



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **111178** (13) **C2**

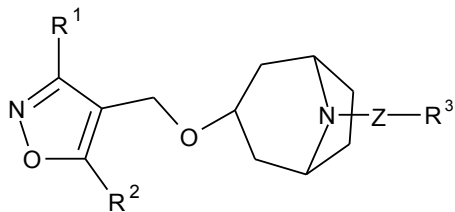
(51) МПК (2016.01)

C07D 451/06 (2006.01)**A61K 31/46** (2006.01)**A61P 3/00****C07D 471/04** (2006.01)**C07D 487/04** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки:	а 2013 07176	(72) Винахідник(и):	Таллі Девід К. (US), Ракер Пол Вінсент (US), Альпер Філлп Б. (US), Матнік Деніел (US), Чіанеллі Донателла (US)
(22) Дата подання заявки:	30.11.2011	(73) Власник(и):	НОВАРТИС АГ, Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland (CH)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	11.04.2016	(74) Представник:	Ошарова Ірина Олександрівна, реєстр. №9
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/425,189, 61/554,297	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2009/012125 A1, 22.01.2009
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	20.12.2010, 01.11.2011		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.10.2013, Бюл.№ 20		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	11.04.2016, Бюл.№ 7		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2011/062724, 30.11.2011		

(54) КОМПОЗИЦІЯ ТА СПОСІБ МОДУЛЮВАННЯ FXR**(57) Реферат:**

Даний винахід стосується сполук формули (I)



їх стереоізомерів, енантіомерів, фармацевтично прийнятних солей або їх кон'югатів з амінокислотами; де змінні визначені у описі; та фармацевтичних композицій, що містять їх, які можна використовувати як модифікатори активності фарнезоїдних X-рецепторів.

UA 111178 C2

Опис

Перехресні посилання на споріднені заявки

Заявка, що розглядається, встановлює пріоритет попередньої заявки США, серійний № 61/554297, поданої 1 листопада 2011 року; та попередньої заявки США, серійний № 61/425189, поданої 20 грудня 2010 року; кожна з яких включена у даний опис повністю як посилання.

Галузь техніки, до якої відноситься винахід

Даний винахід відноситься до композицій та способів модулювання активності фарнезоїдних X-рецепторів (FXR).

Рівень техніки

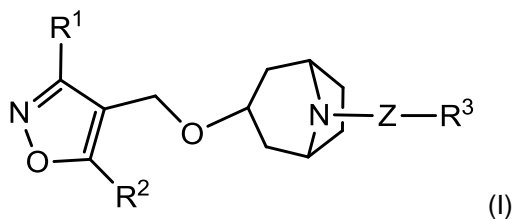
Фарнезоїдний X-рецептор (FXR) являє собою член суперсімейства ядерних гормональних рецепторів та експресується в основному у печінці, нирках та тонкому кишечнику (див., наприклад, Seol et al. (1995) Mol. Endocrinol. 9:72-85 та Forman et al. (1995) Cell 81:687-693). Він функціонує як гетеродимер з ретиноїдним X-рецептором (RXR) та зв'язується з елементами відповіді у промоторах мішеневих генів для регулювання генної транскрипції. Гетеродимер FXR-RXR зв'язується з найвищою афінністю з елементом відповіді інвертованого повтору-1 (IR-1), у відповідності з чим рецептор-зв'язуючі гексамери виявляються розділеними одним нуклеотидом. FXR є частиною взаємозв'язаного способу, у якому FXR активується жовчаними кислотами (кінцевий продукт метаболізму холестерину) (див., наприклад, Makishima et al. (1999) Science 284: 1362-1365, Parks et al. (1999) Science 284: 1365-1368, Wang et al. (1999) Mol. Cell. 3:543-553), що викликає інгібування катаболізму холестерину. Див. також, Urizar et al. (2000) J. Biol. Chem. 275:39313-39317.

FXR є ключовим регулятором гомеостазу холестерину, синтезу тригліцеридів та ліпогенезу. (Crawley, Expert Opinion Ther. Patents (2010), 20(8): 1047-1057). Крім лікування дисліпідемії, була розкрита множина показань для використання FXR, включаючи лікування хвороб печінки, діабету, захворювань, пов'язаних з вітаміном-D, викликаних ліками побічних ефектів та гепатиту. (Crawley, supra). Хоча існує прогрес у розробці нових агоністів FXR, все ще залишається значний простір для удосконалення. Метою даного винаходу є створення нових сполук, які, будучи агоністами або частковими агоністами FXR, демонстрували б фізико-хімічні, *in vitro* та/або *in vivo* ADME (адсорбцію, розподілення, метаболізм та екскрецію) властивості, які перевершували б властивості відомих агоністів FXR та/або характеризувалися б покращеними фармакокінетичними властивостями *in vivo*.

Суть даного винаходу

Даний винахід відноситься до композицій та способів модулювання активності фарнезоїдних X-рецепторів (FXRs). У одному аспекті даний винахід відноситься до сполук, які діють як агоністи або часткові агоністи FXR.

У першому варіанті сполуки даного винаходу визначені формулою (I):



або їх стереоізомери, енантіомери, фармацевтично прийнятні солі або її кон'югати з амінокислотою;

Z являє собою фенілен, C₅₋₇ циклоалкілен або 5-10-членний моноциклічний або біциклічний гетероарил, який містить 1-2 гетероатоми, вибрані з N, O та S; кожен з яких необов'язково заміщений 1-2 R⁶ радикалами, вибраними з галогену, C₁₋₆ алкілу, галоC₁₋₆ алкілу, C₁₋₆ алкокси, галоC₁₋₆ алкокси або циклопропілу; R¹ являє собою феніл, піридил, біцикло[3.1.0]гексаніл, спіро[2.3]гексаніл, біцикло[3.1.1]гептаніл, спіро[2.5]октаніл, біцикло[4.1.0]гептаніл, біцикло[3.1.0]гексан-6-іл, спіро[2.3]гексан-5-іл, біцикло[3.1.1]гептан-3-іл, спіро[2.5]октан-4-іл, біцикло[4.1.0]гептан-3-іл, циклогексил або цикlopентил, кожен з яких необов'язково заміщений 1-3 R^{1a}; або R¹ являє собою циклопропіл, необов'язково заміщений 1-2 R^{1a} або фенілом;

R^{1a} являє собою галоген, C₁₋₆ алкіл, галоC₁₋₆ алкіл, C₁₋₆ алкокси, галоC₁₋₆ алкокси або циклопропіл;

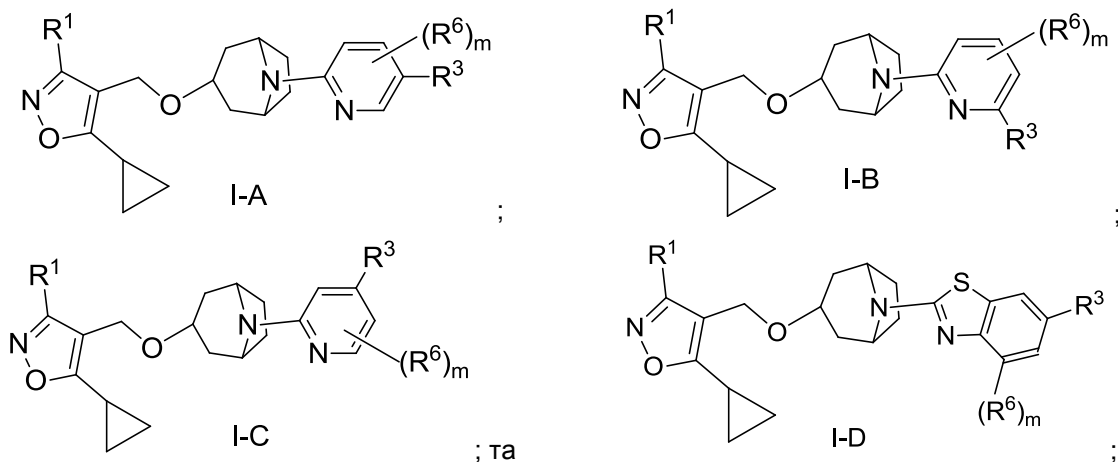
R² являє собою C₁₋₃ алкіл, галоC₁₋₃ алкіл або циклопропіл, необов'язково заміщений C₁₋₃ алкілом або гало C₁₋₃ алкілом;

R^3 являє собою $-X-CO_2R^4$, гідрокси C_{1-6} алкіл, $CONR^4R^5$, $CONR(CR_2)_{1-4}CO_2R^4$, $CONR(CR_2)_{1-4}SO_3R^5$ або тетразоліл; де X являє собою зв'язок, C_{1-2} алкілен або циклопропіл; та R , R^4 та R^5 незалежно являють собою водень або C_{1-6} алкіл.

У другому варіанті сполуки даного винаходу визначені формулою (I), де R^2 являє собою циклопропіл.

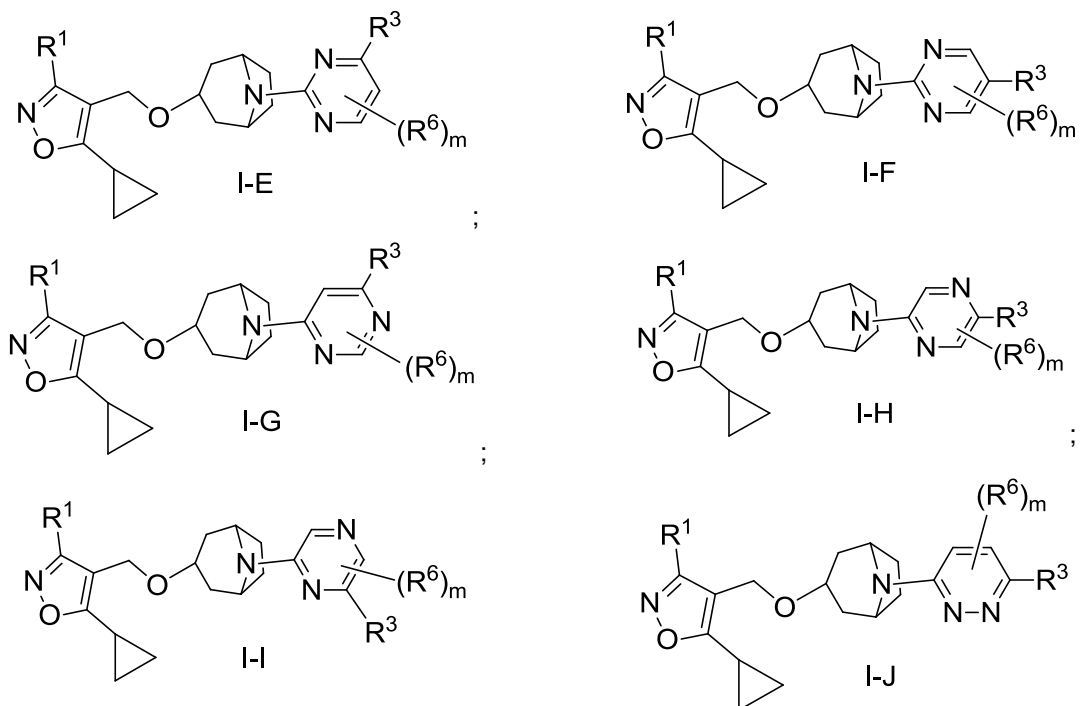
У третьому варіанті сполуки даного винаходу визначені формулою (I) у будь-якому одному з першого або другого варіантів, де Z являє собою фенілен, піридилен, піримідинілен, піразинілен, піридазинілен, тiazолілен, бензотіазоліл, бензо[d]ізотіазоліл, імідазо[1,2-а]піридиніл, хінолініл, 1H-індоліл, піроло[1,2-б]піридазиніл, бензофураніл, бензо[b]тіофеніл, 1H-індазоліл, бензо[d]ізоксазоліл, хіназолініл, 1H-піроло[3,2-с]піридиніл, піразоло[1,5-а]піримідиніл, імідазо[1,2-б]піридазиніл, піразоло[1,5-а]піридиніл; кожен з яких необов'язково заміщений 1-2 R^6 радикалами, вибраними з галогену, C_{1-6} алкілу, гало C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкокси, гало C_{1-6} алкокси або циклопропілу.

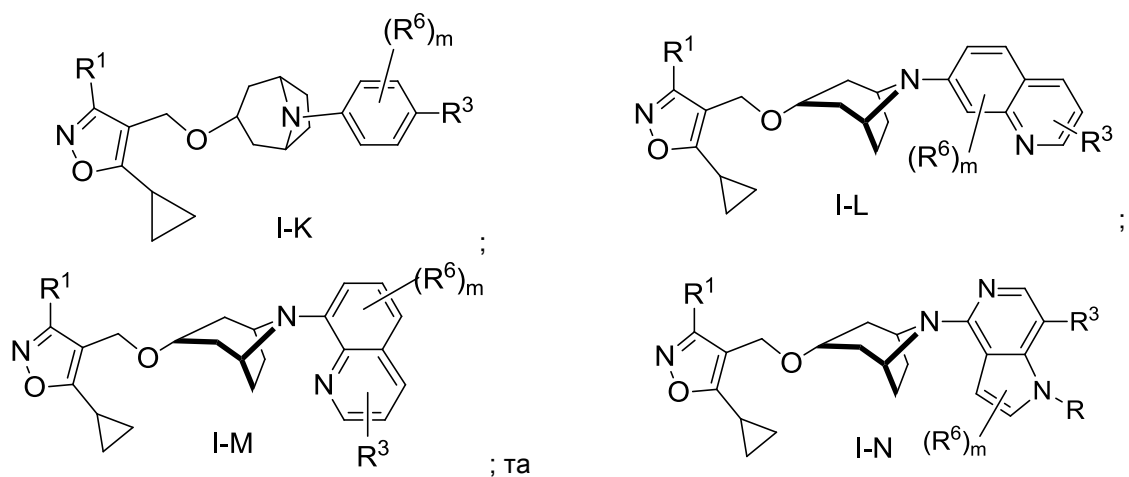
У четвертому варіанті, сполуки даного винаходу вибирають з групи, що складається з:



або їх стереоізомерів, енантіомерів, фармацевтично прийнятних солей або їх кон'югатів з амінокислотами; m являє собою 0-1; та R^1 , R^3 та R^6 приймають значення, визначені у формулі (I).

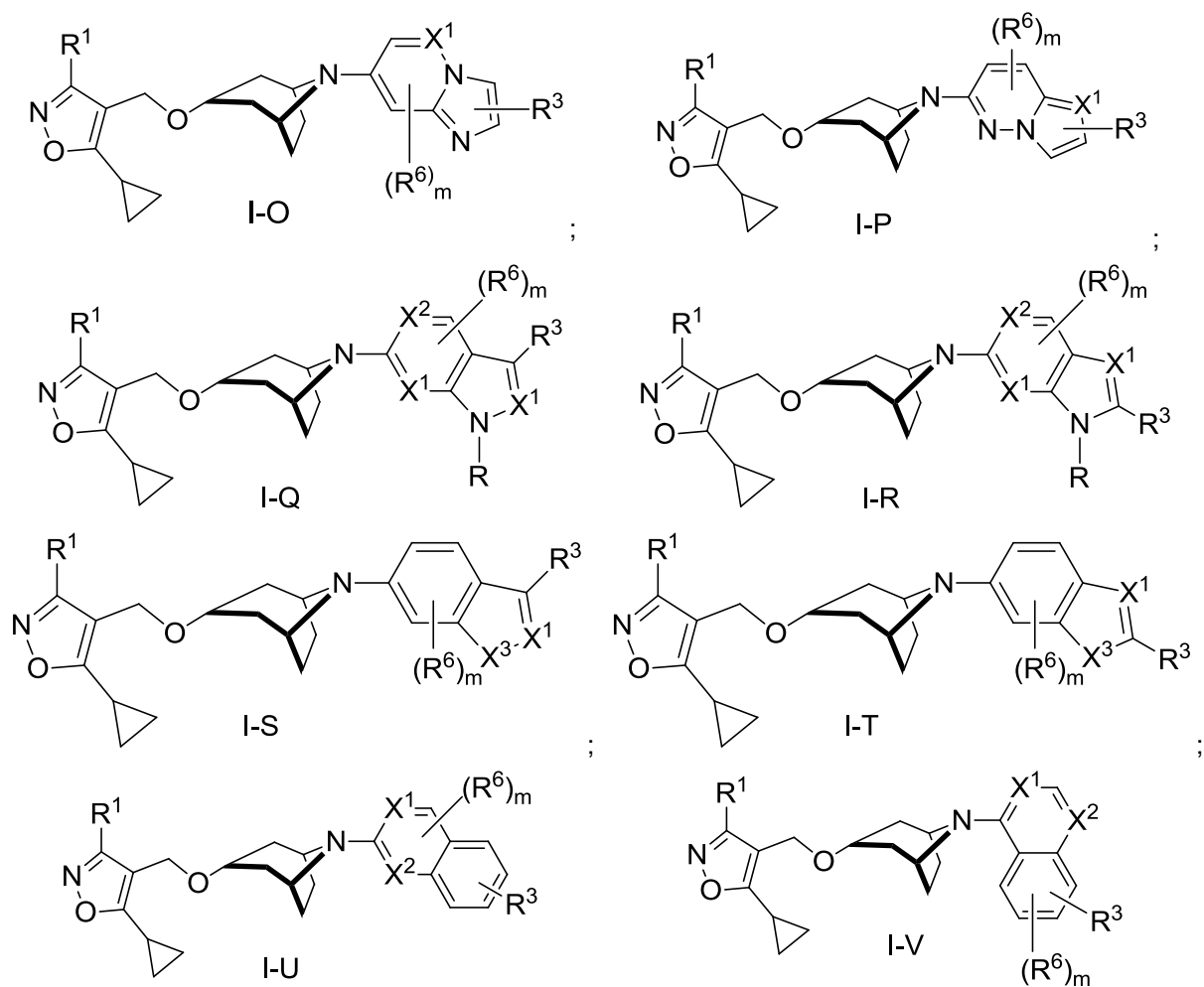
У п'ятому варіанті сполуки даного винаходу вибирають з групи, що складається з:

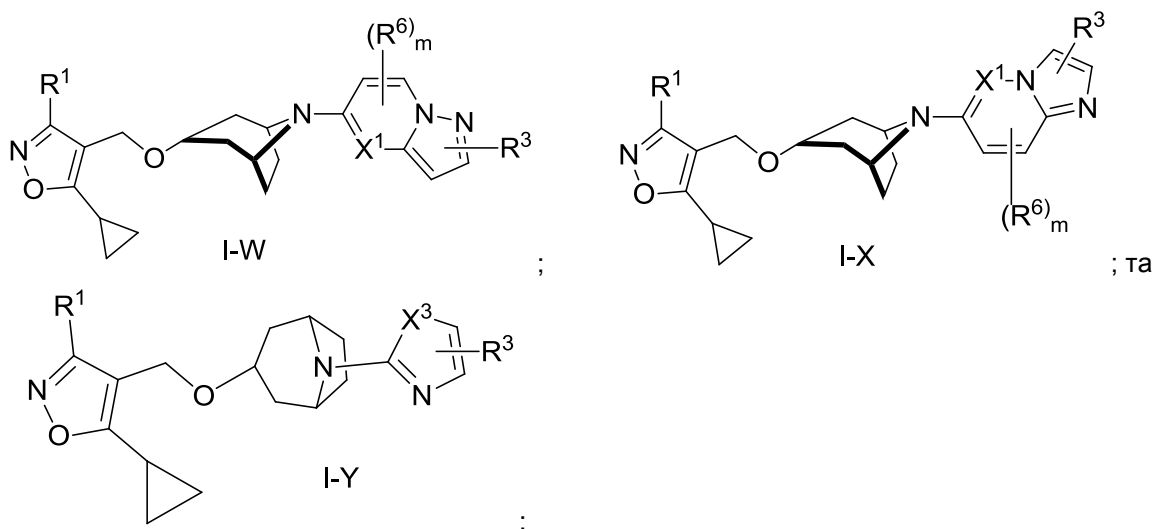




або їх стереоізомерів, енантіомерів, фармацевтично прийнятних солей або їх кон'югатів з амінокислотами; m являє собою 0-1; та R¹, R³ та R⁶ приймають значення, визначені у формулі (I).

5 У шостому варіанті сполуки даного винаходу вибирають з групи, що складається з:





або їх стереоізомерів, енантіомерів, фармацевтично прийнятних солей або їх кон'югатів з амінокислотами, де:

X^1 та X^2 незалежно являють собою N, CH або CR^6 ;

X^3 являє собою O або S;

R^6 може бути приєднаний у будь-якому положенні у кільці;

m являє собою 0-1; та R^1 , R^3 та R^6 приймають значення, визначені у формулі (I).

У сьомому варіанті сполуки даного винаходу визначені формулами (I) та (IA)-(IY) у будь-якому одному із зазначених вище варіантів, де R^1 являє собою феніл, заміщений 1-3 R^{1a} ; та R^{1a} являє собою галоген, C_{1-6} алкіл, $haloC_{1-6}$ алкіл, C_{1-6} алкокси, $haloC_{1-6}$ алкокси.

У восьмому варіанті сполуки даного винаходу визначені формулами (I) та (IA)-(IY) у будь-якому одному із зазначених вище варіантів, де R^3 являє собою $-X-CO_2R^4$; X являє собою зв'язок та R^4 являє собою водень або C_{1-6} алкіл.

У дев'ятому варіанті сполуки даного винаходу визначені формулами (I) та (IA)-(IY) у будь-якому одному із зазначених вище варіантів, де R^6 являє собою метил, метокси, фтор або трифторметокси.

Конкретні сполуки даного винаходу вибирають з групи, що складається з:

метил 2-[3-((5-циклопропіл-3-[2-(трифторметокси)феніл]-1,2-оксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]-4-фтор-1,3-бензотіазол-6-карбоксилату;

метил 2-[(1R, 5S)-3-((5-циклопропіл-3-[2-(трифторметокси)феніл]-1,2-оксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]-4-фтор-1,3-бензотіазол-6-карбоксилату;

2-[3-((5-циклопропіл-3-[2-(трифторметокси)феніл]-1,2-оксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]-4-фтор-1,3-бензотіазол-6-карбонової кислоти;

2-[(1R, 5S)-3-((5-циклопропіл-3-[2-(трифторметокси)феніл]-1,2-оксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]-4-фтор-1,3-бензотіазол-6-карбонової кислоти;

метил 2-[3-((5-циклопропіл-3-[2-(трифторметил)феніл]-1,2-оксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]-4-фтор-1,3-бензотіазол-6-карбоксилату;

метил 2-[(1R, 5S)-3-((5-циклопропіл-3-[2-(трифторметил)феніл]-1,2-оксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]-4-фтор-1,3-бензотіазол-6-карбоксилату;

2-[3-((5-циклопропіл-3-[2-(трифторметил)феніл]-1,2-оксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]-4-фтор-1,3-бензотіазол-6-карбонової кислоти;

2-[(1R, 5S)-3-((5-циклопропіл-3-[2-(трифторметил)феніл]-1,2-оксазол-4-іл)-метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]-4-фтор-1,3-бензотіазол-6-карбонової кислоти;

Метил 2-(3-((5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)феніл)ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-4-метоксибензо[d]тіазол-6-карбоксилату;

2-[3-((5-циклопропіл-3-[2-(трифторметокси)феніл]-1,2-оксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]-4-метокси-1,3-бензотіазол-6-карбонової кислоти;

2-[(1R, 5S)-3-((5-циклопропіл-3-[2(трифторметокси)феніл]-1,2-оксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]-4-метокси-1,3-бензотіазол-6-карбонової кислоти;

метил 2-(3-((5-циклопропіл-3-(2-(трифторметил)феніл)ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-4-метоксибензо[d]тіазол-6-карбоксилату;

2-[3-((5-циклопропіл-3-[2-(трифторметил)феніл]-1,2-оксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]-4-метокси-1,3-бензотіазол-6-карбонової кислоти;

- [illegible]

[illegible]

- [illegible]

- [illegible]

[illegible]

[illegible]

- [illegible]

- [illegible]

- [illegible]

- [illegible]

- [illegible]

- [illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

- [illegible]

[illegible]

6-((2-(3-((5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)феніл)ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-4-фторбензо[d]тіазол-6-карбоніл)окси)-3,4,5-тригідрокситетрагідро-2Н-піран-2-карбонової кислоти;

(2S, 3S, 4S, 5R, 6S)-6-((2-((1R, 3S, 5S)-3-((5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)феніл)ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-4-фторбензо[d]тіазол-6-карбоніл)окси)-3,4,5-тригідрокситетрагідро-2Н-піран-2-карбонової кислоти;

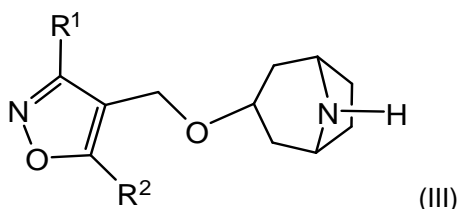
6-((6-(3-((5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)феніл)ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)нікотиніол)окси)-3,4,5-тригідрокситетрагідро-2Н-піран-2-карбонової кислоти; та

(2S, 3S, 4S, 5R, 6S)-6-((6-((1R, 3S, 5S)-3-((5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)феніл)ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)нікотиніол)окси)-3,4,5-тригідрокситетрагідро-2Н-піран-2-карбонової кислоти; або

їх стереоізомерів, енантіомерів, фармацевтично прийнятних солей або їх кон'югатів з амінокислотами.

У одному варіанті у даному винаході запропонований кон'югат гліцину та сполуки даного винаходу. У іншому варіанті у даному винаході запропонований кон'югат таурину та сполуки даного винаходу. У ще одному варіанті у даному винаході запропонований кон'югат ацилглюкуроніду та сполуки даного винаходу.

У даному винаході також запропонована сполука формули (III)



де R^1 та R^2 приймають значення, визначені у формулі (I); або її фармацевтично прийнятні солі. У одному варіанті R^2 у формулі (III) являє собою циклопропіл.

Крім того, у даному винаході запропонований спосіб одержання сполуки формули (I), що включає здійснення взаємодії сполуки формули (III) із сполукою $Y-Z-R^3$; де Y являє собою відхідну групу (таку як хлор або бром); та

R^1 , R^2 , R^3 та Z приймають значення, визначені у формулі (I);

та необов'язково, перетворення сполуки формули (I), де замісники приймають значення, визначені у формулі (I), у іншу сполуку формули (I), як визначено у формулі (I); та

виділення отриманої сполуки формули (I) у вільній формі або у вигляді солі; та необов'язково перетворення сполуки формули (I), отриманої у вільній формі, в необхідну сіль, або отриманої солі у сполуку у вільній формі.

Визначення

Для цілей інтерпретації опису, що розглядається, використані наступні визначення, та у відповідних випадках терміни, використовувані у однині, включають також множину, та навпаки.

Термін " C_{1-6} алкіл" позначає алкільний радикал, який містить від 1 аж до 6, особливо аж до 4 атомів вуглецю, причому зазначені радикали можуть бути або лінійними або розгалуженими з одним або декількома розгалуженнями; наприклад, бутіл, такий як н-бутіл, втор-бутіл, ізо-бутіл, трет-бутіл; пропіл, такий як н-пропіл або ізопропіл; етил або метил; більш переважно, метил, пропіл або трет-бутіл. Термін " C_{1-3} алкіл" відноситься до алкільного радикалу, як визначено у описі, що містить від одного до трьох атомів вуглецю.

Термін "алкілен" відноситься до двовалентної алкільної групи, як визначено у описі вище, що містить певне число атомів вуглецю. Приклади алкіленів включають, але ними не обмежуються, метилен, етилен, н-пропілен, ізо-пропілен, н-бутилен, втор-бутилен, ізо-бутилен, трет-бутилен тощо.

Термін " C_{3-8} циклоалкіл" відноситься до насичених або ненасичених моноциклічних або біциклічних вуглеводневих груп, що складаються з 3-8 атомів вуглецю (включаючи спіроциклічні кільця). Крім того, термін " C_{3-8} циклоалкіл" у тому смислі, як тут використаний, може включати одновалентні та двовалентні циклоалкіли, що буде очевидно спеціалістам у даній галузі. Приклади моноциклічних вуглеводневих груп включають, але ними не обмежуються, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклопентеніл, циклогексил, циклогексеніл та т.п., та одновалентні або двовалентні їх форми. Приклади біциклічних вуглеводневих груп включають, але ними не обмежуються, біцикло[2.1.1]гексил, біцикло[2.2.1]гептил, 6,6-

диметилбіцикло[3.1.1]гептил, 2,6,6-триметилбіцикло[3.1.1]гептил, біцикло[2.2.2]октил, біцикло[3.1.0]гексаніл, біцикло[3.1.0]гексан-6-іл, спіро[2.3]гексаніл, спіро[2.3]гексан-5-іл, спіро[2.5]октаніл, біцикло[3.1.1]гептаніл, біцикло[3.1.1]гептан-3-іл, біцикло[4.1.0]гептаніл, біцикло[4.1.0]гептан-3-іл та т.п., та моноциклічні або двовалентні їх форми. Приклади

5 спіроциклічних кілець включають, але ними не обмежуються, спіро[2.5]октан-6-іл та т.п., та моноциклічні або двовалентні їх форми.

Термін "арил" відноситься до ароматичної вуглеводневої групи, що містить 6-20 атомів вуглецю у кільцевій частині. Звичайно арил являє собою моноциклічний, біциклічний або трициклічний арил, що містить 6-20 атомів вуглецю. Крім того, термін "арил" у тому смислі, як

10 тут використаний, відноситься до ароматичного замісника, який може бути одним ароматичним кільцем, або декількома ароматичними кільцями, які конденсовані разом; та може включати одновалентні та двовалентні арили, які будуть очевидні спеціалістам у даній галузі. Необмежуючі приклади включають феніл, фенілен, нафтил, нафтилен, тетрагідронафтил або тетрагідронафтилен.

15 Термін "гетероарил" відноситься до 5-14-членної моноциклічної - або біциклічної - або трициклічної - ароматичної кільцевої системи, що містить 1-8 гетероатомів. Звичайно, гетероарил являє собою 5-10-членну кільцеву систему (наприклад, 5-7 членний моноцикл або 8-10-членний біцикл) або 5-7-членну кільцеву систему. Крім того, термін "гетероарил" у тому смислі, як тут використаний, може включати одновалентні або двовалентні гетероарили, які

20 будуть очевидні спеціалістам у даній галузі. Типові моноциклічні гетероарильні групи включають 2- або 3-тієніл, 2- або 3-фурил, 2- або 3-піроліл, 2-, 4-, або 5-імідазоліл, 3-, 4-, або 5-піразоліл, 2-, 4-, або 5-тіазоліл, 3-, 4-, або 5-ізотіазоліл, 2-, 4-, або 5-оксазоліл, 3-, 4-, або 5-ізоксазоліл, 3- або 5-1,2,4-триазоліл, 4- або 5-1,2,3-триазоліл, тетразоліл, 2-, 3- або 4-піридил, 3- або 4-піридазиніл, 3-, 4- або 5-піразиніл, 2-піразиніл, 2-, 4- або 5-піримідиніл, та одновалентні або

25 двовалентні їх форми. Типові біциклічні гетероарильні групи включають бензофураніл, бензо[d]ізотіазоліл, бензо[d]ізоксазоліл, бензотіазоліл, бензо[b]тіофеніл, імідазо[1,2-a]піридиніл, імідазо[1,2-b]піридазиніл, 1H-індоліл, 1H-індазоліл, піразоло[1,5-a]піридиніл, піроло[1,2-b]піридазиніл, 1H-піроло[3,2-c]піридиніл, піразоло[1,5-a]піримідиніл, хіназолініл та т.п., та одновалентні або двовалентні їх форми.

30 Термін "C₁₋₆ алкокси" відноситься до C₁₋₆ алкіл-O-, та являє собою особливо метокси, етокси, ізопропілокси або трет-бутокси.

Термін "гідроксиC₁₋₆ алкіл" відноситься до C₁₋₆ алкіл-OH, де C₁₋₆ алкіл має зазначені вище значення. Гідроксигрупа може бути приєднана до алкільного радикалу по будь-якому вуглецю

35 зазначеного алкільного радикалу, та переважно являє собою гідроксиметил, 2-гідроксиетил або 2-гідрокси-2-пропіл.

Термін "галоген" або "гало" відноситься до фтору, хлору, бромю та йоду; та, більш переважно, до фтору або хлору.

Термін "галоC₁₋₆ алкіл" відноситься до алкільного радикалу, як визначено вище, який заміщений одним або більше з галогенових радикалів, як визначено вище, та переважно являє

40 собою фторC₁₋₆ алкіл, більш переважно трифторметил.

Термін "галоC₁₋₆ алкокси" відноситься до алкокси радикалу, як визначено вище, який заміщений одним або більше з галогенових радикалів, як визначено вище, та переважно являє собою фторC₁₋₆ алкокси, більш переважно, трифторметоксифеніл або дифторметокси.

Термін "стереоізомер" відноситься до сполуки, що складається з тих же самих атомів, зв'язаних тими ж самими зв'язками, але яка має іншу тривимірну структуру, які не є взаємозамінними. Даний винахід розглядає різні стереоізомери та їх суміші та включає "енантіомери", які відносяться до двох стереоізомерів, молекули яких не є дзеркальними зображеннями одна іншої, що взаємонакладаються.

Термін "кон'югат з амінокислотою" відноситься до кон'югатів сполук формул I, (I-A) до (I-Y), (I'), II та (II-A)-(II-K) з будь-якою підходящою амінокислотою. Переважно, такі кон'югати сполук формули I, (I-A) до (I-Y), (I'), II та (II-A)-(II-K) з підходящими амінокислотами будуть мати додаткову перевагу підвищеної цілісності у жовчі або у рідинах кишечника. Підходящі амінокислоти включають, але ними не обмежуються, гліцин, таурин та ацилглюкуронід. Таким чином, даний винахід включає кон'югати сполук формул I, (I-A) до (I-Y), (I'), II та (II-A)-(II-K) з гліцином, таурином та ацилглюкуронідом.

55 Термін "фармацевтично прийнятний носій" включає будь-який та всі розчинники, дисперсійні середовища, покриття, поверхнево-активні агенти, антиоксиданти, консерванти (наприклад, антибактеріальні агенти, протигрибкові агенти), ізотонічні агенти, агенти, що уповільнюють абсорбцію, солі, консерванти, лікарські засоби, стабілізатори лікарських засобів, зв'язуючі,

60 ексципієнти, розпушуючі агенти, змашуючі агенти, підсолоджувачі, смакові агенти, барвники, та

т.п. та їх комбінації, як відомо спеціалістам у даній галузі (див., наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329). За виключенням тих випадків, коли будь-який із звичайних носіїв несумісний з активним інгредієнтом, його використання у терапевтичних або фармацевтичних композиціях не розглядається.

5 Термін "терапевтично ефективна кількість" відноситься до такої кількості сполуки формули I, (I-A) до (I-Y), (I'), II та (II-A)-(II-K), якої достатньо для досягнення необхідного ефекту. Відповідно, терапевтично ефективною кількістю сполук формул I, (I-A) до (I-Y), (I'), II та (II-A)-(II-K), що використовується для лікування стану, опосередкованого FXR, буде кількість, достатня для лікування стану, опосередкованого FXR.

10 Термін "суб'єкт" відноситься до тварини. Звичайно твариною є ссавець. До суб'єктів відносяться, наприклад, примати (наприклад, люди, жінки або чоловіки), корови, вівці, кози, коні, собаки, кішки, кролики, щури, миші, риби, птахи та т.п. У деяких варіантах суб'єктом є примат. У інших варіантах суб'єктом є людина.

15 Термін "лікувати", "лікування" або "обробка" будь-якого захворювання або порушення відноситься у одному варіанті до ослаблення захворювання або порушення (тобто уповільнення, зупинка або затримка розвитку захворювання, або щонайменше одного з його клінічних симптомів). У іншому варіанті термін "лікувати", "лікування" або "обробка" відноситься до пом'якшення або полегшення щонайменше одного фізичного параметру, включаючи ті, які не очевидні пацієнту. У ще одному варіанті термін "лікувати", "лікування" або "обробка" відноситься до коректування захворювання або порушення, або фізично (наприклад, шляхом стабілізації видимих симптомів), або фізіологічно (наприклад, шляхом стабілізації фізичних параметрів) або і тим і іншим разом. У ще одному варіанті термін "лікувати", "лікування" або "обробка" відноситься до попередження або затримки виникнення або розвитку або прогресу захворювання або порушення.

25 Суб'єкт "потребує" лікування, якщо для такого суб'єкта лікування буде сприятливе з точки зору біології, медицини або якості життя.

Термін "дисліпідемія" відноситься до аномалій, або ненормальних кількостей ліпідів та ліпопротеїнів у крові та до хворобливих станів, які викликані або супутні таким аномаліям (див., Dorland's Illustrated Medical Dictionary, 29th edition, W.B. Saunders Publishing Company, New York, NY). Хворобливі стани, що охоплюються визначенням дисліпідемії у тому смислі, як тут використаний, включають гіперліпідемію, гіпертригліцеримію, низький вміст у плазмі ЛПВГ, високий вміст у плазмі ЛПНГ, високий вміст у плазмі ЛПДНГ (ліпопротеїнів дуже низької густини), холестаз та гіперхолестеринемію.

30 Фраза "захворювання, пов'язане з дисліпідемією", відноситься до захворювань, включаючи, але ними не обмежуючись, атеросклероз, тромбоз, ішемічну хворобу серця, інсульт та гіпертонію. Захворювання, пов'язані з дисліпідемією, також включають метаболічні захворювання, такі як ожиріння, діабет, інсулінорезистентність та пов'язані з ними ускладнення.

Термін "холестаз" відноситься до будь-якого стану, у якому потік жовчі з печінки блокований, та може виявитися інтрагепатичним (тобто таким, що протікає всередині печінки) або екстрагепатичним (тобто таким, що виходить з печінки).

40 Термін "фіброз печінки" включає фіброз печінки, викликаний будь-якими причинами, включаючи, але ними не обмежуючись, викликаний вірусами фіброз печінки такий, як викликаний гепатитом В та С; викликаний алкоголем (алкогольна хвороба печінки), фармацевтичними сполуками, окисним стресом, протираковою радіаційною терапією або промисловими хімікатами; та захворюваннями, такими як первинний біліарний цироз, жирова дистрофія печінки, ожиріння, неалкогольний стеатогепатит, кистозний фіброз, гемохроматоз та аутоімунний гепатит.

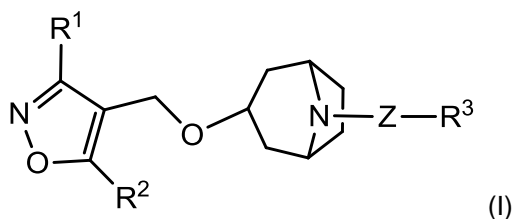
Термін "агоніст FXR" у тому смислі, як тут використаний, відноситься до агенту, який безпосередньо зв'язується з FXR та посилює активність FXR.

50 Хімічні найменування та структурні діаграми, використані у описі, використовують та ґрунтуються на характеристиках хімічних найменувань, які використовуються програмою ChemDraw (доступною від CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA). Зокрема, структури та найменування сполук були отримані за допомогою програм Chemdraw Ultra (Version 10.0) та/або ChemAxon Name Generator (JChem Version 5.3.1.0).

55 Кращий варіант використання даного винаходу

Даний винахід відноситься до композицій та методик, пов'язаних з FXR. У описі розкриті різні варіанти даного винаходу. Очевидно, що характеристики, зазначені у кожному з варіантів можуть бути скомбіновані з іншими зазначеними характеристиками для одержання наступних варіантів.

60 У одному аспекті сполуки даного винаходу визначені формулою (I):



або їх стереоізомери, енантіомери, фармацевтично прийнятні солі або їх кон'югати з амінокислотою;

Z являє собою фенілен, C₅₋₇ циклоалкілен або 5-10-членний моноциклічний або біциклічний гетероарил, який містить 1-2 гетероатоми, вибрані з N, O та S; кожен з яких необов'язково заміщений 1-2 R⁶ радикалами, вибраними з галогену, C₁₋₆ алкілу, галоC₁₋₆ алкілу, C₁₋₆ алкокси, галоC₁₋₆ алкокси, або циклопропілу;

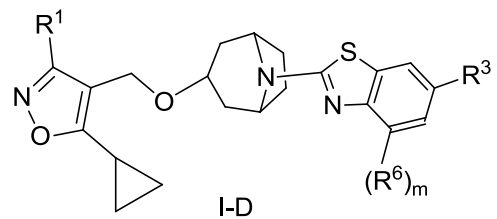
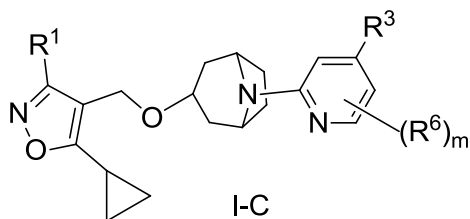
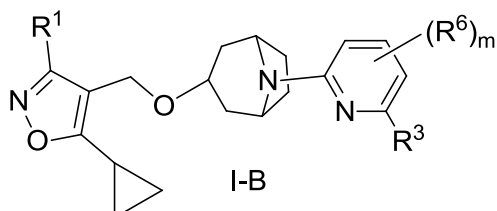
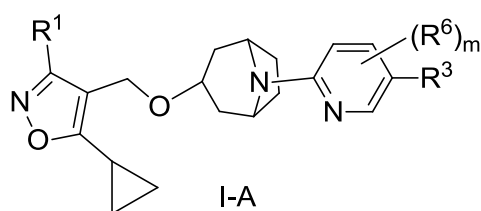
R¹ являє собою феніл, піридил, біцикло[3.1.0]гексаніл, спіро[2.3]гексаніл, біцикло[3.1.1]гептаніл, спіро[2.5]октаніл, біцикло[4.1.0]гептаніл, біцикло[3.1.0]гексан-6-іл, спіро[2.3]гексан-5-іл, біцикло[3.1.1]гептан-3-іл, спіро[2.5]октан-4-іл, біцикло[4.1.0]гептан-3-іл, циклогексил або цикlopентил, кожен з яких необов'язково заміщений 1-3 R^{1a}; або R¹ являє собою циклопропіл, необов'язково заміщений 1-2 R^{1a} або фенілом;

R^{1a} являє собою галоген, C₁₋₆ алкіл, галоC₁₋₆ алкіл, C₁₋₆ алкокси, галоC₁₋₆ алкокси або циклопропіл;

R² являє собою C₁₋₃ алкіл, галоC₁₋₃ алкіл або циклопропіл, необов'язково заміщений C₁₋₃ алкілом або галоC₁₋₃ алкілом;

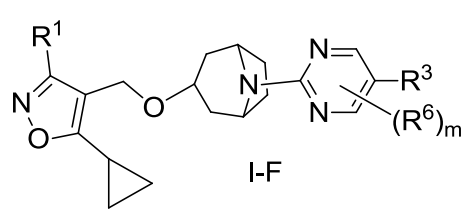
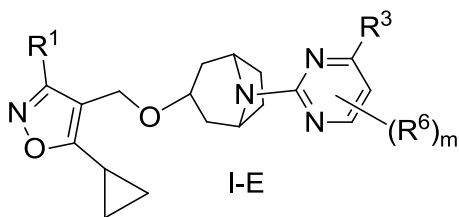
R³ являє собою -X-CO₂R⁴, гідроксиC₁₋₆ алкіл, CONR⁴R₅, CONR(CR₂)₁₋₄CO₂R⁴, CONR(CR₂)₁₋₄SO₃R⁵ або тетразоліл; де X являє собою зв'язок, C₁₋₂ алкілен або циклопропіл; та R, R⁴ та R⁵ незалежно являють собою водень або C₁₋₆ алкіл.

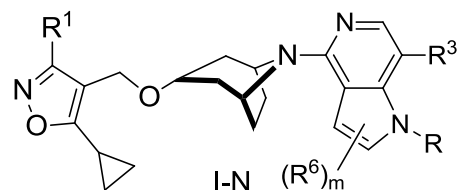
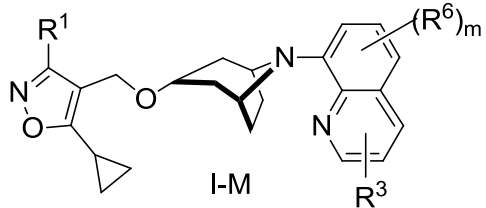
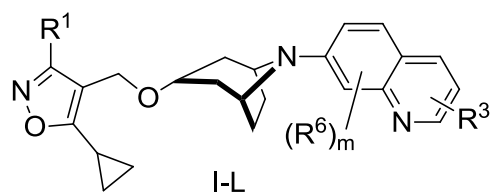
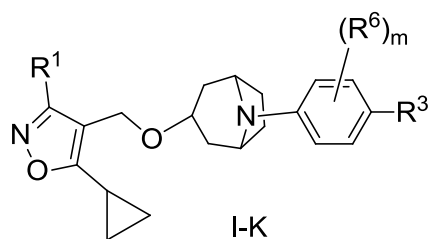
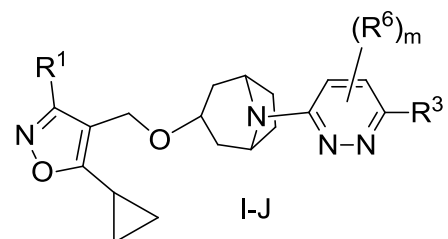
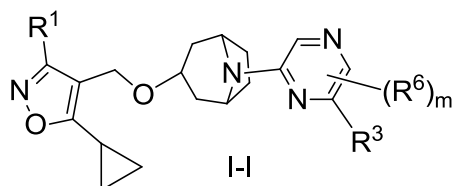
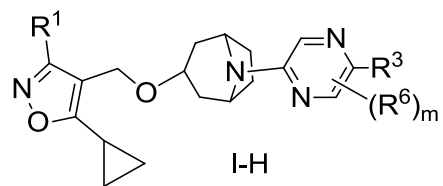
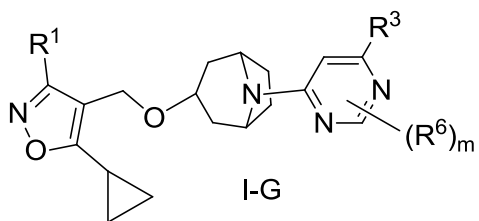
У одному варіанті сполуки даного винаходу вибирають з групи, що складається з:



або їх стереоізомерів, енантіомерів, фармацевтично прийнятних солей або їх кон'югатів з амінокислотою; m являє собою 0-1; та R¹, R³ та R⁶ приймають значення, визначені формулою (I).

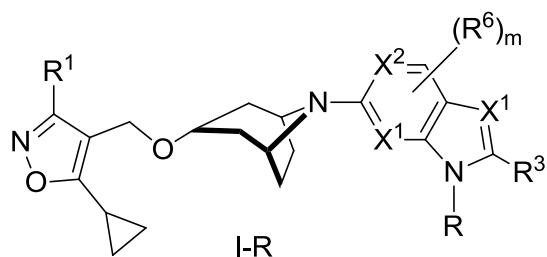
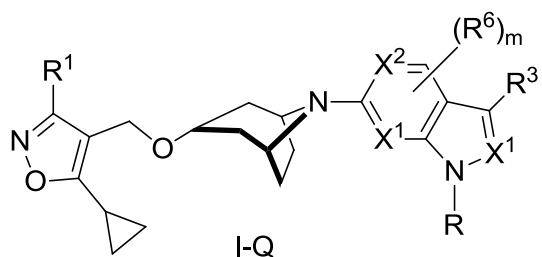
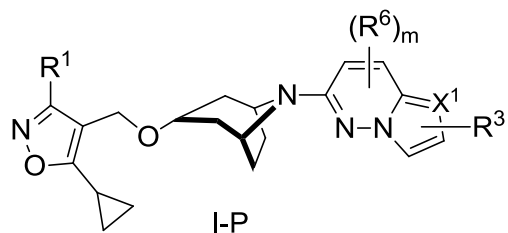
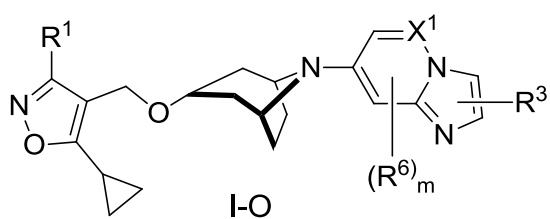
У іншому варіанті сполуки даного винаходу вибирають з групи, що складається з:

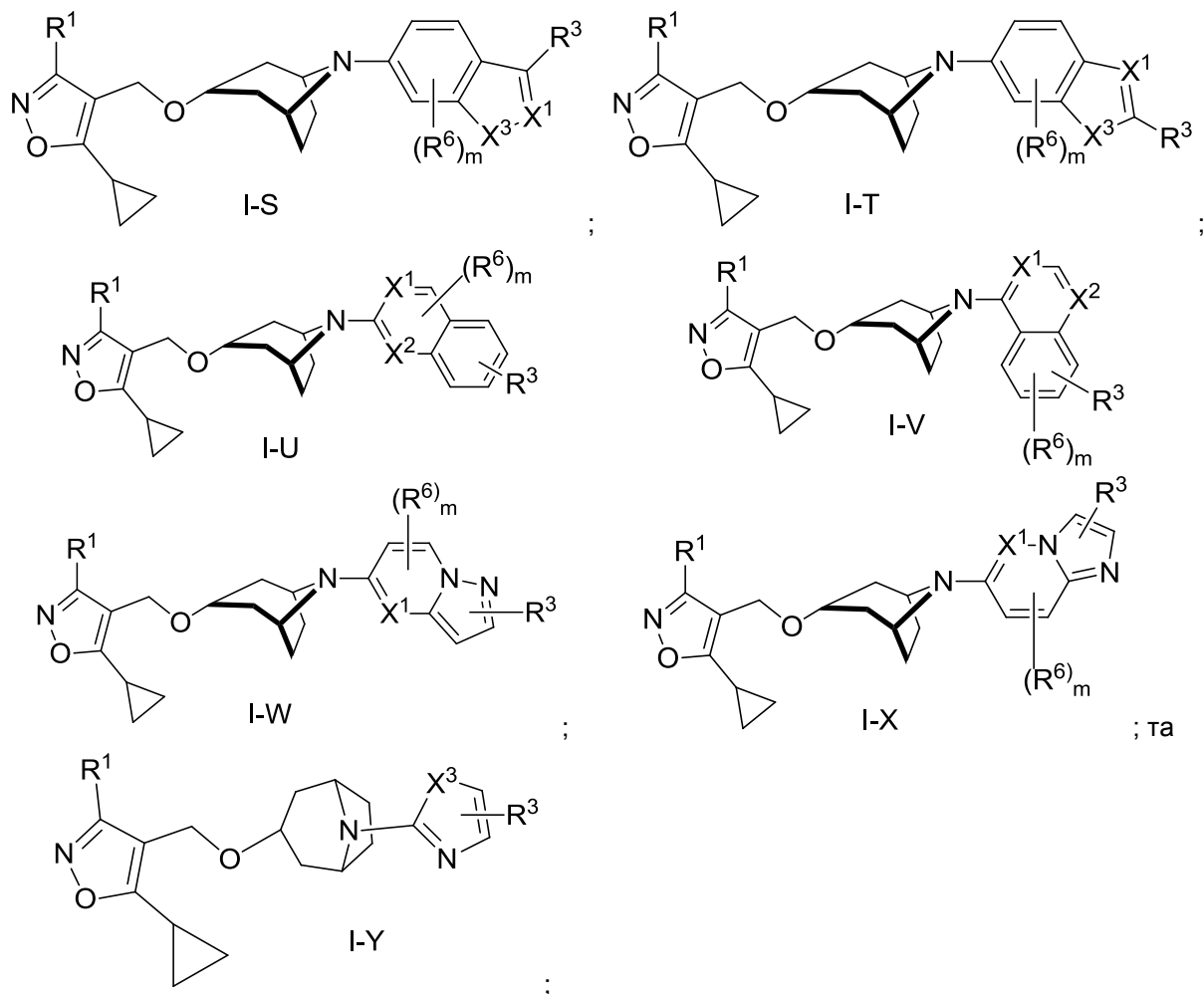




або їх стереоізомерів, енантіомерів, фармацевтично прийнятних солей або їх кон'югатів з амінокислотою; m являє собою 0-1; та R^1 , R^3 та R^6 приймають значення, визначені у формулі (I).
У ще одному варіанті сполуки даного винаходу вибирають з групи, що складається з:

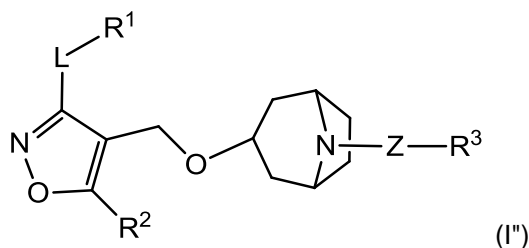
5





або їх стереоізомерів, енантіомерів, фармацевтично прийнятних солей або їх кон'югатів з амінокислотою; де:

- 5 X^1 та X^2 незалежно являють собою N, CH або CR^6 ;
 X^3 являє собою O або S;
 R^6 може бути приєднаний у будь-якому положенні у кільці;
 m являє собою 0-1; та R^1 , R^3 та R^6 приймають значення, визначені у формулі (I).
У іншому аспекті сполуки даного винаходу визначені формулою (I'):



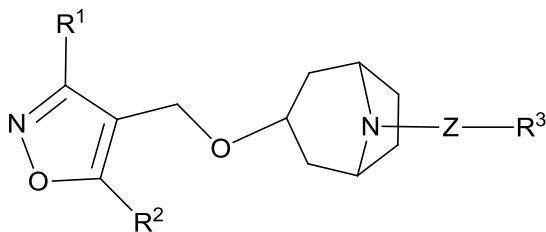
- де L являє собою зв'язок, C1-4 алкілен або C1-4 алкілен-O-;
Z являє собою феніл, C5-7 циклоалкіл або 5-10-членний моноциклічний або біциклічний гетероарил, який містить 1-2 гетероатоми, вибрані з N, O та S; кожен з яких необов'язково заміщений 1-2 R^6 радикалами, вибраними з галогену, C₁₋₆ алкілу, галоC₁₋₆ алкілу, C₁₋₆ алкокси, галоC₁₋₆ алкокси, циклопропілу або NR^4R^5 ;
 R^1 являє собою феніл, заміщений 1-3 R^{1a} , або R^1 являє собою C₃₋₈ циклоалкіл, необов'язково заміщений 1-3 R^{1a} або фенілом;
 R^{1a} являє собою галоген, C₁₋₆ алкіл, галоC₁₋₆ алкіл, C₁₋₆ алкокси або галоC₁₋₆ алкокси;
20 R^2 являє собою C₁₋₃ алкіл, галоC₁₋₃ алкіл або циклопропіл, необов'язково заміщений C₁₋₃ алкілом або галоC₁₋₃ алкілом;

R^3 являє собою $-X-CO_2R^4$, гідрокси C_{1-6} алкіл, $CONR^4R^5$, $CONR(CR_2)_{1-4}CO_2R^4$, $CONR(CR_2)_{1-4}SO_3R^5$, ціано, тетразоліл або $SO_2NR^4R^5$; де X являє собою зв'язок або C_{1-2} алкілен; та R^4 та R^5 незалежно являють собою водень або C_{1-6} алкіл; або

їх стереоізомери, енантіомери, фармацевтично прийнятні солі або їх кон'югати з амінокислотою.

У одному варіанті сполуки даного винаходу визначені формулою (I'), де L являє собою зв'язок, $-CH_2-$ або $-CH_2-O-$; та більш переважно, якщо L являє собою зв'язок.

У іншому варіанті сполуки даного винаходу визначені формулою II:



II

де Z являє собою феніл, піридил, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, бензотіазоліл або бензо[d]ізотіазоліл; кожен з яких необов'язково заміщений 1-2 R^6 радикалами, вибраними з галогену, C_{1-6} алкілу, гало C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкокси, гало C_{1-6} алкокси, циклопропілу або NR^4R^5 ;

R^1 являє собою феніл, заміщений 1-3 R^{1a} ; або R^1 являє собою C_{3-8} циклоалкіл, необов'язково заміщений 1-3 R^{1a} або фенілом;

R^{1a} являє собою галоген, C_{1-6} алкіл, гало C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкокси або гало C_{1-6} алкокси;

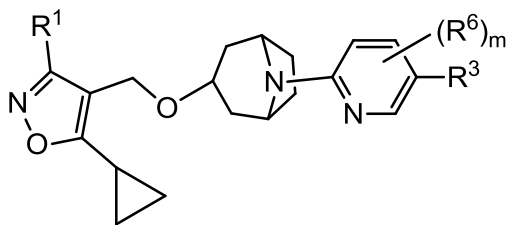
R^2 являє собою C_{1-3} алкіл, гало C_{1-3} алкіл або циклопропіл, необов'язково заміщений C_{1-3} алкілом або гало C_{1-3} алкілом;

R^3 являє собою CO_2R^4 , гідрокси C_{1-6} алкіл, $CONR^4R^5$, $CONR(CR_2)_{1-4}CO_2R^4$, $CONR(CR_2)_{1-4}SO_3R^5$ або тетразоліл; та

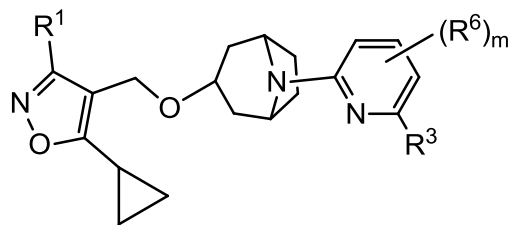
R^4 та R^5 незалежно являють собою водень або C_{1-6} алкіл; або

їх стереоізомери, енантіомери, фармацевтично прийнятні солі або їх кон'югати з амінокислотою.

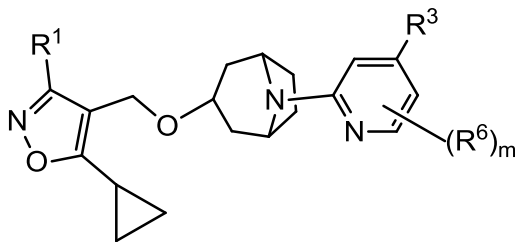
У ще одному варіанті сполуки даного винаходу вибирають з групи, що складається з:



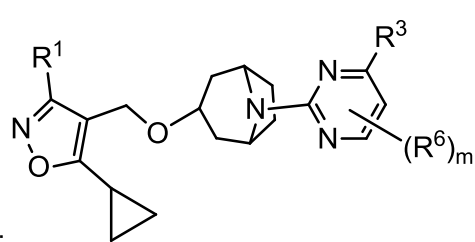
II-A;



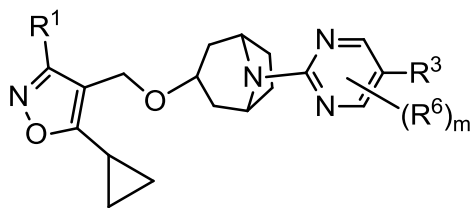
II-B;



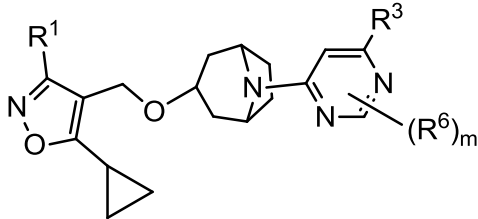
II-C;



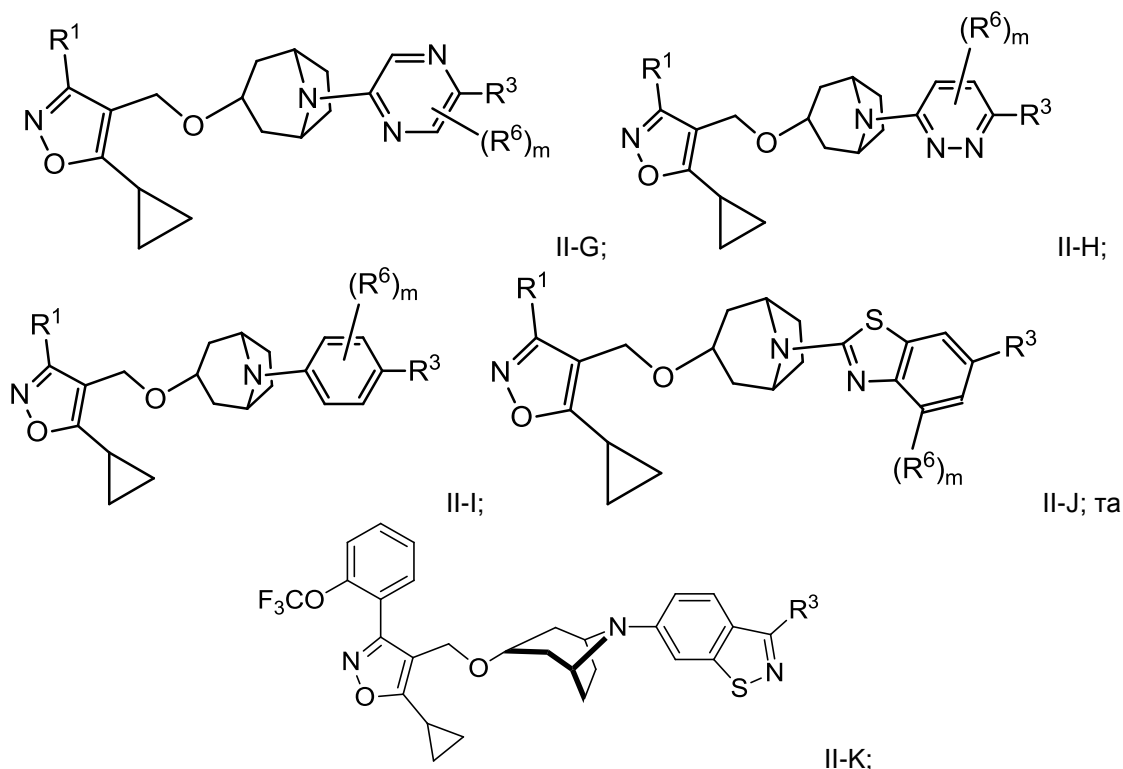
II-D;



II-E;



II-F;



де R^1 являє собою феніл, заміщений 1-3 R^{1a} ; або R^1 являє собою C_{3-8} циклоалкіл, необов'язково заміщений 1-3 R^{1a} або фенілом;

R^{1a} являє собою галоген, C_{1-6} алкіл, гало C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкокси або гало C_{1-6} алкокси;

R^3 являє собою CO_2R^4 , гідрокси C_{1-6} алкіл, $CONR^4R^5$, $CONR(CR_2)_{1-4}CO_2R^4$, $CONR(CR_2)_{1-4}SO_3R^5$ або тетразоліл;

R^4 та R^5 незалежно являють собою водень або C_{1-6} алкіл;

R^6 являє собою галоген, C_{1-6} алкіл, гало C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкокси або гало C_{1-6} алкокси;

m являє собою 0-1; або

їх стереоізомери, енантіомери, фармацевтично прийнятні солі або їх кон'югати з амінокислотою.

У інших варіантах у даному винаході запропоновані сполуки формул I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G, I-H, I-I, I-J, I-K, I-L, I-M, I-N, I-O, I-P, I-Q, I-R, I-S, I-T, I-U, I-V, I-W, I-X, I-Y, (I'), II, II-A, II-B, II-C, II-D, II-E, II-F, II-G, II-H, II-I, II-J або II-K (колективно, формул I, (I-A) до (I-Y), (I') II та (II-A)-(II-K)), де замісники визначені, колективно або у будь-якій комбінації або субкомбінації, наступним чином:

а) Z являє собою феніл, піридил, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, бензотіазоліл або бензо[d]ізотіазоліл; кожен з яких необов'язково заміщений 1-2 R^6 радикалами; та більш переважно, Z являє собою піридил, піримідиніл, піразиніл або бензотіазоліл, кожен з яких необов'язково заміщений 1-2 R^6 радикалами;

б) R^1 являє собою феніл, заміщений 1-3 R^{1a} ; або R^1 являє собою C_{3-8} циклоалкіл, необов'язково заміщений 1-3 R^{1a} або фенілом; особливо, якщо R^1 являє собою феніл, спіро[2.5]октан-6-іл, біцикло[3.1.0]гексан-6-іл, спіро[2.3]гексан-5-іл, біцикло[3.1.1]гептан-3-іл, біцикло[4.1.0]гептан-3-іл, циклогексил, циклопентил або норборніл, кожен з яких необов'язково заміщений 1-3 R^{1a} ; або R^1 являє собою циклопропіл, необов'язково заміщений 1-2 R^{1a} або феніл; та більш переважно якщо R^1 являє собою феніл або спіро[2.5]октан-6-іл, кожен з яких необов'язково заміщений 1-2 R^{1a} ;

с) R^{1a} являє собою галоген, C_{1-6} алкіл, гало C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкокси або гало C_{1-6} алкокси; особливо, якщо R^{1a} являє собою фтор, метил, трифторметил, трифторметоксифеніл, дифторметокси або метокси;

д) R^2 являє собою C_{1-3} алкіл, гало C_{1-3} алкіл або циклопропіл, необов'язково заміщений C_{1-3} алкілом або гало C_{1-3} алкілом; та більш переважно, якщо R^2 являє собою циклопропіл;

е) R^3 являє собою $-X-CO_2R^4$, гідрокси C_{1-6} алкіл, $CONR^4R^5$, $CONR(CR_2)_{1-4}CO_2R^4$, $CONR(CR_2)_{1-4}SO_3R^5$, ціано, тетразоліл або $SO_2NR^4R^5$; особливо, якщо R^3 являє собою $-X-CO_2R^4$, $CONR(CR_2)_{1-4}$

${}^4\text{CO}_2\text{R}^4$, $\text{CONR}(\text{CR}_2)_2\text{SO}_3\text{R}^5$; та більш переважно, якщо R^3 являє собою $-\text{X}-\text{CO}_2\text{R}^4$; X являє собою зв'язок та кожен R^4 та R^5 незалежно являє собою водень або C_{1-6} алкіл;

f) R^6 вибирають з галогену, C_{1-6} алкілу, гало C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкокси, гало C_{1-6} алкокси, циклопропілу або NR^4R^5 , де R^4 та R^5 незалежно являють собою водень або C_{1-6} алкіл; особливо, якщо R^6 вибирають з галогену (особливо фтор, хлор, бром) C_{1-6} алкілу (особливо метилу), гало C_{1-6} алкілу (особливо трифторметилу), C_{1-6} алкокси (особливо метокси) або гало C_{1-6} алкокси (особливо трифторметоксифенілу); та більш переважно, якщо R^6 являє собою метил, метокси, фтор або трифторметоксифеніл; та

g) m являє собою 0-2; та більш переважно, якщо m являє собою 0-1.

У іншому аспекті у даному винаході запропоновані фармацевтичні композиції, що включають сполуки формул I, (I-A) до (I-Y), (I'), II та (II-A)-(II-K) та фармацевтично прийнятний носій. У даному винаході також запропоновані фармацевтичні композиції, що включають сполуки формул I, (I-A) до (I-Y), (I'), II та (II-A)-(II-K), для використання при лікуванні станів, опосередкованих FXR.

Сполуки формул I, (I-A) до (I-Y), (I'), II та (II-A)-(II-K), та їх фармацевтично прийнятні солі проявляють цінні фармакологічні властивості, коли їх тестують *in vitro* у безклітинних кіназних аналізах та у клітинних аналізах, та тому їх можна використовувати як фармацевтичні препарати. Зокрема, сполуки даного винаходу є агоністами фарнезоїдних X-рецепторів (FXRs), та їх можна використовувати як фармацевтичні препарати для лікування FXR-опосередкованих станів, таких як холестаза, внутрішньопечінковий холестаза, викликаний естрогеном холестаза, викликаний ліками холестаза, холестаза при вагітності, холестаза, пов'язаний з парентеральним харчуванням, первинний біліарний цироз (PBC), первинний склерозуючий холангіт (PSC), прогресуючий спадковий холестеатоз (PFIC), неалкогольна жирова дистрофія печінки (NAFLD), неалкогольний стеатогепатит (NASH), викликані ліками ураження жовчних протоків, каміння у жовчному міхурі, цироз печінки, алкогольний цироз, кистозний фіброз, закупорка жовчних протоків, жовчнокам'яна хвороба, фіброз печінки, дисліпідемія, атеросклероз, діабет, діабетична нефропатія, коліт, жовтуха новонароджених, для профілактики керніктерозу, венооклюзивної хвороби, портальної гіпертонії, метаболічного синдрому, гіперхолестеринемії, надлишкового бактеріального росту у тонкій кишці, еректильної дисфункції, прогресуючого фіброзу печінки, викликаного будь-яким з перерахованих вище захворювань, або інфекційними гепатитами, або інших FXR-опосередкованих станів, що приводять до внутрішньопечінкового холестазу. Сполуки даного винаходу можна також використовувати для зниження загального холестерину, для зниження ЛПНГ холестерину, для зниження ЛПДНГ холестерину, підвищення рівнів вмісту ЛПВГ, та/або зниження рівнів тригліцеридів.

У одному аспекті у даному винаході запропоновані способи модулювання FXR у клітинах, що включають здійснення контактування клітини з ефективною кількістю сполуки формули I, (I-A) до (I-Y), (I'), II та (II-A)-(II-K), або її фармацевтичної композиції.

У іншому аспекті у даному винаході запропоновані способи лікування, полегшення або попередження FXR-опосередкованих розладів у суб'єкта, що страждає на них, що включає введення зазначеному суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, (I-A) до (I-Y), (I'), II та (II-A)-(II-K), або її фармацевтичної композиції, та необов'язково у комбінації з другим терапевтичним агентом. У даному винаході також передбачено використання сполук формул I, (I-A) до (I-Y), (I'), II та (II-A)-(II-K), та необов'язково у комбінації з другим терапевтичним агентом, при виготовленні лікарського засобу для лікування FXR-опосередкованих розладів, таких як холестаза, внутрішньопечінковий холестаза, викликаний естрогеном холестаза, викликаний ліками холестаза, холестаза при вагітності, холестаза, пов'язаний з парентеральним харчуванням, первинний біліарний цироз (PBC), первинний склерозуючий холангіт (PSC), прогресуючий спадковий холестеатоз (PFIC), неалкогольна жирова дистрофія печінки (NAFLD), неалкогольний стеатогепатит (NASH), викликані ліками ураження жовчних протоків, каміння у жовчному міхурі, цироз печінки, алкогольний цироз, кистозний фіброз, закупорка жовчних протоків, жовчнокам'яна хвороба, фіброз печінки, дисліпідемія, атеросклероз, діабет, діабетична нефропатія, коліт, жовтуха новонароджених, для профілактики керніктерозу, венооклюзивної хвороби, портальної гіпертонії, метаболічного синдрому, гіперхолестеринемії, надлишкового бактеріального росту у тонкій кишці, або еректильної дисфункції.

У ще одному аспекті у даному винаході запропонована комбінація, яка включає терапевтично ефективну кількість сполуки формули I, (I-A) до (I-Y), (I'), II та (II-A)-(II-K), та другий терапевтичний агент, який використовують при лікуванні холестазу, внутрішньопечінкового холестазу, викликаного естрогеном холестазу, викликаного ліками холестазу, холестазу при вагітності, холестазу, пов'язаного з парентеральним харчуванням, первинного біліарного цирозу

(PBC), первинного склерозуючого холангіту (PSC), прогресуючого спадкового холестеатозу (PFIC), неалкогольної жирової дистрофії печінки (NAFLD), неалкогольного стеатогепатиту (NASH), викликаного ліками ураження жовчних протоків, каміння у жовчному міхурі, цирозу печінки, алкогольного цирозу, кистозного фіброзу, закупорки жовчних протоків, жовчнокам'яної хвороби, фіброзу печінки, дисліпідемії, атеросклерозу, діабету, діабетичної нефропатії, коліту, жовтухи новонароджених, для профілактики керніктерозу, венооклюзивної хвороби, портальної гіпертонії, метаболічного синдрому, гіперхолестеринемії, надлишкового бактеріального росту у тонкій кишці, або еректильної дисфункції.

Якщо не зазначено інше, термін "сполуки даного винаходу" відноситься до сполук формул I, (I-A) до (I-Y), (I'), II та (II-A)-(II-K), їх проліків, солей сполук та/або проліків, гідратів або сольватів сполук, солей та/або проліків, також як до всіх стереоізомерів (включаючи діастереоізомери та енантіомери), таутомери та мічені ізотопами сполуки (включаючи заміщення дейтерієм), також як по своїй природі утворені фрагменти (наприклад, поліморфи, сольвати та/або гідрати).

Деякі з розкритих у описі сполук містять один або більше з асиметричних центрів або осей, що може привести до утворення енантіомерів, діастереоізомерів та інших стереоізомерних форм, які можуть бути визначені, у термінах абсолютної стереохімії, як (R)- або (S)-. Мається на увазі, що даний винахід включає всі можливі ізомери, включаючи рацемічні суміші, оптично чисті форми та проміжні суміші. Оптично активні (R)- та (S)-ізомери можна отримати, використовуючи хіральні синтони або хіральні реагенти, або розділити їх, використовуючи звичайні методи. Якщо сполука містить подвійний зв'язок, замісник може бути у конфігурації E або Z. Якщо сполука містить дизаміщений циклоалкіл, зазначений циклоалкільний замісник може бути у цис- або транс-конфігурації. Передбачається, що всі таутомерні форми також включені.

Будь-яка представлена у описі формула також представляє немічені форми сполук, також як мічені ізотопами форми сполук. Мічені ізотопами сполуки мають структури, зображені у представлених у описі формулах за виключенням того, що один або більше з атомів замінений атомом з вибраною атомною масою або масовим числом. Приклади ізоотопів, які можна включати у сполуки даного винаходу, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору та хлору, такі як ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl та ^{125}I , відповідно. Даний винахід включає сполуки, мічені різними ізотопами, як визначено у описі, наприклад, такі, у яких присутні радіоактивні ізотопи, такі як ^3H , ^{13}C , та ^{14}C . Такі мічені ізотопами сполуки корисні при дослідженнях метаболізму (з ^{14}C), при дослідженнях кінетики реакцій (наприклад, з ^2H або ^3H), при детектуванні або у методах візуалізації, таких як позитронна емісійна томографія (ПЕТ) або однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (SPECT), включаючи аналізи розподілу у тканинах лікарських засобів субстрату, або при радіоактивному лікуванні пацієнтів. Зокрема, ^{18}F або мічена сполука можуть особливо стати у нагоді для ПЕТ або SPECT досліджень. Мічені ізотопами сполуки даного винаходу та їх пролікарські форми звичайно отримують, здійснюючи процедури, представлені на схемах або у розкритих далі прикладах та прикладах одержання, замінюючи легко доступним міченим ізотопом реагент без ізотопної мітки.

Крім того, заміщення важкими ізотопами, особливо дейтерієм (тобто ^2H або D) можуть забезпечити терапевтичні переваги за рахунок більшої метаболічної стабільності, наприклад, підвищення *in vivo* напівжиття або зменшення потрібної дози, або покращення терапевтичних показників. Слід розуміти, що дейтерій у зазначеному контексті розглядається як замісник у сполуках формул I, (I-A) до (I-Y), (I'), II та (II-A)-(II-K). Концентрацію такого важкого ізоотопу, зокрема, дейтерію, можна визначити, використовуючи коефіцієнт збагачення ізоотопом. Термін "коефіцієнт збагачення ізоотопом" у тому смислі, як тут використаний, означає відношення між надлишком ізоотопу та природним надлишком конкретного ізоотопу. Якщо замісник у сполуці даного винаходу позначений як дейтерій, коефіцієнт збагачення ізоотопом у такій сполуці для кожного позначеного атому дейтерію становить щонайменше 3500 (52,5 % дейтерію включно у кожен зазначений атом дейтерію щонайменше 4000 (60 % дейтерію включно), щонайменше 4500 (67,5 % дейтерію включно), щонайменше 5000 (75 % дейтерію включно), щонайменше 5500 (82,5 % дейтерію включно), щонайменше 6000 (90 % дейтерію включно), щонайменше 6333,3 (95 % дейтерію включно), щонайменше 6466,7 (97 % дейтерію включно), щонайменше 6600 (99 % дейтерію включно), або щонайменше 6633,3 (99,5 % дейтерію включно).

Мічені ізотопами сполуки формул I, (I-A) до (I-Y), (I'), II та (II-A)-(II-K) можна отримати за звичайним способом, відомим спеціалістам у даній галузі, або способами, аналогічними способам, розкритим у супроводжуючих прикладах та способах одержання, використовуючи відповідні мічені ізотопами реагенти замість використовуваних раніше немічених реагентів.

Фармацевтично прийнятні сольвати у відповідності з даним винаходом включають такі, у яких розчинник кристалізації може бути ізотопно заміщений, наприклад, D₂O, d₆-ацетон, d₆-ДМСО.

Сполуки даного винаходу, тобто сполуки формул I, (I-A) до (I-Y), (I'), II та (II-A)-(II-K), які містять групи, здатні діяти як донори та/або акцептори водневих зв'язків, можуть виявитися здатними утворювати співкристали з підходящими утворювачами співкристалів. Співкристали можна отримати зі сполук формул I, (I-A) до (I-Y), (I'), II та (II-A)-(II-K) відомими способами утворення співкристалів. Такі способи включають подрібнення, нагрівання, сумісну сублімацію, сумісне плавлення, або контактування у розчині сполук формул I, (I-A) до (I-Y), (I'), II та (II-A)-(II-K) з агентом утворення співкристалів в умовах кристалізації та виділення отриманих таким чином співкристалів. Підходящі утворювачі співкристалів включають ті, які розкриті у [WO 2004/078163](#). Отже, у даному винаході далі запропоновані співкристали, що включають сполуки формул I, (I-A) до (I-Y), (I'), II та (II-A)-(II-K).

Будь-який асиметричний атом (наприклад, вуглецю або т.п.) сполуки (сполук) даного винаходу може бути присутній у рацемічній або у енантімерно збагаченій формі, наприклад у (R)-, (S)- або (R, S)-конфігураціях. У деяких варіантах, кожен асиметричний атом міститься у щонайменше 50 % енантімерному надлишку, щонайменше 60 % енантімерному надлишку, щонайменше 70 % енантімерному надлишку, щонайменше 80 % енантімерному надлишку, щонайменше 90 % енантімерному надлишку, щонайменше 95 % енантімерному надлишку, або щонайменше 99 % енантімерному надлишку у (R)- або (S)-конфігурації. Замісники у атомів з ненасиченими зв'язками можуть, якщо це можливо, бути присутніми у цис-(Z)- або транс-(E)-формі.

Відповідно, у тому смислі, як тут використаний, сполука даного винаходу може бути у формі одного з можливих ізомерів, ротамерів, атропізомерів, таутомерів або їх сумішей, наприклад, у вигляді практично чистих геометричних (цис або транс) ізомерів, діастереоізомерів, оптичних ізомерів (антиподів), рацематів або їх сумішей. Будь-які отримані суміші ізомерів можна розділити на основі відмінностей їх фізико-хімічних складових, на чисті або практично чисті геометричні або оптичні ізомери, діастереоізомери, рацемати, наприклад, використовуючи хроматографію та/або фракційну кристалізацію. Будь-які отримані рацемати кінцевих продуктів або проміжних сполук можна розділити на оптичні антиподи відомими способами, наприклад, розділяючи їх діастереоізомерні солі, отримані з оптично активними кислотами або основами, та виділяючи оптично активну кислотну або основну сполуку. Зокрема, основний фрагмент також можна використовувати для розділення сполук даного винаходу на їх оптичні антиподи, наприклад, використовуючи фракційну кристалізацію солі, утвореної з оптично активною кислотою, наприклад, винною кислотою, дибензоїлвинною кислотою, діацетилвинною кислотою, ди-О, О'-п-толуїлвинною кислотою, мигдальною кислотою, яблучною кислотою або камфор-10-сульфоновою кислотою. Рацемічні продукти також можна розділити, використовуючи хіральну хроматографію, наприклад, вискоєфективну рідинну хроматографію (BEPX), використовуючи хіральний адсорбент.

Фармакологія та застосування

Сполуки формул I, (I-A) до (I-Y), (I'), II та (II-A)-(II-K) у вільній формі або у формі солі, проявляють цінні фармакологічні властивості, наприклад, FXR-модуючі властивості, наприклад, як показано у *in vitro* та/або *in vivo* тестах, представлених у наступних розділах, та тому вони показані для терапії при лікуванні порушень, які будуть розкриті далі.

FXR регулюють складну схему генів імунної відповіді у печінці, яка надає імпульс різним фізіологічним способам. FXR пригнічує індукування Сур7АІ за рахунок підвищення експресії мРНК, кодуєчої SHP, та далі ядерний рецептор, який є домінантою, репресуючою LRH-1.

Паралельно з пригніченням синтезу жовчних кислот за рахунок SHP, FXR індукує ряд так званих ABC (для АТФ-зв'язуючої касети) транспортерів, які відповідальні за експорт токсичних жовчних кислот з цистолей гепатоцитів у каналці, розгалуження дрібних жовчних потоків, де утворюється жовч. Така гепатозахисна функція FXR стала вперше очевидною при аналізі FXR нокаунтних мишей, де була показана недостатня або надекспресія деяких ABC-транспортерів у печінці (Sinai et al., Cell 2000, 102(6), 731-744). Далі детальний аналіз показав, що основна експортує помпа солей жовчних кислот BSEP або ABCB11, також як ключовий фермент, який опосередковує ліпідний перенос від ліпопротеїнів до фосфоліпідів, PLTP, та два ключових транспортери каналцевих мембран для фосфоліпідів, MRP-2 (ABCC4) та MDR-3 (ABCB4), являють собою прямі мішені для транскрипційної активації за рахунок FXR, що керується лігандами. Той факт, що FXR очевидно є основним метаболічним сенсором та регулятором синтезу, експорту та рециркуляції жовчних кислот, передбачає використання лігандів FXR для індукування потоку жовчі та зміни складу жовчних кислот у бік більш гідрофільної композиції.

З розробкою першого синтетичного ліганду FXR, GW4064 як сполуки-інструменту (Maloney et al., J. Med. Chem. 2000, 43(16), 2971-2974; Willson et al., Med. Res. Rev. 2001, 21(6) 513-22), та розробкою напівсинтетичного штучного ліганду жовчних кислот 6-альфа-етил-CDCA, стало можливим аналізувати суперстимуляцію FXR ефективними агоністами. Було показано, що обидва ліганди індукують потік жовчі у жовчні протоки перев'язаних тварин. Крім холеретичних ефектів можна також продемонструвати гепатопротекторні ефекти (Pellicciari et al., J. Med. Chem. 2002, 45(17), 3569-3572; Liu et al., J. Clin. Invest. 2003, 112(11), 1678-1687). Такий гепатопротекторний ефект далі звужується до протифібротичного ефекту, який виникає в результаті пригнічення тканевих інгібіторів матричних металопротеїназ, TIMP-1 та 2, індукування матричної металопротеїнази 2, що дозволяє відкладення колагену, (MMP-2) у зірчастих клітинах печінки та наступне зниження альфа-колагенової мРНК та трансформування фактору росту бета (TGF-бета) мРНК, які обидва являють собою профібротичні фактори за рахунок агоністів FXR (Fiorucci et al., Gastroenterology 2004, 127(5), 1497-1512; Fiorucci et al., Pharmacol. Exp. Ther. 2005, 314(2), 584-595).

Зазначена протифібротична активність FXR щонайменше частково опосередкована індукуванням PPAR γ , та далі ядерним рецептором, з яким асоціюється протифібротична активність (Fiorucci et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2005, 315(1), 58-68; Galli et al., Gastroenterology 2002, 122(7), 1924-1940; Pineda Torra et al., Mol. Endocrinol. 2003, 17(2), 259-272). Крім того, анти-холецистична активність була продемонстрована у моделях на тваринах з перев'язаним жовчним протоком, також як у моделях на тваринах з викликаним естрогеном холестазом (Fiorucci et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2005, 313(2), 604-612).

Генетичні дослідження демонструють, що спадкові форми холестазу (прогресуючий сімейний внутрішньопечінковий холестаз = PFIC, типи I-IV), або ядерна локалізація самих FXR зменшується внаслідок мутацій у гені FIC1 (у PFIC типу I, що також називається хворобою Білера) (Chen et al., Gastroenterology. 2004, 126(3), 756-64; Alvarez et al., Hum. Mol. Genet. 2004; 13(20), 2451-60) або рівні мішеневого гену FXR, кодуєчного експортну помпу фосфоліпідів MDR-3, зменшуються (у PFIC типу III). Існує зростаючий обсяг доказів того, що зв'язуючі FXR сполуки продемонструють істотну клінічну застосовність у терапевтичному режимі лікування хронічних холестатичних станів, таких як первинний біліарний цироз (PBC) або первинний склерозуючий холангіт (PSC) (огляд у: Rizzo et al., Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord. 2005, 5(3), 289-303; Zollner, Mol. Pharm. 2006, 3(3), 231-51, Cai et al., Expert Opin. Ther. Targets 2006, 10(3), 409-421).

Крім того, FXR, очевидно, залучені у регулювання множини різних фізіологічних процесів, які істотні для етіології та для лікування захворювань, настільки різних, як холестеринові камені у жовчному міхурі, метаболічні порушення, такі як діабет типу II, дисліпідемія або тучність, хронічні запальні захворювання, такі як запальні захворювання кишечника або хронічні форми внутрішньопечінкового холестазу та багато інших захворювань (Claudel et al., Arterioscler. Thromb. Vase. Biol. 2005, 25(10), 2020-2030; Westin et al., Mini Rev. Med. Chem. 2005, 5(8), 719-727).

Холестеринові камені у жовчному міхурі утворюються через низьку розчинність холестерину, який активно викачується з клітин печінки у просвіт каналців. Відносний відсотковий вміст трьох основних компонентів, жовчних кислот, фосфоліпідів та вільного холестерину, визначає утворення змішаних міцел, та, отже, умовне насичення розчину вільного холестерину у жовчі. Картина поліморфізму FXR як локусів кількісних ознак як один з факторів, що роблять внесок у жовчнокам'яну хворобу (Wittenburg, Gastroenterology 2003, 125(3), 868-881). Використовуючи синтетичну FXR сполуку-інструмент GW4064, можна продемонструвати, що активація FXR приводить до покращення індексу насичення холестерину (CSI) та безпосередньо до зупинки утворення каменів у жовчному міхурі у схильних до утворення каменів мишей C57L, тоді як обробка лікарським засобом FXR нокаутних мишей не робить ніякого ефекту на утворення каміння у жовчному міхурі (Moschetta et al, Nature Medicine 2004, 10(12), 1352-1358). Представлені результати кваліфікують FXR як підходящу мішень для створення дрібних молекул агоністів, які можна використовувати для попередження утворення холестеринових каменів у жовчному міхурі або для попередження повторного утворення каменів у жовчному міхурі після їх хірургічного видалення або ударно-хвильової літотрипсії (обговорюється у: S. Doggrell "New targets in and potential treatments for cholesterol gallstone disease" Curr. Opin. Investig. Drugs 2006, 7(4), 344-348).

Було також показано, що FXR є ключовими регуляторами сироваткових тригліцеридів (Maloney et al., J. Med. Chem. 2000, 43(16), 2971-2974; Willson et al., Med. Res. Rev. 2001, 21(6), 513-22). Останні повідомлення показують, що активація FXR синтетичними агоністами приводить до значного зниження вмісту сироваткових тригліцеридів, головним чином у формі

зниження вмісту ЛПДНГ, але також до зниження повного сироваткового холестерину (Kast et al., *Mol. Endocrinol.* 2001, 15(10), 1720-1728; Urizar et al., *Science* 2002, 296(5573), 1703-1706; Lambert et al., *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 2563-2570; Watanabe et al., *J. Clin. Invest.* 2004, 113(10), 1408-1418; Figge et al., *J. Biol. Chem.* 2004, 279(4), 2790-2799; Bilz et al., *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2006, 290(4), E716-22).

Однак, зниження вмісту сироваткових тригліцеридів не є єдиним результатом. Обробка db/db або ob/ob мишей синтетичним агоністом FXR GW4064 приводить до помітного та комбінованого зниження вмісту сироваткових тригліцеридів, повного холестерину, вільних жирних кислот, фрагментів, що містять кетон, таких як 3-ОН бутират. Крім того, активація FXR включає сигнальний путь внутрішньоклітинного інсуліну у гепатоцитах, що приводить до зниження виділення глюкози у результаті глюконеогенезу у печінці, але паралельно підвищує вміст глікогену у печінці. На чутливість до інсуліну, також як на толерантність до глюкози, позитивно діє лікування з використанням FXR (Stayrook et al., *Endocrinology* 2005, 146(3), 984-91; Zhang et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006, 103(4), 1006-1011; Cariou et al., *J. Biol. Chem.* 2006, 281, 11039-11049; Ma et al., *J. Clin. Invest.* 2006, 116(4), 1102-1109; Duran-Sandoval et al., *Biochimie* 2005, 87(1), 93-98).

Ефект зниження маси тіла також у останній час спостерігали на перегодованих мишах при високому вмісті ліпідів у кормі (Lihong et al., *American Diabetes Association (ADA) 66th annual scientific sessions*, June 2006, Abstract Number 856-P). Такий ефект зниження маси може бути результатом FXR індукування за рахунок FGF-19, фактору росту фібробластів, про який відомо, що він приводить до зниження маси та атлетичного фенотипу (Holt et al., *Genes Dev.* 2003, 17(13), 1581-1591; Tomlinson et al., *Endocrinology* 2002, 143(5), 1741-1747). Враховуючи все викладене, зв'язуючі FXR сполуки вважають підходящими кандидатами для лікування діабету II типу, через їх ефекти підвищення чутливості до інсуліну, глікогеногенності, та зниження вмісту ліпідів.

У одному варіанті зазначені сполуки та фармацевтичні композиції використовують для одержання лікарських засобів для лікування хронічних внутрішньопечінкових та деяких форм позапечінкових холестатичних станів, таких як первинний біліарний цироз (PBC), первинний склерозуючий холангіт (PSC), прогресуючий сімейний холестаза (PFIC), викликаний алкоголем цироз та пов'язаний з цим холестаза, або фіброз печінки у результаті хронічних холестатичних станів або гострих внутрішньопечінкових холестатичних станів, таких як холестаза, викликаний естрогеном або лікарськими засобами.

У іншому варіанті сполуки даного винаходу та фармацевтичні композиції, що містять зазначені сполуки, використовують при лікуванні діабету II типу, який може бути подоланий за рахунок FXR-опосередкованої підвищеної регуляції системної сприйнятливості до інсуліну та внутрішньоклітинного інсулінового сигнального шляху у печінці, підвищеного периферичного захоплення глюкози та метаболізації, підвищеного вмісту глікогену у печінці, зниження виділення глюкози у сироватку у результаті печінкового глюконеогенезу.

Даний винахід також відноситься до сполук формул I, (I-A) до (I-Y), (I'), II та (II-A)-(II-K), або до фармацевтичних композицій, що включають зазначені сполуки, для лікування шлунково-кишкових станів із зниженим засвоєнням харчових жирів та розчинних у жирах харчових вітамінів, які можна подолати підвищеними кишковими рівнями жовчних кислот та фосфоліпідів.

У іншому варіанті сполуки даного винаходу можна використовувати для сприятливої зміни ліпідних профілів, включаючи, але цим не обмежуючись, зниження рівнів повного холестерину, зниження рівнів ЛПНГ холестерину, зниження рівнів ЛПДНГ холестерину, підвищення рівнів ЛПВГ холестерину, та/або зниження рівнів тригліцеридів. Так, у даному винаході запропонований спосіб лікування FXR-опосередкованих станів, таких як дисліпідемія та захворювання, пов'язані з дисліпідемією, що включає введення суб'єкту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки даного винаходу.

У наступному варіанті зазначену сполуку або фармацевтичну композицію використовують для лікування захворювання, вибраного з групи, що складається з ліпідних та ліпопротеїнових порушень, таких як гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія та атеросклероз, як клінічних проявів станів, які можна полегшити за рахунок сприятливої дії FXR на підвищення ЛПВГ холестерину, зниження вмісту сироваткових тригліцеридів, посилення перетворення холестерину печінки у жовчні кислоти та підвищення кліренсу та метаболічного перетворення ЛПДНГ та інших ліпопротеїнів у печінці.

У одному з наступних варіантів зазначену сполуку та фармацевтичну композицію використовують для одержання лікарського засобу, у якому об'єднані ефекти зниження рівня ліпідів, протихолестатичного та протифіброзного ефектів FXR-спрямованих лікарських засобів можна використовувати для лікування стеатозу печінки та зв'язаних з цим синдромів, таких як

неалкогольний стеатогепатит ("NASH"), або для лікування холестатичного та протифіброзного ефектів, які зв'язані з алкогольним цирозом або з гепатитами вірусного походження.

У зв'язку з гіполіпідемічними ефектами було також показано, що зниження вмісту функціональних FXR веде до посилення атеросклерозу у ApoE нокаутних мишей (Hanniman et al., J. Lipid Res. 2005, 46(12), 2595-2604). Тому агоністи FXR можуть знайти клінічне застосування як протиатеросклеротичні та кардіопротекторні лікарські засоби. Знижуюча регуляція ендотеліну-1 у судинних клітинах гладкої мускулатури також може внести свій внесок у такі сприятливі терапевтичні ефекти (He et al., Circ. Res. 2006, 98(2), 192-9).

Даний винахід також відноситься до сполук у відповідності з формулами I, (I-A) до (I-Y), (I'), II та (II-A)-(II-K), або до фармацевтичних композицій, що включають зазначені сполуки, для превентивного та посттравматичного лікування серцево-судинних порушень, таких як гострий інфаркт міокарда, гострий інсульт або тромбоз, які є кінцевою точкою хронічного обструктивного атеросклерозу. У деяких вибраних публікаціях був оцінений ефект FXR та агоністів FXR на проліферацію ракових та не злоякісних клітин та апоптоз. На основі цих попередніх результатів можна припустити, що агоністи FXR також можуть впливати на апоптоз у ракових клітинних лініях (Niesor et al., Curr. Pharm. Des. 2001 7(4), 231-59) та у судинних клітинах гладкої мускулатури (Vascular Smooth Muscle Cells (VSMCs) (Bishop-Bailey et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2004, 101(10), 3668-3673).

Крім того, видимо, FXR експресується у метастазуючих клітинах раку молочних залоз та раку товстої кишки (Silva, J. Lipid Res. 2006, 47(4), 724-733; De Gottardi et al., Dig. Dis. Sci. 2004, 49(6), 982-989). Інші публікації, які фокусують увагу головним чином на ефектах FXR у відношенні метаболізму, підводять ризик до внутрішньоклітинної передачі сигналу від FXR через Forkhead/Wingless (FOXO) сімейство транскрипційних модуляторів до фосфатидилінозитолтрифосфат (PI3)-кіназа/Akt схемі передачі сигналу (Duran-Sandoval et al., J. Biol. Chem. 2005, 280(33), 29971-29979; Zhang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2006, 103(4), 1006-1011), яка аналогічним чином використовується сигнальним шляхом внутрішньоклітинного інсуліну, також як неопластично трансформованими клітинами. Таким чином, FXR можуть також являти собою потенційну мішень для лікування проліферативних захворювань, особливо метастазуючих форм раку, при яких надекспресія FXR або при яких FOXO/PI3-кіназа/Akt сигнальний шлях відповідає за керування проліферацією. Тому сполуки формул I, (I-A) до (I-Y), (I'), II та (II-A)-(II-K), або фармацевтичні композиції, що включають зазначені сполуки, можна використовувати для лікування не злоякісних гіперпроліферативних порушень, таких як підвищене утворення неоінтимі після розширення судин за допомогою балону та встановлення стенту, за рахунок підвищеної проліферації судинних клітин гладкої мускулатури (VSMC), або доброякісної гіперплазії простати (BPH), пре-неопластичної форми гіперпроліферації, інших форм утворення рубцевих тканин та фібротизації, які можна подолати, наприклад, за рахунок FXR-опосередкованих втручань у PI-3 кіназа/AKT/mTOR внутрішньоклітинний сигнальний шлях, зниження активності матрикс-металопротеїнази та відкладень альфа-колагену.

У наступному варіанті зазначені сполуки та фармацевтичні композиції використовують для лікування злоякісних гіперпроліферативних порушень, таких як рак (наприклад, деякі форми раку молочних залоз або простати) втручання у PI-3 кіназа/AKT/mTOR сигнальний шлях та/або індукування p27kip та/або індукування апоптозу можуть робити сприятливий вплив.

FXR видимо також приймає участь у контролі антибактеріального захисту у кишечнику (Inagaki et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2006, 103(10), 3920-3905), хоча точний механізм авторами не пропонується. Однак, на основі результатів, представлених у зазначених публікаціях, можна припустити, що лікування агоністами FXR може зробити сприятливий ефект при лікуванні запальних захворювань кишечника (IBD), особливо тих форм, при яких пошкоджена верхня (клубова) частина кишечника (наприклад, клубова хвороба Крона) так як видимо ця частина є сайтом дії FXR контролю за ростом бактерій. При IBD, десенсибілізація адаптивної імунної реакції деяким чином погіршує імунну систему кишечника. Потім надлишковий ріст бактерій може бути каузативним триггером у відношенні створення хронічної запальної реакції. Отже, пригнічення бактеріального росту за рахунок пов'язаного з FXR механізму може виявитися ключовим механізмом попередження гострих запальних епізодів. Таким чином, даний винахід також відноситься до сполук формули (I) або до фармацевтичних композицій, що включають зазначену сполуку, для лікування захворювань, що відносяться до запальних захворювань кишечника, таким, як хвороба Крона або виразковий коліт. Вважають, що FXR-опосередковане відновлення функцій кишкового бар'єру та зниження не коменсальної маси бактерій може виявитися корисним для зменшення експонування бактеріальних антигенів імунній системі кишечника та тому зменшити запальні реакції.

Даний винахід далі відноситься до сполук або фармацевтичних композицій для лікування тучності та зв'язаних з нею захворювань, таких як метаболічний синдром (об'єднані стани дисліпідемії, діабету та ненормально високого показнику маси тіла), який може бути подоланий за рахунок FXR-опосередкованого зниження сироваткових тригліцеридів, вмісту глюкози у крові та підвищення чутливості до інсуліну та FXR-опосередкованої втрати маси.

У одному варіанті зазначена сплука або фармацевтична композиція призначена для лікування стійких інфекцій внутрішньоклітинних бактерій або паразитичних найпростіших, таких як *Mycobacterium spec.* (лікування туберкульозу або прокази), лістерія моноцитогенна (лікування лістеріозу), *Leishmania spec.* (лейшманіоз), *Trypanosoma spec.* (хвороба Чагаса; трипаносомоз; сонна хвороба).

У наступному варіанті сполуки або фармацевтичні композиції даного винаходу можна використовувати для приготування лікарського засобу для лікування клінічних ускладнень діабету I та II типу. Приклади таких ускладнень включають діабетичну нефропатію, діабетичну ретинопатію, діабетичну нейропатію, оклюзивну хворобу периферичних артерій (PAOD). Інші клінічні ускладнення діабету також включені у обсяг даного винаходу.

Крім того, стани та захворювання, які є результатами хронічного ожиріння та фібротичної дегенерації органів, зв'язаної з посиленням накопиченням ліпідів та особливо тригліцеридів, та наступної активації профібротичних схем, також можна лікувати, вводючи сполуки або фармацевтичні композиції даного винаходу. Такі стани та захворювання включають неалкогольний стеатогепатит (NASH) та хронічні холестатичні стани печінки, гломерулосклероз та діабетичну нефропатію нирок, дегенерацію макули та діабетичну ретинопатію очей та нейродегенеративні захворювання, такі як хвороба Альцгеймера мозку або діабетичні нейропатії периферичної нервової системи.

Введення та фармацевтичні композиції

У іншому аспекті у даному винаході запропоновані фармацевтичні композиції, що включають сплуку даного винаходу та фармацевтично прийнятний носій. Зазначені фармацевтичні композиції можна отримати для конкретного способу введення, такого як пероральне введення, парентеральне введення, та ректальне введення тощо. Крім того, фармацевтичні композиції даного винаходу можна приготувати у твердій формі (включаючи, без обмежень, капсули, таблетки, пігулки, гранули, порошки або супозиторії), або у рідкій формі (включаючи, без обмежень, розчини, суспензії або емульсії). Фармацевтичні композиції можна піддавати звичайним фармацевтичним операціям, таким як стерилізація, та/або вони можуть містити звичайні інертні розріджувачі, змащуючі агенти, або буферизуючі агенти, також як ад'юванти, такі як консерванти, стабілізатори, змочуючі агенти, емульгатори та буферизуючі агенти тощо.

Звичайно фармацевтичні композиції являють собою таблетки або желатинові капсули, що включають активний інгредієнт разом з

a) розріджувачами, наприклад, лактозою, декстрозою, сахарозою, манітом, сорбітом, целюлозою та/або гліцином;

b) змащуючими агентами, наприклад, двоокисом кремнію, тальком, стеариноювою кислотою, її солями магнію або кальцію та/або поліетиленгліколем;

для таблеток також

c) із зв'язуючими, наприклад, магнійалюмосилікатом, пастою крохмалю, желатином, трагакантом, метилцелюлозою, натрійкарбоксиметилцелюлозою та/або полівінілпіролідом; при бажанні

d) з розпушувачами, наприклад, крохмалю, агаром, альгіноювою кислотою або її натрієвою сіллю, або з шипучими сумішами; та/або

e) з абсорбентами, барвниками, смаковими агентами та підсолоджувачами.

Таблетки можуть бути або з плівковим покриттям, або із шлунковим покриттям у відповідності з відомими спеціалістам способами.

Підходящі композиції для перорального введення включають ефективну кількість сполуки даного винаходу у формі таблеток, пастилок, водних або масляних суспензій, диспергуємих порошків або гранул, емульсій, твердих або м'яких капсул, або сиропів або еліксирів.

Композиції, призначені для перорального введення, отримують будь-яким із способів, відомих спеціалістам у даній галузі, для приготування фармацевтичних композицій, та такі композиції можуть містити один або більше з агентів, вибраних з групи, що складається з підсолоджувачів, смакових агентів, забарвлюючих агентів та консервуючих агентів для створення фармацевтично елегантних та приємних на смак препаратів. Таблетки можуть містити зазначений активний інгредієнт у суміші з нетоксичними фармацевтично прийнятними ексципієнтами, які придатні для виробництва таблеток. Такими ексципієнтами є, наприклад,

інертні розріджувачі, такі як карбонат кальцію, карбонат натрію, лактоза, фосфат кальцію або фосфат натрію; гранулюючі та розпушуючі агенти, наприклад, кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота; зв'язуючі агенти, наприклад, крохмаль, желатин або смола акації; та змашуючі агенти, наприклад, стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк. Такі таблетки 5 бувають без покриття або з покриттям, нанесеним відомими способами, для затримки руйнування та абсорбції у шлунково-кишковому тракті, та забезпечують за рахунок цього уповільнену дію впродовж більш тривалого проміжку часу. Наприклад, можна використовувати матеріал, що уповільнює вивільнення активної речовини, такий як гліцеринмоностеарат або гліцериндистеарат. Лікарські форми для перорального використання можуть бути представлені 10 у вигляді твердих желатинових капсул, де зазначений активний інгредієнт змішаний з інертним твердим розріджувачем, наприклад, карбонатом кальцію, фосфатом кальцію або каоліном, або у вигляді м'яких желатинових капсул, де зазначений активний інгредієнт змішаний з водною або масляним середовищем, наприклад, арахісовим маслом, рідким парафіном або оливковим маслом.

Деякі композиції для ін'єкцій являють собою водні ізотонічні розчини або суспензії, та супозиторії зручно отримувати з жирних емульсій або суспензій. Зазначені композиції можна стерилізувати та/або вони можуть містити ад'юванти, такі як консерванти, стабілізуючі, змочуючі або емульгуючі агенти, промотори розчинення, солі для регулювання осмотичного тиску та/або буферизуючі агенти. Крім того, вони можуть також містити інші терапевтично цінні речовини. 20 Зазначені композиції готують у відповідності із звичайними способами змішування, гранулювання або нанесення покриття, відповідно, та містять біля 0,1-75 %, або містять біля 1-50 % активного інгредієнту.

Підходящі композиції для трансдермального використання включають ефективну кількість сполуки даного винаходу з підходящим носієм. Носії, придатні для трансдермальної доставки 25 включають абсорбуємі фармакологічно прийнятні розчинники, які сприяють проникненню через шкіру пацієнта. Наприклад, трансдермальні пристосування можуть бути у формі пов'язки, що включає підтримуючий елемент, резервуар, який містить сполуку необов'язково з носіями, необов'язково агент, контролюючий швидкість проходження через бар'єр для доставки сполуки крізь шкіру пацієнта з контрольованою та завчасно визначеною швидкістю впродовж тривалого 30 проміжку часу, та засобу для прикріплення пристрою до шкіри.

Підходящі композиції для місцевого застосування, наприклад, для шкіри та очей, включають водні розчини, суспензії, мазі, креми, гелі або розпорошені лікарські форми, наприклад, для доставки за допомогою аерозолі або т.п. Такі системи місцевого нанесення підійдуть, особливо для нанесення на шкіру, наприклад, для лікування раку шкіри, наприклад, для профілактичного 35 використання у сонцезахисних кремах, лосьйонах, спреях тощо. Таким чином, вони особливо придатні для використання у лікарських засобах для місцевого застосування, включаючи косметичні засоби, добре відомі спеціалістам у даній галузі. Вони можуть містити сольобілізатори, стабілізатори, підвищуючі тонічність агенти, буферні агенти та консерванти.

У тому смислі, як тут використаний, зовнішнє нанесення може також відноситися до інгаляцій та до інтраназального нанесення. Звичайно їх зручно доставляти у формі сухих 40 порошоків (або окремо, у вигляді суміші, наприклад сухої суміші з лактозою, або суміші частинок компонентів, наприклад, з фосфоліпідами) за допомогою сухого порошкового інгалятора або у вигляді аерозольного спрею з контейнеру під тиском, за допомогою помпи, розпорошувача аероіонізатору або небулайзера, з використанням підходящого розпорошуючого агенту або без 45 нього.

Дозовані форми для місцевого або трансдермального введення сполук даного винаходу включають порошки, спреї, мазі, пасти, креми, лосьйони, гелі, розчини, пластирі та речовини для інгаляцій. Активна сполука може бути змішана у стерильних умовах з фармацевтично прийнятним носієм, та з будь-яким з консервантів, буферних агентів, або розпорошуючих 50 агентів, які можуть бути необхідні.

Зазначені мазі, пасти, креми та гелі можуть містити крім активної сполуки даного винаходу, ексципієнти, такі як тваринні та рослинні жири, масла, воски, парафіни, крохмаль, трагакант, похідні целюлози, поліетиленгліколі, силікони, бентоніти, кремнієву кислоту, тальк та оксид цинку або їх суміші.

Порошки та спреї можуть містити, крім сполуки даного винаходу, ексципієнти, такі як лактоза, тальк, кремнієва кислота, гідроксид алюмінію, силікати кальцію та поліамідний порошок, або суміші зазначених речовин. Спреї можуть додатково містити звичайні розпорошуючі речовини, такі як хлорфторвуглеводні та леткі незаміщені вуглеводні, такі як бутан та пропан.

Трансдермальні пластири мають додаткову перевагу, забезпечуючи контрольовану доставку сполуки даного винаходу у організм. Такі дозові форми можна отримати, розчиняючи або диспергуючи сполуку у підходящому середовищі. Посилювачі абсорбції також можна використовувати для збільшення потоку сполуки через шкіру. Швидкість такого потоку можна

регулювати, або використовуючи регулюючу швидкість мембрану, або диспергуючи активну сполуку у полімерній матриці або у гелі.

Очні лікарські форми, очні мазі, порошки, розчини та т.п., також розглядаються як включені у обсяг даного винаходу.

У даному винаході далі запропоновані безводні фармацевтичні композиції та дозові форми, що включають сполуки даного винаходу як активні інгредієнти, тому що вода може полегшити розкладання деяких сполук. Безводні фармацевтичні композиції та дозові форми даного винаходу можна отримати, використовуючи безводні інгредієнти або інгредієнти з низьким вмістом вологи та умови з низьким вмістом вологи або з низькою вологістю. Безводні фармацевтичні композиції можна отримати та зберігати таким чином, щоб зберегти їх безводну природу. Відповідно, безводні композиції впаковують, використовуючи матеріали, про які відомо, що вони охороняють від експонування волозі, і таким чином вони можуть бути включені у підходящі формулярні набори. Приклади підходящих упакувань включають, але ними не обмежуються, герметично запаяну фольгу, пластик, одиничні дозові контейнери (наприклад, ампули), блістерні упакування та упакування стрічкового типу.

У даному винаході далі запропоновані фармацевтичні композиції та дозові форми, які включають один або більше із агентів, які знижують швидкість розкладання сполуки даного винаходу як активного інгредієнту. Такі агенти, які у описі називають "стабілізаторами", включають, але ними не обмежуються, антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота, регулюючі рН буферні агенти або сольові буфери тощо.

Фармацевтичні композиції або комбінації даного винаходу можуть бути у вигляді одиничних доз, що містять близько 1-1000 мг активного інгредієнту (інгредієнтів) для суб'єкта масою близько 50-70 кг, або близько 1-500 мг, або близько 1-250 мг, або близько 1-150 мг, або близько 0,5-100 мг, або близько 1-50 мг активних інгредієнтів. Терапевтично ефективна доза сполуки, фармацевтичної композиції або їх комбінацій, залежить від виду суб'єкта, маси тіла, віку та індивідуального стану, що підлягають лікуванню порушення або захворювання, або їх важкості. Звичайний лікар, клініцист або ветеринар зможе легко визначити ефективну кількість кожного з активних інгредієнтів, необхідну для попередження, лікування або інгібування розвитку порушення або захворювання.

Перераховані вище дозові характеристики можна продемонструвати у *in vitro* та *in vivo* тестах, з успіхом використовуючи ссавців, наприклад, мишею, щурів, собак, мавп або ізольовані органи, тканини та їх препарати. Сполуки даного винаходу можна використовувати *in vitro* у формі розчинів, наприклад, водних розчинів, та *in vivo* або ентально, парентально, переважно внутрішньовенно, наприклад, у вигляді суспензій або у вигляді водних розчинів. Дози *in vitro* можуть бути у інтервалі між близько 10^{-3} молярної та 10^{-9} молярної концентрації. Терапевтично ефективна кількість *in vivo* може мінятися залежно від способу введення, між близько 0,1-500 мг/кг, або між близько 1-100 мг/кг.

Сполуку даного винаходу можна вводити або одночасно, або до або після введення іншого терапевтичного агенту. Сполуку даного винаходу можна вводити окремо, одним і тим же або різними способами введення, або разом у тій же самій фармацевтичній композиції, що і інші агенти.

У одному варіанті у даному винаході запропонований продукт, що включає сполуку формули I, (I-A) до (I-Y), (I'), II та (II-A)-(II-K) та щонайменше один інший терапевтичний агент у вигляді об'єднаного препарату для одночасного, окремого або послідовного використання для терапії. У одному варіанті зазначена терапія є лікуванням захворювання або стану, опосередкованого FXR. Продукти, запропоновані у вигляді комбінованих препаратів, включають композицію, що включає сполуку формули I, (I-A) до (I-Y), (I'), II та (II-A)-(II-K), та інший терапевтичний агент (агенти) разом у одній і тій же фармацевтичній композиції, або сполуку формули I, (I-A) до (I-Y), (I'), II та (II-A)-(II-K), та інший терапевтичний агент (агенти) у окремій формі, наприклад, у формі набору.

У одному варіанті у даному винаході запропоновані фармацевтичні композиції, що включають сполуки формул I, (I-A) до (I-Y), (I'), II та (II-A)-(II-K), та інший терапевтичний агент (агенти). Передбачається, що у даному винаході запропоновані фармацевтичні композиції, що включають сполуки формул I, (I-A) до (I-Y), (I'), II та (II-A)-(II-K) у комбінації із природною нетоксичною жовчною кислотою, такою як урсодеоксихолева кислота, у якості засобу, що запобігає можливому виснаженню жиророзчинних вітамінів, вторинне у відношення лікування

агоністом FXR. Відповідно, сполуки даного винаходу можна вводити одночасно із природною нетоксичною жовчною кислотою, або у вигляді окремих частин або у вигляді єдиного лікарського засобу, що включає сполуку формул I, (I-A) до (I-Y), (I'), II та (II-A)-(II-K) та природну жовчну кислоту.

5 Необов'язково фармацевтична композиція може включати фармацевтично прийнятний ексципієнт, як розкрито вище.

У одному варіанті у даному винаході запропонований набір, що включає дві або більше окремих фармацевтичних композицій, щонайменше одна з яких містить сполуку формул I, (I-A) до (I-Y), (I'), II та (II-A)-(II-K). У одному варіанті зазначений набір включає засоби для окремого зберігання зазначених композицій, такі як контейнер, розділений флакон, або окреме
10 упакування у фользі. Прикладом такого набору є блістерне упакування, таке, яке звичайно використовують для упакування таблеток, капсул та т.п.

Набір даного винаходу можна використовувати для введення різних дозових форм, наприклад, для перорального та парентерального введення, для введення окремих композицій з різними інтервалами введення доз, або для титрування окремих композицій однієї проти іншої. Для допомоги користувачам, набір даного винаходу звичайно включає інструкції для введення.

У комбінованих способах лікування даного винаходу, сполука даного винаходу та інший терапевтичний агент можуть бути виготовлені та/або приготовлені у вигляді лікарських засобів одним і тим же або різними виробниками. Більше того, сполука даного винаходу та інший
20 терапевтичний агент можуть бути введені разом у комбінованій терапії: (i) до введення лікарем комбінованого продукту (наприклад, у випадку набору, що включає сполуку даного винаходу та інший терапевтичний агент); (ii) самим лікарем (або під керівництвом лікаря) незадовго до введення; (iii) самим пацієнтом, наприклад, під час послідовного введення сполуки даного винаходу та іншого терапевтичного агента.

Відповідно, у даному винаході запропоноване використання сполук формул I, (I-A) до (I-Y), (I'), II та (II-A)-(II-K) для лікування захворювання або стану, опосередкованого FXR, де лікарський засіб готують для введення разом з іншим терапевтичним агентом. У даному винаході також запропоноване використання іншого терапевтичного агента для лікування
25 захворювання або стану опосередкованого FXR, де зазначений лікарський засіб вводять разом зі сполуками формул I, (I-A) до (I-Y), (I'), II та (II-A)-(II-K).

У даному винаході також запропоновані сполуки формул I, (I-A) до (I-Y), (I'), II та (II-A)-(II-K) для використання у способі лікування захворювання або стану, опосередкованого FXR, де сполуки формул I, (I-A) до (I-Y), (I'), II та (II-A)-(II-K) готують для введення з іншим терапевтичним агентом. У даному винаході також запропонований інший терапевтичний агент
35 для використання у способі лікування захворювання або стану, опосередкованого FXR, де зазначений інший терапевтичний агент готують для введення зі сполуками формул I, (I-A) до (I-Y), (I'), II та (II-A)-(II-K). У даному винаході також запропоновані сполуки формул I, (I-A) до (I-Y), (I'), II та (II-A)-(II-K) для використання у способі лікування захворювання або стану, опосередкованого FXR, де сполуки формул I, (I-A) до (I-Y), (I'), II та (II-A)-(II-K) вводять з іншим терапевтичним агентом. У даному винаході також запропонований інший терапевтичний агент
40 для використання у способі лікування захворювання або стану, опосередкованого FXR, де зазначений інший терапевтичний агент вводять разом зі сполуками формул I, (I-A) до (I-Y), (I'), II та (II-A)-(II-K).

У даному винаході також запропоноване використання сполук формул I, (I-A) до (I-Y), (I'), II та (II-A)-(II-K) для лікування захворювання або стану, опосередкованого FXR, де пацієнта попередньо (наприклад, за 24 години) обробляють іншим терапевтичним агентом. У даному винаході також запропоноване використання іншого терапевтичного агента для лікування
45 захворювання або стану, опосередкованого FXR, де пацієнта попередньо (наприклад, за 24 години) обробляють сполуками формул I, (I-A) до (I-Y), (I'), II та (II-A)-(II-K).

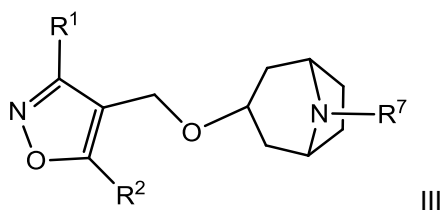
У одному варіанті зазначений інший терапевтичний агент можна використовувати для лікування дисліпідемії, холестазу, викликаного естрогеном холестазу, викликаного ліками холестазу, первинного біліарного цирозу (PBC), первинного склерозуючого холангіту (PSC), прогресуючого спадкового холестеатозу (PFIC), алкогольного цирозу, кистозного фіброзу, жовчнокам'яної хвороби, фіброзу печінки, атеросклерозу або діабету, особливо діабету II типу.

55 Способи одержання сполук даного винаходу

Звичайно сполуки формул I, (I-A) до (I-Y), та (II-A)-(II-K) можна отримати у відповідності із будь-якою однією з представлених тут схем I, II та III.

У даному винаході також запропонований спосіб одержання сполуки формули I, що включає здійснення взаємодії сполуки формули III:

60



із сполукою формули Y-Z-R³;

де Y являє собою відхідну групу;

5 R¹, R³ та Z приймають значення, визначені у формулі I;

R³ являє собою -X-CO₂R⁴, де X являє собою зв'язок або метилен;

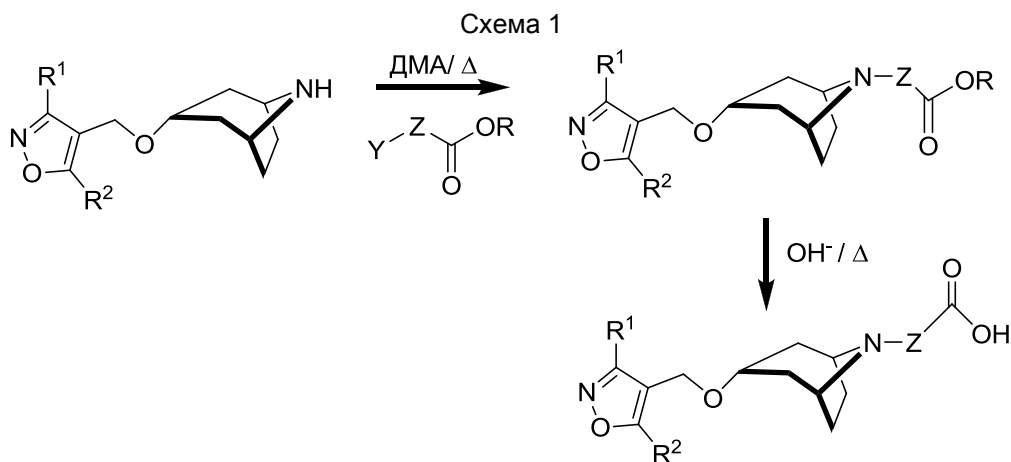
R⁴ являє собою C₁₋₆ алкіл; та R⁷ являє собою H або захисну групу; та

необов'язково, перетворення сполуки формули I, де замісники мають визначені вище значення, у іншу сполуку формули I, як визначено; та

10 виділення отриманої сполуки формули I у вільній формі або у вигляді солі; та необов'язково перетворення сполуки формули I, отриманої у вільній формі, у необхідну сіль, або отриманої солі у вільну форму.

Кожну стадію реакції можна здійснити за способом, відомим спеціалістам у даній галузі. Наприклад, реакцію можна провести у присутності підходящого розчинника або розріджувача або у їх суміші. Реакцію можна також провести, за необхідності, у присутності кислоти або основи, при охолодженні або нагріванні, наприклад, у інтервалі температур від приблизно -30 °C до приблизно 150 °C. У конкретних прикладах реакцію ведуть у інтервалі температур від приблизно 0 °C до 100 °C, та більш переважно, у інтервалі температур від кімнатної температури до приблизно 80 °C, у відкритому або закритому реакторі та/або у атмосфері інертного газу, наприклад, азоту.

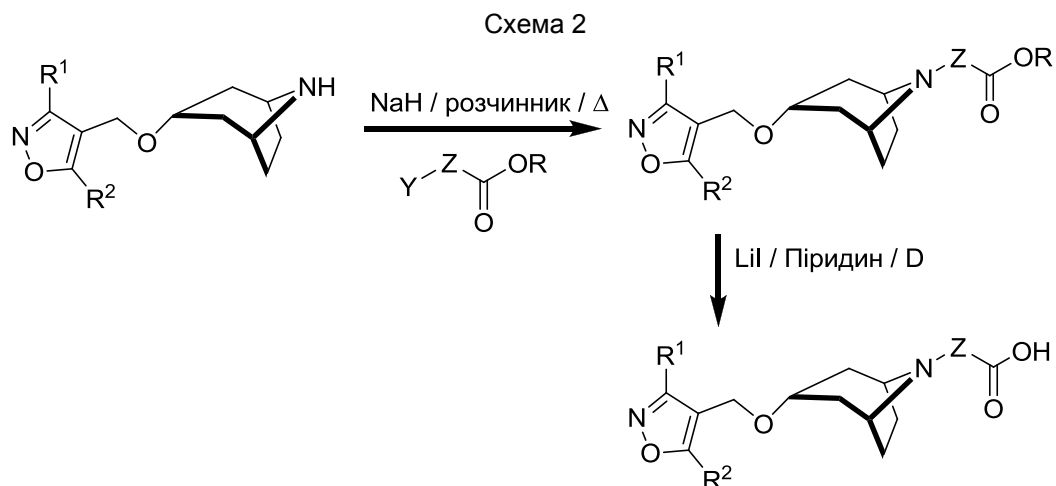
20 У одному варіанті сполуки формул I, (I-A) до (I-Y), та (II-A)-(II-K) можна отримати у відповідності зі схемою 1:



25

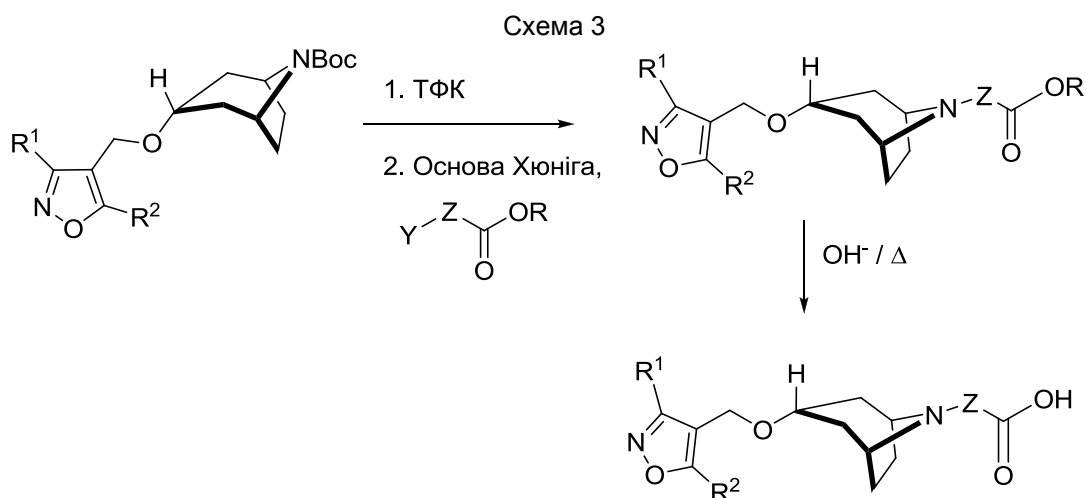
де R¹, R² та Z приймають значення, визначені у формулі I; R являє собою C₁₋₆ алкіл; та Y являє собою відхідну групу.

30 У іншому варіанті сполуки формул I, (I-A) до (I-Y) та (II-A)-(II-K) можна отримати у відповідності зі схемою 2:



де R^1 , R^2 та Z приймають значення, визначені у формулі I; R являє собою C_{1-6} алкіл; та Y являє собою відхідну групу.

У ще одному варіанті сполуки формул I, (I-A) до (I-Y), II та (II-A)-(II-K) можна отримати у відповідності зі схемою 3:



де R^1 , R^2 та Z приймають значення, визначені у формулі I; R являє собою C_{1-6} алкіл; та Y являє собою відхідну групу.

Даний винахід також відноситься до таких форм та способів, у яких сполуку, отриману як проміжну сполуку, на будь-якій стадії способу використовують як вихідний матеріал та здійснюють решту стадій способу, або у яких вихідний матеріал утворюється в умовах реакції, або використовують у формі похідної, наприклад, у захищеній формі або у формі солі, або сполуку, одержувану за способом даного винаходу, отримують в умовах способу та обробляють далі *in situ*. Сполуки даного винаходу та проміжні сполуки можна також перетворити одну у іншу у відповідності зі способами, які звичайно відомі спеціалістам у даній галузі. Проміжні сполуки та кінцеві продукти можна обробити та/або очистити за стандартними способами, наприклад, використовуючи хроматографічні методики, розподільні методики, кристалізацію та перекристалізацію, тощо.

У обсязі тексту, що розглядається, тільки групи, які легко видаляються, які не є складовими кінцевого продукту сполук даного винаходу, позначають терміном "захисна група", якщо у контексті не зазначено інше. Захист функціональних груп такими захисними групами, самі захисні групи та реакції їх відщеплення розкриті, наприклад, у стандартних посилальних роботах, таких як J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London та New York 1973, T. W. Greene та P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross та J. Meienhofer), Academic Press, London та New York 1981, у "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974,

H.-D. Jakubke та H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino Acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, та Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: monosaccharide und Derivate" (Chemistry of Carbohydrates: monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Відмітною особливістю захисних груп є те, що їх можна легко видаляти (тобто без виникнення небажаних вторинних реакцій) наприклад, використовуючи сольволиз, відновлення, фотоліз або альтернативно у фізіологічних умовах (наприклад, у результаті ферментативного розщеплення).

Всі перераховані вище стадії способу, зазначені у описі вище та далі можна здійснювати в умовах реакцій, які відомі спеціалістам у даній галузі, включаючи ті, які зазначені конкретно, за відсутності або звичайно у присутності розчинників або розріджувачів, включаючи, наприклад, розчинники або розріджувачі, які інертні у відношенні використовуваних реагентів, та розчиняють їх за відсутності або у присутності каталізаторів, конденсуючих або нейтралізуючих агентів, наприклад, іонообмінників, таких як катіонообмінники, наприклад, у формі H^+ , в залежності від природи реакції та/або реагентів, при зниженій, нормальній або підвищеній температурі, наприклад, у інтервалі температур від біля $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ до біля $190\text{ }^{\circ}\text{C}$, включаючи, наприклад, від приблизно $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ до приблизно $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, наприклад, від -80 до $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, при кімнатній температурі, від -20 до $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ або при температурі кипіння із зворотним холодильником, при атмосферному тиску, або у закритому реакторі, де реакційна суміш знаходиться під тиском, та/або у інертній атмосфері, наприклад, у атмосфері аргону або азоту.

На всіх стадіях реакцій суміші ізомерів, які утворюються, можна розділити на індивідуальні ізомери, наприклад, діастереоізомери або енантіомери, або на будь-які необхідні суміші ізомерів, наприклад, рацемати або суміші діастереоізомерів. Суміші ізомерів, отримувані у відповідності із способом даного винаходу, можна розділити на індивідуальні ізомери за способами, відомими спеціалістам у даній галузі; діастереоізомери можна розділити, наприклад, використовуючи розділення між сумішами поліфазних розчинників, перекристалізацію та/або хроматографічне розділення, наприклад, на силікагелі або, наприклад, використовуючи рідинну хроматографію середнього тиску на колонці із оберненою фазою, та рацемати можна розділити, наприклад, утворюючи солі з оптично чистими солеутворюючими реагентами, та розділяючи отриману таким чином суміш діастереоізомерів, наприклад, використовуючи фракційну кристалізацію, або хроматографію на колонках з оптично активними матеріалами.

Розчинники, з яких можна вибрати розчинники, підходящі для конкретних реакцій, включають ті, які зазначені конкретно, або, наприклад, воду, складні ефіри, такі як нижчі алкіл-нижчі алканоати, наприклад, етилацетат, прості ефіри, такі як аліфатичні прості ефіри, наприклад, діетиловий ефір, або циклічні прості ефіри, наприклад, тетрагідрофуран або діоксан, рідкі ароматичні вуглеводні, такі як бензол або толуол, спирти, такі як метанол, етанол або 1- або 2-пропанол, нітрили, такі як ацетонітрил, галогеновані вуглеводні, такі як метиленхлорид або хлороформ, амідні основи, такі як диметилформамід або диметилацетамід, основи, такі як гетероциклічні азотні основи, наприклад, піридин або N-метилпіролідін-2-он, ангідриди карбонових кислот, ангідриди, такі як ангідриди нижчих алканових кислот, наприклад, оцтовий ангідрид, циклічні, лінійні або розгалужені вуглеводні, такі як циклогексан, гексан або ізопентан, метилциклогексан, або суміші зазначених розчинників, наприклад, водні розчини, якщо не зазначено інше у описі способів. Такі суміші розчинників можна також використовувати при обробці, наприклад, за допомогою хроматографічної обробки або при розділенні продуктів.

Сполуки даного винаходу отримують або у вільній формі, у вигляді їх солей або у вигляді їх похідних - проліків. Якщо у одній і тій же молекулі присутні як основна, так і кислотна групи, сполуки даного винаходу можуть також утворювати внутрішні солі, наприклад, цвіттеріонні молекули. У багатьох випадках сполуки даного винаходу здатні утворювати кислі та/або основні солі завдяки присутності аміногрупи та/або карбоксильної групи, або групи, аналогічної їм. У тому смислі, як тут використані, терміни "сіль" або "солі" відносяться до кислотно-адитивних солей або до основно-адитивних солей сполук даного винаходу. "Солі" включають зокрема, "фармацевтично прийнятні солі". Термін "фармацевтично прийнятні солі" відноситься до солей, які зберігають біологічну ефективність та властивості сполук даного винаходу та які звичайно не є біологічно або яким-небудь іншим чином непідходящими.

Солі сполук даного винаходу, що містять щонайменше одну солеутворюючу групу, можна отримати за способом, відомим спеціалістам у даній галузі. Наприклад, солі сполук даного винаходу, що містять кислотні групи, можна отримати, наприклад, обробляючи зазначені сполуки сполуками металів, такими як солі лужних металів підходящих органічних карбонових кислот, наприклад, натрієва сіль 2-етилгексанової кислоти, органічними сполуками лужних металів або лужноземельних металів, таких як відповідні гідроксиди, карбонати або

гідрокарбонати, такі як гідроксид, карбонат або гідрокарбонат натрію або калію, з відповідними сполуками кальцію або з аміаком, або з підходящими органічними амінами. Переважно використовувати стехіометричні кількості або тільки невеликий надлишок солеутворюючих агентів. Кислотно-адитивні солі сполук даного винаходу отримують за звичайним способом, наприклад, обробляючи зазначені сполуки кислотою або підходящим аніонообмінним реагентом. Внутрішні солі сполук даного винаходу, що містять кислотні та основні солеутворюючі групи, наприклад, вільну карбоксигрупу та вільну аміногрупу, можна отримати, наприклад, шляхом нейтралізації солі, такої як кислотно-адитивної солі, до ізоелектричної точки, наприклад, використовуючи слабку основу, або обробляючи іонообмінними агентами. Солі можна перетворити у вільні сполуки відомими спеціалістам у даній галузі способами. Солі металів та амонію можна перетворити, наприклад, обробляючи підходящими кислотами, та кислотно-адитивні солі, наприклад, обробляючи підходящими основними агентами.

Фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі можна отримати з неорганічними кислотами та органічними кислотами, наприклад, ацетат, аспартат, бензоат, безилат, бромід/гідробромід, бікарбонат/карбонат, бісульфат/сульфат, камфорсульфонат, хлорид/гідрохлорид, хлортеофілонат, цитрат, етандисульфат, фумарат, глюцетат, глюконат, глюкуронат, гіпурат, гідройодид/йодид, ізетіонат, лактат, лактобіонат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, манделат, мезилат, метилсульфат, нафтоат, напсилат, нікотинат, нітрат, октадеканоат, олеат, оксалат, пальмітат, памоат, фосфат/гідрофосфат/дигідрофосфат, полігалактуронат, пропіонат, стеарат, сукцинат, сульфосаліцилат, тартрат, тозилат, трифторацетат та солі тріс(гідроксиметил)амінометану.

Неорганічні кислоти, з якими можна отримати солі, включають, наприклад, хлористоводневу кислоту, бромистоводневу кислоту, сірчану кислоту, азотну кислоту, фосфорну кислоту тощо.

Органічні кислоти, з якими можна отримати солі, включають, наприклад, оцтову кислоту, пропіонову кислоту, гліколевую кислоту, щавлеву кислоту, малеїнову кислоту, малонову кислоту, бурштинову кислоту, фумарову кислоту, винну кислоту, лимонну кислоту, бензойну кислоту, мигдальну кислоту, метансульфонову кислоту, етансульфонову кислоту, толуолсульфонову кислоту, сульфосаліцилову кислоту тощо. Фармацевтично прийнятні основно-адитивні солі можна отримати з неорганічними та органічними основами.

Неорганічні основи, з якими можна отримати солі, включають, наприклад, солі амонію та метали із стовбців I до XII періодичної таблиці. У деяких варіантах солі отримують, використовуючи натрій, калій, амоній, кальцій, магній, залізо, срібло, цинк та мідь; особливо підходящі солі включають солі амонію, калію, натрію, кальцію та магнію.

Органічні основи, з якими можна отримати солі, включають, наприклад, первинні, вторинні та третинні аміни, заміщені аміни, включаючи природні заміщені аміни, циклічні аміни, основні іонообмінні смоли тощо. Деякі органічні аміни включають ізопропіламін, бензатин, холінат, діетаноламін, діетиламін, лізин, меглумін, піперазин та трометамін.

Фармацевтично прийнятні солі даного винаходу можна синтезувати із споріднених сполук, основних або кислотних фрагментів звичайними хімічними методами.

Звичайно, такі солі можна отримати, здійснюючи взаємодію зазначених сполук у формі вільної кислоти із стехіометричною кількістю відповідної основи (такої як гідроксид, карбонат, бікарбонат Na, Ca, Mg або K або т.п.), або здійснюючи взаємодію зазначених сполук у формі вільних основ із стехіометричною кількістю відповідної кислоти. Такі реакції звичайно здійснюють у воді або у органічному розчиннику, або у суміші двох зазначених. Звичайно, переважно (де це можливо) використовувати неводні середовища, такі як простий ефір, етилацетат, етанол, ізопропанол, або ацетонітрил. Списки додаткових підходящих солей можна знайти, наприклад, у "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); та у "Handbook of Pharmaceutical Salts: properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

У даному винаході також запропоновані пролікарські форми сполук даного винаходу, які перетворюються *in vivo* у сполуки даного винаходу. Проліки являють собою активну або неактивну сполуку, яка модифікується хімічно за рахунок *in vivo* фізіологічних дій, таких як гідроліз, метаболізм тощо, у сполуки даного винаходу після введення зазначених проліків суб'єкту. Підходящі методики, що приймають участь у створенні та використанні проліків добре відомі спеціалістам у даній галузі. Проліки можна концептуально підрозділити на дві не виключні категорії, проліки-біопередники та проліки-носії. Дивись The Practice of Medicinal Chemistry, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001). Звичайно, проліками-біопередниками є сполуки, які неактивні або мають низьку активність у порівнянні з відповідними активними лікарськими сполуками, які містять одну або більше захисних груп та перетворюються у активну форму за рахунок метаболізму або сольволізу. Як активні лікарські

форми, так і будь-які продукти метаболізму, що виділилися, повинні мати прийнятно низьку токсичність.

Проліки-носії являють собою лікарські сполуки, які містять транспортний фрагмент, наприклад, такий, який підвищує адсорбцію та/або здійснює локалізовану доставку у сайт (сайти) дії. Для таких проліків-носіїв переважно, щоб зв'язок між лікарським фрагментом та транспортним фрагментом був ковалентним зв'язком, самі проліки були неактивними або менш активними, ніж лікарська сполука, та щоб усі транспортні фрагменти, що виділилися, були прийнятно нетоксичними. Для тих проліків, у яких зазначений транспортний фрагмент призначений для підвищення абсорбції, звичайно виділення такого зазначеного транспортного фрагменту повинно здійснюватися швидко. У інших випадках переважно використовувати фрагменти, які забезпечують повільне виділення, наприклад, деякі полімери або інші фрагменти, такі як циклодекстрини. Проліки-носії можна, наприклад, використовувати для покращення однієї або більше з наступних властивостей: для підвищення ліпофільності, збільшення тривалості фармакологічної дії, підвищення сайт-специфічності та зниження токсичності та зменшення шкідливих реакцій, та/або удосконалення лікарських форм (наприклад, підвищення стабільності, розчинності у воді, пригнічення небажаних органолептичних або фізико-хімічних властивостей). Наприклад, ліпофільність можна підвищити шляхом етерифікації (а) гідроксильних груп ліпофільними карбоновими кислотами (наприклад, карбоною кислотою, що містить щонайменше один ліпофільний фрагмент), або (б) груп карбонової кислоти ліпофільними спиртами (наприклад, спиртом, що містить щонайменше один ліпофільний фрагмент, наприклад аліфатичними спиртами).

Прикладами проліків є, наприклад, ефіри вільних карбонових кислот та S-ацильних похідних тіолів та O-ацильних похідних спиртів або фенолів, де ацил має визначені у описі значення. Підходящі проліки часто є фармацевтично прийнятними похідними складних ефірів, які перетворюються за рахунок сольовізу у фізіологічних умовах у вихідні карбонової кислоти, наприклад, нижчі алкілові складні ефіри, циклоалкілові складні ефіри, нижчі алкенілові складні ефіри, бензилові складні ефіри, моно- або ди-заміщені нижчі алкілові складні ефіри, такі як ω -(аміно, моно- або ди-нижчий алкіламіно, карбокси, нижчий алкоксикарбоніл)-нижчі алкілові складні ефіри, ω -(нижчий алканоліокси, нижчий алкоксикарбоніл або ди-нижчий алкіламінокарбоніл)-нижчі алкілові складні ефіри, такі як півалоїлоксиметилінові складні ефіри та т.п., які звичайно використовують спеціалісти у даній галузі. Крім того, аміни, які були замасковані як арилкарбонілоксиметил-заміщені похідні, які розщеплюються під дією естераз *in vivo*, виділяючи вільний лікарський засіб та формальдегід (Bundgaard, J. Med. Chem. 2503 (1989)). Крім того, лікарські засоби, що містять кислотну NH групу, такі як імідазол, імід, індол та т.п., були замасковані N-ацилоксиметильними групами (Bundgaard, Design of Prodrugs, Elsevier (1985)). Гідроксигрупи, які були замасковані як складні ефіри та прості ефіри. У EP 039051 (Sloan and Little) розкриті проліки гідроксамінових кислот за способом Маніха, їх одержання та використання.

Крім того, сполуки даного винаходу, включаючи їх солі, також можна отримати у формі гідратів, або їх кристали можуть, наприклад, включати розчинник, використовуваний для кристалізації. Можуть бути присутніми різні кристалічні форми. Сполуки даного винаходу можуть природно або у результаті їх створення утворювати сольвати з фармацевтично прийнятними розчинниками (включаючи воду); тому, слід врахувати, що даний винахід включає як сольватовані, так і не сольватовані форми. Термін "сольват" відноситься до молекулярного комплексу сполуки даного винаходу (включаючи її фармацевтично прийнятні солі) з однією або більшою кількістю з молекул розчиннику. Такими молекулами розчиннику є ті, які звичайно використовують у фармацевтиці, які, як відомо, є нешкідливими для реципієнта, наприклад, вода, етанол, та т.п... Термін "гідрат" відноситься до комплексу, у якому молекулами розчиннику є вода. Сполуки даного винаходу, включаючи їх солі, гідрати та сольвати, можуть бути природного походження, або можуть утворювати поліморфи природним шляхом або у результаті їх створення.

Сполуки даного винаходу у неокисленій формі можна отримати з N-оксидів сполук даного винаходу, в результаті обробки відновлюючими агентами (наприклад, сіркою, діоксидом сірки, трифенілфосфіном, боргідридом літію, боргідридом натрію, треххлористим або трибромистим фосфором або т.п.) у підходящому інертному органічному розчиннику (наприклад, ацетонітрилі, етанолі, водному діоксані або т.п.) при температурі від 0 до 80 °C.

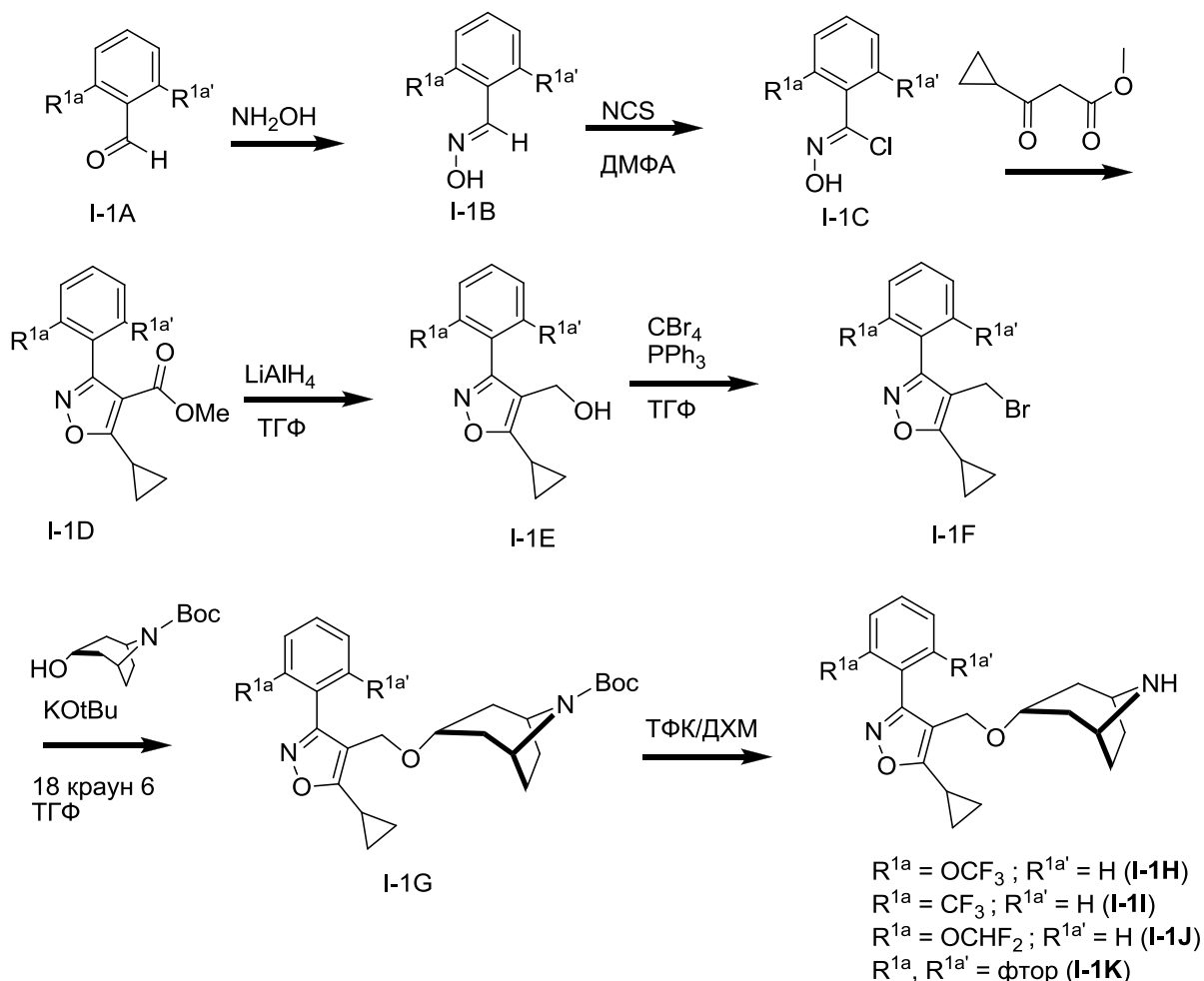
Всі вихідні матеріали, будівельні блоки, реагенти, кислоти, основи, дегідратуючі агенти, розчинники та каталізатори, які використані для синтезу сполук даного винаходу, є або комерційно доступними або їх можна отримати, використовуючи способи органічного синтезу, відомі спеціалістам у даній галузі (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis,

Thieme, Volume 21). Всі розкриті у описі способи можна здійснити у будь-якому підходящому порядку, якщо у описі не зазначено інше, або інше чітко не протирічить контексту. Використання будь-якого одного або всіх прикладів, або мовних прикладів (наприклад, "такий як"), представлених у описі, представлені просто для кращого висвітлення даного винаходу та не обмежують обсяг даного винаходу, який визначений у формулі винаходу.

5

Одержання проміжних сполук

Проміжна сполука 1



10

2-(трифторметокси)бензальдегідоксим (I-1B).

До розчину гідроксиду натрію (7 г, 175,00 ммоль, 1,19 еквів.) у воді (120 мл) додають перемішуваний розчин $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (11,8 г, 169,78 ммоль, 1,15 еквів.) у воді (120 мл) при 0 °C. Отриманий розчин перемішують впродовж 10 хвилин при 0 °C. Потім додають розчин 2-(трифторметокси)бензальдегіду (28 г, 147,29 ммоль, 1,00 еквів.) у етанолі (120 мл). Отриманий розчин залишають при перемішуванні впродовж додатково 1 години при кімнатній температурі. Отриманий розчин розводять 500 мл H_2O , екстрагують 2×700 мл етилацетату та органічні шари об'єднують, промивають 2×300 мл сольового розчину, сушать над безводним сульфатом натрію та концентрують у вакуумі, отримуючи (E)-2-(трифторметокси)бензальдегідоксим у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору.

15

20

N-гідрокси-2-(трифторметокси)бензімідоїлхлорид (I-1C).

NCS (22 г, 166,04 ммоль, 1,12 еквів.) повільно додають до перемішуваного розчину (E)-2-(трифторметокси)бензальдегідоксиму (30 г, 146,27 ммоль, 1,00 еквів.) у N, N-диметилформаміді (300 мл), підтримуючи внутрішню температуру нижче 25 °C. Реакційну суміш перемішують впродовж 1 години при кімнатній температурі. Отриманий розчин розводять водою (300 мл) та екстрагують етилацетатом (2×500 мл). Органічні шари об'єднують, промивають сольовим розчином (5×300 мл), сушать над безводним сульфатом натрію та концентрують у вакуумі, отримуючи (Z)-2-(трифторметокси)бензоїл хлоридоксим у вигляді твердої кристалічної речовини жовтого кольору.

25

Метил 5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)феніл)-ізоксазол-4-карбоксилат (I-ID).

Карбонат калію (11 г, 79,7 ммоль, 1,09 еквів.) суспендують у ТГФ (100 мл), та отриману суміш перемішують. До перемішуваної суміші додають розчин метил 3-циклопропіл-3-оксопропаноату (11 г, 77,5 ммоль, 1,06 еквів.) у 50 мл ТГФ та перемішують впродовж 30 хвилин при -10 °С. До отриманої реакційної суміші додають розчин (Z)-2-(трифторметокси)бензоїлхлоридоксиму (17,6 г, 73,3 ммоль, 1,00 еквів.) у ТГФ (50 мл) при -5 °С та потім залишають при перемішуванні впродовж 6 години при 35 °С. Реакційну суміш розводять 200 мл H₂O, екстрагують етилацетатом (2×300 мл). Органічний шар промивають сольовим розчином (2×200 мл), сушать над безводним сульфатом натрію, концентрують у вакуумі, та потім очищують на хроматографічній колонці з силікагелем, використовуючи етилацетат/петролейний ефір (1: 100-1:20) як елюент, отримуючи метил 5-циклопропіл-3-(2-трифторметокси)феніл)ізоксазол-4-карбоксилат у вигляді твердої речовини білого кольору.

(5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)феніл)-ізоксазол-4-іл)метанол (I-1E).

250-мл круглодонну колбу продувають азотом та додають суспензію LiAlH₄ (2,5 г, 65,8 ммоль, 2,87 еквів.) у тетрагідрофурані (50 мл). Потім додають розчин метил 5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)феніл)ізоксазол-4-карбоксилату (7,5 г, 22,9 ммоль, 1,00 еквів.) у тетрагідрофурані (50 мл) по краплям при температурі -10 °С. Отриману реакційну суміш перемішують впродовж 30 хвилин при -10 °С. Після завершення реакції її гасять, додаючи 3 мл етилацетату, потім додаючи 3 мл води та 10 мл 15 % водного розчину NaOH, все це при інтенсивному перемішуванні. Отриманий осад білого кольору фільтрують через целіт, та осад на фільтрі промивають 200 мл етилацетату. Отриманий фільтрат промивають сольовим розчином (2×100 мл), сушать над безводним сульфатом натрію та концентрують у вакуумі. В результаті отримують 7 г (5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)феніл)ізоксазол-4-іл)метанолу у вигляді масла жовтого кольору. (¹H-ЯМР 300 МГц, CDCl₃) δ 7,56 (м, 2H), 7,41 (м, 2H), 4,50 (с, 2H), 2,20 (м, 1H), 1,72 (с, 1H, -OH) 1,11-1,28 (м, 4H).

4-(бромметил)-5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)-феніл)ізоксазол (I-1F).

У 100 мл круглодонну колбу поміщають (5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)феніл)ізоксазол-4-іл)метанол (4 г, 13,3 ммоль), трифенілфосфін (5,6 г, 20 ммоль, 1,5 еквів.) та дихлорметан (40 мл). Отриману суміш перемішують до повного розчинення, та потім повільно прикрапають через канюлю у перемішуваний розчин чотирибромистого вуглецю (6,6 г, 20 ммоль, 1,5 еквів.) у дихлорметані (20 мл). Отриману суміш перемішують впродовж однієї години та розчинник потім випарюють у вакуумі. Отриманий сирий залишок очищують на хроматографічній колонці з силікагелем, використовуючи 0-50 % градієнт етилацетату/гексан. Цільовий продукт отримують у вигляді безбарвного масла. MS m/z 361,9/363,9 (M+1, Br₇₉/Br₈₁ сліди ізоотопів).

Трет-бутил 3-((5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)-феніл)ізоксазол-4-іл)-метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (I-1G).

250-мл колбу продувають азотом та потім в неї завантажують N-Вос-нортропін (2,9 г, 12,8 ммоль), 18-Краун-6 (3,4 г, 12,8 ммоль), та безводний тетрагідрофуран (80 мл). Невеликими порціями додають трет-бутоксид калію (2,9 г, 25,6 ммоль), та отриману суміш інтенсивно перемішують у атмосфері азоту впродовж 1 години. 4-(бромметил)-5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)феніл)ізоксазол (4,18 г, 11,6 ммоль) розчиняють у безводному тетрагідрофурані (20 мл) та по краплям додають, та реакційну суміш перемішують впродовж ночі при позитивному тиску азоту. Розчинник видаляють у вакуумі та отриману суміш розводять водою (100 мл) та етилацетатом (100 мл). Органічний шар виділяють, сушать над безводним MgSO₄, та випарюють у вакуумі. Отриманий сирий залишок очищують на хроматографічній колонці з силікагелем, використовуючи градієнт 0-100 % етилацетат/гексани, отримуючи цільовий продукт у вигляді масла жовтого кольору.

MS m/z 509,2 (M+1).

4-((8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси)метил)-5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)феніл)ізоксазол (I-1H).

Трет-бутил-3-((5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)феніл)-ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат розчиняють у 30 мл 20 % розчину трифтороцтової кислоти у дихлорметані. Отриманий розчин перемішують впродовж 1 години при кімнатній температурі та розчинник випарюють. Залишок розчиняють у етилацетаті (125 мл), промивають насиченим розчином бікарбонату натрію (100 мл), органічний шар сушать над безводним MgSO₄ та випарюють у вакуумі. Отриманий сирий залишок очищують на хроматографічній колонці з силікагелем, використовуючи градієнт 0-20 % етанол/дихлорметан, отримуючи цільовий продукт у вигляді безбарвного масла. MS m/z 409,2 (M+1); ¹H ЯМР (DMCO d₆, 400 МГц); δ 8,51 (шир.с, 1H, NH), 7,72-7,68 (м, 1H), 7,64 (дд, J=7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,58-7,52 (м, 2H), 4,33 (с, 2H), 3,81

(шир.с, 2H), 3,55 (т, J=4,5 Гц, 1H), 2,36-2,33 (м, 1H), 1,98 (уявний дт, J=14,8, 4,0 Гц, 2H), 1,91-1,76 (м, 6H), 1,14-1,07 (м, 4H).

4-((8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси)метил)-5-циклопропіл-3-(2-

5 (трифторметил)феніл)ізоксазол (I-1I) отримують за тим же способом. МС m/z 393,2 (M+1); ¹H ЯМР (ДМСО d₆, 400 МГц); δ 8,51 (шир.с, 1H, NH), 7,92 (д, J=8,0, 1,8 Гц, 1H), 7,81 (уявний т, J=7,1 Гц, 1H), 7,78 (уявний т, J=7,1 Гц, 1H), 7,58 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,24 (с, 2H), 3,81 (шир.с, 2H), 3,52 (т, J=3,7 Гц, 1H), 2,36-2,33 (м, 1H), 1,92 (уявний дт, J=14,8, 4,0 Гц, 2H), 1,81-1,69 (м, 6H), 1,14-1,09 (м, 4H).

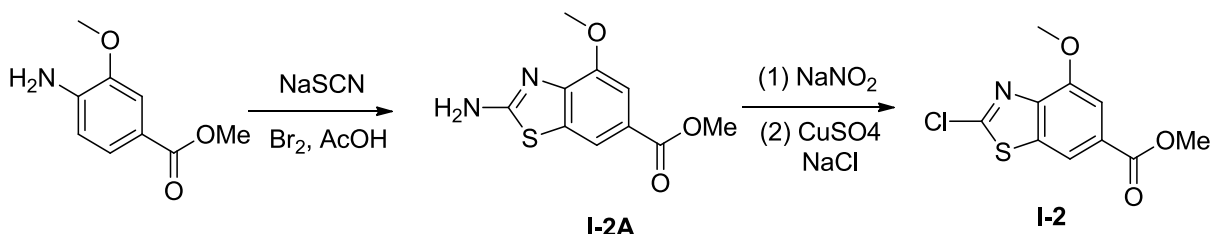
4-((8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси)метил)-5-циклопропіл-3-(2-

10 (дифторметокси)феніл)ізоксазол (I-1J) отримують за тим же способом. МС m/z 391,3 (M+1); ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц); δ 9,10 (шир.с, 1H, NH), 7,32 (уявний т, J=8,4 Гц, 2H), 7,26 (уявний д, J=8,4 Гц, 2H), 6,44 (т, J=7,4 Гц, 1H, CHF₂), 4,32 (с, 2H), 3,82 (шир.с, 2H), 3,56 (т, J=4,0 Гц, 1H), 2,32 (уявний дт, J=15,2, 4,6 Гц, 2H), 2,08-2,04 (м, 1H), 1,98-1,89 (м, 4H), 1,78 (уявний шир.д, J=15,9 Гц, 2H), 1,26-1,20 (м, 2H), 1,14-1,09 (м, 2H).

15 4-((8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси)метил)-5-циклопропіл-3-(2,6-дифторфеніл)-ізоксазол (I-1K) отримують за тим же способом. МС m/z 361,2 (M+1); ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц); δ 9,18 (шир.с, 1H, NH), 7,48-7,40 (м, 1H), 7,06-6,99 (м, 2H), 4,31 (с, 2H), 3,82 (шир.с, 2H), 3,59 (т, J=4,7 Гц, 1H), 2,16 (уявний дт, J=15,9, 4,0 Гц, 2H), 2,09-2,02 (м, 1H), 1,98-1,92 (м, 4H), 1,76 (уявний шир.д, J=15,2 Гц, 2H), 1,26-1,19 (м, 2H), 1,15-1,09 (м, 2H).

20 Проміжна сполука 2

Метил 2-хлор-4-метоксибензотіазол-6-карбоксилат (I-2)



25 Метил 2-аміно-4-метоксибензо[d]тіазол-6-карбоксилат (I-2A).

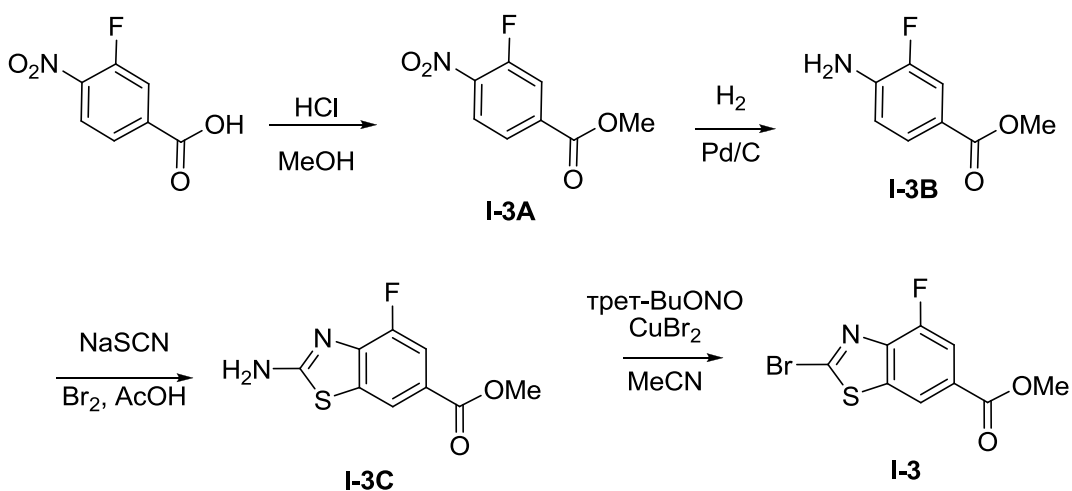
Розчин NaSCN (27 г, 333,33 ммоль, 4,00 еквів.) у AcOH (50 мл) готують у тригорлій круглодонній 100-мл колбі. Розчин метил 4-аміно-3-метоксибензоату (15 г, 82,87 ммоль, 1,00 еквів.) у AcOH (50 мл) по краплям додають при температурі 0 °С, потім додають розчин Br₂ (12 г, 75,00 ммоль, 1,10 еквів.) у AcOH (20 мл) по краплям при температурі 0 °С. Отриманий розчин перемішують впродовж 4 годин при кімнатній температурі, після чого його розводять 200 мл води. Величину рН отриманого розчину доводять до рН=8, використовуючи карбонат натрію. Тверду частину збирають фільтруванням та сушать у теплому термостаті при зниженому тиску, отримуючи метил 2-аміно-4-метоксибензо[d]тіазол-6-карбоксилат у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

35 Метил 2-хлор-4-метоксибензо[d]тіазол-6-карбоксилат (I-2).

У 1000-мл 3-горлу круглодонну колбу завантажують розчин метил 2-аміно-4-метоксибензо[d]тіазол-6-карбоксилату (5 г, 21,01 ммоль, 1,00 еквів.) та H₃PO₄ (40 мл). До суміші додають розчин NaNO₂ (4,5 г, 65,22 ммоль, 3,00 еквів.) у воді (10 мл) по краплям при температурі 0 °С. Отриманий розчин перемішують впродовж 1 години при 0 °С. Потім по краплям додають розчин CuSO₄ (10 г, 62,50 ммоль, 5,00 еквів.) у воді (10 мл) при температурі 0 °С, потім додають розчин NaCl (18,5 г, 318,97 ммоль, 15,00 еквів.) у воді (10 мл) по краплям при температурі 0 °С. Отриманий розчин перемішують впродовж 1 години при кімнатній температурі, та потім розводять 100 мл води. Отриманий водний розчин екстрагують дихлорметаном (2×50 мл) та об'єднані органічні шари концентрують у вакуумі. Залишок очищують на хроматографічній колонці з силікагелем, елюючи сумішшю етилацетат/петролейний ефір (3:1), отримуючи метил 2-хлор-4-метоксибензо[d]тіазол-6-карбоксилат у вигляді твердої речовини білого кольору. (ES, m/z): Розраховано для C₁₀H₈ClNO₃S [M+1]⁺=258, знайдено 258. ¹H-ЯМР (CDCl₃, м.д.): 3,98 (с, 1H), 4,10 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,60 (д, 1H, J=1,2), 8,12 (д, 1H, J=1,2).

50 Проміжна сполука 3

Метил 2-бром-4-фторбензотіазол-6-карбоксилат (I-3)



Метил 3-фтор-4-нітробензоат (I-3A).

У 2-л круглодонну колбу поміщають розчин 3-фтор-4-нітробензойної кислоти (100 г, 540,54 ммоль, 1,00 еквів.) та HCl (50 мл) у метанолі (800 мл). Отриманий розчин кип'ятять із зворотним холодильником впродовж 16 годин. Отриманий розчин розводять 1000 мл EtOAc. pH отриманого розчину доводять до нейтрального значення, використовуючи насичений розчин бікарбонату калію. Отриману суміш промивають сольовим розчином (2×500 мл), сушать над безводним сульфатом натрію та концентрують у вакуумі, отримуючи метил 3-фтор-4-нітробензоат у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору.

Метил 4-аміно-3-фторбензоат (I-3B).

У 2000-мл круглодонну колбу, у якій підтримують атмосферу азоту, поміщають розчин метил 3-фтор-4-нітробензоату (98 г, 492,46 ммоль, 1,00 еквів.) у суміші етилацетат:метанол = 1:1 (1000 мл). Потім додають Pd/C (10 г, 10 мас%, Дегусса тип). До колби приєднують балон з воднем, та гетерогенну реакційну суміш перемішують впродовж 16 годин у атмосфері водню при 30 °С. Тверді частки каталізатору відфільтровують, та отриманий фільтрат концентрують у вакуумі, отримуючи цільовий метил 4-аміно-3-фторбензоат.

Метил 2-аміно-4-фторбензо[d]тіазол-6-карбоксилат (I-3C).

У 1000-мл круглодонну колбу поміщають розчин метил 4-аміно-3-фторбензоату (45 г, 266,27 ммоль, 1,00 еквів.) та NaSCN (86 г, 1,06 моль, 3,99 еквів.) у AcOH (350 мл). Потім додають розчин Br₂ (42 г, 262,50 ммоль, 0,99 еквів.) у AcOH (150 мл) по краплям при температурі 0 °С впродовж 1 години. Отриманий розчин перемішують впродовж 48 годин при 30 °С, після чого тверду частину відфільтровують. Отриманий розчин розводять H₂O та значення pH pH=8-9, використовуючи гідроксид амонію. Утворений осад збирають фільтруванням, отримуючи цільовий продукт, метил 2-аміно-4-фторбензо[d]тіазол-6-карбоксилат у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

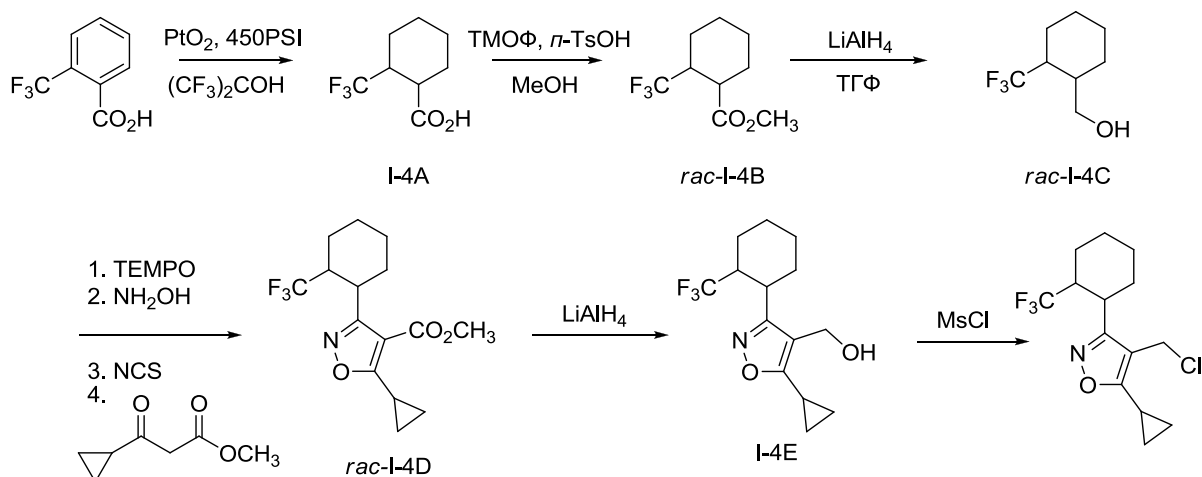
Метил 2-бром-4-фторбензо[d]тіазол-6-карбоксилат (I-3).

У 2000-мл 3-горлу круглодонну колбу поміщають суспензію CuBr₂ (61 г, 272,32 ммоль, 1,54 еквів.) у ацетонітрилі (800 мл). Потім додають t-BuONO (48 мл) при 0 °С по краплям впродовж 10 хвил. До отриманого розчину додають метил 2-аміно-4-фторбензо[d]тіазол-6-карбоксилат (40 г, 176,99 ммоль, 1,00 еквів.), та реакційну суміш перемішують при 30 °С впродовж 48 годин. Реакційну суміш потім розводять EtOAc (1 л), та органічний шар промивають водою (3×400 мл) та сольовим розчином (3×400 мл), сушать над безводним сульфатом натрію та концентрують у вакуумі. Отриманий сирий залишок вводять у хроматографічну колонку з силікагелем, елюючи сумішшю етилацетат/петролейний ефір (1:100~1:5), отримуючи метил 2-бром-4-фторбензо[d]тіазол-6-карбоксилат у вигляді твердої речовини білого кольору.

РХМС (m/z): Розраховано для C₉H₅BrFNO₂S: [M+1]⁺=290, знайдено 290.

¹H-ЯМР: (CDCl₃, м.д.) 8,22 (д, 1H, J=0,9 Гц), 7,86 (дд, 1H, J=12,96 Гц), 3,99 (с, 3H).

Проміжна сполука 4



(Транс)-метил 2-(трифторметил) циклогексан-карбоксилат (rac-I-4B).

Розчин 2-(трифторметил)циклогексанкарбонової кислоти (I-4A, JP 63051354 A 19880304, 42 г, 214 ммоль) у метанолі (150 мл) обробляють триметилортоформіатом (39 мл, 358 ммоль) потім р-TsOH (3,7 г, 21,4 ммоль) та кип'ятять із зворотним холодильником впродовж 48 годин. Потім реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, концентрують, розводять EtOAc та промивають насиченим NaHCO₃ та сольовим розчином. Органічну частину сушать (MgSO₄), фільтрують, концентрують, та переганяють (50-52 °C, 13,3322 Па), отримуючи зазначену у заголовку транс сполуку у вигляді прозорого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,67 (с, 3H), 2,89 (дд, J=4,7, 4,7 Гц, 1H), 2,38 (м, 1H), 2,06 (м, 1H), 1,95 (м, 1H), 1,81 (м, 2H), 1,71 (м, 1H), 1,59 (м, 1H), 1,47 (м, 1H), 1,34 (м, 1H), MS m/z 211,1 (M+1).

(транс)-2-(трифторметил)циклогексил)метанол (rac-I-4C).

Холодний (0 °C) розчин rac-I-4B (35 г, 166 ммоль) у ТГФ (250 мл) перемішують, при цьому повільно додаючи літійалюмінійгідрид у ТГФ (1M розчин, 250 мл), та потім перемішують впродовж 1 години. Реакційну суміш охолоджують до 0 °C, перемішують та обробляють, по краплям додаючи 1 н HCl (25 мл). Додають додатковий об'єм 1н HCl (500 мл) до тих пір, поки солі реакційної суміші не розчиняться. Реакційну суміш потім екстрагують Et₂O та органічну фазу збирають, сушать (MgSO₄), фільтрують, концентрують, та переганяють (73-76 °C, 13,3322 Па), отримуючи цільовий спирт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,78 (м, 1H), 3,67 (м, 1H), 2,34 (м, 1H), 2,13 (м, 1H), 1,90 (м, 1H), 1,75 (м, 1H), 1,63 (м, 3H), 1,50 (м, 2H), 1,39 (м, 2H), MS m/z 165,1 (M-H₂O).

Метил 5-циклопропіл-3-((транс)-2-(трифторметил)циклогексил)ізоксазол-4-карбоксилат (rac-I-4D).

Холодний (0 °C) розчин rac-I-4C (28,3 г, 155 ммоль) та трихлорізоціанурової кислоти (37,9 г, 163 ммоль) у CH₂Cl₂ (310 мл) обробляють TEMPO (242 мг, 1,55 ммоль), та отриману реакційну суміш перемішують впродовж 2 годин. Реакційну суміш потім промивають насиченим розчином Na₂CO₃ (100 мл), потім 1 M HCl (50 мл), сушать над MgSO₄, фільтрують, випарюють та знову розчиняють у етанолі (15 мл). Отриманий розчин потім охолоджують до 0 °C та обробляють 50 % (водним) гідроксиламіном (11,4 мл) та залишають нагріватися до кімнатної температури та перемішують впродовж ночі. Леткі речовини видаляють у вакуумі та екстрагують EtOAc. Органічну частину збирають, сушать (MgSO₄), фільтрують та концентрують. Сирий оксим (27,5 г, 141 ммоль) розчиняють у ДМФА (200 мл) та обробляють, використовуючи порційне додавання н-хлорсукцинамід (21,1 г, 157 ммоль). Реакційну суміш повільно нагрівають до кімнатної температури та перемішують впродовж 1 години. Реакційну суміш обробляють насиченим розчином NaCl (водним) та екстрагують Et₂O. Органічну частину збирають, сушать (MgSO₄), фільтрують, концентрують та очищують на хроматографічній колонці з силікагелем (SiO₂, лінійний градієнт: 0-80 % EtOAc у гексанах), отримуючи хлороксим, який розчиняють у метанолі (5 мл).

У іншій колбі холодний (0 °C) розчин метил 3-циклопропіл-3-оксопропаноату (23,7 г, 170 ммоль) у метанолі (35 мл) обробляють метоксидом натрію (25 мас. %, розчин у метанолі, 30 мл). Після перемішування впродовж 20 хвилин, реакційну суміш обробляють, додаючи по краплям метанольний розчин хлороксиму. Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури та перемішують впродовж 30 хвил. Реакційну суміш концентрують у вакуумі та розводять EtOAc. Органічну частину промивають насиченим розчином NaCl (водним) та насиченим розчином NaHCO₃ (водним). Органічну частину збирають, сушать (MgSO₄),

фільтрують, концентрують та очищують на хроматографічній колонці з силікагелем (SiO₂, лінійний градієнт: 0-80 %, EtOAc у гексанах), отримуючи цільовий складний ефір у вигляді масла.

(5-циклопропіл-3-((транс)-2-(трифторметил)-циклогексил)ізоксазол-4-іл)метанол (I-4E).

Холодний (0 °C) розчин гас-4-D (5,1 г, 20,5 ммоль) у ТГФ (70 мл) обробляють, додаючи по краплям літійалюмінійгідрид (26,6 мл, 1М розчин у ТГФ). Після 2 годинного перемішування, реакційну суміш охолоджують до 0 °C та обробляють, по краплям додаючи 1н HCl (водний) до тих пір, поки зберігається розчин. Потім реакційну суміш екстрагують EtOAc. Органічну фазу сушать (MgSO₄), фільтрують, концентрують, та очищують на хроматографічній колонці з силікагелем (SiO₂, лінійний градієнт: 0-80 %, EtOAc у гексанах), отримуючи рацемічну суміш зазначеної у заголовку сполуки, яку знову розчиняють, використовуючи колонку 4,6×100 мм ChiralPak AD-H, елюючи при 30 °C системою розчинників: 85 % CO₂/15 % MeOH. Продукт, що відповідає піку, що виходить через 1,82 хвилини, збирають. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,52 (м, 2H), 3,52 (м, 1H), 2,45 (м, 1H), 2,17 (м, 1H), 2,02 (м, 1H), 1,97-1,66 (м, 5H), 1,52 (м, 1H), 1,42 (м, 1H), 1,35 (м, 1H), 1,14 (м, 2H), 1,05 (м, 2H), MC m/z 290,1 (M+1).

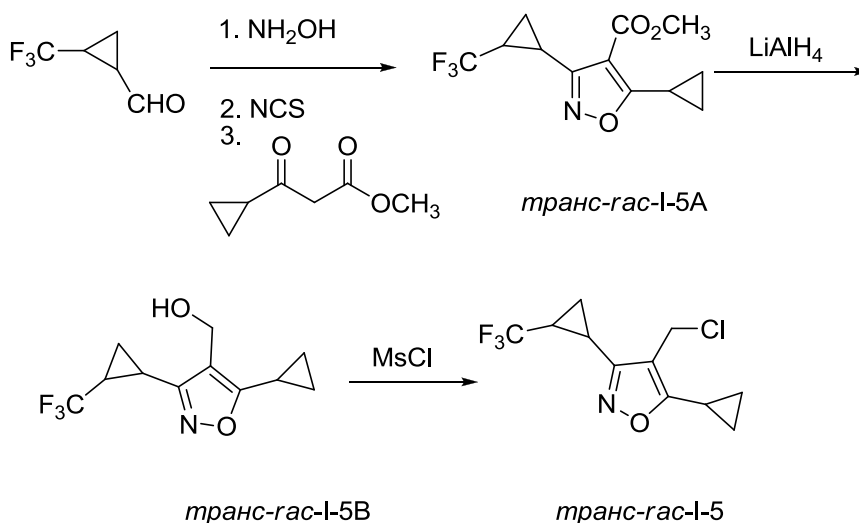
4-(хлорметил)-5-циклопропіл-3-((транс)-2-(трифторметил)-циклогексил)ізоксазол (I-4).

Холодний (0 °C) розчин (5-циклопропіл-3-((1S, 2S)-2-(трифторметил)-циклогексил)ізоксазол-4-іл)метанолу (1,8 г, 6,2 ммоль) у дихлорметані обробляють основою Хунінга (953 мкл, 6,8 ммоль) потім метансульфонілхлоридом (508 мкл, 6,5 ммоль). Після 6 годин перемішування реакційну суміш обробляють H₂O та фази розділяють. Отриману органічну фазу збирають, сушать (MgSO₄), фільтрують, концентрують, та очищують на хроматографічній колонці з силікагелем (SiO₂, лінійний градієнт: 0-80 % EtOAc у гексанах), отримуючи зазначену у заголовку сполуку. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,48 (дд, J=36,5, 12,6 Гц, 2H), 3,48 (м, 1H), 2,44 (м, 1H), 2,15 (ддд, J=25,5, 12,8, 3,6 Гц, 1H), 2,04-1,87 (м, 4H), 1,82-1,68 (м, 2H), 1,55 (м, 1H), 1,35 (м, 1H), 1,14 (м, 2H), 1,09 (м, 2H), MC m/z 308,1 (M+1).

MC m/z 308,1 (M+1).

Проміжна сполука 5

4-(хлорметил)-5-циклопропіл-3-((транс)-2-(трифторметил)-циклопропіл)ізоксазол (гас-5)



Метил 5-циклопропіл-3-((транс)-2-(трифторметил)-циклопропіл)ізоксазол-4-карбоксилат (гас-I-5A).

Холодний (0 °C) розчин (1S, 2S)-2-(трифторметил)-циклопропанкарбальдегіду (J. Chem. Soc, Perkin Trans. 2, 1984, 1907-1915; 2,0 г, 14,5 ммоль) у етанолі (5 мл) обробляють 50 % (водним) гідроксиламіном (1,3 мл) та залишають нагріватися до кімнатної температури та перемішують впродовж ночі. Леткі речовини видаляють у вакуумі та екстрагують EtOAc. Органічну частину збирають, сушать (MgSO₄), фільтрують та концентрують. Сирий оксим (1,0 г, 6,5 ммоль) розчиняють у ДМФА (11,3 мл) та обробляють, порційним додаванням N-хлорсукцинамідом (980 мг, 7,3 ммоль). Реакційну суміш повільно нагрівають до кімнатної температури та перемішують впродовж 1 години. Реакційну суміш обробляють насиченим розчином NaCl (водним) та екстрагують Et₂O. Органічну частину збирають, сушать (MgSO₄), фільтрують та концентрують, отримуючи сирий хлороксим, який розчиняють у метанолі (5 мл).

У іншій колбі холодний (0 °C) розчин метил 3-циклопропіл-3-оксипропаноату (930 мг, 6,5 ммоль) у метанолі (15 мл) обробляють метоксидом натрію (25 мас. % розчин у метанолі, 1,55 мл). Після перемішування впродовж 5 хвилин реакційну суміш обробляють, додаючи по краплям хлороксим вже у метанолі. Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури та перемішують впродовж додатково 30 хвилин. Реакційну суміш концентрують у вакуумі та розводять EtOAc. Органічну частину промивають насиченим NaCl (водним) та насиченим NaHCO₃ (водним). Органічну частину збирають, сушать (MgSO₄), фільтрують, концентрують, та очищують на хроматографічній колонці з силікагелем (SiO₂, лінійний градієнт: 0-80 %, EtOAc у гексанах), отримуючи цільовий складний ефір у вигляді масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,89 (с, 3H), 2,79 (м, 2H), 2,11 (м, 1H), 1,42 (м, 2H), 1,22 (м, 4H), МС m/z 276,1 (M+1).

(5-циклопропіл-3-((транс)-2-(трифторметил)-циклопропіл)ізоксазол-4-іл)метанол (rac-I-5B).

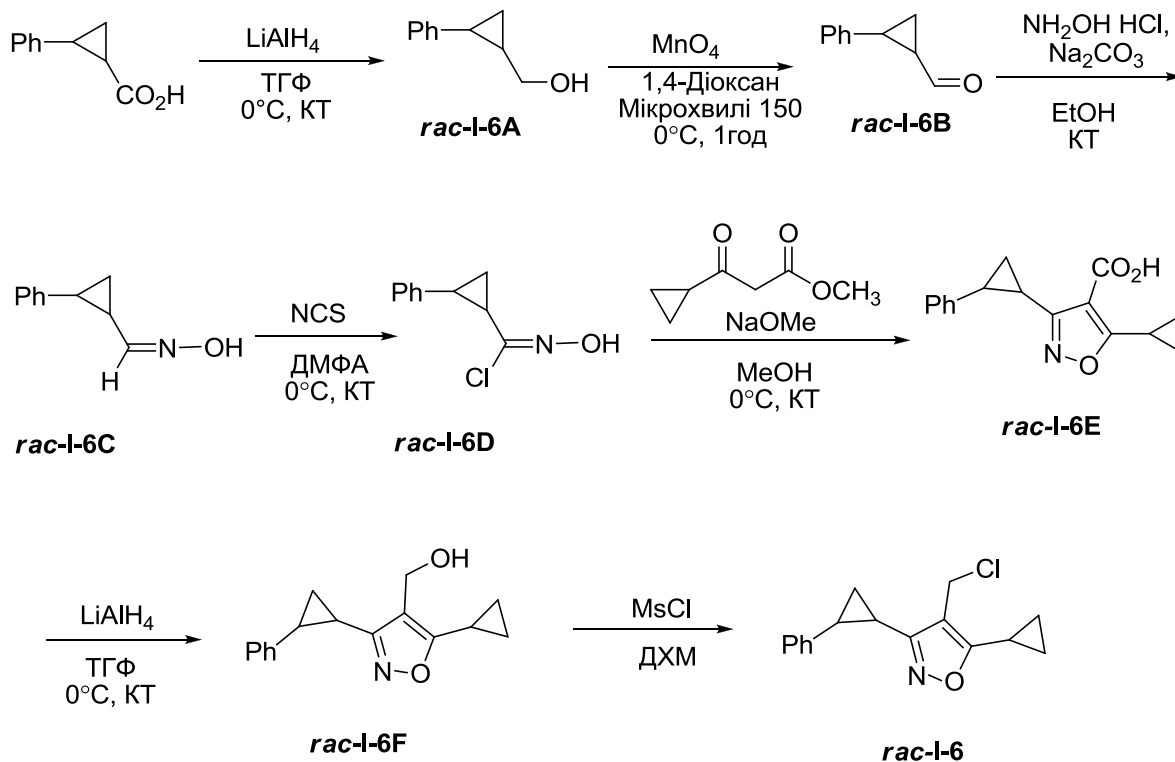
Холодний (0 °C) розчин метил 5-циклопропіл-3-((транс)-2-(трифторметил)-циклопропіл)ізоксазол-4-карбоксилату (193 мг, 0,7 ммоль) у ТГФ (2,3 мл) обробляють, додаючи по краплям літійалюмінійгідрид (1,4 мл, 1М розчин у ТГФ). Після 2 годин перемішування реакційну суміш охолоджують до 0 °C та обробляють, додаючи по краплям HCl (водний) до тих пір, поки існує розчин. Потім реакційну суміш екстрагують EtOAc. Органічну фазу сушать (MgSO₄), фільтрують, концентрують, та очищують на хроматографічній колонці з силікагелем (SiO₂, лінійний градієнт: 0-80 %, EtOAc у гексанах), отримуючи зазначену у заголовку сполуку. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,63 (д, J=4,5 Гц, 2H), 2,31 (м, 1H), 2,14 (м, 1H), 2,01 (м, 1H), 1,67 (дд, J=5,1, 4,9 Гц, 1H), 1,42 (м, 2H), 1,10 (м, 2H), 1,05 (м, 2H), МС m/z 248,1 (M+1).

4-(хлорметил)-5-циклопропіл-3-((транс)-2-(трифторметил)циклопропіл)ізоксазол (rac-I-5).

Розчин (5-циклопропіл-3-((транс)-2-(трифторметил)циклопропіл)ізоксазол-4-іл)метанолу (136 мг, 0,55 ммоль) у дихлорметані (2 мл) обробляють триетиламіном (230 мкл) потім метансульфонілхлоридом (45 мкл, 0,58 ммоль). Після 2 годин перемішування реакційну суміш обробляють H₂O та фази розділяють. Отриману органічну фазу збирають, сушать (MgSO₄), фільтрують, концентрують, та очищують на хроматографічній колонці з силікагелем (SiO₂, лінійний градієнт, 0-80 % EtOAc у гексанах), отримуючи зазначену у заголовку сполуку. МС m/z 266,1 (M+1).

Проміжна сполука 6

4-(хлорметил)-5-циклопропіл-3-(2-фенілциклопропіл)-ізоксазол (rac-I-6)



Транс-2-фенілциклопропіл)метанол (rac-I-6A)

До розчину комерційної транс-етил фенілциклопропанкарбонової кислоти (3,0 г, 18,5 ммоль) у безводному ТГФ (27 мл) та охолодженого до 0 °C, по краплям додають алюмінійгідрид літію

(24 мл, 1 М розчину у ТГФ). Після перемішування впродовж 14 годин при кімнатній температурі, реакційну суміш охолоджують до 0 °С та потім гасять, по краплям додаючи H₂O (1,6 мл), 15 % NaOH (1,6 мл), H₂O (2,4 мл) потім Na₂SO₄ та фільтрують у вакуумі, отримуючи транс-2-фенілциклопропілметанол, який використовують без додаткового очищення. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,22-7,20 (м, 2H), 7,12-7,08 (1H), 7,06-7,04 (м, 2H), 4,61 (т, J=8,0 Гц, 1H), 3,48-3,42 (м, 1H), 3,37-3,31 (м, 1H), 2,11 (м, 1H), 1,79-1,74 (м, 1H), 1,29-1,21 (м, 1H), 0,88-0,79 (м, 2H). MS m/z 149,2 (M+1).

Транс-фенілциклопропанкарбальдегід (гас-I-6B)

До розчину транс-2-фенілциклопропіл)метанолу гас-I-6A (1,5 г, 10,1 ммоль) у 1,4-діоксані (20 мл) додають MnO₄ (4,4 г, 50,1 ммоль). Темну суміш нагрівають при 150 °С впродовж 0,5 години при мікрохвильовому опроміненні. Реакційну суміш фільтрують через целіт та промивають EtOAc. Отриманий фільтрат збирають, промивають водою та сольовим розчином, сушать над сульфатом натрію, фільтрують та концентрують, отримуючи транс-2-фенілциклопропанкарбальдегід у вигляді масла коричневого кольору (0,89 г), яке використовують на наступній стадії без подальшої обробки. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,09 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,31-7,27 (м, 2H), 7,21-7,18 (м, 3H), 2,27-2,65 (м, 1H), 2,14-2,08 (м, 1H), 1,73-1,68 (м, 1H), 1,60-1,55 (м, 1H). MS m/z 147,2 (M+1).

Транс-2-фенілциклопропанкарбальдегідоксим (гас-I-6C).

Розчин транс-2-фенілциклопропанкарбальдегіду гас-I-6B (0,89 г, 6,1 ммоль) у EtOH (12 мл) та охолоджений до 0 °С, обробляють гідроксиламінідхлоридом (0,43 г, 6,1 ммоль) та Na₂CO₃. Реакційну суміш залишають нагріватися до кімнатної температури та перемішують впродовж 12 годин. Леткі речовини видаляють у вакуумі та екстрагують EtOAc. Органічну частину збирають, сушать над Na₂SO₄ фільтрують та концентрують, отримуючи транс-2-фенілциклопропанкарбальдегідоксим, який використовують без додаткового очищення.

Транс-N-гідрокси-2-фенілциклопропанкарбімідоіл-хлорид (гас-I-6D).

До розчину сирого транс-2-фенілциклопропанкарбальдегідоксиму гас-I-6C (0,4 г, 2,51 ммоль) у ДМФА (5 мл) порціями додають охолоджений до 0 °С N-хлорсукцинімід (0,37 г, 2,7 ммоль). Реакційну суміш повільно нагрівають до кімнатної температури та перемішують впродовж 14 годин. Реакційну суміш гасять насиченим NaCl (водним) та екстрагують Et₂O. Органічну частину збирають, промивають водою, сольовим розчином, сушать над Na₂SO₄, фільтрують та концентрують у вакуумі. Сирий залишок очищують на хроматографічній колонці з силікагелем, використовуючи градієнтне елюювання сумішшю гексан-EtOAc (5-20 %), отримуючи транс-N-гідрокси-2-фенілциклопропанкарбімідоілхлорид.

5-циклопропіл-3-(2-фенілциклопропіл)ізоксазол-4-карбонова кислота (гас-I-6E).

Розчин метил 3-циклопропіл-3-оксопропаноату (0,36 мл, 2,9 ммоль) у метанолі (8 мл) охолоджують до 0 °С та обробляють метоксидом натрію (0,76 мл 25 мас. % розчин у MeOH). Після перемішування впродовж 20 хвилин, по краплям додають транс-N-гідрокси-2-фенілциклопропанкарбімідоілхлорид гас-I-6D (0,57 г, 2,9 ммоль) у метанолі (0,5 мл). Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури та перемішують впродовж 1 години. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, розводять водою та екстрагують дихлорметаном. Водну фазу підкислюють 6 н HCl до pH=5 та екстрагують знову дихлорметаном. Органічну частину промивають сольовим розчином, сушать над Na₂SO₄, фільтрують, концентрують, отримуючи 5-циклопропіл-3-(2-фенілциклопропіл)ізоксазол-4-карбонову кислоту у вигляді прозорого масла, яке використовують безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення.

MS m/z 270,1 (M+1).

(5-циклопропіл-3-2-фенілциклопропіл)ізоксазол-4-іл)метанол (гас-I-6F).

До розчину 5-циклопропіл-3-(2-фенілциклопропіл)ізоксазол-4-карбонової кислоти гас-I-6E (0,49 г, 1,82 ммоль) у ТГФ та по краплям додають охолоджений до 0 °С алюмінійгідрид літію (4,5 мл, 1М розчин у ТГФ). Після перемішування впродовж 12 годин при кімнатній температурі, реакційну суміш знову охолоджують до 0 °С та гасять, по краплям додаючи H₂O (0,5 мл), 15 % NaOH (0,5 мл), H₂O (1 мл) потім Na₂SO₄ та фільтрують через целіт у вакуумі. Сирий продукт очищують на хроматографічній колонці з силікагелем, використовуючи градієнтне елюювання ДХМ-EtOAc 0-5 %, отримуючи (5-циклопропіл-3-(2-фенілциклопропіл)ізоксазол-4-іл)метанол. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,31-7,27 (м, 2H), 7,21-7,17 (м, 3H), 5,00 (т, J=5,2 Гц, 1H), 4,42-4,33 (м, 2H), 2,39-2,35 (м, 1H), 2,23-2,13 (м, 2H), 1,57-1,52 (м, 1H), 1,46-1,42 (м, 1H), 1,05-1,04 (м, 2H), 0,95-0,91 (м, 2H). MS m/z 256,1 (M+1).

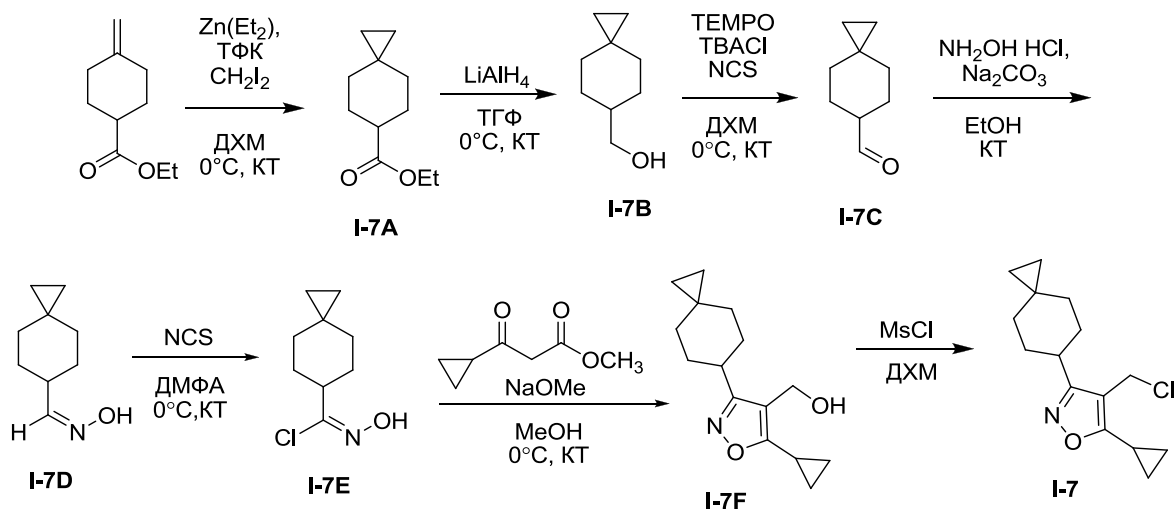
4-(хлорметил)-5-циклопропіл-3-(2-фенілциклопропіл)ізоксазол (гас-I-6).

До розчину гас-I-6F (0,16 г, 0,63 ммоль) у дихлорметані (6 мл) та триетиламіні (0,12 мл, 0,81 ммоль) додають охолоджений до 0 °С метансульфонілхлорид (0,06 мл, 0,81 ммоль). Після перемішування впродовж 6 годин реакційний розчин розводять водою, та органічний шар

екстрагують ДХМ. Органічний шар промивають водою, сольовим розчином, сушать над Na_2SO_4 , фільтрують, концентрують, отримуючи 4-(хлорметил)-5-циклопропіл-3-(2-фенілциклопропіл)ізоксазол у вигляді прозорого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO) δ 7,32-7,18 (м, 5H), 4,82 (с, 1H), 2,41-2,36 (м, 1H), 2,31-2,23 (м, 2H), 1,58-1,53 (м, 1H), 1,51-1,46 (м, 1H), 1,21-1,07 (м, 2H), 1,01-0,97 (м, 2H). MS m/z 273,1 ($\text{M}+1$).

Проміжна сполука 7

4-(хлорметил)-5-циклопропіл-3-(спіро[2.5]октан-6-іл)ізоксазол (I-7)



Етил спіро[2.5]октан-6-карбоксилат (I-7A).

До розчину діетилцинку (35 мл, 1М розчин у гексані) у ДХМ (30 мл), охолодженого до 0°C , по краплям додають розчин ТФК (2,7 мл, 35,0 ммоль) у ДХМ (12 мл). Після перемішування реакційної суміші при 0°C впродовж 1 години, повільно додають CH_2I_2 (2,8 мл, 35,0 ммоль) у ДХМ (12 мл), та отриману суміш перемішують впродовж додаткових 40 хвил. Після цього по краплям у колбу додають етил 4-метиленилциклогексанкарбоксилат (2,36 г, 14,0 ммоль) у ДХМ (5 мл), та реакційну суміш перемішують впродовж додаткових 2 годин. Реакційну суміш потім розводять ДХМ та промивають насиченим водним NH_4Cl . Органічний шар збирають, промивають сольовим розчином, сушать над Na_2SO_4 , фільтрують, концентрують, отримуючи маслянистий залишок, який пропускають через коротку колонку з силікагелем, отримуючи етил спіро[2.5]октан-6-карбоксилат. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,13 (кв., $J=7,2$ Гц, 2H), 2,31 (м, 1H), 1,90-1,86 (м, 2H), 1,67-1,61 (м, 4H), 1,24 (т, $H=7,2$ Гц, 3H), 0,95-0,95 (м, 2H), 0,29-0,18 (м, 4H). MS m/z 183 ($\text{M}+1$).

Спіро[2.5]октан-6-ілметанол (I-7B).

Спіро[2.5]октан-6-ілметанол отримують, використовуючи спосіб, аналогічний розкритому раніше способу одержання спирту I-6A. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO) δ 4,38 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 3,23 (дд, $J=6,4$ та $5,2$ Гц, 2H), 1,69-1,59 (м, 4H), 1,35-1,32 (м, 1H), 1,06-1,05 (м, 2H), 0,87-0,84 (м, 2H), 0,25-0,22 (м, 2H), 0,13-0,11 (м, 2H). MS m/z 141 ($\text{M}+1$).

Спіро[2.5]октан-6-карбальдегід (I-7C).

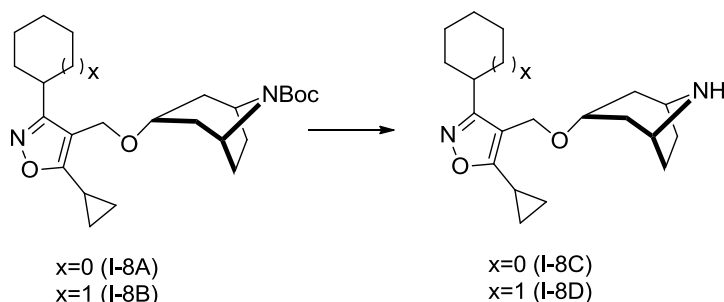
До розчину спіро[2.5]октан-6-ілметанолу (1,83 г, 13 ммоль) у дихлорметані (60 мл) додають NaHCO_3 (30 мл 0,5 М водний розчин) та K_2CO_3 (30 мл 0,05 М водний розчин) та потім охолоджують до 0°C . TEMPO (0,203 г, 1,3 ммоль), TBAC1 (0,361 г, 1,3 ммоль) та NCS (0,36 г, 1,3 ммоль) додають послідовно, та реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 4 годин. Використовуючи ділільну лійку, органічний шар збирають та потім промивають сольовим розчином, сушать над Na_2SO_4 . Органічну частину концентрують у вакуумі, та отриманий сирий залишок очищують на хроматографічній колонці з силікагелем, використовуючи градієнтне елювання 20-60 % гексан-ДХМ, отримуючи цільовий продукт, спіро[2.5]октан-6-карбальдегід. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,66 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 2,30 (м, 1H), 1,91-1,88 (м, 2H), 1,67-1,48 (м, 4H), 1,09-1,04 (м, 2H), 0,31-0,29 (м, 2H), 0,22-0,20 (м, 2H). MS m/z 139,0 ($\text{M}+1$).

Спіро[2.5]октан-6-карбальдегідоксим (I-7D),

N-гідроксиспіро[2.5]октан-6-карбімідоїлхлорид (I-7E), (5-циклопропіл-3-(спіро[2.5]октан-6-іл)ізоксазол-4-іл)метанол (I-7F) отримують, використовуючи спосіб, аналогічний розкритим раніше способам одержання I-6C, I-6D та I-6E, відповідно, та використовують на наступній стадії без додаткового очищення. 4-(хлорметил)-5-циклопропіл-3-(спіро[2.5]октан-6-іл)ізоксазол

отримують, використовуючи спосіб, аналогічний розкритому раніше способу одержання проміжної сполуки 6. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 4,79 (с, 2H), 2,81-2,74 (м, 1H), 2,32-2,25 (м, 1H), 1,91-1,87 (м, 2H), 1,83-1,77 (м, 1H), 1,64-1,55 (м, 2H), 1,10-1,06 (м, 2H), 1,00-0,95 (м, 4H), 0,32-0,2 (м, 4H).

5 Проміжна сполука 8

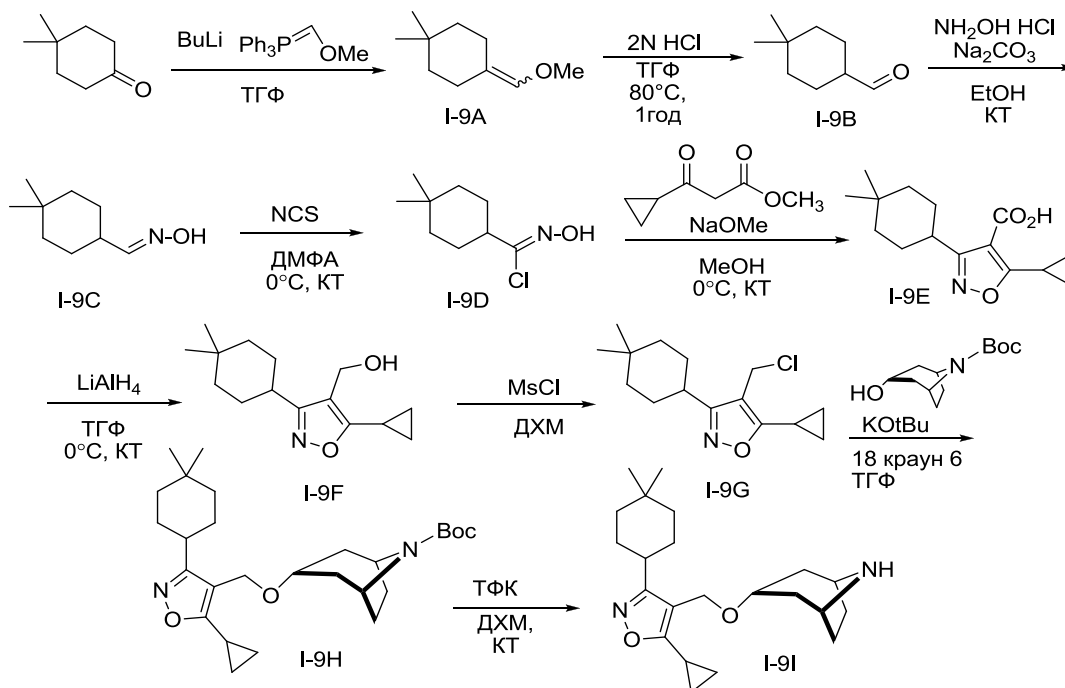


10 Проміжні сполуки I-8A [MC m/z 375,2 (M- t Bu+1)]; I-8B [MC m/z 361,2 (M- t Bu+1)]; I-8C та I-8D отримують, з відповідних циклопентанкарбальдегіду або циклогексанкарбальдегіду, використовуючи способи, аналогічні розкритому раніше способу одержання проміжної сполуки 1.

Проміжна сполука 9

4-(хлорметил)-5-циклопропіл-3-(4,4-диметилциклогексил)ізоксазол

15



4-(метоксиметил)-1,1-диметилциклогексан (I-9A).

20 У висушену у термостаті 500 мл одnogорлу, круглодонну колбу завантажують (метоксиметил)трифенілфосфонійбромід (22,4 г, 65,4 ммоль) та сухий ТГФ (40 мл) та потім охолоджують до -78°C . До отриманого розчину шприцом додають n-BuLi (2,8 М у гексані, 23,3 мл, 65,4 ммоль) впродовж 10 хвил. Отриманий червоний ілідний розчин потім нагрівають до кімнатної температури, перемішують впродовж 3 годин, та охолоджують до -78°C . До отриманого ілідного розчину додають через шприц 4-диметилциклогексанон (5,5 г, 43,6 ммоль) у сухому ТГФ (5 мл) впродовж 10 хвил. Після перемішування впродовж 1 години при -78°C , реакційну суміш повільно нагрівають до кімнатної температури та перемішують впродовж 10 годин. Потім реакційну суміш охолоджують до 0°C , гасять водним розчином NaHCO_3 (60 мл), та екстрагують ефіром (3×60 мл). Органічний шар промивають сольовим розчином (60 мл), сушать над сульфатом натрію, фільтрують та концентрують. Залишок очищують на хроматографічній колонці з силікагелем, здійснюючи ізохратичне елювання: гексан- Et_2O 20 %, отримуючи

25

30

зазначену у заголовку сполуку у вигляді прозорого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5,75 (шир.с, 1H), 3,75 (с, 3H), 2,18 (ддд, $J=12,8$, 6,4, 1,2 Гц, 2H), 1,95 (ддд, $J=12,8$, 6,4, 1,2 Гц, 2H), 1,27 (ддд, $J=12,8$, 6,8, 2,0 Гц, 4H), 0,91 (с, 6H). За даними РХМС не відбувається іонізації.

4,4-диметилциклогексанкарбальдегід (I-9B)

- 5 Розчин 4-(метоксиметил)-1,1-диметилциклогексану (2,3 г, 14,9 ммоль) у суміші 4:1 ТГФ/2 н НС1 (100 мл) кип'ятять із зворотним холодильником впродовж 1 години. Леткі видаляють у вакуумі, та залишок охолоджують до 0 °С та нейтралізують 1 н NaOH та екстрагують Et_2O (3×60 мл). Органічний шар промивають водою (50 мл), сольовим розчином (60 мл) та сушать над сульфатом натрію, фільтрують та концентрують. Залишок очищують на хроматографічній колонці з силікагелем, використовуючи градієнтне елювання гексан-ДХМ 10 %, отримуючи
- 10 зазначену у заголовку сполуку у вигляді прозорого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,64 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 2,19-2,12 (м, 1H), 1,79-1,72 (м, 2H), 1,59-1,40 (м, 5H), 1,25-1,18 (м, 1H), 0,92 (с, 3H), 0,87 (с, 3H). За даними РХМС не відбувається іонізації.

4,4-диметилциклогексанкарбальдегідоксим (I-9C) отримують, здійснюючи взаємодію 4,4-диметилциклогексанкарбальдегіду та гідрохлориду гідроксиламіну за способом, розкритим для одержання сполуки I-6C.

МС m/z 156,1 (M+1).

N-гідрокси-4,4-диметилциклогексанкарбімідоїлхлорид (I-9D) отримують, здійснюючи взаємодію 4,4-диметилциклогексанкарбальдегідоксиму та N-хлорсукцинамиду за способом, розкритим для одержання сполуки I-6B. МС m/z 190,1 (M+1).

5-циклопропіл-3-(4,4-диметилциклогексил)ізоксазол-4-карбонову кислоту (I-9E) отримують, здійснюючи взаємодію N-гідрокси-4,4-диметилциклогексанкарбімідоїлхлориду та метил 3-циклопропіл-3-оксопропаноату за способом, розкритим для одержання сполуки I-6E.

МС m/z 264,1 (M+1).

25 (5-циклопропіл-3-(4,4-диметилциклогексил)ізоксазол-4-іл)метанол (I-9F) отримують, здійснюючи взаємодію метил 5-циклопропіл-3-(4,4-диметилциклогексил)ізоксазол-4-карбоксилату та LiAlH_4 за способом, розкритим для одержання сполуки I-6F. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,56 (с, 3H), 2,65 (м, 1H), 2,05-1,99 (м, 1H), 1,81-1,75 (м, 4H), 1,52-1,48 (м, 2H), 1,33-1,28 (м, 2H), 1,14-1,10 (м, 2H), 1,04-1,01 (м, 2H), 0,95 (с, 3H), 0,94 (с, 3H). МС m/z 250,1 (M+1).

30 4-(хлорметил)-5-циклопропіл-3-(4,4-диметилциклогексил)ізоксазол (I-9G) отримують за способом, розкритим раніше для одержання проміжної сполуки I-6. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,50 (с, 2H), 2,62-2,54 (м, 1H), 2,02-1,95 (м, 1H), 1,83-1,72 (м, 4H), 1,52-1,49 (м, 2H), 1,31 (ддд, $J=25,2$, 17,6, 5,6 Гц, 2H), 1,16-1,04 (м, 2H), 1,03-1,04 (м, 1H), 0,96 (с, 3H), 0,95 (с, 3H). МС m/z 268,1 (M+1).

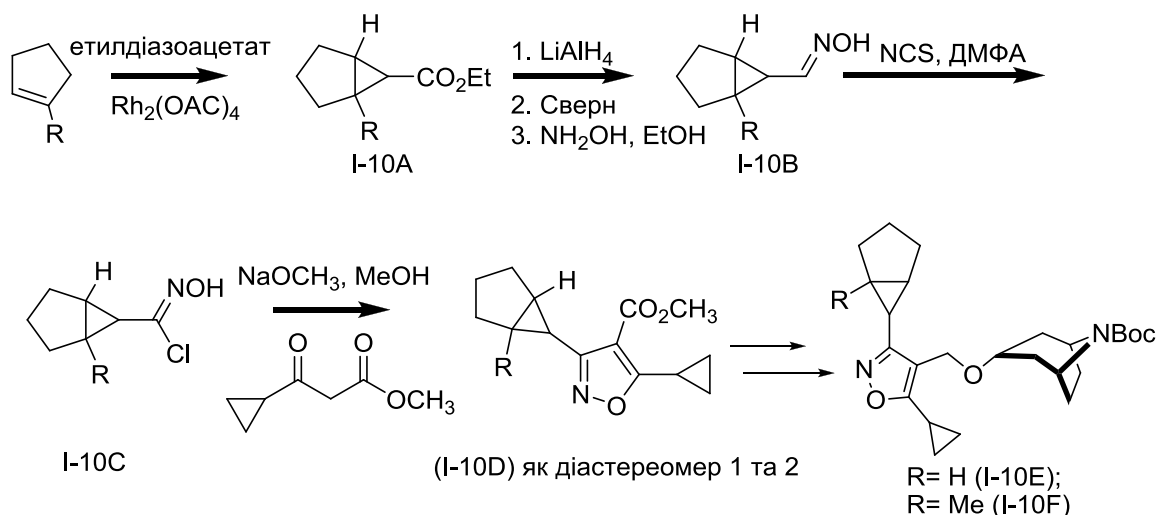
35 Трет-бутил 3-((5-циклопропіл-3-(4,4-диметилциклогексил)ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (I-9H) отримують за способом, аналогічним способу, розкритому раніше для одержання сполуки прикладу 13.

МС m/z 403,2 (M-56+1).

40 4-((8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси)метил)-5-циклопропіл-3-(4,4-диметилциклогексил)ізоксазол (I-9I) отримують за способом, аналогічним способу, розкритому раніше для одержання сполуки прикладу 13.

МС m/z 359,2 (M+1).

Проміжна сполука 10



Етил біцикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилат (I-10A).

Розчин цикlopентену (5,0 г, 0,073 моль) та $\text{Rh}_2(\text{OAc})_2$ (23,8 мг, 0,073 ммоль) у дихлорметані (23 мл) обробляють, додаючи по краплям етилдіазаацетат (7,6 мл, 0,073 моль) у дихлорметані (23 мл) впродовж 5 годин через шприцевий насос. Реакційну суміш перемішують впродовж 30 хвилин та потім пропускають через шар основного окису алюмінію (дихлорметан як елюент) для повного видалення каталізатору. Реакційну суміш концентрують у вакуумі та очищують на хроматографічній колонці з силікагелем (SiO_2 , лінійний градієнт, 0-60 % EtOAc у гексанах), отримуючи шукану сполуку у вигляді суміші діастереоізомерів.

МС m/z 155,3 ($M+1$).

Біцикло[3.1.0]гексан-6-карбальдегідоксим (I-10B).

Холодний (0 °C) розчин I-10A (5,2 г, 0,034 моль) у ТГФ (113 мл) обробляють, додаючи по краплям літійалюмінійгідрид (44 мл, 1М розчин у Et_2O). Після 1 години реакційну суміш знову охолоджують до 0 °C та обробляють, по краплям додаючи 1 н HCl (водну) до тих пір, поки розчин існує. Потім реакційну суміш екстрагують EtOAc. Отриману органічну фазу збирають, сушать (MgSO_4), фільтрують та концентрують. Сиру рідину переганяють (62-67 °C при 13,3322 Па), отримуючи цільовий матеріал у вигляді суміші діастереоізомерів.

Холодний (-78 °C) розчин оксалілхлориду (2,6 мл, 0,031 моль) у дихлорметані (70 мл) обробляють, додаючи по краплям ДМСО (3,4 мл, 0,047 моль) у дихлорметані (15 мл). Після 2 хвилин вводять отриманий вище спирт (3,1 г, 0,028 моль) у 30 мл дихлорметану. Після 15 хвилин по краплям вводять триетиламін (19,3 мл). Потім реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури та розводять дихлорметаном та водою. Отриману органічну фазу збирають, промивають 1 н HCl (водн.), водою, насиченим Na_2CO_3 (водн.), водою та сольовим розчином. Отриману органічну фазу потім сушать (MgSO_4), фільтрують, концентрують, та розводять етанолом (10 мл). Етанольний розчин охолоджують до 0 °C та обробляють 50 % гідроксиламіном (водним) (2,2 мл). Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури та перемішують впродовж ночі. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, розводять EtOAc, та потім промивають водою, сушать (MgSO_4), фільтрують та концентрують.

МС m/z 126,2 ($M+1$).

N-гідроксибіцикло[3.1.0]гексан-6-карбімідоїлхлорид (I-10C).

Холодний (0 °C) розчин I-10B (2,9 г, 0,022 моль) у ДМФА (25 мл) обробляють, порціями додаючи NCS (3,4 г, 0,026 ммоль). Реакційну суміш повільно нагрівають до кімнатної температури та перемішують впродовж додатково години. Реакційну суміш обробляють насиченим розчином NaCl (водним) та екстрагують Et_2O . Органічну частину сушать (MgSO_4), фільтрують та концентрують. Сирий матеріал використовують далі без додаткового очищення. МС m/z 160,1 ($M+1$).

Метил 3-(біцикло[3.1.0]гексан-6-іл)-5-циклопропілізоксазол-4-карбоксилат (I-10D).

Холодний (0 °C) розчин метил 3-циклопропіл-3-оксопропаноату (4,2 г, 0,030 моль) у метанолі (100 мл) обробляють, по краплям додаючи метоксид натрію у метанолі (6,2 мл, 25 мас. %). Після 10 хвилин вводять проміжну сполуку I-10C (3,7 г, 0,023 моль). Отриману реакційну суміш перемішують впродовж 1 години та потім концентрують у вакуумі, розводять водою та екстрагують EtOAc. Отриману органічну фазу промивають насиченим розчином NaHCO_3 (водним) та потім сушать (MgSO_4), фільтрують та концентрують. Отриманий сирий

залишок очищують, та ізомери розділяють на хроматографічній колонці (SiO₂, лінійний градієнт, 0-15 % EtOAc у гексанах), отримуючи цільові продукти. Перший елюований пік: (400 МГц, CDCl₃): δ 3,87 (с, 3H), 2,75 (м, 1H), 2,16 (дд, J=3,4, 3,2 Гц, 1H), 1,91 (м, 2H), 1,84 (м, 2H), 1,77 (м, 2H), 1,64 (м, 1H), 1,26 (м, 1H), 1,20 (м, 2H), 1,13 (м, 2H); Другий елюований пік (400 МГц, CDCl₃):

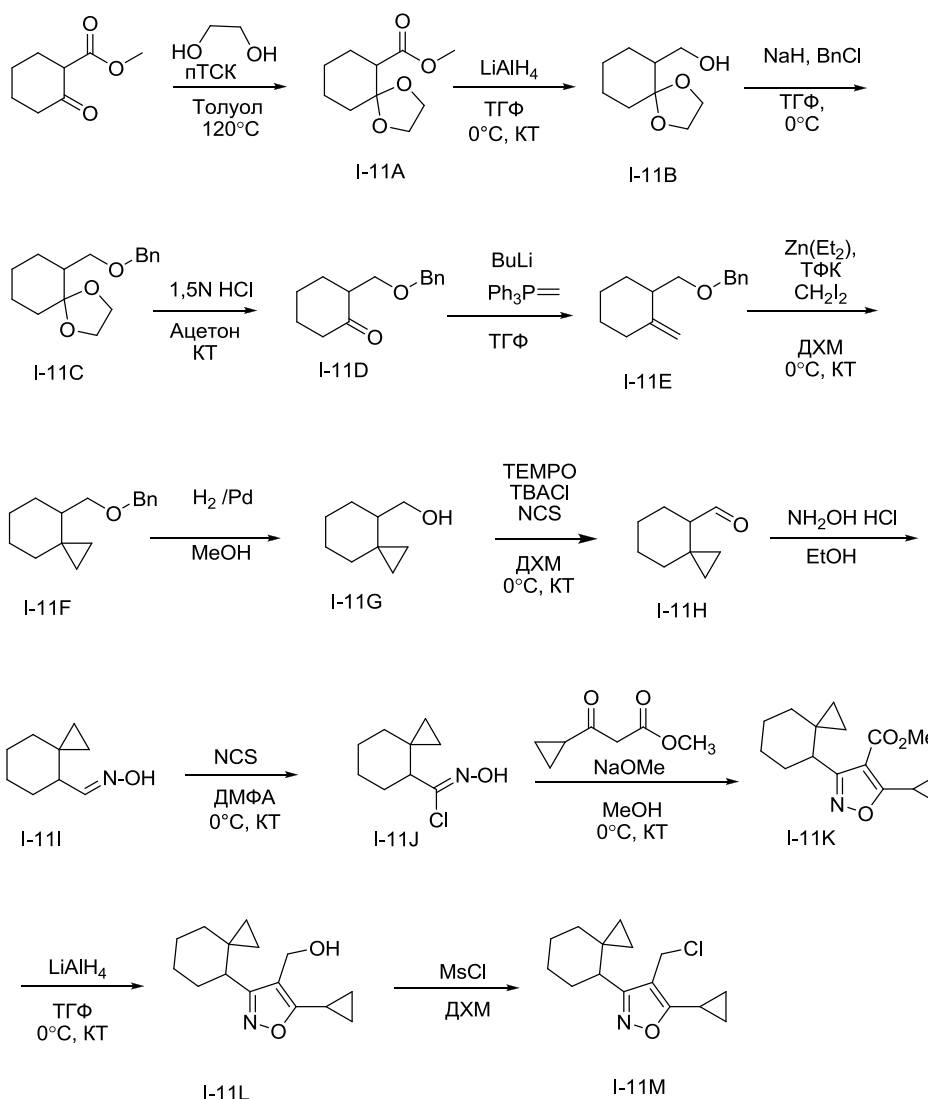
3,85 (с, 3H), 2,78 (м, 1H), 1,84-1,72 (м, 7H), 1,42 (м, 1H), 1,22 (м, 2H), 1,14 (м, 2H), 0,37 (м, 1H);

МС m/z 248,1 (M+1). Трет-бутил 3-((3-(біцикло[3.1.0]гексан-6-іл)-5-циклопропілізоксазол-4-іл)-метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (I-10E) отримують за способом, аналогічним способу одержання проміжної сполуки 9.

МС m/z 373,2 (M-^tBu+1)). Трет-бутил 3-((5-циклопропіл-3-(1-метилбіцикло[3.1.0]гексан-6-іл)ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (I-10F) отримують за способом, аналогічним способу одержання проміжної сполуки 9.

МС m/z 387,3 (M-^tBu+1)).

Проміжна сполука 11
4-(хлорметил)-5-циклопропіл-3-(спіро[2.5]октан-4-іл)ізоксазол



Метил 4-діоксаспіро[4.5]декан-6-карбоксилат (I-11A).

До розчину 2-оксоциклогексанкарбоксилату (10,7 г, 68,5 ммоль) у безводному толуолі (80 мл) додають етиленгліколь (38,2 мл, 685 ммоль) та пТСК (пара-толуолсульфонова кислота) (3,5 г, 20,55 ммоль) та реакційну суміш нагрівають при 120 °C впродовж 18 годин. Отриману суміш потім охолоджують до 0 °C та обережно гасять, використовуючи водний розчин карбонату натрію. Леткі виділяють та водний шар екстрагують ефіром (3×50 мл). Об'єднані органічні шари

промивають карбонатом натрію (2×50 мл), сольовим розчином (60 мл), сушать над сульфатом натрію, фільтрують та концентрують. Залишок очищують на хроматографічній колонці з силікагелем, використовуючи лінійний градієнт: гексан-EtOAc 10 % як елюент, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді прозорого масла.

5 MS m/z 201,1 (M+1).

1,4-діоксаспіро[4.5]декан-6-ілметанол (I-11B).

До розчину метил 1,4-діоксаспіро[4.5]декан-6-карбоксилату (3,87 г, 19,3 ммоль) у ТГФ (40 мл) та охолодженого до 0 °С, по краплям додають LiAlH₄, та перемішують впродовж 5 годин. Реакційну суміш гасять, послідовно, по краплям додаючи воду (1,3 мл), 15 % NaOH (1,3 мл) та

10 воду (2,6 мл) та фільтрують через шар целіту. В результаті концентрування фільтрату отримують зазначену у заголовку сполуку у вигляді прозорого масла, яке використовують на наступній стадії без додаткового очищення.

MS m/z 173,1 (M+1).

6-((бензилокси)метил)-1,4-діоксаспіро[4.5]декан (I-11C).

15 Розчин 1,4-діоксаспіро[4.5]декан-6-ілметанолу (2,3 г, 13,3 ммоль) у ТГФ (20 мл), охолоджений на бані з льодом, обробляють NaNH₂ (0,48 г, 20,0 ммоль). Реакційну суміш перемішують впродовж 1 години та потім по краплям додають бензилбромід (2,4 мл, 20 ммоль) у ТГФ (5 мл). Отриману реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 5 годин та потім розводять етилацетатом (100 мл). Органічний шар промивають водою, сольовим

20 розчином та сушать над сульфатом натрію та концентрують. В результаті очищення на хроматографічній колонці з силікагелем, використовуючи лінійний градієнт: гексан-Et₂O 20 % отримують зазначену у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини-жовтого кольору.

MS m/z 263,2 (M+1).

2-((бензилокси)метил)циклогексанон (I-11D).

25 Розчин 6-((бензилокси)метил)-1,4-діоксаспіро[4.5]декану (2,4 г, 9,1 ммоль) у ацетоні (40 мл) обробляють 1,5 н HCl (18 мл) та перемішують при кімнатній температурі впродовж 5 годин. Реакційну суміш нейтралізують водним розчином карбонату натрію та леткі видалають у вакуумі. Залишок екстрагують Et₂O (3×50 мл), та об'єднані органічні шари промивають водою (30 мл), сольовим розчином (30 мл), сушать над сульфатом натрію та концентрують, отримуючи

30 цільовий продукт у вигляді блідо-жовтого масла, яке використовують на наступній стадії без додаткового очищення.

MS m/z 219,1 (M+1).

((2-метиленциклогексил)метокси)метилбензол (I-11E).

У висушену у термостаті 250 мл одnogорлу круглодонну колбу завантажують метилтрифенілфосфонійбромід (4,3 г, 12,3 ммоль) та сухий ТГФ (20 мл) та потім охолоджують до -78 °С. До отриманого розчину через шприц додають n-BuLi (2,8 М у гексані, 4,3 мл, 12,3 ммоль) впродовж 10 хвилин. Отриманий червоний ілідний розчин потім нагрівають до кімнатної температури, перемішують впродовж 3 годин та охолоджують до -78 °С. До отриманого ілідного розчину через шприц додають 2-((бензилокси)метил)циклогексанон (1,8 г, 8,6 ммоль) у сухому

40 ТГФ (5 мл) впродовж 10 хвил. Після перемішування впродовж 1 години при -78 °С, реакційну суміш повільно нагрівають до кімнатної температури та перемішують впродовж 10 годин. Потім реакційну суміш охолоджують до 0 °С, гасять водним розчином NaHCO₃ (60 мл), та екстрагують ефіром (3×60 мл). Органічний шар промивають сольовим розчином (60 мл) та сушать над сульфатом натрію, фільтрують та концентрують. Залишок очищують на хроматографічній колонці з силікагелем, здійснюючи ізократичне елюювання: гексан-Et₂O 10 %, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді прозорого масла.

MS m/z 217,1 (M+1).

4-((бензилокси)метил)спіро[2.5]октан (I-11F).

Зазначену проміжну сполуку отримують з ((2-метиленциклогексил)метокси)метилбензолу, використовуючи спосіб, розкритий для одержання етил спіро[2.5]октан-6-карбоксилату (I-7A). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,35-7,31 (м, 4H), 7,29 (м, 1H) 4,49 (кв., J=12,4 Гц, 2H), 3,52 (т, J=9,2 Гц, 1H), 3,41 (дд, J=9,2, 5,2 Гц, 1H), 1,72-1,67 (м, 1H), 1,49-1,43 (м, 4H), 1,33-1,26 (м, 1H), 0,88-0,85 (м, 1H), 0,37-0,31 (м, 2H), 0,19-0,14 (м, 2H). MS m/z 231,1 (M+1).

Спіро[2.5]октан-4-ілметанол (I-11G).

55 До розчину 4-((бензилокси)метил)спіро[2.5]октану (0,42 г, 1,8 ммоль) у суміші 5:1 MeOH-EtOAc (12 мл) додають Pd/C (0,05 г, 5 мас. %, 50 % вологості типа Дегусса). До колби приєднують балон з воднем, та гетерогенну реакційну суміш перемішують впродовж 2 годин у атмосфері водню при кімнатній температурі. Твердий каталізатор відфільтровують, та отриманий фільтрат концентрують у вакуумі, отримуючи цільовий продукт спіро[2.5]октан-4-ілметанол у вигляді прозорого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,74-3,62 (м, 2H), 3,48 (д, J=5,2

60

Гц, 2H), 1,65-1,59 (м, 2H), 1,51-1,43 (м, 3H), 1,27-1,24 (м, 1H), 1,12-1,11 (м, 1H), 0,96-0,95 (м, 1H), 0,41-0,37 (м, 1H), 0,29-0,17 (м, 3H). МС m/z 123,1 (M-17+1).

Спіро[2.5]октан-4-карбальдегід (I-11H) отримують за способом, розкритим для одержання сполуки I-7B. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,80 (с, 1H), 2,08-2,04 (м, 1H), 1,67-2,56 (м, 4H), 1,48-1,34 (м, 4H), 0,95-0,92 (м, 1H), 0,62-0,57 (м, 1H), 0,51-0,46 (м, 1), 0,35-0,32 (м, 2H). МС m/z 139,1 (M+1).

Спіро[2.5]октан-4-карбальдегідоксим I-11I) отримують, здійснюючи взаємодію спіро[2.5]октан-4-карбальдегіду та гідроксиламіну у відповідності зі способом одержання сполуки I-6с.

МС m/z 154,1 (M+1).

N-гідроксиспіро[2.5]октан-4-карбімідоїлхлорид (I-11J) отримують, здійснюючи взаємодію спіро[2.5]октан-4-карбальдегідоксиму та N-хлорсукцинамиду за способом, розкритим для одержання сполуки I-6B.

МС m/z 188,0 (M+1).

5-циклопропіл-3-(спіро[2.5]октан-4-іл)ізоксазол-4-карбонову кислоту (I-11K) отримують з N-гідроксиспіро[2.5]октан-4-карбімідоїлхлориду та метил 3-циклопропіл-3-оксопропаноату за способом, розкритим для одержання сполуки I-6E.

МС m/z 262,1 (M+1).

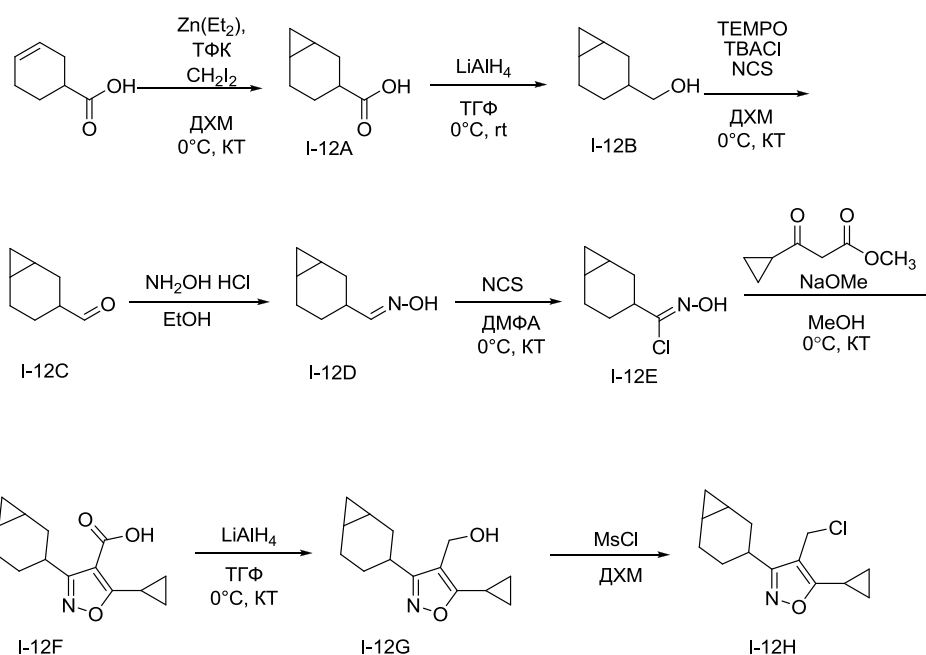
(5-циклопропіл-3-(спіро[2.5]октан-4-іл)ізоксазол-4-іл)метанол (I-11L) отримують, здійснюючи взаємодію 5-циклопропіл-3-(спіро[2.5]октан-4-іл)ізоксазол-4-карбонової кислоти та LiAlH₄ за способом, розкритим для одержання сполуки I-6F.

МС m/z 248,1 (M+1).

4-(хлорметил)-5-циклопропіл-3-(спіро[2.5]октан-4-іл)ізоксазол (I-11M) отримують, здійснюючи взаємодію 5-циклопропіл-3-(спіро[2.5]октан-4-іл)ізоксазол-4-іл)метанолу та метансульфонілхлориду за способом, розкритим для одержання сполуки I-6G. МС m/z 266,1 (M+1).

Проміжна сполука 12

3-(біцикло[4.1.0]гептан-3-іл)-4-(хлорметил)-5-циклопропілізоксазол



Біцикло[4.1.0]гептан-3-карбонова кислота (I-12A).

Розчин циклогекс-3-енкарбонової кислоти (1,8 г, 26 ммоль) у дихлорметані (20 мл) додають до суміші 1,1 М розчину Et, Zn у толуолі (26 мл, 28,5 ммоль) при 0 °C, та утворену суспензію перемішують впродовж 15 хвил. Потім по краплям додають дийодметан (2,9 мл, 25,6 ммоль) у дихлорметані (3 мл), та суспензію блідо-жовтого кольору перемішують при кімнатній температурі впродовж ночі, коли з'являється білий осад. Реакційну суміш виливають у 1 н HCl та екстрагують діетиловим ефіром (3×60 мл). Отриману органічну фазу екстрагують 1 н KOH. Водну фазу потім підкислюють 1 н HCl та екстрагують дихлорметаном. Після випарювання розчиннику отримують зазначену у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого

кольору; за даними ^1H ЯМР визначається тільки один діастереоізомер. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2,34-2,26 (м, 1H), 2,21-2,13 (м, 1H), 1,98-1,94 (м, 1H), 1,84-1,78 (м, 1H), 1,76-1,70 (м, 1H), 1,59-1,52 (м, 1H), 1,75-1,07 (м, 1H), 0,93-0,88 (м, 2H), 0,62-0,57 (м, 1H). МС m/z 141,2 (M+1).

Біцикло[4.1.0]гептан-3-ілметанол (I-12B) отримують, здійснюючи взаємодію біцикло[4.1.0]гептан-3-карбонової кислоти та LiAlH_4 за способом, розкритим для одержання сполуки I-6A.

МС m/z 248,1 (M+1).

Біцикло[4.1.0]гептан-3-карбальдегід (I-12C) отримують з біцикло[4.1.0]гептан-3-ілметанолу за способом, розкритим для одержання сполуки I-7B. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,57 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 2,27-2,19 (м, 1H), 2,15 (2,07 (м, 1H), 2,01-1,96 (м, 2H), 1,85-1,76 (м, 1H), 1,74-1,68 (м, 1H), 1,53-2,46 (м, 1H), 1,04-0,90 (м, 3H), 0,63 (ddd, $J=18,0, 8,8, 4,8$ Гц, 1H), -0,015 (кв., $J=5,2$ Гц, 1H). МС m/z 125,1 (M+1).

Біцикло[4.1.0]гептан-3-карбальдегідоксим (I-12D) отримують, здійснюючи взаємодію біцикло[4.1.0]гептан-3-карбальдегіду та гідроксил аміну за способом, розкритим для одержання сполуки I-6с.

МС m/z 140,1 (M+1).

N-гідроксибіцикло[4.1.0]гептан-3-карбімідоїлхлорид (I-12E) отримують, здійснюючи взаємодію біцикло[4.1.0]гептан-3-карбальдегідоксиму та N-хлорсукциніміду за способом, розкритим для одержання сполуки I-6B.

МС m/z 174,0 (M+1).

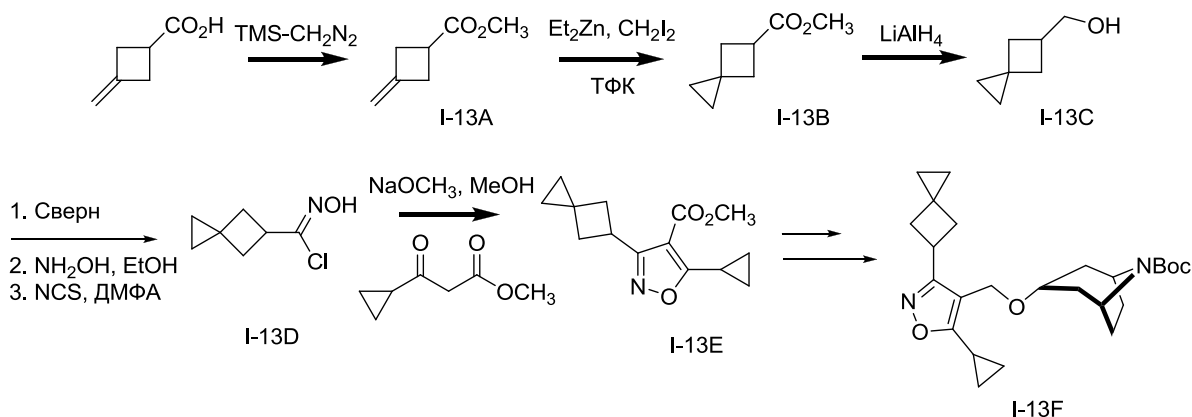
3-(біцикло[4.1.0]гептан-3-іл)-5-циклопропілізоксазол-4-карбонову кислоту (I-12F) отримують з N-гідроксибіцикло[4.1.0]гептан-3-карбімідоїлхлориду та метил 3-циклопропіл-3-оксопропаноату за способом, розкритим для одержання сполуки I-6E. МС m/z 248,1 (M+1).

3-(біцикло[4.1.0]гептан-3-іл)-5-циклопропілізоксазол-4-іл)метанол (I-12G) отримують, здійснюючи взаємодію 3-(біцикло[4.1.0]гептан-3-іл)-5-циклопропілізоксазол-4-карбонової кислоти з LiAlH_4 за способом, розкритим для одержання сполуки I-6G.

МС m/z 234,1 (M+1).

4-(хлорметил)-5-циклопропіл-3-(спіро[2.5]октан-4-іл)ізоксазол (I-12H) отримують, здійснюючи взаємодію 3-(біцикло[4.1.0]гептан-3-іл)-5-циклопропілізоксазол-4-іл)метанолу та метансульфонілхлориду за способом, розкритим для одержання сполуки I-6G. МС m/z 252,1 (M+1).

Проміжна сполука 13



Метил 3-метиленциклобутанкарбоксилат (I-13A).

Холодний (0 °C) розчин 3-метиленциклобутанкарбонової кислоти (WO2007/063391, 6,07 г, 54,1 ммоль) у дихлорметані (180 мл) та метанолі (18 мл) обробляють, додаючи по краплям (триметилсиліл)діазометан (28,4 мл, 2,0 М у гексанах). Після 30 хвилин, додають 1 мл конц. HOAc та реакційну суміш концентрують у вакуумі. (400 МГц, CDCl_3) δ 4,78 (м, 2H), 3,67 (с, 3H), 3,10 (м, 1H), 2,98 (м, 2H), 2,88 (м, 2H); МС m/z 127,1 (M+1).

Метил спіро[2.3]гексан-5-карбоксилат (I-13B).

Холодний (0 °C) розчин діетилцинку (79,3 мл, 1,0 М у гексанах) у дихлорметані (66 мл) обробляють, додаючи по краплям ТФК (6,11 мл, 79,3 мл) у дихлорметані (27 мл). Після 1 години перемішування вводять дийодметан (6,39 мл, 79,3 ммоль) у дихлорметані (27 мл). Після 40 хвилин по краплям додають I-13A (4,00 г, 31,7 ммоль) у дихлорметані (10 мл). Реакційну суміш залишають при перемішуванні впродовж 2 годин та потім гасять насиченим розчином NH_4Cl .

(водним). Фази розділяють та органічну фазу збирають, сушать (MgSO_4), фільтрують, концентрують, та переганяють ($42-44^\circ\text{C}$, $13,3322\text{ Па}$), отримуючи цільовий спіроцикл. (400 МГц , CDCl_3) δ 3,69 (с, 3H), 3,28 (м, 1H), 2,49 (м, 2H), 2,22 (м, 2H), 0,43 (м, 4H); MC m/z 141,1 ($\text{M}+1$).

Спіро[2.3]гексан-5-ілметанол (I-13C).

- 5 Холодний (0°C) розчин I-13B (2,00 г, 14,3 ммоль) у ТГФ (48 мл) обробляють, додаючи по краплям літійалюмінійгідрид (18,6 мл, 1,0 М розчин у ТГФ). Після 2 годин перемішування реакційну суміш охолоджують до 0°C та обробляють, по краплям додаючи 1 н HCl (водний) до тих пір, поки розчин існує. Потім реакційну суміш екстрагують EtOAc . Органічну фазу сушать (MgSO_4), фільтрують, концентрують та переганяють ($51-52^\circ\text{C}$, $13,3322\text{ Па}$), отримуючи цільовий матеріал. (400 МГц , CDCl_3) δ 3,69 (д, $J=7,1\text{ Гц}$, 2H), 2,58 (м, 1H), 2,15 (м, 2H), 1,83 (м, 2H), 1,73 (с, 1H), 0,38 (м, 4H); MC m/z 113,2 ($\text{M}+1$).

N-гідрокиспіро[2.3]гексан-5-карбімідоїлхлорид (I-13D).

- 15 Холодний (-78°C) розчин оксалілхлориду (0,58 мл, 6,7 ммоль) у дихлорметані (13 мл) обробляють, додаючи по краплям ДМСО (0,74 мл) у дихлорметані (4 мл). Після 2 хвилин вводять I-13C (684 мг, 6,10 ммоль) у дихлорметані (8 мл). Після 15 хвилин по краплям вводять триетиламін (4,25 мл). Потім реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури та розводять дихлорметаном та водою. Отриману органічну фазу збирають та промивають 1 н HCl (водн.), водою, насиченим розчином Na_2CO_3 (водн.), водою та сольовим розчином. Органічну фазу сушать (MgSO_4), фільтрують та концентрують. Потім сирий матеріал поміщають у етанол (10 мл) та обробляють 50 % гідроксиламіном (0,56 мл). Після перемішування впродовж ночі реакційну суміш концентрують у вакуумі. Залишок розводять ДМФА (3,5 мл) та охолоджують до 0°C . Вводять NCS (0,91 г, 6,8 ммоль), та реакційну суміш повільно нагрівають до кімнатної температури та перемішують впродовж 2 годин. Реакційну суміш обробляють насиченим розчином NaCl (водним) та екстрагують Et_2O . Органічну частину промивають сольовим розчином та потім сушать (MgSO_4), фільтрують та концентрують.

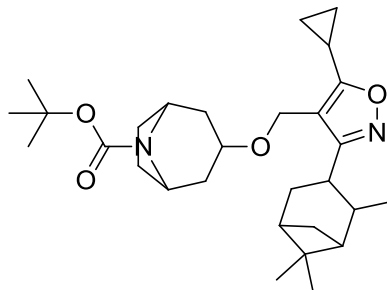
MC m/z 160,1 ($\text{M}+1$).

- 30 Метил 5-циклопропіл-3-(спіро[2.3]гексан-5-іл)ізоксазол-4-карбоксилат (I-13E). Холодний (0°C) розчин метил 3-циклопропіл-3-оксопропаноату (1,13 г, 7,93 ммоль) у метанолі (26 мл) обробляють, додаючи по краплям метоксид натрію у метанолі (1,65 мл, 25 мас%). Після 10 хвилин вводять I-13D (0,97 г, 6,1 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішують впродовж 1 години та концентрують у вакуумі. Залишок розводять водою та екстрагують EtOAc . Отриману органічну фазу промивають насиченим розчином NaHCO_3 (водним) та потім сушать (MgSO_4), фільтрують та концентрують. Отриманий сирий залишок очищують на хроматографічній колонці з силікагелем (SiO_2 , лінійний градієнт: 0-10 % EtOAc у гексанах), отримуючи цільовий спіроцикл. (400 МГц , CDCl_3) δ 3,96 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,80 (м, 1H), 2,57 (м, 2H), 2,38 (м, 2H), 1,26 (м, 2H), 1,16 (м, 2H), 0,51 (м, 2H), 0,39 (м, 2H); MC m/z 248,2 ($\text{M}+1$).

Трет-бутил 3-((5-циклопропіл-3-(спіро[2.3]гексан-5-іл)ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (I-13F) отримують за тим же способом, яким отримують проміжну сполуку 1. MC m/z 373,3 ($\text{M}^+\text{Bu}+1$).

- 40 Проміжна сполука 14

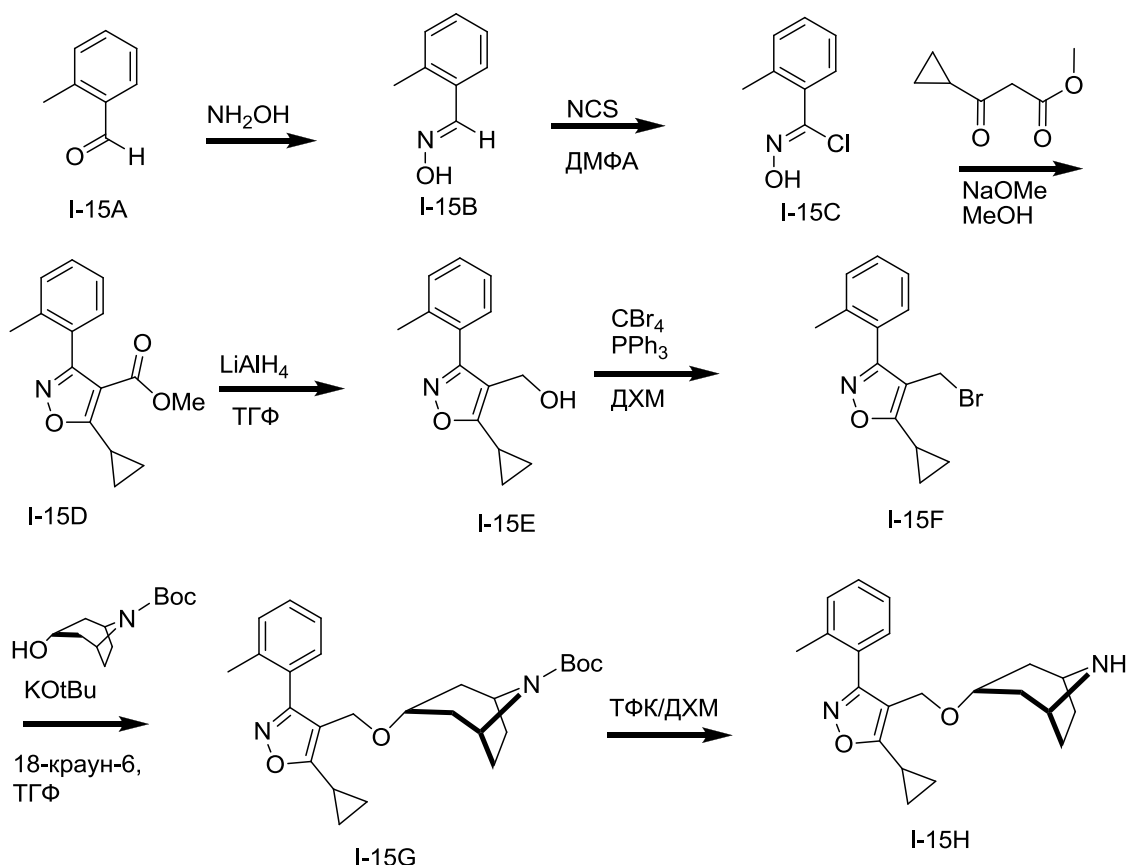
Трет-бутил 3-((5-циклопропіл-3-(2,6,6-триметилбіцикло[3.1.1]гептан-3-іл)-ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



- 45

Трет-бутил 3-((5-циклопропіл-3-(2,6,6-триметилбіцикло[3.1.1]гептан-3-іл)-ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат отримують з комерційної 2,6,6-триметилбіцикло[3.1.1]гептан-3-карбонової кислоти за способом, аналогічним способу одержання проміжної сполуки 13. MC m/z 429,3 ($\text{M}^+\text{Bu}+1$).

- 50 Проміжна сполука 15



(E)-2-метилбензальдегідоксим (I-15B).

Розчин гідроксиду натрію (2,00 г, 50,0 ммоль, 1,19 еквів.) у воді (25 мл) додають до
 5 перемішаного розчину гідрохлориду гідроксиламіну (3,30 г, 47,8 ммоль, 1,15 еквів.) у воді (25
 мл) при 0 °С. Отриманий розчин перемішують впродовж 10 хвилин при 0 °С. Потім повільно
 додають розчин 2-метилбензальдегіду (5,00 г, 41,6 ммоль, 1,00 еквів.) у етанолі (25 мл)
 впродовж 5,0 хвил. Отриманий розчин залишають при перемішуванні впродовж додатково 1
 години при кімнатній температурі. Отриманий розчин розводять H₂O (100 мл), екстрагують
 10 етилацетатом (120 мл) та органічні шари об'єднують, промивають сольовим розчином (100 мл),
 сушать над сульфатом магнію та концентрують у вакуумі, отримуючи (E)-2-
 метилбензальдегідоксим у вигляді не зовсім білої твердої речовини. МС m/z 136,0 (M+1).

(Z)-N-гідрокси-2-метилбензімідоїлхлорид (I-15C).

N-хлорсукцинамід (6,22 г, 46,59 ммоль, 1,12 еквів.) додають порціями до перемішаного
 15 розчину (E)-2-(трифторметоксифеніл)бензальдегідоксиму (5,62 г, 41,6 ммоль, 1,00 еквів.) у N,
 N-диметилформаміді (25 мл), підтримуючи внутрішню температуру нижче 25 °С. Реакційну суміш
 перемішують впродовж 1 години при кімнатній температурі. Отриманий розчин розводять
 водою (100 мл) та екстрагують етилацетатом (2×75 мл). Органічні шари об'єднують,
 промивають сольовим розчином (5×100 мл), сушать над сульфатом магнію, та концентрують у
 20 вакуумі, отримуючи (Z)-N-гідрокси-2-метилбензімідоїлхлорид у вигляді твердої кристалічної
 речовини жовтого кольору. ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 12,32 (с, 1H), 7,46-7,28 (м, 5H), 2,36 (с,
 3H). МС m/z 169,9, 171,9 (M+1, Cl₃₅/Cl₃₇ сліди ізоотопів).

Метил 5-циклопропіл-3-(о-толіл)ізоксазол-4-карбоксилат (I-15D).

Метил 3-циклопропіл-3-оксoproпаноат (5,23 г, 36,8 ммоль) та (Z)-5-циклопропіл-N-гідрокси-
 25 3-(о-толіл)ізоксазол-4-карбімідоїлхлорид (6,23 г, 36,8 ммоль) об'єднують у безводному метанолі
 (50 мл) та охолоджують до 0 °С у атмосфері азоту. По краплям додають метоксид натрію (25 %
 у метанолі, 11,0 мл, 44,2 ммоль, 1,2 еквів.), та отриману суміш залишають нагріватися до
 кімнатної температури впродовж 1 години. Отриману суміш розводять етилацетатом (120 мл) та
 30 водою (100 мл). Органічний шар виділяють та промивають сольовим розчином (75 мл), потім
 сушать над сульфатом магнію та концентрують у вакуумі. Отримане масло очищують на
 хроматографічній колонці з силікагелем (SiO₂, лінійний градієнт: 0-100 % етилацетат у
 гексанах), отримуючи цільовий продукт.

МС m/z 258,0 (M+1).

(5-циклопропіл-3-(о-толіл)ізоксазол-4-іл)метанол (I-15-E).

Алюмінійгідрид літію (1М у тетрагідрофурані, 29 мл, 29 ммоль, 2,5 еквів.) поміщають у суху тригорлу колбу, заповнену азотом, та охолоджують до 0 °С. Метил 5-циклопропіл-3-(о-толіл)ізоксазол-4-карбоксилат (3,02 г, 11,7 ммоль) розчиняють у тетрагідрофурані (40 мл) та по краплям додають у колбу, упевнюючись у тому, щоб внутрішня температура залишалася нижче -10 °С. Отриману суміш перемішують впродовж години, потім по краплям додають етилацетат (1,3 мл), підтримуючи температуру нижче 0 °С, з наступним додаванням води (1,3 мл), причому весь час здійснюючи інтенсивне перемішування отриманої суміші. По краплям додають розчин гідроксиду натрію (3,9 мл, 15 % мас. розчин) та отриману суміш інтенсивно перемішують ще 30 хвилин, нагріваючи аж до кімнатної температури. Отриману суміш фільтрують через шар целіту, який промивають етилацетатом (120 мл). Органічну частину промивають водою (100 мл) та сольовим розчином (75 мл), потім сушать над сульфатом магнію, концентрують у вакуумі та очищують на хроматографічній колонці з силікагелем (SiO₂, лінійний градієнт: 0-100 % етилацетат у гексанах), отримуючи цільовий продукт. ¹H-ЯМР (MeOH-d₄, 400 МГц) δ 7,41-7,26 (м, 4H), 4,36 (с, 2H), 2,34-2,27 (м, 1H), 2,26 (с, 3H), 1,19-1,15 (м, 4H). MS m/z 230,0 (M+1).

4-(бромметил)-5-циклопропіл-3-(о-толіл)ізоксазол (I-15F).

У 100 мл круглодонну колбу поміщають (5-циклопропіл-3-(о-толіл)ізоксазол-4-іл)метанол (1,86 г, 8,11 ммоль), трифенілфосфін (3,50 г, 12,2 ммоль, 1,5 еквів.) та дихлорметан (50 мл). Отриману суміш перемішують до повного розчинення, та потім повільно додають через канюлю по краплям у перемішуваний розчин чотирибромистого вуглецю (4,00 г, 12,2 ммоль, 1,5 еквів.) у дихлорметані (20 мл). Отриманий розчин перемішують впродовж однієї години, та розчинник потім випарюють у вакуумі. Отриманий сирий залишок очищують на хроматографічній колонці з силікагелем, використовуючи 0-50 % градієнт етилацетат/гексани. Цільовий продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору.

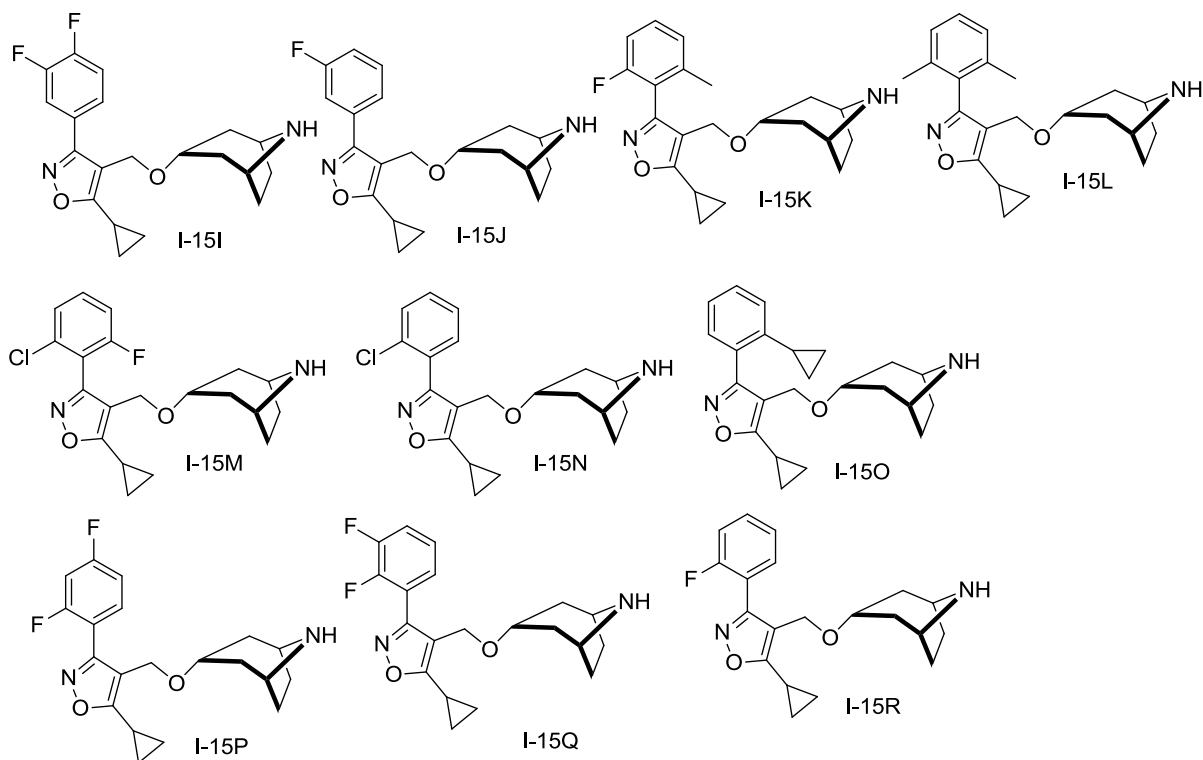
MS m/z 292,0/294,0 (M+1, Br₇₉/Br₈₁ сліди ізотопів).

Трет-бутил 3-((5-циклопропіл-3-(о-толіл)ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (I-15G).

Колбу продувають азотом та потім у неї завантажують N-Вос-нортропін (1,64 г, 7,20 ммоль), 18-краун-6 (1,59 г, 6,00 ммоль) та безводний тетрагідрофуран (60 мл). Порціями додають трет-бутоксид калію (1,34 г, 12,0 ммоль), та отриману суміш інтенсивно перемішують у атмосфері азоту впродовж 1 години. По краплям додають 4-(бромметил)-5-циклопропіл-3-(о-толіл)ізоксазол (1,75 г, 6,00 ммоль) у тетрагідрофурані (20 мл, безводний), та реакційну суміш перемішують впродовж 1 години у атмосфері азоту. Розчинник частково видаляють у вакуумі, та отриману суміш розводять водою (100 мл) та етилацетатом (100 мл). Органічний шар виділяють, сушать над сульфатом магнію, та випарюють у вакуумі. Отриманий сирий залишок очищують на хроматографічній колонці з силікагелем, використовуючи градієнт 0-100 % етилацетат/гексани, отримуючи цільовий продукт у вигляді масла жовтого кольору. MS m/z 439,2 (M+1).

4-((8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси)метил)-5-циклопропіл-3-(о-толіл)ізоксазол (I-15H).

Отриманий раніше амін, трет-бутил 3-((5-циклопропіл-3-(о-толіл)ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (1,60 г, 3,65 ммоль) розчиняють у трифтороцтовій кислоті у дихлорметані (30 мл, 20 % розчин) при кімнатній температурі. Отриманий розчин перемішують впродовж 1 години при кімнатній температурі та розчинник випарюють. Залишок розчиняють у етилацетаті (125 мл), промивають насиченим розчином бікарбонату натрію (100 мл), органічний шар сушать над сульфатом магнію та випарюють у вакуумі. Отриманий сирий залишок очищують на хроматографічній колонці з силікагелем, використовуючи градієнт 0-20 % етанол/дихлорметан, отримуючи цільовий продукт у вигляді безбарвного масла. ¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ 8,44 (шир.с, 1H), 7,43-7,34 (м, 2H), 7,32-7,28 (м, 2H), 4,21 (с, 2H), 3,83 (шир.с, 2H), 3,55 (т, J=4,0 Гц, 1H), 2,35-2,28 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 1,96-1,70 (м, 8H), 1,16-1,06 (м, 4H). MS m/z 339,2 (M+1).



4-((8-азабіцкло[3.2.1]октан-3-ілокси)метил)-5-циклопропіл-3-(3,4-дифторфеніл)-ізоксазол (I-15I) отримують з 3,4-дифторбензальдегіду за способом, розкритим для одержання сполуки (I-15H). МС m/z 343,1 (M+1).

4-((8-азабіцкло[3.2.1]октан-3-ілокси)метил)-5-циклопропіл-3-(3-фторфеніл)-ізоксазол (I-15J) отримують з 3-фторбензальдегіду за способом, розкритим для одержання сполуки (I-15H). МС m/z 343,1 (M+1).

4-((8-азабіцкло[3.2.1]октан-3-ілокси)метил)-5-циклопропіл-3-(2-фтор-6-метилфеніл)-ізоксазол (I-15K) отримують з 2-фтор-6-метилбензальдегіду за способом, розкритим для одержання сполуки (I-15H). ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 8,54 (шир.с, 1H), 7,49-7,43 (м, 1H), 7,24-7,16 (м, 2H), 4,20 (с, 2H), 3,81 (шир.с, 2H), 3,52 (т, $J=4,0$ Гц, 1H), 2,37-2,30 (м, 1H), 2,14 (с, 3H), 1,95-1,66 (м, 8H), 1,20-1,06 (м, 4H). МС m/z 357,2 (M+1).

4-((8-азабіцкло[3.2.1]октан-3-ілокси)метил)-5-циклопропіл-3-(2,6-диметилфеніл)-ізоксазол (I-15L) отримують з 2,6-диметилбензальдегіду за способом, розкритим для одержання сполуки (I-15H). МС m/z 353,2 (M+1).

4-((8-азабіцкло[3.2.1]октан-3-ілокси)метил)-3-(2-хлор-6-фторфеніл)-5-циклопропіл-ізоксазол (I-15M) отримують з 2-хлор-6-фторбензальдегіду за способом, розкритим для одержання сполуки (I-15H). МС m/z 377,1, 379,1 (M+1, Cl_{35}/Cl_{37} сліди ізотопів).

4-((8-азабіцкло[3.2.1]октан-3-ілокси)метил)-3-(2-хлорфеніл)-5-циклопропіл-ізоксазол (I-15N) отримують з 2-циклопропілбензальдегіду за способом, розкритим для одержання сполуки (I-15H).

МС m/z 359,1 (M+1).

4-((8-азабіцкло[3.2.1]октан-3-ілокси)метил)-5-циклопропіл-3-(2-циклопропіл-феніл)-ізоксазол (I-15O) отримують з 2-хлорбензальдегіду за способом, розкритим для одержання сполуки (I-15H). МС m/z 365,2 (M+1).

4-((8-азабіцкло[3.2.1]октан-3-ілокси)метил)-5-циклопропіл-3-(2,4-дифторфеніл)-ізоксазол (I-15P) отримують з 2,4-дифторбензальдегіду за способом, розкритим для одержання сполуки (I-15H). МС m/z 361,2 (M+1).

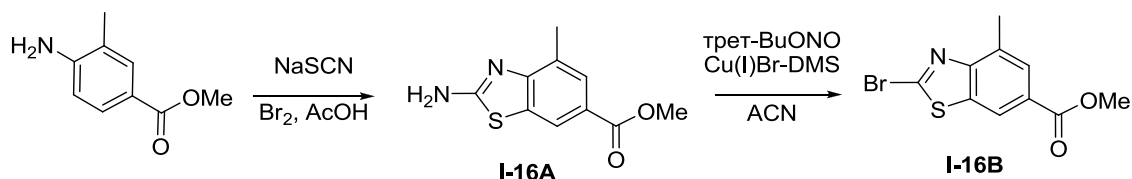
4-((8-азабіцкло[3.2.1]октан-3-ілокси)метил)-5-циклопропіл-3-(2,3-дифторфеніл)-ізоксазол (I-15Q) отримують з 2,3-дифторбензальдегіду за способом, розкритим для одержання сполуки (I-15H). МС m/z 361,2 (M+1).

4-((8-азабіцкло[3.2.1]октан-3-ілокси)метил)-5-циклопропіл-3-(2-фторфеніл)-ізоксазол (I-15R) отримують з 2-фторбензальдегіду за способом, розкритим для одержання сполуки (I-15H).

МС m/z 343,2 (M+1).

Проміжна сполука 16

Метил 2-бром-4-метилбензотіазол-6-карбоксилат (I-16B)



Метил 2-аміно-4-метилбензотіазол-6-карбоксилат (I-16A).

5 У 500-мл круглодонну колбу поміщають розчин метил 4-аміно-3-метилбензоату (4,00 г, 24,2 ммоль, 1,00 еквів.) та NaSCN (7,00 г, 86,4 ммоль, 3,57 еквів.) у AcOH (90 мл), який був охолоджений до 0 °С. Потім по краплям додають розчин Br₂ (3,9 г, 25 ммоль, 1,0 еквів.) у AcOH (25 мл), підтримуючи температуру 0 °С впродовж 20 хвил. Отриманий розчин залишають нагріватися до кімнатної температури (приблизно впродовж 10 хвилин) та перемішують впродовж 48 годин при кімнатній температурі. У цей час тверду частину реакційного розчину відфільтровують. Отриманий розчин розводять 100 мл H₂O. Значення pH отриманого розчину доводять до 8-9, додаючи аміак (використовуючи смужки паперу Whatman PH для контролю за величиною pH), що викликає негайне випадання осаду. Тверду частину збирають фільтруванням та промивають один раз льодяним MeOH (50 мл), отримуючи тверду речовину жовтого кольору. MS m/z 223,0 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 8,17 (уявний д, J=1,0 Гц, 1H), 8,03 (шир.с, 2H, NH₂), 7,68 (с, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,42 (с, 3H).

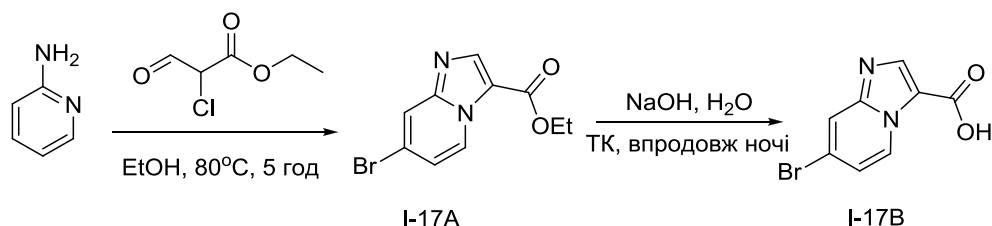
Метил 2-бром-4-метил-бензо[d]тіазол-6-карбоксилат (I-16B).

У 40 мл реакторі, оснащеному мембраною, магнітною мішалкою та вводом для азоту, поміщають твердий комплекс бромід міді (I)-DMS (824 мг, 4,00 ммоль), який розведений сухим ацетонітрилом (8 мл). Отриману темну суспензію охолоджують до 0 °С на бані з льодом. Потім додають по краплям впродовж 5 хвилин 90 % комерційний розчин t-BuONO (трет-бутилнітрит, 1,0 мл, при 90 % мас./мас., отримуючи розрахункову кількість матеріалу 7,6 ммоль). Потім через піпетку додають суспензію метил 2-аміно-4-метилбензотіазол-6-карбоксилату (627 мг, 2,81 ммоль) у ацетонітрилі (3 мл) впродовж 2 хвилин, щоб попередити будь-яку можливу екзотермічну подію. Баню видаляють, та реакційну суміш залишають нагріватися до кімнатної температури. Після 3 годин реакційну суміш нагрівають до 45 °С впродовж 45 хвилин. До цього часу не залишається вихідного матеріалу (за даними РХМС аналізу при порівнянні із стандартним розчином). Потім реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, фільтрують для видалення непереважної твердої частини, та отриманий маточний розчин потім додають до води (20 мл) у вигляді швидко перемішуваного розчину. Отриманий твердий матеріал збирають. MS m/z 285,9/287,9 (M+1, Br₇₉/Br₈₁ сліди ізотопів). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,62 (уявний д, J=1,0 Гц, 1H), 7,93 (уявний дд, J=1,5, 1,0 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 2,80 (с, 3H).

Проміжна сполука 17

7-бром-імідазо[1,2-а]піридин-3-карбонова кислота (I-17B)

35



Етил 7-бромімідазо[1,2-а]піридин-3-карбоксилат (I-17A)

40 Розчин етил 2-хлор-3-оксoproпаноату (245 г, 1,64 ммоль) та доданого 4-бромпіридин-2-аміну (94 г, 546 ммоль) у етанолі (2 л) нагрівають до 80 °С впродовж 5 годин, та потім концентрують у вакуумі. Залишок вводять у хроматографічну колонку (EA/PE, 1/2) для очищення, отримуючи етил 7-бромімідазо[1,2-а]піридин-3-карбоксилат у вигляді твердої речовини білого кольору.

7-бромімідазо[1,2-а]піридин-3-карбонова кислота (I-17B).

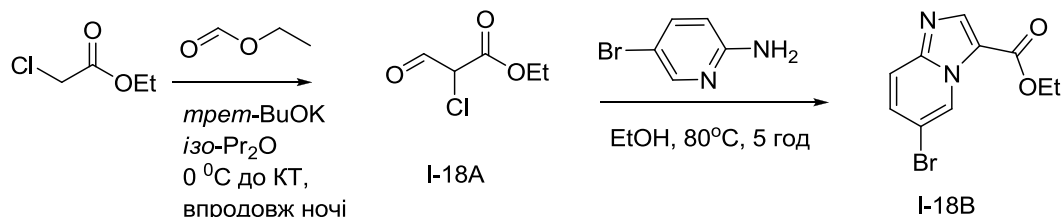
45 До розчину етил 7-бромімідазо[1,2-а]піридин-3-карбоксилату (67 г, 250 ммоль) у метанолі (500 мл), додають гідроксид натрію (2 н, 249 мл, 500 ммоль). Отриманий розчин перемішують впродовж ночі при кімнатній температурі. pH отриманого розчину доводять до pH=6, використовуючи HCl (2 н). Тверду частину збирають фільтруванням, отримуючи 7-бром-імідазо[1,2-а]піридин-3-карбонову кислоту у вигляді твердої речовини білого кольору. MS

[M+H]⁺ 241/243. ¹H-ЯМР: (ДМСО-d₆, 300 МГц): 13,3 (шир., 1H), 9,19 (дд, J=7,5, 0,9 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,15 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=7,5, 1,8 Гц, 1H).

Проміжна сполука 18

Етил 6-бром-Н-імідазо[1,2-а]піридин-3-карбоксилат (I-18B)

5



Етил 2-хлор-3-оксopopанoат (I-18A).

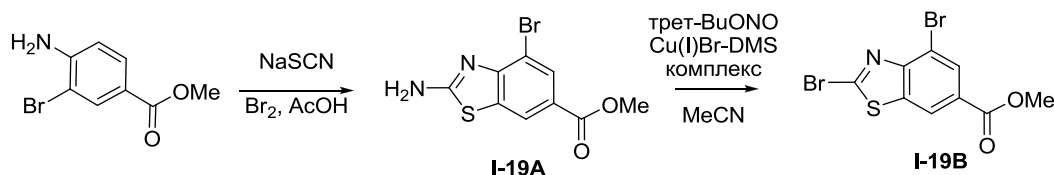
10 Суміш етилформіату (385 г, 5,20 моль) та етилхлорацетату (640 г, 5,20 моль) додають до суспензії трет-бутоксиду калію (583 г, 5,2 моль) у діізопропіловому ефірі (5 л) при 0 °С, та отриману суміш перемішують впродовж 24 годин при кімнатній температурі. Потім рН отриманого розчину доводять до рН=6, використовуючи концентровану сірчану кислоту. Тверду частину відфільтровують, та отриманий фільтрат концентрують при зниженому тиску, отримуючи етил 2-хлор-3-оксopopанoат (I-18A) у вигляді масла.

15 Етил 6-бром-Н-імідазо[1,2-а]піридин-3-карбоксилат (I-18B).

Розчин етил 2-хлор-3-оксopopанoату (261 г, 1,74 моль), 5-бромпіридин-2-аміну (100 г, 581 ммоль) у етанолі (2 л) нагрівають при 80 °С впродовж 5 годин та концентрують у вакуумі. Залишок вводять у колонку з силікагелем (EA/PE, 1/2) для очищення, отримуючи етил 6-бром-Н-імідазо[1,2-а]піридин-3-карбоксилат у вигляді твердої речовини білого кольору.

20 Проміжна сполука 19

Метил 2,4-дибромбензотіазол-6-карбоксилат (I-19B)



25 Метил 2-аміно-4-бромбензотіазол-6-карбоксилат (I-19A).

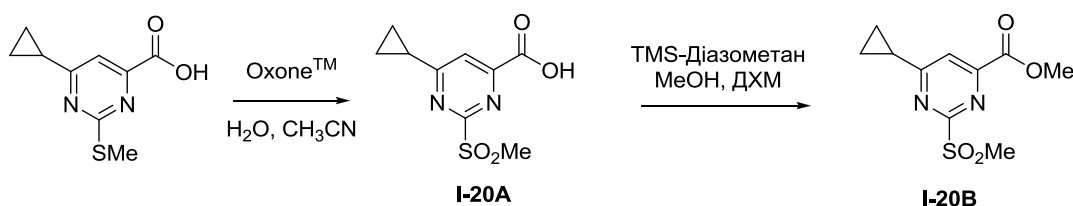
У 50-мл круглодонну колбу поміщають розчин метил 4-аміно-3-бромбензоату (500 мг, 2,17 ммоль, 1,00 еквів.) та AcOH (9 мл), який був охолоджений до 0 °С. Потім по краплям додають розчин Br₂ (500 мг, 3,12 ммоль, 1,44 еквів.) у AcOH (2 мл) при температурі 0 °С впродовж 20 хвил. Отриманий розчин залишають нагріватися до кімнатної температури (впродовж 10 хвилин) після того, як завершують додавання. Потім реакційну суміш, що знаходиться при кімнатній температурі, обережно нагрівають до 45 °С впродовж 35 хвилин до тих пір, поки майже повністю не відбувається утворення in situ проміжної ди-бромсполуки (M+H з подвійною картиною Br у мас-спектрі, m/z 308/310/312; відношення 1:2:1). До реакційної суміші потім додають NaSCN (500 мг, 6,17 моль, 2,84 еквів.) у AcOH (9 мл). Після 4 годин реакційну суміш нагрівають при 60 °С впродовж 24 годин. У цей час додають додаткову порцію NaSCN (500 мг, 6,17 моль, 2,84 еквів.) у AcOH (9 мл), та температуру реакційної суміші підтримують при 60 °С впродовж ще 12 годин. Потім реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та відфільтровують весь непотрібний твердий матеріал, промиваючи MeOH (10 мл) осад на фільтрі, щоб упевнитися у тому, що екстрагована вся рідина. Потім отриману рідину розводять, потім концентрують у вакуумі, та об'єм зменшують до 20 мл, яку очищують на хроматографічній колонці з оберненою фазою C-18 (30 до 100 % ацетонітрил:вода, модифікована 0,05 % ТФК). Після концентрування хроматографічних фракцій видаляють всі можливі залишкові ТФК, використовуючи картридж захоплення кислоти на SPE полімерній підкладці (PLHCO₃ MP, № за каталогом PL3540-C603-Varian) з MeOH (6 мл) як рухомою фазою. Після концентрування фінального елюенту, продукт отримують у вигляді твердої речовини світло-коричневого кольору. MS m/z 286,9/288,9 (M+1, Br₇₉/Br₈₁ сліди ізоотопів). ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ 8,38 (шир.с, 2H, NH₂), 7,96 (уявний д, J=0,90 Гц, 1H), 7,92 (уявний д, J=0,90 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H).

Метил 2,4-дибромбензотіазол-6-карбоксилат (I-19B).

У 40 мл реактор, оснащений мембраною, магнітною мішалкою, та лінією для вводу азоту, поміщають твердий комплекс бромід міді (I) - DMS (70,0 мг, 0,341 ммоль), який розводять сухим ацетонітрилом (2 мл). Отриману тверду суспензію охолоджують до 0 °С на бані з льодом. Потім додають 90 % комерційний розчин *t*-BuONO (трет-бутилнітрит, 0,070 мл, при 90 % мас./мас., отримуючи розрахункову кількість матеріалу 0,53 ммоль) по краплям впродовж 5 хвил. Потім через піпетку додають суспензію метил 2-аміно-4-бромбензотіазол-6-карбоксилату (50 мг, 0,175 ммоль) у ацетонітрилі (1 мл) впродовж 2 хвилин, щоб попередити будь-яку можливу екзотермічну подію. Баню видаляють та реакційну суміш залишають нагріватися до кімнатної температури. Після 3 годин за даними РХМС аналізу не залишається вихідного матеріалу по відношенню до стандартного розчину. Потім реакційний розчин розводять водою (4 мл) та екстрагують етилацетатом (20 мл). Потім органічний екстракт промивають сольовим розчином (1 мл) та потім сушать над сульфатом натрію, отримуючи твердий матеріал, який використовують без додаткового очищення. МС *m/z* основні піки, що спостерігаються: 249,9/251,9/253,9 (*M*+1, Br₇₉/Br₈₁ сліди ізоотопів для сполуки, що містить два атоми Br).

Проміжна сполука 20

Метил 6-циклопропіл-2-(метилсульфоніл)піримідин-4-карбоксилат (I-20B)



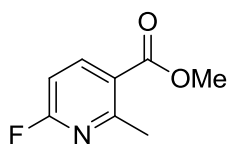
6-циклопропіл-2-(метилсульфоніл)піримідин-4-карбонова кислота (I-20A).

У 40 мл реактор додають 6-циклопропіл-2-(метилтио)піримідин-4-карбонову кислоту (комерційно доступну, Enamine Ltd, номер за каталогом EN300-422464, 250 мг, 1,19 ммоль) та ацетонітрил (12,5 мл). Потім отриманий розчин по краплям додають при кімнатній температурі впродовж 5 хвилин у окремий 40 мл реактор, у якому знаходиться швидко перемішувана суспензія Охоне™ (використовуючи Охоне, що поставляється Aldrich, який являє собою багатокомпонентну суміш трьох солей, що містить моноперсульфат калію, 2KHSO₅•KHSO₄•K₂SO₄, 2,50 г, 4,10 ммоль) та воду (15 мл). Після завершення додавання метилтіопіримідину, отриману суспензію нагрівають до 65 °С впродовж 20 хвилин та потім охолоджують до кімнатної температури. Отриману суспензію жовтого кольору екстрагують етилацетатом (4×100 мл) та органічні екстракти сушать над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують, отримуючи у залишку метилсульфонілпіримідин, який використовують безпосередньо на наступній стадії без виділення. МС *m/z* 243,1 (*M*+1).

Метил 6-циклопропіл-2-(метилсульфоніл)піримідин-4-карбоксилат (I-20B).

Суспензію 6-циклопропіл-2-(метилсульфоніл)піримідин-4-карбонової кислоти (200 мг, 0,82 ммоль) у дихлорметані (2 мл) та метанолі (0,5 мл) охолоджують до 0 °С. По краплям додають триметилсилілдіазометан (2,0 М у діетиловому ефірі, 1,0 мл, 2,0 ммоль), щоб не підвищити внутрішню температуру реакційної суміші. Після завершення додавання суспензія перетворюється у розчин жовтого кольору, який залишають нагріватися до кімнатної температури та витримують впродовж години при зазначеній температурі. У цей час по краплям додають оцтову кислоту до тих пір, поки отримана суміш не стає безбарвною (приблизно 2 краплі, 12 М) та отриманий розчин концентрують у вакуумі до одержання залишку. Отриману маслянисту тверду речовину жовтого кольору розчиняють у невеликій кількості охолодженого льодом ацетонітрилу (0,5 мл) та залишають осаджуватися, отримуючи не зовсім білу воскоподібну тверду речовину. МС *m/z* 257,1 (*M*+1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8,22 (с, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,28 (с, 3H), 2,40-2,36 (м, 1H), 1,20-1,15 (м, 2H), 1,12-1,06 (м, 2H).

Проміжна сполука 21

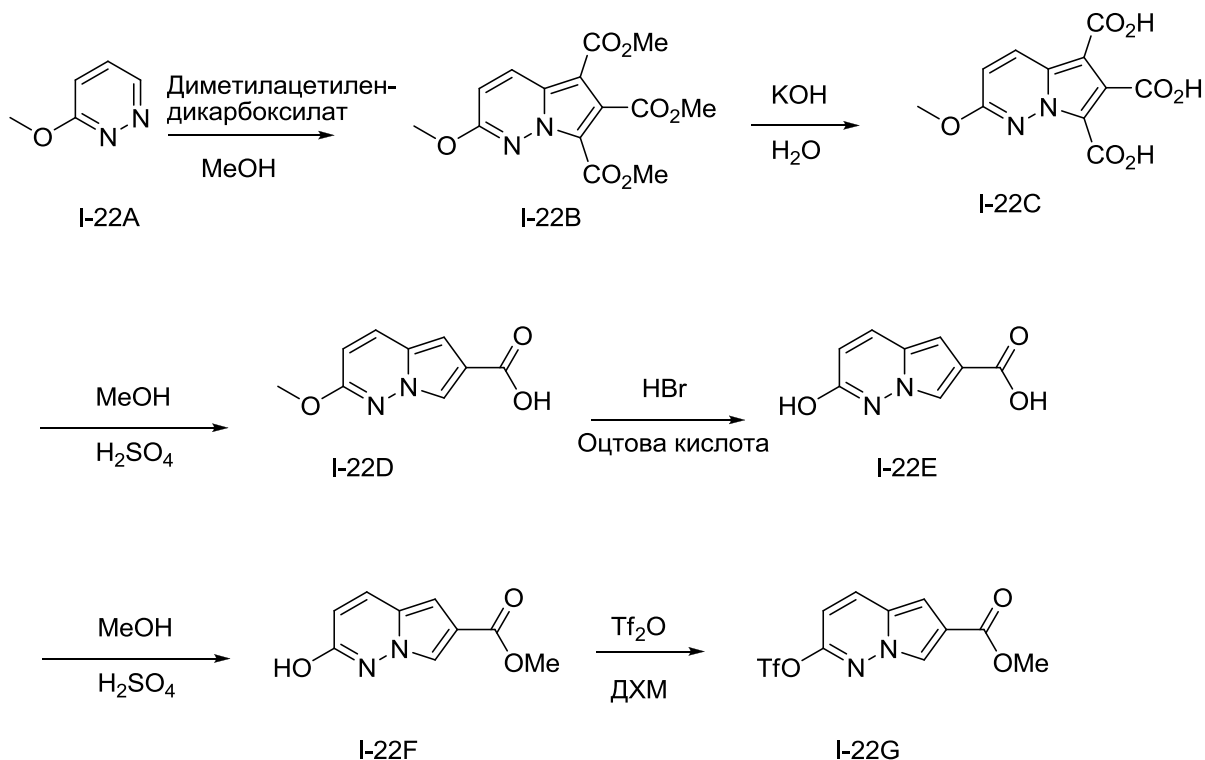


I-21

Метил-6-фтор-2-метилнікотинат (I-21) отримують з комерційно доступної 6-фтор-2-метилнікотинової кислоти, використовуючи спосіб, аналогічний розкритому раніше способу одержання проміжної сполуки I-20b.

Проміжна сполука 22

5



Триметил 2-метоксипіроло[1,2-b]піридазин-5,6,7-трикарбоксилат (I-22B).

10 Комерційно доступний 3-метоксипіридазин (3,00 г, 27,3 ммоль) розчиняють у метанолі (60 мл) та охолоджують до 0 °С. По краплям додають диметилацетилендикарбоксилат (4,00 мл, 32,8 ммоль, 1,2 еквів.), при цьому швидко перемішуючи реакційну суміш. Отриману суміш витримують при температурі -20 °С впродовж двох днів. Утворену за цей час тверду речовину блідо-жовтого кольору виділяють фільтруванням та промивають холодним метанолом (2 мл),

15 отримуючи тверду речовину не зовсім білого кольору.

МС m/z 323,1 (M+1).

2-метоксипіроло[1,2-b]піридазин-6-карбонова кислота (I-22D).

20 Триметил 2-метоксипіроло[1,2-b]піридазин-5,6,7-трикарбоксилат (1,84 г, 5,72 ммоль) суспендують у розчині гідроксиду калію (1,60 г, 28,6 ммоль, 5 еквів.) у воді (5 мл), та отриману суміш нагрівають до 60 °С впродовж 1 години, причому за цей час вся тверда частина розчиняється, утворюючи жовтий розчин. Отриманий розчин підкислюють концентрованою HCl (12 н, 5 мл) до досягнення pH=1, та отриману суміш нагрівають при 90 °С впродовж ночі. Отриману суміш потім охолоджують до кімнатної температури, та темну тверду речовину виділяють фільтруванням.

25 МС m/z 193,1 (M+1).

2-гідроксипіроло[1,2-b]піридазин-6-карбонова кислота (I-22E).

30 2-метоксипіроло[1,2-b]піридазин-6-карбонову кислоту (1,06 г, 5,50 ммоль) суспендують у HBr (10 мл, 33 % розчин у оцтовій кислоті) та нагрівають при 50 °С впродовж 2 годин. Розчинник випарюють у вакуумі та використовують безпосередньо (500 мг). Аналітичний стандарт отримують, використовуючи ВЕРХ з оберненою фазою, використовуючи градієнтне елювання: ацетонітрил/вода та 0,05 % ТФК як модифікатор. МС m/z 179,1 (M+1). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 12,29 (шир.с, 1H), 11,60 (шир.с, 1H), 7,89-7,86 (м, 2H), 6,76 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,36 (д, J=9,6 Гц, 1H).

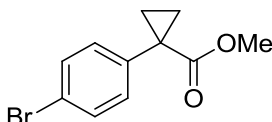
35 Метил 2-гідроксипіроло[1,2-b]піридазин-6-карбоксилат (I-22F). Отриманий вище напівсирий матеріал, 2-гідроксипіроло[1,2-b]піридазин-6-карбонову кислоту (100 мг, 0,56 ммоль) розчиняють у метанолі (5 мл) та концентрованій сірчаній кислоті (2 краплі). Отриманий розчин

нагрівають при 80 °С впродовж 4 годин, та потім розчинник випарюють у вакуумі. Сирий матеріал використовують безпосередньо на наступній стадії. МС m/z 193,1 (M+1).

Метил 2-(((трифторметил)сульфоніл)окси)піроло[1,2-b]піридазин-6-карбоксилат (I-22G).

Метил 2-гідроксипіроло[1,2-b]піридазин-6-карбоксилат (50 мг, 0,26 ммоль) та діізопропілетиламін (0,13 мл, 0,78 ммоль, 3 еквів.) об'єднують у дихлорметані (5 мл) та охолоджують до 0 °С. Додають трифторметансульфоновий ангідрид (0,09 мл, 0,52 ммоль, 2 еквів.), та отриману суміш перемішують впродовж 30 хвилин, потім розводять дихлорметаном (10 мл) та розчином бікарбонату натрію (5 мл). Органічну частину виділяють та сушать, потім випарюють у вакуумі. Отриманий продукт очищують, використовуючи флеш-хроматографію (0-100 % етилацетат/гексани), отримуючи тверду речовину блідо-коричневого кольору. МС m/z 325,0 (M+1).

Проміжна сполука 23

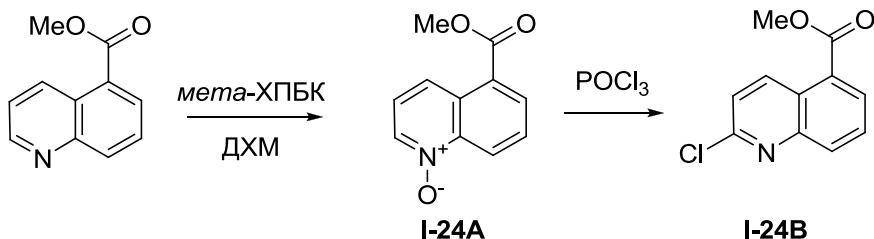


15

Метил 1-(4-бромфеніл)циклопропанкарбоксилат (I-23) отримують з комерційно доступної 1-(4-бромфеніл)циклопропанкарбонової кислоти, використовуючи спосіб етерифікації, аналогічний раніше розкритому способу одержання проміжної сполуки I-20b. МС m/z 255,1/257,1 (M+1, Br₇₉/Br₈₁ сліди ізотопів). ¹H-ЯМР (MeOH-d₄, 400 МГц) δ 7,42 (д, J=9,4 Гц, 2H), 7,33 (д, J=9,4 Гц, 2H), 3,62 (с, 3H), 1,58-1,52 (м, 2H), 1,21-1,17 (м, 2H).

20

Проміжна сполука 24



25

5-(метоксикарбоніл)хінолін 1-оксид (I-24A).

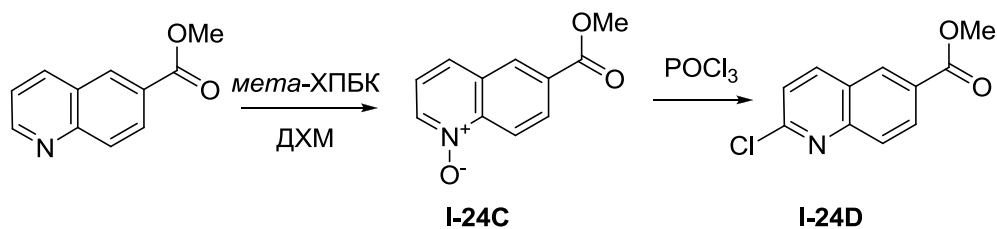
У 50-мл круглодонну колбу поміщають розчин метилхінолін-5-карбоксилату (94 мг, 0,50 ммоль) та метилхлориду (2 мл), який охолоджують до 0 °С. Потім порціями додають твердий мета-ХПБК (мета-хлорпербензойна кислота) (комерційний 65 %, використовуючи 200 мг, що забезпечує одержання розрахованої ефективної кількості реагенту 0,70 ммоль). Отриману суспензію залишають нагріватися до кімнатної температури та підтримують її впродовж 20 хвилин. У цей час реакційний розчин розводять MeOH (2 мл), фільтрують, видаляючи небажану тверду частину, та потім безпосередньо очищують на хроматографічній колонці з оберненою фазою, використовуючи систему елюенту 30 % ацетонітрил/вода, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору. МС m/z 204,0 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ 9,20 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,89 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,63 (д, J=6,4 Гц, 1H), 8,40 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,92 (уявний т, J=8,6 Гц, 1H), 7,60 (дд, J=8,8, 7,5 Гц, 1H), 4,12 (с, 3H).

35

Метил 2,4-дібромбензотіазол-6-карбоксилат (I-24B).

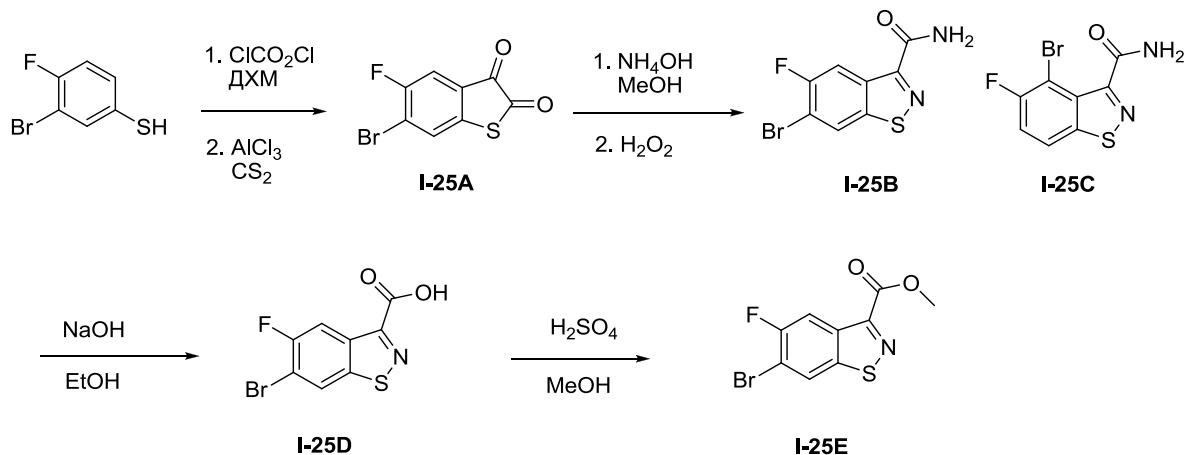
У 2 мл реактор, оснащений мембраною, та лінією для вводу азоту, поміщають 5-(метоксикарбоніл)хінолін 1-оксид (70,0 мг, 0,345 ммоль) та POCl₃. Отриманий червонуватий розчин нагрівають до 80 °С впродовж 10 хвилин, залишають простигати до кімнатної температури, та безпосередньо концентрують до твердого залишку у вакуумі (133,322 Па) при 50 °С. Отриманий твердий матеріал промивають охолодженим льодом ацетонітрилом (0,5 мл), отримуючи тверду речовину не зовсім білого кольору. МС m/z 222,0/224,0 (M+1, Cl₃₅/Cl₃₇ сліди ізотопів). ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ 9,24 (дд, J=8,8, 0,9 Гц, 1H), 8,22 (дд, J=7,2, 1,2 Гц, 1H), 8,11 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,71 (дд, J=8,4, 7,6 Гц, 1H), 7,41 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H).

45



Метил 2-хлорхінолін-6-карбоксилат (I-24D) отримують з метилхінолін-6-карбоксилату за способом, аналогічним розкритому вище способу одержання проміжної сполуки I-24B.

5 Проміжна сполука 25



6-бром-5-фторбензо[b]тіофен-2,3-діон (I-25 A).

10 Розчин комерційно доступного 3-бром-4-фторбензолтіолу (1 г, 4,8 ммоль) у сухому дихлорметані (3 мл) по краплям додають до чистого оксалілхлориду (2,1 мл, 24,1 ммоль) при кімнатній температурі. Після завершення додавання реакційну суміш жовтого кольору нагрівають при кипінні із зворотним холодильником впродовж 14 годин. Леткі видаляють у вакуумі, отримуючи напівтвердий залишок жовтого кольору, який суспендують у сухому сірковуглеці (2 мл) та дуже повільно додають до суспензії алюмінійхлориду (2,1 г, 21,6 ммоль) у сухому сірковуглеці (2 мл) при кімнатній температурі. Після завершення додавання, реакційну суміш нагрівають при 45 °C впродовж 3 годин. Потім отриману реакційну суміш знову охолоджують до кімнатної температури та дуже повільно виливають у льодяну воду (10 мл), тверду частину, що випала у осад, фільтрують та сушать у вакуумі, отримуючи 6-бром-5-фторбензо[b]тіофен-2,3-діон у вигляді твердої речовини помаранчевого кольору. МС m/z 260,8 та 262,9 (M+1; Br₇₉/Br₈₁ сліди ізотопів).

25 6-бром-5-фторбензо[d]ізотіазол-3-карбоксамід (I-25B). До охолодженого до 10 °C розчину 6-бром-5-фторбензо[b]тіофен-2,3-діону (I-25 A) (0,3 г, 1,1 ммоль) у метанолі (2 мл) по краплям додають гідроксид амонію (3 мл, 26,4 ммоль, 28 % водний розчин) та реакційну суміш перемішують впродовж 14 годин при кімнатній температурі. По закінченні зазначеного часу колбу з реакційною сумішшю знову охолоджують до 10 °C та по краплям додають перекис водню (0,3 мл 30 % водний розчин), та отриману суспензію перемішують впродовж 1 години. Тверду частину видаляють фільтруванням, промивають водою та сушать у вакуумі, отримуючи 6-бром-5-фторбензо[d]ізотіазол-3-карбоксамід (I-25B) та 4-бром-5-фторбензо[d]ізотіазол-3-карбоксамід (I-25C) у вигляді суміші 1:1, яку використовують на наступній стадії без додаткового очищення. MS 2749 та 276,9 (M+1; Br₇₉/Br₈₁ сліди ізотопів).

6-бром-5-фторбензо[d]ізотіазол-3-карбонова кислота (I-25D).

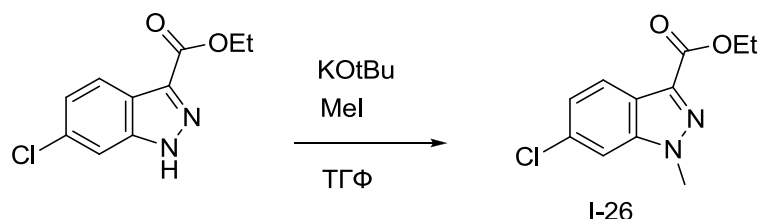
35 Суспензію 6-бром-5-фторбензо[d]ізотіазол-3-карбоксаміду (I-25B) та 4-бром-5-фторбензо[d]ізотіазол-3-карбоксаміду (I-25C) (93 мг, 0,34 ммоль) у етанолі (1,5 мл) та 6 н гідроксид натрію (0,22 мл, 1,35 ммоль) кип'ятять із зворотним холодильником впродовж 3 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, розводять водою (2 мл) та підкислюють, використовуючи 2 н HCl. Тверду частину видаляють фільтруванням, промивають водою та сушать у вакуумі, отримуючи 6-бром-5-фторбензо[d]ізотіазол-3-карбонову кислоту (I-25D). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,69 (д, J=6,4 Гц, 1H), 8,49 (д, J=9,6 Гц, 1H). МС 275,9 та 277,9 (M+1; Br₇₉/Br₈₁ сліди ізотопів).

Метил 6-бром-5-фторбензо[d]ізотіазол-3-карбоксилат (I-25E).

6-бром-5-фторбензо[d]ізотіазол-3-карбонову кислоту (I-25D) (57 мг, 0,21 ммоль) суспендують у сухому метанолі (5 мл) та H_2SO_4 (0,2 мл) та кип'яють із зворотним холодильником впродовж 3 годин. По закінченні зазначеного часу реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, розводять водою (3 мл) та нейтралізують 5 % водним розчином Na_2CO_3 та екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають сольовим розчином, сушать над сульфатом натрію та концентрують у вакуумі, отримуючи метил 6-бром-5-фторбензо[d]ізотіазол-3-карбоксилат (I-25E).

МС 289,9 та 291,9 ($\text{M}+1$; $\text{Br}_{79}/\text{Br}_{81}$ сліди ізоотопів).

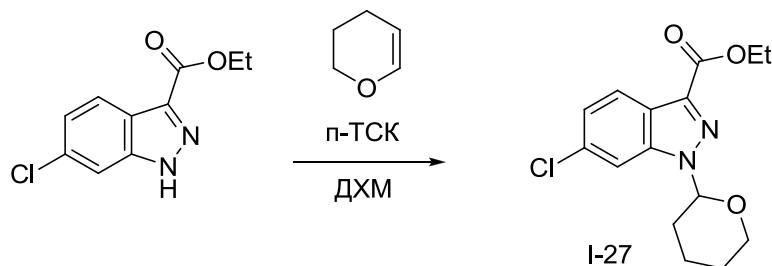
Проміжна сполука 26



Етил 6-бром-1-метил-1H-індазол-3-карбоксилат (I-26).

Розчин трет-бутоксиду калію (0,46 г, 4,1 ммоль) у сухому тетрагідрофурані (5 мл) додають по краплям до розчину етил 6-хлор-1-метил-1H-індазол-3-карбоксилату (0,9 г, 3,3 ммоль) у тетрагідрофурані (15 мл) та охолоджують до 0 °C. Реакційну суміш перемішують впродовж 15 хвилин та потім по краплям додають розчин йодометану (10 мл, 4,45 ммоль) у тетрагідрофурані (8 мл). Отриману реакційну суміш перемішують впродовж 2 годин при кімнатній температурі, та потім розводять водою (100 мл) та екстрагують етилацетатом (3×50 мл). Об'єднані органічні шари промивають водою, сольовим розчином, та сушать над сульфатом натрію. У результаті видалення летких речовин у вакуумі отримують тверду речовину жовтого кольору, яка після ретельного розтирання з діетиловим ефіром дає етил 6-хлор-1-метил-1H-індазол-3-карбоксилат (I-26) у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,06 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,65 (м, 1H), 7,41 (дд, $J=8,8$ та 1,6 Гц, 1H), 4,51 (кв., $J=7,2$ Гц, 2H), 4,14 (с, 3H), 1,48 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). МС m/z 283,0 та 285,0 ($\text{M}+1$; $\text{Br}_{79}/\text{Br}_{81}$ сліди ізоотопів).

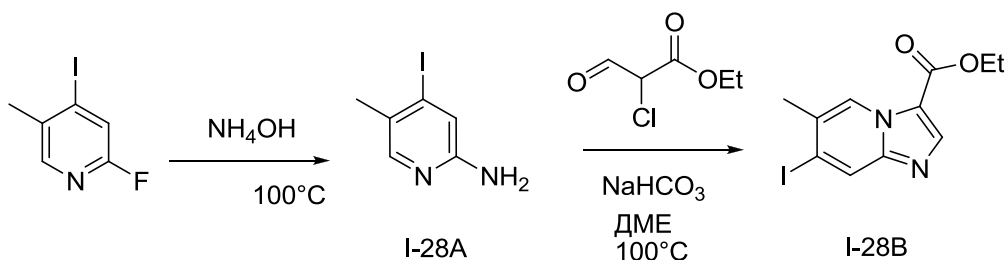
Проміжна сполука 27



Етил 6-бром-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)- 1H-індазол-3-карбоксилат (I-27).

До суспензії етил 6-хлор-1-метил-1H-індазол-3-карбоксилату (0,43 г, 1,6 ммоль) у сухому дихлорметані (10 мл) додають п-толуолсульфову кислоту (27 мг, 0,16 ммоль), потім по краплям чистий 2,3-дигідропіраніл (0,28 мл, 3,2 ммоль). Реакційну суміш перемішують впродовж 30 хвилин, та потім розводять дихлорметаном (30 мл). Органічний шар промивають 5 % Na_2CO_3 , водою, сольовим розчином, та потім сушать над сульфатом натрію. У результаті видалення розчинника у вакуумі отримують жовтий залишок, який ретельно розтирають з сумішшю 9:1 гексан:етилацетат, отримуючи етил 6-хлор-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-3-карбоксилат (I-27) у вигляді не зовсім білого порошку. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,09 (дд, $J=8,4$ та 0,4 Гц, 1H), 7,92 (дд, $J=1,6$ та 0,8 Гц, 1H), 7,44 (дд, $J=8,8$ та 1,6 Гц, 1H), 5,81 (дд, $J=9,6$ та 2,8 Гц, 1H), 4,54 (кв., $J=7,2$ Гц, 2H), 4-10-4,14 (м, 1H), 3,80-3,74 (м, 1H), 2,51-2,48 (м, 1H), 2,17-2,10 (м, 2H), 1,81-1,68 (м, 3H), 1,49 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). МС m/z 353,0 та 355,1 ($\text{M}+1$; $\text{Br}_{79}/\text{Br}_{81}$ суміш ізомерів).

Проміжна сполука 28



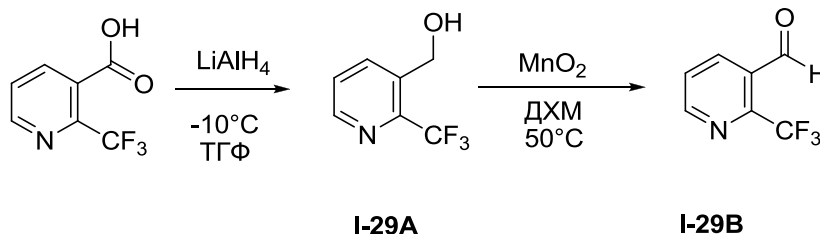
4-йод-5-метилпіридин-2-амін (I-28 A).

У 500 мл запаяній ампулі 2-фтор-4-йод-5-метилпіридин (4,0 г, 16,81 ммоль) у 12 н гідроксиді амонію (300 мл) нагрівають при 110 °С впродовж 72 годин. Після охолодження до кімнатної температури виділяється твердий продукт білого кольору. Тверду частину збирають, промивають водою та сушать у вакуумі, отримуючи 4-йод-5-метилпіридин-2-амін (I-28A) у вигляді не зовсім білої твердої речовини, яку використовують на наступній стадії без додаткового очищення. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,82 (с, 1H), 7,04 (с, 1H), 4,27 (шир.с, 2H), 2,24 (с, 3H). МС m/z 235,0 (M+1).

Етил 7-йод-6-метилімідазо[1,2-а]піридин-3-карбоксилат (I-28B).

До суспензії 4-йодо-5-метилпіридин-2-аміну (I-28A) (1,55 г, 6,6 ммоль), бікарбонату натрію (0,67 г, 7,9 ммоль) у сухому диметоксиетані (10 мл) при кімнатній температурі, по краплям додають етил 2-хлор-3-оксопропаноат (1 г, 6,41 ммоль) у диметоксиетані (1 мл). Реакційну суміш нагрівають при 100 °С впродовж 1 години та потім охолоджують до кімнатної температури та розводять дихлорметаном (50 мл). Органічний шар промивають водою, сольовим розчином, сушать над сульфатом натрію та концентрують у вакуумі. Сире масло коричневого кольору очищують на хроматографічній колонці з силікагелем, використовуючи градієнтне елювання: 0-15 % етилацетат/гексани, отримуючи етил 7-йод-6-метилімідазо[1,2-а]піридин-3-карбоксилат (I-28B) у вигляді твердої речовини світло-жовто-коричневого кольору. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,11 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 4,36 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 2,42 (с, 3H), 1,37 (т, J=7,2 Гц, 3H). МС m/z 331,0 (M+1).

Проміжна сполука 29



(2-(трифторметил)піридин-3-іл)метанол (I-29A).

Розчин 2-(трифторметил)нікотинової кислоти (5 г, 26,2 мл) у сухому тетрагідрофурані (50 мл) охолоджують до -10 °С та потім обробляють LiAlH₄ (39 мл, 1М розчин у ТГФ) шляхом дуже повільного додавання. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 14 годин. Потім реакційну суміш охолоджують до -10 °С та гасять, дуже повільно додаючи по краплям воду (2 мл) та 6 н HCl (1,2 мл). Реакційну суміш потім розводять водою та екстрагують діетиловим ефіром (3×100 мл). Органічні частини об'єднують та промивають сольовим розчином, сушать над сульфатом натрію та концентрують у вакуумі. Сирий маслянистий залишок очищують на хроматографічній колонці з силікагелем, використовуючи градієнтне елювання: 0-10 % етилацетат-дихлорметан, отримуючи (2-(трифторметил)піридин-3-іл)метанол (I-29A) у вигляді масла блідо-жовтого кольору. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,61 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,15 (дд, J=8,0 та 0,8 Гц, 1H), 7,55 (дд, J=8,0 та 4,4 Гц, 1H), 4,95 (д, J=6,0 Гц, 2H), 2,02 (т, J=6,0 Гц, 1H). МС m/z 178,0 (M+1).

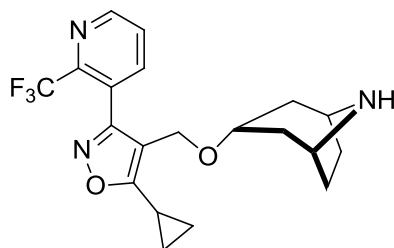
2-(трифторметил)нікотинальдегід (I-29B).

MnO₂ (6,10 г, 70,6 ммоль) додають порціями до розчину отриманого вище (2-(трифторметил)піридин-3-іл)метанолу (I-29A) (2,5 г, 14,1 ммоль) у сухому дихлорметані (300 мл), та отриману суспензію нагрівають при 50 °С впродовж 72 годин. По закінченні зазначеного часу отриману суміш фільтрують через целіт та фільтрат концентрують у вакуумі, отримуючи масло коричневого кольору. Сире масло очищують на хроматографічній колонці з силікагелем, використовуючи градієнтне елювання: 0-30 % етилацетат-гексан, отримуючи 2-

(трифторметил)нікотинальдегід (I-29B) у вигляді прозорого масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,4 (м, 1H), 8,89 (дд, $J=4,8$ та 1,2 Гц, 1H), 8,45 (дд, $J=8,0$ та 1,6 Гц, 1H), 7,70 (дд, $J=8,0$ та 4,8 Гц, 1H). МС m/z 176,0 ($M+1$).

Проміжна сполука I-30

5

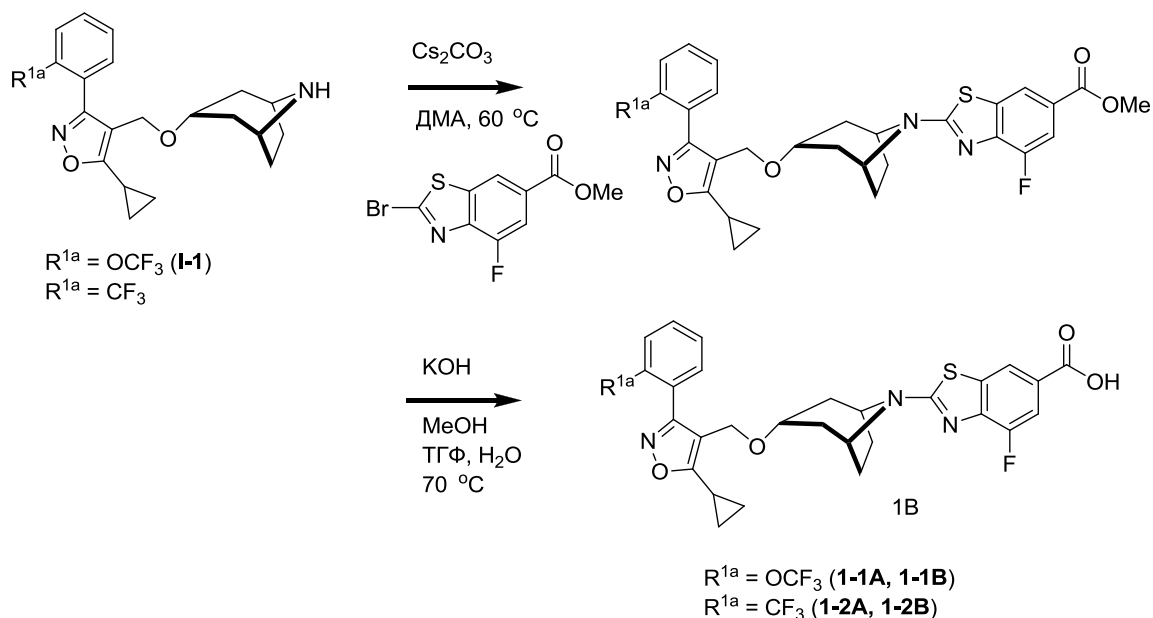


I-30

4-((8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси)метил)-5-циклопропіл-3-(2-(трифторметил)піридин-3-іл)ізоксазол (I-30) отримують з проміжної сполуки I-29, використовуючи спосіб, розкритий раніше для одержання проміжних сполук I-15.

10

Приклад 1



15 Метил 2-(3-((5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)-феніл)ізоксазол-4-іл)-метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-4-фторбензо[d]тіазол-6-карбоксилат (I-1 A).

У 25-мл круглодонну колбу, оснащену мішалкою, додають послідовно 4-((8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси)метил)-5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)-феніл)-ізоксазол (I-1H) (0,525 г, 1,29 ммоль), 3,6 мл N,N-диметилацетаміду, карбонат цезію (1,08 г, 3,31 ммоль), та метил 2-бром-4-фторбензо[d]тіазол-6-карбоксилат (1,12 г, 3,87 ммоль). Після перемішування отриманої суспензії при кімнатній температурі впродовж 10 хвилин, отриману суміш потім нагрівають до 60°C та перемішують впродовж 1 години. Реакційну суміш залишають охолоджуватися до кімнатної температури та розводять 200 мл етилацетату та промивають водою (3×30 мл). Органічні екстракти концентрують у вакуумі та безпосередньо очищують, використовуючи хроматографіческую колонку з нормальною фазою - силікагелем (колонка з 40 г двоокису кремнію), використовуючи градієнтне елювання: 15 хвил. з 10 % до 60 % етилацетат/гексани. Потрібні фракції концентрують у вакуумі, та отриманий залишок кристалізується при стоянні, забезпечуючи одержання цільового продукту у вигляді твердої речовини білого кольору.

30 2-[3-((5-циклопропіл-3-[2-(трифторметокси)феніл]-1,2-оксазол-4-іл]метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-4-фтор-1,3-бензотіазол-6-карбонова кислота (I-1B).

У 25-мл круглодонну колбу, оснащену мішалкою, додають послідовно метил 2-(3-((5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)феніл)ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-

4-фторбензо[d]тіазол-6-карбоксилат (0,55 г, 0,89 ммоль), 4,0 мл ТГФ, 2,0 мл MeOH та 3 н водний розчин KOH (1 мл, 3 ммоль). Отриманий гомогенний розчин перемішують впродовж 1 години при 70 °С, охолоджують до кімнатної температури, та потім гасять, використовуючи AcOH (приблизно 0,2 мл льодяної оцтової кислоти, 3 ммоль) до досягнення pH=6 (паперова смужка Ватман для визначення pH). У цей час реакційний розчин розводять етилацетатом (40 мл) та промивають водою (3×5 мл). Етилацетатну фракцію концентрують у вакуумі, отримуючи маслянистий залишок. Потім до отриманого масла додають 6 мл MeOH. Масло швидко розчиняється та потім відразу починає кристалізуватися. Після вистоявання впродовж 2,5 години маточний розчин видаляють, та кристали промивають (3×2 мл охолодженого льодом MeOH). Кристали сушать у вакуумі (при тиску 1333,22 Па при 45 °С впродовж ночі) та потім перекристалізують з ацетонітрилу, фільтрують та сушать у вакуумі, отримуючи цільовий продукт

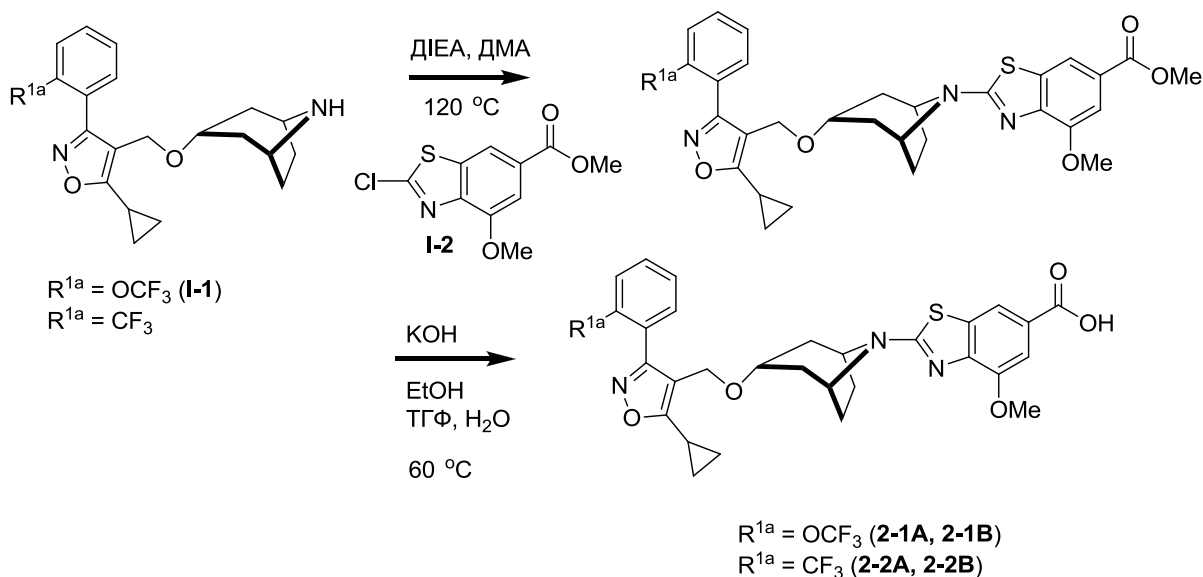
2-(3-((5-циклопропіл-3-[2-(трифторметил)феніл]-1,2-оксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-4-фторбензо[d]тіазол-6-карбонову кислоту.

2-[3-((5-циклопропіл-3-[2-(трифторметил)феніл]-1,2-оксазол-4-іл)метокси)-8-

азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-4-фтор-1,3-бензотіазол-6-карбонова кислота (I-2B).

Сполуку прикладу I-2A та відповідну кислоту I-2B можна отримати за тим же способом, що і отримана раніше проміжна сполука 4-((8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси)метил)-5-циклопропіл-3-(2-(трифторметил)феніл)ізоксазол.

Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
1-1A		МС m/z 618,2 (M+1); ¹ H ЯМР (DMSO D ₆ , 400 МГц) δ 8,13 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,67-7,59 (м, 3H), 7,54-7,50 (м, 2H), 4,41 (с, 2H), 4,31 (шир.с, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,60 (т, J=4,8 Гц, 1H), 2,31-2,25 (м, 1H), 2,10 (уявний дт, J=14,8, 4 Гц, 2H), 2,02-1,91 (м, 4H), 1,83 (уявний д, J=14,8 Гц, 2H), 1,19-1,15 (м, 4H).
1-1B		Елементний аналіз (C ₃₀ H ₂₉ F ₄ N ₃ O ₆ S): С 56,69, Н 4,60, N 6,61; Знайдено: С 56,79, Н 4,61, N 6,65. МС m/z 604,2 (M+1); ¹ H ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 8,03 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,57-7,53 (м, 2H), 7,49 (дд, J=8,1, 1,8 Гц, 2H), 7,41 (уявний т, J=7,6, 1H), 4,31 (с, 2H), 4,22 (шир.с, 2H), 3,50 (т, J=4,4 Гц, 1H), 2,22-2,15 (м, 1H), 2,00 (уявний дт, J=14,8, 4,0 Гц, 2H), 1,91-1,81 (м, 4H), 1,75 (д, J=14,4, 2H), 1,10-1,05 (м, 4H).
1-2A		МС m/z 602,3 (M+1); ¹ H ЯМР (DMSO d ₆ , 400 МГц) δ 8,26 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,92 (д, J=8 Гц, 1H), 7,84-7,74 (м, 2H), 7,63-7,60 (м, 2H), 4,26 (шир.с, 4H), 3,84 (с, 3H), 3,52 (т, J=4 Гц, 1H), 2,39-2,31 (м, 1H), 2,01-1,94 (м, 2H), 1,85-1,74 (м, 6H), 1,18-1,06 (м, 4H),
1-2B		МС m/z 588,1 (M+1); ¹ H ЯМР (DMSO d ₆ , 400 МГц) δ 8,21 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,89 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,84-7,74 (м, 2H), 7,62-7,56 (м, 2H), 4,26 (шир.с, 4H), 3,52 (т, J=4 Гц, 1H), 2,39-2,31 (м, 1H), 2,00-1,96 (м, 2H), 1,85-1,73 (м, 6H), 1,19-1,07 (м, 4H),



Метил 2-(3-((5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)-феніл)ізоксазол-4-іл)-метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-4-метоксибензо[d]тіазол-6-карбоксилат (**2-1A**).

Зазначений ефір, метил 2-хлор-4-метоксибензо[d]тіазол-6-карбоксилат (124 мг, 0,48 ммоль) та 4-((8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси)метил)-5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)феніл)ізоксазол (200 мг, 0,48 ммоль) та діізопропілетиламін (0,1 мл, 0,7 ммоль) послідовно розчиняють у диметилацетаміді (1 мл) та нагрівають при 120 °C впродовж ночі. Реакційну суміш залишають простигати до кімнатної температури та потім розводять етилацетатом та насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Органічну частину виділяють, водний шар промивають ще етилацетатом, та об'єднані органічні частини сушать (MgSO₄), потім випарюють у вакуумі. Отриманий продукт очищують на хроматографічній колонці з силікагелем, використовуючи градієнтне елювання: 0-100 % етилацетат/гексани, отримуючи 161 мг прозорого масла, яке використовують безпосередньо для наступного перетворення без додаткових обробок.

2-(3-((5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)феніл)-ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-4-метоксибензо[d]тіазол-6-карбонова кислота (**2-2B**).

Ефір, метил 2-(3-((5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)феніл)ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-4-метоксибензо[d]тіазол-6-карбоксилат (161 мг, 0,26 ммоль) розчиняють у тетрагідрофурані (1 мл) та етанолі (1 мл) та обробляють водним розчином гідроксиду калію (100 мг, 2,5 ммоль у 2 мл води). Отриману суміш нагрівають при 60 °C впродовж 2 годин та потім розчинник видаляють у вакуумі. Отриману суміш розводять 5 % водною лимонною кислотою та екстрагують етилацетатом (2×100 мл). Органічну частину сушать (MgSO₄), потім випарюють у вакуумі. Отриманий продукт очищують, використовуючи флеш-хроматографію та градієнтне елювання: 0-100 % етилацетат/гексани, отримуючи 2-(3-((5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)феніл)ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-4-метоксибензо[d]тіазол-6-карбонову кислоту.

Сполуки прикладу **2-2A** та відповідну кислоту **2-2B** можна отримати за тим же способом, у реакції проміжної сполуки 4-((8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси)метил)-5-циклопропіл-3-(2-(трифторметил)феніл)ізоксазолу, який отримують за способом одержання проміжної сполуки 1.

Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
2-1A		MC m/z 630,1 (M+1)

Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
2-1B		МС m/z 616,1 (M+1); ¹ H ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 8,77 (с, 2H), 7,66-7,58 (м, 2H), 7,51 (уявний т, J=8,0 Гц, 2H), 4,63 (шир.с, 2H), 4,40 (с, 2H), 3,55 (т, J=4,4 Гц, 1H), 2,31-2,24 (м, 1H), 1,99-1,88 (м, 4H), 1,86-1,81 (м, 2H), 1,76 (д, J=14,0 Гц, 2H), 1,19-1,15 (м, 4H).
2-2B		МС m/z 600,1 (M+1); ¹ H ЯМР (ДМСОd ₆ , 400 МГц) δ 7,90 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,86 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,73 (дт, J=24, 7,6 Гц, 2H), 7,54 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,30 (д, J=1,6 Гц, 1H), 4,18 (с, 2H), 4,11 (шир.с, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,43 (т, J=4,4 Гц, 1H), 2,30-2,23 (м, 1H), 1,92-1,87 (м, 2H), 1,76-1,72 (м, 3H), 1,67 (т, J=13,6 Гц, 3H), 1,10-0,99 (м, 4H).

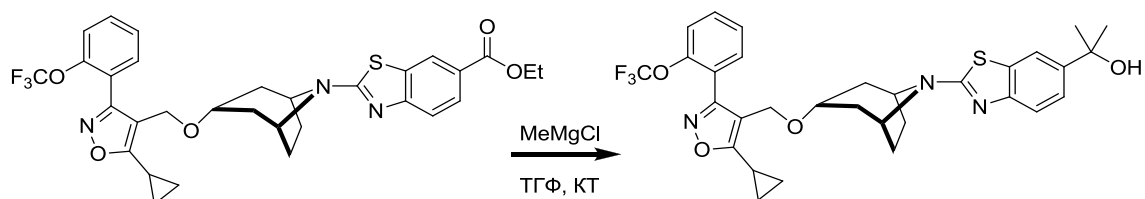
Приклад 3

Наступні сполуки отримують з 4-((8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси)метил)-5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)феніл)ізоксазолу (І-1) та комерційно доступного етил 2-хлорбензо[*d*]тіазол-6-карбоксилату за способом, розкритим для одержання сполуки прикладу 1 або 2.

Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
3A		МС m/z 614,2 (M+1); ¹ H ЯМР (ДМСОd ₆ , 400 МГц) δ 8,37 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=8,8, 2 Гц, 1H), 7,71-7,63 (м, 2H), 7,59-7,53 (м, 2H), 7,47 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,34 (с, 2H), 4,29 (уявний кв., J=7,2 Гц, 2H), 4,22 (с, 2H), 3,56 (т, J=4,4 Гц, 1H), 2,39-2,32 (м, 1H), 1,98 (дт, J=14,8, 4 Гц, 2H), 1,85-1,80 (м, 4H), 1,74 (д, J=14,4 Гц, 2H), 1,32 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,17-1,06 (м, 4H).
3B		МС m/z 586,2 (M+1) ¹ H ЯМР (ДМСОd ₆ , 400 МГц); δ 8,30 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=8,4, 1,8 Гц, 1H), 7,71-7,62 (м, 2H), 7,60-7,53 (м, 2H), 7,42 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,33 (с, 2H), 4,19 (шир.с, 2H), 3,54 (т, J=4,4 Гц, 1H), 2,39-2,31 (м, 1H), 1,98 (дт, J=14,8, 4 Гц, 2H), 1,86-1,77 (м, 4H), 1,73 (уявний д, J=16,4 Гц, 2H), 1,17-1,04 (м, 4H).

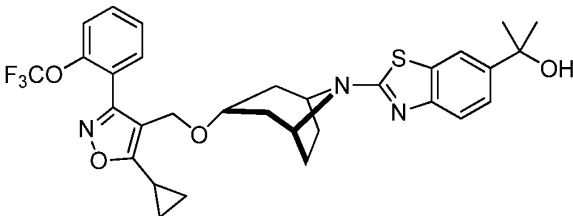
Приклад 4

2-(2-(3-((5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)феніл)-ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)бензо-[*d*]тіазол-6-іл)пропан-2-ол



Етиловий ефір прикладу 3-А, етил 2-(3-((5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)феніл)ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-бензо[*d*]тіазол-6-

карбоксилат (20 мг, 0,033 ммоль) розчиняють у ТГФ (1,0 мл), та при кімнатній температурі по краплям завантажують розчин метилмагнійхлориду (0,4 мл, 3,0 М ТГФ, 1,2 ммоль) впродовж декількох хвилин достатньо повільно, щоб внутрішня температура реакційної суміші не могла перевищити 30 °С. Через 1 годину реакційну суміш охолоджують до 0 °С та обробляють по краплям MeOH (3 мл) (відбувається швидке виділення газу, внутрішня температура не повинна перевищувати 10 °С). Реакційну суміш залишають нагріватися до кімнатної температури та розводять етилацетатом (9 мл) та отриману мутну суспензію промивають 2×1 мл 1 н HCl. Органічні екстракти сушать у вакуумі та утворений залишок очищують, використовуючи керовану мас-спектрометром ВЕРХ з оберненою фазою, використовуючи градієнтне елювання: 30-90 % ацетонітрил/вода з 0,05 % ТФК як модифікатором. Отриманий продукт концентрують у вакуумі у холодному стані та обробляють, використовуючи SPE картридж з полімерним носієм та MeOH (2 мл) рухомої фази розчинника (продукт SPE PLHCO₃ МР частина № PL3540-C603). Весь отриманий метанольний розчин концентрують, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді порошку білого кольору.

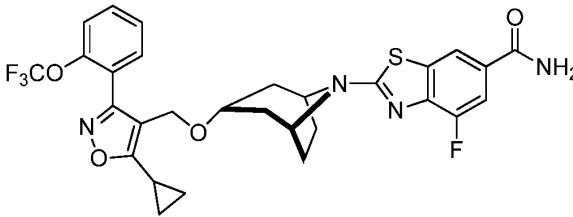
Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
4		МС m/z 600,2 (M+1); ¹ H ЯМР (D ₄ -MeOH, 400 МГц) δ 7,98 (дд, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,88 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,64-7,58 (м, 2H), 7,52 (уявний т, J=8,4 Гц, 1H), 7,41-7,36 (м, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,31 (шир.с, 2H), 3,62 (т, J=4,4 Гц, 1H), 2,39-2,32 (м, 1H), 2,09 (т, J=4,4 Гц, 1H), 2,06 (т, J=4,4 Гц, 1H), 2,02-1,96 (м, 4H), 1,82 (д, J=14,4 Гц, 2H), 1,60 (шир.с, 6H), 1,21-1,15 (м, 4H).

Приклад 5

Розкрити раніше сполуку прикладу I-1B, 2-(3-((5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)феніл)ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-4-фтор-бензо[d]тіазол-6-карбонову кислоту (20 мг, 0,033 ммоль), суспендують у метиленхлориді (0,6 мл), охолоджують до 0 °С та обробляють N,N-діізопропілетиламіном (приблизно 10 мкл, 0,07 ммоль) та оксалілхлоридом (10 мкл, 0,10 ммоль). Через 20 хвилин реакційну суміш концентрують у вакуумі до червонуватого залишку, суспендують у ТГФ (0,5 мл) та потім обробляють 10 н гідроксидом амонію. Після 1 години перемішування реакційний розчин розводять етилацетатом (1 мл), та промивають водою (2×0,5 мл). Отримані органічні екстракти концентрують досуха, знову розводять MeOH (2 мл), та відразу очищують, використовуючи керовану мас-спектрометром ВЕРХ з оберненою фазою, використовуючи градієнт 30-90 % ацетонітрил/вода, та 0,05 % ТФК як модифікатор. Всі фракції, що містять продукт, концентрують у вакуумі у холодному стані та обробляють, використовуючи SPE картридж з полімерним носієм та MeOH (2 мл) рухомою фазою (продукт SPE PLHCO₃ МР частина № PL3540-C603). Всі вихідні метанольні фракції концентрують, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді порошку білого кольору, 14 мг (70 %).

МС m/z 603,1 (M+1).

Сполуки прикладів 5-2 та 5-3 отримують, використовуючи аналогічні способи.

Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
5-1		МС m/z 603,1 (M+1); ¹ H ЯМР (DMSO-D ₆ , 400 МГц) δ 8,04 (уявний д, J=11,2 Гц, 1H), 7,92 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,84 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,75 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,70-7,65 (м, 2H), 7,03 (шир.с, 1H), 6,96 (шир.с, 1H), 3,95 (шир.с, 2H), 3,80 (с, 2H), 3,00 (т, J=4,4 Гц, 1H), 2,80-2,55 (м, 9H), 1,50-1,33 (м, 4H).

Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
5-2		МС m/z 529,2 (M+1); ¹ H ЯМР (MeOH-d ₄ , 400 МГц) δ 8,38 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,27 (дд, J=9,6, 1,9 Гц, 1H), 7,74 (уявний дт, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,61 (уявний д, J=8,0 Гц, 1H), 7,57-7,52 (м, 2H), 7,21 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 4,49 (шир.с, 2H), 4,39 (с, 2H), 3,61 (уявний т, J=4,4 Гц, 1H), 2,17-2,12 (м, 1H), 2,06-1,93 (м, 8H), 1,18-1,12 (м, 4H), NH ₂ визначається ЯМР у ДМСО-d ₆ , уявний сигнал визначається між 7,50 та 7,20 м.д., в залежності від залишкового вмісту води.
5-3		МС m/z 526,2 (M+1)

Приклад 6

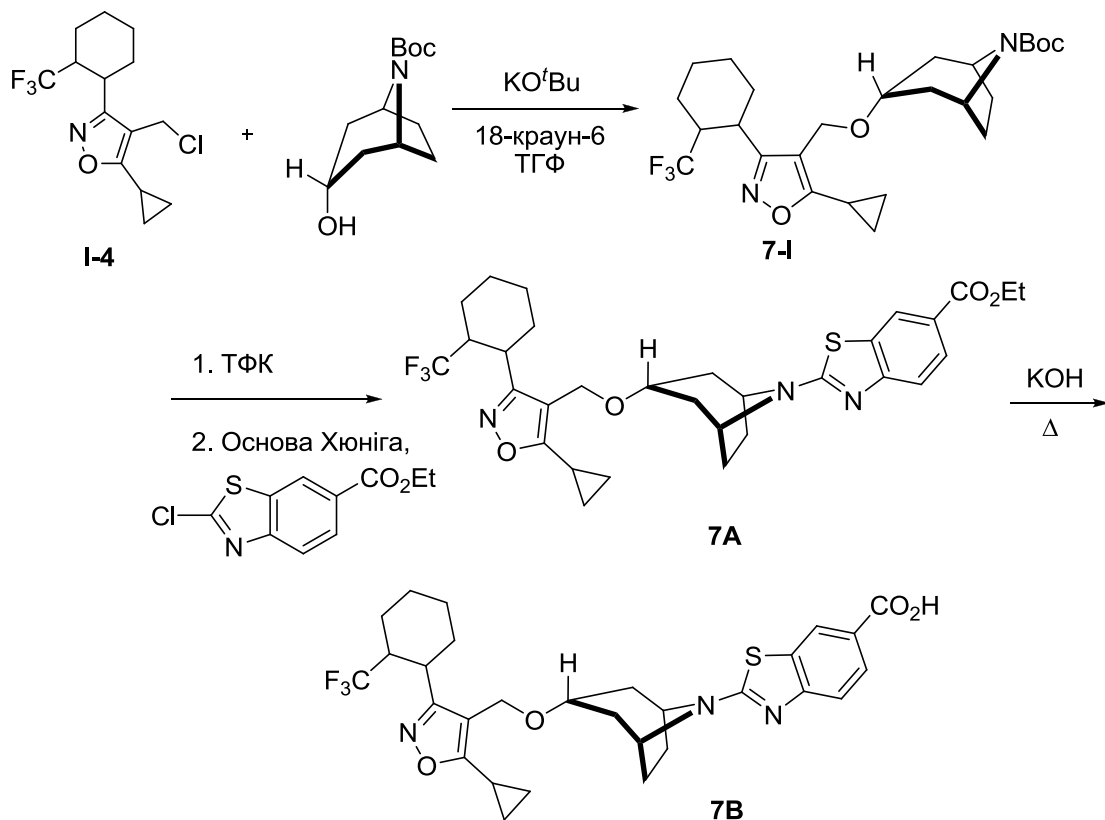
Проміжні сполуки 4-((8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси)метил)-5-циклопропіл-3-(2-(трифторметил)феніл)ізоксазол, 4-((8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси)метил)-5-циклопропіл-3-(2-(дифторметокси)феніл)ізоксазол або 4-((8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси)метил)-5-циклопропіл-3-(2,6-дифторфеніл)ізоксазол отримують, за способом, розкритим раніше для одержання проміжної сполуки 1. Потім наступні сполуки отримують з відповідних амінів - проміжних сполук та відповідних бензотіазолів за способами, розкритими раніше для одержання сполук прикладів 1 або 2.

Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
6-1A		МС m/z 598,2 (M+1)
6-1B		МС m/z 570,1 (M+1); ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆ , 400 МГц) δ 8,23 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,85 (уявний д, J=7,6 Гц, 1H), 7,77-7,74 (м, 2H), 7,68 (уявний т, J=7,2 Гц, 1H), 7,54 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,18 (с, 2H), 4,12 (шир.с, 2H), 3,44 (т, J=4,4 Гц, 1H), 2,30-2,24 (м, 1H), 1,91 (дт, J=14,8, 3,6 Гц, 2H), 1,80-1,63 (м, 6H), 1,01-0,99 (м, 4H).
6-2A		МС m/z 596,2 (M+1)

Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
6-2B		МС m/z 568,2 (M+1); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц) δ 8,22 (д, J=2 Гц, 1H), 7,74 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,56-7,52 (м, 1H), 7,44 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8 Гц, 2H), 7,35 (дд, J=11,5, 3,4 Гц, 1H), 7,18 (т, J=7,3 Гц, 1H), 4,26 (с, 2H), 4,11 (шир.с, 2H), 3,46 (т, J=4,4 Гц, 1H), 2,30-2,23 (м, 1H), 1,90 (дт, J=15,2, 4 Гц, 2H), 1,77-1,74 (м, 4H), 1,64 (д, J=14,4 Гц, 2H), 1,08-0,98 (м, 4H),
6-3A		МС m/z 600,2 (M+1).
6-3B		МС m/z 586,1 (M+1).
6-4		МС m/z 598,1 (M+1); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц) δ 7,98 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,61 (тд, J=6,6, 1,6 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=8, 1,6 Гц, 1H), 7,40-7,36 (м, 3H), 7,25 (т, J=7,3 Гц, 1H), 4,33 (с, 2H), 4,18 (шир.с, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,52 (т, J=4,4 Гц, 1H), 2,37-2,30 (м, 1H), 2,00-1,95 (м, 2H), 1,81-1,77 (м, 4H), 1,71 (д, J=14,4, 2H), 1,15-1,05 (м, 4H).
6-5A		МС m/z 566,2 (M+1)
6-5B		МС m/z 538,1 (M+1)
6-6A		МС m/z 582,2 (M+1)

Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
6-6B		МС m/z 568,1 (M+1); ¹ H ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 7,91 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,64-7,56 (м, 1H), 7,31-7,22 (м, 3H), 4,26 (с, 2H), 4,11 (шир.с, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,46 (т, J=4 Гц, 1H), 2,33-2,25 (м, 1H), 1,93-1,88 (м, 2H), 1,76-1,66 (м, 4H), 1,60 (д, J=14,4 Гц, 2H), 1,10-1,00 (м, 4H).
6-7A		МС m/z 570,2 (M+1)
6-7B		МС m/z 556,1 (M+1)

Приклад 7



5

Трет-бутил 3-((5-циклопропіл-3-((транс)-2-(трифторметил)циклогексил)-ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло-[3.2.1]октан-8-карбоксилат (7-I). Розчин N-Бос-нортропіну (579 мг, 2,55 ммоль) та 18-краун-6 (808 мг, 3,06 ммоль) у ТГФ (8,5 мл) обробляють трет-бутоксидом калію

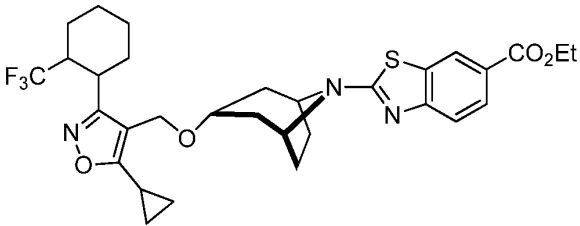
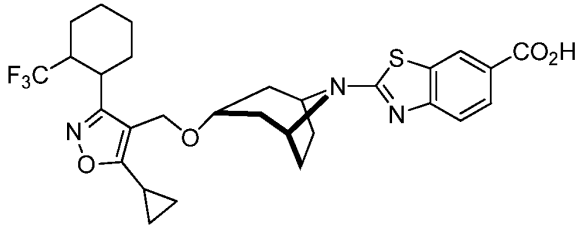
(343 мг, 3,06 ммоль) та перемішують впродовж 10 хвилин. Додають розчин 4-(хлорметил)-5-циклопропіл-3-((транс)-2-(трифторметил)циклогексил)ізоксазолу (784 мг, 2,55 ммоль) у ТГФ. Отриману суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 2 годин та потім виливають у воду та екстрагують EtOAc. Органічну частину збирають, сушать (MgSO₄), фільтрують, концентрують та очищують на хроматографічній колонці з силікагелем (SiO₂, лінійний градієнт: 0-60 % EtOAc у гексанах), отримуючи зазначену у заголовку сполуку. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,28 (м, 2H), 4,19 (м, 1H), 4,11 (м, 1H), 3,66 (дд, J=4,8, 4,7 Гц, 1H), 3,47 (дд, J=7,6, 3,7 Гц, 1H), 2,42 (м, 1H), 2,19 (ддд, J=25,2, 12,5, 3,4 Гц, 1H), 2,00-1,77 (м, 13H), 1,69 (м, 1H), 1,52 (м, 1H), 1,46 (с, 9H), 1,35 (м, 1H), 1,12 (м, 2H), 1,03 (м, 2H); МС m/z 443,2 (M-^tBu+1).

Етил 2-(3-((5-циклопропіл-3-((транс)-2-(трифторметил)циклогексил)ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)бензо[d]тіазол-6-карбоксилат (7A).

Розчин трет-бутил 3-((5-циклопропіл-3-((транс)-2-(трифторметил)циклогексил)ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату (67 мг, 0,13 ммоль) у дихлорметані (1 мл) обробляють ТФК (500 мкл) та перемішують впродовж 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрують у вакуумі та потім розводять NMP (1 мл), потім обробляють основою Хуніга (110 мкл, 0,67 ммоль) та потім етил 2-хлорбензо[d]тіазол-6-карбоксилатом (33 мг, 0,13 ммоль). Після нагрівання впродовж ночі при 120 °C, реакційну суміш виливають у воду та екстрагують EtOAc. Отриману органічну фазу збирають, сушать (MgSO₄), фільтрують та концентрують. Отриманий сирий залишок очищують на хроматографічній колонці з силікагелем (SiO₂, лінійний градієнт: 0-60 %, EtOAc у гексанах), отримуючи зазначену у заголовку сполуку.

2-(3-((5-циклопропіл-3-((транс)-2-(трифторметил)циклогексил)ізоксазол-4-іл)-метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)бензо[d]тіазол-6-карбонова кислота (7B).

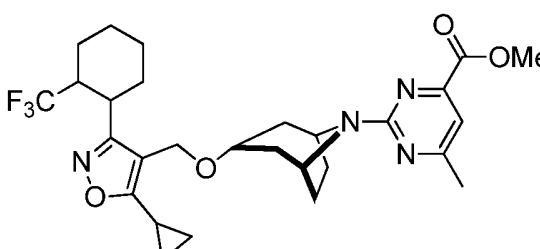
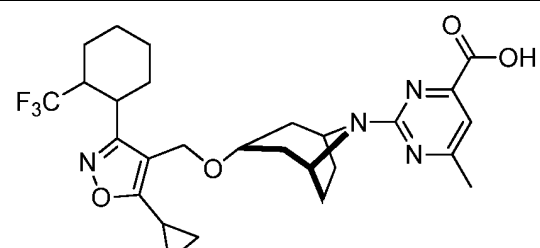
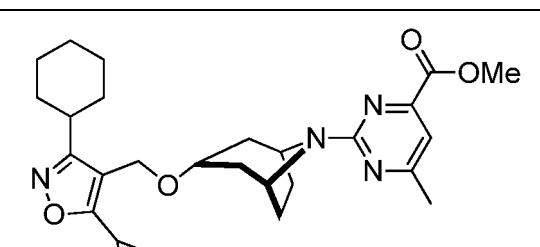
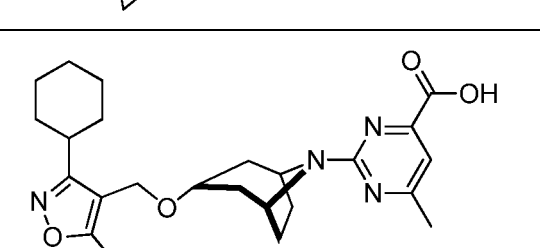
Розчин етил 2-(3-((5-циклопропіл-3-((транс)-2-(трифторметил)циклогексил)-ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)бензо[d]тіазол-6-карбоксилату (16 мг, 0,03 ммоль) у етанолі (1 мл) обробляють гідроксидом калію (4,5 мг, 0,08 ммоль) та нагрівають при 60 °C впродовж 2 годин. Отриману реакційну суміш знову охолоджують до кімнатної температури, концентрують у вакуумі та потім обробляють 10 % розчином лимонної кислоти (водним) та екстрагують EtOAc. Органічну частину збирають та концентрують. Сирий матеріал очищують, використовуючи керовану мас-спектрометром ВЕРХ з оберненою фазою.

Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
7A		МС m/z 604,2 (M+1).
7B		МС m/z 576,3 (M+1); ¹ H ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 8,32 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,96 (дд, J=8,5, 1,7 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,41 (дд, J=33,5, 12,0 Гц, 2H), 4,40 (м, 2H), 3,74 (м, 1H), 3,55 (м, 1H), 2,64 (м, 1H) 2,30-2,12 (м, 6H), 2,09-2,03 (м, 4H), 1,91-1,74 (м, 5H), 1,52 (м, 1H), 1,45 (м, 1H), 1,07 (м, 4H).

Приклад 8

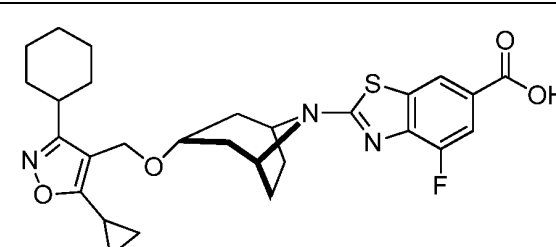
Наступні сполуки отримують з трет-бутил 3-((5-циклопропіл-3-(2-(трифторметил)циклогексил)ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату, трет-бутил 3-((5-циклопропіл-3-(4,4-диметилциклогексил)ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату або трет-бутил 3-((3-циклогексил-5-циклопропілізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату та відповідних похідних бензотіазолу, піримідилу та піразину за способом, аналогічним способом, розкритим для одержання сполуки прикладу 7.

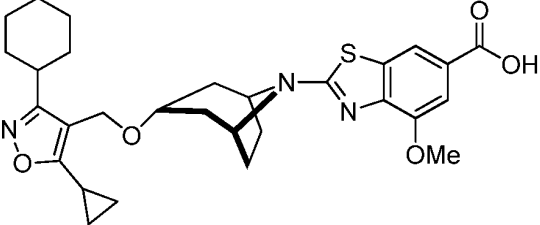
Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
8-1		МС m/z 594,3 (M+1); ¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ 8,13 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,75 (дд, J=11,2, 1,5 Гц, 1H), 4,38-4,30 (м, 4H), 3,88 (м, 1H), 3,67 (м, 1H), 3,48 (м, 1H), 2,44 (м, 1H), 2,22 (м, 5H), 2,09 (м, 2H), 2,02-1,91 (м, 4H), 1,81 (м, 2H), 1,70 (м, 1H), 1,53 (м, 1H), 1,36 (м, 1H), 1,13 (м, 2H), 1,05 (м, 2H).
8-2		МС m/z 606,3 (M+1); ¹ H ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 7,98 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,52 (д, J=1,4 Гц, 1H), 4,41 (м, 4H), 4,00 (с, 3H), 3,73 (м, 1H), 3,55 (м, 1H), 2,63 (м, 1H), 2,29-2,12 (м, 7H), 2,11-2,01 (м, 5H), 1,91-1,75 (м, 5H), 1,55-1,43 (м, 2H), 1,09 (м, 4H).
8-3		МС m/z 536,3 (M+1); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,7 (с, 1H), 8,35 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,36 (м, 4H), 3,71 (м, 1H), 2,64 (м, 1H), 2,23-2,16 (м, 1H), 2,13-2,09 (м, 5H), 2,02-1,95 (м, 5H), 1,76-1,72 (м, 2H), 1,68-1,58 (м, 2H), 1,46-1,42 (м, 2H), 1,26 (ддд, J=26,0, 13,2, 4,0 Гц, 2H), 1,04-1,00 (м, 2H), 0,94-0,92 (м, 8H). МС m/z 536,1 (M+1).
8-4		МС m/z 554,3 (M+1);
8-5A		МС m/z 535,3 (M+1)
8-5B		МС m/z 521,3 (M+1); ¹ H-ЯМР (400 МГц, d ₄ -MeOD) δ 8,72 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 4,66 (с, 2H), 4,39 (дд, J=33,5, 12,0 Гц, 2H), 3,67 (м, 1H), 3,55 (м, 1H), 2,64 (м, 1H), 2,27 (м, 2H), 2,16 (м, 2H), 2,02 (м, 6H), 1,83 (м, 5H), 1,50 (м, 2H), 1,07 (м, 4H); МС m/z 521,3 (M+1)

Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
8-6A		MC m/z 549,3 (M+1)
8-6B		MC m/z 535,3 (M+1); ¹ H-ЯМР (400 МГц, d ₄ -MeOD) δ 6,95 (с, 1H), 4,78 (с, 1H), 4,38 (дд, J=35,5, 12,0 Гц, 2H), 3,66 (м, 1H), 3,56 (м, 1H), 2,64 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,16 (м, 4H), 2,06 (м, 2H), 1,96-1,75 (м, 9H), 1,55-1,43 (м, 2H), 1,06 (м, 4H); MC m/z 535,3 (M+1)
8-7A		MC m/z 481,3 (M+1)
8-7B		MC m/z 538,3 (M+1); ¹ H-ЯМР (400 МГц, d ₄ -MeOD) δ 6,99 (с, 1H), 4,79 (с, 2H), 4,40 (с, 2H), 3,70 (м, 1H), 2,76 (тт, J=11,7, 3,2 Гц, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,20 (м, 2H), 2,15 (м, 1H), 2,09 (м, 2H), 1,98 (м, 6H), 1,86 (м, 2H), 1,77 (м, 1H), 1,59-1,29 (м, 5H), 1,10-1,02 (м, 4H); MC m/z 467,3 (M+1)

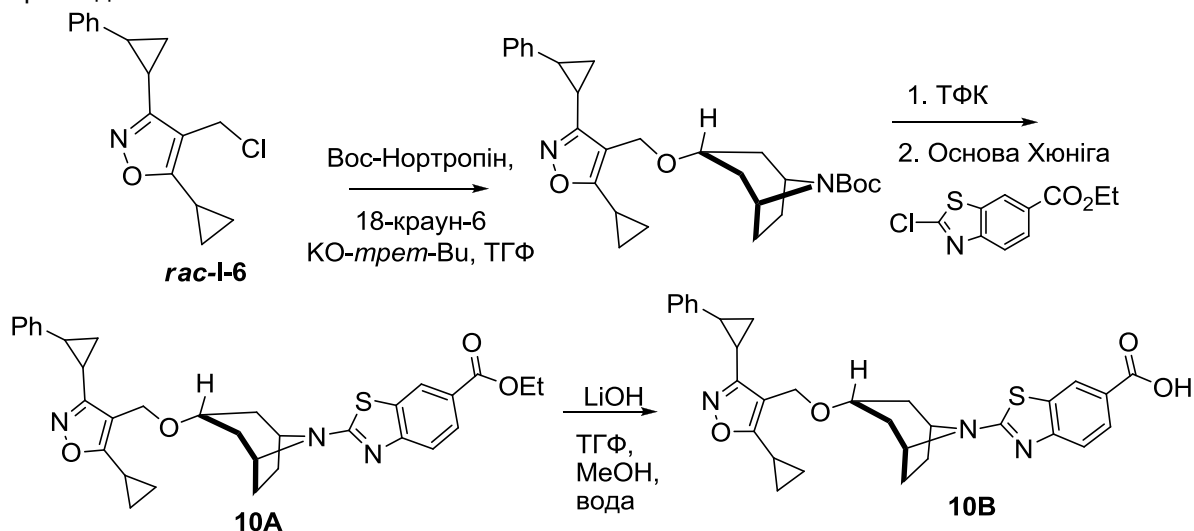
Приклад 9

Сполуки наступних прикладів можна отримати з проміжної сполуки 8, трет-бутил 3-((3-циклогексил-5-циклопропілізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату та відповідного бензотіазолу за способом, розкритим для одержання сполуки прикладу 7.

Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
9-1		MC m/z 526,3 (M+1)

Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
9-2		MC m/z 538,3 (M+1)

Приклад 10



5

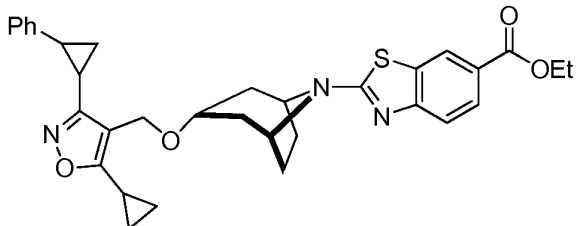
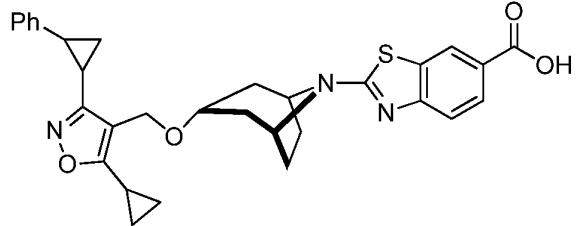
Трет-бутил 3-((5-циклопропіл-3-(2-фенілциклопропіл)ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]-октан-8-карбоксилат.

Розчин N-Вос-нортропіну (80 мг, 0,35 ммоль) та 18-краун-6 (125 мг, 0,5 ммоль) у ТГФ (2,5 мл) охолоджують до 0 °С, обробляють трет-бутоксидом калію (59 мг, 0,53 ммоль) та перемішують впродовж 10 хвил. Додають розчин 4-(хлорметил)-5-циклопропіл-3-(2-фенілциклопропіл)ізоксазолу (80 мг, 0,29 ммоль) у ТГФ (0,5 мл) та отриману суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 2 годин та потім виливають у воду та екстрагують EtOAc. Органічний шар збирають, промивають сольовим розчином, сушать над Na₂SO₄, фільтрують, концентрують, отримуючи трет-бутил 3-((5-циклопропіл-3-(2-фенілциклопропіл)ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]-октан-8-карбоксилат.

MC m/z 409,1 (M-56+1).

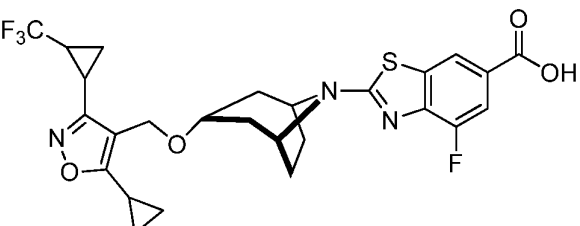
Етил 2-(3-((5-циклопропіл-3-(2-фенілциклопропіл)ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]-октан-8-іл)бензо[d]тіазол-6-карбоксилат (10A) отримують з трет-бутил 3-((5-циклопропіл-3-(2-фенілциклопропіл)ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]-октан-8-карбоксилату та етил 2-хлорбензотіазол-6-карбоксилату за способом, розкритим для одержання сполуки прикладу 7. Сирий продукт очищують на хроматографічній колонці з силікагелем, здійснюючи ізократичне елювання сумішшю гексан-EtOAc 20 %, отримуючи зазначену у заголовку сполуку.

2-(3-((5-циклопропіл-3-(2-фенілциклопропіл)ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]-октан-8-іл)бензо[d]тіазол-6-карбонова кислота (10B). Суспензію етил 2-(3-((5-циклопропіл-3-(2-фенілциклопропіл)ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]-октан-8-іл)бензо[d]тіазол-6-карбоксилату (0,03 г, 0,05 ммоль) у розчині суміші ТГФ:MeOH:H₂O = 3:2:1 (0,6 мл) обробляють 6 н LiOH (0,05 мл) при кімнатній температурі впродовж 14 годин. Леткі видаляють у вакуумі, утворений залишок розводять водою (1 мл), та додають 6 н HCl для доведення значення pH до 2. Тверду частину збирають фільтруванням та сушать у вакуумі, отримуючи 2-(3-((5-циклопропіл-3-(2-фенілциклопропіл)ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]-октан-8-іл)-бензо[d]тіазол-6-карбонову кислоту у вигляді гідрохлоридної солі.

Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
10A		MC m/z 571,1 (M+1).
10B		MC m/z 542,0 (M+1), ¹ H ЯМР (400 МГц, D ₄ MeOH) δ 8,35 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,84 (дд, J=8,4 та 1,6 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,29 (м, 2H), 7,20-7,16 (м, 3H), 4,19 (шир.с, 2H), 2,35-2,30 (м, 2H), 2,23-2,17 (м, 3H), 2,01-1,93 (м, 6H), 1,86-1,78 (шир.м, 6H), 1,63-1,59 (м, 1H), 1,49-1,48 (м, 1H), 1,06-1,03 (м, 3H), 0,97-0,93 (м, 2H),

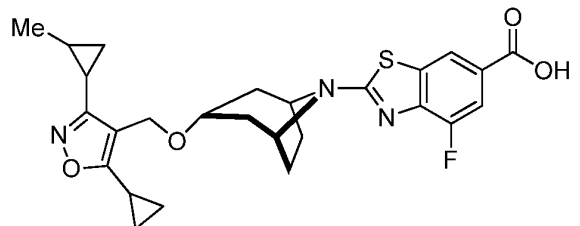
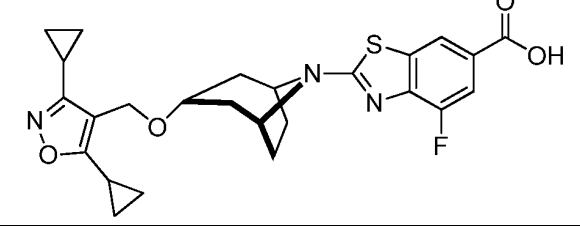
Приклад 11

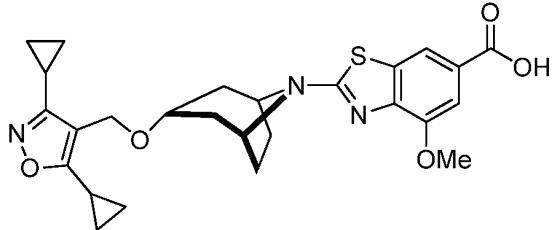
Наступну сполуку отримують з 4-(хлорметил)-5-циклопропіл-3-(2-(трифторметил)циклопропіл)ізоксазолу (rac-9) та відповідного бензотіазолу у відповідності із способами, аналогічними способам, розкритими для одержання сполуки прикладу 7.

Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
11		MC m/z 552,2 (M+1); ¹ H ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 8,13 (с, 1H), 7,66 (дд, J=11,6, 0,9 Гц, 1H), 4,51 (с, 2H), 4,44 (м, 1H), 3,78 (м, 1H), 2,40 (м, 1H), 2,32-2,21 (м, 5H), 2,20-2,13 (м, 1H), 2,12-2,07 (м, 5H), 1,42 (м, 2H), 1,10 (м, 2H), 1,04 (м, 2H),

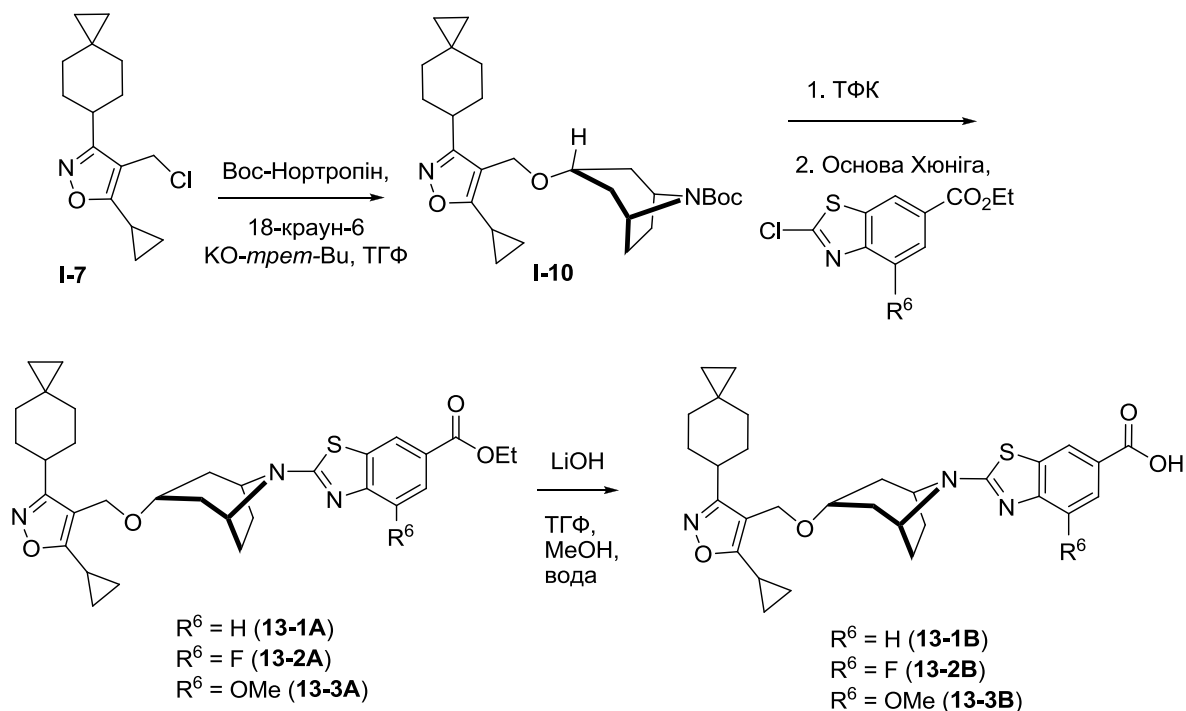
Приклад 12

Наступні сполуки можна отримати з 4-(хлорметил)-5-циклопропіл-3-(2-метилциклопропіл)ізоксазолу або 4-(хлорметил)-5-циклопропіл-3-(циклопропіл)ізоксазолу та відповідного бензотіазолу у відповідності із способами, аналогічними способам, розкритими для одержання сполуки прикладу 7.

Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
12-1		MC m/z 498,2 (M+1)
12-2		MC m/z 484,2 (M+1)

Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
12-3		MC m/z 496,2 (M+1)

Приклад 13



5

Трет-бутил 3-((5-циклопропіл-3-(спіро[2.5]октан-6-іл)ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (I-10) отримують у відповідності із способом, розкритим для одержання сполуки 7-I (Приклад 7), та використовують без очищення на наступній стадії. MC m/z 401,0 (M-56+1).

10

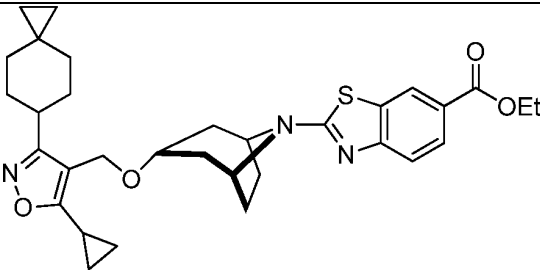
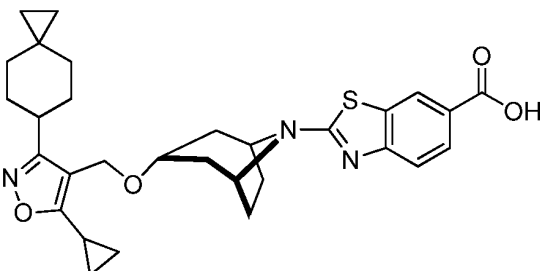
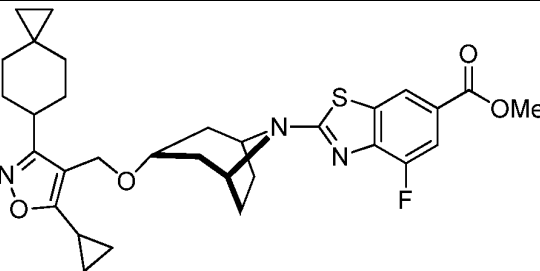
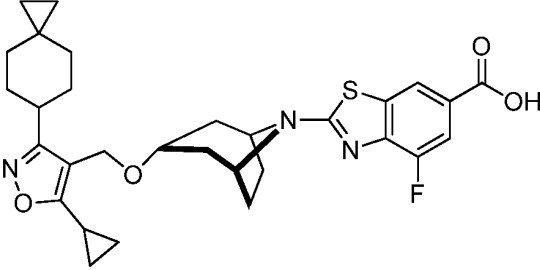
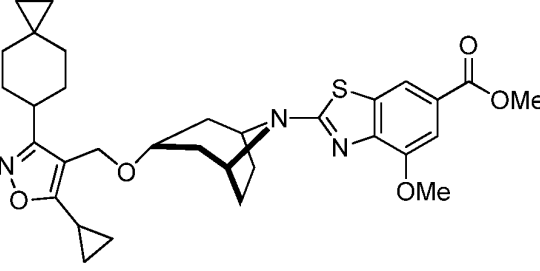
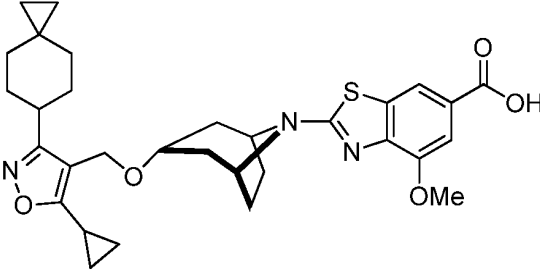
Етил 2-(3-((5-циклопропіл-3-(спіро[2.5]октан-6-іл)ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)бензо[d]тіазол-6-карбоксилат (13-1A) отримують, використовуючи спосіб, розкритий для одержання сполуки 7A у прикладі 7. Сирий продукт очищують на хроматографічній колонці з силікагелем, використовуючи ізократичне елюювання гексан - EtOAc 20 %.

15

Етил 2-(3-((5-циклопропіл-3-(спіро[2.5]октан-6-іл)ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)бензо[d]тіазол-6-карбоксилат (13-1B) гідролізують, використовуючи схему, розкрити для прикладу 7. Сирий залишок розводять водою (1 мл) та додають 6 н HCl до pH=6. Утворений твердий продукт збирають фільтруванням, отримуючи порошок білого кольору.

20

Сполуки прикладів 13-2A та 13-3A та їх відповідні кислоти 13-2B та 13-3B отримують за тими ж способами у реакції трет-бутил 3-((5-циклопропіл-3-(спіро[2.5]октан-6-іл)ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату (I-10) та відповідного бензотіазолу.

Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
13-1A		МС m/z 562,0 (M+1).
13-1B		МС m/z 534,1 (M+1). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,33 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=8,4 та 1,6 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,37 (м, 3H), 3,72 (м, 1H), 2,22-2,19 (м, 2H), 2,14-2,10 (м, 4H), 2,00-1,96 (м, 4H), 1,90-1,86 (м, 2H), 1,78-1,74 (м, 2H), 1,66-1,60 (м, 2H), 1,04-0,93 (м, 8H), 0,3-0,2 (м, 4H).
13-2A		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,28 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,64 (дд, J=11,2 та 1,6 Гц, 1H), 4,38 (шир.с, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,73 (м, 1H), 2,76-2,71 (м, 1H), 2,23-2,21 (м, 1H), 2,15-2,10 (м, 4H), 2,03-1,99 (м, 4H), 1,90-1,86 (м, 2H), 1,81-1,74 (м, 2H), 1,67-1,58 (м, 2H), 1,04-0,93 (м, 7H), 0,32-0,20 (м, 4H). МС m/z 566,0 (M+1).
13-2B		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,22 (с, 1H), 7,58 (д, J=11,2 Гц, 1H), 4,38 (шир.с, 3H), 3,84 3,73 (шир.с, 1H), 2,77-2,71 (м, 1H), 2,23-2,19 (м, 1H), 2,15-2,10 (м, 5H), 2,02-1,93 (м, 4H), 1,89-1,86 (м, 2H), 1,77-1,74 (м, 2H), 1,66-1,60 (м, 2H), 1,04-0,95 (м, 6H), 0,30-0,21 (м, 4H). МС m/z 552,2 (M+1).
13-3A		МС m/z 578,0 (M+1)
13-3B		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,94 (с, 1H), 7,39 (д, J=1,2 Гц, 1H), 4,37 (с, 2H), 4,29, (с, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,73 (уявний т, J=4,4 Гц, 1H), 2,77-2,71 (м, 1H), 2,24-2,17 (м, 1H), 2,13-2,10 (м, 5H), 2,01-1,95 (м, 4H), 1,90-1,86 (м, 2H), 1,78 (дт, J=12,4 та 2,4 Гц, 2H), 1,63 (ддд, J=25,2, 12,4, та 3,2 Гц, 2H), 1,04-1,02 (м, 2H), 0,95-0,94 (м, 5H), 0,32-0,29 (м, 2H), 0,21-0,20 (м, 2H). МС m/z 564,2 (M+1).

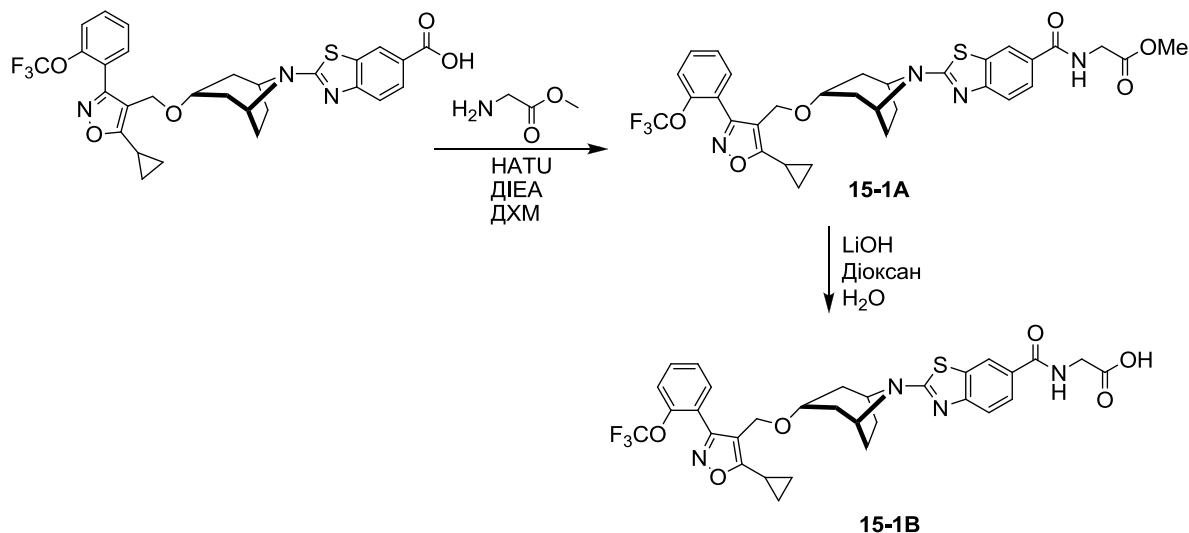
Приклад 14

Сполуки наступних прикладів отримують з трет-бутил 3-((5-циклопропіл-3-(спіро[2.5]октан-6-іл)ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату (I-15) та відповідних похідних бензотіазолу, піридилу або піримідилу у відповідності із способами, аналогічними способом, розкритими для одержання сполуки прикладу 13.

Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
14		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,12 (с, 1H), 4,76-4,64 (шир.с, 2H), 4,34 (д, J=2,4 Гц, 2H), 3,65 (шир.с, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,35-2,33 (м, 1H), 2,08-2,04 (м, 1H), 2,22-2,19 (м, 2H), 2,01-1,93 (м, 9H), 1,85-1,79 (м, 2H), 1,25-1,24 (м, 3H), 1,12-1,10 (м, 2H), 1,04-1,00 (м, 4H), 0,34-0,23 (м, 2H). МС m/z 493,2 (M+1).

Приклад 15

10



Метил 2-(2-(3-((5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)-феніл)ізоксазол-4-іл)-метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)бензо[d]тіазол-6-карбоксамідо)ацетат (15-1A).

2-(3-((5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)феніл)ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)бензо[d]тіазол-6-карбонову кислоту (34 мг, 0,06 ммоль) об'єднують з гідрохлоридом гліцину метилового ефіру (8 мг, 0,06 ммоль), O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроній-гексафторфосфатом (25 мг, 0,065 ммоль), діізопропілетилацетатом (0,05 мл) та дихлорметаном (2 мл). Отриману суміш перемішують впродовж 1 години, потім розчинник видаляють у вакуумі. Утворений залишок суспендують у етилацетаті (15 мл) та промивають насиченим розчином бікарбонату натрію (5 мл). Органічну частину об'єднують та сушать над безводним сульфатом магнію потім випарюють у вакуумі. Отриманий продукт очищують, використовуючи флеш-хроматографію на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю 0-100 % етилацетат у гексанах та використовують безпосередньо на наступній стадії.

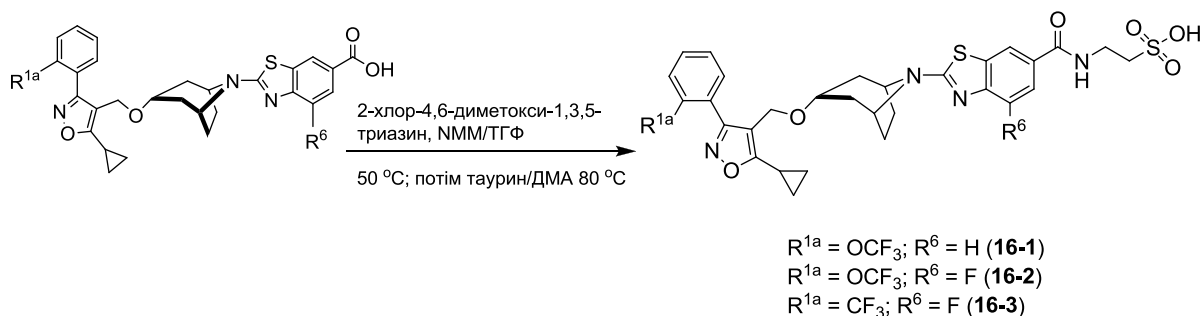
2-(2-(3-((5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)-феніл)ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)бензо[d]тіазол-6-карбоксамідо)оцтова кислота (15-1B).

Метил 2-(2-(3-((5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)феніл)ізоксазол-4-іл)-метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)бензо[d]тіазол-6-карбоксамідо)ацетат обробляють розчином 4 н LiOH у воді (2 мл) та діоксані (2 мл) та перемішують впродовж 2 годин. Розчинник частково видаляють у вакуумі, та отриману суміш розводять 5 % лимонною кислотою (10 мл) та екстрагують етилацетатом (2×8 мл). Органічну частину об'єднують та сушать (MgSO₄), випарюють у вакуумі. Отриманий продукт очищують, використовуючи флеш-хроматографію на

сілікагелі, здійснюючи градієнтне елювання: метанол/дихлорметан 0-40 %, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору.

Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
15-1B		МС m/z 643,2 (M+1); ¹ H ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 8,07 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,71 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,57-7,48 (м, 2H), 7,41 (уявний т, J=7,6 Гц, 2H), 7,35 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,31 (с, 2H), 4,16 (шир.с, 2H), 3,95 (с, 2H), 3,50 (т, J=4,4 Гц, 1H), 2,21-2,15 (м, 1H), 2,00 (дт, J=14,8, 4 Гц, 2H), 1,91-1,81 (м, 4H), 1,72 (д, J=14,8 Гц, 2H), 1,09-1,05 (м, 4H).
15-2		МС m/z 661,2 (M+1)
15-3		МС m/z 587,2 (M+1); ¹ H ЯМР (MeOH-d ₄ , 400 МГц) δ 8,35 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,29 (дд, J=9,6, 3,0 Гц, 1H), 7,64 (уявний дт, J=7,6, 2,0 Гц, 1H), 7,59 (уявний дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,54-7,48 (м, 2H), 7,28 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,56 (шир.с, 2H), 4,44 (с, 2H), 4,18 (с, 2H), 3,61 (уявний т, J=4,4 Гц, 1H), 2,29-2,27 (м, 1H), 2,06-1,89 (м, 8H), 1,19-1,15 (м, 4H).
15-4		МС m/z 645,1 (M+1);

5 Приклад 16



10 2-(2-(3-((5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)-феніл)ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)бензо[d]тіазол-6-карбоксамідо)етансульфонова кислота (16-1).

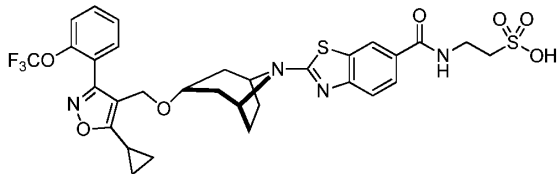
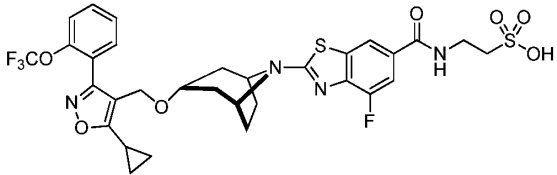
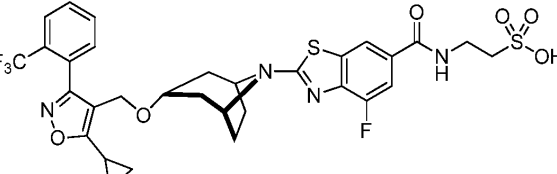
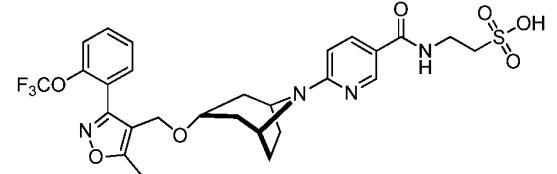
У реактор, який може перепломбовуватися та витримує тиск, поміщають наступні інгредієнти у зазначеній послідовності: кислоту, 2-(3-((5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)феніл)ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-бензо[d]тіазол-6-карбонову кислоту (58,3 мг, 0,1 ммоль), тетрагідрофуран (1,0 мл), N-метилморфолін (приблизно

15

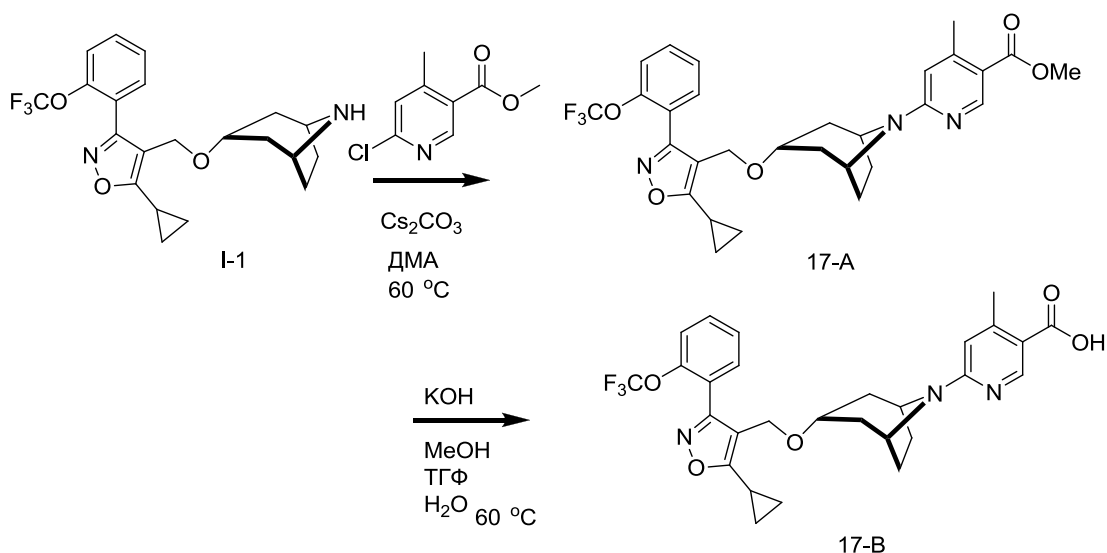
0,1 мл, 0,7 ммоль). Отриману суспензію перемішують при кімнатній температурі впродовж декількох хвилин до повного розчинення вихідної кислоти. Потім додають 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазин (27 мг, 0,15 ммоль), та отриманий розчин перемішують при 50 °С впродовж 20 хвилин до випадення у осад тонкого білого порошку. Отриманий осад ретельно перемішують, щоб упевнитися, що всі матеріали добре перемішані. Потім додають таурин (50 мг, 0,40 ммоль) у вигляді суспензії у диметилацетаміді (4 мл). Отриману суспензію герметизують у реакторі та нагрівають при 80 °С впродовж 2 годин. Отриману суміш потім охолоджують до кімнатної температури. Отриману суміш розводять етилацетатом 20 мл та промивають водою (2×3 мл). Органічну частину сушать у вакуумі до залишку, який розводять 3 мл MeOH, та отриману рідину безпосередньо очищують, використовуючи керовану мас-спектрометром ВЕРХ з оберненою фазою та здійснюючи градієнтне елювання: від 20 до 70 % ацетонітрил/вода з ацетатом амонію (0,05 %) як модифікатором.

Отриманий продукт концентрують у вакуумі у холодному стані, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді порошку білого кольору.

Сполуки прикладів 16-2 та 16-3 отримують за тим же способом.

Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
16-1		MC m/z 693,2 (M+1); ¹ H ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 8,27 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,00 (дд, J=8,4, 1,9 Гц, 1H), 7,65-7,53 (м, 2H), 7,42 (уявний т, J=7,8 Гц, 2H), 7,35 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,42 (шир.с, 4H), 3,81 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,11 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,18-1,93 (м, 8H), 1,72 (д, J=14,8 Гц, 2H), 1,29-1,15 (м, 4H).
16-2		MC m/z 711,2 (M+1);
16-3		MC m/z 695,3 (M+1);
16-4		MC m/z 637,2 (M+1); ¹ H ЯМР (MeOH-d ₄ , 400 МГц) δ 8,30 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,26 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,66 (уявний дт, J=7,6, 2,0 Гц, 1H), 7,61 (уявний дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,54-7,49 (м, 2H), 7,25 (дд, J=9,4, 1,8 Гц, 1H), 4,55 (шир.с, 2H), 4,49 (с, 2H), 3,78 (т, J=8,4 Гц, 2H), 3,60 (уявний т, J=4,4 Гц, 1H), 3,07 (т, J=8,4 Гц, 2H), 2,27-2,21 (м, 1H), 2,08-1,93 (м, 8H), 1,21-1,16 (м, 4H).

Приклад 17



Метил 2-(3-((5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)-феніл)ізоксазол-4-іл)-метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-4-метилпіридин-6-карбоксилат (17A).

5 Амін, 4-((8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси)метил)-5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)феніл)ізоксазол (125 мг, 0,31ммоль), диметилацетамід (1,5 мл), метил 6-хлор-4-метилнікотинат (157 мг, 0,93 ммоль) та карбонат цезію (303 мг, 0,93 ммоль) об'єднують послідовно та нагрівають при 60 °С впродовж 2 годин. Отриману суміш розводять водою та екстрагують етилацетатом (2×10 мл). Органічну частину сушать (MgSO₄) потім випарюють у вакуумі. Отриманий продукт очищують, використовуючи флеш-хроматографію на силікагелі та здійснюючи градієнтне елюювання: 0-100 % етилацетат/гексани, отримуючи шукану сполуку у вигляді прозорого масла.

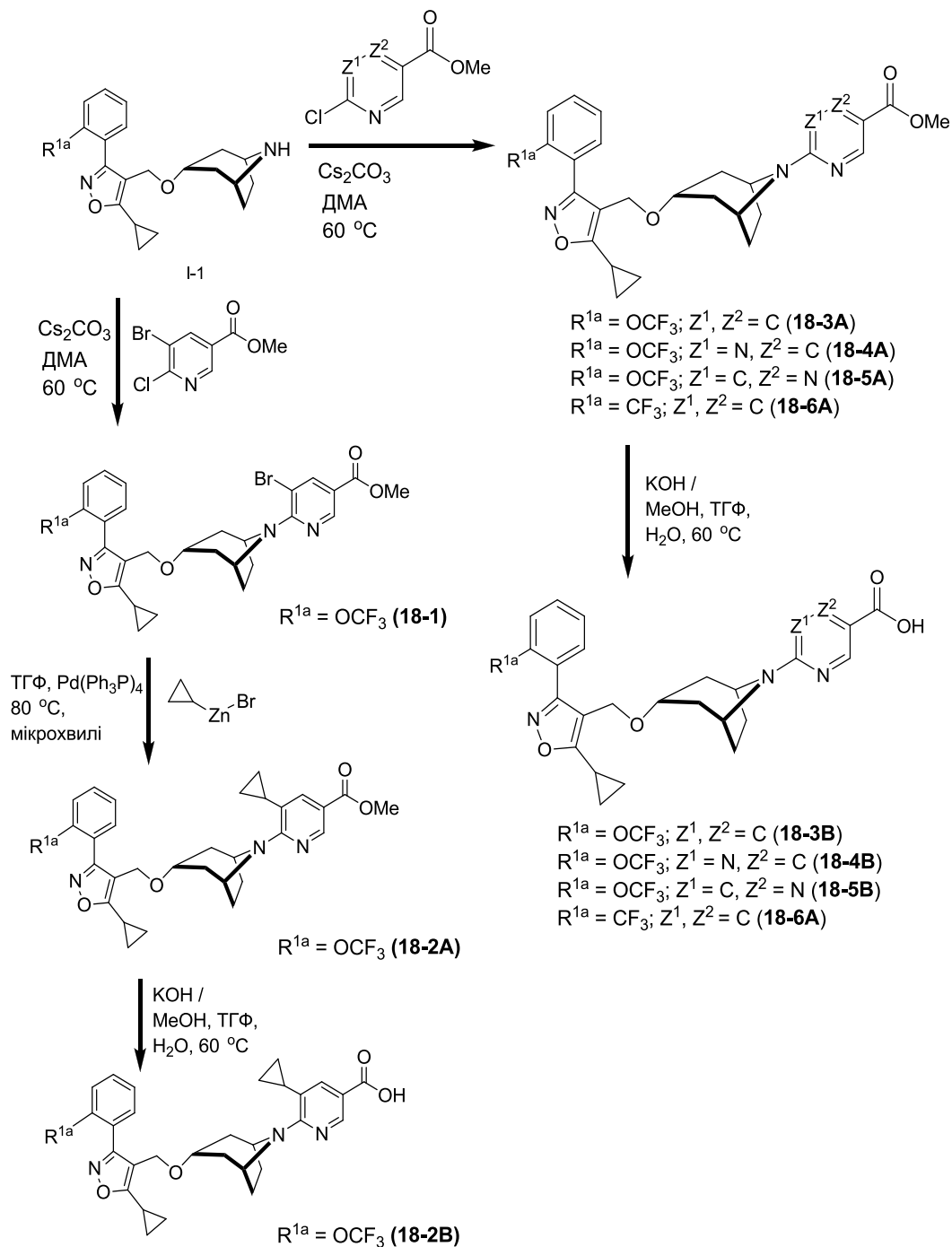
2-(3-((5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)феніл)-ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-4-метилпіридин-6-карбонова кислота (17B).

15 Попередній ефір, метил 2-(3-((5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)-феніл)ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-4-фторбензо[d]тіазол-6-карбоксилат розчиняють у тетрагідрофурани (2 мл) та метанолі (2 мл) та обробляють водним розчином гідроксиду калію (1 н водний розчин, 2 мл, 2,0 ммоль). Отриману суміш нагрівають при 60 °С впродовж 2 годин, потім об'єм розчинника зменшують у вакуумі. Отриману суміш розводять 5 % лимонною кислотою у воді (8 мл) та екстрагують етилацетатом (2×8 мл). Органічну частину сушать (MgSO₄), потім випарюють у вакуумі. Отриманий продукт очищують, використовуючи флеш-хроматографію на силікагелі та здійснюючи градієнтне елюювання сумішшю 0-100 % етилацетат/гексани, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору.

25

Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
17A		МС m/z 558,2 (M+1); δ ¹ H ЯМР (ДМСО D ₆ , 400 МГц) 8,55 (с, 1H), 7,70-7,61 (м, 2H), 7,75-7,52 (м, 2H), 6,54 (с, 1H), 4,41 (шир.с, 2H), 4,32 (с, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,46 (т, J=4,0 Гц, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,36-2,30 (м, 1H), 1,83-1,71 (м, 6H), 1,60 (д, J=14,4 Гц, 2H), 1,19-1,03 (м, 4H).
17B		МС m/z 544,1 (M+1). δ ¹ H ЯМР (ДМСО D ₆ , 400 МГц) 12,24 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,70-7,63 (м, 2H), 7,57-7,52 (м, 2H), 6,52 (с, 1H), 4,41 (шир.с, 2H), 4,32 (с, 2H), 3,47 (т, J=4,4 Гц, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,37-2,30 (м, 1H), 1,83-1,71 (м, 6H), 1,60 (д, J=14,4 Гц, 2H), 1,15-1,06 (м, 4H).

Приклад 18



5

Метил 5-бром-6-((1S, 3R)-3-((5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)феніл)-ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло-[3.2.1]октан-8-іл)нікотинат (18-1).

Амін, 4-((8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси)метил)-5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)феніл)ізоксазол (83 мг, 0,20 ммоль), N, N-диметилацетамід (0,6 мл), метил 5-бром-6-хлорнікотинат (75 мг, 0,3 ммоль), та карбонат цезію (108 мг, 0,33 ммоль) об'єднують послідовно та нагрівають при 60 °C впродовж приблизно 3 годин. Отриману суміш розводять етилацетатом 20 мл та промивають водою (2×3 мл). Органічну частину сушать у вакуумі, залишок очищують, використовуючи флеш-хроматографію на силікагелі та здійснюючи градієнтне елювання: 0-100 % етилацетат/гексани, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді прозорого густого масла.

15

МС m/z 622,2/624 (M+1, Br₇₉/Br₈₁ суміш ізоотопів).

Метил 5-циклопропіл-6-((1S, 3R)-3-((5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)-феніл)ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)нікотинат (18-2A).

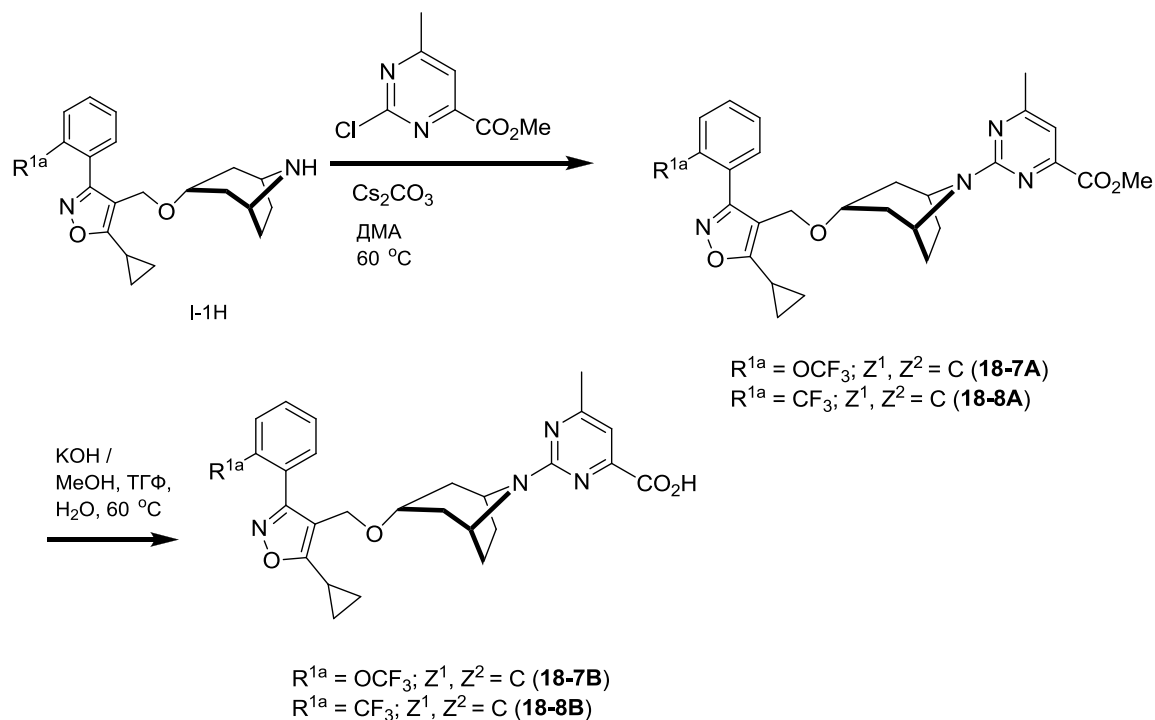
Отриманий вище ефір, метил 5-бром-6-((1S, 3R)-3-((5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)феніл)ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)нікотинат (80 мг, 0,13 ммоль) поміщають у 8 мл мікрохвильовий реактор та розчиняють у безводному тетрагідрофурані (0,5 мл) при позитивному тиску аргону, обробляють Pd(PPh₃)₄, (45 мг, 0,039 ммоль, Strem Cat. № 46-2150. Код лота A2890118). Отриману суспензію потім обробляють розчином циклопропілцинкброміду (ТГФ, 0,5 М, 4 мл, 2 ммоль, Rieke Organozinc Reagents of Lincoln NE, Cat no 2259 лот JEB10-17). Отриману суспензію дегазують, використовуючи аргон (приблизна швидкість потоку 1 см³, 1 хвилина - час продувки). Потім реакційну суміш обробляють мікрохвильовим випромінюванням (35 хвилин у системі CEM Discover Instrument system, 10 Ватт максимальна енергія, при перемішуванні). Після завершення мікрохвильової обробки та охолодження реакційної суміші, її концентрують досуха та знову суспендують у етилацетаті (4 мл) та вводять у хроматографічну колонку з нормальною фазою, використовуючи градієнт: 10-100 % етилацетат/гексани, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді прозорого в'язкого масла.

5-циклопропіл-6-((1S, 3R)-3-((5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)феніл)-ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)нікотинова кислота (18-2B).

Отриманий вище ефір, метил 5-циклопропіл-6-((1S, 3R)-3-((5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)феніл)ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)нікотинат (60 мг, 0,103 ммоль) розчиняють у тетрагідрофурані (0,5 мл) та метанолі (0,5 мл) та обробляють водним розчином гідроксиду калію (6 н водний розчин, 0,5 мл, 3,0 ммоль). Отриману суміш нагрівають при 70 °C впродовж 2 годин та потім охолоджують до кімнатної температури. Значення pH розчину доводять до pH=6, використовуючи водний AcOH (0,5 мл 6 M). Отриману суміш розводять етилацетатом (20 мл), екстрагують та промивають водою (3×1 мл). Органічну частину сушать (MgSO₄), потім випарюють у вакуумі. Продукт, який закристалізувався при концентруванні етилацетатного маточного розчину, промивають невеликою кількістю охолодженої льодом суміші етилацетат/гексани (1:1) (0,5 мл), та отриману тверду речовину білого кольору сушать, отримуючи зазначену у заголовку сполуку.

6-[(1R, 5S)-3-((5-циклопропіл-3-[2-(трифторметокси)-феніл]-1,2-оксазол-4-іл)-метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]піридин-3-карбонову кислоту (18-3B) та 6-[(1R, 5S)-3-((5-циклопропіл-3-[2-(трифторметил)феніл]-1,2-оксазол-4-іл)-метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]піридин-3-карбонову кислоту (18-6B) отримують зі сполук прикладів 18-3A та 18-6B, у результаті реакції 4-((8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси)метил)-5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)феніл)-ізоксазолу (I-1) або 4-((8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси)метил)-5-циклопропіл-3-(2-(трифторметил)феніл)-ізоксазолу та відповідної похідної піридилу.

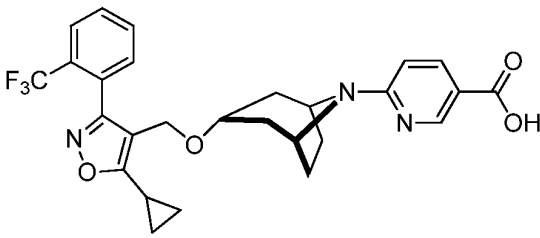
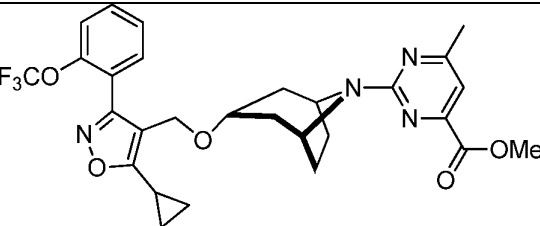
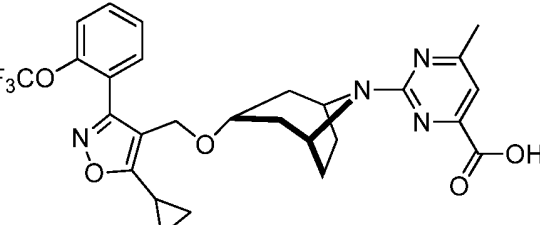
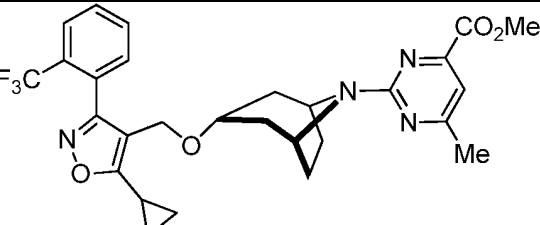
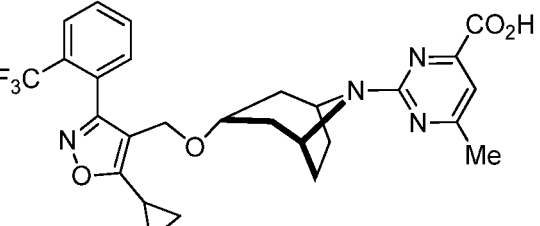
Сполуки прикладів 18-4A та 18-5A та їх відповідні кислоти 18-4B та 18-6B отримують за тими ж способами, у результаті реакції 4-((8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси)метил)-5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)феніл)-ізоксазолу (I-1) та відповідних похідних піримідинілу або піразинілу.



5 Сполуки прикладів 18-7А та 18-8А та їх відповідні кислоти 18-7В та 18-8В отримують за тими ж способами, у результаті реакції 4-((8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси)метил)-5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)феніл)-ізоксазолу (I-1) або 4-((8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси)метил)-5-циклопропіл-3-(2-(трифторметил)феніл)-ізоксазолу та відповідних похідних піримідинілу.

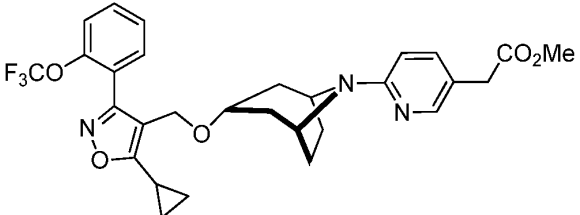
Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ^1H ЯМР
18-1		МС m/z 622,2/624 (M+1, Br ₇₉ /Br ₈₁ сліди ізоотопів)
18-2A		МС m/z 584,2 (M+1).
18-2B		МС m/z 570,2 (M+1); ^1H ЯМР (D ₄ -MeOH, 400 МГц) δ 8,34 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,68-7,58 (м, 2H), 7,51 (уявний дт, J=8,2, 0,9 Гц, 2H), 4,81 (шир.с, 2H, частково маскований залишком води D ₄ -MeOH), 4,40 (с, 2H), 3,60 (уявний т, J=4,9 Гц, 1H), 2,34-2,27 (м, 1H), 2,10 (уявний т, J=4,0 Гц, 1H), 2,07 (уявний т, J=4,8 Гц, 1H), 2,08-1,80 (м, 7H), 1,21-1,14 (м, 4H), 1,07 (уявний кв., J=6,5, 2H), 0,78 (уявний кв., J=6,2, 2H).

Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
18-3A		MC m/z 544,2 (M+1)
18-3B		MC m/z 530,2 (M+1); ¹ H ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 8,64 (д, J=2 Гц, 1H), 7,98 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,66-7,58 (м, 2H), 7,52-7,48 (м, 2H), 6,64 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,43 (шир.с, 2H), 4,38 (с, 2H), 3,52 (т, J=4,4 Гц, 1H), 2,31-2,24 (м, 1H), 1,97-1,82 (м, 6H), 1,71 (д, J=14,4 Гц, 2H), 1,18-1,14 (м, 4H).
18-4A		MC m/z 545,2 (M+1).
18-4B		MC m/z 531,1 (M+1).
18-5A		MC m/z 545,2 (M+1).
18-5B		MC m/z 531,2 (M+1); ¹ H ЯМР (ДМСО ₆ , 400 МГц) δ 8,51 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,64-7,56 (м, 2H), 7,51-7,46 (м, 2H), 4,41 (шир.с, 2H), 4,26 (с, 2H), 3,40 (т, J=4 Гц, 1H), 2,31-2,24 (м, 1H), 1,75-1,67 (м, 6H), 1,57 (д, J=14,8 Гц, 2H), 1,09-0,97 (м, 4H).
18-6A		MC m/z 528,2 (M+1)

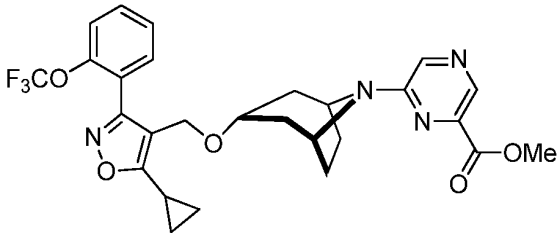
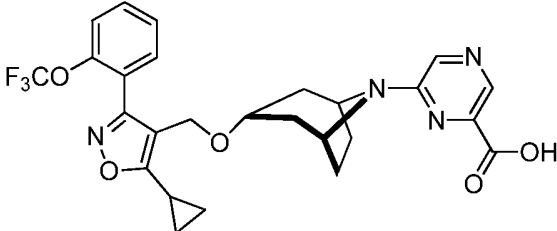
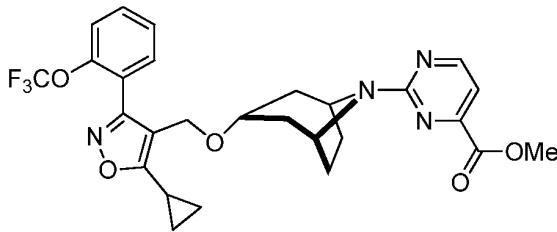
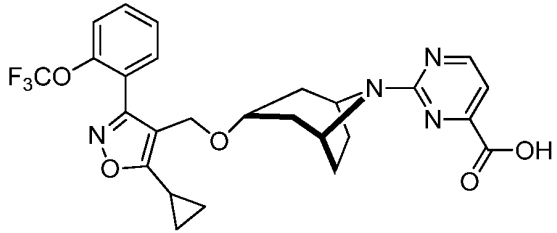
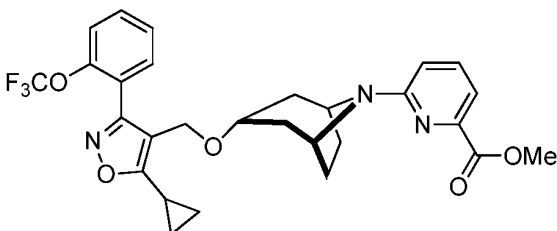
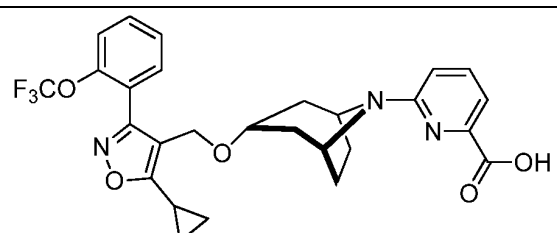
Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
18-6B		МС m/z 514,2 (M+1); ¹ H ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 8,54 (д, J=2 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,79-7,76 (м, 1H), 7,67-7,59 (м, 2H), 7,44 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,55 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,34 (шир.с, 2H), 4,17 (с, 2H), 3,39-3,37 (м, 1H), 2,21-2,12 (м, 1H), 1,90-1,74 (м, 6H), 1,63 (д, J=14,8 Гц, 2H), 1,08-1,04 (м, 4H).
18-7A		МС m/z 559,2 (M+1).
18-7B		МС m/z 545,2 (M+1); ¹ H ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 7,65-7,59 (м, 2H), 7,52-7,48 (м, 2H), 6,91 (с, 1H), 4,66 (шир.с, 2H), 4,37 (с, 2H), 3,52 (т, J=4,8 Гц, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,32-2,24 (м, 1H), 1,96-1,87 (м, 4H), 1,84-1,77 (м, 2H), 1,69 (д, J=14,4 Гц, 2H), 1,18-1,14 (м, 4H).
18-8A		МС m/z 515,3 (M+1);
18-8B		МС m/z 529,3 (M+1); ¹ H ЯМР (ДМСО D ₆ , 400 МГц) δ 7,92 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,83-7,73 (м, 2H), 7,60 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 4,50 (шир.с, 2H), 4,23 (шир.с, 2H), 3,47-3,40 (м, 1H), 2,38-2,29 (м, 4H), 1,81-1,61 (м, 8H), 1,16-1,04 (м, 4H).

Приклад 19

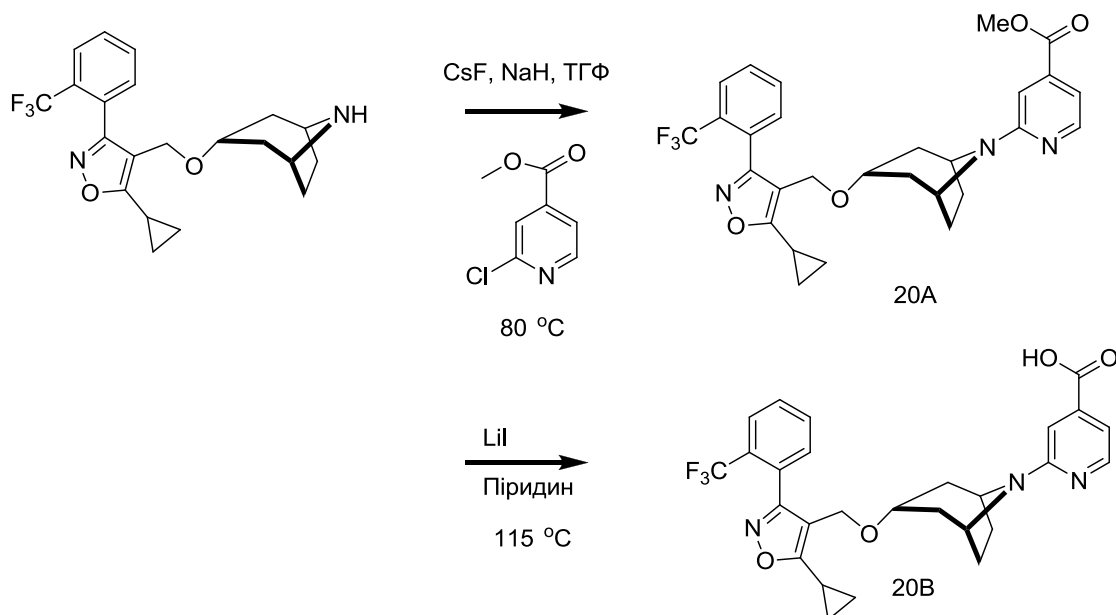
Сполуки наступних прикладів отримують з 4-((8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси)метил)-5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)феніл)ізоксазолу (I-I) та відповідних похідних піридилу, піримідинілу або піразинілу, використовуючи способи, розкриті для одержання сполуки прикладу 18.

Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
19-1A		МС m/z 558,2 (M+1)

Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
19-1B		MC m/z 544,2(M+1)
19-2A		MC m/z 613,2 (M+1).
19-2B		MC m/z 599,2 (M+1); ¹ H ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 8,70 (с, 1H), 7,64-7,56 (м, 2H), 7,51-7,46 (м, 2H), 4,44 (шир.с, 2H), 4,26 (с, 2H), 3,44 (т, J=4 Гц, 1H), 2,31-2,24 (м, 1H), 1,78-1,62 (м, 8H), 1,09-0,99 (м, 4H).
19-3A		MC m/z 612,2 (M+1).
19-3B		MC m/z 598,2 (M+1); ¹ H ЯМР (DMCOd ₆ , 400 МГц) δ 8,66 (с, 1H), 7,69-7,62 (м, 2H), 7,57-7,51 (м, 2H), 6,92 (с, 1H), 4,53 (шир.с, 2H), 4,32 (с, 2H), 3,50-3,47 (м, 1H), 2,37-2,27 (м, 1H), 1,84-1,70 (м, 6H), 1,65 (д, J=14,4 Гц, 2H), 1,15-1,05 (м, 4H).
19-4A		MC m/z 558,2 (M+1). ¹ H ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 8,55 (с, 1H), 7,70-7,61 (м, 2H), 7,75-7,52 (м, 2H), 6,54 (с, 1H), 4,41 (шир.с, 2H), 4,32 (с, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,46 (т, J=4 Гц, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,36-2,30 (м, 1H), 1,83-1,71 (м, 6H), 1,60 (д, J=14,4 Гц, 2H), 1,19-1,03 (м, 4H).
19-4B		MC m/z 544,3 (M+1).

Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
19-5A		MC m/z 545,3 (M+1).
19-5B		MC m/z 531,2 (M+1).
19-6A		MC m/z 545,2 (M+1).
19-6B		MC m/z 531,2 (M+1).
19-7A		MC m/z 544,2 (M+1); ¹ H ЯМР (DMCOd ₆ , 400 МГц) δ 7,70-7,52 (м, 5H), 7,21 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,90 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,37 (шир.с, 2H), 4,32 (с, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,45 (т, J=8,4 Гц, 1H), 2,37-2,30 (м, 1H), 1,82-1,65 (м, 6H), 1,58 (д, 14,4 Гц, 2H), 1,17-1,04 (м, 4H).
19-7B		MC m/z 530,2 (M+1); ¹ H ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 7,56-7,58 (м, 3H), 7,50 (уявний т, J=8 Гц, 2H), 7,28 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,86 (д, J=6,8 Гц, 1H), 4,49 (шир.с, 2H), 4,38 (с, 2H), 3,50 (т, J=4,4 Гц, 1H), 2,30-2,24 (м, 1H), 2,00-1,89 (м, 4H), 1,89-1,81 (м, 2H), 1,70 (д, J=14,4 Гц, 2H), 1,18-1,14 (м, 4H).

Приклад 20

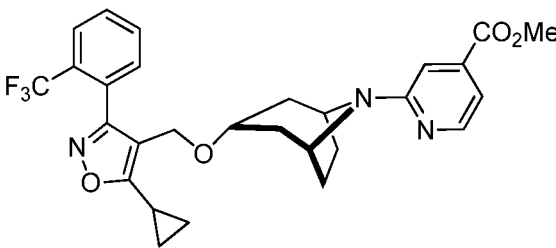
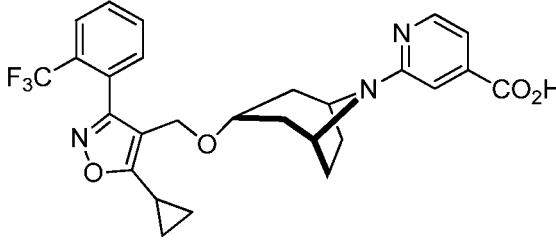


Метил 2-(3-((5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)-феніл)ізоксазол-4-іл)-метокси)-8-азабіцкло[3.2.1]октан-8-іл)ізонікотинат (20A).

Амін, 4-((8-азабіцкло[3.2.1]октан-3-ілокси)метил)-5-циклопропіл-3-(2-(трифторметил)феніл)ізоксазол (40 мг, 0,102 ммоль) поміщають у 10 мл реактор, що може бути регерметизований та що витримує тиск, та завантажують 0,6 мл сухого ТГФ та масло залишають до повного розчинення при обережному нагріванні (40 °С, 5 хвилин). Після охолодження розчину до кімнатної температури, розчин обробляють 75 мг 60 % мас./мас. NaH-мінеральне масло (ефективна кількість 45 мг, 1,9 ммоль). Відбувається зміна кольору на жовтий та розчин інтенсивно кипить. Через 1 хвилину додають додатково 0,4 мл безводного ТГФ. Отриманий розчин нагрівають до 50 °С за 3 хвилини, причому за цей час послідовно додають метил 2-хлорізонікотинат (60 мг, 0,35 ммоль) та CsF (51 мг, 0,33 ммоль). Реакційну суміш вентилують впродовж 4 хвилин до тих пір, поки кипіння майже припиняється. Реакційну суміш герметизують та нагрівають при 80 °С при швидкому перемішуванні отриманої густої суспензії. Через 3 години реакційну суміш залишають охолоджуватися до кімнатної температури та вентилують. Отриману суспензію розводять 3 мл MeOH та рідку частину очищують, використовуючи хроматографіческую колонку з оберненою фазою на носії C-18, використовуючи прилад, оснащений пристроєм з масовим тригером збору, та здійснюють градієнтне елювання: 30 до 90 % ацетонітрил/вода, у яку додана ТФК як модифікатор (0,05 %). Отриманий продукт концентрують у вакуумі у холодному стані та обробляють, використовуючи картридж з SPE полімерним носієм та MeOH (5 мл) як елюент (продукт SPE PLHC03 MP частина PL3540-C603). Весь метанольний вихідний розчин концентрують, отримуючи проміжний ефір у вигляді в'язкого масла.

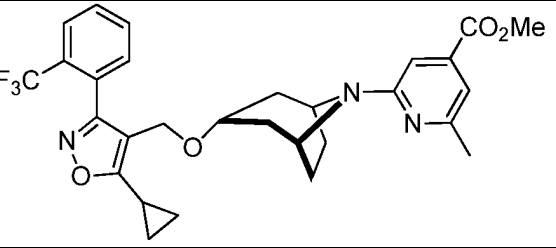
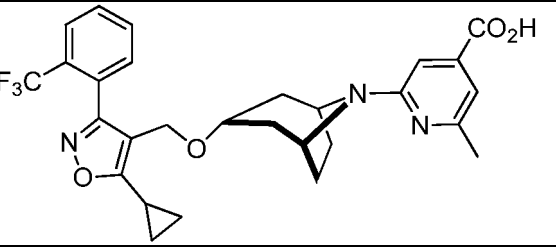
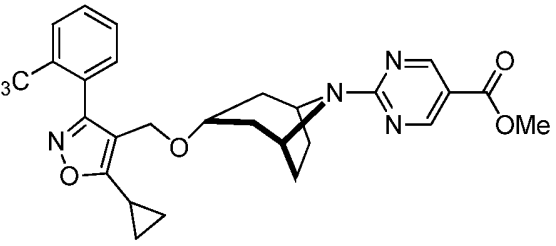
2-(3-((5-циклопропіл-3-(2-(трифторметил)феніл)-ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцкло[3.2.1]октан-8-іл)ізонікотинова кислота (20B).

Отриманий вище ефір, метил 2-(3-((5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)-феніл)ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцкло[3.2.1]октан-8-іл)ізонікотинат (10,5 мг, 0,02 ммоль), розчиняють у безводному піридині (2 мл), та обробляють LiI (65 мг, 0,5 ммоль). Отриману суспензію перемішують впродовж 10 хвилин при кімнатній температурі та нагрівають при 115 °С впродовж 14 годин. Реакційну суміш охолоджують та обробляють 0,3 мл AcOH, розводять водою (1 мл), та екстрагують етилацетатом (3×10 мл). Отримані органічні екстракти концентрують досуха, знову розводять MeOH (2 мл), та відразу очищують, використовуючи керований мас-спектром хроматограф з оберненою фазою, здійснюючи градієнтне елювання: 30 до 90 % ацетонітрил/вода з ацетатом амонію як модифікатором (0,05 %). Всі фракції, що містять продукт, концентрують у вакуумі у холодному стані, отримуючи зазначену у заголовку карбонову кислоту у вигляді твердої речовини білого кольору.

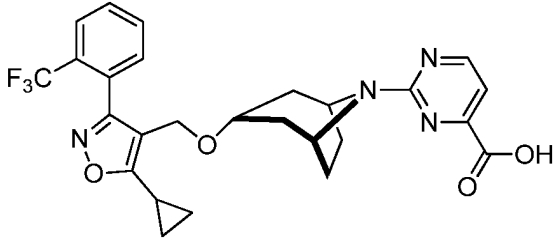
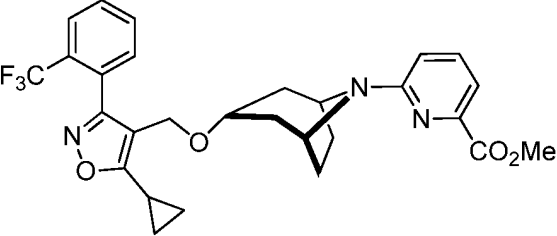
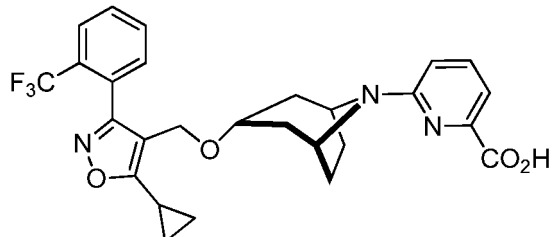
Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
20A		МС m/z 528,2 (M+1); ¹ H ЯМР (D ₄ -MeOH, 400 МГц) δ 8,26 (шир.дд, J=6,0, 0,8 Гц, 1H), 7,92 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,76 (уявний дкв., J=16,0, 7,2 Гц, 2H), 7,54 (д, J=7,2, 0,9 Гц, 1H), 6,92 (дд, J=6,4, 1,8 Гц, 1H), 6,83 (шир.с, 1H), 4,62 (шир.с, 1H), 4,25 (уявний кв _{аб} , J=12,0 Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,83 (с, 1H), 3,63 (уявний т, J=4,1 Гц, 1H), 2,31-2,20 (м, 1H), 1,98-1,74 (м, 6H), 1,63 (шир. уявний д, J=14,7 Гц, 2H), 1,15-1,09 (м, 4H).
20B		МС m/z 514,1 (M+1); ¹ H ЯМР (D ₄ -MeOH, 400 МГц) δ 7,82 (дд, J=8,3, 0,9 Гц, 1H), 7,69 (уявний дкв., J=9,2, 4,5 Гц, 2H), 7,50 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,49 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,55 (уявний дд, J=2,5, 1,0 Гц, 1H), 6,35 (дд, J=8,2, 1,7 Гц, 1H), 4,51 (с, 1H), 4,24 (уявний дд, J=15,5, 11,2 Гц, 2H), 3,89 (шир.с, 1H), 3,59 (уявний т, J=4,4 Гц, 1H), 2,28-2,16 (м, 1H), 2,15-1,67 (м, 8H), 1,15-1,09 (м, 4H).

Приклад 21

- 5 Сполуки наступних прикладів отримують з 4-((8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси)метил)-5-циклопропіл-3-(2-(трифторметил)феніл)ізоксазолу та відповідних похідних піридилу, піримідинілу або піразинілу.

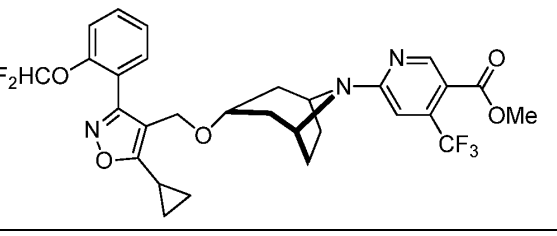
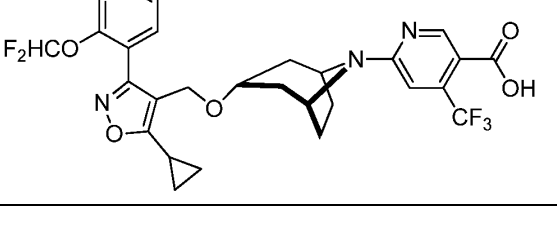
Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
21-1A		МС m/z 542,2 (M+1)
21-1B		МС m/z 528,2 (M+1)
21-2A		МС m/z 529,3 (M+1)

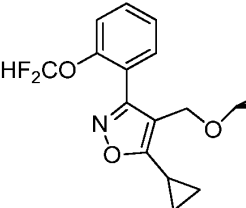
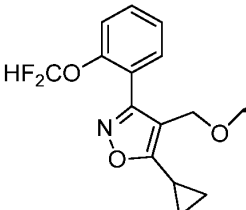
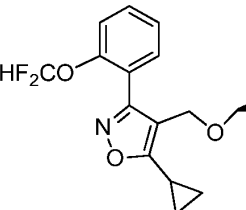
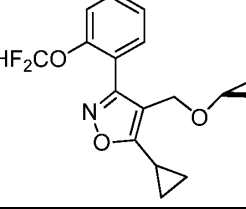
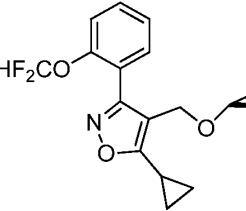
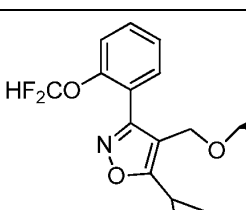
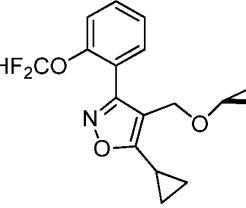
Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
21-2B		MC m/z 515,2 (M+1); ¹ H ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 8,68 (с, 2H), 7,78 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,68-7,58 (м, 2H), 7,45 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,54 (шир.с, 2H), 4,18 (с, 2H), 3,42 (т, J=4,4 Гц, 1H), 2,21-2,14 (м, 1H), 1,90-1,67 (м, 8H), 1,09-1,05 (м, 4H).
21-3A		MC m/z 529,2 (M+1)
21-3B		MC m/z 515,2 (M+1); ¹ H ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 8,57 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,77 (уявний д, J=7,6 Гц, 1H), 7,67-7,59 (м, 2H), 7,44 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,42 (шир.с, 2H), 4,17 (с, 2H), 3,40-3,38 (м, 1H), 2,20-2,13 (м, 1H), 1,92-1,85 (м, 2H), 1,85-1,73 (м, 4H), 1,67 (д, J=14,8 Гц, 2H), 1,08-1,05 (м, 4H).
21-4A		MC m/z 596,2 (M+1)
21-4B		MC m/z 582,2 (M+1)
21-5A		MC m/z 529,2 (M+1)

Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
21-5B		МС m/z 515,3 (M+1); ¹ H ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 8,42 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,87 (уявний д, J=7,6 Гц, 1H), 7,79-7,67 (м, 2H), 7,54 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,04 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,64 (шир.с, 2H), 4,26 (с, 2H), 3,50-3,48 (м, 1H), 2,30-2,23 (м, 1H), 1,97-1,81 (м, 6H), 1,73 (д, J=14,8 Гц, 2H), 1,19-1,15 (м, 4H).
21-6A		МС m/z 528,2 (M+1)
21-6B		МС m/z 514,2 (M+1)

Приклад 22

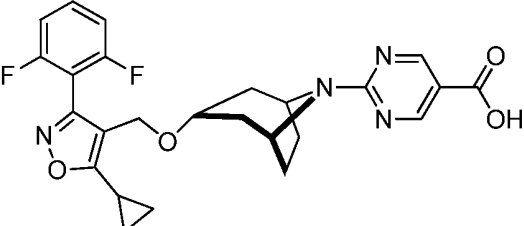
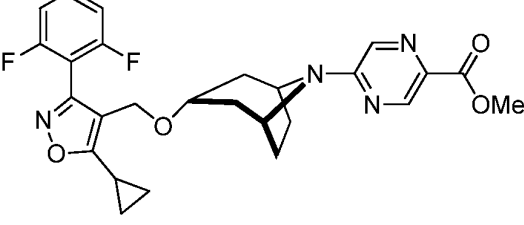
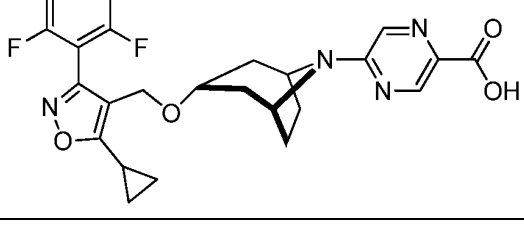
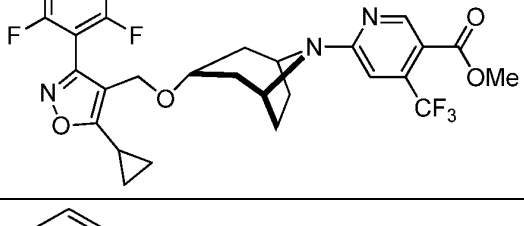
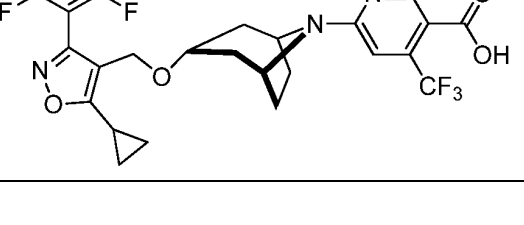
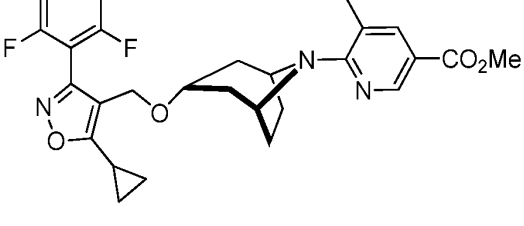
5 Сполуки наступних прикладів отримують з 4-((8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси)метил)-5-циклопропіл-3-(2-(дифторметокси)феніл)ізоксазолу або 4-((8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси)метил)-5-циклопропіл-3-(2,6-дифторметоксифеніл) та відповідних похідних піридилу, піримідинілу або піразинілу, використовуючи способи, розкриті для одержання сполуки прикладу 18.

Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
22-1A		МС m/z 594,3 (M+1)
22-1B		МС m/z 580,1 (M+1).

Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
22-2A		MC m/z 527,2 (M+1).
22-2B		MC m/z 513,2 (M+1); ¹ H ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 8,38 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,60-7,51 (м, 2H), 7,39-7,34 (м, 2H), 7,01 (д, J=1,2 Гц, 1H), 6,83 (т, J=74, 1H), 4,63 (шир.с, 2H), 4,40 (с, 2H), 3,52 (т, J=4,8 Гц, 1H), 2,31-2,24 (м, 1H), 1,94-1,90 (м, 4H), 1,82-1,77 (м, 2H), 1,71 (д, J=14,4 Гц, 2H), 1,18-1,14 (м, 4H).
22-3		MC m/z 526,2 (M+1); ¹ H ЯМР (DMCO-d ₆ , 400 МГц) δ 7,64-7,57 (м, 2H), 7,52-7,48 (м, 1H), 7,43-7,05 (м, 4H), 6,89 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,36 (шир.с, 2H), 4,31 (с, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,43 (т, J=4,4 Гц, 1H), 2,36-2,28 (м, 1H), 1,81-1,54 (м, 8H), 1,15-1,04 (м, 4H).
22-4A		MC m/z 540,2 (M+1)
22-4B		MC m/z 526,2 (M+1); ¹ H ЯМР (D ₄ -MeOH, 400 МГц) δ 8,60 (с, 1H), 7,56 (дт, J=7,4, 1,8 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=10,5, 1,5 Гц, 1H), 7,38-7,33 (м, 2H), 6,82 (т, J=76,5 Гц, 1H), 6,44 (с, 1H), 4,41 (шир.с, 2H), 4,39 (шир.с, 2H), 3,51 (т, J=4,0 Гц, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,29-2,22 (м, 1H), 1,97-1,77 (м, 6H), 1,72 (уявний шир.д, J=14,5 Гц, 2H), 1,18-1,11 (м, 4H).
22-5		MC m/z 541,2 (M+1)
22-6A		MC m/z 560,2/562,2 (M+1, Cl ₃₅ /Cl ₃₇ сліди ізотопів)

Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
22-6B		МС m/z 547,1/549,1 (M+1, Cl ₃₅ /Cl ₃₇ сліди ізотопів)
22-7A		МС m/z 540,2 (M+1)
22-7B		МС m/z 526,2 (M+1); ¹ H ЯМР (D ₄ -MeOH, 400 МГц) δ 8,53 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,83 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,57 (дт, J=7,8, 2,1 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H); 7,40-7,34 (м, 2H), 6,68 (т, J=72,0 Гц, 1H), 4,45 (с, 2H), 4,38 (шир.с, 2H), 3,64 (т, J=4,6 Гц, 1H), 2,39-2,34 (м, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,08-1,98 (м, 2H), 1,89-1,84 (м, 2H), 1,80-1,73 (м, 4H), 1,18-1,13 (м, 4H).
22-8		МС m/z 527,2 (M+1)
22-9A		МС m/z 527,2 (M+1).
22-9B		МС m/z 513,2 (M+1).
22-10A		МС m/z 527,2 (M+1).

Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
22-10B		MC m/z 513,2 (M+1).
22-11A		MC m/z 527,2 (M+1).
22-11B		MC m/z 513,2 (M+1).
22-12		MC m/z 512,2 (M+1).
22-13A		MC m/z 496,2 (M+1).
22-13B		MC m/z 482,2 (M+1); ¹ H ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 8,64 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,98 (дд, J=9,2, 2,4 Гц, 1H), 7,62-7,55 (м, 1H), 7,19-7,13 (м, 2H), 6,65 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,43 (шир.с, 2H), 4,37 (с, 2H), 3,50 (т, J=4,8 Гц, 1H), 2,30-2,24 (м, 1H), 1,96-1,81 (м, 6H), 1,70 (д, J=14,4 Гц, 2H), 1,19-1,15 (м, 4H).
22-14A		MC m/z 497,2 (M+1).

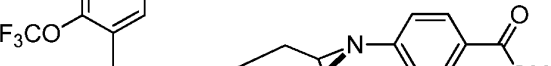
Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
22-14B		МС m/z 483,2 (M+1); ¹ H ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 8,77 (с, 2H), 7,63-7,55 (м, 1H), 7,19-7,14 (м, 2H), 4,60 (шир.с, 2H), 4,37 (с, 2H), 3,53 (т, J=4,4 Гц, 1H), 2,31-2,24 (м, 1H), 1,94-1,78 (м, 6H), 1,73 (д, J=14,4 Гц, 2H), 1,19-1,16 (м, 4H).
22-15A		МС m/z 497,2 (M+1).
22-15B		МС m/z 483,2 (M+1); ¹ H ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 8,38 (д, J=0,8 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,63-7,55 (м, 1H), 7,19-7,13 (м, 2H), 4,51 (шир.с, 2H), 4,37 (с, 2H), 3,51 (т, J=4,4 Гц, 1H), 2,31-2,24 (м, 1H), 1,99-1,81 (м, 6H), 1,73 (д, J=14,4 Гц, 2H), 1,19-1,14 (м, 4H).
22-16A		МС m/z 564,2 (M+1).
22-16B		МС m/z 550,2 (M+1).
22-17A		МС m/z 536,2 (M+1); ¹ H ЯМР (D ₄ -MeOH, 400 МГц) δ 8,42 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,79 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,61 (уявний дт, J=7,4, 6,2 Гц, 1H), 7,11-7,02 (м, 2H), 4,72 (шир.с, 2H), 4,40 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,40 (уявний т, J=4,9 Гц, 1H), 2,27-2,18 (м, 1H), 2,07 (уявний т, J=3,5 Гц, 1H), 2,04 (уявний т, J=3,9 Гц, 1H), 1,96-1,74 (м, 7H), 1,23-1,20 (м, 4H), 1,07-1,02 (м, 2H), 0,74-0,71 (м, 2H).

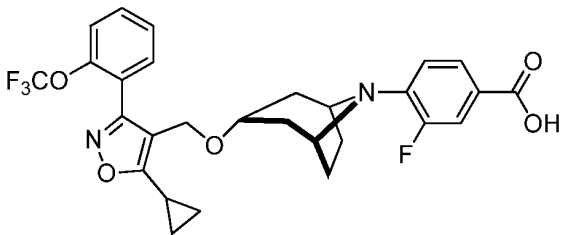
Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
22-17B		МС m/z 522,2 (M+1); ¹ H ЯМР (D ₄ -MeOH, 400 МГц) δ 8,56 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,80 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,63 (уявний дт, J=7,2, 6,5 Гц, 1H), 7,21-7,05 (м, 2H), 4,68 (шир.с, 2H), 4,38 (с, 2H), 3,63 (уявний т, J=4,9 Гц, 1H), 2,37-2,28 (м, 1H), 2,09 (уявний т, J=3,5 Гц, 1H), 2,06 (уявний т, J=3,9 Гц, 1H), 1,96-1,74 (м, 7H), 1,25-1,20 (м, 4H), 1,06-1,00 (м, 2H), 0,74-0,71 (м, 2H).
22-18A		МС m/z 511,2 (M+1)
22-18B		МС m/z 497,2 (M+1)
22-19		МС m/z 531,2/533,2 (M+1, Cl ₃₅ /Cl ₃₇ сліди ізоотопів)
22-20		МС m/z 531,2/533,2 (M+1, Cl ₃₅ /Cl ₃₇ сліди ізоотопів)
22-21		МС m/z 574,2/576,2 (M+1, Br ₇₉ /Br ₈₁ сліди ізоотопів)

Приклад 23

Амін, 4-((8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси)метил)-5-циклопропіл-3-(2-
(трифторметокси)феніл)ізоксазол (41,5 мг, 0,102 ммоль), диметилацетамід (0,6 мл), метил 3,4-
дифторбензоат (510 мг, 3,0 ммоль) та карбонат цезію (108 мг, 0,33 ммоль) об'єднують
попередньо та нагрівають при 100 °С впродовж приблизно 20 хвилин та потім при 120 °С
впродовж приблизно 1 години. Отриману суміш розводять етилацетатом 20 мл та промивають
водою (2×3 мл). Органічну частину сушать у вакуумі, отриманий залишок розводять 3 мл MeOH,
та рідину відразу очищують, використовуючи керований мас-спектрометром хроматограф з
оберненою фазою, здійснюючи градієнтне елювання: 30 до 90 % ацетонітрил/вода з ТФК як
модифікатором (0,05 %). Отриманий продукт концентрують у вакуумі у холодному стані та
обробляють, використовуючи картридж з SPE полімерним носієм та MeOH (5 мл) як елюєнт
(продукт SPE PLHC03 MP частина № PL3540-C603). Весь метанольний розчин, що витікає,
концентрують, отримуючи проміжний ефір у вигляді густого масла.

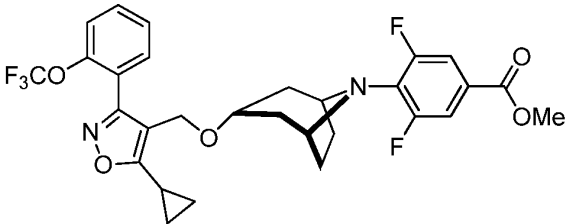
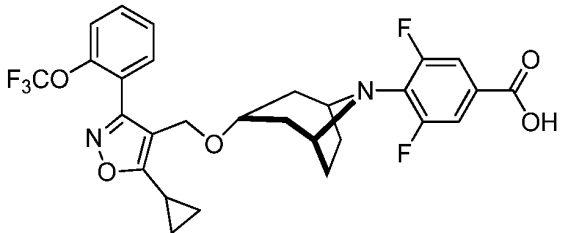
Отриманий вище ефір, метил 4-(3-((5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)-феніл)ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло-[3.2.1]октан-8-іл)-3-фторбензоат (24 мг, 0,043 ммоль) розчиняють у тетрагідрофурані (0,5 мл) та метанолі (0,5 мл) та обробляють водним розчином гідроксиду калію (6 н водний розчин, 0,5 мл, 3,0 ммоль). Отриману суміш нагрівають при 70 °С впродовж 2 годин та потім охолоджують до кімнатної температури. рН отриманого розчину доводять до 6, використовуючи водний розчин НСІ (0,5 мл, 6 н). Отриману суміш розводять етилацетатом (20 мл), екстрагують та промивають водою (3×1 мл). Органічну частину сушать (MgSO₄), потім випарюють у вакуумі. Отриманий продукт кристалізується після концентрування етилацетатного маточного розчину, промивають невеликою кількістю охолодженого льодом етилацетату (0,5 мл), та отриману тверду речовину білого кольору сушать, отримуючи зазначену у заголовку сполуку.

Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
23A		MS m/z 561,2 (M+1); ¹ H ЯМР (D ₄ -MeOH, 400 МГц) δ 7,69-7,46 (м, 6H), 6,91 (т, J=9,0 Гц, 1H), 4,38 (шир.с, 2H), 4,28 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,51 (уявний т, J=4,6 Гц, 1H), 2,33-2,21 (м, 1H), 2,00-1,76 (м, 6H), 1,68 (шир. уявний д, J=13,9 Гц, 2H), 1,19-1,14 (м, 4H).

Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
23B		МС m/z 547,2 (M+1). ¹ H ЯМР (D ₄ -MeOH, 400 МГц) δ 7,60-7,56 (м, 2H), 7,51 (д, J=12,0 Гц, 1H), 7,47 (т, J=7,1 Гц, 1H), 7,34 (уявний т, J=7,8 Гц, 2H), 6,67 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,27 (с, 2H), 4,18 (шир.с, 2H), 3,42 (уявний т, J=3,6 Гц, 1H), 2,07-2,00 (м, 1H), 1,94-1,72 (м, 6H), 1,56 (шир. уявний д, J=15,1 Гц, 2H), 1,21-1,14 (м, 4H).

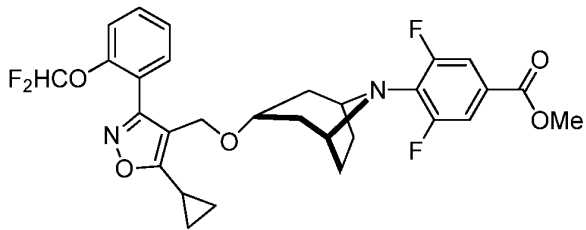
Приклад 24

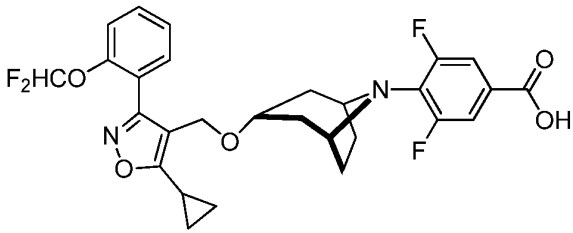
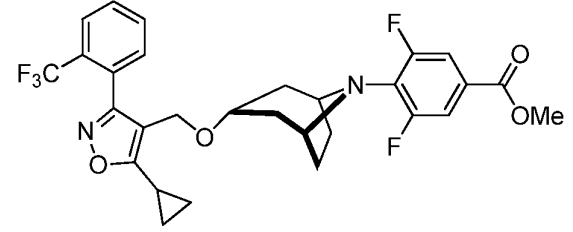
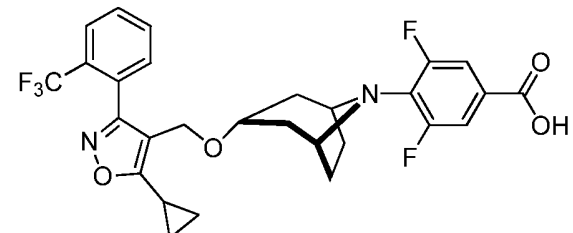
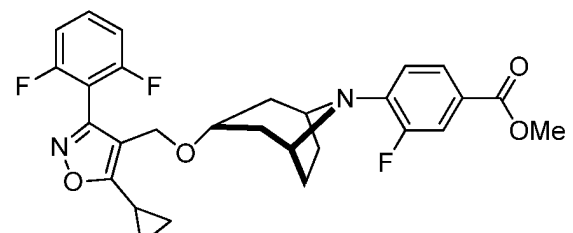
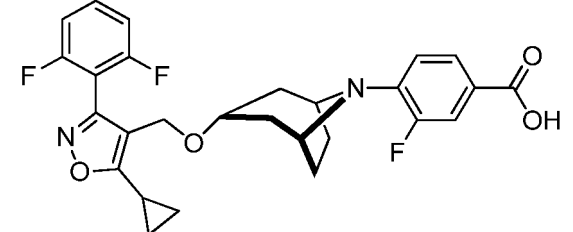
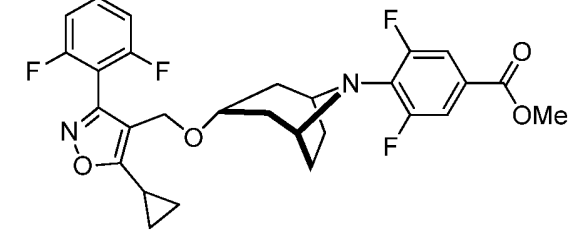
Сполуки наступних прикладів отримують з 4-((8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси)метил)-5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)феніл)ізоксазолу (I-1) та відповідного фторованого метилбензоату, використовуючи спосіб, розкритий для одержання сполуки прикладу 23.

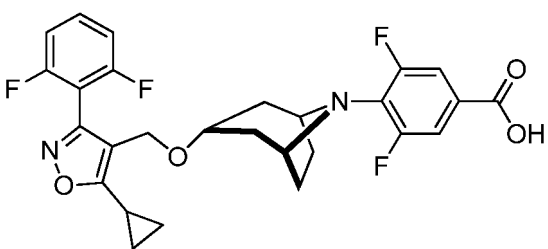
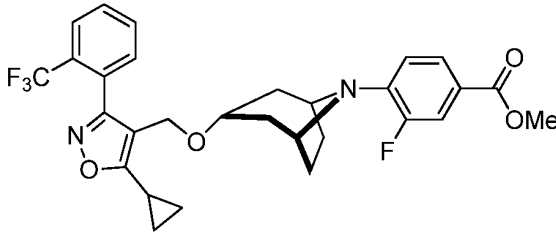
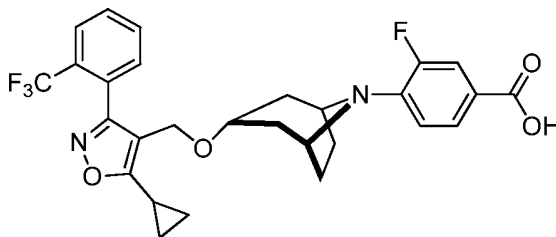
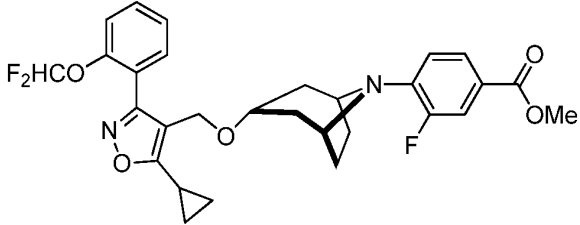
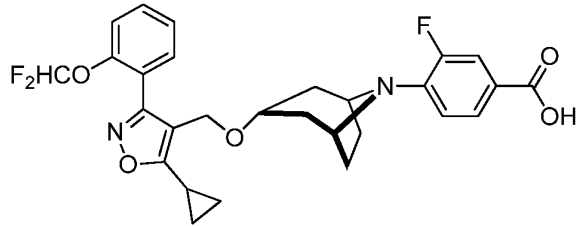
Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
24-1A		МС m/z 579,2 (M+1)
24-1B		МС m/z 565,3 (M+1); ¹ H ЯМР (D ₄ -MeOH, 400 МГц) δ 7,70-7,60 (м, 2H), 7,51 (уявний дт, J=7,6, 0,9 Гц, 2H), 7,39 (уявний шир.д, J=10,0 Гц, 2H), 4,39 (с, 2H), 4,12 (шир.с, 2H), 3,58 (уявний т, J=5,1 Гц, 1H), 2,31-2,24 (м, 1H), 2,06 (уявний т, J=4,8 Гц, 1H), 2,00 (уявний т, J=4,8 Гц, 1H), 1,92-1,68 (м, 6H), 1,20-1,13 (м, 4H).

Приклад 25

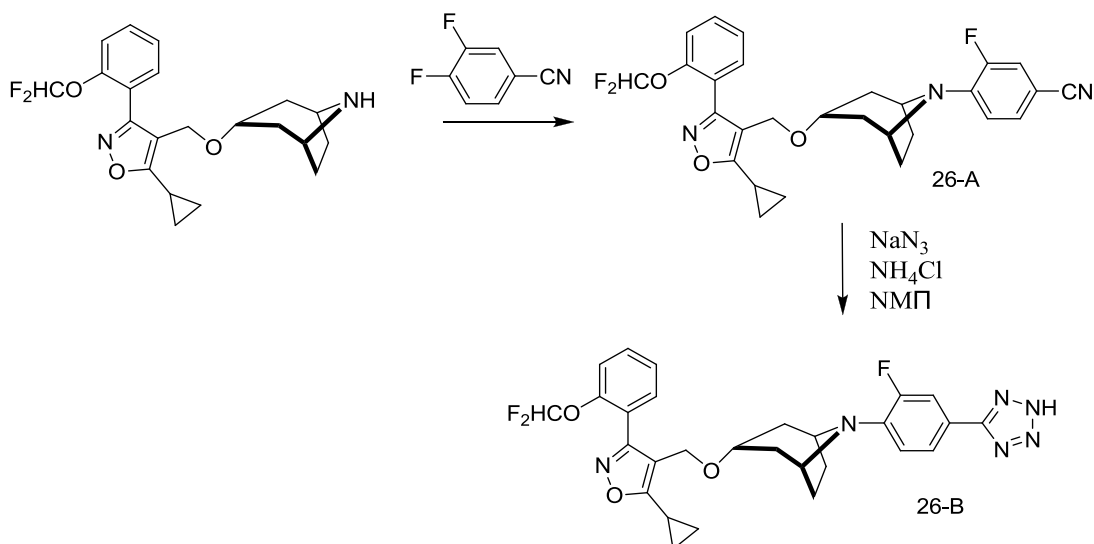
Сполуки наступних прикладів отримують з 4-((8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси)метил)-5-циклопропіл-3-(2-(дифторметокси)феніл)ізоксазолу, 4-((8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси)метил)-5-циклопропіл-3-(2-(трифторметил)феніл)-ізоксазолу та 4-((8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси)метил)-5-циклопропіл-3-(2,6-дифторметоксифеніл)ізоксазолу та відповідного фторованого метилбензоату, використовуючи спосіб, розкритий для одержання сполуки прикладу 23.

Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
25-1A		МС m/z 561,2 (M+1).

Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
25-1B		MC m/z 547,2 (M+1)
25-2A		MC m/z 563,2 (M+1)
25-2B		MC m/z 549,2 (M+1); ¹ H ЯМР (D ₄ -MeOH, 400 МГц) δ 7,87 (дд, J=8,2, 0,9 Гц, 1H), 7,74 (уявний дкв., J=12,0, 7,5 Гц, 2H), 7,53 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,47-7,36 (м, 2H), 4,25 (с, 2H), 4,15 (шир.с, 2H), 3,54 (уявний т, J=4,8 Гц, 1H), 2,30-2,22 (м, 1H), 2,03 (уявний т, J=4,3 Гц, 1H), 1,99 (уявний т, J=4,5 Гц, 1H), 1,93-1,72 (м, 6H), 1,19-1,13 (м, 4H).
25-3A		MC m/z 513,2 (M+1).
25-3B		MC m/z 499,2 (M+1).
25-4A		MC m/z 531,2 (M+1).

Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
25-4B		MC m/z 517,2 (M+1).
25-5A		MC m/z 545,2 (M+1); ¹ H ЯМР (D ₄ -MeOH, 400 МГц) δ 7,89 (шир.д, J=7,5 Гц, 1H), 7,74 (уявний дкв., J=11,3, 7,2 Гц, 2H), 7,66 (д, J=7,0, 1,9 Гц, 1H), 7,58-7,51 (м, 2H), 6,90 (т, J=8,9, 1H), 4,29 (шир.с, 2H), 4,25 (с, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,47 (уявний т, J=4,1 Гц, 1H), 2,31-2,20 (м, 1H), 1,98-1,77 (м, 6H), 1,67 (шир. уявний д, J=14,7 Гц, 2H), 1,21-1,15 (м, 4H).
25-5B		MC m/z 531,2 (M+1)
25-6A		MC m/z 543,2 (M+1)
25-6B		MC m/z 529,2 (M+1)

Приклад 26



4-((5-циклопропіл-3-(2-(дифторметокси)феніл)-ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-3-фторбензонітрил (26-A) отримують з 4-((8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси)метил)-5-циклопропіл-3-(2-(дифторметокси)феніл)-ізоксазолу та 3,4-дифторбензонітрилу, використовуючи спосіб, розкритий для одержання сполуки прикладу 23.


5-циклопропіл-3-(2-(дифторметокси)феніл)-4-(((8-(2-фтор-4-(2H-тетразол-5-іл)-феніл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси)метил)ізоксазол (26-B).

4-((5-циклопропіл-3-(2-(дифторметокси)феніл)-ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-3-фторбензонітрил (70 мг, 0,14 ммоль) розчиняють у N, N-диметилацетаміді (2 мл), додають азид натрію (91 мг, 10 еквів., 1,40 ммоль) та амонійхлорид (75 мг, 10 еквів., 1,40 ммоль), та отриману суміш перемішують при 120 °C впродовж ночі. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розводять етилацетатом (30 мл) та промивають сольовим розчином (2×20 мл). Об'єднані органічні фракції виділяють, сушать (MgSO₄) та випарюють у вакуумі. Отриманий продукт очищують, використовуючи керовану мас-спектрометром ВЕРХ з оберненою фазою, отримуючи тверду речовину білого кольору.

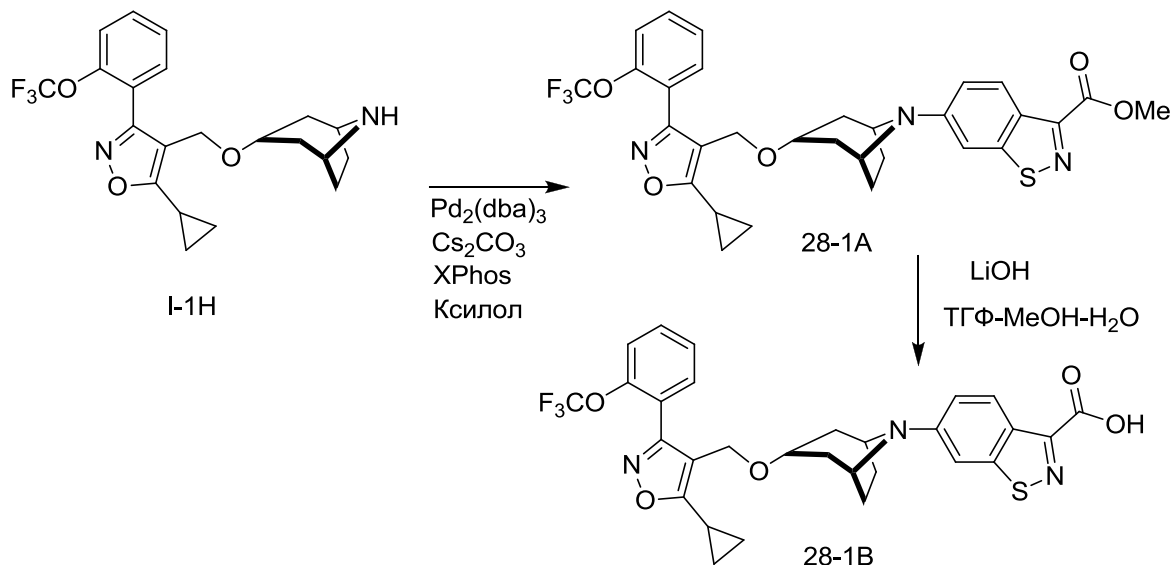
Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
26A		MC m/z 510,2 (M+1)
26B		MC m/z 553,2 (M+1)

Приклад 27

Сполуку прикладу 27 отримують зі сполуки прикладу 25-6B, використовуючи спосіб, розкритий раніше для одержання сполуки прикладу 5.

Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ Н ЯМР
27		MC m/z 528,2 (M+1)

Приклад 28



Метил 6-3-((5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)-феніл)ізоксазол-4-іл)-метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)бензо[d]ізотіазол-3-карбоксилат (28-1A).

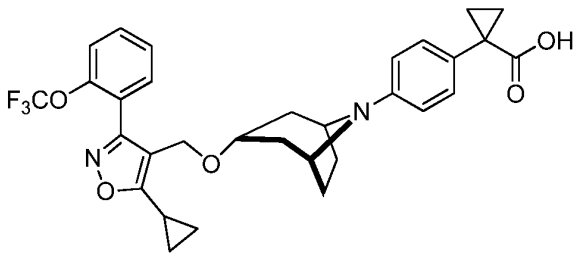
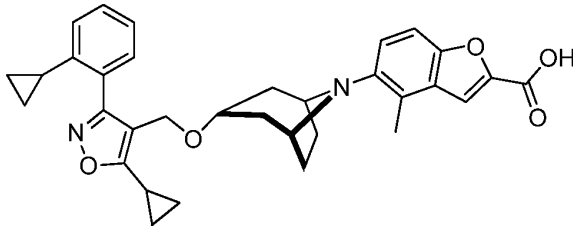
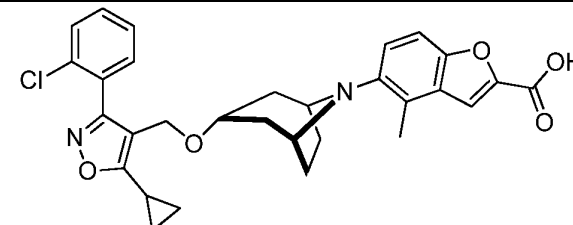
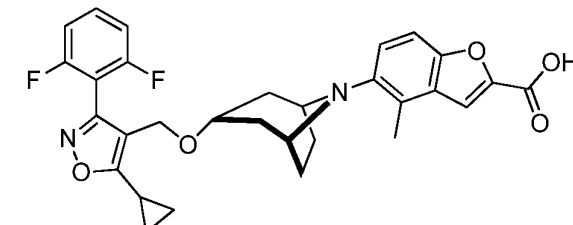
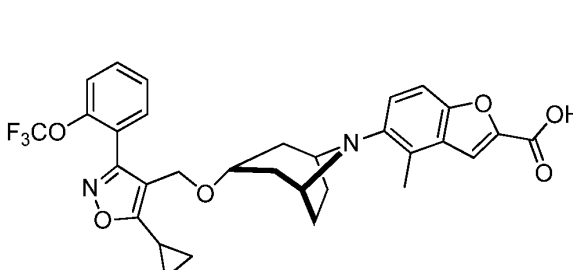
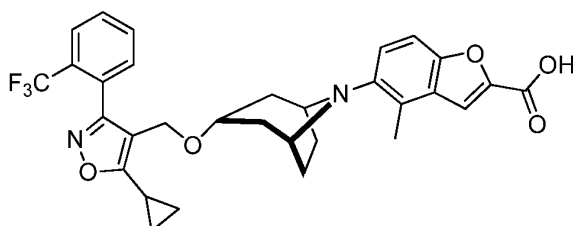
У мікрохвильову ампулу поміщують метил 6-бромбензо[d]ізотіазол-3-карбоксилат (WO07056582, 85 мг, 0,31 ммоль), карбонат цезію (220 мг, 0,68 ммоль), тріс(добензиліденацетон)дипаладій (0) (13 мг, 0,014 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфеніл (XPhos) (14 мг, 0,028 ммоль), та дегазований ксилол (1,5 мл). Отриману суміш дегазують впродовж 10 хвилин та потім додають 4-((8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси)метил)-5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)феніл)-ізоксазол (I-1H) (115 мг, 0,28 ммоль) у ксилолі (1 мл). Реакторну колбу відкачують та знову заповнюють аргонем (тричі) та потім нагрівають при 120 °C впродовж 12 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, розводять етилацетатом та фільтрують через шар целіту, отриманий фільтрат концентрують та очищують на хроматографічній колонці з силікагелем, використовуючи лінійний градієнт: 20-80 %, EtOAc у гексанах), отримуючи зазначений у заголовку ефір у вигляді твердої речовини жовтого кольору. MS m/z 600,2 (M+1), 622,2 (M+23).

6-(3-((5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)феніл)-ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)бензо[d]-ізотіазол-3-карбонова кислота (28-1В).

Метил 6-(3-((5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)феніл)-ізоксазол-4-іл)-метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)бензо-[d]ізотіазол-3-карбоксилат (37 мг, 0,062 ммоль) у розчині 3:2:1 ТГФ - MeOH - H₂O (1 мл) обробляють 6 н розчином LiOH (85 мкл, 0,49 ммоль) при кімнатній температурі впродовж 12 годин. Після цього органічну частину видаляють у вакуумі, утворений залишок розводять водою (1 мл) та охолоджують на льоду. По краплям додають 3 н NaOH до досягнення рН 7. Потім тверду частину збирають фільтруванням, промивають додатковою кількістю води та сушать у вакуумі, отримуючи 6-(3-((5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)феніл)-ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)бензо[d]ізотіазол-3-карбонову кислоту у вигляді не зовсім білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,68-7,62 (м, 2H), 7,57-7,52 (м, 2H), 7,18 (шир.с, 1H), 6,90 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,31 (с, 2H), 4,18 (шир.с, 2H), 3,42 (м, 1H), 1,88-1,84 (м, 2H), 1,80 (1,78 (м, 4H), 1,53-1,49 (м, 2H), 1,15-1,03 (м, 5H). MS m/z 586,2 (M+1).

Сполуки прикладів 28-2 до 28-26 отримують з відповідних похідних нортропіну, використовуючи способи, розкриті для одержання сполуки прикладу 28-1.

Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
28-1B		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,68-7,62 (м, 2H), 7,57-7,52 (м, 2H), 7,18 (шир.с, 1H), 6,90 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,31 (с, 2H), 4,18 (шир.с, 2H), 3,42 (м, 1H), 1,88-1,84 (м, 2H), 1,80 (1,78 (м, 4H), 1,53-1,49 (м, 2H), 1,15-1,03 (м, 5H). МС m/z 586,2 (M+1).
28-2		МС m/z 569,2 (M+1)
28-3		МС m/z 580,2 (M+1)
28-4		МС m/z 582,2 (M+1); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц) δ 12,41 (с, 1H), 7,71-7,62 (м, 2H), 7,60-7,51 (м, 2H), 7,42 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,72 (дд, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 4,31 (с, 2H), 4,18 (шир.с, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,41 (т, J=4,4 Гц, 1H), 2,38-2,30 (м, 1H), 1,94-1,91 (м, 2H), 1,82-1,75 (м, 4H), 1,49 (д, J=14,4 Гц, 2H), 1,16-1,06 (м, 4H).
28-5		МС m/z 582,2 (M+1)
28-6		МС m/z 529,2 (M+1). ¹ H ЯМР (MeOH-d ₄ , 400 МГц) δ 7,82 (д, J=9,2 Гц, 2H), 7,66-7,57 (м, 2H), 7,52-7,48 (м, 2H), 6,74 (д, J=9,2 Гц, 2H), 4,36 (с, 2H), 4,18 (шир.с, 2H), 3,46 (т, J=4,4 Гц, 1H), 2,29-2,23 (м, 1H), 1,98-1,80 (м, 6H), 1,62 (д, J=14,4 Гц, 2H), 1,17-1,13 (м, 4H).

Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
28-7		МС m/z 569,2 (M+1); ¹ H ЯМР (MeOH-d ₄ , 400 МГц) δ 7,68 (уявний дт, J=7,9, 2,0 Гц, 1H), 7,61 (уявний дт, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,48 (уявний т, J=8,0 Гц, 2H), 7,19 (уявний д, J=9,0 Гц, 2H), 6,78 (уявний д, J=9,0 Гц, 2H), 4,40 (с, 2H), 4,04 (шир.с, 2H), 3,38 (уявний т, J=4,4 Гц, 1H), 2,27-2,21 (м, 1H), 2,04 (уявний дт, J=11,6, 1,3 Гц, 2H), 1,98-1,84 (м, 4H), 1,55-1,48 (м, 4H), 1,10-1,04 (м, 6H).
28-8		МС m/z 539,2 (M+1)
28-9		МС m/z 533,2/535,2 (M+1, Cl ₃₅ /Cl ₃₇ сліди ізотопів)
28-10		МС m/z 535,2 (M+1)
28-11		Елементний аналіз (C ₃₁ H ₂₉ F ₃ N ₂ O ₆): С 63,91, Н 5,02, N 4,81; Знайдено: С 63,51, Н 5,07, N 4,92. МС m/z 583,2 (M+1); ¹ H ЯМР (MeOH-d ₄ , 400 МГц) δ 7,62 (уявний дт, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,60 (уявний дт, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,54 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,49 (уявний т, J=8,0 Гц, 2H), 7,24 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,04 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,40 (с, 2H), 3,67-3,62 (м, 3H), 2,59 (с, 3H), 2,31-2,27 (м, 1H), 2,08 (уявний дт, J=14,6, 1,8 Гц, 2H), 2,00-1,74 (м, 6H), 1,15-1,08 (м, 4H).
28-12		МС m/z 567,2 (M+1); ¹ H ЯМР (MeOH-d ₄ , 400 МГц) δ 7,92 (дд, J=8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,80 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,72 (уявний дт, J=7,6, 1,0 Гц, 1H), 7,72 (уявний т, J=7,6 Гц, 1H), 7,64-7,52 (м, 3H), 4,42 (шир.с, 4H), 3,78 (т, J=4,7 Гц, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,48 (уявний д, J=15,6 Гц, 2H), 2,33-2,29 (м, 1H), 2,29-2,20 (м, 4H), 2,08 (уявний дд, J=10,4, 5,1 Гц, 2H), 1,22-1,16 (м, 4H).

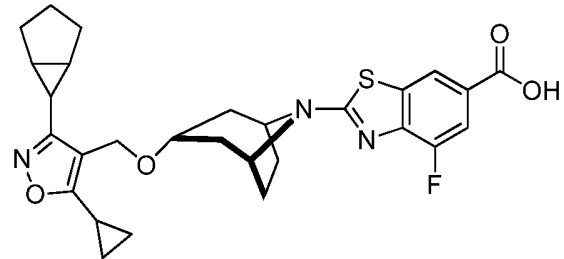
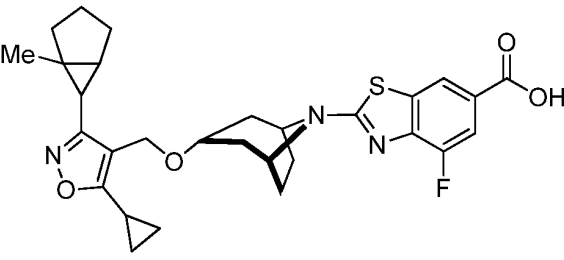
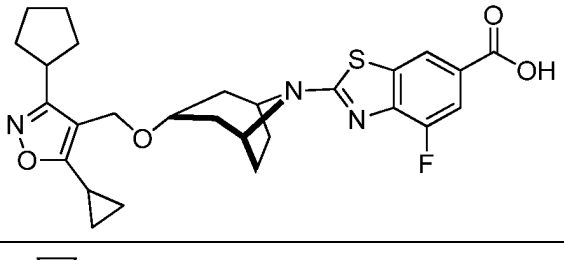
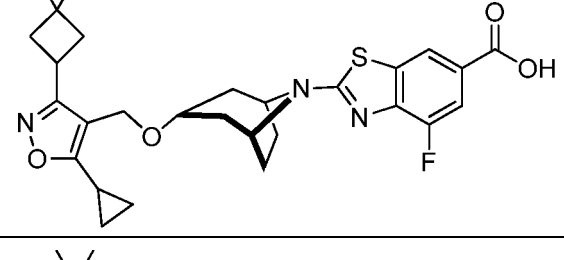
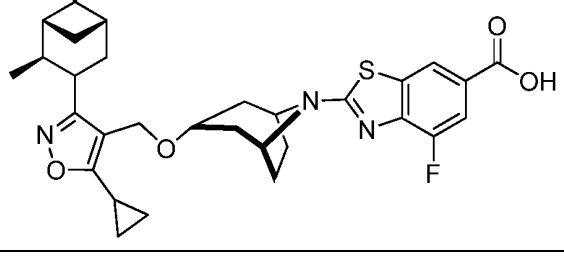
Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
28-13		МС m/z 585,2 (M+1); ¹ H ЯМР (MeOH-d ₄ , 400 МГц) δ 8,00 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,92 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,60-7,52 (м, 2H), 7,45 (уявний т, J=8,5 Гц, 2H), 7,38 (дд, J=8,8, 1,2 Гц, 1H), 4,42 (с, 2H), 4,38 (шир.с, 2H), 3,58 (т, J=4,4 Гц, 1H), 2,35-2,30 (м, 1H), 2,08 (уявний дт, J=14,6, 1,8 Гц, 2H), 2,10-1,85 (м, 6H), 1,18-1,12 (м, 4H).
28-14		МС m/z 569,2 (M+1); ¹ H ЯМР (MeOH-d ₄ , 400 МГц) δ 7,82 (шир.с, 1H), 7,74 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,62-7,43 (м, 6H), 4,43-4,38 (шир.с, 4H), 3,68 (т, J=4,4 Гц, 1H), 2,38-2,29 (м, 3H), 2,21-2,10 (м, 2H), 2,08 (уявний д, J=13,6 Гц, 2H), 2,00 (уявний дд, J=10,2, 4,9 Гц, 2H), 1,19-1,14 (м, 4H).
28-15		МС m/z 569,2 (M+1)
28-16		МС m/z 583,2 (M+1)
28-17		МС m/z 580,2 (M+1)
28-18		МС m/z 570,2 (M+1); ¹ H ЯМР (MeOH-d ₄ , 400 МГц) δ 7,92 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,67-7,61 (м, 2H), 7,54 (уявний т, J=8,0 Гц, 2H), 6,92 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,78 (уявний д, J=1,2 Гц, 1H), 4,40 (с, 2H), 4,28 (шир.с, 2H), 3,44 (т, J=4,0 Гц, 1H), 2,38-2,33 (м, 1H), 2,18-1,92 (м, 6H), 1,70 (уявний д, J=14,0 Гц, 2H), 1,20-1,13 (м, 4H).
28-19		МС m/z 582,2 (M+1)

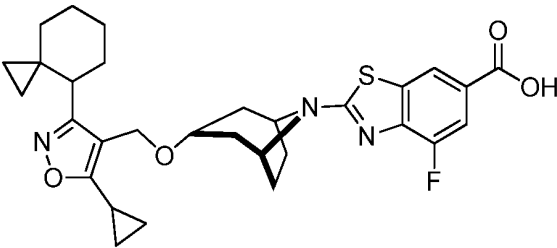
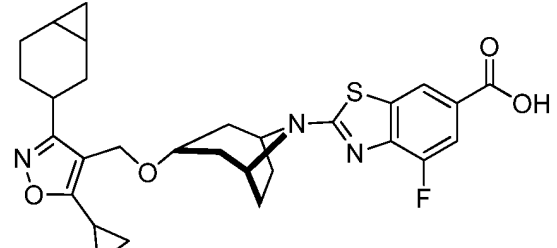
Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
28-20		МС m/z 553,2 (M+1); ¹ H ЯМР (MeOH-d ₄ , 400 МГц) δ 7,88-7,83 (м, 2H), 7,70-7,63 (м, 3H), 7,58 (с, 1H), 7,48 (уявний д, J=7,8 Гц, 1H), 7,42 (уявний д, J=7,8 Гц, 1H), 4,52 (шир.с, 2H), 4,38 (с, 2H), 3,62 (т, J=4,4 Гц, 1H), 2,38-2,30 (м, 3H), 2,18-2,10 (м, 4H), 1,97 (уявний дд, J=10,0, 5,1 Гц, 2H), 1,18-1,10 (м, 4H).
28-21		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,59 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,80-7,78 (м, 1H), 7,63-7,57 (м, 2H), 7,45-7,43 (м, 1H), 6,94-6,92 (м, 2H), 4,17 (с, 3H), 3,37 (шир.с, 1H), 2,12-2,05 (м, 1H), 1,99-1,93 (м, 4H), 1,63 (шир.с, 1H), 1,60 (шир.с, 1H), 1,30-1,08 (м, 4H), 1,13-1,08 (м, 2H), 0,88-0,83 (м, 2H). МС m/z 570,2 (M+1).
28-22		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,32 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,38 (дт, J=6,8 та 2,4 Гц, 1H), 7,28-7,23 (м, 3H), 7,01 (шир.с, 1H), 6,95 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,25 (с, 2H), 4,22 (шир.с, 2H), 3,40-3,37 (м, 2H), 1,86-1,76 (м, 7H), 1,57 (шир.с, 1H), 1,53 (шир.с, 1H), 1,14-1,06 (м, 5H), 0,88-0,84 (м, 2H), 0,68-0,64 (м, 2H). МС m/z 542,2 (M+1).
28-23		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,11 (д, J _{H-F} =14,8 Гц, 1H), 7,70 (д, J _{H-F} =8,4 Гц, 1H), 7,68-7,66 (м, 1H), 7,65-7,62 (м, 1H), 7,57-7,52 (м, 2H), 4,32 (с, 2H), 4,20 (шир.с, 2H), 3,49 (м, 1H), 2,34-2,32 (м, 1H), 1,94-1,90 (м, 2H), 1,79-1,77 (м, 5H), 1,66 (шир.с, 1H), 1,62 (шир.с, 1H), 1,14-1,11 (м, 2H), 1,08-1,07 (м, 2H). МС m/z 604,2 (M+1).
28-24		МС m/z 569,2 (M+1)
28-25		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,91 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,49-7,43 (м, 2H), 7,33-7,30 (м, 2H), 6,82 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,36 (шир.с, 1H), 4,24 (шир.с, 2H), 4,10 (шир.с, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,36 (м, 1H), 2,08-2,03 (м, 1H), 1,96-1,82 (м, 6H), 1,52-1,48 (м, 2H), 1,18-1,14 (м, 2H), 1,06-1,01 (м, 2H). МС m/z 583,2 (M+1).
28-26		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,98 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,81 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,64-7,59 (м, 2H), 7,45 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,86 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,41 (с, 1H), 4,17 (шир.с, 4H), 4,01 (с, 3H), 3,98 (м, 1H), 2,12-2,07 (м, 1H), 2,03-1,94 (м, 6H), 1,62-1,59 (м, 2H), 1,26-1,23 (м, 2H), 1,12-1,01 (м, 2H). МС m/z 567,2 (M+1).

Приклад 29

Сполуки наступних прикладів отримують з відповідних проміжних азабіцикло[3.2.1]октанів та відповідних похідних бензотіазолу, використовуючи способи, аналогічні способам, розкритим у прикладі 1.

5

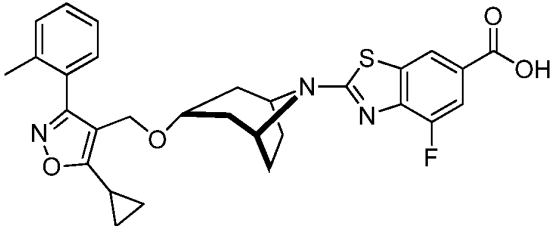
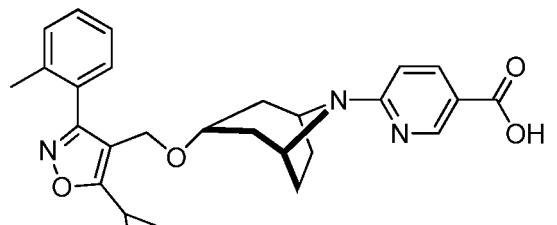
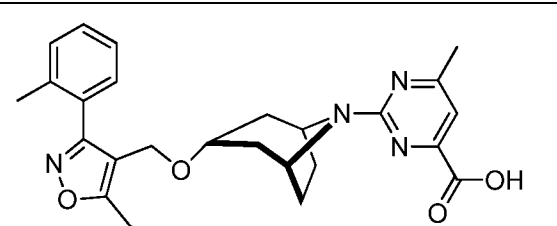
Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
29-1		MC m/z 524,3 (M+1); ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,14 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,76 (дд, J=11,1, 1,5 Гц, 1H), 4,44 (с, 1H), 4,38 (2H), 3,70 (м, 1H), 2,25 (м, 4H), 2,09 (м, 2H), 2,01 (м, 2H), 1,96-1,77 (м, 7H), 1,68 (м, 1H), 1,56 (м, 1H), 1,22 (м, 2H), 1,08 (м, 2H), 1,00 (м, 2H); MC m/z 524,3 (M+1).
29-2		MC m/z 538,3 (M+1);
29-3		MC m/z 512,3 (M+1); ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,13 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,76 (дд, J=11,2, 1,3 Гц, 1H), 4,43 (с, 1H), 4,35 (с, 2H), 3,69 (м, 1H), 3,08 (м, 1H), 2,24 (м, 4H), 2,10-1,93 (м, 7H), 1,87-1,78 (м, 4H), 1,66 (м, 2H), 1,25 (м, 1H), 1,11 (м, 2H), 1,02 (м, 2H); MC m/z 512,3 (M+1).
29-4		MC m/z 524,2 (M+1); ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,14 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,76 (дд, J=11,2, 1,4 Гц, 1H), 4,43 (с, 1H), 4,31 (с, 2H), 3,69 (м, 3H), 2,63 (м, 2H), 2,37 (м, 2H), 2,23 (м, 4H), 2,08 (м, 2H), 2,01 (м, 1H), 1,97 (м, 2H), 1,12 (м, 2H), 1,03 (м, 2H), 0,54 (м, 2H), 0,44 (м, 2H); MC m/z 524,2 (M+1).
29-5		MC m/z 580,3 (M+1); ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,13 (с, 1H), 7,75 (м, J=11,1 Гц, 1H), 4,43 (с, 1H), 4,42 (с, 2H), 3,69 (м, 1H), 3,18 (м, 1H), 2,68 (м, 1H), 2,40 (м, 2H), 2,24 (м, 4H), 2,08 (м, 2H), 2,02-1,90 (м, 7H), 1,26 (с, 3H), 1,17 (м, 1H), 1,13 (м, 5H), 1,04 (м, 5H); MC m/z 580,2 (M+1).

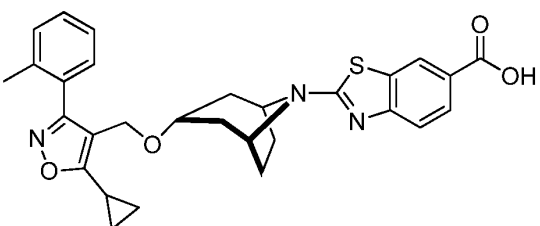
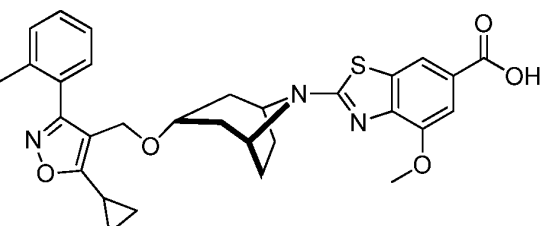
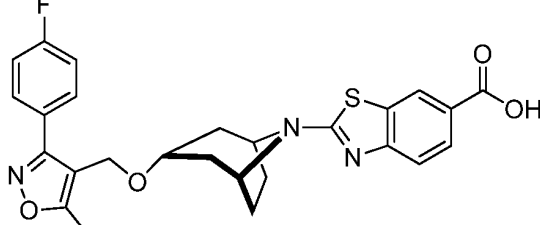
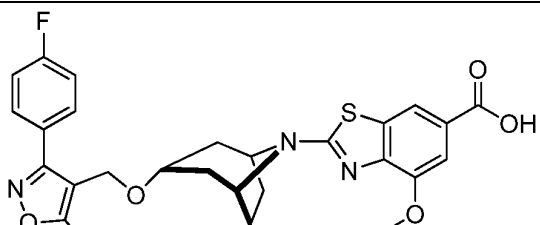
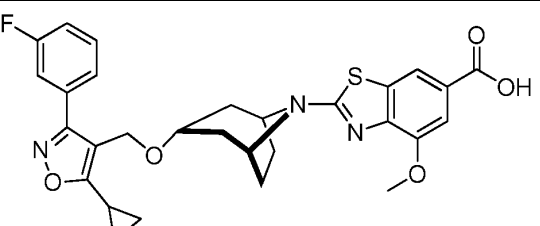
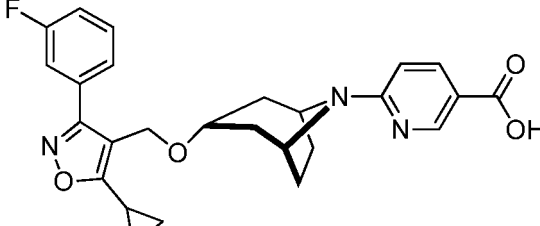
Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
29-6		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,12 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,76 (дд, J=9,2, 1,2 Гц, 1H), 4,44 (шир., 1H), 4,34-4,26 (м, 2H), 3,68 (т, J=4,4 Гц, 1H), 2,76 (м, 1H), 2,26-2,21 (м, 2H), 2,10-2,08 (м, 2H), 2,04-1,91 (м, 2H), 2,04-1,91 (м, 4H), 1,88-1,76 (м, 2H), 1,62-1,59 (м, 2H), 1,50-1,42 (м, 4H), 1,13-1,09 (м, 3H), 1,03-1,00 (м, 3), 0,49-0,47 (м, 1H), 0,28-0,12 (м, 2H). МС m/z 552,2 (M+1).
29-7		МС m/z 538,2 (M+1); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,17 (с, 1H), 7,58 (дд, J=11,6, 1,2 Гц, 1H), 4,38-4,35 (м, 4H), 3,72 (шир.с, 1H), 2,33-1,86 (м, 14H), 1,65-1,61 (м, 1H), 1,54-1,48 (м, 1H), 1,26-1,18 (м, 1H), 1,04-1,00 (м, 6H), 0,63-0,57 (м, 1H), 0,11-0,07 (м, 1H). МС m/z 538,2 (M+1).

Приклад 30

Наступні сполуки отримують з відповідних похідних нортропіну, використовуючи способи, розкриті раніше для одержання сполук прикладів 1, 2 або 18.

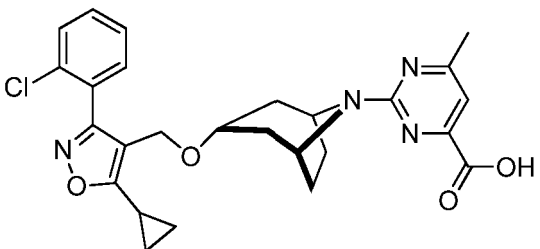
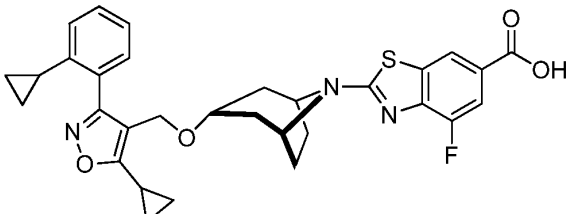
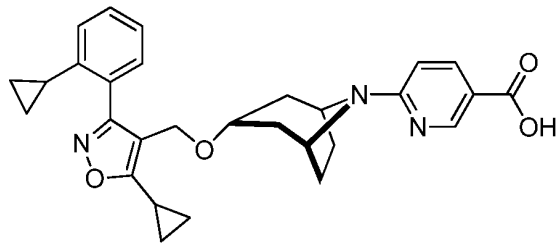
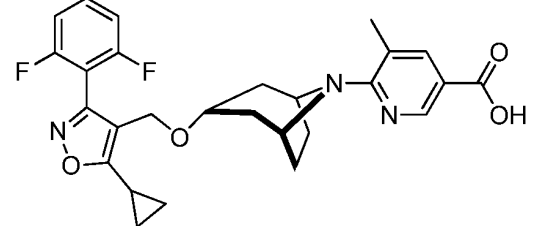
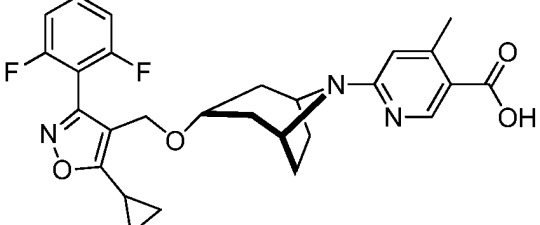
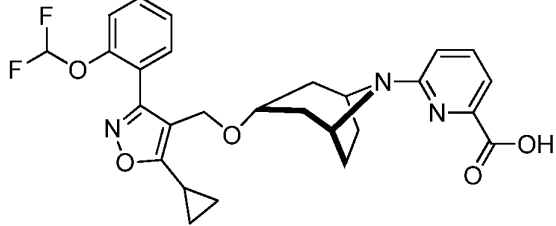
5

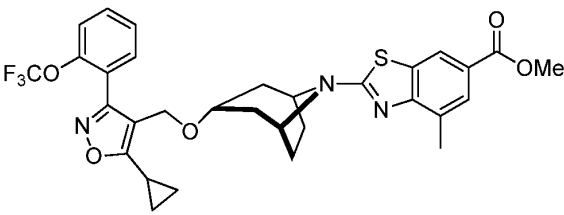
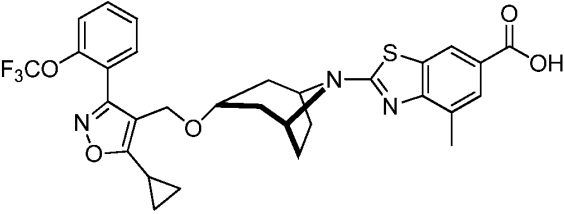
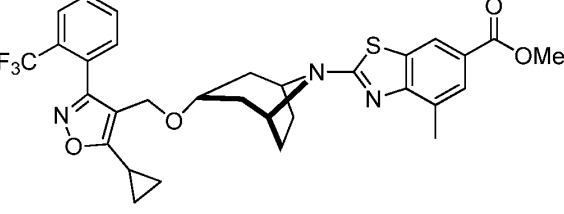
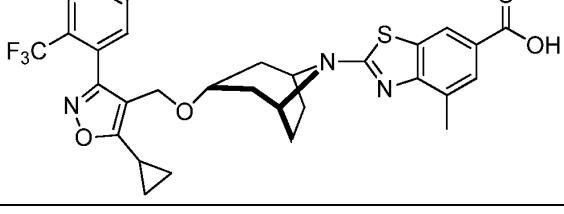
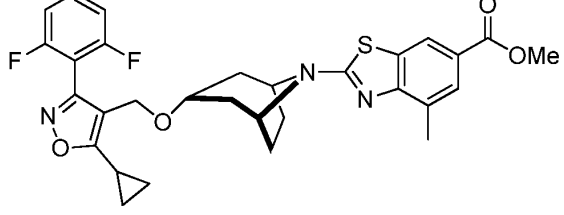
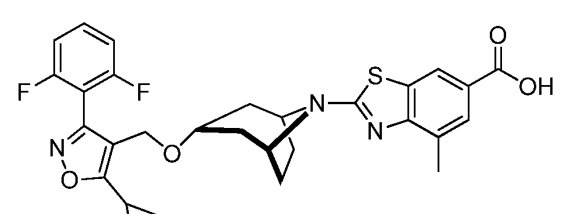
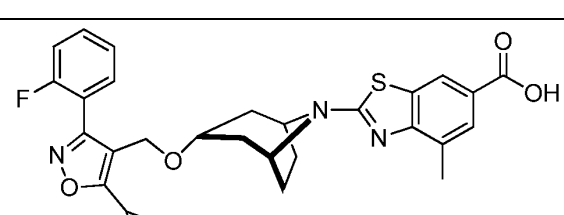
Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
30-1		МС m/z 534,2 (M+1); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц) δ 8,21 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=11,6, 1,6 Гц, 1H), 7,43-7,29 (м, 4H), 4,37-4,23 (м, 4H), 3,56 (т, J=4,2 Гц, 1H), 2,40-2,29 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,05-1,79 (м, 8H), 1,20-1,06 (м, 4H).
30-2		МС m/z 460,3 (M+1); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц) δ 12,45 (шир.с, 1H), 8,60 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,42-7,28 (м, 4H), 6,68 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,45 (шир.с, 2H), 4,21 (с, 2H), 3,47 (т, J=4,0 Гц, 1H), 2,38-2,28 (м, 1H), 2,21 (с, 3H), 1,92-1,78 (м, 6H), 1,66 (д, J=14,8 Гц, 2H), 1,21-1,04 (м, 4H).
30-3		МС m/z 475,3 (M+1);

Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
30-4		МС m/z 516,1 (M+1)
30-5		МС m/z 546,1 (M+1); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц) δ 7,42-7,28 (м, 5H), 6,96 (с, 1H), 4,54 (шир.с, 2H), 4,21 (с, 2H), 3,49 (т, J=4,0 Гц, 1H), 2,38-2,28 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 1,88-1,68 (м, 8H), 1,24-1,05 (м, 4H).
30-6		МС m/z 520,1 (M+1); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц) δ 12,71 (с, 1H), 8,36 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,86-7,78 (м, 3H), 7,47 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,42-7,36 (м, 2H), 4,46 (с, 2H), 4,31 (шир.с, 2H), 3,73 (т, J=4,0 Гц, 1H), 2,38-2,32 (м, 1H), 2,14-1,91 (м, 8H), 1,16-1,03 (м, 4H).
30-7		МС m/z 550,1 (M+1)
30-8		МС m/z 550,1 (M+1)
30-9		МС m/z 464,2 (M+1); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц) δ 12,46 (с, 1H), 8,62 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,90 (д, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,63-7,56 (м, 3H), 7,43-7,37 (м, 1H), 6,72 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,53 (шир.с, 2H), 4,47 (с, 2H), 3,68-3,64 (м, 1H), 2,40-2,30 (м, 1H), 2,08-1,82 (м, 8H), 1,14-1,04 (м, 4H).

Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
30-10		MC m/z 479,1 (M+1)
30-11		MC m/z 564,1 (M+1); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц) δ 12,76 (с, 1H), 7,98 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,49-7,43 (м, 1H), 7,37 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,24-7,17 (м, 2H), 4,22 (с, 2H), 4,18 (шир.с, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,50 (т, J=4,0 Гц, 1H), 2,38-2,31 (м, 1H), 2,16 (с, 3H), 1,99-1,91 (м, 2H), 1,84-1,75 (м, 4H), 1,71 (д, J=14,4 Гц, 2H), 1,19-1,07 (м, 4H).
30-12		MC m/z 478,1 (M+1)
30-13		MC m/z 493,1 (M+1)
30-14		MC m/z 560,2 (M+1); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц) δ 12,70 (с, 1H), 7,96 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,35 (д, 1,6 Гц, 1H), 7,29-7,25 (м, 1H), 7,14 (д, J=8,0 Гц, 2H), 4,18 (шир.с, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,47 (т, J=4,4 Гц, 1H), 2,36-2,29 (м, 1H), 2,03 (с, 6H), 2,00-1,91 (м, 2H), 1,89-1,80 (м, 4H), 1,74 (д, J=14,4 Гц, 2H), 1,15-1,06 (м, 4H).
30-15		MC m/z 474,2 (M+1)

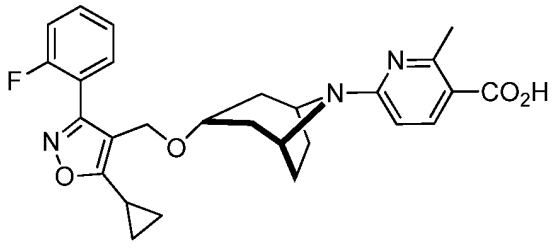
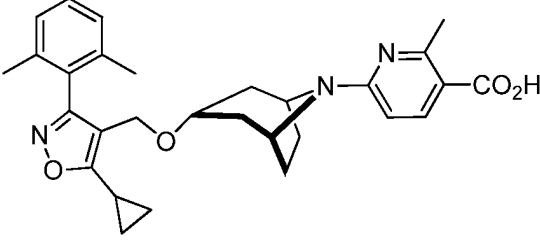
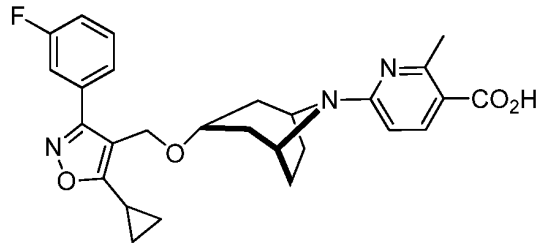
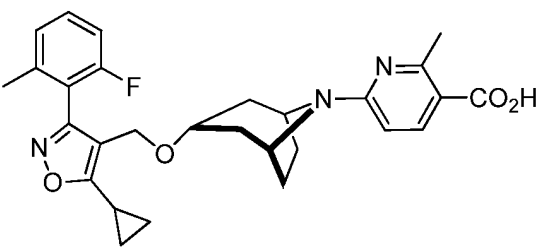
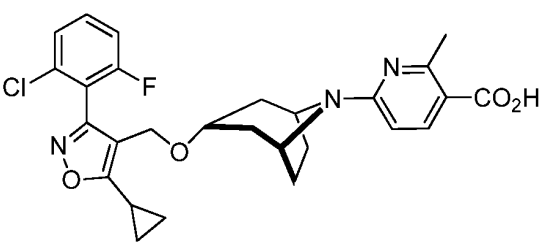
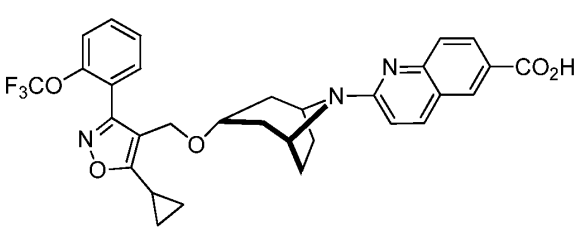
Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
30-16		МС m/z 489,2 (M+1); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц) δ 7,27 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,14 (д, J=7,6 Гц, 2H), 6,95 (с, 1H), 4,52 (шир.с, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,42 (т, J=4,0 Гц, 1H), 2,36-2,29 (м, 4H), 2,04 (с, 6H), 1,83-1,65 (м, 8H), 1,16-1,06 (м, 4H).
30-17		МС m/z 584,1, 586,1 (M+1, Cl ₃₅ /Cl ₃₇ сліди ізотопів)
30-18		МС m/z 498,1, 500,1 (M+1, Cl ₃₅ /Cl ₃₇ сліди ізотопів); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц) δ 12,41 (с, 1H), 8,58 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,89-7,85 (м, 1H), 7,64-7,60 (м, 1H), 7,52 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,42 (т, J=6,0 Гц, 1H), 6,66 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,42 (шир.с, 2H), 4,28 (с, 2H), 3,47-3,42 (м, 1H), 2,39-2,31 (м, 1H), 1,77-1,67 (м, 6H), 1,58 (д, J=9,6 Гц, 2H), 1,20-1,07 (м, 4H).
30-19		МС m/z 513,2, 515,2 (M+1, Cl ₃₅ /Cl ₃₇ сліди ізотопів)
30-20		МС m/z 566,2, 568,1 (M+1, Cl ₃₅ /Cl ₃₇ сліди ізотопів) ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц) δ 12,68 (с, 1H), 7,98 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,65-7,64 (м, 1H), 7,59-7,54 (м, 1H), 7,51-7,47 (м, 2H), 7,37 (д, J=1,6 Гц, 1H), 4,32 (с, 2H), 4,18 (шир.с, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,52 (т, J=4,4 Гц, 1H), 2,38-2,31 (м, 1H), 2,00-1,78 (м, 6H), 1,70 (д, J=14,8 Гц, 2H), 1,17-1,06 (м, 4H).
30-21		МС m/z 480,1, 482,1 (M+1, Cl ₃₅ /Cl ₃₇ сліди ізотопів)

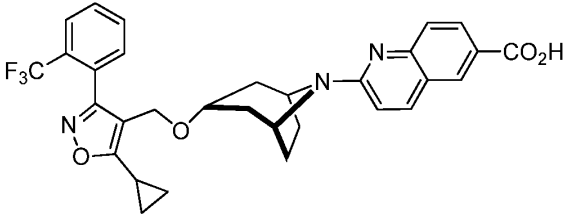
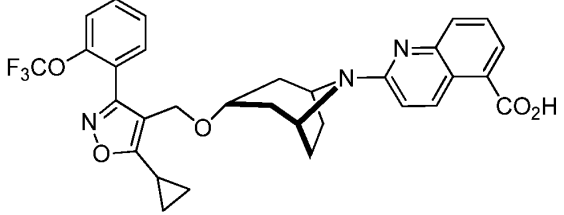
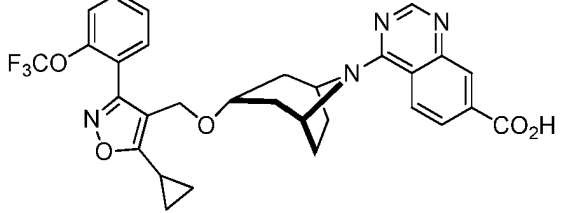
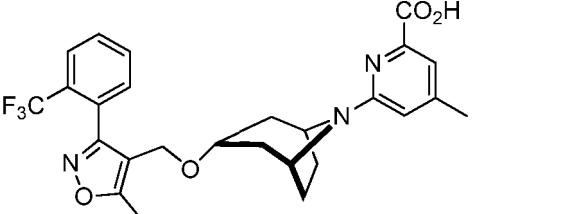
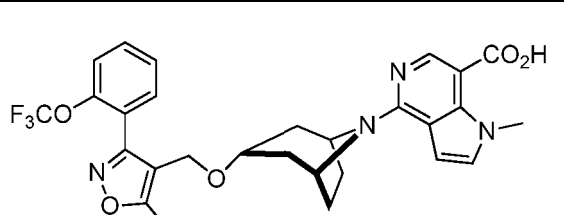
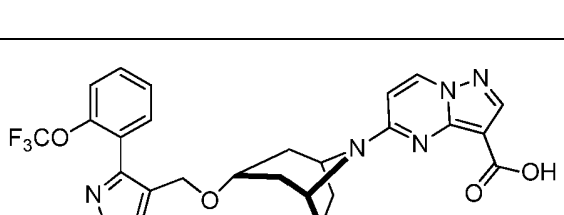
Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
30-22		МС m/z 495,1, 497,1 (M+1, Cl ₃₅ /Cl ₃₇ сліди ізотопів)
30-23		МС m/z 560,2 (M+1)
30-24		МС m/z 486,2 (M+1); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц) δ 12,44 (с, 1H), 8,59 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,42-7,37 (м, 1H), 7,29-7,22 (м, 2H), 6,96 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,67 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,43 (шир.с, 2H), 4,27 (с, 2H), 3,46 (т, J=4,4 Гц, 1H), 2,36-2,28 (м, 1H), 1,86-1,74 (м, 7H), 1,63 (д, J=14,4 Гц, 2H), 1,16-1,06 (м, 4H), 0,90-0,83 (м, 2H), 0,69-0,65 (м, 2H).
30-25		МС m/z 496,2 (M+1)
30-26		МС m/z 496,3 (M+1)
30-27		МС m/z 512,2 (M+1)

Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
30-28		МС m/z 614,2 (M+1); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц) δ 8,21 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,70-7,60 (м, 3H), 7,56-7,52 (м, 2H), 4,38 (с, 2H), 4,26 (шир.с, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,59 (т, J=4,2 Гц, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,36-2,32 (м, 1H), 2,04 (уявний дт, J=14,0, 4,1 Гц, 2H), 1,87-1,81 (м, 4H), 1,77 (уявний д, J=14,2 Гц, 2H), 1,18-1,12 (м, 4H).
30-29		МС m/z 600,2 (M+1); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц) δ 8,08 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,64-7,58 (м, 3H), 7,46-7,42 (м, 2H), 4,31 (с, 2H), 4,18 (шир.с, 2H), 3,44 (т, J=4,2 Гц, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,32-2,25 (м, 1H), 1,95 (уявний дт, J=13,8, 4,0 Гц, 2H), 1,78-1,72 (м, 4H), 1,63 (д, J=14,2, 2H), 1,09-1,04 (м, 4H).
30-30		МС m/z 598,1 (M+1)
30-31		МС m/z 584,2 (M+1)
30-32		МС m/z 566,1 (M+1); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц) δ 8,21 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,68 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,65 (уявний кв., J=7,2 Гц, 1H), 7,37-7,30 (м, 2H), 4,36 (с, 2H), 4,24 (шир.с, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,54 (т, J=4,0 Гц, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,38-2,36 (м, 1H), 1,97 (уявний дт, J=14,2, 4,0 Гц, 2H), 1,83-1,74 (м, 4H), 1,72 (уявний д, J=14,6, 2H), 1,08-1,05 (м, 4H).
30-33		МС m/z 552,2 (M+1); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц) δ 12,50 (шир.с, 1H, OH), 8,19 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,74-7,69 (м, 2H), 7,33-7,28 (м, 2H), 4,32 (с, 2H), 4,22 (шир.с, 2H), 3,48 (т, J=4,0 Гц, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,35-2,33 (м, 1H), 1,99 (уявний дт, J=14,2, 4,0 Гц, 2H), 1,88-1,77 (м, 4H), 1,74 (уявний д, J=14,6 Гц, 2H), 1,18-1,09 (м, 4H).
30-34		МС m/z 534,2 (M+1)

Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
30-35		МС m/z 534,2 (M+1); ¹ H ЯМР (MeOH-d ₄ , 400 МГц) δ 7,81-7,74 (м, 4H), 7,22 (уявний т, J=8,2 Гц, 2H), 4,46 (шир.с, 2H), 4,37 (с, 2H), 3,75 (т, J=4,0 Гц, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,29-1,98 (м, 7H), 1,95 (уявний д, J=14,4 Гц, 2H), 1,16-1,12 (м, 4H).
30-36		МС m/z 530,2 (M+1); ¹ H ЯМР (MeOH-d ₄ , 400 МГц) δ 8,08 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,78 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,38-7,24 (м, 4H), 4,28 (шир.с, 2H), 4,26 (с, 2H), 3,58 (т, J=3,8 Гц, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,29-2,21 (м, 1H), 2,24 (с, 3H), 2,01 (уявний дт, J=14,2, 4,0 Гц, 2H), 2,06-1,87 (м, 4H), 1,82 (уявний д, J=14,2 Гц, 2H), 1,09-1,07 (м, 4H).
30-37		МС m/z 544,2 (M+1)
30-38		МС m/z 552,2 (M+1)
30-39		МС m/z 678,1/680,1 (M+1, Br ₇₉ /Br ₈₁ сліди ізотопів)
30-40		МС m/z 664,1/666,1 (M+1, Br ₇₉ /Br ₈₁ сліди ізотопів). ¹ H ЯМР (MeOH-d ₄ , 400 МГц) δ 8,23 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,92 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,68-7,59 (м, 2H), 7,56-7,46 (м, 2H), 4,38 (с, 2H), 4,19 (шир.с, 2H), 3,54 (т, J=4,4 Гц, 1H), 2,38-2,32 (м, 1H), 1,99 (уявний дт, J=14,0, 4,0 Гц, 2H), 1,90-1,84 (м, 4H), 1,73 (д, J=14,0 Гц, 2H), 1,18-1,07 (м, 4H).
30-41		МС m/z 553,2 (M+1)

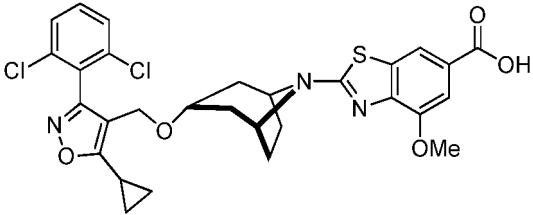
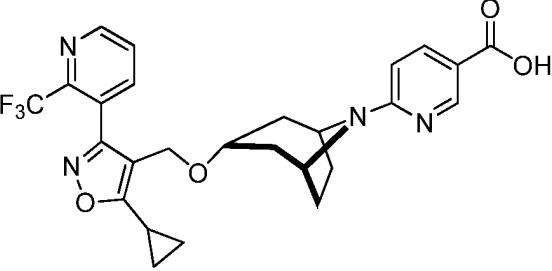
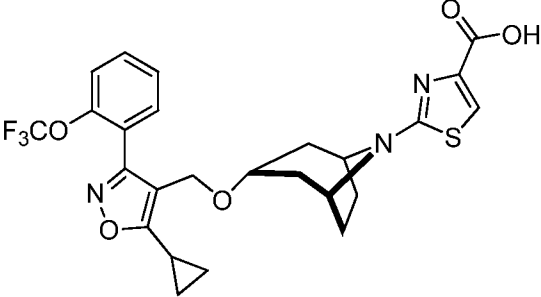
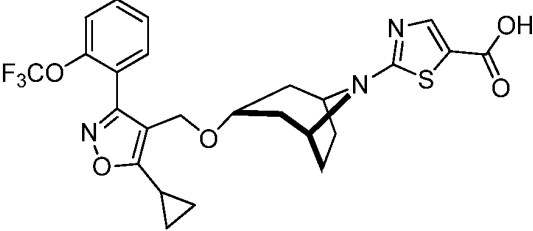
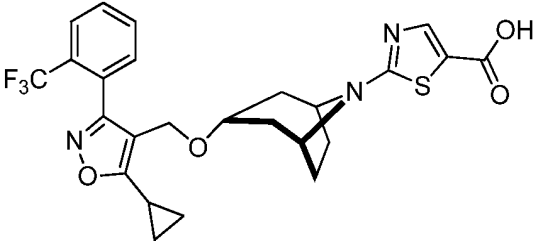
Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
30-42		МС m/z 571,2 (M+1); ¹ H ЯМР (MeOH-d ₄ , 400 МГц) δ 7,62 (дт, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,59 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,49 (уявний т, J=7,2 Гц, 2H), 6,91 (шир.с, 1H), 4,48 (шир.с, 2H), 4,37 (с, 2H), 3,54 (т, J=4,2 Гц, 1H), 2,28-2,26 (м, 1H), 1,94-1,72 (м, 6H), 1,69 (д, J=14,0 Гц, 2H), 1,07-1,00 (м, 4H).
30-43		МС m/z 555,2 (M+1)
30-44		МС m/z 544,2 (M+1); ¹ H ЯМР (MeOH-d ₄ , 400 МГц) δ 8,00 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,63 (уявний дт, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,50 (уявний т, J=8,0 Гц, 2H), 6,42 (д, J=9,1 Гц, 1H), 4,45 (шир.с, 2H), 4,37 (с, 2H), 3,50 (т, J=4,4 Гц, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,28-2,23 (м, 1H), 1,97-1,88 (м, 4H), 1,81 (уявний дд, J=8,8, 4,8 Гц, 2H), 1,70 (д, J=14,4 Гц, 2H), 1,18-1,13 (м, 4H).
30-45		МС m/z 528,2 (M+1); ¹ H ЯМР (MeOH-d ₄ , 400 МГц) δ 7,98 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,86 (уявний дд, J=7,2, 1,2 Гц, 1H), 7,75 (уявний т, J=7,2 Гц, 1H), 7,72 (уявний т, J=7,2 Гц, 1H), 7,52 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,49 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,46 (шир.с, 2H), 4,26 (с, 2H), 3,46 (т, J=4,8 Гц, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,27-2,23 (м, 1H), 1,98-1,88 (м, 4H), 1,82 (уявний дд, J=8,8, 4,8 Гц, 2H), 1,70 (д, J=14,4 Гц, 2H), 1,18-1,14 (м, 4H).
30-46		МС m/z 474,2 (M+1)
30-47		МС m/z 496,2 (M+1)

Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
30-48		МС m/z 478,2 (M+1); ¹ H ЯМР (MeOH-d ₄ , 400 МГц) δ 8,00 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,59-7,53 (м, 2H), 7,33 (уявний дт, J=7,6, 1,2 Гц, 1H), 7,29 (уявний дт, J=8,2, 1,2 Гц, 1H), 6,48 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,47 (шир.с, 2H), 4,42 (с, 2H), 3,54 (т, J=4,8 Гц, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,31-2,24 (м, 1H), 1,94-1,90 (м, 4H), 1,81 (уявний дд, J=8,8, 5,2 Гц, 2H), 1,72 (д, J=14,4 Гц, 2H), 1,18-1,10 (м, 4H).
30-49		МС m/z 488,2 (M+1)
30-50		МС m/z 478,2 (M+1)
30-51		МС m/z 492,2 (M+1); ¹ H ЯМР (MeOH-d ₄ , 400 МГц) δ 7,94 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,30 (ддд, J=14,4, 6,8, 6,0 Гц, 1H), 7,58 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,97 (уявний т, J=8,8 Гц, 1H), 6,37 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,36 (шир.с, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,36 (т, J=4,4 Гц, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,20-2,13 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 1,87-1,71 (м, 6H), 1,61 (д, J=14,4 Гц, 2H), 1,09-1,04 (м, 4H).
30-52		МС m/z 512,2/514,2 (M+1, Cl ₃₅ /Cl ₃₇ сліди ізотопів)
30-53		МС m/z 580,2 (M+1); ¹ H ЯМР (MeOH-d ₄ , 400 МГц) δ 8,42 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,28 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,22 (дд, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,59-7,52 (м, 2H), 7,41 (уявний т, J=7,2 Гц, 2H), 7,28 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,78 (шир.с, 2H), 4,42 (с, 2H), 3,62 (уявний т, J=4,0 Гц, 1H), 2,26-2,21 (м, 1H), 2,16-1,93 (м, 8H), 1,16-1,11 (м, 4H),

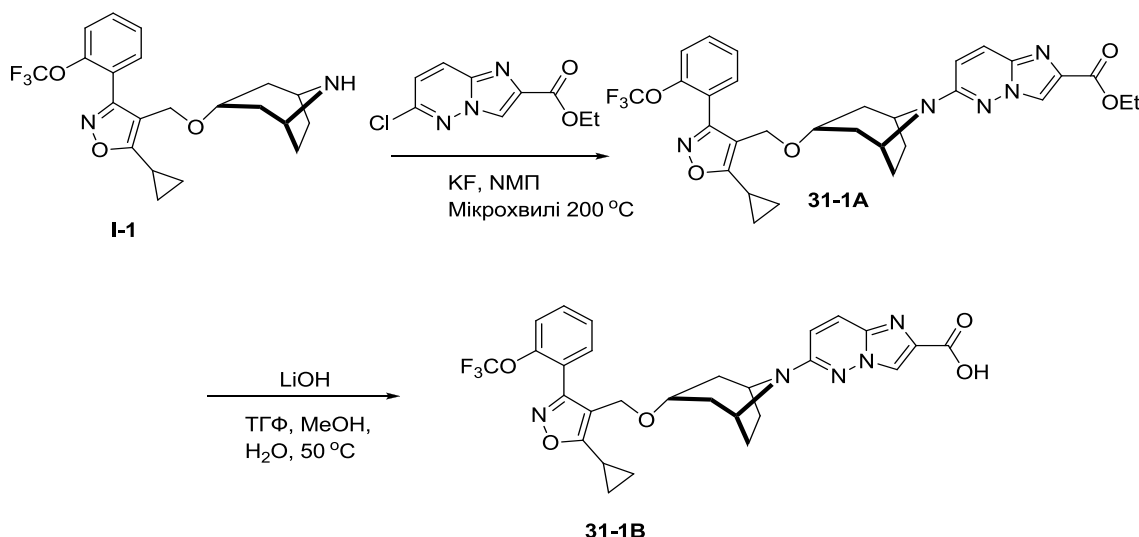
Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
30-54		МС m/z 564,2 (M+1); ¹ H ЯМР (MeOH-d ₄ , 400 МГц) δ 8,52 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,37 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,32 (дд, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 7,83 (уявний т, J=7,2 Гц, 2H), 7,74-7,63 (м, 2H), 7,46 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,38 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,78 (шир.с, 2H), 4,34 (с, 2H), 3,59 (уявний т, J=4,0 Гц, 1H), 2,29-2,23 (м, 1H), 2,19-1,94 (м, 8H), 1,18-1,12 (м, 4H).
30-55		МС m/z 580,2 (M+1)
30-56		МС m/z 581,2 (M+1); ¹ H ЯМР (MeOH-d ₄ , 400 МГц) δ 8,50 (с, 1H), 8,20-8,14 (м, 3H), 7,58-7,50 (м, 2H), 7,42 (уявний т, J=6,4 Гц, 2H), 4,72 (с, 2H, частково перекривається водою у MeOH-d ₄), 4,31 (с, 2H), 3,61 (уявний т, J=4,0 Гц, 1H), 2,30-1,90 (м, 7H), 1,79-1,71 (м, 2H), 1,10-1,04 (м, 4H).
30-57		МС m/z 528,2 (M+1); ¹ H ЯМР (MeOH-d ₄ , 400 МГц) δ 7,88 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,75 (уявний т, J=7,6 Гц, 1H), 7,72 (уявний т, J=7,6 Гц, 1H), 7,53 (уявний д, J=9,0 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 4,60 (шир.с, 2H), 4,38 (с, 2H), 3,58 (уявний т, J=4,4 Гц, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,28-2,22 (м, 1H), 2,08 (уявний д, J=10,6 Гц, 2H), 2,02-1,95 (м, 4H), 1,84 (уявний д, J=14,2 Гц, 2H), 1,18-1,13 (м, 4H).
30-58		МС m/z 583,2 (M+1); ¹ H ЯМР (MeOH-d ₄ , 400 МГц) δ 7,64 (уявний дт, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 7,60 (дд, J=7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,56 (уявний д, J=9,0 Гц, 1H), 7,52 (уявний т, J=6,6 Гц, 2H), 7,34 (д, J=6,5 Гц, 1H), 6,93 (д, J=6,5 Гц, 1H), 4,78 (шир.с, 2H), 4,42 (с, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,62 (уявний т, J=4,0 Гц, 1H), 2,38-2,30 (м, 1H), 2,18-1,96 (м, 6H), 1,92 (уявний д, J=14,2 Гц, 2H), 1,18-1,14 (м, 4H).
30-59		МС m/z 570,2 (M+1); ¹ H ЯМР (MeOH-d ₄ , 400 МГц) δ 8,10 (шир.с, 1H), 7,81 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,62-7,56 (м, 2H), 7,52 (уявний т, J=7,6 Гц, 2H), 7,18 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,42 (шир.с, 2H), 4,37 (с, 2H), 3,51 (уявний т, J=4,4 Гц, 1H), 2,34-2,28 (м, 1H), 2,08 (уявний д, J=10,4 Гц, 2H), 2,06-1,94 (м, 4H), 1,78 (уявний д, J=14,2 Гц, 2H), 1,22-1,16 (м, 4H).

Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
30-60		MC m/z 570,2 (M+1)
30-61		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,32 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,02 (дд, J=8,8 та 2,0 Гц, 1H), 7,56-7,51 (м, 2H), 7,02-6,92 (м, 2H), 4,36 (д, J=1,2 2H), 4,30 (шир.с, 1H), 3,59-3,57 (м, 1H), 2,17-2,06 (м, 3H), 2,02-1,98 (м, 4H), 1,85 (шир.с, 1H), 1,79 (шир.с, 1H), 1,25 (шир.с, 1H), 1,22-1,20 (м, 2H), 1,13-1,09 (м, 2H). MC m/z 538,1 (M+1).
30-62		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,00 (шир.с, 1H), 7,54-7,50 (м, 2H), 7,01-6,92 (м, 2H), 4,36 (шир.с, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,57 (м, 1H), 2,17-2,15 (м, 3H), 1,98-1,96 (м, 4H), 1,82 (шир.с, 1H), 1,78 (шир.с, 1H), 1,25 (м, 1H), 1,21-1,20 (м, 2H), 1,12-1,09 (м, 2H). MC m/z 538,1 (M+1).
30-63		MC m/z 482,2 (M+1).
30-64		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,01 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,52 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,32-7,28 (м, 2H), 7,21-7,15 (м, 1H), 4,38 (шир.с, 3H), 4,02 (с, 3H), 3,58 (м, 1H), 2,17-2,06 (м, 3H), 1,98-1,92 (м, 4H), 1,81 (шир.с, 1H), 1,78 (шир.с, 1H), 1,24-1,20 (м, 2H), 1,14-1,09 (м, 2H). MC m/z 568,2 (M+1).
30-65		MC m/z 482,2 (M+1).

Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
30-66		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,67-7,60 (м, 1H), 7,43-7,34 (м, 2H), 6,75 (с, 1H), 4,41 (шир.с, 2H), 4,37 (шир.с, 2H), 3,51 (шир.с, 1H), 2,37-2,30 (м, 4H), 1,83-1,80 (м, 1H), 1,75-1,70 (м, 6H), 1,63 (шир.с, 1H), 1,59 (шир.с, 1H), 1,16-1,11 (м, 2H), 1,09-1,05 (м, 2H). МС m/z 497,2 (M+1).
30-67		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,00 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,55-7,50 (м, 2H), 7,49-7,43 (м, 1H), 7,24-7,16 (м, 2H), 4,37 (шир.с, 2H), 4,34 (шир.с, 1H), 4,02 (с, 3H), 3,58 (м, 1H), 2,14-2,08 (м, 3H), 1,98-1,90 (м, 5H), 1,80 (шир.с, 1H), 1,77 (шир.с, 1H), 1,24-1,20 (м, 2H), 1,13-1,08 (м, 2H). МС m/z 550,2 (M+1).
30-68		МС m/z 479,2 (M+1).
30-69		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,82 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,98 (дд, J=9,2 та 2,4 Гц, 1H), 7,53 (дт, J=7,6 та 2,0 Гц, 1H), 7,48-7,42 (м, 1H), 7,23 (дд, J=7,6 та 1,2 Гц, 1H), 7,20-7,16 (м, 1H), 6,43 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,36 (шир.с, 3H), 3,51 (м, 1H), 2,15-2,08 (м, 1H), 2,05-1,98 (м, 2H), 1,94-1,87 (м, 5H), 1,75 (шир.с, 1H), 1,71 (шир.с, 1H), 1,24-1,20 (м, 2H), 1,12-1,07 (м, 2H). МС m/z 464,2 (M+1).
30-70		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,32 (шир.с, 1H), 8,03-8,01 (м, 1H), 7,52-7,50 (м, 1H), 7,43-7,41 (м, 2H), 7,36-7,34 (м, 1H), 4,27 (шир.с, 4H), 3,52 (м, 1H), 2,11-2,09 (м, 3H), 1,99-1,94 (м, 5H), 1,80 (шир.с, 1H), 1,76 (шир.с, 1H), 1,27-1,24 (м, 2H), 1,14-1,11 (м, 2H). МС m/z 570,1 та 572,1 (M+1).
30-71		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,00 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,51 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,43 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,40 (шир.с, 1H), 7,36-7,32 (м, 1H), 4,33 (шир.с, 1H), 4,26 (с, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,52 (м, 1H), 2,13-2,04 (м, 3H), 1,96-1,89 (м, 5H), 1,78 (шир.с, 1H), 1,75 (шир.с, 1H), 1,27-1,24 (м, 2H), 1,15-1,10 (м, 2H). МС m/z 600,1 та 602,1 (M+1).

Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
30-72		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,82 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,98 (дд, J=8,8 та 2,4 Гц, 1H), 7,42 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,40 (шир.с, 1H), 7,35-7,31 (м, 1H), 6,42 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,25 (шир.с, 3H), 3,48 (м, 1H), 2,15-2,08 (м, 1H), 1,94-1,92 (м, 2H), 1,90-1,86 (м, 5H), 1,73 (шир.с, 1H), 1,69 (шир.с, 1H), 1,27-1,24 (м, 2H), 1,14-1,09 (м, 2H). МС m/z 514,2 та 5,16 (M+1).
30-73		МС m/z 515,2 (M+1)
30-74		МС m/z 536,2 (M+1)
30-75		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,75 (с, 1H), 7,53-7,46 (м, 2H), 7,38-7,34 (м, 2H), 4,27 (с, 2H), 4,03 (шир.с, 1H), 3,44 (шир.с, 1H), 2,11-2,05 (м, 1H), 1,96-1,80 (м, 8H), 1,63 (шир.с, 1H), 1,60 (шир.с, 1H), 1,24-1,18 (м, 2H), 1,11 91,06 (м, 2H). МС m/z 536,1 (M+1)
30-76		МС m/z 520,1 (M+1)

Приклад 31



Етил 6-(3-((5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)-феніл)ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)імідазо[1.2-*b*]піридазин-2-карбоксилат (31-1^a).

До суспензії комерційно доступного етил 6-хлорімідазо[1,2-*b*]піридазин-2-карбоксилату (II Farmaco, 1997, 52, 4, 213) (66 мг, 0,255 ммоль) у НМП (2,5 мл) додають 4-((8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси)метил)-5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)-феніл)ізоксазол (I-1) (120 мг, 0,29 ммоль) та фторид калію (51 мг, 0,88 ммоль). Отриману суміш нагрівають при 200 °С впродовж 30 хвилин при мікрохвильовому опроміненні. Отриману суміш виливають у воду та двічі екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над сульфатом натрію, фільтрують та концентрують. Сирий продукт очищують, використовуючи керовану мас-спектрометром ВЕРХ з оберненою фазою, здійснюючи градієнтне елюювання: 40 до 60 % ацетонітрил/вода з додаванням 0,05 % ТФК як модифікатору, отримуючи етил 6-(3-((5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)феніл)ізоксазол-4-іл)-метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)імідазо[1,2-*b*]піридазин-2-карбоксилат у вигляді солі ТФК. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,17 (с, 1H), 7,67 (д, J=10,0 Гц, 1H), 7,54 (дд, J=7,6 та 2,0 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=7,6 та 0,8 Гц, 1H), 7,40-7,37 (м, 2H), 6,72 (д, J=10,0 Гц, 1H), 4,43 (кв., J=7,2 Гц, 4H), 4,32 (шир.с, 2H), 4,28 (шир.с, 2H), 3,48 (м, 1H), 2,14-2,07 (м, 1H), 2,05-1,86 (м, 6H), 1,69 (шир.с, 1H), 1,65 (шир.с, 1H), 1,42 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,25-1,20 (м, 2H), 1,13-1,08 (м, 2H). МС m/z 598,2 (M+1).

6-(3-((5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)феніл)-ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)імідазо[1,2-*b*]піридазин-2-карбонову кислоту (31-1В) отримують з етил 6-(3-((5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)феніл)ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)імідазо[1,2-*b*]піридазин-2-карбоксилату (31-А), використовуючи спосіб, аналогічний способу, розкритому для одержання сполуки прикладу ІВ.

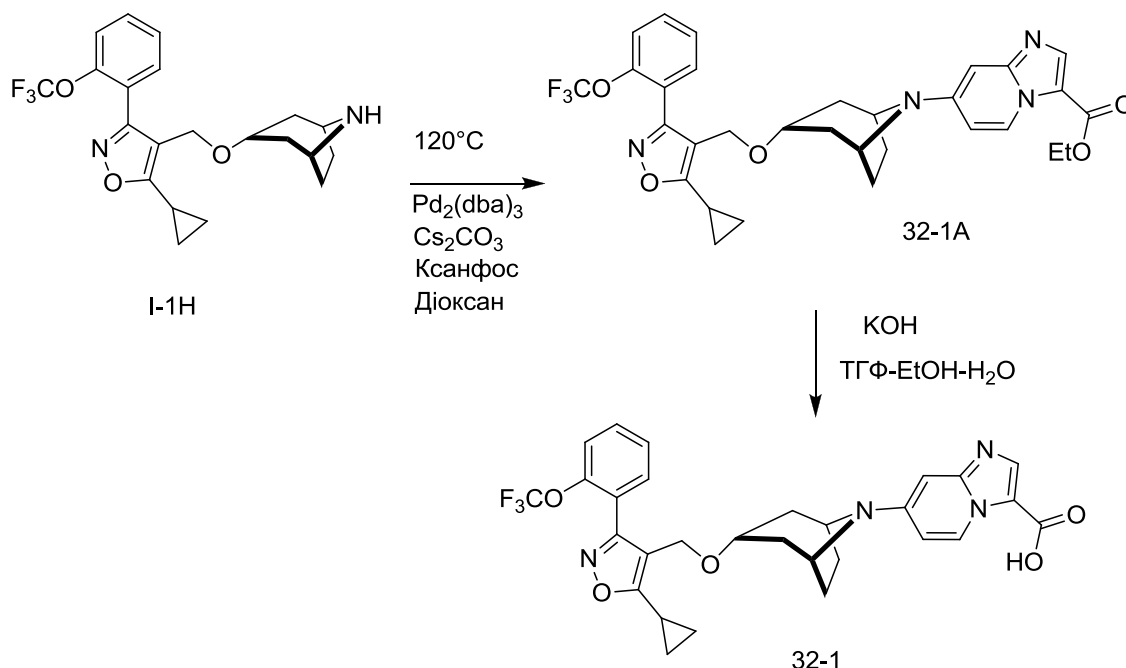
МС m/z 570,1 (M+1).

Сполуки прикладів 31-2 до 31-6 отримують з відповідних проміжних сполук нортропіну, у відповідності із способом, розкритим для одержання сполуки прикладу 31-І.

Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
31-1		МС m/z 570,1 (M+1).

Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
31-2		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,19 (с, 1H), 7,81-7,79 (м, 2H), 7,63-7,59 (м, 2H), 7,54-7,44 (м, 1H), 6,80 (д, J=10,0 Гц, 1H), 4,31 (шир.с, 2H), 4,19 (шир.с, 2H), 3,45 (м, 1H), 2,13-2,05 (м, 1H), 1,99-1,89 (м, 6H), 1,72 (шир.с, 1H), 1,69 (шир.с, 1H), 1,26-1,22 (м, 2H), 1,14-1,09 (м, 2H). MS m/z 554,2 (M+1).
31-3		MS m/z 570,2 (M+1)
31-4		MS m/z 554,2 (M+1)
31-5		MS m/z 522,2 (M+1) ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц) δ 8,25 (с, 1H), 7,80 (д, J=10,0 Гц, 1H), 7,69-7,62 (м, 1H), 7,34-7,28 (м, 2H), 7,11 (д, J=10,0 Гц, 1H), 4,30 (уявний шир.с, 4H), 3,46 (т, J=4,4 Гц, 1H), 2,38-2,28 (м, 1H), 1,92-1,85 (м, 2H), 1,75-1,71 (м, 4H), 1,56 (д, J=14,4 Гц, 2H), 1,15-1,05 (м, 4H).
31-6		MS m/z 518,2 (M+1)

Приклад 32



Етил 7-(3-((5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)-феніл)ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-карбоксилат (32-1A).

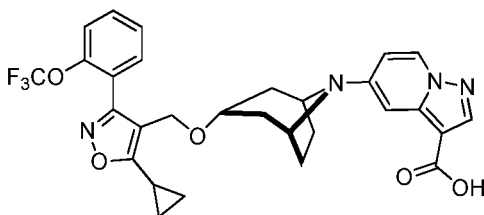
У реактор, що герметизується, поміщують етил 7-бромімідазо[1,2-а]піридин-3-карбоксилат (67 мг, 0,25 ммоль), 4-((8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ілокси)метил)-5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)феніл)ізоксазол (I-1H), карбонат цезію (122 мг, 0,38 ммоль), 1,4-діюксан (2 мл). Отриману суміш дегазують (барботуючи аргоном, 10 хвилин) та потім додають тріс(добензиліденацетон)дипаладій(0) (11 мг, 0,012 ммоль), 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (14 мг, 0,025 ммоль). Реакторну колбу відкачують та знову заповнюють аргоном (попередньо три рази), та потім нагрівають при 120 °С впродовж 12 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, розводять етилацетатом (8 мл) та фільтрують через шар целіту, отриманий фільтрат промивають водою (7 мл), сушать над сульфатом магнію, концентрують та очищують на хроматографічній колонці з силікагелем, використовуючи лінійний градієнт: 0-100 %, EtOAc у гексанах), отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді воскоподібної твердої речовини.

7-(3-((5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)феніл)-ізоксазол-4-іл)метокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)імідазо[1,2-а]піридин-3-карбонова кислота (32-1).

Отриманий етиловий ефір (32-A) розчиняють у ТГФ (1 мл), EtOH (1 мл) та обробляють розчином КОН (1 н, 0,6 мл, 0,6 ммоль) та нагрівають при 65 °С впродовж 1 години, охолоджують до кімнатної температури та доводять значення pH до pH=5, використовуючи HCl (1 н, 0,6 мл, 0,6 ммоль). У цей момент реакційну суміш екстрагують етилацетатом (3×5 мл) та органічні екстракти сушать над безводним сульфатом магнію, концентрують у вакуумі, та утворений залишок очищують на хроматографічній колонці з оберненою фазою, використовуючи ацетонітрил та воду, яка модифікована за рахунок додавання ТФК (0,5 %), отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини як сіль ТФК.

Сполуку прикладу 32-2 отримують з відповідного проміжного нортропіну у відповідності із способом, розкритим для одержання сполуки 32-1.

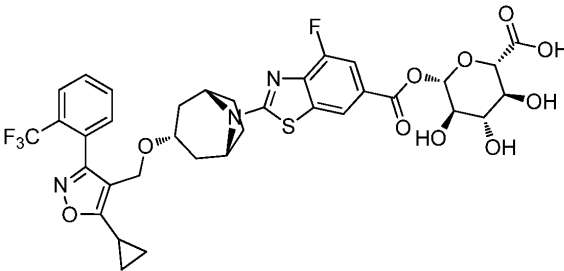
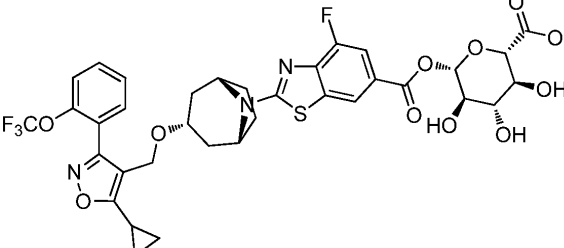
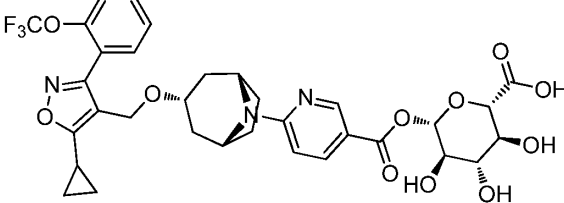
Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
32-1		MS m/z 569,2 (M+1); ¹ H ЯМР (DMCO-d ₆ , 400 МГц) δ 9,00 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,72-7,62 (м, 2H), 7,58-7,52 (м, 2H), 7,17 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,74 (с, 1H), 4,35 (уявний с, 4H), 3,54-3,39 (м, 1H), 2,39-2,31 (м, 1H), 1,85-1,82 (м, 6H), 1,68 (д, J=14,4 Гц, 2H), 1,19-1,04 (м, 4H).

Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
32-2		МС m/z 569,2 (M+1); ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆ , 400 МГц) δ 11,89 (с, 1H), 8,49 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,60-7,52 (м, 4H), 6,89 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,76 (дд, J=7,6, 2,4 Гц, 1H), 4,32 (с, 2H), 4,18 (шир.с, 2H), 3,46 (т, J=4,4 Гц, 1H), 2,37-2,29 (м, 1H), 1,91-1,80 (м, 6H), 1,62-1,58 (д, J=14,4 Гц, 2H), 1,16-1,05 (м, 4H).

Приклад 33

Сполуки наступних прикладів отримують у відповідності із способом, розкритим Kittelmann, M. et.al., Adv. Synth. Catal. 2003, 345, 825-829.

5

Пр.		Фізичні дані MS (m/z). ¹ H ЯМР
33-1		МС m/z 764,3 (M+1); МС m/z 764,3 (M+1); ¹ H ЯМР (DMSO d ₆ , 600 МГц); δ 12,87 (шир.с, 1H), 8,31 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,91 (уявний т, J=8,0 Гц, 1H), 7,76 (уявний т, J=8,0 Гц, 1H), 7,71 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,58 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,25 (с, 4H), 3,83 (д, J=8,7 Гц, 1H), 3,52 (уявний т, J=4,0 Гц, 1H), 3,43-3,31 (м, 4H), 2,36-2,32 (м, 1H), 1,96 (дт, J=14,0, 4,0 Гц, 2H), 1,85-1,73 (м, 6H), 1,18-1,04 (м, 4H).
33-2		МС m/z 780,2 (M+1);
33-3		МС m/z 706,3 (M+1);

Опис аналізів

Аналіз співактиuatorної взаємодії людських GST-FXR LBD.

10 FXR HTRF аналіз являє собою біохімічний аналіз, у якому вимірюють взаємодію між FXR та співактиuatorним білком (SRC1). Ініційована лігандом взаємодія із співактиuatorним білком є критичною стадією у активації транскрипції за рахунок FXR. Таким чином, зазначений аналіз створений для вимірювання агоністичної активності сполук у відношенні FXR.

15 Очищений білок ліганд-зв'язуючого домену рекомбінантного фарнезоїдного X рецептору (FXR) (амінокислоти 193-472), злитий з глутатіон S-трансферазою (GST) (GST-FXR LBD), закупають (Invitrogen). Залежну від ліганду взаємодію між GST-FXR LBD та пептидом, отриманим із стероїдного рецепторного співактиuatorу-1 (SRC-1), реєструють, використовуючи резонансний перенос енергії флуоресценції (FRET). GST-FXR LBD змішують з міченим біотином SRC-1 пептидом (Послідовність: Біотин-CPSSHSLTERHKILHRLQLQEG-SPS-CONH₂, American Peptide) у аналітичному буфері (50 mM Tris HCl, pH 7,4, 50 mM NaCl, 1 mM TCEP та 0,2 % альбуміну бичачої сироватки) та висівають у 384 чорні Proxi планшети (Greiner Bio-One).
20 Тестуємі сполуки (у розчині у ДМСО) та реагенти детектування (анти-GST-криптомат мічене

антитіло та кон'югат стрептавідин-XL665; CisBio) поміщають у аналітичний буфер, який містить 50 мМ KF. Планшети інкубують при кімнатній температурі у темноті впродовж 2,5 години перед зчитуванням результатів за допомогою приладу Envision (PerkinElmer) на довжинах хвиль 665 нм та 590 нм. Результати HTRF аналізу розраховують із співвідношення 665 нм/590 нм (співвідношення = $(A_{665} \text{ нм}/A_{590} \text{ нм}) \times 10^4$) та виражають як дельта F% = (співвідношення для зразку - співвідношення негативу)/співвідношення негативу $\times 100$.

Негативний контроль (без стрептавідин-XL665) здійснюють для кожного аналізу та представляє фонову флуоресценцію. Порівняльний агоніст FXR, GW4064, включають у кожен експеримент як позитивний контроль. Ефективність кожної сполуки, яку тестують, порівнюють з ефективністю GW4064. Для кожної концентрації відносну активність сполуки, яку тестують, виражають як

Реакція% = $(R_{\text{зразку}} - R_{\text{ДМСО}})/(R_{\text{позитиву}} - R_{\text{ДМСО}})$, де $R_{\text{зразку}}$ являє собою HTRF реакцію (виражену у дельта F%) для тестуємої сполуки, $R_{\text{позитиву}}$ являє собою максимальну реакцію для GW4064 при концентраціях насичення, та $R_{\text{ДМСО}}$ являє собою реакцію для ДМСО контролю. Значення EC_{50} розраховують, використовуючи програмне забезпечення GraphPad Prism (GraphPad Software), використовуючи нелінійний регресивний підбір кривої (log(агоніст) проти реакції - змінна крутизна (чотири параметри)).

У таблиці 1 підсумовані EC_{50} значення для сполук даного винаходу, отримані у аналізі взаємодії людських GST-FXR LBD співактиватор.

Таблиця 1

Приклад	Аналіз взаємодії FXR співактиватор (EC_{50} мкМ)	Приклад	Аналіз взаємодії FXR співактиватор (EC_{50} мкМ)
1-1A	0,014	24-1B	0,008
1-1B	0,00019	25-1A	0,028
1-2A	0,028	25-1B	0,003
1-2B	0,00025	25-2A	0,42
2-1B	0,00017	25-2B	0,005
2-2B	0,003	25-3A	0,08
3A	0,020	25-3B	0,0009
3B	0,00074	25-4A	0,04
4	0,022	25-4B	0,002
5-1	0,0076	25-5A	0,28
5-2	0,0038	25-5B	0,001
5-3	0,020	25-6A	0,009
6-1A	0,063	25-6B	0,003
6-1B	0,00067	26B	0,0003
6-2A	0,051	27	0,002
6-2B	0,00036	28-1B	0,0006
6-3A	0,012	28-2	0,016
6-3B	0,00027	28-3	0,0008
6-4	0,00018	28-4	0,002
6-5A	0,0038	28-5	0,006
6-5B	0,0056	28-6	0,0017
6-6A	0,014	28-7	0,021
6-6B	0,0003	28-8	0,0104
6-7A	0,014	28-9	0,0003
6-7B	0,00058	28-10	0,0009
7B	0,016	28-11	0,0013
8-1	0,004	28-12	0,0028
8-2	0,0024	28-13	0,0074
8-3	0,018	28-14	0,0046
8-4	0,0089	28-15	0,0034
8-5B	0,11	28-16	0,063
8-6B	0,10	28-17	0,0098
8-7B	0,13	28-18	0,0082
9-1	0,005	28-19	0,0015
9-2	0,011	28-20	0,0012

Таблиця 1

Приклад	Аналіз взаємодії FXR співактиватор (EC ₅₀ мкМ)	Приклад	Аналіз взаємодії FXR співактиватор (EC ₅₀ мкМ)
10B	0,098	28-21	0,0022
11	0,030	28-22	0,0002
12-1	0,025	28-23	0,0005
12-2	0,040	28-24	0,024
12-3	0,04	28-25	0,0011
13-1B	0,0013	28-26	0,0012
13-2B	0,00053	29-1	0,014
13-3B	0,00067	29-2	0,008
14	0,035	29-3	0,011
15-1B	0,0006	29-4	0,011
15-2	0,0005	29-5	0,006
15-3	0,017	29-6	0,002
15-4	0,0008	29-7	0,005
16-1	0,0006	30-1	0,0003
16-2	0,0004	30-2	0,010
16-3	0,0012	30-3	0,015
16-4	0,009	30-4	0,0007
17A	0,032	30-5	0,0004
17B	0,005	30-6	0,042
18-1	0,009	30-7	0,018
18-2B	0,007	30-8	0,021
18-3A	0,008	30-9	0,34
18-3B	0,004	30-10	0,48
18-4A	0,02	30-11	0,0003
18-4B	0,01	30-12	0,005
18-5A	0,02	30-13	0,006
18-5B	0,003	30-14	0,0012
18-6A	0,05	30-15	0,009
18-6B	0,005	30-16	0,024
18-7A	0,018	30-17	0,0007
18-7B	0,002	30-18	0,006
18-8B	0,009	30-19	0,023
19-1A	0,18	30-20	0,00074
19-1B	0,04	30-21	0,003
19-2A	0,08	30-22	0,019
19-2B	0,02	30-23	0,0004
19-3A	0,09	30-24	0,004
19-3B	0,01	30-25	0,003
19-4A	0,07	30-26	0,007
19-4B	0,005	30-27	0,007
19-5A	0,20	30-28	0,012
19-5B	0,009	30-29	0,0005
19-6A	0,05	30-30	0,120
19-6B	0,007	30-31	0,007
19-7A	0,01	30-32	0,149
19-7B	0,003	30-33	0,0007
20A	0,17	30-34	0,0018
20B	0,33	30-35	0,046
21-1A	0,30	30-36	0,0011
21-1B	0,26	30-37	0,14
21-2A	0,12	30-38	0,0018
21-2B	0,01	30-39	0,036
21-3A	0,18	30-40	0,0007
21-3B	0,009	30-41	0,004

Таблиця 1

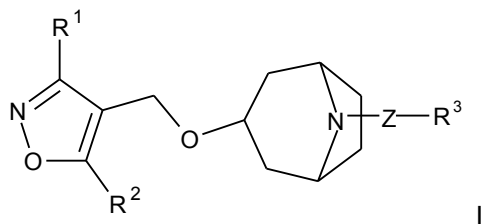
Приклад	Аналіз взаємодії FXR співактиватор (EC ₅₀ мкМ)	Приклад	Аналіз взаємодії FXR співактиватор (EC ₅₀ мкМ)
21-4A	0,25	30-42	0,003
21-4B	0,02	30-43	0,0046
21-5A	0,11	30-44	0,008
21-5B	0,01	30-45	0,018
21-6A	0,06	30-46	0,22
21-6B	0,016	30-47	0,12
22-1A	0,53	30-48	0,034
22-1B	0,02	30-49	0,14
22-2A	0,06	30-50	0,70
22-2B	0,009	30-51	0,052
22-3	0,01	30-52	0,026
22-4A	0,02	30-53	0,001
22-4B	0,009	30-54	0,016
22-5	0,027	30-55	0,001
22-6A	0,056	30-56	0,0057
22-6B	0,16	30-57	0,032
22-7A	0,01	30-58	0,21
22-7B	0,005	30-59	0,092
22-8	0,005	30-60	0,094
22-9A	1,03	30-61	0,002
22-9B	0,017	30-62	0,0006
22-10A	0,36	30-63	0,057
22-10B	0,008	30-64	0,007
22-11A	0,11	30-65	0,086
22-11B	0,01	30-66	0,22
22-12	0,004	30-67	0,0005
22-13A	0,08	30-68	0,013
22-13B	0,009	30-69	0,021
22-14A	0,07	30-70	0,0002
22-14B	0,013	30-71	0,0003
22-15A	0,13	30-72	0,0014
22-15B	0,028	30-73	0,074
22-16A	0,16	30-74	0,003
22-16B	0,01	30-75	0,017
22-17A	0,065	30-76	0,016
22-17B	0,003	31-1	0,012
22-18A	0,043	31-2	0,013
22-18B	0,018	31-3	0,002
22-19	0,057	31-4	0,004
22-20	0,025	31-5	0,010
22-21	0,029	31-6	0,009
23A	0,006	32-1	0,003
23B	0,004	32-2	0,004
24-1A	0,04		

5 Слід розуміти, що розкриті у описі приклади та варіанти представлені тільки для ілюстративних цілей, та що різні модифікації або зміни у їх світлі можуть передбачатися спеціалістами у даній галузі, та повинні бути включені у обсяг та сферу дії заявки, що розглядається, та обсяг формули винаходу, що додається. Всі публікації, патенти та патентні заявки, цитовані у описі, тим самим включені у нього за допомогою посилання для будь-яких цілей.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули I

5



або її фармацевтично прийнятна сіль;

де Z являє собою фенілен, піридинен, піримідинілен, піразинілен, піридазинілен, тіазолілен, бензотіазолі, бензо[d]ізотіазолі, імідазо[1,2-a]піридині, хіноліні, 1H-індолі, піроло[1,2-b]піридазині, бензофурані, бензо[b]тіофені, 1H-індазолі, бензо[b]ізоксазолі, хіназоліні, 1H-піроло[3,2-c]піридині, піразоло[1,5-a]піримідині, імідазо[1,2-b]піридазині, піразоло[1,5-a]піридині; кожен з яких необов'язково заміщений 1-2 R⁶-радикалами, вибраними з галогену, C₁₋₆-алкілу, галоC₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкокси, галоC₁₋₆-алкокси або циклопропілу;

R¹ являє собою феніл, піридил, біцикло[3.1.0]гексані, спіро[2.3]гексані, біцикло[3.1.1]гептані, спіро[2.5]октані, біцикло[4.1.0]гептані, біцикло[3.1.0]гексан-6-іл, спіро[2.3]гексан-5-іл, біцикло[3.1.1]гептан-3-іл, спіро[2.5]октан-4-іл, біцикло[4.1.0]гептан-3-іл, циклогексил або циклопентил, кожен з яких необов'язково заміщений 1-3 R^{1a}; або R¹ являє собою циклопропіл, необов'язково заміщений 1-2 R^{1a} або фенілом;

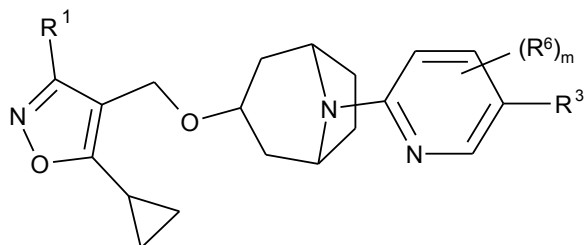
R^{1a} являє собою галоген, C₁₋₆-алкіл, галоC₁₋₆-алкіл, C₁₋₆-алкокси, галоC₁₋₆-алкокси або циклопропіл; R² являє собою C₁₋₃-алкіл, галоC₁₋₃-алкіл або циклопропіл, необов'язково заміщений C₁₋₃-алкілом або галоC₁₋₃-алкілом;

R³ являє собою -X-CO₂R⁴, гідроксіC₁₋₆-алкіл, CONR⁴R⁵, CONR(CR₂)₁₋₄CO₂R⁴, CONR(CR₂)₁₋₄SO₃R⁵ або тетразолі; де X являє собою зв'язок, C₁₋₂-алкілен або циклопропіл; та R, R⁴ та R⁵ незалежно являють собою водень або C₁₋₆-алкіл.

25

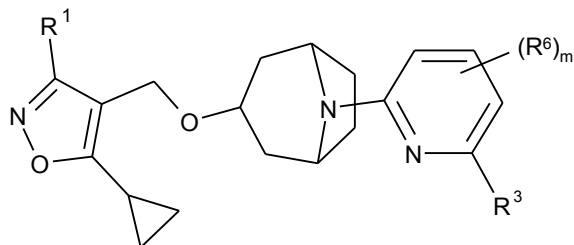
2. Сполука за п. 1, де R² являє собою циклопропіл.

3. Сполука за будь-яким з пп. 1-2, де зазначену сполуку вибирають з групи, що складається з:

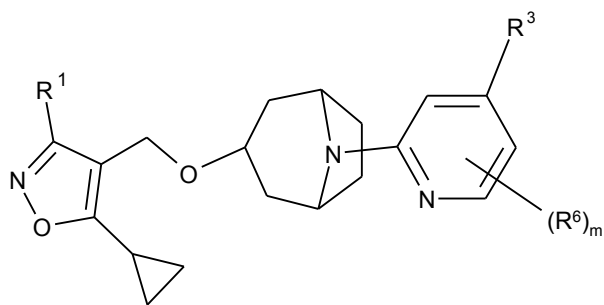


, I-A

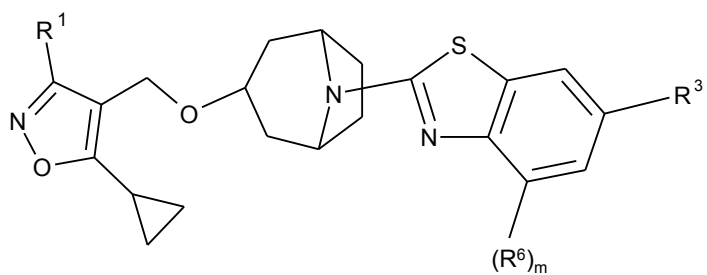
30



, I-B

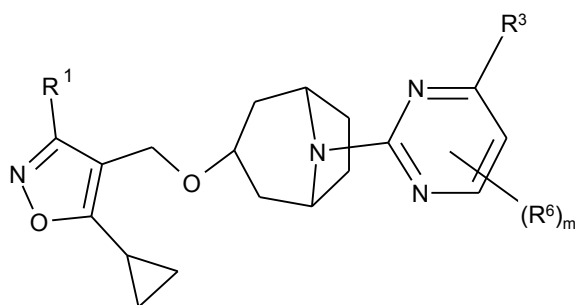


I-C та



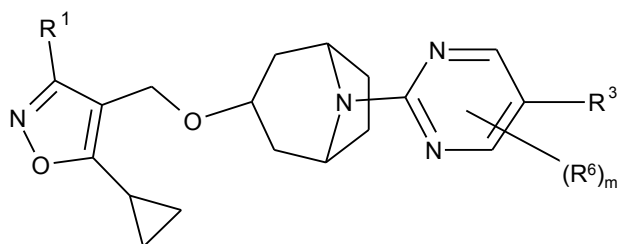
I-D

5 або їх фармацевтично прийнятних солей; та
т являє собою 0-1; або
зазначену сполуку вибирають з групи, що складається з:

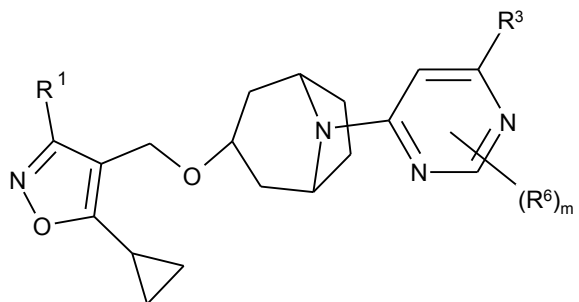


, I-E

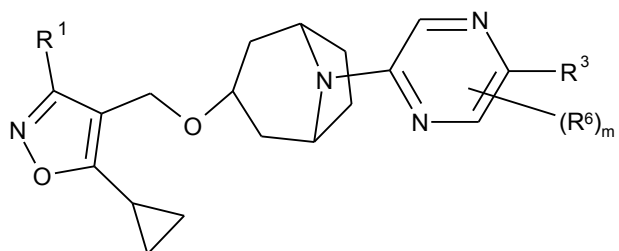
10



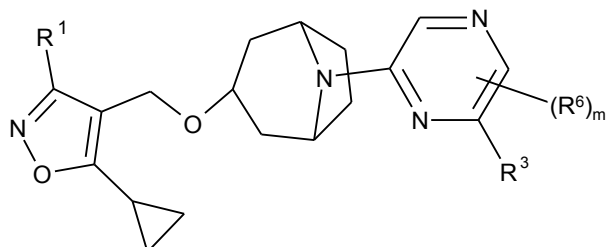
, I-F



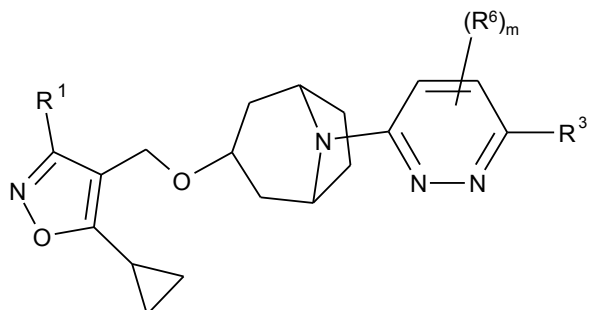
, I-G



, I-H

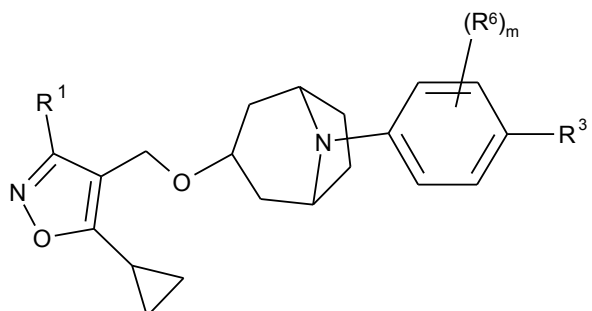


, I-I

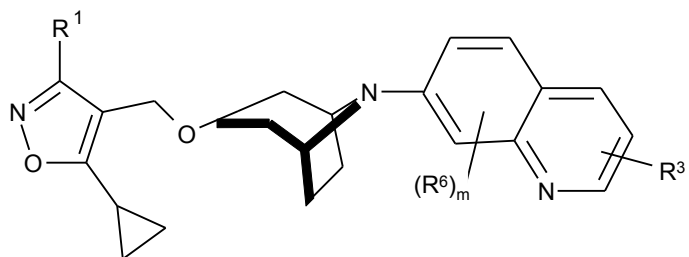


5

, I-J

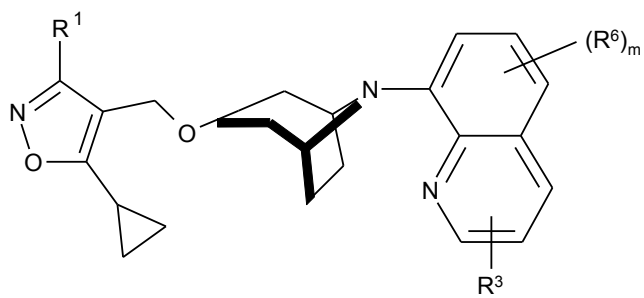


, I-K

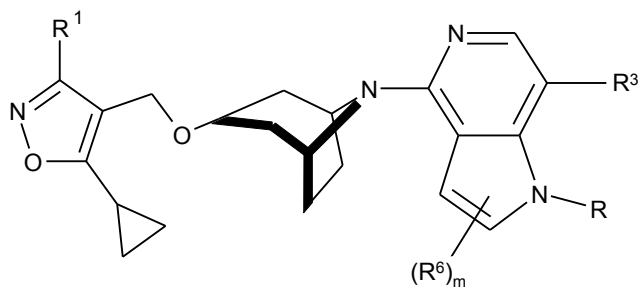


, I-L

10

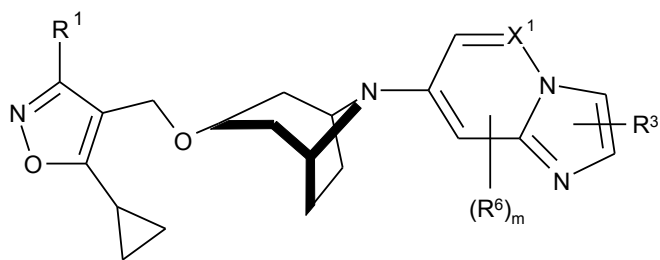


I-M та



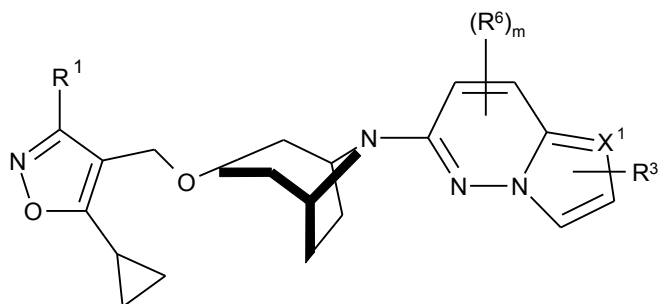
I-N

5 або їх фармацевтично прийнятних солей; та
т являє собою 0-1; або
зазначену сполуку вибирають з групи, що складається з:

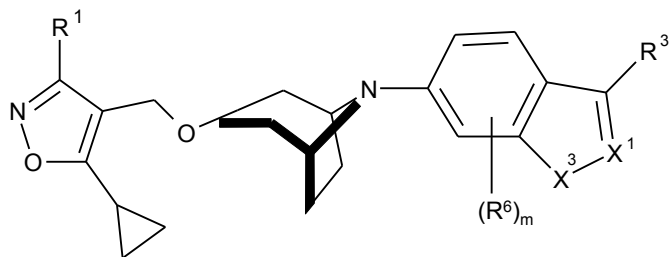


, I-O

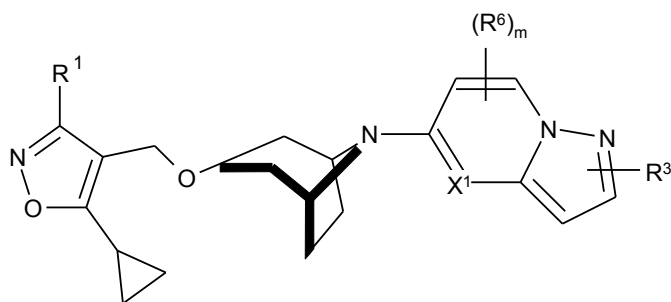
10



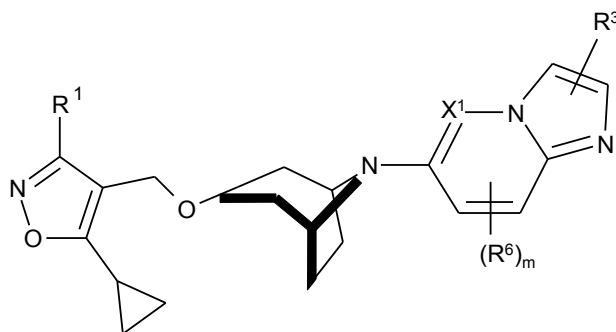
, I-P



, I-S



, I-W та



I-X

- 5 або їх фармацевтично прийнятних солей, де:
 X^1 незалежно являє собою N, CH або CR^6 ;
 X^3 являє собою O або S;
 R^6 може бути приєднаний у будь-якому положенні у кільці; та
 m являє собою 0-1.
- 10 4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де R^1 являє собою феніл, заміщений 1-3 R^{1a} ; та R^{1a} являє собою галоген, C_{1-6} алкіл, гало C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкокси, гало C_{1-6} алкокси.
5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, де R^3 являє собою $-X-CO_2R^4$; X являє собою зв'язок та R^4 являє собою водень або C_{1-6} алкіл.
- 15 6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, де R^6 являє собою метил, метокси, фтор або трифторметокси.
7. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, де зазначену сполуку вибирають з:
 метил-2-[3-((5-циклопропіл-3-[2-(трифторметокси)феніл]-1,2-оксазол-4-іл)-метоксі)-8-
 азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]-4-фтор-1,3-бензотіазол-6-карбоксилату;
 метил-2-[(1R,3r,5S)-3-((5-циклопропіл-3-[2-(трифторметокси)феніл]-1,2-оксазол-4-іл)метоксі)-8-
 азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]-4-фтор-1,3-бензотіазол-6-карбоксилату;
 20 2-[3-((5-циклопропіл-3-[2-(трифторметокси)феніл]-1,2-оксазол-4-іл)метоксі)-8-
 азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]-4-фтор-1,3-бензотіазол-6-карбонової кислоти;
 2-[(1R,3r,5S)-3-((5-циклопропіл-3-[2-(трифторметокси)феніл]-1,2-оксазол-4-іл)метоксі)-8-
 азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]-4-фтор-1,3-бензотіазол-6-карбонової кислоти;
 25 метил-2-[3-((5-циклопропіл-3-[2-(трифторметил)феніл]-1,2-оксазол-4-іл)метоксі)-8-
 азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]-4-фтор-1,3-бензотіазол-6-карбоксилату;
 метил-2-[(1R,3r,5S)-3-((5-циклопропіл-3-[2-(трифторметил)феніл]-1,2-оксазол-4-іл)метоксі)-8-
 азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]-4-фтор-1,3-бензотіазол-6-карбоксилату;
 2-[3-((5-циклопропіл-3-[2-(трифторметил)феніл]-1,2-оксазол-4-іл)метоксі)-8-
 азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]-4-фтор-1,3-бензотіазол-6-карбонової кислоти;
 2-[(1R,3r,5S)-3-((5-циклопропіл-3-[2-(трифторметил)феніл]-1,2-оксазол-4-іл)метоксі)-8-
 азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]-4-фтор-1,3-бензотіазол-6-карбонової кислоти;
 метил-2-(3-((5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)феніл)ізоксазол-4-іл)метоксі)-8-
 азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-4-метоксибензо[d]тіазол-6-карбоксилату;
 35 2-[3-((5-циклопропіл-3-[2-(трифторметокси)феніл]-1,2-оксазол-4-іл)метоксі)-8-
 азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]-4-метокси-1,3-бензотіазол-6-карбонової кислоти;
 2-[(1R,3r,5S)-3-((5-циклопропіл-3-[2-(трифторметокси)феніл]-1,2-оксазол-4-іл)метоксі)-8-
 азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]-4-метокси-1,3-бензотіазол-6-карбонової кислоти;
 метил-2-(3-((5-циклопропіл-3-(2-(трифторметил)феніл)ізоксазол-4-іл)метоксі)-8-
 40 азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-4-метоксибензо[d]тіазол-6-карбоксилату;

- [illegible]

- [illegible]

- [illegible]

[illegible]

- [illegible]

- [illegible]

- [illegible]

- [illegible]

- [illegible]

- [illegible]

- [illegible]

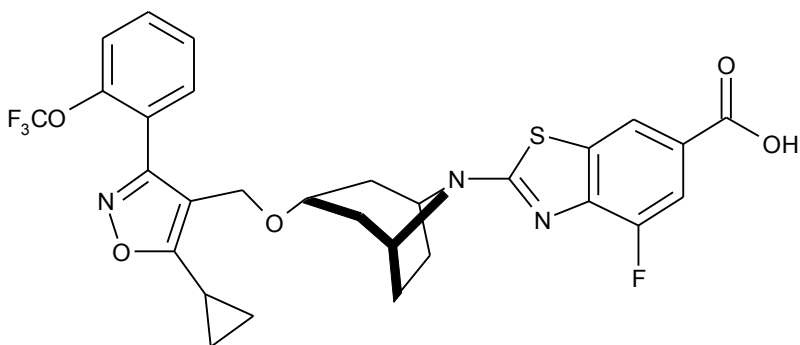
- [illegible]

- [illegible]

- [illegible]

- [illegible]

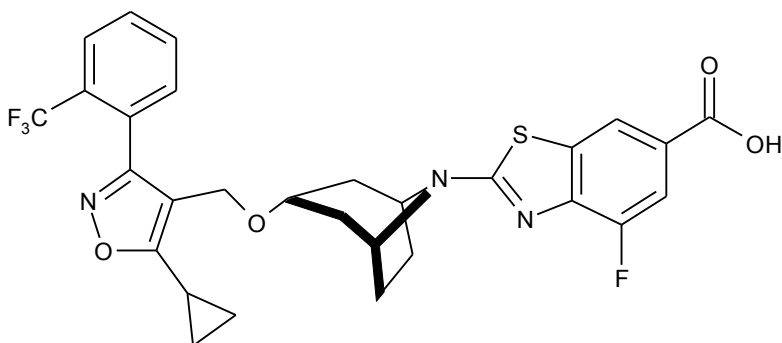
- [illegible]



або її фармацевтично прийнятна сіль.

9. Сполука за п. 1 формули I, де зазначеною сполукою є:

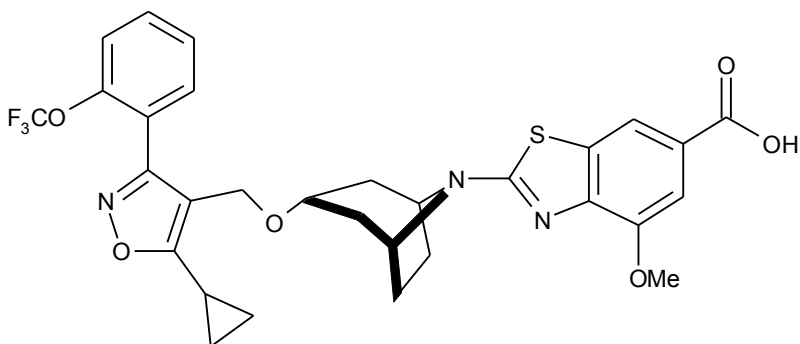
5



або її фармацевтично прийнятна сіль.

10. Сполука за п. 1 формули I, де зазначеною сполукою є:

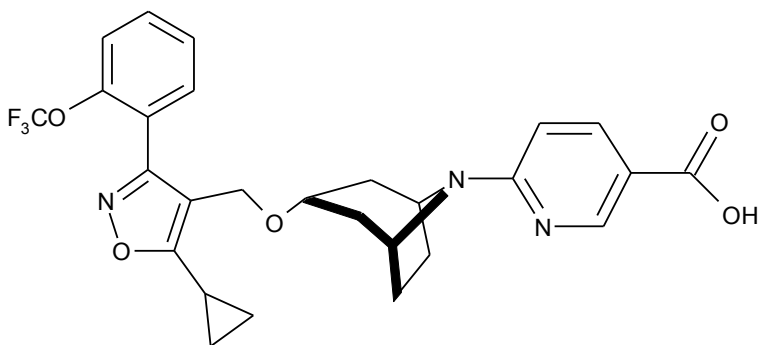
10



або її фармацевтично прийнятна сіль.

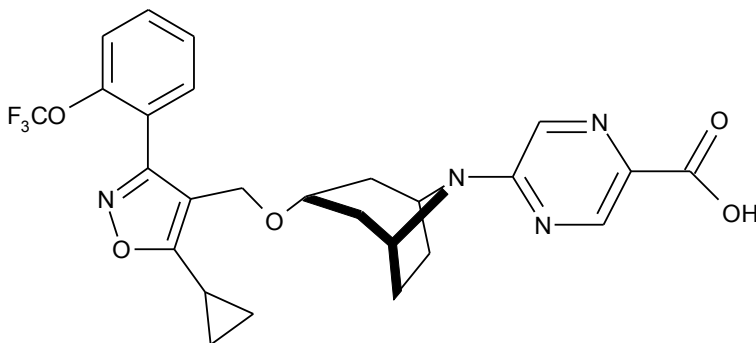
11. Сполука за п. 1 формули I, де зазначеною сполукою є:

15



або її фармацевтично прийнятна сіль.

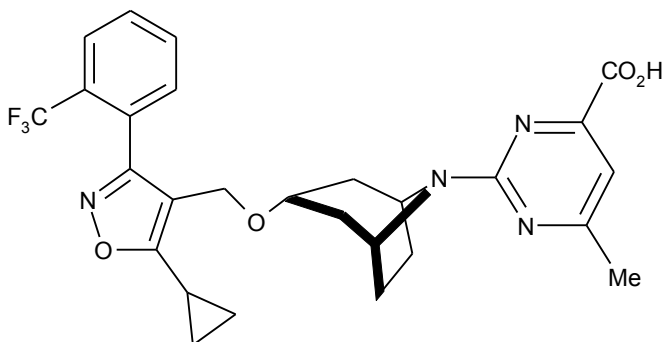
12. Сполука за п. 1 формули I, де зазначеною сполукою є:



5

або її фармацевтично прийнятна сіль.

13. Сполука за п. 1 формули I, де зазначеною сполукою є:



10

або її фармацевтично прийнятна сіль.

14. Сполука за п. 1 формули I, де зазначену сполуку вибирають з:

метил-2-[(1R,3r,5S)-3-({5-циклопропіл-3-[2-(трифторметокси)феніл]-1,2-оксазол-4-іл}метоксі)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]-4-фтор-1,3-бензотіазол-6-карбоксилату;

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-циклопропіл-3-[2-(трифторметокси)феніл]-1,2-оксазол-4-іл}метоксі)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]-4-фтор-1,3-бензотіазол-6-карбонової кислоти;

метил-2-[(1R,3r,5S)-3-({5-циклопропіл-3-[2-(трифторметил)феніл]-1,2-оксазол-4-іл}метоксі)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]-4-фтор-1,3-бензотіазол-6-карбоксилату;

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-циклопропіл-3-[2-(трифторметил)феніл]-1,2-оксазол-4-іл}метоксі)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]-4-фтор-1,3-бензотіазол-6-карбонової кислоти;

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-циклопропіл-3-[2-(трифторметокси)феніл]-1,2-оксазол-4-іл}метоксі)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]-4-метокси-1,3-бензотіазол-6-карбонової кислоти;

метил-6-[(1R,3r,5S)-3-({5-циклопропіл-3-[2-(трифторметокси)феніл]-1,2-оксазол-4-іл}метоксі)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]піридин-3-карбоксилату;

6-[(1R,3r,5S)-3-({5-циклопропіл-3-[2-(трифторметокси)феніл]-1,2-оксазол-4-іл}метоксі)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]піридин-3-карбонової кислоти;

метил-5-[(1R,3r,5S)-3-({5-циклопропіл-3-[2-(трифторметокси)феніл]-1,2-оксазол-4-іл}метоксі)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]піразин-2-карбоксилату;

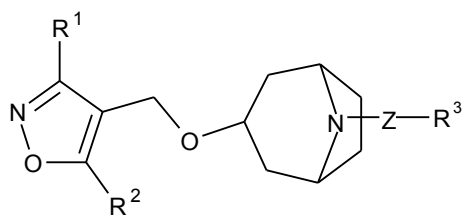
5-[(1R,3r,5S)-3-({5-циклопропіл-3-[2-(трифторметокси)феніл]-1,2-оксазол-4-іл}метоксі)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]піразин-2-карбонової кислоти та

2-[(1R,3r,5S)-3-({5-циклопропіл-3-[2-(трифторметил)феніл]-1,2-оксазол-4-іл}метоксі)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]-6-метилпіримідин-4-карбонової кислоти

або їх фармацевтично прийнятних солей.

15. Сполука формули I

35



або її фармацевтично прийнятна сіль,

де Z являє собою фенілен, C₅₋₇циклоалкілен або 5-10-членний моноциклічний або біциклічний гетероарил, який містить 1-2 гетероатоми, вибрані з N, O та S; кожен з яких необов'язково заміщений 1-2 R⁶-радикалами, вибраними з галогену, C₁₋₆алкілу, галоC₁₋₆алкілу, C₁₋₆алкокси, галоC₁₋₆алкокси або циклопропілу;

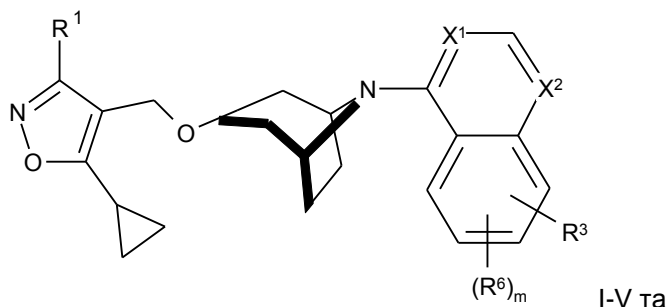
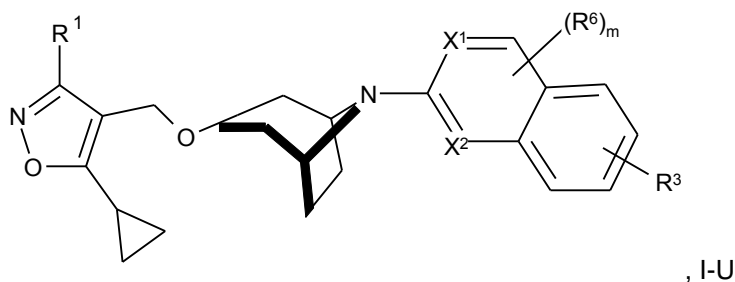
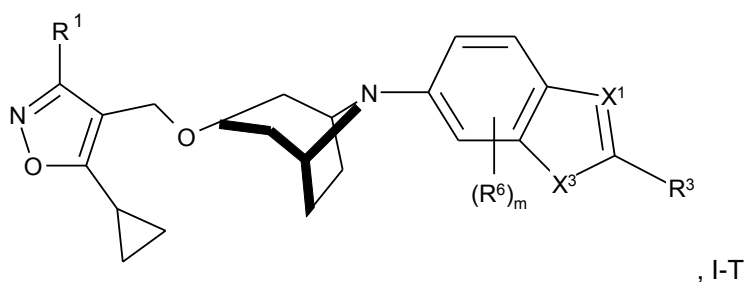
R¹ являє собою феніл, піридил, біцикло[3.1.0]гексаніл, спіро[2.3]гексаніл, біцикло[3.1.1]гептаніл, спіро[2.5]октаніл, біцикло[4.1.0]гептаніл, біцикло[3.1.0]гексан-6-іл, спіро[2.3]гексан-5-іл, біцикло[3.1.1]гептан-3-іл, спіро[2.5]октан-4-іл, біцикло[4.1.0]гептан-3-іл, циклогексил або циклопентил, кожен з яких необов'язково заміщений 1-3 R^{1a}; або R¹ являє собою циклопропіл, необов'язково заміщений 1-2 R^{1a} або фенілом;

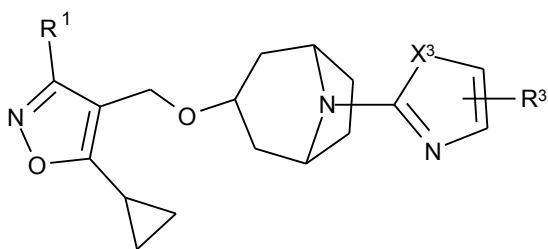
R^{1a} являє собою галоген, C₁₋₆алкіл, галоC₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкокси, галоC₁₋₆алкокси або циклопропіл;

R² являє собою C₁₋₃алкіл, галоC₁₋₃алкіл або циклопропіл, необов'язково заміщений C₁₋₃алкілом або галоC₁₋₃алкілом;

R³ являє собою -X-CO₂R⁴, гідроксіC₁₋₆алкіл, CONR⁴R⁵, CONR(CR₂)₁₋₄CO₂R⁴, CONR(CR₂)₁₋₄SO₃R⁵ або тетразоліл; де X являє собою зв'язок, C₁₋₂алкілен або циклопропіл; та R, R⁴ та R⁵ незалежно являють собою водень або C₁₋₆алкіл.

16. Сполука за п. 15, де зазначену сполуку вибирають з групи, що складається з:





I-Y

або їх фармацевтично прийнятних солей, де:

X^1 та X^2 незалежно являють собою N, CH або CR^6 ;

5 X^3 являє собою O або S;

R^6 може бути приєднаний у будь-якому положенні у кільці; та m являє собою 0-1.

17. Сполука, вибрана з:

6-((2-(3-((5-циклопропіл-3-(2-(трифторметил)феніл)ізоксазол-4-іл)метоксі)-8-
10 азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-4-фторбензо[d]тіазол-6-карбоніл)окси)-3,4,5-тригідрокситетрагідро-2H-піран-2-карбонової кислоти;

(2S,3S,4S,5R,6S)-6-((2-((1R,3S,5S)-3-((5-циклопропіл-3-(2-(трифторметил)феніл)ізоксазол-4-
іл)метоксі)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-4-фторбензо[d]тіазол-6-карбоніл)окси)-3,4,5-
тригідрокситетрагідро-2H-піран-2-карбонової кислоти;

15 6-((2-(3-((5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)феніл)ізоксазол-4-іл)метоксі)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-4-фторбензо[d]тіазол-6-карбоніл)окси)-3,4,5-тригідрокситетрагідро-2H-піран-2-карбонової кислоти;

(2S,3S,4S,5R,6S)-6-((2-((1R,3S,5S)-3-((5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)феніл)ізоксазол-4-
іл)метоксі)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-4-фторбензо[d]тіазол-6-карбоніл)окси)-3,4,5-
тригідрокситетрагідро-2H-піран-2-карбонової кислоти;

20 6-((6-(3-((5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)феніл)ізоксазол-4-іл)метоксі)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)нікотиноїл)окси)-3,4,5-тригідрокситетрагідро-2H-піран-2-карбонової кислоти та

(2S,3S,4S,5R,6S)-6-((6-((1R,3S,5S)-3-((5-циклопропіл-3-(2-(трифторметокси)феніл)ізоксазол-4-
іл)метоксі)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)нікотиноїл)окси)-3,4,5-тригідрокситетрагідро-2H-піран-2-
25 карбонової кислоти або

їх фармацевтично прийнятних солей.

18. Фармацевтична композиція, яка включає терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-
яким з пп. 1-17 або її фармацевтично прийнятної солі та фармацевтично прийнятний носій.

30 19. Комбінація, яка включає терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-17 або її фармацевтично прийнятної солі та інший терапевтичний агент, який є корисним при лікуванні холестазу, внутрішньопечінкового холестазу, викликаного естрогеном холестазу, викликаного ліками холестазу, холестазу при вагітності, холестазу, пов'язаного з парентеральним харчуванням, первинного біліарного цирозу (PBC), первинного склерозуючого холангіту (PSC), прогресуючого спадкового холестазу (PFIC), неалкогольної жирової дистрофії печінки (NAFLD), неалкогольного стеатогепатиту (NASH), викликаного ліками ураження жовчних проток, каменів у жовчному міхурі, цирозу печінки, алкогольного цирозу, кістозного фіброзу, закупорення жовчних проток, жовчнокам'яної хвороби, фіброзу печінки, дисліпідемії, атеросклерозу, діабету, діабетичної нефропатії, коліту, жовтухи новонароджених, для профілактики керніктерусу, венооклюзивної хвороби, портальної гіпертонії, метаболічного синдрому, гіперхолестеринемії, еректильної дисфункції, запального захворювання кишечника, хвороби Крона або виразкового коліту.

20. Спосіб лікування стану, опосередкованого фарнезоїдним X-рецептором (FXR), у суб'єкта, який цього потребує, що включає введення зазначеному суб'єкту терапевтично ефективної
45 кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-17 або її фармацевтично прийнятної солі та необов'язково у комбінації з іншим терапевтичним агентом.

21. Спосіб за п. 20, де стан, опосередкований фарнезоїдним X-рецептором (FXR), являє собою холестаза, внутрішньопечінковий холестаза, викликаний естрогеном холестаза, викликаний ліками холестаза, холестаза при вагітності, холестаза, пов'язаний з парентеральним харчуванням, первинний біліарний цироз (PBC), первинний склерозуючий холангіт (PSC), прогресуючий спадковий холестаза (PFIC), неалкогольну жирову дистрофію печінки (NAFLD), неалкогольний стеатогепатит (NASH), викликане ліками ураження жовчних проток, каменів у жовчному міхурі, цироз печінки, алкогольний цироз, кістозний фіброз, закупорення жовчних проток,
50

жовчнокам'яну хворобу, фіброз печінки, дисліпідемію, атеросклероз, діабет, діабетичну нефропатію, коліт, жовтуху новонароджених, профілактику керніктерусу, венооклюзивну хворобу, порталну гіпертонію, метаболічний синдром, гіперхолестеринемію, еректильну дисфункцію, запальне захворювання кишечника, хворобу Крона або виразковий коліт.

5 22. Спосіб за п. 21, де стан являє собою первинний біліарний цироз (PBC).

23. Спосіб за п. 21, де стан являє собою неалкогольний стеатогепатит (NASH).

24. Фармацевтична композиція, яка включає сполуку за будь-яким з пп. 1-17 або її фармацевтично прийнятну сіль для застосування у лікуванні стану, опосередкованого фарнезоїдним X-рецептором (FXR), де вказаний стан являє собою холестаза, внутрішньопечінковий холестаза, викликаний естрогеном холестаза, викликаний ліками холестаза, холестаза при вагітності, холестаза, пов'язаний з парентеральним харчуванням, первинний біліарний цироз (PBC), первинний склерозуючий холангіт (PSC), прогресуючий спадковий холестаза (PFIC), неалкогольну жирову дистрофію печінки (NAFLD), неалкогольний стеатогепатит (NASH), викликане ліками ураження жовчних проток, камені у жовчному міхурі, цироз печінки, алкогольний цироз, кістозний фіброз, закупорення жовчних проток, жовчнокам'яну хворобу, фіброз печінки, дисліпідемію, атеросклероз, діабет, діабетичну нефропатію, коліт, жовтуху новонароджених, профілактику керніктерусу, венооклюзивну хворобу, порталну гіпертонію, метаболічний синдром, гіперхолестеринемію, еректильну дисфункцію, запальне захворювання кишечника, хворобу Крона або виразковий коліт.

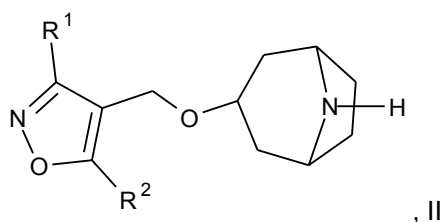
20 25. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-17 або її фармацевтичної композиції для одержання лікарського засобу для лікування стану, опосередкованого FXR, у суб'єкта.

26. Застосування за п. 25, де зазначений стан являє собою холестаза, внутрішньопечінковий холестаза, викликаний естрогеном холестаза, викликаний ліками холестаза, холестаза при вагітності, холестаза, пов'язаний з парентеральним харчуванням, первинний біліарний цироз (PBC), первинний склерозуючий холангіт (PSC), прогресуючий спадковий холестаза (PFIC), неалкогольну жирову дистрофію печінки (NAFLD), неалкогольний стеатогепатит (NASH), викликане ліками ураження жовчних проток, камені у жовчному міхурі, цироз печінки, алкогольний цироз, кістозний фіброз, закупорення жовчних проток, жовчнокам'яну хворобу, фіброз печінки, дисліпідемію, атеросклероз, діабет, діабетичну нефропатію, коліт, жовтуху новонароджених, профілактику керніктерусу, венооклюзивну хворобу, порталну гіпертонію, метаболічний синдром, гіперхолестеринемію, еректильну дисфункцію, запальне захворювання кишечника, хворобу Крона або виразковий коліт.

27. Застосування за п. 26, де стан являє собою первинний біліарний цироз (PBC).

28. Спосіб за п. 26, де стан являє собою неалкогольний стеатогепатит (NASH).

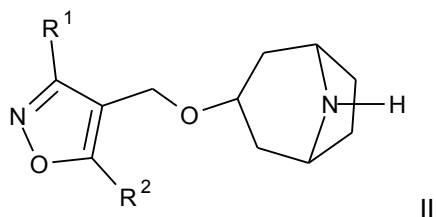
35 29. Сполука формули II



де R¹ та R² приймають визначені у п. 1 значення; або її фармацевтично прийнятна сіль.

40 30. Сполука за п. 29, де R² являє собою циклопропіл.

31. Спосіб одержання сполуки формули I за п. 1 або її фармацевтично прийнятної солі, що включає здійснення взаємодії сполуки формули II



45

із сполукою Y-Z-R³;

де Y являє собою відхідну групу; та

R¹, R², R³ та Z приймають значення, визначені у п. 1;

та, необов'язково, перетворення сполуки формули I, де замісники приймають визначені у п. 1 значення, у іншу сполуку формули I, як визначено у п. 1; та виділення отриманої сполуки формули I у вільній формі або у вигляді солі.

32. Спосіб за п. 31, де Y являє собою хлор або бром.

5

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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