



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **75534** (13) **C2**  
(51) **МПК (2006)**  
**C07D 451/04** (2006.01)  
**A61K 31/46**  
**A61P 29/00**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

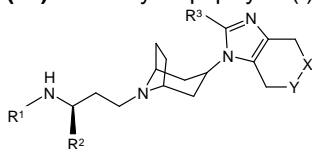
## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ТРОПАНУ ЯК МОДУЛЯТОРИ CCR5

1

2

- (21) 20041008109  
(22) 31.03.2003  
(24) 17.04.2006  
(86) PCT/IB03/01220, 31.03.2003  
(31) 0208071.1  
(32) 08.04.2002  
(33) GB  
(31) 0301575.7  
(32) 23.01.2003  
(33) GB  
(46) 17.04.2006, Бюл. № 4, 2006 р.  
(72) Басфорд Патрісія Енн, GB, Стефенсон Пітер Томас, GB, Тейлор Стефан Колін, GB, Вуд Ентоні, GB  
(73) ПФАЙЗЕР ІНК., US  
(56) WO 00 38680 A 06.07.2000  
WO 01 90106 A 29.11.2001  
(57) 1. Сполука формули (I)



(I)

або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або її похідні, де:

X і Y вибирають з CH<sub>2</sub> і NR<sup>4</sup> так, що один з X або Y являє собою CH<sub>2</sub>, а інший являє собою NR<sup>4</sup>;  
R<sup>1</sup> і R<sup>4</sup> незалежно являють собою R<sup>5</sup>, COR<sup>5</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> або (C<sub>1-6</sub>-алкілен)феніл, де феніл заміщений 0-3 атомами або групами, вибраними з C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілу, C<sub>1-6</sub>-алкокси, C<sub>1-6</sub>-алкоксикарбонілу, галогену, CF<sub>3</sub>, OH, CN, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, COR<sup>7</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> або CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;  
R<sup>2</sup> являє собою феніл, заміщений 0-3 атомами або групами, вибраними з C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілу, C<sub>1-6</sub>-алкокси, C<sub>1-6</sub>-алкоксикарбонілу, галогену, CF<sub>3</sub>, OH, CN, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> або CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;  
R<sup>3</sup> являє собою C<sub>1-4</sub>-алкіл, заміщений 0-3 атомами фтору;  
R<sup>5</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>-алкіл, C<sub>2-6</sub>-алкеніл, C<sub>2-6</sub>-алкініл, C<sub>3-7</sub>-циклоалкіл, 5- або 6-членний ароматичний гетероцикл, або 4-7-членний насичений гетероцикл, де вказані алкіл, алкеніл, алкініл і циклоалкіл заміщені 0-3 атомами або групами, вибраними з оксо, галогену, CF<sub>3</sub>, OR<sup>7</sup>, CN, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, COR<sup>7</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> або CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, де вказані гетероцикли містять від одного до трьох гетероатомів, вибраних з N, O або S; і де вказані гетероцикли заміщені 0-3 атомами або групами, вибраними з C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілу, C<sub>1-6</sub>-алкокси, C<sub>1-6</sub>-алкоксикарбонілу, галогену, CF<sub>3</sub>, OH, CN, COR<sup>7</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>;  
R<sup>6</sup> являє собою H, C<sub>1-6</sub>-алкіл, C<sub>2-6</sub>-алкеніл, C<sub>2-6</sub>-алкініл, C<sub>3-7</sub>-циклоалкіл, 5- або 6-членний ароматичний гетероцикл або 4-7-членний насичений гетероцикл, де вказані алкіл, алкеніл, алкініл і циклоалкіл заміщені 0-3 атомами або групами, вибраними з оксо, галогену, CF<sub>3</sub>, OR<sup>7</sup>, CN, COR<sup>7</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, де вказані гетероцикли містять від одного до трьох гетероатомів, вибраних з N, O або S; і де вказані гетероцикли заміщені 0-3 атомами або групами, вибраними з C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілу, C<sub>1-6</sub>-алкокси, C<sub>1-6</sub>-алкоксикарбонілу, галогену, CF<sub>3</sub>, OH, CN, COR<sup>7</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>;  
R<sup>7</sup> являє собою H або C<sub>1-6</sub>-алкіл;  
або, коли R<sup>6</sup> і R<sup>7</sup> обидва приєднані до одного і того ж атома N, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> може також являти собою 5-7-членний, насичений, частково ненасичений або ароматичний гетероцикл, що містить від 0 до 2 додаткових гетероатомів, вибраних з O, N або S.

2. Сполука за пунктом 1, де X являє собою CH<sub>2</sub>, NC<sub>1-4</sub>-алкіл, NCH<sub>2</sub>-феніл, NCOC<sub>1-4</sub>-алкіл, заміщений 0-3 атомами фтору, NCO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>-алкіл або NSO<sub>2</sub>C<sub>1-2</sub>-алкіл.
3. Сполука за пунктом 1, де X являє собою CH<sub>2</sub>, NCOC<sub>1-2</sub>-алкіл, заміщений 0-3 атомами фтору або NCO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>-алкіл.
4. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де X являє собою CH<sub>2</sub>, NCOC<sub>1-2</sub>-алкіл або NCO<sub>2</sub>C<sub>1-2</sub>-алкіл.
5. Сполука за п.1, де Y являє собою CH<sub>2</sub>, NC<sub>1-6</sub>-алкіл, N(C<sub>1-6</sub>-алкілен)феніл, NCOC<sub>1-6</sub>-алкіл, заміщений 0-3 атомами фтору, NCO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>-алкіл або NSO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>-алкіл.
6. Сполука за п.1, де Y являє собою CH<sub>2</sub>, NC<sub>1-4</sub>-алкіл, N(C<sub>1-4</sub>-алкілен)феніл, NCOC<sub>1-4</sub>-алкіл, заміщений 0-3 атомами фтору, NCO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>-алкіл або NSO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>-алкіл.
7. Сполука за п.1, де Y являє собою CH<sub>2</sub>, NC<sub>1-4</sub>-алкіл, NCH<sub>2</sub>-феніл, NCOC<sub>1-4</sub>-алкіл, заміщений 0-3

(13) **C2**(11) **75534**(19) **UA**

атомами фтору,  $\text{NCO}_2\text{C}_{1-4}$ -алкіл або  $\text{NSO}_2\text{C}_{1-2}$ -алкіл.

8. Сполука за п.1, де Y являє собою  $\text{CH}_2$ ,  $\text{NCOC}_{1-2}$ -алкіл або  $\text{NCO}_2\text{C}_{1-2}$ -алкіл.

9. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де  $\text{R}^1$  являє собою  $\text{COR}^5$  або  $\text{CO}_2\text{R}^5$ , і  $\text{R}^5$  означає  $\text{C}_{1-6}$ -алкіл, заміщений 0-3 атомами фтору,  $\text{C}_{3-7}$ -циклоалкіл, заміщений 0-3 атомами фтору,  $\text{C}_{1-6}$ -алкокси, заміщений 0-3 атомами фтору, або 4-7-членний насичений гетероцикл, що містить 1-3 гетероатоми, вибраних з N, O або S.

10. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де  $\text{R}^1$  являє собою  $\text{COR}^5$  або  $\text{CO}_2\text{R}^5$ , де  $\text{R}^5$  означає  $\text{C}_{1-4}$ -алкіл, заміщений 0-3 атомами фтору,  $\text{C}_{3-5}$ -циклоалкіл, заміщений 0-3 атомами фтору, або 5- або 6-членний N, O або S-вмісний насичений гетероцикл.

11. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де  $\text{R}^1$  являє собою  $\text{COR}^5$  або  $\text{CO}_2\text{R}^5$ , і  $\text{R}^5$  означає  $\text{C}_{1-3}$ -алкіл, заміщений 0-3 атомами фтору,  $\text{C}_{3-4}$ -циклоалкіл або 5- або 6-членний O-вмісний насичений гетероцикл.

12. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де  $\text{R}^1$  являє собою  $\text{COC}_{1-2}$ -алкіл або  $\text{CO}_2\text{C}_{1-2}$ -алкіл.

13. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де  $\text{R}^2$  являє собою феніл, заміщений 0-3 атомами фтору.

14. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де  $\text{R}^2$  являє собою феніл, заміщений 0 або 1 атомом фтору.

15. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де  $\text{R}^2$  являє собою монофторзаміщений феніл.

16. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де  $\text{R}^3$  являє собою  $\text{C}_{1-4}$ -алкіл.

17. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де  $\text{R}^3$  являє собою метил.

18. Фармацевтична композиція, що містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або похідне за будь-яким з попередніх пунктів, разом з одним або декількома фармацевтично прийнятним(и) наповнювачем(ами), розріджувачем(ами) або носієм(ями).

19. Фармацевтична композиція за пунктом 18, що містить один або декілька додаткових терапевтичних засобів.

20. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або похідне за будь-яким з пунктів 1-17 для застосування як лікарського засобу.

21. Застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або похідного за будь-яким з пунктів 1-17 для виготовлення лікарського засобу для лікування захворювань, в які залучена модуляція рецепторів CCR5.

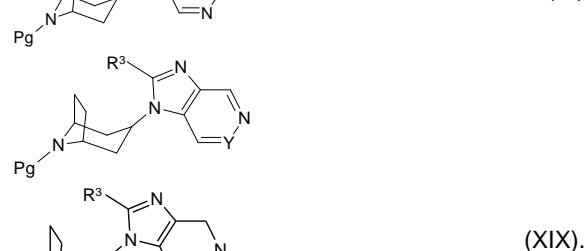
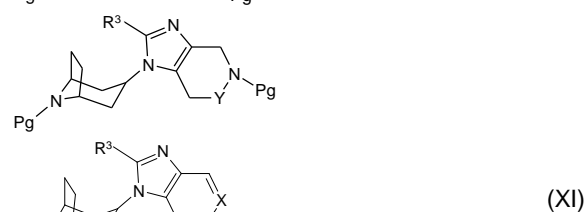
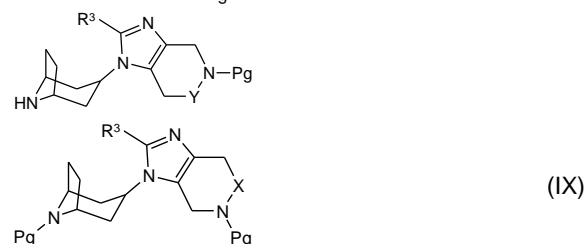
22. Застосування за пунктом 21, де захворюванням є ВІЛ-інфекція, генетично споріднена ВІЛ ретровірусна інфекція, СНІД або запальне захворювання.

23. Спосіб лікування ссавців, страждаючих захворюваннями, в які залучена модуляція рецепторів CCR5, який включає введення вказаним ссавцям ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або похідного за будь-яким з пунктів 1-17.

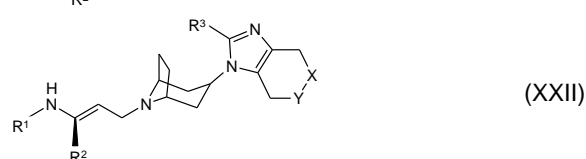
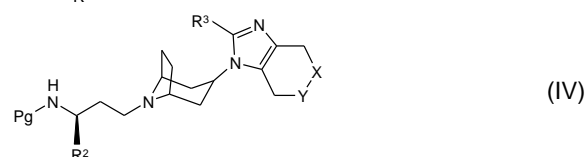
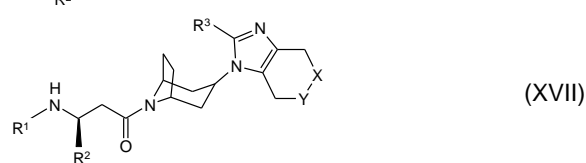
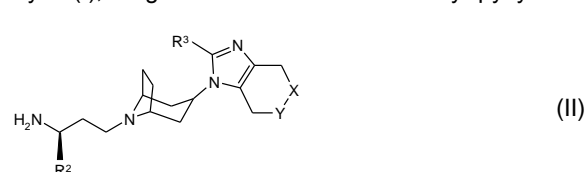
24. Спосіб лікування за пунктом 23, де захворюванням є ВІЛ-інфекція, генетично споріднена ВІЛ

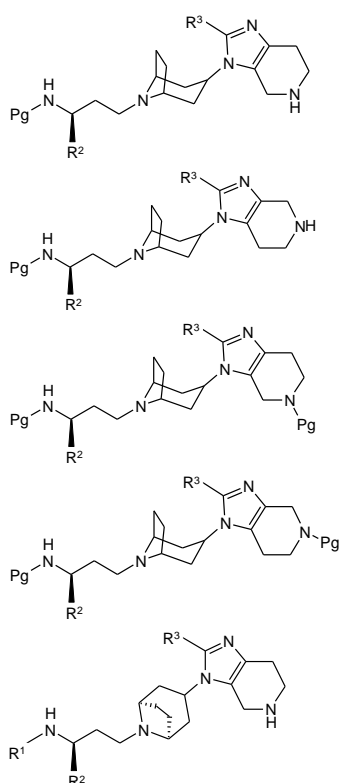
ретровірусна інфекція, СНІД або запальне захворювання.

25. Сполука формули (VII), (IX), (XI) або (XIX), де X, Y і  $\text{R}^3$  визначені, як вказано в пункті 1 для сполуки формули (I), а Pg являє собою амінозахисну групу



26. Сполука формули (II), (IV), (V), (VI), (XVII), (XXII), (XXIV), (XXV) або (XXVI), де X, Y,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  і  $\text{R}^3$  визначені, як вказано в пункті 1 для сполуки формули (I), а Pg являє собою амінозахисну групу

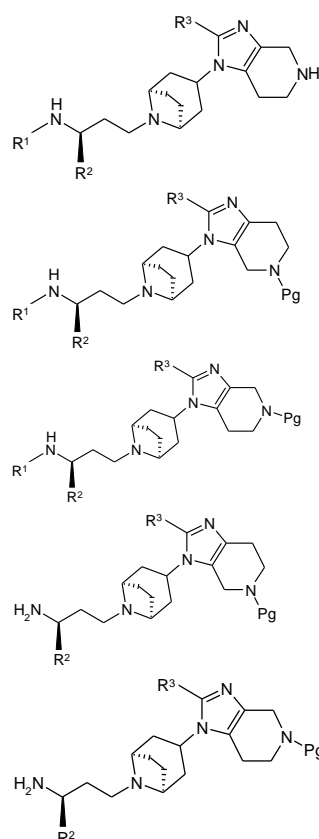




(V)

(VI)

(XXIV)



(XXV)

(XXVI)

Даний винахід відноситься до похідних тропану, способів їх одержання, до композицій, що містять дані похідні, і до їх застосування.

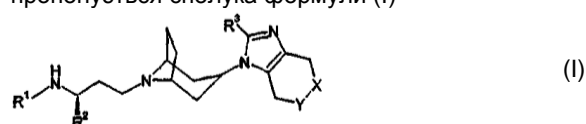
Більш конкретно, даний винахід відноситься до застосування похідних 8-азабіцикло[3.2.1]октану для лікування множини захворювань, включаючи захворювання, в які залучена модуляція рецепторів хемокіну CCR5. Відповідно, сполуки за даним винаходом застосовні у лікуванні ВІЛ-інфекції, наприклад, ВІЛ-1, і генетично споріднених ретровірусних інфекцій (і виникаючого внаслідок синдрому набутого імунodefіциту, СНІД) і запальних захворювань.

Назва хемокінів являє собою скорочення слів «хемотактичні цитокіни». Хемокіни включають велике сімейство білків, які володіють загальними важливими особливостями структури і здатні притягувати лейкоцити. Як хемотактичні фактори лейкоцитів хемокіни грають необхідну роль в притяганні лейкоцитів до різних тканин тіла, тобто в процесі, який є суттєвим, як в запаленні, так і у відповіді організму на інфекцію. Оскільки хемокіни і їх рецептори є головними у патофізіології запальних та інфекційних захворювань, агенти, які активні в модуляції, переважно модуляції як антагоністи, активності хемокінів і їх рецепторів, застосовні у терапевтичному лікуванні таких запальних та інфекційних захворювань.

Рецептор хемокінів CCR5 має особливе значення для лікування запальних та інфекційних захворювань. CCR5 являє собою рецептор для

хемокінів, особливо для макрофагальних білків запалення (MIP), що позначаються MIP-1 $\alpha$  і MIP-1 $\beta$  і для білка, який регулюється при активації і експресується і виділяється нормальними Т-клітинами (RANTES).

Згідно з першим, аспектом даного винаходу пропонується сполука формули (I)



(I)

або її фармацевтично прийнятні сіль, сольват або похідне, де

X і Y вибирають з CH<sub>2</sub> і NR<sup>4</sup> так, що один з X або Y являє собою CH<sub>2</sub>, а інший являє собою NR<sup>4</sup>.

R<sup>1</sup> і R<sup>4</sup> незалежно являють собою R<sup>5</sup>; COR<sup>5</sup>; CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>; CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>; або (C<sub>1-6</sub>-алкілен)феніл, де феніл заміщений 0-3 атомами або групами, вибраними з C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілу, C<sub>1-6</sub>-алкокси, C<sub>1-6</sub>-алкоксикарбонілу, галогену, CF<sub>3</sub>, OH, CN, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, COR<sup>7</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> або CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

R<sup>2</sup> являє собою феніл, заміщений 0-3 атомами або групами, вибраними з C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілу, C<sub>1-6</sub>-алкокси, C<sub>1-6</sub>-алкоксикарбонілу, галогену, CF<sub>3</sub>, OH, CN, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> або CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

R<sup>3</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>-алкіл, заміщений 0-3 атомами фтору;

R<sup>5</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>-алкіл, C<sub>2-6</sub>-алкеніл, C<sub>2-6</sub>-алкініл, C<sub>3-7</sub>-циклоалкіл; 5- або 6-членний ароматичний гетероцикл; або 4-7-членний насичений

гетероцикл, де вказані алкіл, алкеніл, алкініл і циклоалкіл заміщені 0-3 атомами або групами, вибраними з оксо, галогену,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OR}^7$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{COR}^7$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^7$  або  $\text{CONR}^6\text{R}^7$ ; де вказані гетероцикли містять один або три гетероатоми, вибрані з N, O або S; і де вказані гетероцикли заміщені 0-3 атомами або групами, вибраними з  $\text{C}_{1-6}$ -алкілу,  $\text{C}_{1-6}$ -алкілкарбонілу,  $\text{C}_{1-6}$ -алкокси,  $\text{C}_{1-6}$ -алкоксикарбонілу, галогену,  $\text{CF}_3$ , OH, CN,  $\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{COR}^7$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^7$  або  $\text{CONR}^6\text{R}^7$ ;

$\text{R}^6$  являє собою H або  $\text{R}^5$ ;

$\text{R}^7$  являє собою H або  $\text{C}_{1-6}$ -алкіл;

або, коли  $\text{R}^6$  і  $\text{R}^7$  обидва приєднані до одного і того ж атому N,  $\text{NR}^6\text{R}^7$  може також являти собою 5-7-членний, насичений, частково ненасичений або ароматичний гетероцикл, що містить від 0 до 2 додаткових гетероатомів, вибраних з O, N або S.

В одному аспекті даного винаходу X являє собою  $\text{CH}_2$ , NH,  $\text{NC}_{1-4}$ -алкіл,  $\text{NCH}_2$ -феніл,  $\text{NCOC}_{1-4}$ -алкіл, заміщений 0-3 атомами фтору,  $\text{NCO}_2\text{C}_{1-4}$ -алкіл або  $\text{HSO}_2\text{C}_{1-2}$ -алкіл.

В іншому аспекті даного винаходу X являє собою  $\text{CH}_2$ ,  $\text{NCOC}_{1-2}$ -алкіл, заміщений 0-3 атомами фтору, або  $\text{NCO}_2\text{C}_{1-4}$ -алкіл.

У ще одному аспекті даного винаходу X являє собою  $\text{CH}_2$ ,  $\text{NCOC}_{1-2}$ -алкіл або  $\text{NCO}_2\text{C}_{1-2}$ -алкіл.

У ще одному аспекті даного винаходу Y являє собою  $\text{CH}_2$ , NH,  $\text{NC}_{1-6}$ -алкіл,  $\text{N}(\text{C}_{1-6}$ -алкілен)феніл,  $\text{NCOC}_{1-6}$ -алкіл, заміщений 0-3 атомами фтору,  $\text{NCO}_2\text{C}_{1-6}$ -алкіл або  $\text{NSO}_2\text{C}_{1-6}$ -алкіл.

У ще одному аспекті даного винаходу Y являє собою  $\text{CH}_2$ , NH,  $\text{NC}_{1-4}$ -алкіл,  $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ -алкілен)феніл,  $\text{NCOC}_{1-4}$ -алкіл, заміщений 0-3 атомами фтору,  $\text{NCO}_2\text{C}_{1-4}$ -алкіл або  $\text{NSO}_2\text{C}_{1-4}$ -алкіл.

У ще одному аспекті даного винаходу Y являє собою  $\text{CH}_2$ , NH,  $\text{NC}_{1-4}$ -алкіл,  $\text{NCH}_2$ -феніл,  $\text{NCOC}_{1-4}$ -алкіл, заміщений 0-3 атомами фтору,  $\text{NCO}_2\text{C}_{1-4}$ -алкіл або  $\text{NSO}_2\text{C}_{1-2}$ -алкіл.

У ще одному аспекті даного винаходу Y являє собою  $\text{CH}_2$ ,  $\text{NCOC}_{1-2}$ -алкіл або  $\text{NCO}_2\text{C}_{1-2}$ -алкіл.

У ще одному аспекті даного винаходу  $\text{R}^1$  являє собою  $\text{COR}^5$  або  $\text{CO}_2\text{R}^5$  і  $\text{R}^5$  означає  $\text{C}_{1-6}$ -алкіл, заміщений 0-3 атомами фтору,  $\text{C}_{3-7}$ -циклоалкіл, заміщений 0-3 атомами фтору,  $\text{C}_{1-6}$ -алкокси, заміщений 0-3 атомами фтору, або 4-7-членний насичений гетероцикл, що містить 1-3 гетероатоми, вибраних з N, O або S.

В іншому аспекті даного винаходу  $\text{R}^1$  являє собою  $\text{COR}^5$  або  $\text{CO}_2\text{R}^5$ , де  $\text{R}^5$  означає  $\text{C}_{1-4}$ -алкіл, заміщений 0-3 атомами фтору,  $\text{C}_{3-5}$ -циклоалкіл, заміщений 0-3 атомами фтору, або 5- або 6-членний N, O або S-вмісний насичений гетероцикл.

У ще одному аспекті даного винаходу  $\text{R}^1$  являє собою  $\text{COR}^5$  або  $\text{CO}_2\text{R}^5$ , і  $\text{R}^5$  означає  $\text{C}_{1-3}$ -алкіл, заміщений 0-3 атомами фтору,  $\text{C}_{3-4}$ -циклоалкіл або 5- або 6-членний O-вмісний насичений гетероцикл.

У ще одному аспекті даного винаходу  $\text{R}^1$  являє собою  $\text{COC}_{1-2}$ -алкіл або  $\text{CO}_2\text{C}_{1-2}$ -алкіл.

У ще одному аспекті даного винаходу  $\text{R}^2$  являє собою феніл, заміщений 0-3 атомами фтору.

У ще одному аспекті даного винаходу  $\text{R}^2$  являє собою феніл, заміщений 0 або 1 атомом фтору.

У ще одному аспекті даного винаходу  $\text{R}^2$  являє собою незаміщений феніл.

У ще одному аспекті даного винаходу  $\text{R}^2$  являє

собою монофторзаміщений феніл (наприклад, мета-заміщений).

У ще одному аспекті даного винаходу  $\text{R}^3$  являє собою  $\text{C}_{1-4}$ -алкіл.

У ще одному аспекті даного винаходу  $\text{R}^3$  являє собою метил.

Термін «алкіл» як група або частина групи включає групи з лінійним і розгалуженим ланцюгом. Приклади алкілів включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, е-бутил, ізобутил, втор-бутил і трет-бутил. Термін « $\text{C}_{3-7}$ -циклоалкіл» означає циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил або циклогептил. Термін галоген означає фтор, хлор, бром або йод.

Потрібно розуміти, що винахід охоплює всі комбінації конкретних аспектів винаходу, як описано вище, що узгоджуються з визначенням сполук формули (I).

Сполуки формули (I) містять щонайменше два основних центри, і прийнятні кислотно-адитивні солі одержують з кислот, які утворюють нетоксичні солі. Приклади включають солі: гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, хлорид, бромід, йодид, сульфат, бісульфат, нітрат, фосфат, гідрофосфат, ацетат, фумарат, памоат, аспартат, безилат (бензолсульфонат), карбонат, бікарбонат, камзилат (камфорсульфонат), D і L-лактат, D і L-тарtrat, езилат (етансульфонат), мезилат, малонат, оротат, глюцептат (глюкогентаонат), метилсульфат, стеарат, глюкуронат, 2-нафтиллат, тозилат, хібензат (O-(4-гідроксибензоїл)бензоат), нікотинат, ізетіонат, малат, малеат, цитрат, глюконат, сукцинат, сахарат, бензоат, езилат і памоат. Для перегляду прийнятних солей [див. Berge et al., J. Pharm. Sci., 66, 1-19, 1977].

Фармацевтично прийнятні сольвати сполук формули (I) або їх солі або похідні включають їх гідрати.

Сполуки формули (I) можуть бути модифіковані, так щоб одержати фармацевтично прийнятні похідні за будь-якою з функціональних груп даних сполук. Фахівцям в даній галузі зрозуміло, що деякі захищені похідні сполук формули (I), які можуть бути одержані перед останньою стадією зняття захисту, можуть не володіти фармакологічною активністю, як такі, але можуть в деяких випадках трансформуватись після введення в організм, наприклад, внаслідок метаболізму, з утворенням сполук формули (I), які є фармацевтично активними. Такі сполуки означають терміном «проліки». Фахівцям в даній галузі, крім того, зрозуміло, що деякі залишки, відомі фахівцям як "про-залишки" ("pro-moieties"), наприклад, як описано в ["Design of Prodrugs" by H Bundgaard (Elsevier) 1985], можна вмістити на відповідні функціональні групи у сполуках формули (I) і також л одержати «проліки». Крім того, деякі сполуки формули (I) можуть діяти як проліки інших сполук формули (I). Під фармацевтично прийнятними похідними сполук формули (I) маються на увазі всі захищені похідні і проліки сполук формули (I).

В об'єм сполук формули (I) за даним винаходом також включені їх поліморфи.

Кваліфікованому фахівцеві буде зрозуміло, що сполуки формули (I) можуть містити додатковий хіральний центр і, отже, можуть існувати у двох

або більше стереоізомерних формах. Крім того, середньому фахівцеві буде зрозуміло, що заміщення імідазолом тропанового циклу може давати продукти або в ендо-, або в екзо-конфігурації і даний винахід захищає обидві конфігурації. Даний винахід включає всі індивідуальні стереоізомери (наприклад, енантіомери) сполук формули (I) і, де це застосовно, їх індивідуальні таутомерні форми разом з їх сумішами (наприклад, рацемічними сумішами).

Переважає заміщення імідазолом тропанового циклу, що приводить до продуктів ендо-конфігурації.

Розділення діастереоізомерів можна успішно здійснити звичайними методами, наприклад, фракційною кристалізацією, хроматографією або В.Е.Р.Х. стереоізомерної суміші сполуки формули (I) або її відповідної солі або відповідного похідного. Індивідуальний енантіомер сполуки формули (I) можна також одержати з відповідного оптично чистого проміжної сполуки або розділенням відповідного рацемату, наприклад, методом В.Е.Р.Х. за допомогою відповідного хірального носія, або фракційною кристалізацією діастереоізомерних солей, одержаних взаємодією відповідного рацемату або з відповідною оптично активною кислотою, або оптично активною основою в залежності від ситуації. Альтернативно, індивідуальний енантіомер сполуки формули (I) можна одержати, використовуючи хіральні реагенти, наприклад, хіральні каталізатори.

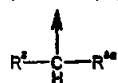
Даний винахід також включає мічені ізотопами сполуки формули (I). Ізотопні варіанти сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятних солі, сольвату або похідного визначаються як сполуки, в яких, щонайменше, один атом заміщений атомом з таким же атомним номером, але іншою атомною масою, яка відрізняється від атомної маси, що звичайно зустрічається в природі. Приклади ізотопів, які можна ввести в сполуки формули (I) і її фармацевтично прийнятні солі, сольвати або похідні, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, сірки, фтору і хлору, наприклад,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  і  $^{36}\text{Cl}$ , відповідно. Деякі ізотопні варіанти сполук формули (I) і їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів або похідних, наприклад, такі, в які введений радіоактивний ізотоп, наприклад,  $^3\text{H}$  або  $^{14}\text{C}$ , застосовні для вивчення розподілу ліків і/або субстратів в тканинах. Ізотопи тритію ( $^3\text{H}$ ) і вуглецю-14 (тобто  $^{14}\text{C}$ ) особливо переважні через легкість одержання і визначення. Крім того, заміщення ізотопами, наприклад, дейтерієм, тобто  $^2\text{H}$ , може привести до деяких терапевтичних переваг внаслідок більш високої стійкості до метаболізму, наприклад, до збільшеного періоду напіввиведення *in vivo* або знижених вимог до дозування і, отже, може бути переважним в деяких обставинах. Ізотопні варіанти сполук формули (I) і їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів і похідних за даним винаходом можуть бути одержані відповідною адаптацією звичайних способів, що обговорюються нижче, і способів, які ілюструються нижченаведеними препаратами і прикладами.

Переважні сполуки формули (I) включають сполуки прикладів 7, 13, 17, 27, 29, 33, 34, 35, 36,

37, 39, 41, 44, 45, 46, 49 і їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати і похідні.

Сполуки формули (I) і їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати і похідні і проміжні сполуки для них можна одержати будь-яким способом, відомим в даній галузі техніки для одержання сполук аналогічної структури, наприклад, способами, описаними [у WO 00/38680 і WO 01/90106], обидві публікації включені в дану заявку як посилання. Зокрема, умови реакції, описані [в WO 01/90106] для одержання сполук формули (I) зі сполук формул (XIV), (XIX) і (XXIV), підходять для застосування, відповідно, у способах (G), (K) і (L), описаних нижче.

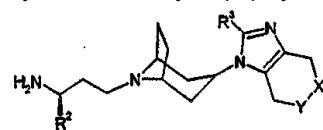
У загальних способах і схемах, описаних нижче,  $\text{R}^1\text{-R}^7$ , X і Y визначені, як указано раніше, якщо тільки не вказане інше;  $\text{R}^8$  і  $\text{R}^{8a}$  у формулі (III.2), (спосіб (B)), є такими, що група



визначає потрібний замісник  $\text{R}^5$ , де стрілка вказує місце приєднання до сполуки формули (II); Z являє собою H або групу, що активує карбонову кислоту, наприклад, хлор або 1-H-імідазол-1-іл; EsGr являє собою групу, яка утворює складний ефір, наприклад,  $\text{C}_{1-6}$ -алкіл; Pg являє собою амінозахисну групу, таку, як наприклад бос; ArLg являє собою відхідну групу, відповідну для ароматичного нуклеофільного заміщення, таку, як групи, описані в книзі [Jerry March, Advanced Organic Chemistry (4th edition), Wiley Interscience, 1992, page 652] (включене в дану заявку як посилання), наприклад, F, Cl, Br, OMe або OEt; бос означає трет-бутоксикарбоніл; DMF (ДМФА) означає N,N-диметилформамід; ДХМ (DCM) означає дихлорметан; THF (ТГФ) означає тетрагідрофуран; Lg означає відхідну групу, відповідну для аліфатичного нуклеофільного заміщення, таку, як групи, описані в книзі [Jerry March, *ibid*, page 352] (включене в дану заявку як посилання), які включають Cl, Br, I і складні ефіри сульфокислот (наприклад, тозилат, мезилат і трифлат); WSCDI означає гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду; DCC означає N,N'-дициклогексилкарбодііміду; HOAT означає 1-гідрокси-7-азабензотриазол; HOBt означає гідрат 1-гідроксибензотриазолу; PyBOP® означає гексафторфосфат бензотриазол-1-ілокситрис(піролідіно)фосфонію; PyBrOP означає гексафторфосфат бром-трис-піролідінофосфонію; і реагент Мукайяма являє собою йодид 2-хлор-1-метилпіридинію.

Сполуки формули (I) можна одержати наступними загальними способами.

За першим способом (A) сполуки формули (I), де  $\text{R}^1$  являє собою  $\text{R}^5$ , можуть бути одержані алкілюванням сполуки формули (II)



(II)

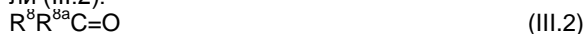
сполукою формули (III.1):

$\text{R}^5\text{Lg}$  (III.1)

в умовах, звичайних для алкілювання. Зручно проводити алкілювання в умовах, описаних нижче

в даній заявці у зв'язку зі схемою 1, стадія (і).

За другим способом (В) сполуки формули (I), де  $R^1$  являє собою  $R^5$ , можуть бути одержані взаємодією сполуки формули (II) зі сполукою формули (III.2):



в умовах, звичайних для відновного амінування. Зручно проводити відновне амінування в умовах, описаних нижче в даній заявці у зв'язку зі схемою 1, стадія (g).

За третім способом (С) сполуки формули (I), де  $R^1$  являє собою  $COR^5$ , можуть бути одержані взаємодією сполуки формули (II) зі сполукою формули (III.3)



в умовах, звичайних для проведення реакції поєднання карбонової кислоти з аміном. Зручно проводити поєднання в умовах, описаних нижче в даній заявці у зв'язку зі схемою 1, стадія (k).

За четвертим способом (D) сполуки формули (I), де  $R^1$  являє собою  $CO_2R^5$ , можуть бути одержані взаємодією сполуки формули (II) з галогенформіатом формули (III.4)



в умовах, звичайних для реакції поєднання. Зручно проводити реакцію поєднання в умовах, описаних нижче в даній заявці у зв'язку зі схемою 1 для одержання сполук формули (IV), де  $R^4$  являє собою  $CO_2R^5$ .

За п'ятим способом (E) сполуки формули (I), де  $R^1$  являє собою  $CONR^6R^7$ , можуть бути одержані взаємодією аміну формули (II) з ацилімідазолідом формули (III.5)



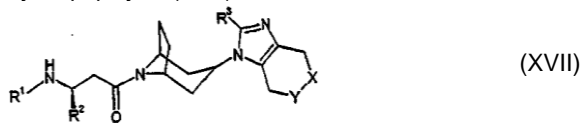
у звичайних умовах. Зручно проводити дану реакцію в умовах, описаних нижче в даній заявці у зв'язку зі схемою 1 для одержання сполук формули (IV), де  $R^4$  являє собою  $CONR^6R^7$ .

За шостим способом (F) сполуки формули (I), де  $R^1$  являє собою  $SO_2R^5$ , можуть бути одержані взаємодією сполуки формули (II) з сульфонілгалогенідом формули (III.6)



у звичайних умовах. Зручно проводити вказану взаємодію в умовах, описаних нижче в даній заявці у зв'язку зі схемою 1 для одержання сполук формули (IV), де  $R^4$  являє собою  $SO_2R^5$ .

Згідно з ще одним способом (G), сполуки формули (I) можуть бути одержані відновленням сполуки формули (XVII)



у звичайних умовах відновлення.

Згідно з ще одним способом (H), сполуки фор-

мули (I) можуть бути одержані відновним амінуванням альдегіду формули (XVIII)



з аміном формули (XIX)



у звичайних умовах. Зручно проводити відновне амінування в умовах, описаних нижче в даній заявці у зв'язку зі схемою 1, стадія (g).

За іншим способом (I) сполуки формули (I) можуть бути одержані відновним амінуванням нітрилу формули (XX)



з аміном формули (XIX) у звичайних умовах.

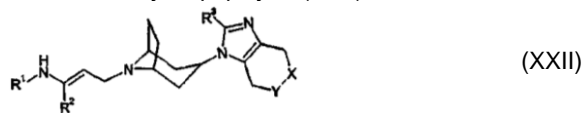
Зручно проводити відновне амінування в умовах, описаних нижче в даній заявці у зв'язку зі схемою 1, стадія (g).

Ще за одним способом (J) сполуки формули (I) можуть бути одержані алкілуванням аміну формули (XIX) або його солі сполукою формули (XXI)



у звичайних умовах. Зручно проводити алкілування в умовах, описаних нижче в даній заявці у зв'язку зі схемою 1, стадія (i).

Ще за одним способом (K) сполуки формули (I) можуть бути одержані асиметричним відновленням сполуки формули (XXII)



в умовах, що звичайно використовуються для відновлення.

Ще за одним способом (L) сполуки формули (I), де  $R^1$  являє собою  $COR^5$ , можуть бути одержані з аміну формули (II) або його солі з металом (тобто депротонованої форми) взаємодією зі складним ефіром формули (XXIII)



у звичайних умовах.

Ще за одним способом (M) сполуки формули (I) можуть бути одержані перетворенням іншої сполуки формули (I).

Відповідні перетворення включають одержання сполук формули (I), де X або Y являє собою  $NR^5$ , з відповідних сполук формули (I), де X або, відповідно, Y являє собою NH. Кваліфікований фахівець в даній галузі розуміє, що таке перетворення можна легко здійснити способами, повністю аналогічними описаним вище для процесів (A)-(F) і (L).

Ще за одним способом (N) сполуки формули (I) можуть бути одержані із захищеного похідного сполуки формули (I) внаслідок зняття захисту.

Схеми, якими додатково ілюструються способи одержання сполук формули (I) і проміжних сполук для них, наводяться нижче.

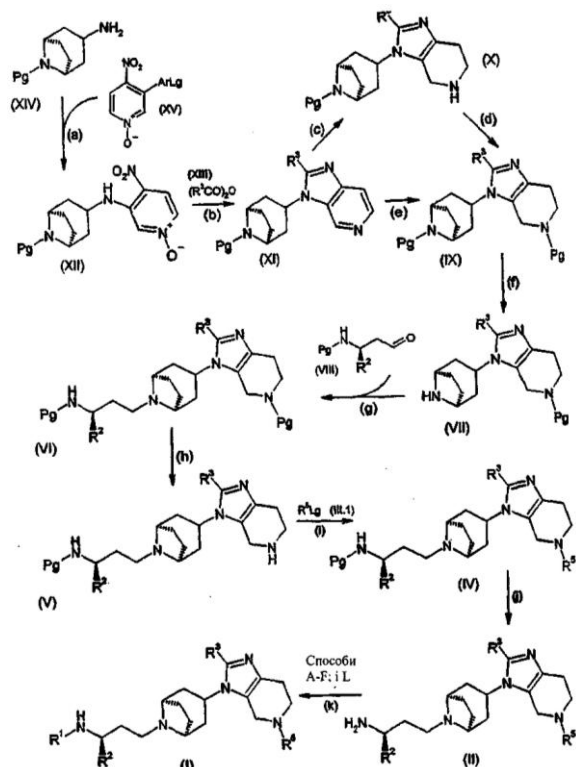
Фахівці в даній галузі розуміють, що деякі з методик, описаних в схемах для одержання сполук формули (I) або проміжних сполук для їх одержання, можуть бути не застосовні для деяких з можливих замісників.

Крім того, фахівці в даній галузі розуміють, що може бути необхідно або бажано проводити трансформації, описані в схемах, в іншій послідовності, відмінній від описаної, або змінити одну або більше трансформацій, щоб одержати потрібне сполуки формули (I).

Фахівцям в даній галузі, крім того, зрозуміло, що, як показано на нижченаведених схемах, може бути необхідно або бажано на будь-якій стадії в синтезі сполук формули (I) захистити одну або декілька чутливих груп в молекулі, для того, щоб запобігти небажаним побічним реакціям. Конкретно, може бути необхідно або бажано захистити аміногрупи. Захисні групи, що використовуються при одержанні сполук формули (I), можна використати звичайним чином. Див., наприклад, захисні групи, які описані в монографії [*Protective Groups in Organic Synthesis* by Theodora W Green and Peter GM Wuts, third edition, (John Wiley and Sons, 1999), in particular chapter 7, pages 494-653 ("Protection for the Amino Group")], включеної в дану заявку як посилання, в якій також описані способи видалення таких груп.

Амінозахисні групи *boc*, бензилоксикарбонільна, бензильна і ацетильна особливо часто використовують в синтезах сполук формули (I) і їх проміжних сполук.

Схема 1



Що стосується конкретно схеми 1, трансформації, зображені на ній, можуть бути здійснені таким чином:

(a) Заміщення відхідної групи в нітропіридині формули (XV) аміном формули (XIV) зручно про-

водити у присутності основи, такої як амін (наприклад, триетиламін або N-етил-N,N-діізопропіламін) або карбонат лужного металу (наприклад, карбонат натрію або карбонат калію); в розчиннику, такому як спирт (наприклад, метанол або етанол), нітрil (наприклад, ацетонітрil) або амід (наприклад, ДМФА); і при температурах від температури навколишнього середовища до підвищеної (наприклад, приблизно до 120°C).

(b) Імідазопіридин формули (XI) може бути одержаний відновленням і циклізацією *in situ* амінонітропіридину формули (XII). Відновлення зручно проводити у присутності відновника, наприклад, порошку заліза; розчинника, такого як карбонова кислота (наприклад, оцтова кислота); і при температурах від температури навколишнього середовища до приблизно 120°C. Циклізацію проміжного аміно-амінопіридину зручно проводити приєднанням ангідриду формули (XIII) при підвищеній температурі (наприклад, близько 140°C).

(c) Відновлення імідазопіридину формули (XI) в імідазопіридин формули (X) зручно здійснювати каталітичним гідруванням у присутності відповідного каталізатора, такого як каталізатор на основі перехідних металів, наприклад, платиновий (наприклад, оксиду платини) або паладієвий (наприклад, гідроксиду паладію або паладію на вугіллі) каталізатора; в розчиннику, такому, як спирт (наприклад, метанол або етанол) або карбонова кислота (наприклад, оцтова кислота); при температурах від температури навколишнього середовища до підвищеної (наприклад, до 80°C); і при підвищеному тиску водню від 150 до 500 кПа (наприклад, 400 кПа водню).

(d) Імідазопіридин формули (X) може бути захищений взаємодією з бензилгалогенідом, наприклад, бензил бромідом або бензилхлоридом. Реакцію зручно проводити в розчиннику, такому як спирт (наприклад, етанол) або галогензаміщеному алкану (ДХМ) і при кімнатній температурі.

(e) На стадії (e), альтернативні стадії (c) і (d), імідазопіридин формули (XI) обробляють, наприклад, бензилгалогенідом, таким як бензилбромід, одержуючи четвертинну проміжну сполуку, яку відновлюють у звичайних умовах. Зручно додавати бензилбромід до імідазопіридину формули (XI) у присутності розчинника, такого як спирт (наприклад, етанол) або галогеналкану (наприклад, ДХМ) при температурі навколишнього середовища, одержуючи четвертинну проміжну сполуку, яку потім відновлюють додаванням гідриду лужного металу, наприклад, боргідриду натрію ліри зниженій температурі (наприклад, близько -70°C).

(f) Коли захисна група являє собою ацетильну або аналогічну їй групу, її видалення зручно проводити обробкою основою, такою як гідроксид лужного металу (наприклад, гідроксид натрію або калію) або кислотою, такою як неорганічна кислота, наприклад, соляна кислота) і при підвищеній температурі, наприклад, при 60-100°C.

(g) Сполуки формули (VI) одержують відновним амінуванням альдегіду формули (VIII) аміном формули (VII). Вказану реакцію зручно проводити у присутності кислоти, такої як органічна кислота (наприклад, оцтова кислота), в розчиннику, такому як простий ефір (наприклад, ТГФ) або галогенал-

кан (наприклад, ДХМ), використовуючи гідрид лужного металу як відновник, наприклад, триацетоксигорідрід натрію, ціаногорідрід натрію або боргідрід натрію, і при температурі навколишнього середовища.

(h) Якщо захист на стадії (d) здійснюють бензильною групою, її видалення зручно проводити гідруванням з перенесенням, використовуючи відповідне джерело водню, таке як форміат амонію, над каталізатором на основі перехідного металу, таким як паладійєвий каталізатор (наприклад, паладій на вугіллі або гідроксид паладію на вугіллі), в розчиннику, такому як спирт (наприклад, етанол) і при підвищеній температурі, наприклад, близько 60°C.

(i) Коли  $R^4$  являє собою  $R^5$ , сполуки формули (IV) одержують з амінів формули (V) алкілюванням сполуки формули (III.1). Зручно проводити алкілювання у відповідному розчиннику, такому як галогеналкан (наприклад, ДХМ), спирт (наприклад, етанол) або простий ефір (наприклад, ТГФ), необов'язково у присутності основи, такої як триетиламін або N-етил-N,N-діізопропіламін, і при температурах від температури навколишнього середовища до підвищеної (наприклад, при кип'ятінні зі зворотним холодильником).

(j) Коли захисною групою є захисна група  $\text{Boc}$ , її видалення зручно проводити у присутності кислоти, наприклад, неорганічної кислоти (наприклад, безводної  $\text{HCl}$ ) або трифтороцтової кислоти; у відповідному розчиннику, такому як складний ефір (наприклад, етилацетат), галогеналкан (наприклад, ДХМ) або простий ефір (наприклад, ТГФ) і при температурі від 0°C до температури навколишнього середовища.

(к) Сполуки формули (I) можуть бути одержані зі сполуки формули (II) за способами (A)-(F) і (L), описаними вище.

Що стосується способу (C), реакцію поєднання кислота/амін зручно проводити, використовуючи хлорангідрид кислоти формули (III.3), надлишок акцептора кислоти, такого як триетиламін або N-етил-N,N-діізопропіламін, розчинник, такий як галогеналкан (наприклад, ДХМ) або простий ефір (наприклад, ТГФ), і при підвищеній температурі.

Альтернативно, реакцію поєднання кислота/амін проводять, використовуючи кислоту формули (III.3), активовану такими реагентами, як  $\text{WSCDI}$  або  $\text{DDC}$  і  $\text{HOBT}$  або  $\text{HOAt}$ , надлишок акцептора кислоти, такого як триетиламін або N-етил-N,N-діізопропіламін, розчинник, такий як галогеналкан (наприклад, ДХМ) або простий ефір (наприклад, ТГФ), і при температурі навколишнього середовища.

У ще одному альтернативному способі реакцію поєднання кислота/амін проводять, використовуючи кислоту формули (III.3), або  $\text{PyBOP}$ ,  $\text{PyBrOP}$  або реагент  $\text{Mukaiyama}$ , надлишок акцептора кислоти, такого як триетиламін або N-етил-N,N-діізопропіламін, розчинник, такий як галогеналкан (наприклад, ДХМ) або простий ефір (наприклад, ТГФ), і при температурі навколишнього середовища.

Фахівці в даній галузі розуміють, що одне або декілька перетворень, з описаних на схемі 1 можна проводити в іншій послідовності, відмінній від показаної на схемі, або можна змінити, щоб одержати цільову сполуку формули (I).

В одному з варіантів схеми 1 стадію (i) можна проводити в умовах відновного амінування, наприклад, таких, які описані вище для стадії (g), використовуючи сполуки формули (III.2).

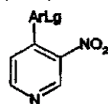
В іншому варіанті схеми 1 сполуки формули (IV), де  $R^4$  являє собою  $\text{COR}^5$ , можуть бути одержані взаємодією сполуки формули (V) зі сполукою формули (III.3) у звичайних умовах поєднання карбонова кислота/амін, таких як описані вище для стадії (k).

У ще одному варіанті схеми 1 сполуки формули (IV), де  $R^4$  являє собою  $\text{CO}_2\text{R}^5$ , одержують взаємодією сполуки формули (V) з галогенформіатом формули (III.4) (наприклад, хлорформіатом), необов'язково у присутності акцептора кислоти, такого як триетиламін або N-етил-N,N-діізопропіламін; в розчиннику, такому як галогеналкан (наприклад, ДХМ) або простий ефір (наприклад, ТГФ), і при температурах від 0°C до температури навколишнього середовища.

У ще одному варіанті схеми 1 сполуки формули (IV), де  $R^4$  являє собою  $\text{CONR}^6\text{R}^7$ , можуть бути одержані взаємодією сполуки формули (V) з ацилімідазолідом формули (III.5), необов'язково у присутності акцептора кислоти, такого як триетиламін або N-етил-N,N-діізопропіламін, в розчиннику, такому як галогеналкан (наприклад, ДХМ) або простий ефір (наприклад, ТГФ), і при температурах від 0°C до температури навколишнього середовища.

У ще одному варіанті схеми 1 сполуки формули (IV), де  $R^4$  являє собою  $\text{SO}_2\text{R}^5$ , можуть бути одержані взаємодією сполуки формули (V) з сульфонілгалогенідом формули (III.6) (наприклад, сульфонілхлоридом), необов'язково у присутності акцептора кислоти, такого як триетиламін або N-етил-N,N-діізопропіламін, в розчиннику, такому як галогеналкан (наприклад, ДХМ), і при температурах від 0°C до температури навколишнього середовища.

У ще одному варіанті схеми 1 сполуки формули (I), де  $X$  являє собою  $\text{NR}^4$  і  $Y$  являє собою  $\text{CH}_2$ , можуть бути одержані заміною на стадії (a) нітропіридину формули (XV) нітропіридином формули (XVI)



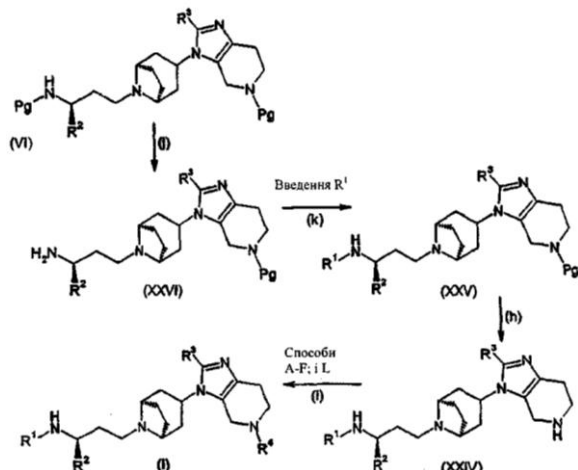
(XVI)

Фахівець в даній галузі, отже, зрозуміє, що формули на схемі 1, похідні від формули (XV), в тому числі формули (I), (II), (IV), (V), (VI), (VII), (IX), (X), (XI) і (XII), охоплюють відповідні сполуки, похідні від сполук формули (XVI).

У ще одному варіанті схеми 1 сполуки формули (I) можуть бути одержані проведенням стадій (h)-(k) в іншій послідовності, як показано нижче на схемі 1a.



Схема 1а



Фахівцві в даній галузі буде зрозуміло, що варіанти, які щойно обговорювались вище для  $R^4$  і стадії (i) схеми 1, точно так само застосовні до  $R^1$  і стадії (k) схеми 1а. Аналогічно, посилаючись на варіант схеми 1, який щойно обговорювався вище для похідних сполук формули (XVI), фахівець в даній галузі зрозуміє, що ті формули в схемі 1а, які є похідними формул (XV), в тому числі формули (I), (VI), (XXIV), (XXV) і (XXVI), охоплюють відповідні сполуки, похідні сполук формули (XVI).

Крім того, фахівець зрозуміє, що способи (A)-(F) і (L) мають прямі аналоги при одержанні сполук формули (I) зі сполук формули (XXIV), де, відповідно,  $R^1$  являє собою  $R^5$ ,  $CO_2R^5$ ,  $CONR^6R^7$  і  $SO_2R^5$ .

Сполуки формул (XVII), (XIX) і (XXII) мають структуру, аналогічну структурі сполук формули (I) або проміжних сполук для них, і їх можна одержати аналогічними способами.

Сполуки формул (III.1)-(III.6), (VIII), (XIII)-(XVI), (XVIII), (XX) і (XXI) або являють собою відомі сполуки, або можуть бути одержані традиційними хімічними способами; [див., наприклад, WO 01/90106].

Фармацевтично прийнятна сіль сполуки формули (I) може бути легко одержана змішуванням розчину сполуки формули (I) і розчину потрібної кислоти. Сіль може випадати в осад з розчину, і її можна відфільтрувати або витягнути після випаровування розчинника.

Сполуки формули (I) і їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати і похідні застосовні, оскільки вони володіють фармакологічною активністю відносно тварин, включаючи людину. Більш конкретно, вони застосовні для лікування захворювань, які пов'язані з модуляцією рецепторів CCR5. Хворобливі стани, які представляють особливий інтерес, включають ВІЛ, ретровірусні інфекції, генетично споріднені ВІЛ, СНІД і запальні захворювання.

Сполуки за даним винаходом можна застосовувати для лікування респіраторних захворювань, включаючи респіраторний дистрес-синдром у дорослих (ARDS), бронхіт, хронічний бронхіт, хронічне обструктивне легеневе захворювання, муковісцидоз, астму, емфізему, риніт і хронічний синусит.

Інші стани, які можна лікувати, являють собою стани, які ініціюються направленою міграцією Т-

клітин в різних органах, на які впливає така міграція, або які яким-небудь іншим чином корелюють зі згаданою міграцією. Передбачається, що сполуки за даним винаходом можуть бути застосовні для лікування таких станів, і особливо для вказаних нижче (але не обмежених ними), для яких встановлена кореляція з CCR5 або хемокінами CCR5: запальні кишкові захворювання, в тому числі хвороба Крона і виразковий коліт, розсіяний склероз, ревматоїдний артрит, відторгнення трансплантату, зокрема, трансплантатів цілих органів (але не тільки їх), таких як серце, легені, печінка, нирки і підшлункова залоза (наприклад, алотрансплантати нирок і легень), ендометріоз, діабет I типу, захворювання нирок, наприклад, гломерулярна хвороба, фіброз, наприклад, фіброз печінки, легень і нирок, хронічний панкреатит, запальні стани легень, енцефаліт, наприклад, ВІЛ-енцефаліт, хронічна серцева недостатність, порфірія, інсульт, ожиріння, захворювання ЦНС, такі, як пов'язані зі СНІД деменція і хвороба Альцгеймера, анемія, атеросклеротичні бляшки, атонічний дерматит, хронічний панкреатит, рак, наприклад, не-ходжкінська лімфома, саркома Капоші, меланома і рак молочної залози, і біль, наприклад, ноцицептивний біль і невропатичний біль (наприклад, периферичний невропатичний біль).

Інфекційні захворювання, пов'язані з модуляцією рецепторів CCR5, включають гостру і хронічну інфекцію вірусу гепатиту В (HBV) і С (HCV), бубонну, первинно-септичну і легеневу чуму, інфекцію вірусами групи віспи, як, наприклад, натуральна віспа, інфекцію токсоплазмозу, інфекцію мікобактеріями, трипаносомальні інфекції, наприклад, хворобу Шагаса, пневмонію і цитоспоридіоз.

Нещодавній огляд можливих додатків хемокінів і блокувальних хемокінів рецепторів [див. у Cascieri, M.A., and Springer, M.S., "The chemokine/chemokine receptor family: potential and progress for therapeutic intervention", Curr. Opin. Chem. Biol., 4(4), 420-7 (August 2000)].

Використання сполук формули (I) і їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів і похідних як інгібіторів ВІЛ-інфекції можна показати за допомогою однієї або декількох методик, відомих в даній галузі, наприклад, за допомогою мікроаналізу ВІЛ-культури, описаних в статті [Dimitrov et al., J. Clin. Microbiol., 28, 734-737 (1990)], і аналізу псевдотитрування ВІЛ-репортера, описаного у статті [Connor et al. Virology, 206 (2) 935-44 (1995)].

Здатність сполук формули (I) і їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів і похідних модулювати активність рецепторів хемокінів виявляють, використовуючи відомі в даній галузі методики, такі як, наприклад, методики аналізу CCR5, описані [у Combadiere et al., J. Leukoc. Biol., 60, 147-52 (1996)]; аналізи внутрішньоклітинної мобілізації кальцію, як описано тими ж авторами; і за їх здатністю інгібувати зв'язування оболонкового ВІЛ-білка (gp120) з рецепторами CCR5 за методикою, описаною у прикладі 1 [Європейського патенту EP 1 118 858 A2 (стор. 85-88)]. Клітинні лінії, які експресують потрібні рецептори, включають лінії, що нативно експресують рецептор, такі як PM-1 або IL-2, що стимулюються периферичними

лімфоцитами крові (PBL), або клітини, сконструйовані для експресування рекомбінантного рецептора, наприклад, CHO, 300.19, L1.2 або HEK-293.

Сполуки формули (I) можна вводити самі по собі, але звичайно їх треба вводити в суміші з відповідним фармацевтичним наповнювачем, розріджувачем / або носієм, вибраним відповідно до наміченого шляхом введення і звичайної фармацевтичної практики.

Наприклад, сполуки формули (I) можна вводити перорально, трансбукально або сублінгвально у вигляді таблеток, капсул, лікарських форм, що складаються з множини частинок; гелів, плівок, овул (краплеподібних лікарських форм), еліксирів, розчинів або суспензій (які можуть містити речовини, що додають смаку і кольору) для негайного, затриманого, модифікованого, уповільненого, переривчастого або контрольованого вивільнення. Сполуки формули (I) можна також вводити у вигляді лікарських форм, що швидко розпадаються або швидко розчиняються, або у вигляді високоенергетичної дисперсії, або у вигляді частинок з покриттям. Відповідні композиції сполук формули (I) можуть бути у вигляді лікарських форм з покриттям або без покриття в залежності від вимог.

Такі тверді фармацевтичні композиції, наприклад таблетки, можуть містити наповнювачі, такі як мікрокристалічна целюлоза, лактоза, цитрат натрію, карбонат кальцію, двохосновний фосфат кальцію, гліцин і крохмаль (переважно крохмаль з кукурудзи, картоплі і маніюки), розпушувачі, наприклад такі, як натрій-крахмалгліколят, натрій-кроскармелоза і деякі комплексні силікати, і зв'язуючі для грануляції, такі, як полівінілпіролідон, гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ), гідроксипропілцелюлоза (ГПЦ), сахароза, желатин і аравійська камедь. Крім того, можуть бути включені змащувальні агенти, наприклад, такі як стеарат магнію, стеаринова кислота, гліцерилбегенат і тальк.

#### Типовий приклад

Рецептура таблетки може звичайно містити від 0,01мг до 500мг активної сполуки, тоді як маса таблетки складає від 50мг до 1000мг. Приклади рецептур для таблеток, що містять 5 і 10мг активних речовини, показані нижче:

Інгредієнт	% мас./мас.
Сполука формули (I) *	5,000
Avicel PH102	60,500
DCP безводний	30,500
Explotab CLV	3,000
Стеарат магнію <sup>1</sup>	1,000
Інгредієнт	% мас./мас.
Сполука формули (I) *	10,000
Лактоза	64,125
Крохмаль	21,375
Натрій-кроскармелоза	3,000
Стеарат магнію	1,500

<sup>1</sup>0,5% мас./мас., додають перед пресуванням і після подрібнення

\* або її фармацевтично прийнятні сіль, сольват або похідне - кількість регулюють відповідно, а також в залежності від активності ліків.

Таблетки виготовляють стандартним способом, наприклад, прямим пресуванням або способом вологої або сухої грануляції. На серцевину

таблетки може бути нанесене відповідне покриття, наприклад, таке як Opadry White/Opadry Clear, і таблетки належно упаковують (наприклад, у флакони або блістери).

Тверді композиції аналогічного типу можуть також використовуватись як вміст капсул з желатину і ГПМЦ. Наповнювачі, переважні в цьому відношенні, включають лактозу, крохмаль, целюлозу, молочний цукор або поліетиленгліколі з великою молекулярною масою. Для водних суспензій і/або еліксирів сполуки формули (I) можуть бути об'єднані з різними підсолоджувачами або речовинами, що додають смаку, фарбувальними речовинами і барвниками, емульгуючими і/або суспендуєчими агентами і розріджувачами, такими, наприклад, як вода, етанол, пропіленгліколь і гліцерин; і їх комбінаціями.

Сполуки формули (I) можна також вводити парентерально, наприклад, внутрішньовенно, внутрішньоартеріально, внутрішньочеревинно, інтра-текально, інтравентрикулярно, інтрауретрально, інтрастернально, інтракраніально, внутрішньом'язово або підшкірно або їх також можна вводити інфузією або за допомогою безголкових методів ін'єкцій. Для такого парентерального введення сполуки формули (I) краще застосовувати у вигляді стерильного водного розчину, який може містити й інші речовини, наприклад, достатню кількість солей або глюкозу, щоб зробити розчин ізотонічним крові. Якщо необхідно, водні розчини потрібно обробити відповідним буфером (переважно до pH від 3 до 9). Одержання прийнятних композицій для парентерального введення у стерильних умовах легко здійснити за стандартними фармацевтичними методиками, добре відомими фахівцям в даній галузі.

Для перорального або парентерального введення хворим людям денне дозування сполук формули (I) і їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів і похідних складають від 0,01 до 30мг/кг (однократно або ділять на декілька доз) і переважно від 0,01 до 15мг/кг. Таким чином, таблетки містять від 1мг до 0,5г сполуки для введення однократно або за два або більше разів відповідно. Лікуючий лікар в будь-якому випадку визначає реальне дозування, яке повинно бути найбільш відповідним для окремого хворого і повинне змінюватись в залежності від віку, маси тіла і реакцій конкретного хворого. Вищезгадане дозування є зразковим для середнього випадку. Зрозуміло, можуть бути окремі приклади, коли корисні більш високі або більш низькі діапазони дозування і такі дозування включені в об'єм даного винаходу.

Пероральне введення є переважним. Переважно, якщо введення має місце незадовго до того, як потрібний ефект.

Сполуки формули (I) можна також вводити інтраназально або інгаляцією, і їх зручно доставляти у вигляді інгалятора - сухого порошку або у вигляді подачі аерозолу з контейнера під тиском, помпою, розпилювачем або аерозольним апаратом із застосуванням або без нього, відповідного газу-витискувача, наприклад, дихлордифторметану, трихлорфторметану, дихлортетрафторетану, гідрофторалкану, такого як 1,1,1,2-тетрафторетан (HFA 134A [торговельна марка]) або 1,1,1,2,3,3,3-

гептафторпропан (HFA 227EA [торговельна марка]), діоксиду вуглецю або інших відповідних газів. У випадку аерозолію під тиском одиничне дозування може бути задане забезпеченням наявності клапана для подачі потрібної кількості. Контейнер під тиском, помпа, спрей, розпилювач або аерозольний апарат можуть містити розчин або суспензію активної сполуки, наприклад, використовуючи суміш етанолу і газ-витискувача як розчинник, який може, крім того, містити змащувальну речовину, наприклад, триолеат сорбіту. Капсули і картриджі (виготовлені, наприклад, з желатину) для застосування в інгаляторах і апаратах для вдихання, можуть містити порошок суміші сполуки формули (I) і відповідної порошкоподібної основи, наприклад, лактози або крохмалю.

Аерозольні або сухі порошкові комбінації звичайно виготовляють таким чином, щоб кожна відміряна доза або "упорскування" містили від 1мкг до 10мг сполуки формули (I) для доставки хворому. Повна денна доза при введенні аерозолію складає від 1мкг до 20мг, і її можна вводити однократно або, що більш звичайно, частковими дозами протягом дня.

Альтернативно, сполуки формули (I) можна вводити у вигляді супозиторіїв або песаріїв, або їх можна накладати місцево у вигляді гелю, гідрогелю, бальзаму, розчину, крему, мазі або обпудрювального засобу. Сполуки формули (I) можна також вводити дермально і трансдермально, наприклад, застосовуючи шкірний пластр. їх також можна вводити легеневим або ректальним шляхами.

Їх також можна вводити в очі (окулярним шляхом), особливо для лікування запальних станів або захворювань очей. Для застосування в офтальмології дані сполуки можуть бути приготовані у вигляді тонких суспензій в ізотонічному стерильному фізіологічному розчині із заданим рН або, переважно, у вигляді розчинів в ізотонічному стерильному фізіологічному розчині із заданим рН, необов'язково в комбінації з консервантом, як наприклад, хлорид бензилалконію. Альтернативно, композиції даних сполук можуть бути приготовані у вигляді мазі, такої як вазелін.

Для нанесення місцево на шкіру сполуки формули (I) можуть бути приготовані у вигляді відповідної мазі, що містить активну сполуку, суспендовану або розчинену, наприклад, в суміші з одним або декількома наступними компонентами: мінеральне масло, рідкий вазелін, білий вазелін, пропіленгліколь, сполука поліоксіетиленполіоксипропілену, емульгуючий віск і вода. Альтернативно, вони можуть бути приготовані у вигляді відповідного бальзаму або крему, суспендованих або розчинених, наприклад, в суміші з одним або декількома наступними компонентами: мінеральне масло, сорбітанмоностеарат, поліетиленгліколь, рідкий парафін, полісорбат 60, складні цетиліові ефіри, віск, цетеариловий спирт, 2-октилдодеканол, бензиловий спирт і вода.

Сполуки формули (I) можна також застосовувати в поєднанні з циклодекстрином. Відомо, що циклодекстрини утворюють комплекси включення і «не-включення» з молекулами ліків. Утворення комплексів ліки-циклодекстрин може змінити роз-

чинність, швидкість розчинення, біодоступність і/або стабільність молекули ліків. Комплекси ліки-циклодекстрин звичайно застосовні для більшості лікарських форм і шляхів введення. Як альтернатива безпосередньому утворенню комплексів з ліками, циклодекстрин можна використати як додаткову домішку, наприклад, як носій, розріджувач або солюбілізатор. Альфа-, бета- і гамма-декстрини використовують частіше за все, і відповідні приклади [описані в WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 і WO-A-98/55148].

Сполуки формули (I) і їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати і похідні мають наступні переваги: вони більш селективні, швидше починають діяти, володіють більш сильною дією, краще всмоктуються, більш стабільні, більш стійкі до метаболізму, володіють зниженою залежністю відносно прийому їжі, володіють підвищеною безпекою або мають інші бажані властивості (наприклад, відносно розчинності і гігроскопічності), у порівнянні зі сполуками попереднього рівня техніки.

Сполуки формули (I) і їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати і похідні можна вводити окремо або як частину комбінованої терапії. Таким чином, в об'єм даного винаходу входять варіанти його здійснення, що включають спільне введення і композиції, які містять, нарівні зі сполукою за даним винаходом активний інгредієнт, додаткові терапевтичні засоби і додаткові активні інгредієнти. Такі складні схеми введення лікарських засобів, які часто відносять до комбінованої терапії, можуть бути використані для лікування або профілактики будь-яких захворювань або станів, опосередкованих або пов'язаних з модуляцією хемокінових рецепторів CCR5, особливо інфекції вірусом імунодефіциту людини -ВІЛ. Застосування таких комбінацій терапевтичних засобів є особливо доречним відносно лікування або профілактики інфікування і поширення вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) і споріднених патогенних ретровірусів серед пацієнтів, потребуючих лікування, і тих, хто ризикує стати таким пацієнтом. Добре відома з літератури здатність таких ретровірусних патогенів розвиватись за відносно короткий період часу в штами, стійкі до будь-якої монотерапії, яку призначають вказаним пацієнтам.

Крім вимог терапевтичної ефективності, які можуть зробити необхідним застосування активних речовин в доповнення до сполук формули (I) і їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів і похідних, модулюючих хемокінові рецептори CCR5, можуть бути додаткові причини, при яких необхідно або вельми рекомендується застосування комбінацій ліків, що містять активні інгредієнти, які являють собою додаткову терапію, тобто доповнюють і посилюють функцію сполук за даним винаходом, здійснюючих модуляцію хемокінових рецепторів CCR5. Такі додаткові лікарські засоби, що використовуються для допоміжного лікування, включають ліки, які замість безпосереднього лікування або профілактики захворювань або станів, опосередкованих модуляцією хемокінових рецепторів CCR5 або пов'язаних з вказаною модуляцією, лікують захворювання або стани, які є безпосереднім результатом або супроводжують непрямим чином основні або первинні захворю-

вання або стани, що модулюються хемокиновими рецепторами CCR5. Наприклад, коли основним або первинним захворюванням або станом, що модулюється хемокиновими рецепторами CCR5, є ВІЛ-інфекція і її розвиток, може бути необхідно або, щонайменше, бажано лікувати умовно-патогенні інфекції, неоплазми та інші стани, які мають місце внаслідок стану порушеного імунітету у хворого, який одержує лікування. Інші активні агенти можна застосовувати зі сполуками формули (I) і їх фармацевтично прийнятними солями, сольватами і похідними, наприклад, для того, щоб забезпечити імунну стимуляцію або для лікування болю і запалення, які супроводжують первинну і основну ВІЛ-інфекцію.

Таким чином, у способах лікування і фармацевтичних композиціях за даним винаходом можна використати сполуки формули (I) і їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати і похідні у формі монотерапії, але вказані способи і композиції можна також використати у формі множинної (комбінованої) терапії, де одну або декілька сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів і похідних вводять спільно у поєднанні з одним або декількома відомими терапевтичними засобами, такими як засоби, детально описані далі.

Переважаючі комбінації за даним винаходом включають поєднання одночасного або послідовного лікування сполукою формули (I) або її фармацевтично прийнятними сіллю, сольватом або похідним і одним або декількома інгібіторами ВІЛ-протеази і/або інгібітором ВІЛ-оберненої транскриптази, переважно вибраними з класу нуклеозидних інгібіторів оберненої транскриптази (NNRTI), що включають невірапін, делавірдин та іфавіренс, але не обмежених ними; з нуклеозид/нуклеотидних інгібіторів, що включають зидовудин, диданозин, залцитабін, ставудин, ламівудин, абакавір, адефовір і діпівоксил, але не обмежених ними; і з інгібіторів протеази, що включають індинавір, ритонавір, саквінавір, нелфінавір, лопінавір і ампренавір, але не обмежених ними.

Інші засоби, застосовні у вищеописаних переважних варіантах здійснення комбінацій за даним винаходом, включають "ліки, що досліджуються і відкриваються в наш час, з будь-яких вищезгаданих класів інгібіторів, включаючи (але без обмеження ними) FTC, PMPA, фозивудин, тидоксил, талвіралін, S-1153, MKC-442, MSC-204, MSH-372, DMP450, PNU-140690, ABT-378, KNI-764, TMC120 і TMC125.

В об'єм переважних варіантів здійснення даного винаходу також включені комбінації сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятних солей, сольвату і похідного з додатковим терапевтичним засобом, що використовуються для додаткового лікування, де вказаний додатковий терапевтичний засіб включає один або декілька компонентів, незалежно вибраних з групи, що складається з інгібіторів проліферації, наприклад, гідроксисечовини; імуномодуляторів, наприклад, сарграмостиму і різних форм інтерферону і похідних інтерферону; інгібіторів злиття, наприклад, AMD3100, T-20, T-1249, PRO-140, PRO-542, AD-349, BB-10010 та інших агоністів/антагоністів хемо-

кинових рецепторів; модуляторів тахікінінових рецепторів, наприклад, антагоністів NK1, інгібіторів інтегрази, наприклад, AR177; інгібіторів RNaseH; інгібіторів вірусної транскрипції і реплікації РНК; та інших агентів, які інгібують вірусну інфекцію або поліпшують стан або результат лікування ВІЛ-інфікованих індивідів, діючи за різними механізмами.

Переважаючі способи лікування за даним винаходом для профілактики ВІЛ-інфекції, або лікування авіремічних і асимптоматичних суб'єктів, потенційно або дійсно ВІЛ-інфікованих, включають (але не обмежуються цим) введення засобу, незалежно вибраного з групи, що складається з: (i) сполуки формули (I), як описано в даній заявці; (ii) одного NNRTI, в доповнення до сполуки за п.(i); (iii) двох NRTI, в доповнення до сполуки за п.(i); (iv) одного NRTI, в доповнення до комбінації за п.(ii); і (v) сполуки, вибраної з класу інгібіторів протеаз, що використовується замість NRTI в комбінаціях за пунктами (iii) і (iv), але не обмежуються цим.

Переважаючі способи за даним винаходом для терапії ВІЛ-інфікованих індивідів із зараженням, що визначається вірусом або аномально низьким CD4, додатково включають варіанти лікування, вибрані з наступного: (vi) лікування за п.(i), вказане вище в доповнення до стандартної спочатку рекомендованої схеми лікування встановлених ВІЛ-інфекцій, наприклад, див. <http://hivatis.org/trtgdlns.html>. Такі стандартні схеми включають (але не обмежуються ними) агент з класу інгібіторів протеаз в поєднанні з двома NRTI; і (vii) стандартні первинні схеми, що рекомендуються для лікування встановлених ВІЛ-інфекцій, наприклад, див. <http://hivatis.org/trtgdlns.html>, де або компонент-інгібітор протеази, або один або обидва NRTI заміщений/заміщені сполукою формули (I), як вказано в даній заявці.

Переважаючі способи терапії ВІЛ-інфікованих індивідів, для яких антивірусна терапія була невдалою, додатково включають варіанти лікування, вибрані з (viii) лікування за вищеведеним п.(i), в доповнення до стандартної схеми лікування таких пацієнтів, що рекомендується, для яких антиретровірусна терапія була невдалою, наприклад, див. <http://hivatis.org/trtgdlns.html>; і (ix) стандартної рекомендованої схеми лікування таких пацієнтів, для яких антиретровірусна терапія була невдалою, наприклад, див. <http://hivatis.org/trtgdlns.html>, де або один з компонентів-інгібіторів протеаз, або один або обидва NRTI заміщений/заміщені сполукою формули (I), як описано в даній заявці.

Додаткові комбінації для застосування за даним винаходом включають комбінацію сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятних солей, сольвату і похідного з ще одним антагоністом CCR5, таким як N-((1S)-3-[3-(3-ізопропіл-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)-екзо-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-іл]-1-фенілпропіл)-4,4-дифторциклогексанкарбоксамідом; антагоністом CCR1, таким як BX-471; агоністом бета-адренорецепторів, таким як салметерол; агоністом кортикостероїдів, таким як пропіонат флутиказону; антагоністом LTD4, таким як монтелукаст, мускариновим антагоністом, таким як бромід тіотропію; інгібітором PDE4, таким як ціломіласт або рофлу-

міласт; інгібітором COX-2, таким як цефекоксиб, валдексоксиб або рофекоксиб; альфа-2-дельта-лігандом, таким як габапентин або прегабалін; бета-інтерфероном, таким як REBIF; модулятором рецепторів TNF, таким як інгібітор TNF-альфа (наприклад, адалімумаб), інгібітор редуктази HMG CoA, такий як статин (наприклад, аторвастатин); або з імунодепресантом, таким як циклоспорин або макролід, наприклад, такролімус.

У вищеописаних переважних варіантах здійснення комбінацій за даним винаходом сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятні сіль, сольват або похідне та інші терапевтично активні засоби можна вводити в лікарських формах або окремо, або у поєднанні один з одним і, за часом, одночасно або періодично. Таким чином, введення одного компонента засобу може відбуватись перед введенням іншого компонента, одночасно з ним або після введення іншого компонента засобу (засобів).

Зрозуміло, що всі посилання на лікування в даній заявці включають виліковувальне, паліативне і профілактичне лікування.

Таким чином, даний винахід відноситься до:

сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятних солі, сольвату або похідного;

способів одержання сполук формули (I) або її фармацевтично прийнятних солі, сольвату або похідного;

фармацевтичної композиції, що включає сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятні сіль, сольват або похідне разом з фармацевтично прийнятним наповнювачем, розріджувачем або носієм;

сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятних солі, сольвату або похідного для застосування як ліків;

сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятних солі, сольвату або похідного для лікування захворювань, пов'язаних з модуляцією рецепторів CCR5;

сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятних солі, сольвату або похідного для лікування ВІЛ, генетично спорідненої ВІЛ ретровірусної інфекції, СНІД або запальних захворювань;

сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятних солі, сольвату або похідного для лікування респіраторних захворювань, включаючи респіраторний дистрес-синдром у дорослих (ARDS), бронхіт, хронічний бронхіт, хронічне обструктивне легеневе захворювання, муковісцидоз, астму, емфізему, риніт і хронічний синусит;

сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятних солі, сольвату або похідного для лікування запальних кишкових захворювань, в тому числі хвороби Крона і виразкового коліту, розсіяного склерозу, ревматоїдного артрити, відторгнення трансплантату, включаючи алотрансплантати нирки або легені, ендометріозу, діабету I типу, захворювань нирок, хронічного панкреатиту, запальних станів легень або хронічної серцевої недостатності;

застосування сполук формули (I) або її фармацевтично прийнятних солі, сольвату або похідного для виготовлення лікарського засобу для лікування захворювань, пов'язаних з модуляцією

рецепторів CCR5;

застосування сполук формули (I) або її фармацевтично прийнятних солі, сольвату або похідного для виготовлення лікарського засобу для лікування ВІЛ, генетично спорідненої ВІЛ ретровірусної інфекції, СНІД або запальних захворювань;

застосування сполук формули (I) або її фармацевтично прийнятних солі, сольвату або похідного для виготовлення лікарського засобу для лікування респіраторних захворювань, включаючи респіраторний дистрес-синдром у дорослих (ARDS), бронхіт, хронічний бронхіт, хронічне обструктивне легеневе захворювання, муковісцидоз, астму, емфізему, риніт або хронічний синусит;

застосування сполук формули (I) або її фармацевтично прийнятних солі, сольвату або похідного для виготовлення лікарського засобу для лікування запальних кишкових захворювань, в тому числі хвороби Крона і виразкового коліту, розсіяного склерозу, ревматоїдного артрити, відторгнення трансплантату, включаючи алотрансплантати нирки або легені, ендометріозу, діабету I типу, захворювань нирок, хронічного панкреатиту, запальних станів легень або хронічної серцевої недостатності;

способу лікування захворювань, пов'язаних з модуляцією рецепторів CCR5 у ссавців, який включає лікування вказаних ссавців ефективною кількістю сполуки формули (I) або її фармакологічно прийнятних солі, сольвату або похідного;

способу лікування ВІЛ, генетично спорідненої ВІЛ ретровірусної інфекції, СНІД або запальних захворювань, який включає лікування вказаних ссавців ефективною кількістю сполуки формули (I) або його фармакологічно прийнятних солі, сольвату або похідного;

способу лікування респіраторних захворювань, включаючи респіраторний дистрес-синдром у дорослих (ARDS), бронхіт, хронічний бронхіт, хронічне обструктивне легеневе захворювання, муковісцидоз, астму, емфізему, риніт і хронічний синусит, який включає лікування вказаних ссавців ефективною кількістю сполуки формули (I) або її фармакологічно прийнятних солі, сольвату або похідного;

способу лікування запальних кишкових захворювань, в тому числі хвороби Крона і виразкового коліту, розсіяного склерозу, ревматоїдного артрити, відторгнення трансплантату, включаючи алотрансплантати нирки або легені, ендометріозу, діабету I типу, захворювань нирок, хронічного панкреатиту, запальних станів легень або хронічної серцевої недостатності, який включає лікування вказаних ссавців ефективною кількістю сполуки формули (I) або її фармакологічно прийнятних солі, сольвату або похідного;

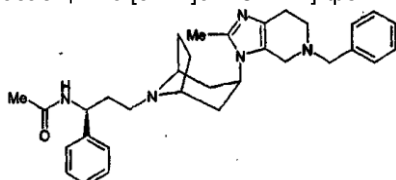
проміжних сполук формул (II), (IV), (V), (VI), (VII), (IX), (X), (XI), (XVII), (XIX), (XXII), (XXIV), (XXV) і (XXVI); відповідних проміжних сполук, що одержуються заміщенням на стадії (a) нітропіридину формули (XV) нітропіридином формули (XVI); і їх відповідних похідних, з яких знятий захист.

Винахід ілюструється нижченаведеними прикладами і препаратами, в яких можуть використовуватись наступні скорочення:

0,88 ammonia (0,88 аміак) означає концентрований розчин гідроксиду амонію, 0,88 SG год. означає годину  
хв. означає хвилину  
МС означає мас-спектр  
ЯМР означає ядерний магнітний резонанс  
Me означає метил

#### Приклад 1

N-((1S)-3-[3-ендо-(5-Бензил-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл)ацетамід



Ацетилхлорид (0,3мл, 4,20ммоль) додають до розчину (1S)-3-[3-ендо-(5-бензил-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіламіну (препарат 13) (1,8г, 3,84ммоль) в дихлорметані (30мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2год. і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, з градієнтним елюванням сумішшю розчинників дихлорметан: метанол концентрований водний аміак (від 94:6:0,6, за об'ємом, до 92:8:0,8 і потім 90:10:1). Фракції, що містять продукт, упарюють і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (1,76г).

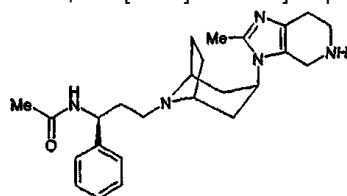
<sup>1</sup>НЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ: 7,20-7,38 (10Н, м), 6,42-6,48 (1Н, д), 5,05-5,14 (1Н, м), 4,23-4,37 (1Н, м), 3,68 (2Н, с), 3,44 (2Н, с), 3,19-3,28 (2Н, м), 2,81-2,89 (2Н, м), 2,63-2,69 (2Н, м), 2,31-2,45 (5Н, м), 2,13-2,22 (2Н, м), 1,82-2,02 (7Н, м), 1,26-1,42 (2Н, кв), 1,14-1,41 (2Н, м) м.ч.

НРМС (електророзпилення): m/z [M+Na]<sup>+</sup> 534, [M+H]<sup>+</sup> 512, [M-H]<sup>+</sup> 510.

Знайдено: С, 72,92; Н, 8,06; N, 13,45. Обчислено для C<sub>32</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O·0,75моль Н<sub>2</sub>O: С, 73,18; Н, 8,16; N, 13,33%.

#### Приклад 2

N-((1S)-3-[3-ендо-(2-Метил-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл)ацетамід



До розчину N-((1S)-3-[3-ендо-(5-бензил-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл)ацетаміду (приклад 1) (0,80г, 1,56ммоль) в етанолі (20мл) в атмосфері азоту додають 20% паладій на вугіллі (0,16г) при кімнатній температурі. Потім додають форміат амонію (0,40г, 6,34ммоль) і реакційну суміш обережно кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 30хв. Потім додають додаткову аліквоту форміату

алюмінію (0,20г, 3,17ммоль) і розчин обережно кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 45хв. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і фільтрують через Arbocel®, добре промиваючи етанолом. Фільтрат упарюють при зниженому тиску і залишок очищають колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з градієнтним елюванням сумішшю розчинників дихлорметан:метанол:концентрований водний аміак (від 92:8:0,8, за об'ємом, до 90:10:1). Фракції, що містять продукт, упарюють і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (0,61г).

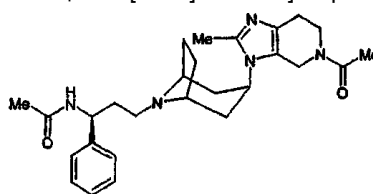
<sup>1</sup>НЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ: 7,20-7,38 (5Н, м), 6,26-6,36 (1Н, д), 5,12-5,19 (1Н, м), 4,36-4,46 (1Н, м), 3,89 (2Н, с), 3,27-3,37 (2Н, м), 3,03-3,09 (2Н, м), 2,52-2,63 (2Н, м), 2,31-2,53 (5Н, м), 2,17-2,29 (2Н, м), 1,89-2,17 (7Н, м), 1,40-1,59 (4Н, м) м.ч.

НРМС (електророзпилення): m/z [M+Na]<sup>+</sup> 444, [M+H]<sup>+</sup> 422, [M-H]<sup>+</sup> 420.

Знайдено: С, 67,14; Н, 8,29; N, 15,62. Обчислено для C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O·1,5моль Н<sub>2</sub>O: С, 66,93; Н, 8,54; N, 15,61%.

#### Приклад 3

N-((1S)-3-[ендо-(5-Ацетил-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл)ацетамід



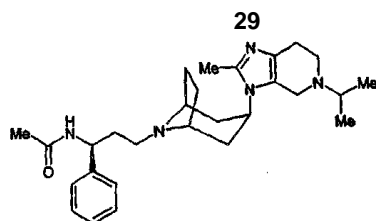
Ацетилхлорид (0,015мл, 0,173ммоль) додають до розчину N-((1S)-3-[3-ендо-(2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл)ацетаміду (приклад 2) (0,066г, 0,157ммоль) в дихлорметані (4мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30хв. і промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (5мл). Органічну фазу сушать (MgSO<sub>4</sub>), а розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, з градієнтним елюванням сумішшю розчинників дихлорметан:метанол:концентрований водний аміак (від 94:6:0,6, за об'ємом, до 92:8:0,8). Фракції, що містять продукт, упарюють і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (0,069 г), яка являє собою суміш ротамерів.

<sup>1</sup>НЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ: 7,23-7,40 (5Н, м), 6,26-6,31 (0,83 Н, д), 6,03-6,07 (0,17 Н, д), 5,18-5,24 (0,17 Н, кв), 5,12-5,18 (0,83 Н, кв), 4,64 (2Н, с), 4,37-4,59 (1Н, м), 3,80-3,85 (0,34 Н, м), 3,64-3,69 (1,66 Н, т), 3,31-3,38 (2Н, м), 2,60-2,66 (0,34 Н, м), 2,67-2,73 (1,66 Н, м), 2,38-2,54 (5Н, м), 2,20-2,24 (2Н, т), 2,18 (3Н, с), 2,02-2,17 (2Н, м), 2,00 (3Н, с), 1,93-1,99 (2Н, м), 1,42-1,64 (4Н, м) м.ч.

НРМС (електророзпилення): m/z [M+Na]<sup>+</sup> 486, [M+H]<sup>+</sup> 464, [M-H]<sup>+</sup> 462.

#### Приклад 4

N-((1S)-3-[ендо-(5-ізопропіл-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл)ацетамід



Оцтову кислоту (0,06мл, 1,04ммоль) додають до розчину, що перемішується, N-((1S)-3-[3-ендо-(2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)-8-]-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл)ацетаміду (приклад 2) (0,09г, 0,21ммоль) і ацетону (0,03мл, 0,41ммоль) в дихлорметані (5мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Потім додають триацетоксиборгідрид натрію (0,09г, 0,42ммоль) і реакційну суміш витримують при кімнатній температурі протягом 18год. Додають додаткові аліквоти ацетону (0,03мл, 0,41ммоль) і триацетоксиборгідрид натрію (0,09г, 0,42ммоль) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 24год. Реакційну суміш розподіляють між насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (10мл) і дихлорметаном (10мл). Органічну фазу видаляють, а водну фазу промивають дихлорметаном (10мл). Об'єднані органічні фази промивають H<sub>2</sub>O (10мл), сушать (MgSO<sub>4</sub>) і видаляють розчинник при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з градієнтним елююванням сумішшю розчинників дихлорметан:метанол:концентрований водний аміак (від 94:6:0,6, за об'ємом, до 92:8:0,8). Фракції, що містять продукт, упарюють і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (0,066г).

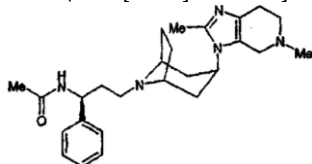
<sup>1</sup>НЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ: 7,24-7,39 (5H, м), 6,26-6,45 (1H, д), 5,12-5,18 (1H, кв), 4,31-4,43 (1H, м), 3,62 (2H, с), 3,29-3,38 (2H, м), 2,88-2,97 (1H, м), 2,75-2,81 (2H, м), 2,58-2,65 (2H, м), 2,41-2,51 (2H, м), 2,37 (3H, с), 2,20-2,25 (2H, м), 2,03-2,12 (2H, м), 2,01 (3H, с), 1,91-2,00 (2H, м), 1,47-1,60 (4H, м), 1,11-1,18 (6H, д) м.ч.

НРМС (електророзпилення): m/z [M+Na]<sup>+</sup> 486, [M+H]<sup>+</sup> 464, [M-H]<sup>+</sup> 462.

Знайдено: С, 69,93; Н, 8,92; N, 14,69. Обчислено для C<sub>28</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O·1моль H<sub>2</sub>O: С, 69,82; Н, 9,00; N, 14,54%.

#### Приклад 5

N-((1S)-3-[ендо-(2,5-Диметил-4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)-8-]-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл)ацетамід



Триацетоксиборгідрид натрію (0,50г, 2,35ммоль) додають до розчину, що перемішується, N-((1S)-3-[ендо-(2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)-8-]-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл)ацетаміду (приклад 2) (0,45г, 1,06ммоль) і параформальдегіду (0,064г, 2,13ммоль) в дихлорметані (4мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18год. Додають додаткові аліквоти параформаль-

дегіду (0,064г, 2,13ммоль) і триацетоксиборгідриду натрію (0,5г, 2,35ммоль) і перемішування продовжують ще протягом 24год. Реакційну суміш розподіляють між насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (10мл) і дихлорметаном (10мл). Органічну фазу видаляють, а водну фазу промивають дихлорметаном (10мл). Об'єднані органічні фази промивають H<sub>2</sub>O (10мл), сушать (MgSO<sub>4</sub>) і видаляють розчинник при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з градієнтним елююванням сумішшю розчинників дихлорметан:метанол:концентрований водний аміак (від 92:8:0,8, за об'ємом, до 90:10:0,5, потім 90:10:0,6). Фракції, що містять продукт, упарюють і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (0,10г).

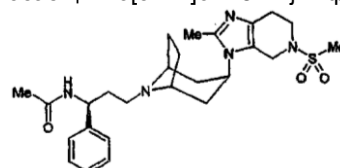
<sup>1</sup>НЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ: 7,23-7,38 (5H, м), 6,34-6,39 (1H, д), 5,10-5,18 (1H, кв), 4,35-4,44 (1H, м), 3,50 (2H, с), 3,31-3,38 (2H, м), 2,63-2,73 (4H, м), 2,37-2,51 (8H, м), 2,19-2,25 (2H, т), 1,90-2,16 (9H, м), 1,43-1,60 (2H, м) м.ч.

НРМС (електророзпилення): m/z [M+H]<sup>+</sup> 436, [M-H]<sup>+</sup> 434.

Знайдено: С, 69,17; Н, 8,62; N, 15,43. Обчислено для C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O·0,9моль H<sub>2</sub>O: С, 69,12; Н, 8,66; N, 15,50%.

#### Приклад 6

N-((1S)-3-[ендо-[2-Метил-5-(метилсульфоніл)-4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)-8-]-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл)ацетамід



Метансульфонілхлорид (0,02мл, 0,25ммоль) додають до розчину N-((1S)-3-[ендо-(2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)-8-]-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл)ацетаміду (приклад 2) (0,08г, 0,19ммоль) і триетиламіну (0,04мл, 0,29ммоль) в дихлорметані (3мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18год. і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, з градієнтним елююванням сумішшю розчинників дихлорметан:метанол: концентрований водний аміак (від 94:6:0,6, за об'ємом, до 92:8:0,8). Фракції, що містять продукт, упарюють і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді піни рожевого кольору (0,065г).

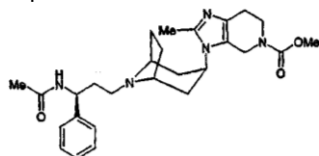
<sup>1</sup>НЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ: 7,22-7,43 (5H, м), 6,03-6,11 (1H, д), 5,13-5,22 (1H, кв), 4,38-4,48 (3H, м), 3,56-3,67 (2H, м), 3,28-3,39 (2H, м), 2,84 (3H, с), 2,70-2,78 (2H, м), 2,38-2,68 (5H, м), 2,18-2,37 (2H, м), 1,90-2,17 (7H, м), 1,52-1,68 (2H, д), 1,39-1,51 (2H, м) м.ч.

НРМС (електророзпилення): m/z [M+Na]<sup>+</sup> 522, [M+H]<sup>+</sup> 500, [M-H]<sup>+</sup> 498.

Знайдено: С, 60,68; Н, 7,50; N, 13,41. Обчислено для C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>M<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S·0,75моль H<sub>2</sub>O: С, 60,85; Н, 7,56; N, 13,65%.

## Приклад 7

Метил-3-ендо-[[8-[(3S)-3(ацетамідо)-3-фенілпропіл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл]-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксилат



Метилхлорформіат (0,02мл, 0,25ммоль) додають до розчину N-((1S)-3-[3-ендо-(2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-іл]-1-фенілпропіл)ацетаміду (приклад 2) (0,08г, 0,19ммоль) і триетиламіну (0,04мл, 0,29ммоль) в дихлорметані (3мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18год. і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з градієнтним елююванням сумішшю розчинників дихлорметан:метанол: концентрований водний аміак (від 94:6:0,6, за об'ємом, до 92:8:0,8). Фракції, що містять продукт, упарюють і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої піни (0,075г).

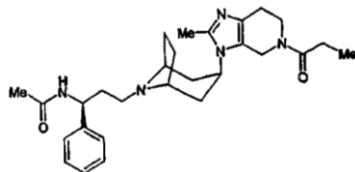
<sup>1</sup>НЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ: 7,22-7,40 (5H, м), 6,22-6,32 (1H, м), 5,10-5,17 (1H, м), 4,47-4,57 (2H, м), 4,37-4,47 (1H, м), 3,64-3,76 (5H, м), 3,29-3,37 (2H, м), 2,59-2,66 (2H, м), 2,42-2,54 (2H, м), 2,38 (3H, с), 2,18-2,28 (2H, м), 1,92-2,15 (7H, м), 1,43-1,60 (4H, м) м.ч.

HPMC (електророзпилення): m/z [M+H]<sup>+</sup> 480, [M-H]<sup>+</sup> 478.

Знайдено: С, 65,92; Н, 7,91; N, 14,20. Обчислено для C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>·0,75моль Н<sub>2</sub>O: С, 65,76; Н, 7,87; N, 14,20%.

## Приклад 8

N-((1S)-3-[ендо-(2-Метил-5-пропіоніл-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-іл]-1-фенілпропіл)ацетамід



Пропіонілхлорид (0,02мл, 0,23ммоль) додають до розчину N-((1S)-3-[3-ендо-(2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-іл]-1-фенілпропіл)ацетаміду (приклад 2) (0,08г, 0,19ммоль) і триетиламіну (0,04мл, 0,29ммоль) в дихлорметані (3мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18 год. і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з градієнтним елююванням сумішшю розчинників дихлорметан:метанол: концентрований водний аміак (від 94:6:0,6, за об'ємом, до 92:8:0,8). Фракції, що містять продукт, упарюють і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (0,078 г), яка являє собою суміш ротамерів.

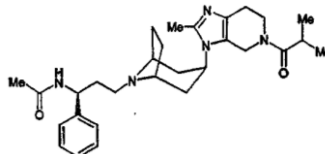
<sup>1</sup>НЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ: 7,22-7,38 (5H, м), 6,28-6,36 (0,8 H, д), 6,03-6,08 (0,2 H, д), 5,10-5,18 (1H, кв), 4,66 (2H, с), 4,37-4,43 (1H, м), 3,82-3,86 (0,4 H, м), 3,64-3,73 (1,6 H, т), 3,28-3,39 (2H, м), 2,58-2,72 (2H, м), 2,32-2,52 (7H, м), 2,18-2,28 (2H, т), 2,02-2,16 (2H, м), 1,92-2,01 (5H, м), 1,47-1,64 (4H, м), 1,15-1,20 (3H, т) м.ч.

HPMC (електророзпилення): m/z [M+Na]<sup>+</sup> 500, [M+H]<sup>+</sup> 478, [M-H]<sup>+</sup> 476.

Знайдено: С, 68,72; Н, 8,30; N, 14,29. Обчислено для C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·0,75моль Н<sub>2</sub>O: С, 68,47; Н, 8,31; N, 14,26%.

## Приклад 9

N-((1S)-3-[3-ендо-(5-ізобутирил-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-іл]-1-фенілпропіл)ацетамід



Ізобутирилхлорид (0,025мл, 0,24ммоль) додають до розчину N-((1S)-3-[3-ендо-(2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-іл]-1-фенілпропіл)ацетаміду (приклад 2) (0,08г, 0,19ммоль) і триетиламіну (0,04мл, 0,29ммоль) в дихлорметані (3мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18 год. і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з градієнтним елююванням сумішшю розчинників дихлорметан:метанол:концентрований водний аміак (94:6:0,6, за об'ємом, до 92:8:0,8). Фракції, що містять продукт, упарюють і одержують вказану в заголовку сполуку, яка являє собою суміш ротамерів, у вигляді білої піни (0,078г).

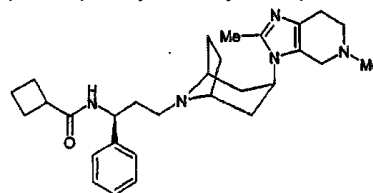
<sup>1</sup>НЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ: 7,22-7,38 (5H, м), 6,28-6,34 (0,9H, д), 6,03-6,09 (0,1H, м), 5,18-5,25 (0,1H, м), 5,09-5,17 (0,9H, кв), 4,67 (2H, с), 4,52-4,61 (0,1H, м), 4,38-4,52 (0,9H, м), 3,79-3,86 (0,2H, м), 3,70-3,77 (1,8H, т), 3,26-3,37 (2H, м), 2,58-2,74 (2H, м), 2,35-2,50 (5H, м), 2,16-2,28 (2H, т), 2,02-2,15 (2H, м), 1,98 (3H, с), 1,87-1,97 (2H, м), 1,45-1,65 (4H, м), 1,10-1,20 (6H, д) м.ч.

HPMC (електророзпилення): m/z [M+Na]<sup>+</sup> 514, [M+H]<sup>+</sup> 492, [M-H]<sup>+</sup> 490.

Знайдено: С, 69,57; Н, 8,53; N, 14,08. Обчислено для C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·0,5моль Н<sub>2</sub>O: С, 69,57; Н, 8,46; N, 13,99%.

## Приклад 10

N-((1S)-3-[3-ендо-(2,5-Диметил-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-іл]-1-фенілпропіл)циклобутанкарбоксамід



Циклобутилкарбонілхлорид (0,03мл, 0,26ммоль) додають до розчину (1S)-3-[3-ендо-



(2,5-диметил-4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіламіну (препарат 14) (0,085г, 0,22ммоль) і триетиламіну (0,04мл, 0,29ммоль) в дихлорметані (3мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год. і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з градієнтним елюванням сумішшю розчинників дихлорметан:метанол:концентрований водний аміак (94:6:0,6, за об'ємом, до 92:8:0,8 і потім до 90:10:1). Фракції, що містять продукт, упарюють і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (0,089г).

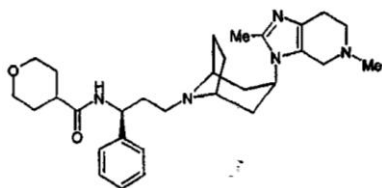
<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ: 7,21-7,37 (5H, м), 6,01-6,07 (1H, д), 5,08-5,15 (1H, кв), 4,32-4,43 (1H, м), 3,52 (2H, с), 3,25-3,37 (2H, м), 2,92-3,02 (1H, м), 2,62-2,73 (4H, м), 2,36-2,50 (8H, м), 2,00-2,34 (8H, м), 1,82-1,99 (4H, м), 1,42-1,58 (4H, м) м.ч.

HPMC (електророзпилення): m/z [M+H]<sup>+</sup> 476, [M-H]<sup>+</sup> 474.

Знайдено: C, 71,94; H, 8,79; N, 14,46. Обчислено для C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O·0,5моль H<sub>2</sub>O: C, 71,87; H, 8,73; N, 14,45%.

#### Приклад 11

N-((1S)-3-[3-ендо-(2,5-Диметил-4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл]тетрагідропіран-4-карбоксамід



1-(3-Диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіамідгідрохлорид (0,05г, 0,26ммоль) додають до розчину тетрагідропіран-4-карбонової кислоти, (0,03г, 0,23ммоль), (1S)-3-[3-ендо-(2,5-диметил-4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіламіну (препарат 14) (0,08г, 0,20ммоль), триетиламіну (0,04мл, 0,29ммоль) і 1-гідроксибензотриазолу (0,04г, 0,26ммоль) в дихлорметані (3мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18год., потім реакційну суміш розподіляють між дихлорметаном (10мл) і насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (10мл). Органічну фазу сушать (MgSO<sub>4</sub>), а розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з градієнтним елюванням сумішшю розчинників дихлорметан: метанол концентрований водний аміак (від 94:6:0,6, за об'ємом, до 92:8:0,8, потім 90:10:1). Фракції, що містять продукт, упарюють і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (0,098г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ: 7,33-7,39 (2H, м), 7,23-7,32 (3H, м), 5,88-5,96 (1H, д), 5,08-5,17 (1H, кв), 4,35-4,43 (1H, м), 3,97-4,03 (2H, м), 3,48 (2H, с), 3,26-3,44 (4H, м), 2,68-2,73 (2H, м), 2,62-2,68 (2H, м), 2,47 (3H, с), 2,27-2,44 (6H, м), 2,17-2,22 (2H, т), 2,01-2,07 (2H, м), 1,93-2,00 (2H, м), 1,68-1,82 (2H,

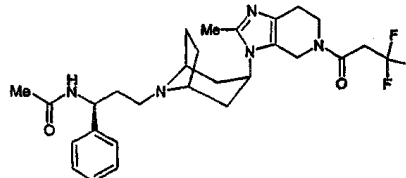
м), 1,43-1,56 (4H, м) м.ч.

HPMC (електророзпилення): m/z [M+H]<sup>+</sup> 506.

Знайдено: C, 69,41; H, 8,64; N, 13,50. Обчислено для C<sub>30</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·0,75моль H<sub>2</sub>O: C, 69,40; H, 8,64; N, 13,49%.

#### Приклад 12

N-((1S)-3-[3-ендо-[2-Метил-5-(3,3,3-трифторпропаноїл)-4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл)ацетамід



Гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіаміду (0,05г, 0,26ммоль) додають до розчину 3,3,3-трифторпропаноїлної кислоти (0,027г, 0,21ммоль), N-((1S)-3-[3-ендо-(2,5-диметил-4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл)ацетаміду (приклад 2) (0,08г, 0,19ммоль), триетиламіну (0,04мл, 0,29ммоль) і 1-гідроксибензотриазолу (0,04г, 0,26ммоль) в дихлорметані (3мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18год., потім реакційну суміш розподіляють між дихлорметаном (10мл) і насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (10мл). Органічну фазу сушать (MgSO<sub>4</sub>), і видаляють розчинник при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з градієнтним елюванням сумішшю розчинників дихлорметан:метанол (92:8, за об'ємом, до 90:10, 85:15, потім до 80:200). Фракції, що містять продукт, упарюють і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (0,089г).

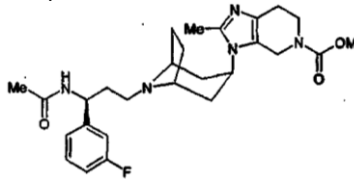
<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ: 7,21-7,39 (5H, м), 6,17-6,31 (1H, м), 5,10-5,18 (1H, кв), 4,71 (2H, с), 4,46-4,83 (1H, м), 3,65-3,75 (2H, м), 3,26-3,48 (4H, м), 2,70-2,76 (1,5 H, м), 2,63-2,69 (0,5 H, м), 2,44-2,48 (2H, м), 2,42 (0,66 H, с), 2,41 (2,33 H, с), 2,20-2,37 (2H, м), 1,92-2,19 (7H, м), 1,59-1,62 (2H, м), 1,45-1,61 (2H, м) м.ч.

HPMC (електророзпилення): m/z [M+Na]<sup>+</sup> 554, [M+H]<sup>+</sup> 532, [M-H]<sup>+</sup> 530.

Знайдено: C, 60,96; H, 6,80; N, 12,65. Обчислено для C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·1моль H<sub>2</sub>O: C, 61,19; H, 6,97; N, 12,74%.

#### Приклад 13

Метил-3-ендо-[8-[(3S)-3-(ацетамідо)-3-(3-фторфеніл)пропіл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксилат



Ацетилхлорид (0,026г, 0,34ммоль) додають до розчину метил-3-ендо-[8-[(3S)-3-аміно-3-(3-фторфеніл)пропіл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]-2-

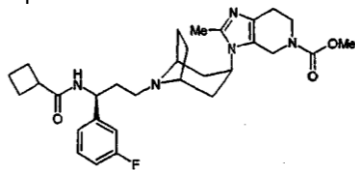
метил-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксилату (препарат 21) (0,14г, 0,31ммоль) і N-етил-N,N-діізопропіламін (0,043г, 0,34ммоль) в дихлорметані (16мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18год. і гасять насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (20мл). Продукт екстрагують з органічної фази 2н. HCl (3×3мл) і водну фазу підлюговують до pH10 з допомогою 2н. NaOH і потім екстрагують дихлорметаном (3×5мл) і об'єднані органічні екстракти сушать (MgSO<sub>4</sub>). Розчинник видаляють при зниженому тиску і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини (0,132г).

<sup>1</sup>HЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ: 7,23-7,31 (1H, м), 7,02-7,08 (1H, д), 6,88-6,97 (2H, м), 6,43-6,49 (1H, д), 5,08-5,15 (1H, м), 4,43-4,58 (2H, м), 4,32-4,42 (1H, м), 3,72 (3H, с), 3,58-3,68 (2H, м), 3,25-3,36 (2H, м), 2,57-2,63 (2H, м), 2,39-2,52 (2H, м), 2,37 (3H, с), 2,16-2,23 (2H, т), 1,97-2,12 (5H, м), 1,83-1,96 (2H, м), 1,41-1,63 (4H, м) м.ч.

НРМС (електророзпилення): m/z [M+H]<sup>+</sup> 498, [M-H]<sup>+</sup> 496.

#### Приклад 14

Метил-3-ендо-(8-[(3S)-3-[(пиклобутилкарбоніл)аміно]-3-(3-фторфеніл)-пропіл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксилат



Циклобутилкарбонілхлорид (0,04г, 0,34ммоль) додають до розчину метил-3-ендо-(8-[(3S)-3-аміно-3-(3-фторфеніл)пропіл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксилату (препарат 21) (0,14г, 0,31ммоль) і N-етил-N,N-діізопропіламіну (0,043г, 0,34ммоль) в дихлорметані (16мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18год. і гасять насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (20мл). Продукт екстрагують з органічної фази 2н. розчином HCl (3×3мл), водну фазу підлюговують до pH10, використовуючи 2н. розчин NaOH і потім екстрагують дихлорметаном (3×5мл); об'єднані органічні екстракти сушать (MgSO<sub>4</sub>). Розчинник видаляють при зниженому тиску і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини (0,132г).

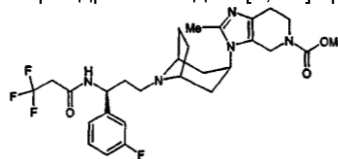
<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ: 7,22-7,32 (1H, м), 7,00-7,05 (1H, м), 6,87-6,99 (2H, м), 6,04-6,16 (1H, м), 5,03-5,15 (1H, м), 4,45-4,56 (2H, м), 4,32-4,44 (1H, м), 3,57-3,75 (5H, м), 3,24-3,35 (2H, м), 2,92-3,02 (1H, м), 2,56-2,64 (2H, м), 2,34-2,52 (5H, м), 1,98-2,32 (6H, м), 1,79-1,96 (4H, м), 1,40-1,67 (6H, м) м.ч.

НРМС (електророзпилення): m/z [M+H]<sup>+</sup> 538, [M-H]<sup>+</sup> 536.

#### Приклад 15

Метил-3-ендо-(8-[(3S)-3-(3-фторфеніл)-3-[(3,3,3-трифторпропанойл)аміно]-пропіл]-8-

азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксилат



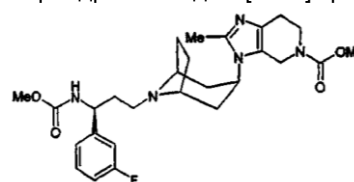
3,3,3-Трифторпропанову кислоту (0,043г, 0,34ммоль), 1-гідроксизензотриазол (0,056г, 0,37ммоль), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімідгідрохлорид (0,076г, 0,4ммоль) і метил-3-ендо-(8-[(3S)-3-аміно-3-(3-фторфеніл)пропіл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксилат (препарат 21) (0,14г, 0,31ммоль) розчиняють в дихлорметані (16мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18 год. і гасять насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (20мл). Органічну фазу видаляють і сушать (MgSO<sub>4</sub>). Розчинник видаляють при зниженому тиску і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини (0,136г).

<sup>1</sup>HЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ: 7,23-7,32 (1H, м), 7,02-7,07 (1H, д), 6,92-6,97 (2H, м), 6,57-6,69 (1H, м), 5,14-5,22 (1H, м), 4,45-4,56 (2H, м), 4,12-4,23 (1H, м), 3,60-3,72 (5H, м), 3,26-3,36 (2H, м), 2,99-3,14 (2H, кв), 2,56-2,62 (2H, м), 2,38-2,50 (2H, м), 2,37 (3H, с), 2,18-2,28 (2H, м), 2,01-2,13 (2H, м), 1,82-1,99 (2H, м), 1,41-1,65 (4H, м) м.ч.

НРМС (електророзпилення): m/z [M+H]<sup>+</sup> 566, [M-H]<sup>+</sup> 564.

#### Приклад 16

Метил-3-ендо-(8-[(3S)-3-(3-фторфеніл)-3-[(метоксикарбоніл)аміно]пропіл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксилат



Метилхлорформіат (0,032г, 0,34ммоль) додають до розчину метил-3-ендо-(8-[(3S)-3-аміно-3-(3-фторфеніл)пропіл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксилату (препарат 21) (0,14г, 0,31ммоль) і N-етил-N,N-діізопропіламіну (0,043г, 0,34ммоль) в дихлорметані (16мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18год. і гасять насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (20мл). Органічну фазу видаляють і сушать (MgSO<sub>4</sub>). Розчинник видаляють при зниженому тиску і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини (0,125г).

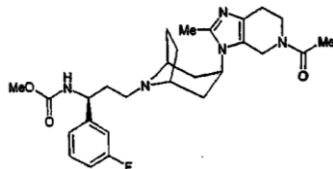
<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ: 7,32-7,42 (1H, м), 7,23-7,32 (1H, м), 7,00-7,05 (1H, д), 6,95-7,00 (1H, д), 6,86-6,95 (1H, т), 4,82-4,92 (1H, м), 4,36-4,60 (3H, м), 3,58-3,73 (8H, м), 3,36-3,45 (1H, м), 3,23-3,32 (1H, м), 2,46-2,63 (4H, м), 2,39 (3H, с), 2,18-2,24 (2H, м), 1,92-2,18 (4H, м), 1,45-1,76 (4H, м)

м.ч.

HPMC (електророзпилення):  $m/z$   $[M+H]^+$  514,  $[M-H]^+$  512.

## Приклад 17

Метил-(1S)-3-[ендо-(5-ацетил-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-(3-фторфеніл)пропілкарбамат



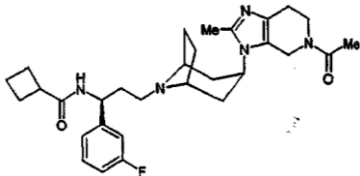
Метилхлорформіат (0,033г, 0,35ммоль) додають до розчину (1S)-3-[3-ендо-(5-ацетил-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-(3-фторфеніл)пропіламіну (препарат 20) (0,14г, 0,2ммоль) і N-етил-N,N-діізопропіламіну (0,045г, 0,35ммоль) в дихлорметані (16мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18год. і гасять насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (10мл). Продукт екстрагують з органічної фази 2н. HCl (3×3мл), водну фазу підлюговують до pH10 2н. розчином NaOH і потім екстрагують дихлорметаном (3×5мл); об'єднані органічні екстракти сушать ( $MgSO_4$ ). Розчинник видаляють при зниженому тиску і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини (0,133г).

$^1H$  ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ : 7,33-7,43 (1H, м), 7,23-7,30 (1H, м), 7,01-7,05 (1H, д), 6,93-6,99 (1H, д), 6,86-6,91 (1H, т), 4,82-4,92 (1H, м), 4,65 (2H, с), 4,37-4,52 (1H, м), 3,56-3,66 (5H, м), 3,36-3,46 (1H, м), 3,25-3,36 (1H, м), 2,45-2,63 (2H, т), 2,40 (3H, с), 2,18-2,26 (2H, т), 2,15 (3H, с), 1,91-2,10 (2H, м), 1,49-1,77 (6H, м) м.ч.

HPMC (електророзпилення):  $m/z$   $[M+H]^+$  498,  $[M-H]^+$  496.

## Приклад 18

N-[(1S)-3-[3-ендо-(5-Ацетил-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-(3-фторфеніл)пропіл]-циклобутанкарбоксамід



Циклобутилкарбонілхлорид (0,041г, 0,35ммоль) додають до розчину (1S)-3-[3-ендо-(5-ацетил-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-(3-фторфеніл)пропіламіну (препарат 20) (0,14г, 0,2ммоль) і N-етил-N,N-діізопропіламіну (0,045г, 0,35ммоль) в дихлорметані (16мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18год. і гасять насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (10мл). Продукт екстрагують з органічної фази 2н. HCl (3×3мл), водну фазу підлюговують до pH10 2н. розчином NaOH і потім екст-

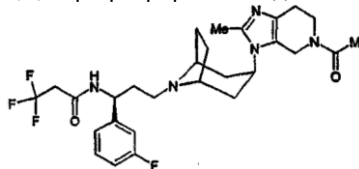
рагують дихлорметаном (3×5мл); об'єднані органічні екстракти сушать ( $MgSO_4$ ). Розчинник видаляють при зниженому тиску і одержують вказану в заголовку сполуку, яку є сумішшю ротамерів, у вигляді білої піни (0,124г).

$^1H$ ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ : 7,22-7,29 (1H, м), 7,02-7,07 (1H, д), 6,87-6,97 (2H, м), 6,09-6,13 (0,83 H, д), 5,82-5,86 (0,17 H, д), 5,15-5,22 (0,17 H, м), 5,03-5,13 (0,83 H, м), 4,62 (2H, с), 4,35-4,57 (1H, м), 3,73-3,87 (0,34 H, м), 3,60-3,67 (1,66 H, т), 3,25-3,34 (2H, м), 2,90-3,00 (1H, м), 2,55-2,68 (2H, м), 2,35-2,51 (5H, м), 2,00-2,25 (13H, м), 1,80-1,98 (2H, м), 1,56-1,67 (2H, м), 1,40-1,56 (2H, м) м.ч.

HPMC (електророзпилення):  $m/z$   $[M+H]^+$  522,  $[M-H]^+$  520.

## Приклад 19

N-[(1S)-3-[3-ендо-(5-Ацетил-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-(3-фторфеніл)пропіл]-3,3,3-трифторпропанамід



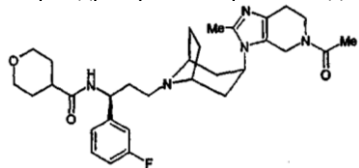
3,3,3-Трифторпропанову кислоту (0,045г, 0,35ммоль), 1-гідроксибензотриазол (0,058г, 0,38ммоль), гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (0,079г, 0,41ммоль) і (1S)-3-[3-ендо-(5-ацетил-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-(3-фторфеніл)пропіламін (препарат 20) (0,140г, 0,31ммоль) розчиняють в дихлорметані (16мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18год. і гасять насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (20мл). Органічну фазу видаляють і сушать ( $MgSO_4$ ). Розчинник видаляють при зниженому тиску і одержують вказану в заголовку сполуку, яка є сумішшю ротамерів, у вигляді не зовсім білої твердої речовини (0,136г).

$^1H$ ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ : 7,22-7,33 (1H, м), 7,02-7,07 (1H, д), 6,92-6,98 (2H, м), 6,66-6,72 (0,85 H, д), 6,36-6,42 (0,15 H, д), 5,27-5,34 (0,15 H, м), 5,13-5,19 (0,85 H, м), 4,61 (2H, с), 4,35-4,53 (1H, м), 3,68-3,88 (0,3H, м), 3,60-3,66 (1,7 H, т), 3,25-3,37 (2H, м), 2,62-2,67 (1,7 H, м), 2,53-2,61 (0,3 H, м), 2,35-2,50 (5H, м), 2,17-2,25 (2H, м), 2,13 (3H, с), 2,00-2,11 (2H, м), 1,82-1,99 (2H, м), 1,56-1,65 (2H, м), 1,40-1,57 (2H, м) м.ч.

HPMC (електророзпилення):  $m/z$   $[M+H]^+$  550,  $[M-H]^+$  548.

## Приклад 20

N-[(1S)-3-[3-ендо-(5-Ацетил-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-(3-фторфеніл)пропіл]-тетрагідропіран-4-карбоксамід



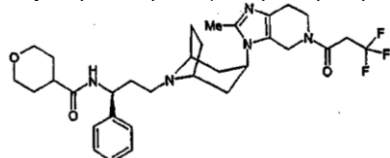
Тетрагідропіран-4-карбонову кислоту (0,046г, 0,35ммоль), 1-гідроксибензотриазол (0,058г, 0,38ммоль), гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (0,079г, 0,41ммоль) і (1S)-3-[3-ендо-(5-ацетил-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-(3-фторфеніл)пропіламін (препарат 20) (0,140г, 0,31ммоль) розчиняють в дихлорметані (16мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18год. і гасять насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (20мл). Органічну фазу видаляють і сушать ( $\text{MgSO}_4$ ). Розчинник видаляють при зниженому тиску і одержують вказану в заголовку сполуку, яку є сумішшю ротамерів, у вигляді не зовсім білої твердої речовини (0,145г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 7,22-7,35 (1H, м), 7,02-7,08 (1H, м), 6,88-7,01 (2H, м), 5,93-6,04 (0,85 Н, д), 5,75-5,82 (0,15 Н, д), 5,16-5,25 (0,15 Н, м), 5,04-5,15 (0,85 Н, кв), 4,62 (2H, с), 4,33-4,57 (1H, м), 3,92-4,02 (2H, м), 3,73-3,89 (0,3 Н, м), 3,60-3,71 (1,7 Н, м), 3,22-3,42 (4H, м), 2,36-2,48 (2H, м), 2,23-2,57 (7H, м), 2,12-2,23 (5H, м), 1,97-2,10 (2H, м), 1,84-1,96 (2H, м), 1,39-1,84 (7H, м) м.ч.

НРМС (електророзпилення):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  552,  $[\text{M}-\text{H}]^+$  550.

#### Приклад 21

N-((1S)-3-[3-ендо-[2-Метил-5-(3,3,3-трифторпропаноїл)-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл)-тетрагідропіран-4-карбоксамід



Гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (0,035г, 0,18ммоль) додають до розчину тетрагідропіран-4-карбонової кислоти (0,022г, 0,17ммоль), (1S)-3-[3-ендо-[2-метил-5-(3,3,3-трифторпропаноїл)-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіламіну (препарат 24) (0,075г, 0,15ммоль), триетиламіну (0,03мл, 0,22ммоль) і 1-гідроксибензотриазолу (0,027г, 0,18ммоль) в дихлорметані (3мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі і перемішують протягом 18 год. Розчинник видаляють при зниженому тиску і залишок очищають колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з градієнтним елююванням сумішшю розчинників дихлорметан:метанолконцентрований водний аміак (95:5:0,5, за об'ємом, до 92:8:0,5). Фракції, що містять продукт, упарюють і одержують вказану в заголовку сполуку, яка являє собою суміш ротамерів, у вигляді білої піни (0,075г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 7,32-7,38 (2H, м), 7,23-7,32 (3H, м), 5,82-5,89 (0,85 Н, д), 5,66-5,72 (0,15 Н, д), 5,39-5,45 (0,15 Н, м), 5,11-5,17 (0,85 Н, кв), 4,70 (1,7 Н, с), 4,67 (0,3 Н, с), 4,39-4,55 (1H, м), 3,93-4,04 (2H, м), 3,72-3,80 (0,3 Н, м), 3,65-3,71 (1,7 Н, м), 3,25-3,43 (6H, м), 2,62-2,74 (2H, м), 2,15-2,50 (8H, м), 2,00-2,13 (2H, м), 1,85-2,00 (2H, м), 1,64-1,84 (4H, м), 1,43-1,63 (4H, м) м.ч.

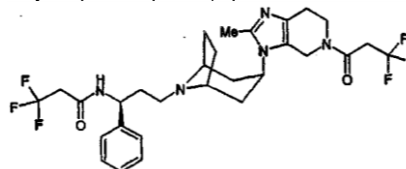
НРМС (електророзпилення):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  602,

$[\text{M}-\text{H}]^+$  600.

Знайдено: С, 62,85; Н, 7,10; N, 11,42. Обчислено для  $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0,5\text{моль H}_2\text{O}$ : С, 62,93; Н, 7,10; N, 11,47%.

#### Приклад 22

3,3,3-Трифтор-N-((1S)-3-[3-ендо-[2-метил-5-(3,3,3-трифторпропаноїл)-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл)пропанамід



Гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (0,035г, 0,18ммоль) додають до розчину 3,3,3-трифторпропаноїлної кислоти (0,022г, 0,17ммоль), (1S)-3-[3-ендо-[2-метил-5-(3,3,3-трифторпропаноїл)-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіламіну (препарату 24) (0,075г, 0,15ммоль), триетиламіну (0,03мл, 0,22ммоль) і 1-гідроксибензотриазолу (0,027г, 0,18ммоль) в дихлорметані (3мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі і перемішують протягом 18год. Розчинник видаляють при зниженому тиску і залишок очищають колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з градієнтним елююванням сумішшю розчинників дихлорметан:метанол:концентрований водний аміак (від 95:5:0,5, за об'ємом, до 92:8:0,5). Фракції, що містять продукт, упарюють і одержують вказану в заголовку сполуку, яка являє собою суміш ротамерів, у вигляді білої піни (0,075г).

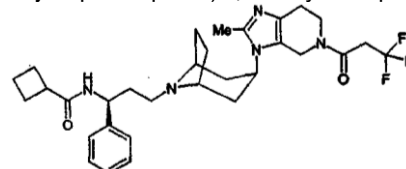
$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 7,32-7,38 (2H, м), 7,22-7,31 (3H, м), 6,39-6,47 (0,8 Н, д), 6,08-6,18 (0,2 Н, д), 5,51-5,59 (0,2 Н, кв), 5,18-5,25 (0,8 Н, кв), 4,70 (1,6 Н, с), 4,66 (0,4 Н, с), 4,40-4,55 (1H, м), 4,06-4,16 (0,2 Н, м), 3,63-3,71 (1,8 Н, т), 3,25-3,36 (4H, м), 3,00-3,14 (2H, м), 2,58-2,72 (2H, м), 2,36-2,50 (5H, м), 2,18-2,35 (2H, м), 2,01-2,17 (2H, м), 1,94-2,01 (2H, м), 1,43-1,63 (4H, м) м.ч.

НРМС (електророзпилення):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  600,  $[\text{M}-\text{H}]^+$  598.

Знайдено: С, 57,51; Н, 5,91; N, 11,47. Обчислено для  $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0,25\text{моль H}_2\text{O}$ : 57,66; Н, 5,92; N, 11,59%.

#### Приклад 23

N-((1S)-3-[3-ендо-[2-Метил-5-(3,3,3-трифторпропаноїл)-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл]-8-азабіцикло[3.2.3]окт-8-ил]-1-фенілпропіл)-циклобутанкарбоксамід



Циклобутилкарбонілхлорид (0,02мл, 0,17ммоль) додають до розчину (1S)-3-[3-ендо-[2-метил-5-(3,3,3-трифторпропаноїл)-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіламіну (препарат 24) (0,075г, 0,15ммоль) і триетиламіну

(0,03мл, 0,22ммоль) в дихлорметані (3мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1,5год. і видаляють розчинник при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з градієнтним елююванням сумішшю розчинників дихлорметан:метанол:концентрований водний аміак (від 95:5:0,5, за об'ємом, до 92:8:0,5). Фракції, що містять продукт, упарюють і одержують вказану в заголовку сполуку, яка є сумішшю ротамерів, у вигляді білої піни (0,068г).

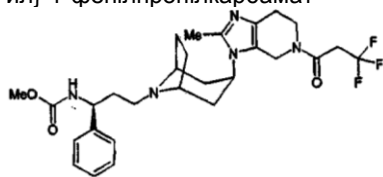
<sup>1</sup>НЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ: 7,32-7,39 (2H, м), 7,22-7,31 (3H, м), 5,86-5,93 (0,87 Н, д), 5,60-5,64 (0,13 Н, д), 5,36-5,43 (0,13 Н, м), 5,09-5,16 (0,87 Н, кв), 4,72 (1,8 Н, с), 4,69 (0,2 Н, с), 4,39-4,56 (1Н, м), 3,64-3,71 (2Н, т), 3,25-3,36 (4Н, м), 2,93-3,03 (1Н, м), 2,62-2,75 (2Н, м), 2,34-2,52 (5Н, м), 2,00-2,33 (8Н, м), 1,82-2,00 (4Н, м), 1,41-1,61 (4Н,м) м.ч.

НРМС (електророзпилення): m/z [M-H]<sup>+</sup> 570.

Знайдено: С, 64,30; Н, 7,11; N, 12,02. Обчислено для C<sub>31</sub>H<sub>40</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·0,5моль Н<sub>2</sub>O: С, 64,12; Н, 7,12; N, 12,06%.

#### Приклад 24

Метил-(1S)-3-{3-ендо-[2-метил-5-(3,3,3-трифторпропаноїл)-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-іл}-1-фенілпропілкарбамат



Метилхлорформіат (0,015мл, 0,19ммоль) додають до розчину (1S)-3-{3-ендо-[2-метил-5-(3,3,3-трифторпропаноїл)-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-іл}-1-фенілпропіламіну (препарат 24) (0,075г, 0,15ммоль) і триетиламіну (0,03мл, 0,22ммоль) в дихлорметані (3мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1,5год. і розчинник відганяють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з градієнтним елююванням сумішшю розчинників дихлорметан:метанол:концентрований водний аміак (від 95:5:0,5, за об'ємом, до 92:8:0,5). Фракції, що містять продукт, упарюють і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (0,062г).

<sup>1</sup>НЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ: 7,33-7,40 (2Н, м), 7,21-7,33 (3Н, м), 7,04-7,18 (1Н, м), 4,82-4,96 (1Н, м), 4,73 (2Н, с), 4,43-4,60 (1Н, м), 3,64-3,73 (1Н, т), 3,46-3,64 (4Н, м), 3,39-3,47 (1Н, м), 3,26-3,38 (3Н, м), 2,62-2,77 (2Н, м), 2,49-2,59 (2Н, м), 2,43 (3Н, с), 2,19-2,30 (2Н, м), 1,92-2,08 (4Н, м), 1,48-1,68 (4Н, м) м.ч.

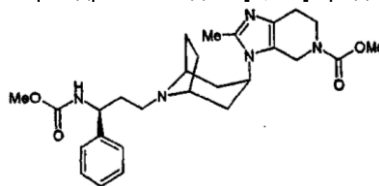
НРМС (електророзпилення): m/z [M+H]<sup>+</sup> 548, [M-H]<sup>+</sup> 546.

Знайдено: С, 60,47; Н, 6,68; N, 12,45. Обчислено для C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>·0,5моль Н<sub>2</sub>O: С, 60,42; Н, 6,70; N, 12,58%.

#### Приклад 25

Метил-3-енде-(8-{(3S)-3-(метоксикарбоніл)аміно-3-фенілпропіл-8-

азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксилат



Метилхлорформіат (0,015мл, 0,19ммоль) додають до розчину метил-3-ендо-(8-{(3S)-3-аміно-3-фенілпропіл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксилату (препарат 26) (0,06г, 0,14ммоль) і триетиламіну (0,03мл, 0,22ммоль) в дихлорметані (3мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18год. і видаляють розчинник при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з градієнтним елююванням сумішшю розчинників дихлорметан:метанол: концентрований водний аміак (від 94:6:0,6 за об'ємом, до 92:8:0,8). Фракції, що містять продукт, упарюють і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (0,058г).

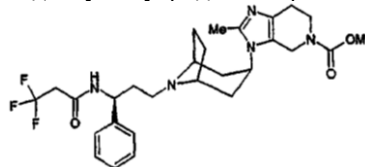
<sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ: 7,22-7,38 (6Н, м), 4,87-4,94 (1Н, м), 4,42-4,63 (3Н, м), 3,65-3,75 (5Н, м), 3,62 (3Н, с), 3,41-3,47 (1Н, т), 3,28-3,37 (1Н, м), 2,60-2,66 (2Н, м), 2,49- 2,60 (2Н, м), 2,43 (3Н, с), 2,20-2,27 (2Н, м), 1,96-2,20 (4Н, м), 1,72-1,82 (1Н,м), 1,48-1,69 (3Н, м)м.ч.

НРМС (електророзпилення): m/z [M+H]<sup>+</sup> 496, [M-H]<sup>+</sup> 494.

Знайдено: С, 64,34; Н, 7,66; N, 13,79. Обчислено для C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>·0,5моль Н<sub>2</sub>O: С, 64,26; Н, 7,59; N, 13,88%.

#### Приклад 26

Метил-2-метил-3-ендо-(8-{(3S)-3-феніл-3-[(3,3,3-трифторпропаноїл)аміно1-пропіл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксилат



Гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (0,04г, 0,21ммоль) додають до розчину 3,3,3-трифторпропаноїї кислоти (0,015мл, 0,16ммоль), метил-3-ендо-(8-{(3S)-3-аміно-3-фенілпропіл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксилату (препарат 26) (0,06г, 0,14ммоль), триетиламіну (0,03мл, 0,22ммоль) і 1-гідроксибензотриазолу (0,03г, 0,20ммоль) в дихлорметані (3мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Реакцію проводять при кімнатній температурі протягом 18год. Розчинник видаляють при зниженому тиску і залишок очищають колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з градієнтним елююванням сумішшю розчинників дихлорметан:метанол:концентрований водний аміак (від 94:6:0,6, за об'ємом, до 92:8:0,6). Фракції, що містять продукт, упарюють і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (0,071г).

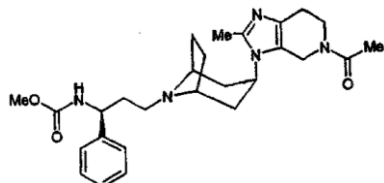
$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 7,28-7,36 (2H, м), 7,22-7,27 (3H, м), 6,37-6,50 (1H, д), 5,14-5,23 (1H, м), 4,51 (2H, с), 4,34-4,46 (1H, м), 3,60-3,68 (2H, м), 3,70 (3H, с), 3,27-3,33 (2H, м), 2,98-3,10 (2H, м), 2,57-2,64 (2H, м), 2,34-2,52 (5H, м), 2,18-2,27 (2H, м), 2,00-2,10 (2H, м), 1,91-2,00 (2H, м), 1,40-1,60 (4H, м) м.ч.

НРМС (електророзпилення):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  548,  $[\text{M}-\text{H}]^+$  546.

Знайдено: С, 59,99; Н, 6,69; N, 12,49. Обчислено для  $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0,75\text{моль } \text{H}_2\text{O}$ : С, 59, 93; Н, 6,74; N, 12,48%.

Приклад 27

Метил-(1S)-3-[3-ендо-(5-ацетил-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропілкарбамат



Метилхлорформіат (0,027мл, 0,35ммоль) додають до розчину (1S)-3-[3-ендо-(5-ацетил-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіламіну (препарат 28) (0,125г, 0,30ммоль) і триетиламіну (0,06мл, 0,43ммоль) в дихлорметані (5мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1,5 год. і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з градієнтним елююванням сумішшю розчинників дихлорметан:метанол:концентрований водний аміак (від 94:6:0,6, за об'ємом, до 92:8:0,6). Фракції, що містять продукт, упарюють і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (0,125г).

$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 7,19-7,34 (5H, м), 7,10-7,18 (1H, м), 4,82-4,92 (1H, м), 4,63 (2H, с), 4,40-4,53 (1H, м), 3,57-3,68 (5H, м), 3,37-3,44 (1H, м), 3,24-3,35 (1H, м), 2,57-2,68 (2H, м), 2,44-2,56 (2H, м), 2,40 (3H, с), 2,17-2,25 (2H, м), 1,92-2,16 (7H, м), 1,43-1,66 (4H, м) м.ч.

НРМС (електророзпилення):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  480.

Знайдено: С, 66,26; Н, 7,87; N, 14,30. Обчислено для  $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0,5\text{моль } \text{H}_2\text{O}$ : С, 66,37; Н, 7,84; N, 14,33%.

Приклад 28

N-((1S)-3-[3-ендо-(5-Ацетил-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіл]-3,3,3-трифторпропанамід

Гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (0,077г, 0,4ммоль) додають до розчину 3,3,3-трифторпропанової кислоти (0,03мл, 0,34ммоль), (1S)-3-[3-ендо-(5-ацетил-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіламіну (препарат 28) (0,125г, 0,3ммоль), триетиламіну (0,07мл, 0,5ммоль) і 1-гідроксибензотриазолу (0,061г, 0,40ммоль) в дихлорметані (5мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Реакційну суміш витримують при кімнатній температурі про-

тягом 3год. Розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з градієнтним елююванням сумішшю розчинників дихлорметан:метанол:концентрований водний аміак (94:6:0,6, за об'ємом, до 92:8:0,6, потім до 90:10:0,6). Фракції, що містять продукт, упарюють і одержують вказану в заголовку сполуку, яка є сумішшю ротамерів, у вигляді білої піни (0,14г).

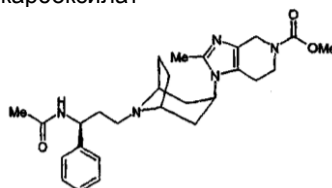
$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 7,32-7,40 (2H, м), 7,27-7,31 (3H, м), 6,50-6,58 (0,85 Н, д), 6,27-6,32 (0,15 Н, д), 5,31-5,58 (0,15 Н, м), 5,17-5,24 (0,85 Н, кв), 4,64 (2H, с), 4,38-4,60 (1H, м), 3,75-3,87 (0,3Н, м), 3,63-3,71 (1,7 Н, т), 3,30-3,39 (2H, м), 3,01-3,13 (2H, м), 2,60-2,64 (0,3Н, м), 2,64-2,70 (1,7 Н, т), 2,37-2,52 (5H, м), 2,20-2,30 (2H, т), 2,17 (3H, с), 2,01-2,13 (2H, м), 1,92-2,01 (2H, м), 1,45-1,65 (4H, м) м.ч.

НРМС (електророзпилення):  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  554,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  532,  $[\text{M}-\text{H}]^+$  530.

Знайдено: С, 62,24; Н, 6,90; N, 13,12. Обчислено для  $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0,5\text{моль } \text{H}_2\text{O}$ : С, 62,21; Н, 6,90; N, 12,95%.

Приклад 29

Метил-1-ендо-{8-[(3S)-3-(ацетамідо)-3-фенілпропіл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл]-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксилат



Ацетилхлорид (0,02г, 0,25ммоль) додають до розчину тригідрохлориду метил-1-ендо-{8-[(3S)-3-аміно-3-фенілпропіл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл]-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксилату (препарат 36) (0,125г, 0,23ммоль) і N-етил-N,N-діізопропіламіну (0,103г, 0,8ммоль) в дихлорметані (4мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі і реакційну суміш перемішують протягом 18год. Додають дихлорметан (5мл) і розчин промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (10мл) і насиченим розчином солі (10мл). Органічну фазу сушать ( $\text{MgSO}_4$ ) і видаляють розчинник при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з градієнтним елююванням сумішшю розчинників дихлорметан:метанол:концентрований водний аміак (від 98:2:0,2, за об'ємом, до 97:3:0,3). Фракції, що містять продукт, упарюють і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (0,09г).

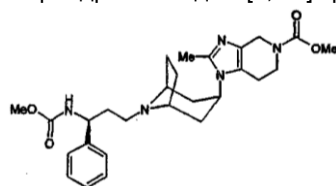
$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 7,40-7,25 (5H, м), 6,30-6,20 (1H, д), 5,20-5,10 (1H, кв), 4,50-4,35 (3H, м), 3,80-3,60 (5H, м), 3,35 (2H, м), 2,80-2,60 (2H, м), 2,50-2,40 (5H, м), 2,30-1,90 (7H, м), 1,70-1,45 (6H, м) м.ч.

НРМС (електророзпилення):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  480,  $[\text{M}-\text{H}]^+$  478.

Приклад 30

Метил-1-ендо-(8-((3S)-3-(метоксикарбоніл)аміно)-3-фенілпропіл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл]-2-метил-4,5,6,7-

тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксилат



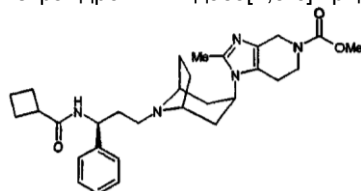
Метилхлорформіат (0,024г, 0,25ммоль) додають до розчину тригідрохлориду метил-1-ендо-8-[(3S)-3-аміно-3-фенілпропіл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксилату (препарат 36) (0,125г, 0,23ммоль) і N-етил-N,N-діізопропіламіну (0,118г, 0,91ммоль) в дихлорметані (4мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі і реакційну суміш перемішують протягом 18год. Додають дихлорметан (5мл) і розчин промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (10мл) і насиченим розчином солі (10мл). Органічну фазу сушать ( $\text{MgSO}_4$ ) і видаляють розчинник при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з градієнтним елююванням сумішшю розчинників дихлорметан:метанол:концентрований водний аміак (від 99:1:0,1 за об'ємом, до 98:2:0,2). Фракції, що містять продукт, упарюють і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (0,07г).

$^1\text{H NMR}$  (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 7,40-7,10 (6H, м), 5,00-4,80 (1H, м), 4,60-4,40 (3H, м), 3,80-3,60 (8H, м), 3,50-3,30 (2H, м), 2,80-2,65 (2H, м), 2,60-2,40 (5H, м), 2,30-1,95 (6H, м), 1,85-1,50 (4H, м) м.ч.

HPMC (електророзпилення):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  496.

Приклад 31

Метил-1-ендо-8-[(3S)-3-((циклобутилкарбоніл)аміно)-3-фенілпропіл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксилат



Циклобутилкарбонілхлорид (0,03г, 0,25ммоль) додають до розчину тригідрохлориду метил-1-ендо-8-[(3S)-3-аміно-3-фенілпропіл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксилату (препарат 36) (0,125г, 0,23ммоль) і N-етил-N,N-діізопропіламіну (0,118г, 0,91ммоль) в дихлорметані (4мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі і реакційну суміш перемішують протягом 18 год. Додають дихлорметан (5мл) і розчин промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (10мл) і насиченим розчином солі (10мл). Органічну фазу сушать ( $\text{MgSO}_4$ ) і видаляють розчинник при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи з градієнтом розчинників дихлорметан: метанол концентрований водний аміак (від 99:1:0,1, за об'ємом, до 98:2:0,2). Фракції, що містять продукт, упарюють і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни

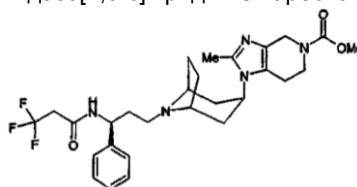
(0,08г).

$^1\text{H NMR}$  (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 7,40-7,20 (5H, м), 6,10-6,00 (1H, д), 5,20-5,10 (1H, кв), 4,50-4,35 (3H, м), 3,80-3,60 (5H, м), 3,40-3,30 (2H, м), 3,00 (1H, кв), 2,80-2,65 (2H, м), 2,50-1,50 (21H, м) м.ч.

HPMC (електророзпилення):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  520.

Приклад 32

Метил-2-метил-1-ендо-8-[(3S)-3-феніл-3-[(3,3,3-трифторпропанойл)аміно]-пропіл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксилат



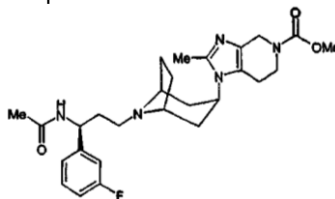
Гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (0,056г, 0,3ммоль) додають до розчину 3,3,3-трифторпропанової кислоти (0,022мл, 0,25ммоль), тригідрохлориду метил-1-ендо-8-[(3S)-3-аміно-3-фенілпропіл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксилату (препарат 36) (0,125г, 0,23ммоль), N-етил-N,N-діізопропіламіну (0,16мл, 0,91ммоль) і 1-гідроксибензотриазолу (0,042г, 0,27ммоль) в дихлорметані (4мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Реакційну суміш витримують при кімнатній температурі протягом 2год. Додають дихлорметан (5мл) і розчин промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (10мл) і насиченим розчином солі (10мл). Органічну фазу сушать ( $\text{MgSO}_4$ ) і видаляють розчинник при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з градієнтним елююванням сумішшю розчинників дихлорметан:метанол:концентрований водний аміак (від 99:1:0,1 за об'ємом, до 98:2:0,2). Фракції, що містять продукт, упарюють і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (0,077г).

$^1\text{H NMR}$  (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 7,40-7,25 (5H, м), 6,60 (1H, д), 5,20 (1H, кв), 4,50-4,35 (3H, м), 3,80-3,70 (5H, м), 3,35 (2H, м), 3,15-3,00 (2H, кв), 2,80-2,60 (2H, м), 2,50-2,40 (5H, м), 2,30-1,90 (6H, м), 1,65-1,50 (4H, м) м.ч.

HPMC (електророзпилення):  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  570,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  548,  $[\text{M}-\text{H}]^+$  546.

Приклад 33

Метил-1-ендо-8-[(3S)-3-(ацетиламіно)-3-(3-фторфенілпропіл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксилат



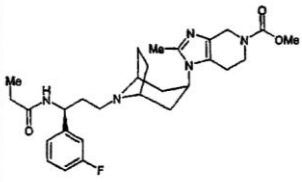
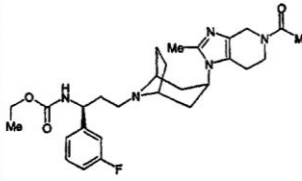
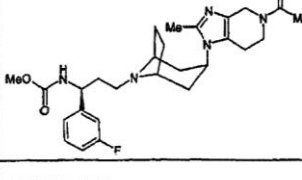
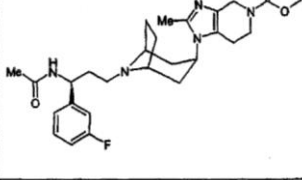
Ацетилхлорид (0,062г, 0,79ммоль) додають до розчину тригідрохлориду метил-1-ендо-8-[(3S)-3-аміно-3-(3-фторфеніл)пропіл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-5-

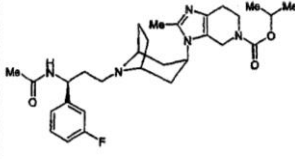
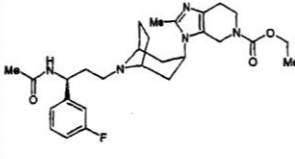
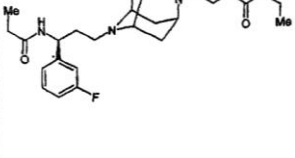
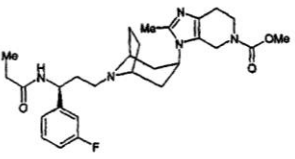
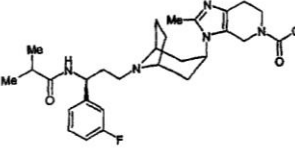
карбоксилату (препарат 40) (0,409г, 0,72ммоль) і триетиламіну (0,33г, 3,25ммоль) і дихлорметані (10мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі і реакційну суміш перемішують протягом 2 год. Потім розчин промивають водою (10мл), 1н. водним розчином гідроксиду натрію (10мл) і насиченим розчином солі (10мл) Органічну фазу відділяють, сушать ( $\text{MgSO}_4$ ) і видаляють розчинник при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з градієнтним елюванням сумішшю розчинників дихлорметан:метанол: концентрований водний аміак (від 99:1:0,1, за об'ємом, до 97:3:0,3). Фракції, що містять продукт, упарюють і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (0,24г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 7,30-7,25 (1H, м), 7,10-6,9 (3H, м), 6,80-6,50 (1H, м), 5,20-5,10 (1H, кв), 4,65-4,38 (3H, м), 3,80-3,60 (5H, м), 3,50-3,30 (2H, м), 2,80-1,90 (16H, м), 1,70-1,40 (4H, м) м.ч.

НРМС (електророзпилення):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  498.

Приклади 34-43 одержують способами, аналогічними описаним вище. НРМС записують в режимі іонізації електророзпиленням.

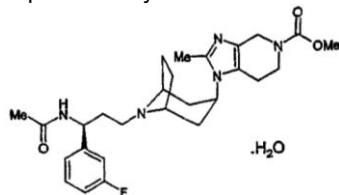
Приклад (номер і структура)	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ )	НРМС $m/z$
ПРИКЛАД 34 	7.30-7.25 (1H, м), 7.10-6.90 (3H, м), 6.60-6.40 (1H, м), 5.20-5.10 (1H, кв), 4.65-4.38 (3H, м), 3.80-3.60 (5H, м), 3.50-3.30 (2H, м), 2.80-1.90 (15H, м), 1.70-1.50 (4H, м), 1.2 (3H, т)	512 $[\text{M}+\text{H}]^+$
ПРИКЛАД 35 	7.40-7.25 (1H, м), 7.10-6.90 (4H, м), 5.00-4.80 (1H, м), 4.65-4.40 (3H, м), 4.20-3.65 (4H, м), 3.55-3.30 (2H, м), 2.85-1.50 (20H, м), 1.40-1.00 (3H, м)	512 $[\text{M}+\text{H}]^+$
ПРИКЛАД 36 	7.35-7.25 (1H, м), 7.10-6.90 (3H, м), 5.00-4.80 (1H, м), 4.65-4.40 (3H, м), 3.95-3.85 (2H, т), 3.75-3.62 (5H, м), 3.55-3.30 (2H, м), 2.85-1.55 (20H, м)	498 $[\text{M}+\text{H}]^+$
ПРИКЛАД 37 	7.40-7.30 (1H, м), 7.10-6.90 (3H, м), 6.65-6.45 (1H, м), 4.65-4.40 (3H, м), 4.17 (2H, кв), 3.80-3.70 (2H, м), 3.45-3.35 (2H, м), 2.80-1.90 (16H, м), 1.70-1.55 (4H, м), 1.25 (3H, т)	513 $[\text{M}+\text{H}]^+$

ПРИКЛАД 38 	7.40-7.30 (1H, м), 7.05 (1H, д), 7.05-6.90 (2H, м), 6.70-6.50 (1H, м), 5.20-5.05 (1H, м), 4.95 (1H, м), 4.65-4.30 (3H, м), 3.80-3.60 (2H, м), 3.45-3.25 (2H, м), 2.75-2.60 (2H, м), 2.60-2.35 (5H, м), 2.35-2.20 (2H, м), 2.20-2.00 (5H, м), 2.00-1.85 (2H, м), 1.75-1.45 (4H, м), 1.25 (6H, д)	526 $[\text{M}+\text{H}]^+$
ПРИКЛАД 39 	7.40-7.30 (1H, м), 7.05 (1H, д), 7.05-6.90 (2H, м), 6.75-6.50 (1H, м), 5.20-5.05 (1H, м), 4.65-4.40 (3H, м), 4.20 (2H, кв), 3.80-3.60 (2H, м), 3.50-3.30 (2H, м), 2.75-2.60 (2H, м), 2.60-2.45 (2H, м), 2.40 (3H, с), 2.35-2.20 (2H, м), 2.20-1.85 (7H, м), 1.75-1.45 (4H, м), 1.25 (3H, т)	512 $[\text{M}+\text{H}]^+$
ПРИКЛАД 40 	7.40-7.30 (1H, м), 7.05 (1H, д), 7.05-6.90 (2H, м), 6.65-6.40 (1H, уш.с), 5.15-5.05 (1H, м), 4.65-4.35 (3H, м), 4.16 (2H, кв), 3.80-3.60 (2H, м), 3.50-3.30 (2H, м), 2.75-1.80 (15H, м), 1.80-1.40 (4H, м), 1.25 (3H, т), 1.15 (3H, т)	526 $[\text{M}+\text{H}]^+$
ПРИКЛАД 41 	7.40-7.30 (1H, м), 7.05 (1H, д), 7.00-6.90 (2H, м), 6.60-6.40 (1H, уш.с), 5.15-5.05 (1H, м), 4.65-4.40 (3H, м), 3.80-3.60 (5H, м), 3.50-3.30 (2H, м), 2.75-2.60 (2H, м), 2.60-2.40 (2H, м), 2.40-2.20 (4H, м), 2.20-2.05 (2H, м), 2.05-1.90 (2H, м), 1.80-1.50 (4H, м), 1.20 (3H, т)	512 $[\text{M}+\text{H}]^+$
ПРИКЛАД 42 	7.35-7.30 (1H, м), 7.05 (1H, д), 7.00-6.90 (2H, м), 6.55-6.35 (1H, уш.с), 5.15-5.05 (1H, м), 4.80-4.35 (3H, м), 3.80-3.60 (5H, м), 3.45-3.30 (2H, м), 2.75-2.60 (2H, м), 2.60-2.20 (8H, м), 2.20-2.05 (2H, м), 2.05-1.85 (2H, м), 1.75-1.45 (4H, м), 1.25-1.10 (6H, м)	526 $[\text{M}+\text{H}]^+$



## ПРИКЛАД 44

Моногідрат метил-1-ендо-8-[(3S)-3-(ацетамідо)-3-(3-фторфеніл)пропіл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксилату



Триацетоксиборгідрід натрію (11,0г, 51,9ммоль) порціями додають до розчину N-[(1S)-1-(3-фторфеніл)-3-оксопропіл]ацетаміду (препарат 43) (11,32г, 54,1ммоль) і метил-1-(8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксилату (препарат 48) (13,73г, 45,1ммоль) в дихлорметані (150мл) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Потім розчин промивають водою (100мл), насиченим розчином солі (50мл) і сушать ( $\text{MgSO}_4$ ). Розчинник випаровують при зниженому тиску і тверда речовина, що утворилася розчиняють в етилацетаті (100мл). Слабке охолодження викликає кристалізацію, якій дають завершитись при кімнатній температурі протягом ночі. Одержану білу тверду речовину відфільтровують, перекристалізують з ацетону (4мл/г) і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої кристалічної твердої речовини (15г).

Знайдено: С, 62,80; Н, 7,48; N, 13,55%. Обчислено для  $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{FN}_5\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ : С, 62,89; Н, 7,43; N, 13,58%.

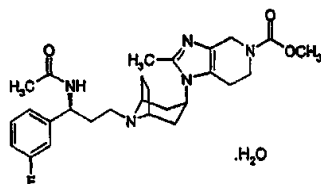
$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 7,30-7,25 (1H, м), 7,10-6,90 (3H, м), 6,80-6,50 (1H, м), 5,20-5,10 (1H, кв), 4,65-4,38 (3H, м), 3,80-3,60 (5H, м), 3,50-3,30 (2H, м), 2,80-1,90 (16H, м), 1,70-1,40 (4H, м) м.ч.

НРМС (електророзпилення):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  498.

В умовах термогравіметричного аналізу (ТГА) сполука за прикладом 44 дає втрату маси 3,58% в інтервалі температур від 33°C до 172°C. Аналіз виділених газів (ЕГА) показує, що дана втрата маси пояснюється виділенням води. Вказана вода зберігається при висушуванні до 30°C/0% відносної вологості за допомогою динамічної сорбції пар (DVS). Таким чином, сполука прикладу 44 існує у вигляді моногідрату (1,03моль  $\text{H}_2\text{O}$ ). ТГА здійснюють на приладах TA Instruments Q50 при температурах від температури навколишнього середовища до 300°C при швидкості нагрівання 20°C/хв. з гелієм як продувальним газом. ЕГА проводять мас-спектрометрично на приладі Pfeiffer ThermoStar GSD 300T з гелієм як газом-носієм. DVS здійснюють за допомогою SMS Ltd DVS-1.

## ПРИКЛАД 45

Моногідрат метил-1-(ендо-8-[(3S)-3-ацетамідо-3-(3-фторфеніл)пропіл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксилату

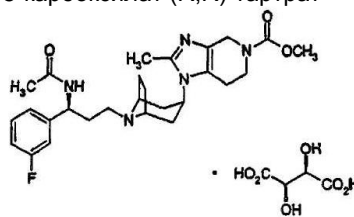


Готують завись вказаної в заголовку сполуки (з препарату 54) (184,8г, 0,406моль) в етилацетаті (930мл), насиченому розчині карбонату натрію (930мл) і воді (930мл). До двофазного розчину, що утворився, додають ацетилхлорид (35мл, 0,490моль) протягом 30 хв., що дає екзотермічний ефект (9°C). Відбирають пробу, і аналіз ВЕРХ показує, що реакція завершена. Додають дихлорметан (1,5л) і розділяють двофазний розчин. Органічний шар промивають водою (560мл). Органічний шар упарюють при зниженому тиску до об'єму етилацетату 370мл. До одержаного розчину додають етилацетат, насичений водою (530мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30хв. Утворюється біла тверда речовина, її відфільтровують і сушать у сушильній шафі при зниженому тиску при 50°C протягом ночі і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді моногідрату, 142,7г, 59%.

НРМС (електророзпилення):  $m/z$  = 498,5 ( $\text{MH}^+$ ).

## ПРИКЛАД 46

Метил-1-{ендо-8[(3S)-3-ацетамідо-3-(3-фторфеніл)пропіл]-8-азабіцикло-[3.2.1]окт-3-ил}-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксилат (R,R)-тарtrat



L-винну кислоту (46,4г, 0,31моль) суспендують в пропан-2-олі (700мл). До одержаного розчину додають вказану в заголовку прикладу 45 сполуку (140г, 0,28моль) у вигляді зависі в пропан-2-олі (700мл) протягом 1,5год. Суміш нагрівають і кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 30хв. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, потім до 5°C протягом 1год. Завись перемішують при 5°C протягом 1,5год. Тверду речовину відфільтровують і сушать у сушильній шафі при зниженому тиску при 50°C протягом ночі і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини, 177,9г, 98%.

НРМС (електророзпилення):  $m/z$  = 498,5 ( $\text{MH}^+$ ).

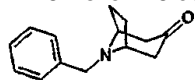
## Приклади 47-49

Приклади 47-49, а саме солі (D)-тарtrat, сукцинат і фумарат, відповідно, метил-1-(ендо-8-[(3S)-3-ацетамідо-3-(3-фторфеніл)пропіл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксилату, одержують за методикою, описаною для прикладу 46, використовуючи відповідні кислоти.

## ПРИКЛАДИ ОДЕРЖАННЯ

## ПРЕПАРАТ 1

8-Бензил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-он



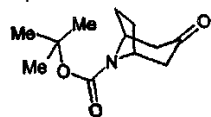
Розчин 2,5-диметокситетрагідрофурану (50г, 378ммоль) в соляній кислоті (0,025н., 160мл) охолоджують до 0°C протягом 16год. Додають гідроклорид бензиламіну (65г, 453ммоль), кетомалонову кислоту (55г, 377ммоль) і водний розчин ацетату натрію (300мл, 0,69М) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1год. Суміш нагрівають при 50°C протягом 90хв., потім охолоджують на крижаній бані і підлюговують до рН12 2н. розчином гідроксиду натрію. Шари розділяють і водну фазу екстрагують етилацетатом (3×300мл). Об'єднані органічні екстракти промивають водою, сушать (MgSO<sub>4</sub>), фільтрують і упарюють при зниженому тиску. Коричневу олію, яка залишилась, переганяють при зниженому тиску (126°C/3мм Hg) і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини (37,81г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ: 1,64 (2H, м), 2,06-2,14 (2H, м), 2,18 (1H, с), 2,23 (1H, с), 2,68 (1H, м), 2,72 (1H, м), 3,48 (2H, с), 3,73 (2H, с), 7,20-7,29 (1H, м), 7,32 (2H, м), 7,42 (2H, д) м.ч.

НРМС:m/z 216,3 (МН<sup>+</sup>).

## ПРЕПАРАТ 2

трет-Бутил-3-оксо-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат

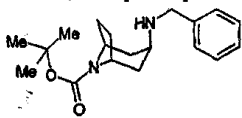


Суміш 8-Бензил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ону (препарату 1) (15,0г, 69,7ммоль), ди-трет-бутил дикарбонату (18,2г, 83,4ммоль) і 20% маси, гідрохлориду паладію на вугіллі (3,0г) в етилацетаті (165мл) перемішують протягом 4год. при кімнатній температурі в атмосфері водню при 269кПа. Суміш фільтрують через Arbocel® і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт елюювання гексангепір (від 100:0 до 50:50), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної олії, яка кристалізується при стоянні (16,2г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ: 1,48 (9H, с), 1,60-1,68 (2H, м), 2,00-2,11 (2H, м), 2,26-2,34 (2H, м), 2,48-2,82 (2H, м), 4,35-4,58 (2H, м) м.ч.

## ПРЕПАРАТ 3

трет-Бутил-3-(бензиламіно)-ендо-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



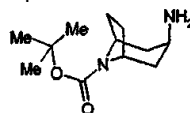
Розчин трет-Бутил-3-оксо-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату (препарату 2) (10,0г, 44,4ммоль), бензиламіну (4,85мл, 49,7ммоль) і триацетоксиборгідриду натрію (14,11г, 66,6ммоль) перемішують протягом 16год.

при кімнатній температурі в суміші крижана оцтова кислота:дихлорметан (1:9 за об'ємом, 290мл). Розчинники випаровують при зниженому тиску, а залишок розчиняють в етилацетаті (200мл), потім промивають насиченим водним розчином карбонату натрію (50мл) і водою (50мл). Розчин в органічному розчиннику сушать (MgSO<sub>4</sub>), фільтрують і упарюють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент суміш дихлорметан:метанол:концентрований водний аміак (98:2:0,25) і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (7,00г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ: 1,42-1,48 (11H, м), 1,52-1,61 (2H, м), 1,85-2,19 (5H, м), 2,95-3,03 (1H, м), 3,74 (2H, с), 4,03-4,23 (2H, м), 7,20-7,26 (1H, м), 7,26-7,32 (4H, м) м.ч.

## ПРЕПАРАТ 4

трет-Бутил-3-ендо-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



Суміш трет-бутил-3-(бензиламіно)-ендо-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату (препарату 3) (7,00г, 22,1ммоль), форміату амонію (7,00г, 111ммоль) і 20% мас. гідрохлориду паладію на вугіллі (0,70г) в етанолі (200мл) нагрівають при 50°C до припинення виділення газу. Охолоджену суміш фільтрують через Arbocel® і фільтрат упарюють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи елюювання з градієнтом розчинників дихлорметан:метанол:концентрований водний аміак (від 98:2:0,25 до 95:5:0,5) і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної олії (4,70г).

НРМС:m/z 227,2 (МН<sup>+</sup>).

## ПРЕПАРАТ 5

3-Фторпіридин-N-оксид

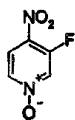


3-Фторпіридин (20г, 0,20ммоль) розчиняють в крижаній оцтовій кислоті (120мл) і повільно нагрівають до 85°C в атмосфері азоту. Додають концентровану сірчану кислоту (1мл) і потім порціями додають 30% мас. пероксид водню (52мл, 0,41ммоль). Суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1 дня. Розчинник випаровують при зниженому тиску і залишок поглинають дихлорметаном (400мл). До розчину додають гідрокарбонат калію (30г) і суміш перемішують протягом 1 години. Розчин фільтрують, упарюють при зниженому тиску і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої олії, яка затвердіває при стоянні (26г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ: 7,05 (1H, м), 7,22 (1H, м), 8,10 (1H, м), 8,20 (1H, м) м.ч.

## ПРЕПАРАТ 6

3-Фтор-4-нітропіридин-N-оксид

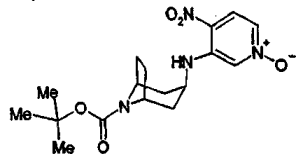


Концентровану  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (75мл) обережно додають до 3-фторпіридин-N-оксиду (препарат 5) (50г, 0,44моль), що охолоджується при кімнатній температурі на водяній бані. Димлячу азотну кислоту (55мл) розчиняють в концентрованій сірчаній кислоті (75мл) і безбарвний розчин краплями додають до субстрату протягом 15хв. при кімнатній температурі. Одержану жовту суміш нагрівають при 90°C протягом 1,5год. Суміші дають охолотитись до кімнатної температури і повільно виливають на лід (900г). Водний шар екстрагують дихлорметаном (3×500мл), розчинник випаровують при зниженому тиску і одержують жовту тверду речовину, яку промивають пентаном (200мл). Залишок розчиняють в дихлорметані (50мл). Жовтий осад, що утворюється, відфільтровують, одержуючи вказану в заголовку сполуку (10г).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{d}_6$ -DMCO):  $\delta$ : 8,20 (2H, м), 8,90 (1H, м)

#### ПРЕПАРАТ 7

трет-Бутил-3-ендо-[(4-нітро-1-оксидо-3-піридиніл)аміно]-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



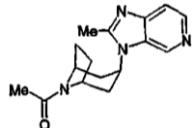
трет-Бутил-3-аміно-ендо-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (препарат 4) (19г, 0,084моль) і 3-фтор-4-нітропіридин-N-оксид (препарат 6) (13г, 0,084моль) розчиняють в ацетонітрилі (750мл). Потім додають однією порцією безводний карбонат калію (13,6г, 0,098моль) і потім суміш нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником і перемішують протягом 16год. в атмосфері азоту. Розчинник випаровують при зниженому тиску і залишок вміщують в етилацетат (750мл), промивають водою (100мл), потім насиченим розчином солі (100мл). Органічний шар сушать ( $\text{MgSO}_4$ ), розчинник видаляють випаровуванням при зниженому тиску. Залишок промивають простим діетиловим ефіром (100мл), відфільтровують і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (16г).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 1,42 (9H, с), 1,62 (3H, м), 1,8 (2H, д), 1,97 (2H, м), 2,10 (2H, м), 2,30 (2H, м), 3,80 (1H, м), 7,42 (1H, м), 7,80 (1H, м), 8,10 (1H, м), 8,60 (1H, м) м.ч.

НРМС:  $m/z$  387 ( $\text{MH}^+$ ).

#### ПРЕПАРАТ 8

3-ендо-(8-Ацетил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-метил-3H-імідазо[4,5-с]піридин



трет-Бутил-3-ендо-[(4-нітро-1-оксидо-3-піридиніл)аміно]-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (препарат 7) (15г, 0,04моль) розчиня-

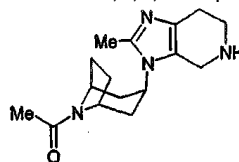
ють в крижаній оцтовій кислоті (100мл) при кімнатній температурі. Додають порошок заліза (8,0г, 0,144моль) і суміш нагрівають при 130°C протягом 4год. Додають оцтовий ангідрид (100мл) і суміш нагрівають при 140°C протягом 3 днів. Розчинник видаляють при зниженому тиску і додають воду (200мл). До одержаної суміші додають таблетки гідроксиду натрію до досягнення сумішшю рН10. Суміш екстрагують дихлорметаном (1000мл) і органічний екстракт сушать ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді біло-жовтої твердої речовини (7,4г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 1,90-2,10 (3H, м), 2,18 (3H, с), 2,20-2,30 (3H, м), 2,50-2,70 (5H, м), 4,22 (1H, м), 4,40 (1H, м), 4,90 (1H, м), 7,60 (1H, д), 8,40 (1H, д), 8,82 (1H, с) м.ч.

НРМС:  $m/z$  285 ( $\text{MH}^+$ ).

#### ПРЕПАРАТ 9

3-ендо-(8-Ацетил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-с]піридин



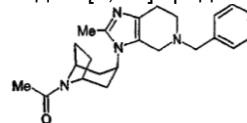
3-ендо-(8-Ацетил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-метил-3H-імідазо[4,5-с]піридин (препарат 8) (2,69г, 9,5ммоль) розчиняють в крижаній оцтовій кислоті (50мл) і гідрують при 400кПа і 60°C протягом 18год. Холодну реакційну суміш фільтрують через подушку Arbocel® і фільтрат упарюють при зниженому тиску. Залишок розчиняють у воді (70мл) і розчинник випаровують при зниженому тиску. Залишок знов розчиняють у воді (70мл) і рН розчину доводять до 10 додаванням 2н. водного розчину гідроксиду натрію. Водний розчин екстрагують дихлорметаном (4×100мл), об'єднані органічні екстракти сушать ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і розчинник випаровують при зниженому тиску. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з градієнтним елюванням сумішшю розчинників дихлорметан:метанол:концентрований водний аміак (від 90:10:1, за об'ємом, до 85:15:1). Фракції, що містять продукт, упарюють і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (2,6г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 4,85-4,80 (1H, м), 4,25-4,20 (1H, м), 3,95 (2H, с), 3,90-3,80 (1H, м), 3,10 (2H, м), 2,70-2,45 (5H, м), 2,35 (3H, с), 2,20-2,00 (5H, м), 1,80-1,60 (4H, м) м.ч.

НРМС (електророзпилення):  $m/z$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  311, [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  289.

#### ПРЕПАРАТ 10

3-ендо-(8-Ацетил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-5-бензил-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-с]піридин



Оцтову кислоту (0,9мл, 15,6ммоль) додають до розчину, що перемішується, 3-ендо-(8-Ацетил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-с]піридин (препарат 9) (2,6г, 9ммоль) і бензальдегіду (1,2мл, 11,8ммоль) в

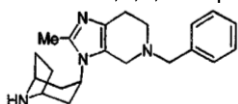
дихлорметані (50мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Потім додають триацетоксиборгідрид натрію (3,1г, 14,6ммоль) і реакцію ведуть при кімнатній температурі протягом 18 год. Реакційну суміш розподіляють між насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (50мл) і дихлорметаном (50мл). Органічну фазу видаляють і водну фазу промивають дихлорметаном (50мл). Об'єднані органічні екстракти сушать ( $\text{MgSO}_4$ ) і розчинник випаровують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з градієнтним елююванням сумішшю розчинників дихлорметан:метанол:концентрований водний аміак (94:6:0,6, за об'ємом, змінюючись до 92:8:0,8). Фракції, що містять продукт, упарюють і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (1,6г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 7,40-7,25 (5H, м), 4,75 (1H, м), 4,15 (1H, м), 3,85 (1H, м), 3,70 (2H, с), 3,45 (2H, с), 2,85 (2H, м), 2,65 (2H, м), 2,50-2,35 (2H, м), 2,30 (3H, с), 2,10 (3H, с), 2,05-1,90 (2H, м), 1,60-1,35 (4H, м) м.ч.

НРМС (електророзпилення):  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  401,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  379.

#### ПРЕПАРАТИ

3-ендо-(8-азабіцикло[3.2.1]-окт-3-ил)-5-бензил-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-с]піридин



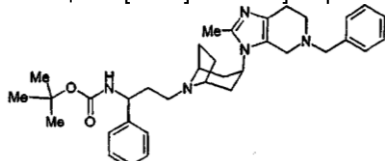
3-ендо-(8-Ацетил-8-азабіцикло[3.2.1]-окт-3-ил)-5-бензил-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-с]піридин (препарат 10) (2,6г, 7ммоль) розчиняють в бн. водній соляній кислоті (25мл), нагрівають при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 42год. Охолоджену реакційну суміш розбавляють водою (25мл) і промивають діетиловим ефіром (50мл). Доводять рН водного шару до 10 додаванням 2н. водного розчину гідроксиду натрію і водний розчин екстрагують дихлорметаном (3×100мл). Об'єднані органічні екстракти сушать ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), розчинник випаровують при зниженому тиску і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної смоли (2,05г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 6,740-7,20 (5H, м), 4,25 (1H, м), 3,70 (2H, с), 3,60 (2H, м), 3,45 (2H, с), 2,85 (2H, м), 2,65 (2H, м), 2,40-2,30 (5H, м), 1,70 (2H, м), 1,40-1,30 (4H, м) м.ч.

НРМС (електророзпилення):  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  359,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  337.

#### ПРЕПАРАТ 12

трет-Бутил-(1S)-3-[3-ендо-(5-бензил-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропілкарбамат



Оцтову кислоту (0,6мл, 10,4ммоль) додають до розчину, що перемішується, 3-(8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-5-бензил-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-с]піридин (препа-

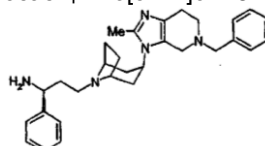
рат 11) (2,0г, 6ммоль) і трет-бутил-(1S)-3-оксо-1-фенілпропілкарбамату [WO 0039125] (1,7г, 6,8ммоль) в дихлорметані (40мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Потім додають триацетоксиборгідрид натрію (2,0г, 9,4ммоль) і реакційну суміш витримують при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш розподіляють між насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (50мл) і дихлорметаном (50мл). Органічну фазу видаляють і водну фазу промивають дихлорметаном (50мл). Об'єднані органічні фази сушать ( $\text{MgSO}_4$ ) і розчинник випаровують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з градієнтним елююванням сумішшю розчинників дихлорметан:метанол:концентрований водний аміак (від 96:4:0,4 за об'ємом, до 94:6:0,6). Фракції, що містять продукт, упарюють і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (2,53г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 7,40-7,20 (10H, м), 5,90 (1H, уш.с), 4,80 (1H, уш.с), 4,40 (1H, м), 3,70 (2H, с), 3,50 (2H, с), 3,30 (1H, м), 3,20 (1H, м), 2,85 (2H, м), 2,65 (2H, м), 2,45-2,30 (5H, м), 2,20 (2H, м), 2,00-1,70 (4H, м), 1,45-1,20 (13H, м) м.ч.

НРМС (електророзпилення):  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  592,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  570.

#### ПРЕПАРАТ 13

(1S)-3-[3-ендо-(5-Бензил-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіламін



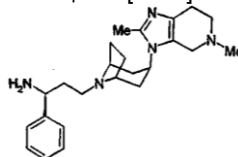
Розчин трет-Бутил-(1S)-3-[3-ендо-(5-бензил-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропілкарбамат (препарату 12) (2,4г, 4,2ммоль) в 2,25н. розчині  $\text{HCl}$  в метанолі (20мл) перемішують в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 18 год. Розчинник випаровують при зниженому тиску і залишок розподіляють між етилацетатом (100мл) і 1н. водним розчином гідроксиду натрію (50мл). Органічний шар промивають водою (50мл), сушать ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), розчинник випаровують при зниженому тиску і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної смоли (1,8г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 7,40-7,20 (10H, м), 4,30 (1H, м), 4,00 (1H, м), 3,70 (2H, с), 3,0 (2H, с), 3,35 (2H, м), 2,85 (2H, м), 2,65 (2H, м), 2,40-2,30 (5H, м), 2,20 (2H, м), 1,90 (2H, м), 1,80 (2H, м), 1,65 (2H, уш.с), 1,35-1,15 (4H, м) м.ч.

НРМС (електророзпилення):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  470.

#### ПРЕПАРАТ 14

(1S)-3-[3-ендо-(2,5-Диметил-4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-с]тридин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіламін



Розчин сполуки, вказаної в заголовку прикладу

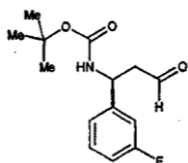
5, (0,26г, 0,6ммоль) розчиняють в бн. водному розчині соляної кислоти (4мл), нагрівають при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 42год. Доводять рН охолодженої реакційної суміші до 10 додаванням водного 2н. розчину гідроксиду натрію і екстрагують дихлорметаном (3×30мл). Об'єднані органічні фази сушать ( $\text{MgSO}_4$ ) і розчинник випаровують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з градієнтним елююванням сумішшю розчинників дихлорметан:метанол:концентрований водний аміак (від 90:10:0,5, за об'ємом, до 90:10:1). Фракції, що містять продукт, упарюють і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної смоли (0,18г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 7,40-7,20 (5H, м), 4,25 (1H, л), 3,70 (2H, с), 3,60 (2H, м), 3,45 (2H, с), 2,85 (2H, м), 2,65 (2H, м), 2,40-2,30 (5H, м), 1,70 (2H, м), 1,40-1,30 (4H, м) м.ч.

HRMS (електророзпилення):  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  359,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  337.

#### ПРЕПАРАТ 15

трет-Бутил-(1S)-1-(3-фторфеніл)-3-оксопропілкарбамат



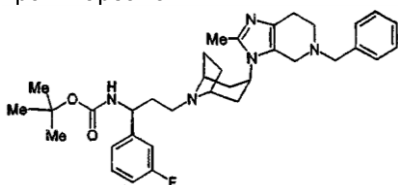
Діізобутилалюмінійгідрид (1М в дихлорметані, 39мл, 39ммоль) охолоджують до  $-78^\circ\text{C}$  і додають краплями до розчину метил-(3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-(3-фторфеніл)пропаноату [WO 0039125] (5,4г, 18,2ммоль) в дихлорметані (100мл) при  $-78^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішують протягом 30хв. при  $-78^\circ\text{C}$ , потім додають метанол (50мл, заздалегідь охолоджений до  $-78^\circ\text{C}$ ). Реакційну суміш перемішують протягом 30хв., потім додають 2н. соляну кислоту (250мл). Двофазну суміш залишають нагріватись до кімнатної температури, шари розділяють і органічний шар сушать ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрують, упарюють при зниженому тиску і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді прозорої безбарвної олії, 4,8г.

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 1,40 (9H, уш.с), 2,92 (2H, м), 5,14 (2H, м), 6,90-7,02 (2H, м), 7,03 (1H, д), 7,30 (1H, м), 9,76 (1H, с) м.ч.

HRMS: $m/z$  268,1 ( $\text{MH}^+$ ).

#### ПРЕПАРАТ 16

трет-Бутил-(1S)-3-[3-ендо-(5-бензил-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-(3-фторфеніл)-пропілкарбамат



Оцтову кислоту (0,3мл, 5,2ммоль) додають до розчину, що перемішується, 3-ендо-(8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-5-бензил-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-с]піридин (препа-

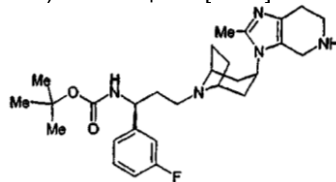
рату 11) (1,74г, 5,2ммоль) і трет-бутилу-(1S)-1-(3-фторфеніл)-3-оксопропілкарбамату (препарату 15) (1,52г, 5,7ммоль) в дихлорметані (25мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Потім додають триацетоксиборгідрид натрію (1,31г, 6,2ммоль) і реакційну суміш витримують при кімнатній температурі протягом 2год. Реакційну суміш розподіляють між насиченим водним гідрокарбонатом натрію (50мл) і дихлорметаном (50мл). Органічну фазу видаляють і водну фазу промивають дихлорметаном (50мл). Об'єднані органічні фази сушать ( $\text{MgSO}_4$ ) і розчинник випаровують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи елюювання з градієнтом розчинників суміші дихлорметан:метанол:концентрований водний аміак (від 100:0:0,5, за об'ємом, до 97:3:0,5). Фракції, що містять продукт, упарюють і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (1,8г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 7,40-7,20 (6H, м), 7,05-6,85 (3H, м), 6,10-5,80 (1H, уш.с), 4,85-4,65 (1H, м), 4,40-4,25 (1H, м), 3,70 (2H, с), 3,45 (2H, с), 3,30-3,10 (2H, м), 2,90-2,80 (2H, м), 2,70-2,60 (2H, м), 2,50-2,30 (5H, м), 2,25-2,15 (2H, м), 2,10-1,65 (5H, м), 1,60-1,10 (12H, м) м.ч.

HRMS (електророзпилення):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  588.

#### ПРЕПАРАТ 17

трет-Бутил-(1S)-1-(3-фторфеніл)-3-[3-ендо-(2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]пропілкарбамат



Суміш трет-бутил-(1S)-3-[3-ендо-(5-бензил-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-(3-фторфеніл)-пропілкарбамату (препарат 16) (2,00г, 3,4ммоль), форміату амонію (1,07г, 17ммоль) і 10% мас/мас, паладію на вугіллі (0,15г) в етанолі (30мл) нагрівають до  $60^\circ\text{C}$ . Через годину додають додаткову кількість форміату амонію (1,07г, 17ммоль) і продовжують нагрівання при  $60^\circ\text{C}$ . Дану операцію повторюють ще через годину. Через годину після другого додавання нагрівання припиняють і охолоджену реакційну суміш фільтрують через Arbocel® і фільтрат упарюють при зниженому тиску. Залишок розподіляють між дихлорметаном (100мл) і насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (50мл), органічну фазу відділяють і промивають водою (30мл). Органічний шар сушать ( $\text{MgSO}_4$ ) і розчинник випаровують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи елюювання з градієнтом розчинників дихлорметан:метанол:концентрований водний аміак (90:10:1). Фракції, що містять продукт, упарюють і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (1,45г).

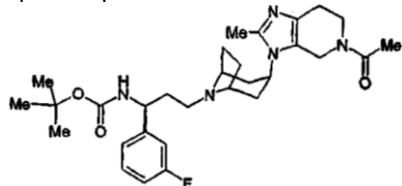
$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 7,30-7,20 (1H, м), 7,10-6,85 (3H, м), 5,85-5,65 (1H, м), 4,90-4,65 (1H, м), 4,50-4,35 (1H, м), 3,95 (2H, с), 3,40-3,20 (2H, м),

3,10 (2H, т), 2,65-2,20 (10H, м), 2,15-1,65 (4H, м), 1,60-1,20 (13H, м) м.ч.

НРМС (електророзпилення):  $m/z$   $[M+H]^+$  498.

#### ПРЕПАРАТ 18

трет-Бутил-(1S)-3-[3-ендо-(5-ацетил-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-(3-фторфеніл)-пропілкарбамат



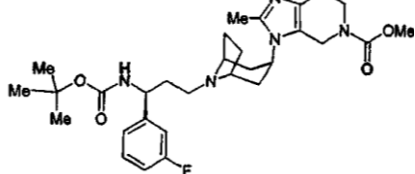
Ацетилхлорид (0,13г, 1,65ммоль) додають до розчину трет-бутил-(1S)-1-(3-фторфеніл)-3-[3-ендо-(2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]пропілкарбамату (препарат 17) (0,75г, 1,5ммоль) в дихлорметані (10мл) при 0°C. Через 30хв. реакційну суміш розбавляють дихлорметаном (10мл) і промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (10мл). Органічний шар відділяють і водну фазу промивають дихлорметаном (2×5мл). Об'єднані органічні екстракти сушать ( $MgSO_4$ ), розчинник випаровують при зниженому тиску і одержують сполуку, вказану в заголовку, у вигляді білої піни (0,8г).

$^1H$  ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ : 7,30-7,20 (1H, м), 7,05-6,85 (3H, м), 5,90-5,70 (1H, м), 4,85-4,35 (4H, м), 3,65-3,60 (2H, т), 3,40-3,20 (2H, м), 2,70-1,00 (29H, м) м.ч.

НРМС (електророзпилення):  $m/z$   $[M+H]^+$  540.

#### ПРЕПАРАТ 19

Метил-3-ендо-(8-[(3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-(3-фторфеніл)-пропіл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксилат



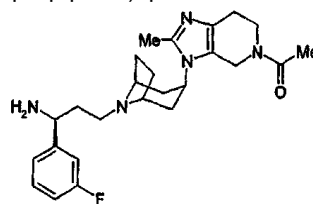
Метилхлорформіат (0,156г, 1,65ммоль) додають до розчину трет-бутил-(1S)-1-(3-фторфеніл)-3-[3-ендо-(2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]пропілкарбамату (препарат 17) (0,75г, 1,5ммоль) в дихлорметані (5мл) при 0°C. Через 30 хв. реакційну суміш розбавляють дихлорметаном (10мл) і промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (10мл). Органічний шар відділяють і водну фазу промивають дихлорметаном (2×5мл). Об'єднані органічні екстракти сушать ( $MgSO_4$ ) і розчинник випаровують при зниженому тиску і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (0,77г).

$^1H$  ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ : 7,30-7,20 (1H, м), 7,05-6,85 (3H, м), 5,90-5,70 (1H, м), 4,90-4,70 (1H, м), 4,60-4,40 (3H, м), 3,75-3,60 (5H, м), 3,40-3,25 (2H, м), 2,65-2,38 (7H, м), 2,25-2,20 (2H, м), 2,15-1,20 (17H, м) м.ч.

НРМС (електророзпилення):  $m/z$   $[M+H]^+$  556.

#### ПРЕПАРАТ 20

(1S)-3-[3-ендо-(5-Ацетил-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-(3-фторфеніл)пропіламін



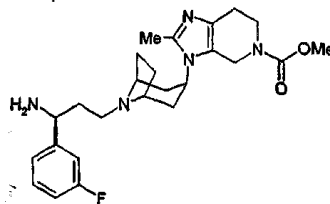
Газоподібний хлористий водень барботують через розчин трет-бутил-(1S)-3-[3-ендо-(5-ацетил-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-(3-фторфеніл)пропілкарбамату (препарат 18) (0,77г, 1,43ммоль) в дихлорметані (10мл) і метанолі (3мл) при 0°C, до насичення розчину. Потім реакційну суміш залишають нагріватись до кімнатної температури і через 20хв. розчинник випаровують при зниженому тиску. Залишок розподіляють між дихлорметаном (30мл) і насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (20мл). Органічний шар відділяють і водну фазу екстрагують дихлорметаном (2×15мл). Об'єднані органічні екстракти сушать ( $MgSO_4$ ), розчинник випаровують при зниженому тиску і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (0,565г).

$^1H$  ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ : 7,30-7,20 (1H, м), 7,10-6,90 (3H, м), 4,60 (2H, с), 4,45-4,30 (1H, м), 4,05 (1H, т), 3,62 (2H, т), 3,40-3,25 (2H, м), 2,70-1,95 (14H, м), 1,85-1,40 (8H, м) м.ч.

НРМС (електророзпилення):  $m/z$   $[M+H]^+$  440.

#### ПРЕПАРАТ 21

Метил-3-ендо-(8-[(3S)-3-аміно-3-(3-фторфеніл)пропіл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксилат



Газоподібний хлористий водень барботують через розчин метил-3-ендо-(8-[(3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-(3-фторфеніл)пропіл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксилату (препарат 19) (0,75г, 1,35ммоль) в дихлорметані (10мл) і метанолі (3мл) при 0°C до насичення розчину. Потім реакційну суміш залишають нагріватись до кімнатної температури і через 20хв. розчинник випаровують при зниженому тиску. Залишок розподіляють між дихлорметаном (30мл) і насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (20мл). Органічний шар відділяють і водну фазу екстрагують дихлорметаном (2×15мл). Об'єднані органічні екстракти сушать ( $MgSO_4$ ), розчинник випаровують при зниженому тиску і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (0,566г).

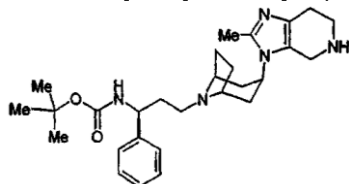
$^1H$  ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ : 7,30-7,20 (1H, м),

7,10-7,00 (2H, м), 6,95-6,85 (1H, т), 4,60-4,30 (3H, м), 4,05 (1H, т), 3,75-3,60 (5H, м), 3,40-3,25 (2H, м), 2,65-2,55 (2H, м), 2,50-2,35 (5H, м), 2,30-2,15 (2H, м), 2,10-1,95 (2H, м), 1,85-1,35 (8H, м) м.ч.

НРМС (електророзпилення):  $m/z$   $[M+H]^+$  456.

#### ПРЕПАРАТ 22

трет-Бутил-(1S)-3-[3-ендо-(2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропілкарбамат



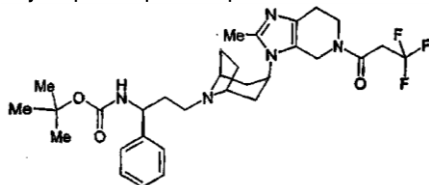
Суміш трет-Бутил-(1S)-3-[ендо-(5-бензил-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропілкарбамат (препарат 12) (5,65г, 9,93ммоль), форміату амонію (3,7г, 58,7ммоль) і 20% мас./мас., гідроксиду паладію на вугіллі (0,50г) в етанолі (100мл) нагрівають до 85°C. Через 1 годину додають додаткову порцію форміату амонію (2,0 г, 17ммоль) і продовжують нагрівання при 60°C ще протягом години. Потім охолоджену реакційну суміш фільтрують через Arbocel® і фільтрат упарюють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнтне елюювання сумішшю розчинників дихлорметан:метанол:концентрований водний аміак (від 94:6:0,6, за об'ємом, до 92:8:0,8). Фракції, що містять продукт, упарюють і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (4,95г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 7,35-7,20 (5H, м), 5,70 (1H, м), 4,80 (1H, м), 4,45 (1H, м), 3,90 (2H, с), 3,40-3,25 (2H, м), 3,10 (2H, т), 2,60 (2H, м), 2,55-2,40 (5H, м), 2,20 (2H, т), 2,10-1,75 (4H, м), 1,55-1,20 (14H, м) м.ч.

НРМС (електророзпилення):  $m/z$   $[M+H]^+$  480.

#### ПРЕПАРАТ 23

трет-Бутил-(1S)-3-{3-ендо-[2-метил-5-(3,3,3-трифторпропаноїл)-4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропілкарбамат



Гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (0,54г, 2,82ммоль) додають до розчину 3,3,3-трифторпропанової кислоти (0,29г, 2,26ммоль), трет-бутил-(1S)-3-[3-ендо-(2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропілкарбамату (препарат 22) (0,96г, 2,0ммоль), триетиламіну (0,6мл, 4,31ммоль) і 1-гідроксибензотриазолу (0,43г, 2,81ммоль) в дихлорметані (50мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18 год. і потім промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (30мл). Орга-

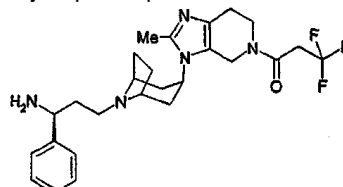
нічну фазу видаляють і водний шар екстрагують дихлорметаном (2×30мл). Об'єднані дихлорметанові екстракти сушать ( $\text{MgSO}_4$ ) і розчинник випаровують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи елюювання сумішшю розчинників дихлорметан:метанол:концентрований водний аміак (94:6:0,6 за об'ємом). Фракції, що містять продукт, упарюють і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (1,09г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 7,35-7,20 (5H, м), 5,65 (1H, м), 4,80 (1H, м), 4,70 (2H, с), 4,60-4,45 (2H, м), 3,70 (2H, м), 3,40-3,25 (4H, м), 2,70-2,60 (2H, м), 2,55-2,40 (5H, м), 2,25 (2H, м), 2,10-1,70 (4H, м), 1,55-1,20 (12H, м) м.ч.

НРМС (електророзпилення):  $m/z$   $[M+H]^+$  590.

#### ПРЕПАРАТ 24

(1S)-3-{3-ендо-[2-Метил-5-(3,3,3-трифторпропаноїл)-4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропіламін



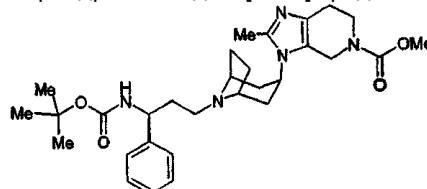
Газоподібний хлористий водень барботують через розчин трет-бутил-(1S)-3-{3-ендо-[2-метил-5-(3,3,3-трифторпропаноїл)-4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропілкарбамату (препарат 23) (1,05г, 1,78ммоль) в дихлорметані (20мл) і метанолі (3мл) при 0°C до насичення розчину. Потім реакційну суміш залишають нагріватись до кімнатної температури і через 1 годину промивають 2н. водним розчином гідроксиду натрію (2×20мл). Органічний шар відділяють, сушать ( $\text{MgSO}_4$ ), розчинник випаровують при зниженому тиску і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (0,80г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 7,40-7,30 (5H, м), 4,70 (2H, м), 4,40 (1H, м), 4,05 (1H, т), 3,65 (2H, м), 3,40-3,25 (4H, м), 2,70-2,60 (2H, м), 2,50-2,30 (5H, м), 2,25 (2H, м), 2,05 (2H, м), 1,85-1,40 (8H, м) м.ч.

НРМС (електророзпилення):  $m/z$   $[M+H]^+$  490.

#### ПРЕПАРАТ 25

Метил-3-ендо-(8-{(3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-фенілпропіл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксилат



Метилхлорформіат (0,18мл, 2,32ммоль) додають до розчину трет-бутил-(1S)-3-[3-ендо-(2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропілкарбамату (препарат 22) (0,96г, 2,0ммоль) і триетиламіну (0,36мл, 2,59ммоль) в дихлорметані (20мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують

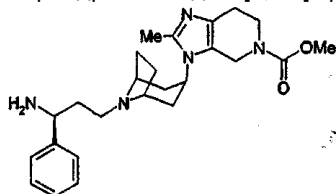
при кімнатній температурі протягом 1,5 год. і потім промивають насиченим водним розчином гідроксиду натрію (20 мл). Органічну фазу видаляють і водний шар екстрагують дихлорметаном (2×20 мл). Об'єднані дихлорметанові екстракти сушать ( $\text{MgSO}_4$ ) і розчинник випаровують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнтне елюювання сумішшю розчинників етилацетат:діетиламін (від 99:1, за об'ємом, до 98:2, потім до 97:3). Фракції, що містять продукт, упарюють і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (0,96 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 7,40-7,25 (5H, м), 5,65 (1H, м), 4,80 (1H, м), 4,60-4,40 (3H, м), 3,75-3,65 (5H, м), 3,40-3,25 (2H, м), 2,65 (2H, м), 2,55-2,40 (5H, м), 2,25 (2H, м), 2,15-2,05 (2H, м), 2,00-1,8 (2H, м), 1,65-1,30 (13H, м) м.ч.

НРМС (електророзпилення):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  538.

#### ПРЕПАРАТ 26

Метил-3-ендо-8-[(3S)-3-аміно-3-фенілпропіл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл]-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксилат



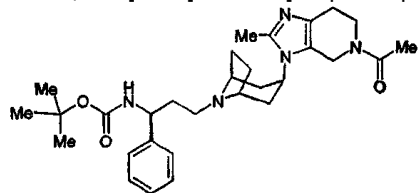
Газоподібний хлористий водень барботують через розчин метил-3-ендо-8-[(3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-фенілпропіл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл]-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксилату (препарат 25) (0,95 г, 1,77 ммоль) в дихлорметані (20 мл) і метанолі (1 мл) при 0°C до насичення розчину. Потім реакційну суміш залишають нагріватись до кімнатної температури і через 1 годину промивають 2н. водним розчином гідроксиду натрію (2×20 мл). Органічний шар відділяють, сушать ( $\text{MgSO}_4$ ), розчинник випаровують при зниженому тиску і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (0,75 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 7,40-7,30 (5H, м), 4,55 (2H, уш.с), 4,40 (1H, м), 4,05 (1H, т), 3,75-3,65 (5H, м), 3,35 (2H, м), 2,60 (2H, м), 2,45 (2H, м), 2,35 (3H, с), 2,25 (2H, м), 2,10 (2H, м), 1,80 (2H, м), 1,65-1,40 (6H, м) м.ч.

НРМС (електророзпилення):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  439.

#### ПРЕПАРАТ 27

трет-Бутил-3-ендо-8-[(3-ендо-5-ацетил-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-іл]-1-фенілпропілкарбамату



Ацетилхлорид (0,09 мл, 1,26 ммоль) додають до розчину трет-бутил-(1S)-3-[3-ендо-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-іл]-1-фенілпропілкарбамату (препарат 22) (0,5 г,

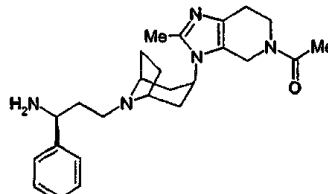
1,09 ммоль) і триетиламіну (0,19 мл, 1,36 ммоль) в дихлорметані (5 мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18 год. і потім розчинник випаровують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з градієнтним елююванням сумішшю розчинників дихлорметан: метанол концентрований водний аміак (від 94:6:0,6, за об'ємом, до 92:8:0,8, потім до 90:10:0,6). Фракції, що містять продукт, упарюють і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (0,51 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 7,40-7,20 (5H, м), 5,65 (1H, м), 4,80 (1H, м), 4,65 (2H, с), 4,55-4,40 (2H, м), 3,85 (1H, м), 3,65 (2H, м), 3,40-3,25 (2H, м), 2,70 (2H, м), 2,55-2,40 (5H, м), 2,25 (2H, м), 2,15 (3H, с), 2,10-2,00 (2H, м), 1,95-1,75 (2H, м), 1,65-1,30 (13H, м) м.ч.

НРМС (електророзпилення):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  522.

#### ПРЕПАРАТ 28

(1S)-3-[3-ендо-5-ацетил-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-іл]-1-фенілпропіламін



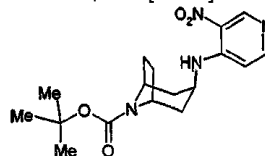
Газоподібний хлористий водень барботують через розчин трет-бутил-(1S)-3-[3-ендо-5-ацетил-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-іл]-1-фенілпропілкарбамату (препарат 27) (0,50 г, 0,96 ммоль) в дихлорметані (5 мл) і метанолі (0,5 мл) при 0°C до насичення розчину. Потім реакційну суміш залишають нагріватись до кімнатної температури і через 1 годину промивають 2н. водним розчином гідроксиду натрію (2×5 мл). Органічний шар відділяють, сушать ( $\text{MgSO}_4$ ) і розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (0,265 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 7,35-7,20 (5H, м), 4,60 (2H, уш.с), 4,45-4,30 (1H, м), 4,00 (1H, т), 3,60 (2H, м), 3,40-3,30 (2H, м), 2,50-2,30 (2H, м), 2,30-2,15 (2H, м), 2,13 (3H, с), 2,10-2,00 (2H, м), 1,80 (2H, м), 1,70-1,40 (6H, м) м.ч.

НРМС (електророзпилення):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  422.

#### ПРЕПАРАТ 29

трет-Бутил-3-ендо-8-[(3-нітро-4-піридиніл)аміно-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



трет-Бутил-3-ендо-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (препарат 4) (3,0 г, 13,2 ммоль), 4-етокси-3-нітропіридину гідрохлорид (2,7 г, 13,2 ммоль) і N-етил-N,N-діізопропіламін (1,89 г, 14,6 ммоль) розчиняють в 1-метил-2-піролідиноні (5 мл) і нагрівають при 120°C протягом 18 год. Охо-



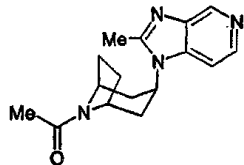
лоджену реакційну суміш розбавляють етилацетатом (150мл) і промивають водою (3×50мл), насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (50мл) і насиченим розчином солі (30мл). Органічний шар сушать ( $\text{MgSO}_4$ ) і розчинник видаляють випарюванням при зниженому тиску. Залишок розтирають у простому діетиловому ефірі, відфільтровують і одержують вказану у заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (1,5г).

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 1,40-2,50 (17H, м), 3,90-4,05 (1H, кв), 4,15-4,50 (2H, м), 6,60 (1H, д), 8,35 (1H, д), 8,75-9,00 (1H, д), 9,25 (1H, с) м.ч.

НРМС:  $m/z$  349 ( $\text{MH}^+$ ).

ПРЕПАРАТ 30

1-ендо-(8-Ацетил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-метил-1H-імідазо[4,5-с]піридин



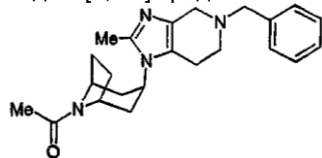
трет-Бутил-3-ендо-[(3-нітро-4-піридиніл)аміно-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (препарат 29) (4,40г, 12,6ммоль) і порошок заліза (2,11г, 37,8ммоль) розчиняють в крижаній оцтовій кислоті (50мл) і суміш нагрівають до 60°C протягом двох годин. Потім до суміші додають оцтовий ангідрид (8мл) і суміш нагрівають до 140°C протягом 18год. Охолоджену реакційну суміш фільтрують через шар Arbocel® і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок розподіляють між дихлорметаном (200мл) і водою (200мл) і рН суміші доводять до 9 водним 2н. розчином гідроксиду натрію. Суміш знову фільтрують через шар Arbocel® і відділяють органічну фазу. Водний шар екстрагують дихлорметаном (100мл) і об'єднані органічні екстракти сушать ( $\text{MgSO}_4$ ). Розчинник випаровують при зниженому тиску і залишок розтирають в етилацетаті, фільтрують, сушать ( $\text{MgSO}_4$ ) і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (3,27г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 1,80-2,35 (9H, м), 2,45-2,70 (5H, м), 4,10-4,25 (1H, м), 4,35 (1H, т), 4,90 (1H, т), 7,22 (1H, д), 8,35 (1H, д), 8,95 (1H, с) м.ч.

НРМС:  $m/z$  285 ( $\text{MH}^+$ ).

ПРЕПАРАТ 31

1-ендо-(8-Ацетил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-5-бензил-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин



Бензилбромід (1,78г, 10,4ммоль) додають до розчину 1-ендо-(8-ацетил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-метил-1H-імідазо[4,5-с]піридину (препарат 30) (2,47г, 8,7ммоль) в етанолі (20мл) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 48год. Потім реакційну суміш охолоджують до -70°C і порціями додають боргідрид натрію (0,33г, 8,7ммоль) протягом 10хв. Через 1 годину при -70°C реакційну суміш залишають нагріватись до -

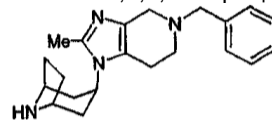
40°C, потім знову охолоджують до -70°C і додають додаткову кількість боргідриду натрію (0,33г, 8,7ммоль). Ще через 1год. при -70°C додають воду (10мл) і реакційну суміш залишають нагріватись до кімнатної температури. Етанол випаровують при зниженому тиску і водний залишок екстрагують дихлорметаном (3×25мл). Об'єднані органічні екстракти сушать ( $\text{MgSO}_4$ ) і розчинник випаровують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з градієнтним елюванням сумішшю розчинників етилацетат:метанол:діетиламін (від 100:0:2, за об'ємом, до 98:2:2, потім 95:5:2). Фракції, що містять продукт, упарюють і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (2,23г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 1,60-1,85 (4H, м), 1,95-2,20 (5H, м), 2,30 (3H, с), 2,35-2,75 (6H, м), 3,45 (2H, с), 3,65 (2H, с), 3,90 (1H, м), 4,20 (1H, т), 4,80 (1H, т), 7,15-7,35 (5H, м) м.ч.

НРМС:  $m/z$  379 ( $\text{MH}^+$ ).

ПРЕПАРАТ 32

1-ендо-(8-Азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-5-бензил-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин



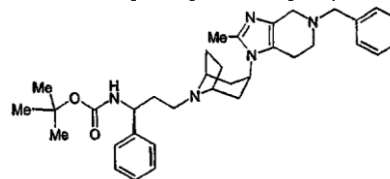
1-ендо-(8-Ацетил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-5-бензил-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин (препарат 31) (2,23г, 5,89ммоль) розчиняють в 6н. водній соляній кислоті (30мл), нагрівають при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 18год. Доводять рН охолодженої реакційної суміші до 10 додаванням 2н. водного розчину гідроксиду натрію і екстрагують дихлорметаном (2×50мл). Об'єднані органічні екстракти сушать ( $\text{MgSO}_4$ ) і розчинник випаровують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з градієнтним елюванням сумішшю розчинників дихлорметан:метанол:діетиламін (від 100:0:0,5, за об'ємом, до 93:7:1). Фракції, що містять продукт, упарюють і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (1,47г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 1,40-1,85 (7H, м), 2,30-2,40 (5H, м), 2,60-2,75 (4H, м), 3,45 (2H, с), 3,60-3,70 (4H, м), 4,30 (1H, м), 7,20-7,35 (5H, м) м.ч.

НРМС (електророзпилення):  $m/z$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  337.

ПРЕПАРАТ 33

трет-Бутил-(1S)-3-[3-ендо-(5-бензил-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропілкарбамат



Оцтову кислоту (0,14г, 2,37ммоль) додають до розчину, що перемішується, 1-ендо-(8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-5-бензил-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридину (препарат 32) (0,8г, 2,37ммоль) і трет-бутилу-(1S)-3-оксо-1-фенілпропілкарбамату [WO 0039125]

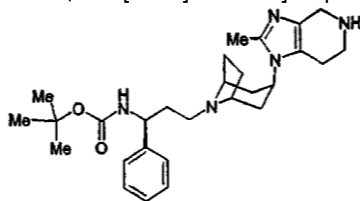
(0,711г, 2,85ммоль) в дихлорметані (12мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Потім додають триацетоксидборгидрид натрію (0,60г, 2,85ммоль) і реакційну суміш витримують при кімнатній температурі протягом 18год. Реакційну суміш розподіляють між насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (50мл) і дихлорметаном (50мл). Органічну фазу видаляють і водну фазу промивають дихлорметаном (50мл). Об'єднані органічні фази сушать ( $\text{MgSO}_4$ ) і розчинник випаровують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з градієнтним елюванням сумішшю розчинників дихлорметан:метанол:концентрований водний аміак (від 99:1:0,1, за об'ємом, до 90:10:1). Фракції, що містять продукт, упарюють і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (1,17г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 7,40-7,20 (10H, м), 5,80 (1H, м), 4,80 (1H, м), 4,40 (1H, м), 3,65 (2H, с), 3,50 (2H, м), 3,40-3,20 (2H, м), 2,70-2,60 (4H, м), 2,55-2,35 (5H, м), 2,20 (2H, т), 2,10-1,10 (17H, м) м.ч.

НРМС (електророзпилення):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  570.

#### ПРЕПАРАТ 34

трет-Бутил-(1S)-3-[3-ендо-(2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропілкарбамат



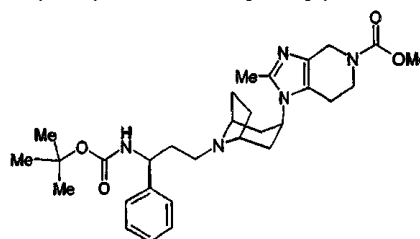
Суміш трет-Бутил-(1S)-3-[3-ендо-(5-бензил-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропілкарбамату (препарат 33) (1,15г, 2,02ммоль), формиату амонію (0,63г, 10,1ммоль) і 20% мас./мас., гідроксиду паладію на вугіллі (0,15г) в етанолі (25мл) нагрівають до 60°C. Через 1год. додають додаткову кількість формиату амонію (0,63г, 10,1ммоль) і продовжують нагрівання при 60°C ще 1год. Даний процес повторюють три рази. Потім охолоджену реакційну суміш фільтрують через шар Arbocel® і фільтрат упарюють при зниженому тиску. Залишок розподіляють між дихлорметаном (100мл) і насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (50мл), органічну фазу відділяють і промивають водою (30мл). Органічний шар сушать ( $\text{MgSO}_4$ ) і розчинник випаровують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з градієнтним елюванням сумішшю розчинників дихлорметан:метанол:концентрований водний аміак (99:1:0,1, за об'ємом, до 93:7:1). Фракції, що містять продукт, упарюють і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (0,85г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 7,35-7,15 (5H, м), 5,75 (1H, м), 4,90-4,70 (1H, м), 4,45 (1H, м), 3,80 (2H, с), 3,40-3,20 (2H, м), 3,15-3,00 (2H, м), 2,70-2,60 (2H, м), 2,50-2,35 (5H, м), 2,30-1,70 (7H, м), 1,65-1,10 (13H, м) м.ч.

НРМС (електророзпилення):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  480.

#### ПРЕПАРАТ 35

Метил-1-ендо-(8-((3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-фенілпропіл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]тридин-5-карбоксилат



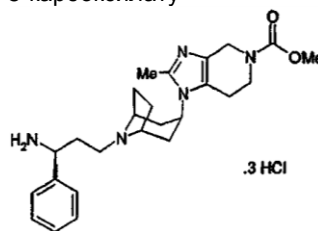
Метилхлорформіат (0,078мл, 1,02ммоль) додають до розчину трет-бутил-(1S)-3-[3-ендо-(2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-фенілпропілкарбамату (препарат 34) (0,44г, 0,92ммоль) в дихлорметані (4мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1,5год. і потім промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (10мл). Органічну фазу видаляють і водний шар екстрагують дихлорметаном (2×10мл). Об'єднані дихлорметанові екстракти сушать ( $\text{MgSO}_4$ ) і розчинник випаровують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнтне елювання сумішшю розчинників дихлорметан:метанол:концентрований водний аміак (від 99:1:0,1, за об'ємом, до 93:7:1). Фракції, що містять продукт, упарюють і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої піни (0,51г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 7,30-7,20 (5H, м), 5,65 (1H, м), 4,90-4,70 (1H, м), 4,50-4,30 (3H, м), 3,80-3,60 (5H, м), 3,40-3,20 (2H, м), 2,65 (2H, м), 2,50-2,35 (5H, м), 2,25 (2H, м), 2,15-1,10 (17H, м) м.ч.

НРМС (електророзпилення):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  538.

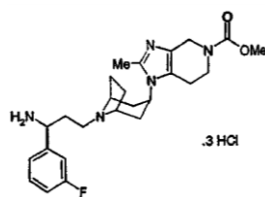
#### ПРЕПАРАТ 36

Тригідроклорид метил-1-ендо-(8-((3S)-3-аміно-3-фенілпропіл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксилату



Газоподібний хлористий водень барботують через розчин метил-1-ендо-(8-((3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-фенілпропіл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксилату (препарат 35) (0,5г, 0,93ммоль) в дихлорметані (10мл) і метанолі (1мл) при 0°C до насичення розчину. Потім реакційну суміш залишають нагріватись до кімнатної температури і перемішують протягом 1 години. Розчинник випаровують при зниженому тиску і залишок суспендують в дихлорметані (10мл). Даний процес повторюють 3 рази і одержують вказану в заголовку сполуку у





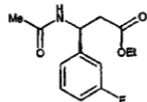
Газоподібний хлористий водень барботують через розчин метил-1-ендо-(8-((3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-(3-фторфеніл)пропіл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксилату (препарат 39) (0,83г, 1,50ммоль) в дихлорметані (15мл) при 0°C до насичення розчину. Потім реакційну суміш залишають нагріватись до кімнатної температури і перемішують протягом 1 години. Розчинник випаровують при зниженому тиску і залишок суспендують в дихлорметані (10мл). Даний процес повторюють 3 рази і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,82г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО): δ: 11,30-11,10 (1H, уш.с), 9,10-8,80 (3H, уш.с), 7,55-7,40 (3H, м), 7,25-7,20 (1H, т), 5,80-5,60 (1H, м), 4,55-4,40 (3H, м), 4,20-4,00 (2H, м), 3,80-3,05 (10H, м), 3,00-1,90 (13H, м) м.ч.

НРМС (електророзпилення): m/z [M+H]<sup>+</sup> 456.

ПРЕПАРАТ 41

Етил-(3S)-3-(ацетамідо)-3-(3-фторфеніл)пропаноат

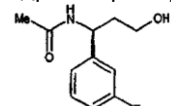


Ацетилхлорид (7,9мл, 111ммоль) в дихлорметані (50мл) додають краплями до холодного (0°C) розчину етил-(3S)-3-аміно-3-(3-фторфеніл)пропаноату [WO 99/31099, Scheme 3 page 97] (25,2г, 102ммоль) в дихлорметані (200мл). Реакційну суміш перемішують при 0°C протягом 2 год., потім додають воду (100мл). Доводять рН реакційної суміші до 1 2н. розчином соляної кислоти і відділяють органічний шар. Дихлорметановий шар промивають насиченим розчином гідрокарбонату натрію (50мл), водою (50мл) і потім сушать (MgSO<sub>4</sub>). Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержують густу олію, яку очищають колонковою хроматографією (сілікагель, елюювання діетиловим ефіром) і одержують прозору безбарвну олію (25,1г).

НРМС: m/z 254 (MН<sup>+</sup>).

ПРЕПАРАТ 42

N-[(1S)-1-(3-Фторфеніл)-3-гідроксипропіл]ацетамід



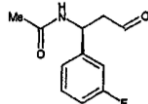
Суспензію, що перемішується, етил-(3S)-3-(ацетиламіно)-3-(3-фторфеніл)-пропаноату (2,5г, 9,9ммоль) і боргідриду натрію (0,76г, 20ммоль) в ТГФ (20мл) нагрівають при 50°C в атмосфері азоту. Потім обережно краплями додають метанол (1,8мл), реакційну суміш нагрівають при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 1 години. Потім реакційну суміш залишають охолоджуватися

до кімнатної температури, потім обережно додають краплями воду (10мл) і водний розчин гідроксиду натрію (1,5г NaOH в 4мл води). Розчин потім екстрагують етилацетатом (3×30мл) і об'єднані органічні екстракти сушать (MgSO<sub>4</sub>) і упарюють, одержуючи сполуку, вказану в заголовку у вигляді білої твердої речовини (2,08г).

НРМС (електророзпилення): m/z [M+H]<sup>+</sup> 212.

ПРЕПАРАТ 43

N-[(1S)-1-(3-Фторфеніл)-3-оксопропіл]ацетамід



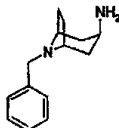
Комплекс піридину з триоксидом сірки (37,7г, 237ммоль) додають порціями протягом 20хв. до холодного розчину, що перемішується, (0°C) N-[(1S)-1-(3-фторфеніл)-3-гідроксипропіл]ацетаміду (25г, 118ммоль), ДМСО (16,5мл, 233ммоль) і триетиламіну (33мл, 237ммоль) в дихлорметані (240мл). Після двох часів перемішування при кімнатній температурі, розчинник випаровують при зниженому тиску і залишок наносять прямо на колонку з сілікагелем. Проведення елюювання градієнтною системою, починаючи з етилацетат:дихлорметан (50:50 за об'ємом), потім етилацетат:дихлорметан (80:20 за об'ємом), і на решті етилацетат, дає вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної олії, яка затвердіває при сто-янні (13,9г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ: 9,75 (1H, с), 7,30 (1H, м), 7,10-6,90 (3H, м), 6,40 (1H, уш.с), 5,50 (1H, м), 3,05 (1H, дд), 2,90 (1H, дд), 2,00 (3H, с) м.ч.

НРМС (електророзпилення): m/z [M+H]<sup>+</sup> 210.

ПРЕПАРАТ 44

ендо-8-Бензил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-иламін

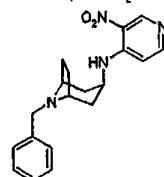


Напівгідрат дигідрохлориду ендо-8-бензил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-иламіну (100г, 0,34ммоль) розчиняють у воді (300мл) і етилацетаті (500мл). Доводять рН водного шару до 10 додаванням 10М розчину гідроксиду натрію (70мл), що дає в результаті екзотермічну реакцію з підвищенням температури на 5°C. Реакційну суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 15хв. і шари розділяють. Водний шар промивають етилацетатом (500мл). Органічні шари об'єднують, промивають водою (300мл), і концентрують при зниженому тиску, одержуючи блідожовту олію, що містить сліди етилацетату, 64,9г, 90% вихід.

НРМС (електророзпилення): m/z=217,2 (MН<sup>+</sup>)

ПРЕПАРАТ 45

ендо-8-Бензил-N-(3-нітро-4-піридил)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-иламін

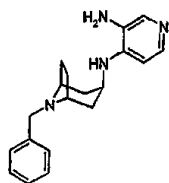


Готують завись гідрохлориду 4-етокси-3-нітропіридину (135,3г, 0,661моль) в трет-аміловому спирті (390мл) при температурі навколишнього середовища в атмосфері азоту. До реакційної суміші додають 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (192,1г, 1,26моль) з подальшим додаванням розчину, вказаної в заголовку сполуки з препарату 44 (130г, 0,601моль) в трет-аміловому спирті (260мл). Одержаний розчин нагрівають при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 4,5год. Розчин охолоджують до температури навколишнього середовища і одержану густу жовту завись перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 12год. і потім протягом 2год. при 5°C. Тверду речовину відфільтровують, сушать в сушильній шафі при зниженому тиску при 50°C протягом ночі і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (132,8г), вихід 91%.

НРМС (електророзпилення):  $m/z=339,3$  ( $MH^+$ ).

ПРЕПАРАТ 46

N4-(ендо-8-Бензил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)піридин-3,4-діамін

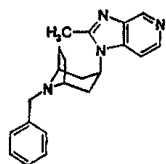


Готують завись з вказаної в заголовку сполуки препарату 45 (150,0г, 0,123моль) в метанолі (750мл). Додають 10% мас. 5%-ного паладію на вугіллі (15,0г). Суміш перемішують в атмосфері водню при тиску 50фунт/кв.дюйм і 25°C протягом 2,5год. Відбирають пробу, і ТШХ-аналіз показує завершення реакції. Реакційну суміш фільтрують через Arbocel™ (допоміжний фільтруючий матеріал) і шар на фільтрі промивають метанолом (750мл). Метанол випаровують при зниженому тиску і замінюють етилацетатом (1,5л), доводячи загальний об'єм до 300мл етилацетату. Суміш гранулюють при температурі навколишнього середовища протягом 2год. і додатково при 0°C протягом 1год. Тверду речовину відфільтровують, промивають етилацетатом (75мл) і сушать в сушильній шафі при зниженому тиску при 50°C протягом ночі і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини, 105,6г, 78%.

НРМС (електророзпилення):  $m/z=309,3$  ( $MH^+$ ).

ПРЕПАРАТ 47

1-(ендо-8-Бензил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-метил-1H-імідазо[4,5-с]піридин



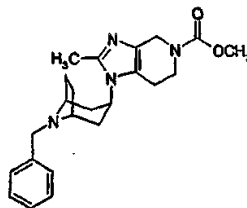
Готують завись з вказаної в заголовку сполуки з препаратом 46 (32,0г, 0,103моль) в толуолі (96мл) при температурі навколишнього середовища в атмосфері азоту. Додають оцтовий ангідрид (64мл) і оцтову кислоту (160мл), що приводить до виділення тепла (підвищення температури на

10°C). Суміш нагрівають при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом ночі. Відбирають пробу і ТШХ-аналіз вказує на завершення реакції. Реакційний розчин залишають охолоджуватись до температури навколишнього середовища. Видаляють оцтову кислоту і толуол при зниженому тиску і одержують коричневу олію. Олію розчиняють в дихлорметані (320мл) і воді (160мл) і одержують двофазний розчин. Доводять рН водного шару до 10 додаванням 10М гідроксиду натрію. Шари розділяють і водний шар промивають дихлорметаном (160мл). Органічні шари об'єднують, промивають водою (240мл) і концентрують при зниженому тиску, замінюючи дихлорметан етилацетатом (320мл) і доводять об'єм етилацетату до 96мл. Одержану завись гранулюють при 0°C протягом 15хв. Додають гептан (96мл) і суміш гранулюють при 0°C протягом 2год. Фільтруванням відділяють тверду речовину бежевого кольору, промивають сумішшю етилацетат/гептан (1:1, 32мл), сушать в сушильній шафі при зниженому тиску при 50°C протягом ночі і одержують вказану в заголовку сполуку, 30г, 88%.

НРМС (електророзпилення):  $m/z=333,3$  ( $MH^+$ ).

ПРЕПАРАТ 48

Метил-1-(ендо-8-бензил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксилат



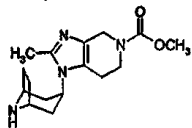
Готують завись з вказаної в заголовку сполуки препарату 47 (59,0г, 0,177моль) в етанолі (280мл) і воді (15мл) при температурі навколишнього середовища в атмосфері азоту. Суміш охолоджують до -70°C. Додають метилхлорформіат (16,5мл, 0,213моль) протягом 10хв., підтримуючи температуру нижче -50°C. Реакційну суміш охолоджують до -70°C і перемішують протягом 45хв. Додають боргідрід літію у вигляді 2М розчину в тетрагідрофурані (107мл, 0,213моль) протягом 15хв., підтримуючи температуру нижче -40°C. Відбирають пробу для аналізу методом ТШХ, який показує, що реакція завершена. Суміші дають нагрітись до -20°C. В цей час спостерігається виділення газу. Додають воду (295мл), дозволяючи суміші нагріватись до температури навколишнього середовища, і перемішують протягом 15хв. Додають дихлорметан (590мл) і двофазний розчин, що утворився, розділяють. Водний шар знову екстрагують дихлорметаном (295мл). Органічні екстракти об'єднують і промивають насиченим розчином хлориду натрію (148мл). Дихлорметан видаляють при зниженому тиску, замінюючи етилацетатом (590мл) і доводять загальний об'єм етилацетату до 118мл. Одержану завись гранулюють при температурі навколишнього середовища протягом 1,5год., потім додатково протягом 1год. при 0°C. Тверду речовину відфільтровують, промивають етилацетатом (30мл), сушать у сушильній шафі при зниженому тиску при 50°C протягом ночі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речо-

вини, 61,6г, 89%.

НРМС (електророзпилення):  $m/z=393,4$  ( $MH^+$ ).

ПРЕПАРАТ 49

Метил-1-(ендо-8-азабікло[3.2.1]окт-3-ил)-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксилат

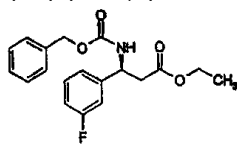


Готують завись з вказаної в заголовку сполуки препарату 48 (161,7г, 0,412моль) в метанолі (1,62л) при температурі навколишнього середовища. Додають 10% мас. 5% паладію на вугіллі (16,2г). Суміш перемішують в атмосфері водню при 50фунт/кв.дюйм і 50°C протягом ночі. Відбирають пробу і ТШХ-аналіз вказує на завершення реакції. Реакційну суміш фільтрують через Arbocel™ (допоміжний фільтруючий матеріал) і шар на фільтрі промивають метанолом (1,0л). Метанол видаляють при зниженому тиску, замінюючи етилацетатом (1,62л), потім упарюють досуха і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді біло-жовтої олії, 118,6г, 95%.

НРМС (електророзпилення):  $m/z=305,3$  ( $MH^+$ ).

ПРЕПАРАТ 50

Етил-(S)-3-[(бензилоксикарбоніл)аміно]-3-(3-фторфеніл)пропаноат

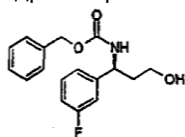


Готують завись гідрохлориду етил-(S)-3-аміно-3-(3-фторфеніл)пропаноату (1,0кг, 4,04моль) в етилацетаті (5,0л) при температурі навколишнього середовища. Додають насичений розчин карбонату натрію (5,0л) і воду (5,0л). одержаний двофазний розчин охолоджують до 10°C. Додають до суміші бензилхлорформіат (605мл, 1,05моль), підтримуючи температуру нижче за 20°C. Суміш перемішують при 20°C протягом 20хв. Відбирають пробу, і ТШХ-аналіз вказує на завершення реакції. Доводять рН водного шару до 9 додаванням насиченого розчину карбонату натрію. Фази розділяють. Водний шар додатково екстрагують етилацетатом (5,0л). Органічні екстракти об'єднують і промивають водою (5,0л). Етилацетат видаляють при зниженому тиску і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді віскоподібної білої твердої речовини, 1,39кг, 100%.

НРМС (електророзпилення):  $m/z=346,3$  ( $MH^+$ ).

ПРЕПАРАТ 51

Бензил-(S)-1-(3-фторфеніл)-3-гідроксипропілкарбамат



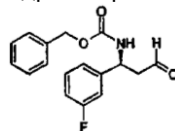
Сполуку, вказану в заголовку прикладу одержання препарату 50 (13,95г, 0,404моль), розчиняють в тетрагідрофурані (98мл) при температурі навколишнього середовища в атмосфері азоту. Додають боргідрід натрію, що приводить до виді-

лення тепла (10°C). Реакційну суміш нагрівають до 50°C і додають метанол (3,3мл, 0,0808моль) протягом 5хв., підтримуючи температуру 50°C. Спостерігається деяке виділення газів і ціноутворення. Реакційну суміш нагрівають при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 1,5 год. Відбирають пробу і ВЕРХ-аналіз вказує на завершення реакції. Суміш охолоджують до температури навколишнього середовища. Додають 2М розчин гідроксиду натрію (98мл) і одержаний двофазний розчин перемішують протягом 15хв. Фази розділяють. Водний шар додатково екстрагують тетрагідрофураном (50мл). Органічні екстракти об'єднують і промивають насиченим розчином хлориду натрію (70мл). Тетрагідрофуран видаляють при зниженому тиску і замінюють етилацетатом (70мл). Етилацетатний розчин упарюють досуха при зниженому тиску для азеотропного видалення води, що залишається. Вказану в заголовку сполуку виділяють у вигляді віскоподібної білої твердої речовини.

НРМС (електророзпилення):  $m/z=304,2$  ( $MH^+$ ).

ПРЕПАРАТ 52

Бензил-(S)-1-(3-фторфеніл)-3-гідроксипропілкарбамат

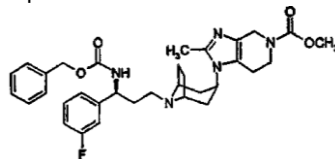


Сполуку, вказану в заголовку прикладу одержання препарату 51 (165,0г, 0,72моль), розчиняють в етилацетаті (1,65л) при температурі навколишнього середовища в атмосфері азоту. Додають воду (803мл), бікарбонат натрію (175г, 2,10моль), TEMPO (1,13г, 0,0072моль) і бромід натрію (76,1г, 0,74моль). Суміш охолоджують до 5°C. Додають розчин гіпохлориту натрію (1,62М, 469мл, 0,76моль) протягом 1год., підтримуючи температуру нижче 10°C. Двофазну суміш перемішують протягом 20 хв. Відбирають пробу і ТШХ-аналіз вказує на завершення реакції. Фази розділяють. Водний шар додатково екстрагують етилацетатом (401мл). Органічні екстракти об'єднують і промивають 10% мас. розчином гідросульфату калію (803мл), потім 10% мас. розчином тіосульфату натрію (401мл) і насиченим розчином хлориду натрію (401мл). Спостерігається виділення газів і піноутворення під час промивання гідросульфатом калію. Етилацетат видаляють при зниженому тиску і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої олії, 139,3г, 89%.

НРМС (електророзпилення):  $m/z=302,2$  ( $MH^+$ ).

ПРЕПАРАТ 53

Метил-1-(ендо-8-((3S)-3-[(бензилоксикарбоніл)аміно]-3-(3-фторфеніл)-пропіл]-8-азабікло[3.2.1]окт-3-ил)-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксилат

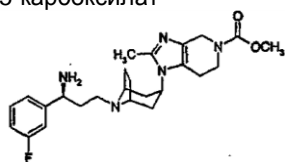


Готують завись сполуки, вказаної в заголовку прикладу одержання препарату 49 (3,20г,

0,0105моль) і триацетоксиборгидриду натрію (3,35г, 0,0158моль) в етилацетаті (35мл) при температурі навколишнього середовища в атмосфері азоту. Додають сполуку, вказану в заголовку препарату 52 (3,48г, 0,0116моль), у вигляді розчину в тетрагідрофурані (7мл) протягом 15хв. Суміш перемішують протягом ночі. Відбирають пробу для ТШХ-аналізу, який вказує на завершення реакції. Додають 2М розчин гідроксиду натрію (14мл) протягом 5 хв. Доводять рН водного шару двофазного розчину, що утворився, до 10 додаванням 10М гідроксиду натрію (7,5мл). Фази розділяють. Органічний шар промивають водою (17,5мл). Етилацетат видаляють при зниженому тиску і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої олії (5,3г), 77%.

НРМС (електророзпилення):  $m/z=590,5$  ( $MH^+$ ).  
ПРЕПАРАТ 54

Метил-1-(ендо-8-[(3S)-3-аміно-3-(3-фторфеніл)пропіл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксилат



Сполуку, вказану в заголовку прикладу одержання препарату 53, розчиняють в метанолі (26,5мл). Додають 10% мас. гідроксид паладію (0,53г). Суміш перемішують в атмoeфері водню при 50фунт/кв.дюйм при температурі навколишнього середовища протягом 4год. Відбирають пробу, ТШХ-аналіз якої показує, що реакція заве-

ршена. Реакційну суміш фільтрують через Arbocel™ (допоміжний фільтруючий матеріал) і шар на фільтрі промивають метанолом (26,5мл). Метанол випаровують при зниженому тиску і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої олії (3,81г), 93%.

НРМС (електророзпилення):  $m/z=456,4$  ( $MH^+$ ).

Біологічна активність

Здатність сполук формули (I) інгібувати зв'язування оболонкового білка ВІЛ (gp120) з рецепторами CCR5 визначають за методикою, описаною [у прикладі 1 Європейського патенту EP 1 118 858 A2]. В даному аналізі сполуки формули (I) виявляли високу активність (наномолярні (нМ) значення  $IC_{50}$ ).

Конкретно, в даному аналізі сполуки прикладів 9 і 30 обидві виявляють  $IC_{50}$ , що дорівнює 7нМ;  $IC_{50}$ , що дорівнює 15нМ, має сполука прикладу 17; для сполуки прикладу 33  $IC_{50}$  дорівнює 23нМ; і для сполуки прикладу 44  $IC_{50}$  дорівнює 14нМ.

ДАНІ РЕНТГЕНОСТРУКТУРНОГО АНАЛІЗУ ПОРОШКУ (ПРСА)

Моногідрат метил-1-(ендо-8-[(3S)-3-ацетамідо-3-(3-фторфеніл)пропіл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксилату

Рентгенограму ПРСА для вказаної в заголовку сполуки, одержаної так само, як сполуку прикладу 44, одержують на дифрактометрі «Siemens D5000» ( $\lambda=1,54178\text{\AA}$ ) в інтервалі кутів  $2\theta$  від 2 до  $55^\circ$  з шагом  $0,02^\circ$ . Дані одержують при кожному шагу, час рахунку 5сек. Положення піків визначають, застосовуючи порошок кремнію (15% мас.) як внутрішній стандарт (Таблиця 1).

Таблиця 1

Дані піків ПРСА для вказаної в заголовку сполуки

2-тета Інтенсивність	2-тета Інтенсивність	2-тета Інтенсивність	2-тета Інтенсивність
$^\circ$	%	$^\circ$	%
7,141	3,0	19,096	40,9
9,087	11,3	19,589	10,2
11,666	5,2	20,624	100,0
12,719	25,4	21,516	47,6
13,027	23,4	22,208	21,6
14,107	11,9	23,210	36,1
14,475	29,4	23,419	27,5
15,530	15,4	24,310	12,3
15,935	20,7	24,968	13,6
17,191	7,7	26,241	25,7
17,522	11,6	26,674	13,9
17,923	41,2	26,959	12,9
18,137	21,9	27,505	5,4
		27,937	7,4
		28,397	11,4
		28,737	15,0
		29,179	24,3
		30,007	21,1
		30,947	5,4
		31,941	11,0
		32,631	17,7
		33,402	5,6
		34,808	9,0
		36,010	8,3
		36,910	10,6
		37,746	9,6
		38,454	6,4
		39,117	12,5
		41,619	10,4
		41,857	11,3
		43,324	8,0
		44,002	8,8
		45,309	10,8
		47,667	7,1
		49,618	8,4
		51,032	7,0
		52,670	7,2

Рентгенограми ПРСА для сполук прикладу 44 і прикладу 45 узгоджуються з представленими вище даними ПРСА.

Приклади 46-49

Математичне моделювання рентгенограм ПРСА із залученням кутів  $2\theta$  і відносних інтенсивностей проводять, виходячи зі структур одиночно-го кристала за допомогою Cerius<sup>2</sup> Diffraction-Crystal

Module. Параметри моделювання наступні:

Довжина хвилі = 1,54178Å

Фактор поляризації = 0,5

Розмір кристаліту = 500×500×500Å.

Форма піка з апроксимацією функцією Лоренца.

Основні піки (в градусах 2-тета) модельованих рентгенограм ПРСА перераховані в таблицях 2-5.

Таблиця 2

Дані для модельованих піків ПРСА сполуки прикладу 46

2-тета Інтенсивність		2-тета Інтенсивність		2-тета Інтенсивність		2-тета Інтенсивність	
°	%	°	%	°	%	°	%
6,768	76,1	20,070	98,8	26,976	16,9	35,551	8,4
10,076	21,7	20,799	39,1	27,494	7,3	37,152	5,8
10,671	36,9	21,100	21,9	27,941	16,5	37,380	5,9
11,054	17,3	21,581	58,5	28,641	20,3	38,287	9,4
13,079	8,7	22,527	23,0	28,944	7,8	38,457	8,2
13,801	6,4	22,894	30,2	29,302	8,3	38,937	12,3
15,807	5,6	23,341	45,6	29,950	6,7	39,495	7,0
16,552	21,4	23,740	6,0	30,460	17,5	39,929	5,7
16,975	80,7	24,723	8,2	31,088	9,6	40,793	5,0
17,331	25,5	25,225	18,4	31,695	5,6	42,526	5,2
17,848	38,9	25,498	17,2	32,905	8,1	42,986	7,5
8,422	155,2	25,966	22,2	33,362	10,1	44,638	5,2
18,880	100,0	26,312	8,6	33,520	9,7	47,791	6,5
19,424	24,7	26,782	13,3	35,040	9,1		

Таблиця 3

Дані для модельованих піків ПРСА сполуки прикладу 47

2-тета Інтенсивність		2-тета Інтенсивність		2-тета Інтенсивність		2-тета Інтенсивність	
°	%	°	%	°	%	°	%
6,859	22,5	18,377	11,3	24,906	12,7	32,685	7,8
8,823	8,9	18,881	34,0	25,259	5,1	33,593	8,4
10,277	16,1	19,342	100,0	25,602	4,0	33,792	6,7
10,516	14,9	19,860	16,4	27,245	4,7	34,511	6,6
11,541	22,6	20,644	19,4	28,000	4,8	36,022	6,5
12,802	8,5	21,281	23,6	28,431	23,0	36,456	7,1
13,851	4,3	21,586	14,9	28,913	12,3	39,229	5,7
14,260	7,8	21,860	5,7	29,552	13,4	45,114	5,2
16,418	27,4	22,672	29,7	31,333	8,5	51,277	4,2
16,950	74,0	23,179	5,4	32,057	4,3		
17,688	6,5	23,522	16,1	32,221	4,4		

Таблиця 4

Дані для модельовані піків ПРСА сполуки прикладу 48

2-тета Інтенсивність		2-тета Інтенсивність		2-тета Інтенсивність		2-тета Інтенсивність	
°	%	°	%	°	%	°	%
6,870	33,0	18,893	100,0	25,720	4,0	31,551	7,2
8,908	6,4	19,591	26,1	26,301	7,1	32,016	6,8
10,463	14,8	20,103	31,3	26,571	8,6	32,824	4,4
10,761	9,0	20,790	18,3	27,922	4,7	33,478	6,4
11,656	5,3	21,570	32,3	28,174	6,2	34,280	4,7
12,966	4,1	22,094	4,3	28,612	6,1	34,483	7,2
14,787	5,9	22,823	15,3	29,016	6,6	34,750	5,6
16,422	6,5	23,207	23,7	29,494	6,9	37,504	6,1
16,720	21,0	23,849	6,9	30,387	13,3	39,705	5,2
17,026	60,7	24,909	12,4	30,642	9,6	42,797	5,2
18,400	6,9	25,531	5,1	31,231	4,4	43,416	4,5



Таблиця 5

Дані для модельовані піків ПРСА сполуки прикладу 49

2-тета Інтенсивність		2-тета Інтенсивність		2-тета Інтенсивність		2-тета Інтенсивність	
°	%	°	%	°	%	°	%
6,842	41,9	20,053	87,5	27,171	16,9	35,373	5,7
10,061	32,0	20,736	38,1	27,442	6,3	35,603	10,1
10,637	41,0	21,016	20,3	28,073	13,4	37,352	7,1
11,082	23,9	21,233	19,4	28,661	27,1	38,531	5,9
13,212	9,4	21,616	47,3	29,231	10,5	38,843	8,6
13,772	10,3	22,707	24,8	29,941	7,2	39,387	5,1
15,818	11,1	23,300	29,6	30,155	5,8	39,766	7,4
16,640	14,3	23,500	20,9	30,568	11,8	39,971	7,3
17,233	74,4	23,920	9,3	30,740	7,3	40,734	5,5
17,583	44,5	24,060	12,5	31,177	7,6	43,118	7,1
17,812	42,4	24,680	10,6	31,761	7,1	45,533	5,3
18,426	42,3	25,651	16,6	33,104	6,3	46,554	6,6
18,824	100,0	25,990	17,8	33,450	9,7	51,453	5,3
19,352	15,7	26,613	8,9	33,894	6,7		
19,648	24,3	27,052	19,3	35,038	5,6		