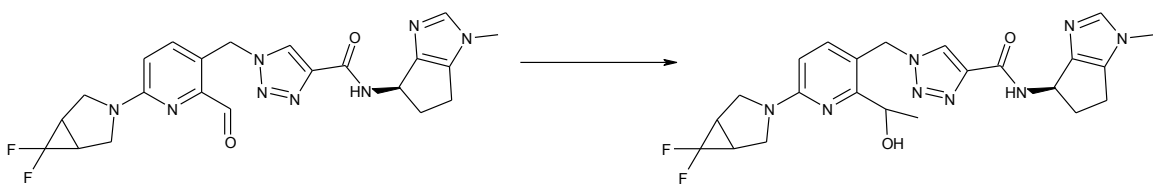
1-[(2-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-4-(гідроксиметил)піримідин-5-іл)метил]-N-[(4R)-1-метил-1Н,4Н,5Н,6Н-циклопента[d]імідазол-4-іл]-1Н-імідазол-4-карбоксамід



До суміші 1-[(2-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-4-формілпіримідин-5-іл)метил]-N-[(4R)-1-метил-1Н,4Н,5Н,6Н-циклопента[d]імідазол-4-іл]-1Н-імідазол-4-карбоксаміду (24 мг) в ТГФ (2 мл) додають NaBH₄. Суміш перемішують протягом 12 год. при к.т. і потім обробляють водним розчином HCl (1 М, 500 мкл). Після перемішування протягом 10 хвилин, додають водний розчин NaOH (1 М, 500 мкл). Суміш розбавляють MeOH і очищають за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ACN, вода) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. РХ (Метод 1): t_R=0.78 хв; Мас-спектр (EPI⁺): m/z=435 [M+H]⁺.

Приклад 215

1-[(6-{6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(1-гідроксіетил)піридин-3-іл)метил]-N-[(4R)-1-метил-1Н,4Н,5Н,6Н-циклопента[d]імідазол-4-іл]-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамід

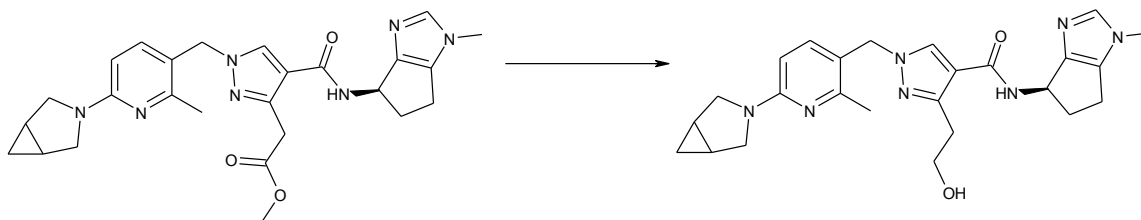


CH₃MgBr (3 М в ТГФ, 92 мкл) по краплях додають в атмосфері аргону до охолоджуваної льодом суміші 1-[(6-{6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-формілпіридин-3-іл)метил]-N-[(4R)-1-метил-1Н,4Н,5Н,6Н-циклопента[d]імідазол-4-іл]-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксаміду (13 мг) в ТГФ (5 мл). Суміш перемішують протягом 12 год. при нагріванні до к.т. Потім суміш розподіляють між насиченим водним розчином NH₄Cl і EtOAc. Водну фазу екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази сушать (Na₂SO₄), концентрують у вакуумі і залишок очищають за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ACN, вода) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

РХ (Метод 1): t_R=0.88 хв; Мас-спектр (EPI⁺): m/z=485 [M+H]⁺.

Приклад 216

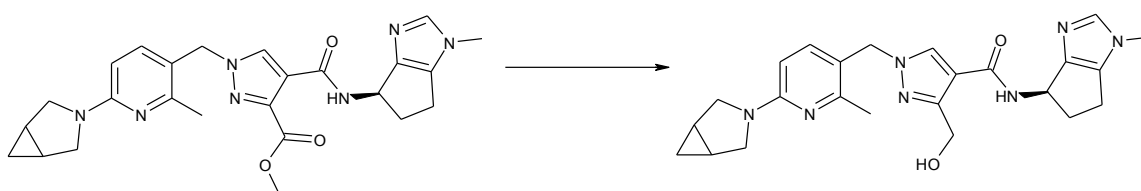
1-[(6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метил]-3-(2-гідроксіетил)-N-[(4R)-1-метил-1Н,4Н,5Н,6Н-циклопента[d]імідазол-4-іл]-1Н-піразол-4-карбоксамід



LiAlH₄ (1 М в ТГФ, 200 мкл) по краплях додають в атмосфері аргону до охолодженої до -78 °С суміші метил 2-[[1-[(6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метил]-4-[(4R)-1-метил-1H,4H,5H,6H-циклопента[d]імідазол-4-іл]карбамоїл]-1H-піразол-3-іл]ацетату (90 мг) в ТГФ (1 мл). Суміш перемішують протягом 12 год. при нагріванні до к.т. До суміші послідовно додають воду (14 мкл), водний розчин NaOH (4 М, 14 мкл) і знову воду (14 мкл). Після енергійного перемішування протягом 15 хвилин суміш фільтрують на целіті і осад на фільтрі промивають ТГФ. Об'єднані фільтрати концентрують у вакуумі і залишок очищають за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ACN, вода) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. РХ (Метод 2): t_R=0.66 хв; Мас-спектр (EPI⁺): m/z=462 [M+H]⁺.

Приклад 217

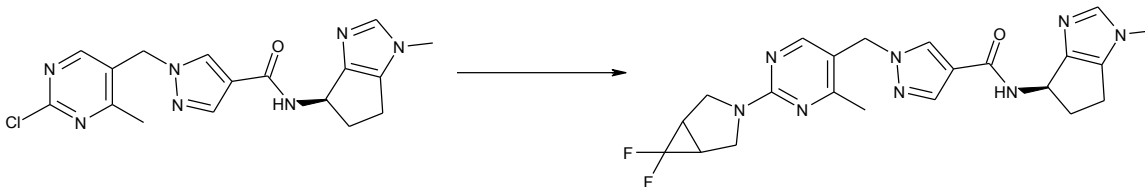
1-[[6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метил]-3-(гідроксиметил)-N-[(4R)-1-метил-1H,4H,5H,6H-циклопента[d]імідазол-4-іл]-1H-піразол-4-карбоксамід



LiAlH₄ (1 М в ТГФ, 200 мкл) по краплях додають в атмосфері аргону до охолоджуваної льодом суміші метил 1-[[6-{3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метилпіридин-3-іл)метил]-4-[(4R)-1-метил-1H,4H,5H,6H-циклопента[d]імідазол-4-іл]карбамоїл]-1H-піразол-3-карбоксилату (25 мг) в ТГФ (2 мл). Суміш перемішують протягом 30 хвилин. До суміші послідовно додають воду (50 мкл) і водний розчин NaOH (4 М, 25 мкл). Після енергійного перемішування протягом 15 хвилин суміш фільтрують на целіті і осад на фільтрі промивають ТГФ. Об'єднані фільтрати концентрують у вакуумі і залишок очищають за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ACN, вода) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. РХ (Метод 1): t_R=0.89 хв; Мас-спектр (EPI⁺): m/z=448 [M+H]⁺.

Приклад 218

1-[[2-[(6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)-4-метилпіримідин-5-іл)метил]-N-[(4R)-1-метил-1H,4H,5H,6H-циклопента[d]імідазол-4-іл]-1H-піразол-4-карбоксамід

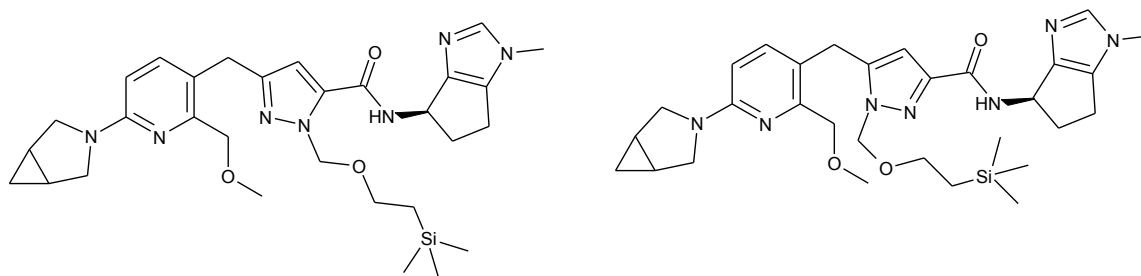


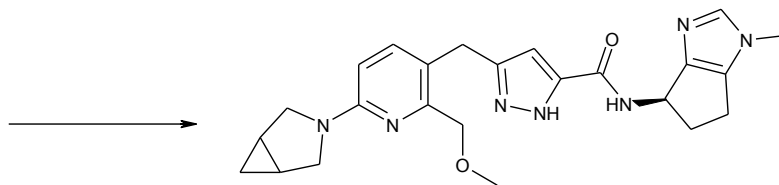
Суміш 1-[[2-хлор-4-метилпіримідин-5-іл)метил]-N-[(4R)-1-метил-1H,4H,5H,6H-циклопента[d]імідазол-4-іл]-1H-піразол-4-карбоксаміду (33 мг), гідрохлориду 6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексану (27 мг) і DIPEA (75 мкл) в ДМСО (1 мл) перемішують протягом 8 год. при 60 °С. Після охолодження до к.т. суміш розбавляють ДМСО і очищають за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ACN, вода) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

РХ (Метод 1): t_R=0.86 хв; Мас-спектр (EPI⁺): m/z=454 [M+H]⁺.

Приклад 219

3-[[6-{3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(метоксиметил)піридин-3-іл)метил]-N-[(4R)-1-метил-1H,4H,5H,6H-циклопента[d]імідазол-4-іл]-1H-піразол-5-карбоксамід





3-[(6-{3-Азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(метоксиметил)піридин-3-іл)метил]-N-[(4R)-1-метил-1Н,4Н,5Н,6Н-циклопента[д]імідазол-4-іл]-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1Н-піразол-5-карбоксамід і 5-[(6-{3-Азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(метоксиметил)піридин-3-іл)метил]-N-[(4R)-1-метил-1Н,4Н,5Н,6Н-циклопента[д]імідазол-4-іл]-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1Н-піразол-3-карбоксамід (суміш ізомерів) (20 мг) розчиняють у ДХМ (3 мл). Додають трифтороцтову кислоту (1 мл), і суміш перемішують протягом 12 год. при к.т. Суміш потім концентрують у вакуумі, розчиняють у MeOH (1 мл) і обробляють за допомогою NH₃ (7 М в MeOH, 3 мл). Суміш нагрівають протягом 12 год. до 80 °С у закоркованій посудині для мікрохвильової обробки. Після охолодження до к.т. суміш концентрують у вакуумі і залишок очищають за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ACN, вода) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

PX (Метод 1): $t_R=0.91$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=448$ [M+H]⁺.

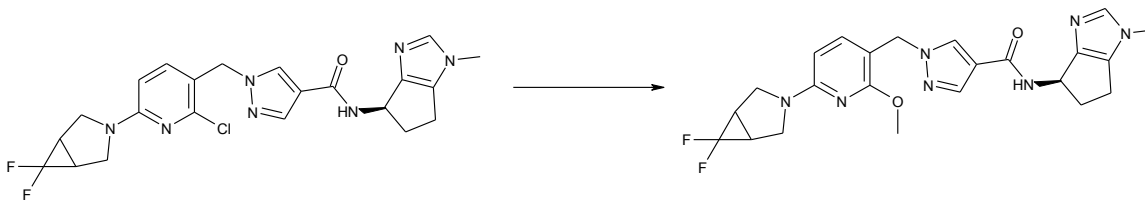
Приклад 220 одержують за аналогією з Проміжною сполукою 219:

Приклад	Структура	t_R	Мас-спектр (EPI ⁺): m/z [M+H] ⁺	PX Метод
220		0.87	434	Метод 1

Приклад	Назва	Назва Вихідної речовини
220	3-[(6-{3-Азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(гідроксиметил)піридин-3-іл)метил]-N-[(4R)-1-метил-1Н,4Н,5Н,6Н-циклопента[д]імідазол-4-іл]-1Н-піразол-5-карбоксамід	3-[(6-{3-Азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(гідроксиметил)піридин-3-іл)метил]-N-[(4R)-1-метил-1Н,4Н,5Н,6Н-циклопента[д]імідазол-4-іл]-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1Н-піразол-5-карбоксамід і 5-[(6-{3-Азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-(гідроксиметил)піридин-3-іл)метил]-N-[(4R)-1-метил-1Н,4Н,5Н,6Н-циклопента[д]імідазол-4-іл]-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1Н-піразол-3-карбоксамід (суміш ізомерів)

Приклад 221

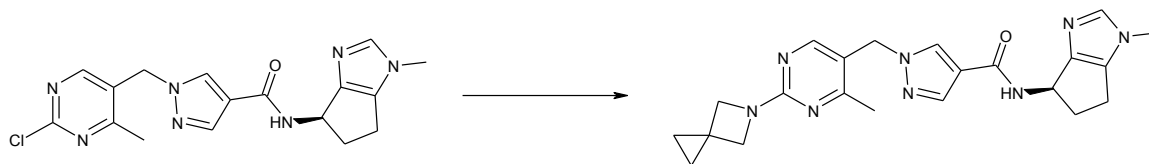
1-[(6-{6,6-Дифтор-3-азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл}-2-метоксипіридин-3-іл)метил]-N-[(4R)-1-метил-1Н,4Н,5Н,6Н-циклопента[д]імідазол-4-іл]-1Н-піразол-4-карбоксамід



Суміш 1-[(2-хлор-6-{6,6-дифтор-3-азабіцкло[3.1.0]гексан-3-іл}піридин-3-іл)метил]-N-[(4R)-1-метил-1Н,4Н,5Н,6Н-циклопента[д]імідазол-4-іл]-1Н-піразол-4-карбоксаміду (50 мг) і NaOCH₃ (1 М в MeOH, 2 мл) нагрівають у закоркованій посудині для мікрохвильової обробки до 165 °С протягом 6 год. Після охолодження до к.т. суміш очищають за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ACN, вода) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. PX (Метод 2): $t_R=0.86$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=470$ [M+H]⁺.

Приклад 222

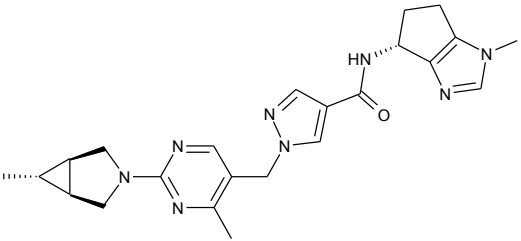
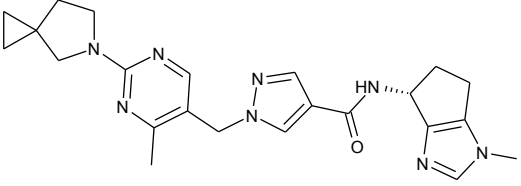
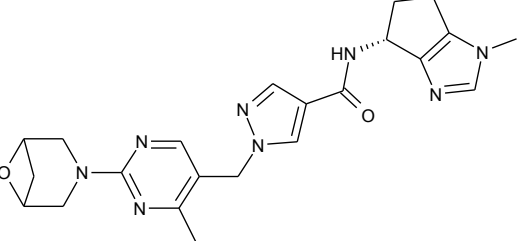
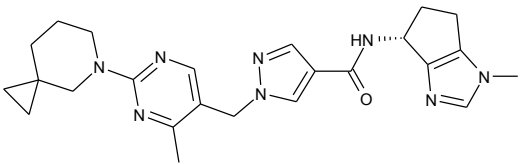
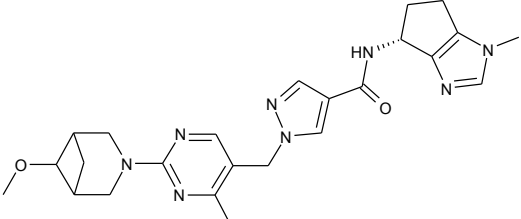
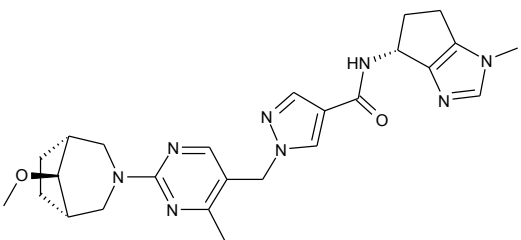
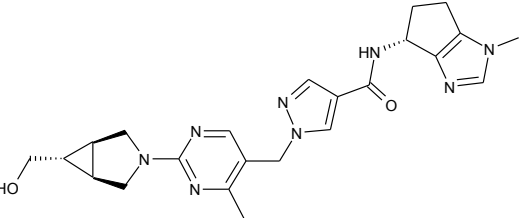
1-[(2-{5-Азаспіро[2.3]гексан-5-іл}-4-метилпіримідин-5-іл)метил]-N-[(4R)-1-метил-1Н,4Н,5Н,6Н-циклопента[д]імідазол-4-іл]-1Н-піразол-4-карбоксамід

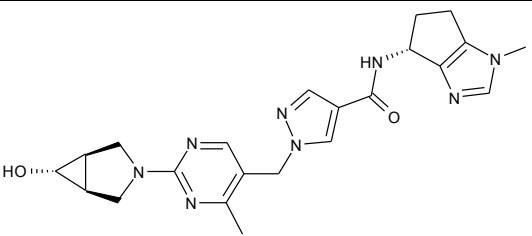
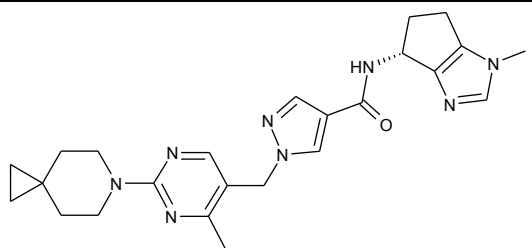
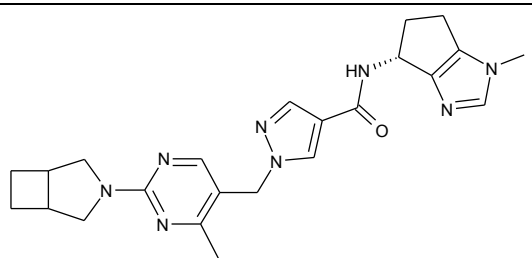
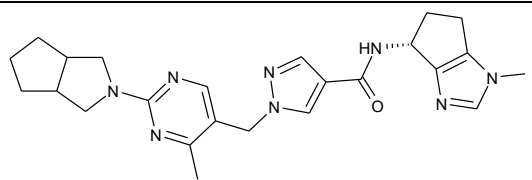
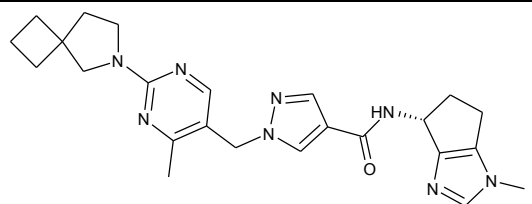


Суміш 1-[(2-хлор-4-метилпіримідин-5-іл)метил]-N-[(4R)-1-метил-1H,4H,5H,6H-циклопента[d]імідазол-4-іл]-1H-піразол-4-карбоксаміду (40 мг), DIPEA (100 мкл) і трифторацетату 5-азаспіро[2.3]гексану (32 мг) в ДМСО (2 мл) перемішують при 60 °С протягом 16 годин. Суміш очищують за допомогою ВЕРХ на оберненій фазі (ACN, вода) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. РХ (Метод 5): $t_R=0.56$ хв; Мас-спектр (EPI⁺): $m/z=419$ [M+H]⁺.

Приклади 223-240 одержують за аналогією з Прикладом 222:

Приклад	Структура	t_R	Мас-спектр (EPI ⁺): m/z [M+H] ⁺	РХ Метод
223		0.58	491	Метод 5
224		0.51	444	Метод 5
225		0.73	447	Метод 5
226		0.62	433	Метод 5
227		0.69	433	Метод 5
228		0.72	447	Метод 5

229		0.67	433	Метод 5
230		0.65	433	Метод 5
231		0.46	435	Метод 5
232		0.75	447	Метод 5
233		0.61	463	Метод 5
234		0.67	477	Метод 5
235		0.44	449	Метод 5

236		0.42	435	Метод 5
237		0.76	447	Метод 5
238		0.67	433	Метод 5
239		0.71	447	Метод 5
240		0.71	447	Метод 5

Приклад	Назва	Назва Вихідної речовини
223	1-[(2-{2-Гідрокси-2-метил-7-азаспіро[3.5]нонан-7-іл}-4-метилпіримідин-5-іл)метил]-N-[(4R)-1-метил-1H,4H,5H,6H-циклопента[d]імідазол-4-іл]-1H-піразол-4-карбоксамід	Гідрохлорид 2-метил-7-азаспіро[3.5]нонан-2-олу
224	1-{2-[(1R,5S,6S)-6-Ціано-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл]-4-метилпіримідин-5-іл}метил-N-[(4R)-1-метил-1H,4H,5H,6H-циклопента[d]імідазол-4-іл]-1H-піразол-4-карбоксамід	Гідрохлорид (1R,5S,6S)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-карбонітрилу
225	1-{2-[(1R,5S)-1,5-Диметил-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл]-4-метилпіримідин-5-іл}метил-N-[(4R)-1-метил-1H,4H,5H,6H-циклопента[d]імідазол-4-іл]-1H-піразол-4-карбоксамід	Гідрохлорид (1R,5S)-1,5-диметил-3-азабіцикло[3.1.0]гексану
226	1-[(2-{2-Азаспіро[3.3]гептан-2-іл}-4-метилпіримідин-5-іл)метил]-N-[(4R)-1-метил-1H,4H,5H,6H-циклопента[d]імідазол-4-іл]-1H-піразол-4-карбоксамід	Біс(2-азаспіро[3.3]гептан) - щавелева кислота
227	1-[(2-{3-Азабіцикло[4.1.0]гептан-3-іл]-4-метилпіримідин-5-іл)метил]-N-[(4R)-1-метил-1H,4H,5H,6H-циклопента[d]імідазол-4-іл]-1H-піразол-4-карбоксамід	Гідрохлорид 3-азабіцикло[4.1.0]гептану
228	1-[(2-{6,6-Диметил-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл}-4-метилпіримідин-5-іл)метил]-N-[(4R)-1-метил-1H,4H,5H,6H-циклопента[d]імідазол-4-іл]-1H-піразол-4-карбоксамід	6,6-Диметил-3-азабіцикло[3.1.0]гексан
229	N-[(4R)-1-Метил-1H,4H,5H,6H-циклопента[d]імідазол-4-іл]-1H-піразол-4-карбоксамід	Гідрохлорид (1R,5S,6R)-6-метил-3-

	іл]-1-[(4-метил-2-[(1R,5S,6R)-6-метил-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл]піримідин-5-іл)метил]-1H-піразол-4-карбоксамід	азабіцикло-[3.1.0]гексану (Одержують шляхом розділення діастереомерів трет-бутил 6-метил-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилату за допомогою стандартної ОФ хроматографії і відщеплення захисної групи за допомогою HCl в EtOAc)
230	1-[(2-{5-Азаспіро[2.4]гептан-5-іл}-4-метилпіримідин-5-іл)метил]-N-[(4R)-1-метил-1H,4H,5H,6H-циклопента[d]імідазол-4-іл]-1H-піразол-4-карбоксамід	Гідрохлорид 5-азаспіро[2.4]гептану
231	N-[(4R)-1-Метил-1H,4H,5H,6H-циклопента[d]імідазол-4-іл]-1-[(4-метил-2-{6-окса-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-3-іл]піримідин-5-іл)метил]-1H-піразол-4-карбоксамід	6-Окса-3-азабіцикло[3.1.1]гептан - 4-метилбензол-1-сульфонова кислота
232	1-[(2-{5-Азаспіро[2.5]октан-5-іл}-4-метилпіримідин-5-іл)метил]-N-[(4R)-1-метил-1H,4H,5H,6H-циклопента[d]імідазол-4-іл]-1H-піразол-4-карбоксамід	5-Азаспіро[2.5]октан
233	1-[(2-{6-Метоксі-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-3-іл}-4-метилпіримідин-5-іл)метил]-N-[(4R)-1-метил-1H,4H,5H,6H-циклопента[d]імідазол-4-іл]-1H-піразол-4-карбоксамід	Гідрохлорид 6-метоксі-3-азабіцикло[3.1.1]гептану
234	1-[(2-{[(1R,5S,8R)-8-Метоксі-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл]-4-метилпіримідин-5-іл)метил]-N-[(4R)-1-метил-1H,4H,5H,6H-циклопента[d]імідазол-4-іл]-1H-піразол-4-карбоксамід	Гідрохлорид (1R,5S,8S)-8-метоксі-3-азабіцикло[3.2.1]октану
235	1-[(2-{[(1R,5S,6S)-6-(Гідроксиметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл]-4-метилпіримідин-5-іл)метил]-N-[(4R)-1-метил-1H,4H,5H,6H-циклопента[d]імідазол-4-іл]-1H-піразол-4-карбоксамід	[(1R,5S,6S)-3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл]метанол
236	1-[(2-{[(1R,5S,6S)-6-Гідроксі-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл]-4-метилпіримідин-5-іл)метил]-N-[(4R)-1-метил-1H,4H,5H,6H-циклопента[d]імідазол-4-іл]-1H-піразол-4-карбоксамід	Гідрохлорид (1R,5S,6S)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-олу
237	1-[(2-{6-Азаспіро[2.5]октан-6-іл}-4-метилпіримідин-5-іл)метил]-N-[(4R)-1-метил-1H,4H,5H,6H-циклопента[d]імідазол-4-іл]-1H-піразол-4-карбоксамід	Гідрохлорид 6-азаспіро[2.5]октану
238	1-[(2-{3-Азабіцикло[3.2.0]гептан-3-іл}-4-метилпіримідин-5-іл)метил]-N-[(4R)-1-метил-1H,4H,5H,6H-циклопента[d]імідазол-4-іл]-1H-піразол-4-карбоксамід	Гідрохлорид 3-азабіцикло[3.2.0]гептану
239	N-[(4R)-1-Метил-1H,4H,5H,6H-циклопента[d]імідазол-4-іл]-1-[(4-метил-2-{октагідроциклопента[c]пірол-2-іл]піримідин-5-іл)метил]-1H-піразол-4-карбоксамід	Октагідроциклопента[c]пірол
240	1-[(2-{6-Азаспіро[3.4]октан-6-іл}-4-метилпіримідин-5-іл)метил]-N-[(4R)-1-метил-1H,4H,5H,6H-циклопента[d]імідазол-4-іл]-1H-піразол-4-карбоксамід	6-Азаспіро[3.4]октан