



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **88518** (13) **C2**

(51) МПК (2009)

C07D 403/12 (2007.01)**C07D 401/12** (2007.01)**C07D 417/12** (2007.01)**C07D 413/00****A61K 31/4178** (2007.01)**A61K 31/427****A61K 31/4439** (2007.01)**A61P 25/00**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) БІЦИКЛО[3,1,0]ГЕТЕРОАРИЛАМІДИ ЯК ІНГІБІТОРИ ТРАНСПОРТУ ГЛІЦИНУ ТИПУ I

1

2

(21) а200711021

(22) 27.03.2006

(24) 26.10.2009

(86) РСТ/IB2006/000947, 27.03.2006

(31) 60/669,472

(32) 08.04.2005

(33) US

(46) 26.10.2009, Бюл.№ 20, 2009 р.

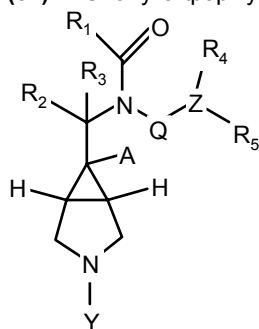
(72) МІЧАРДІ СТЕНТОН ФЮРСТ, US, ЛОВЕ III,
ДЖОН АДАМС, US

(73) ПФАЙЗЕР ПРОДАКТС ІНК., US

(56) WO 03089411 A

WO 2005037216 A

(57) 1. Сполука формули I



, Формула I

де R₁ - гетероарил, вибраний з групи: імідазоліл, тiazоліл, піридил, оксазоліл, піразоліл, триазоліл, оксадіазоліл, хінолініл, ізоксазоліл, піролоімідазоїл та тіадіазол, де вказаний гетероарил необов'язково заміщено одним або більше замісниками, вибраними з групи: -ОН, -NR₇R₈, галоген, (C₁-C₈)алкіл, (C₃-C₁₀)циклоалкіл, (C₁-C₈)алкокси, (C₁-C₁₂)алкоксіалкіл, (C₁-C₈)гідроксіалкіл, (C₆-C₁₄)арил та бензил;

R₂, R₃ та A, незалежно, - H або (C₁-C₈)алкіл, де вказаний алкіл необов'язково заміщено одним або більше з групи: -ОН, (C₁-C₈)алкокси, -NR₇R₈ або галоген;

Q - -(CH₂)_n-, де n = 1, 2, 3 або 4 або -(CH₂)_m-O-, де m = 2, 3 або 4; Z - (C₆-C₁₄)арил, (C₁-C₈)алкіл або (C₃-C₈)циклоалкіл;

R₄ та R₅, кожний незалежно, - H, галоген, (C₁-C₈)алкіл, (C₆-C₁₄)арил, (C₆-C₁₄)арилокси, (C₁-C₈)алкокси, (3-10-членний)гетероциклоалкіл або (C₃-C₈)циклоалкокси; де R₄ та R₅ необов'язково заміщені одним або більше з групи: -ОН, (C₁-C₈)алкокси, -NR₇R₈ або галоген;

Y - -R₆, -(CH₂)_o-R₆, -C(R₆)₃ або -CH(R₆)₂, де o = 1, 2 або 3;

R₆ - H, (C₆-C₁₄)арил, (C₁-C₁₀)алкіл, (C₃-C₁₀)циклоалкіл, (C₅-C₁₈)біциклоалкіл, (C₅-C₁₈)трициклоалкіл, (3-10-членний)гетероциклоалкіл, (5-10-членний)гетероарил, C(=O)NR₇R₈, або -C(=O)OR₇,

де вказані групи R₆ можуть необов'язково бути заміщеними одною або більше групами X;

де X = -ОН, (C₁-C₈)алкокси, -NR₁₁R₁₂, -SO₂R₁₀, -C(=O)R₁₀, галоген, ціано, (C₁-C₈)алкіл, (C₁-C₁₀)алкоксіалкіл, (5-10-членний)гетероарил, (C₆-C₁₄)арил, (C₆-C₁₄)арилокси, бензил або (C₁-C₈)гідроксіалкіл;

де R₇ та R₈, незалежно, -H, (C₁-C₈)алкіл, (C₃-C₈)циклоалкіл, (5-10-членний)гетероциклоалкіл, (C₁-C₈)гідроксіалкіл, (5-10-членний)гетероарил або (C₁-C₁₀)алкоксіалкіл; де R₇ та R₈ можуть необов'язково бути заміщеними одною або більше групами X;

або R₇ та R₈ разом з нітрогеном, до якого вони можуть бути приєднаними, можуть утворювати (3-10-членний)гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одною або більше групами X;

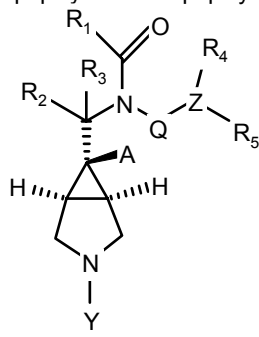
де R₁₀ - (C₁-C₈)алкіл, (C₃-C₈)циклоалкіл, (3-10-членний)гетероциклоалкіл, (C₁-C₈)гідроксіалкіл, (5-10-членний)гетероарил або (C₁-C₁₀)алкоксіалкіл;

де R₁₁ та R₁₂, незалежно, - H, (C₁-C₈)алкіл, (C₃-C₈)циклоалкіл, (5-10-членний)гетероциклоалкіл,

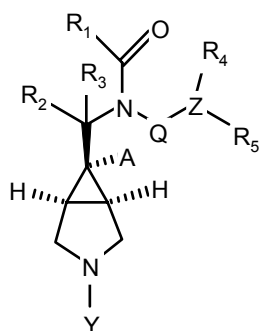
(13) **C2**(11) **88518**(19) **UA**

(C₁-C₈)гідроксіалкіл, (5-10-членний)гетероарил або (C₁-C₁₀)алкоксіалкіл;
або її фармацевтично прийнятні солі, сольвати чи проліки.

2. Сполука за п. 1, де стереобудову визначено у формулі II або формулі III:



Формула II



Формула III.

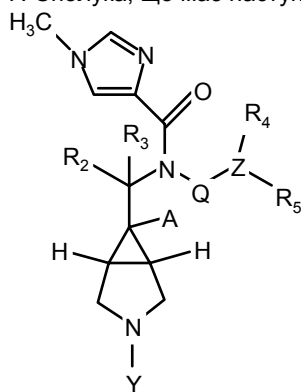
3. Сполука за п. 1, де Z - (C₆-C₁₄)арил, а R₄ або R₅, кожний незалежно, - H, галоген, -F₃, -OCF₃, (C₆-C₁₄)арил або (C₆-C₁₄)арилокси.

4. Сполука за п. 1, де R₂, R₃ та A - гідроген.

5. Сполука за п. 1, де Y - (C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₆)циклоалкіл, (3-6-членний)гетероциклоалкіл або -CH₂-(C₃-C₆)циклоалкіл; де Y необов'язково заміщено галогеном, OH, -SO₂R₁₀, -C(=O)R₁₀ або -CH₂CH₂CF₃.

6. Сполука за п. 3, де R¹ - імідазоліл.

7. Сполука, що має наступну формулу:



де R₂, R₃ та A, незалежно, - H або (C₁-C₈)алкіл, де вказаний алкіл необов'язково заміщено одним або більше з групи: -OH, (C₁-C₈)алкокси, -NR₇R₈ або галоген;

Q - -(CH₂)_n-, де n = 1, 2, 3 або 4 або -(CH₂)_m-O-, де m = 2, 3 або 4;

Z - (C₆-C₁₄)арил, (C₁-C₈)алкіл або (C₃-C₈)циклоалкіл;

R₄ та R₅, кожний незалежно, - H, галоген, (C₁-C₈)алкіл, (C₆-C₁₄)арил, (C₆-C₁₄)арилокси, (C₁-C₈)алкокси, (3-10-членний)гетероциклоалкіл або (C₃-C₈)циклоалкокси; де R₄ та R₅ необов'язково заміщені одним або більше з групи: -OH, (C₁-C₈)алкокси, -NR₇R₈ або галоген;

Y - -R₆, -(CH₂)_o-R₆, -C(R₆)₃ або -CH(R₆)₂, де o = 1, 2 або 3;

R₆ - H, (C₆-C₁₄)арил, (C₁-C₁₀)алкіл, (C₃-C₁₀)циклоалкіл, (C₅-C₁₈)біциклоалкіл, (C₅-C₁₈)трициклоалкіл, (3-10-членний)гетероциклоалкіл, (5-10-членний)гетероарил, C(=O)NR₇R₈ або -C(=O)OR₇, де вказаний R₆ може необов'язково бути заміщеним одною або більше групами X;

де X = -OH, (C₁-C₈)алкокси, -NR₁₁R₁₂, -SO₂R₁₀, -C(=O)R₁₀, галоген, ціано, (C₁-C₈)алкіл, (C₁-C₁₀)алкоксіалкіл, (5-10-членний)гетероарил, (C₆-C₁₄)арил, (C₆-C₁₄)арилокси, бензил або (C₁-C₈)гідроксіалкіл;

де R₇ та R₈, незалежно, -H, (C₁-C₈)алкіл (C₃-C₈)циклоалкіл, (5-10-членний)гетероциклоалкіл, (C₁-C₈)гідроксіалкіл, (5-10-членний)гетероарил або (C₁-C₁₀)алкоксіалкіл; де R₇ та R₈ можуть необов'язково бути заміщеними одною або більше групами X;

або R₇ та R₈ разом з нітрогеном, до якого вони можуть бути приєднаними, можуть утворювати (3-10-членний)гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одною або більше групами X;

де R₁₀ - (C₁-C₈)алкіл, (C₃-C₈)циклоалкіл, (3-10-членний)гетероциклоалкіл, (C₁-C₈)гідроксіалкіл, (5-10-членний)гетероарил або (C₁-C₁₀)алкоксіалкіл;

де R₁₁ та R₁₂, незалежно, - H, (C₁-C₈)алкіл, (C₃-C₈)циклоалкіл, (5-10-членний)гетероциклоалкіл, (C₁-C₈)гідроксіалкіл, (5-10-членний)гетероарил або (C₁-C₁₀)алкоксіалкіл;

або її фармацевтично прийнятні солі, сольвати чи проліки.

8. Сполука за п. 7, де Z - (C₆-C₁₄)арил, а R₄ або R₅, кожний незалежно, - H, галоген, -F₃, -OCF₃, (C₆-C₁₄)арил або (C₆-C₁₄)арилокси.

9. Сполука за п. 7, де R₂, R₃ та A - гідроген.

10. Сполука за п. 7, де Y - (C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₆)циклоалкіл, (3-20-членний)гетероциклоалкіл або -CH₂-(C₃-C₆)циклоалкіл; де Y необов'язково заміщено галогеном, OH, -SO₂R₁₀, -C(=O)R₁₀ або CH₂CH₂CF₃.

11. Сполука за п. 1, де вказана сполука вибрана з групи:

1-метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(3-трифлуорметоксибензил)-амід гідрохлорид;

1-метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(3-трифлуорметилбензил)-амід гідрохлорид;

1-метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(3-хлорбензил)-амід гідрохлорид;

1-метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(4-флуор-3-трифлуорметилбензил)-амід гідрохлорид;

1-метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(3-хлор-4-флуорбензил)-амід гідрохлорид;

[illegible]

1-метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-ізоксазол-3-ілметил-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(3-трифлуорметоксибензил)-амід;
1-метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(2-метилпентил)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил]-
(3-трифлуорметоксибензил)-амід;
1-метил-1H-імідазол-4-карбонової кислота [3-(1-метил-1H-піразол-4-їлметил)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил]-(3-трифлуорметоксибензил)-амід;
1-метил-1H-імідазол-4-карбонової кислота [3-(2-етил-3-метилбутил)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил]-(3-трифлуорметоксибензил)-амід;
1-метил-1H-імідазол-4-карбонової кислота (3-циклогексилометил-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(3-трифлуорметоксибензил)-амід;
1-метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(1-метил-1H-пірол-2-їлметил)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил]-(3-трифлуорметоксибензил)-амід;
1-метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(3,3-диметилабутил)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил]-(3-трифлуорметоксибензил)-амід;
1-метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(4-метилабензил)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил]-(3-трифлуорметоксибензил)-амід;
1-метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-гіептил-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил) -(3-трифлуорметоксибензил)-амід;
1-метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(1-метил-1H-імідазол-2-їлметил)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил]-(3-трифлуорметоксибензил)-амід;
1-метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(2-метилабензил)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил]-(3-трифлуорметоксибензил)-амід;
1-метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-біцікло[2,2,1]гепт-5-ен-2-їлметил-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(3-трифлуорметоксибензил)-амід;
1-метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(5-метил-3Н-імідазол-4-їлметил)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил]-(3-трифлуорметоксибензил)-амід;
1-метил-1H-імідазол-4-карбонової кислота [3-(2,4-діметилабензил)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил]-(3-трифлуорметоксибензил)-амід;
1-метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(3-метилабензил)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил]-(3-трифлуорметоксибензил)-амід;
1-метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(1,5-діметил-1H-піразол-4-їлметил)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил]-(3-трифлуорметоксибензил)-амід;
1-метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(4-ціанобензил)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил]-(3-трифлуорметоксибензил)-амід;
2-метил-3-{(1-метил-1H-імідазол-4-карбоніл)}-(3-трифлуорметоксибензил)-аміно}-метил]-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-3-ил}-пропіонової кислоти етилестер;

1-метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-фенетил-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(3-трифлуорметоксибензил)-амід;
1-метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(2-етил-3H-імідазол-4-їлметил)-3-

[illegible]

1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(4-дифлуорметоксibenзил)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил]- (3-трифлуорметоксibenзил)-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-трифлуорметоксibenзил)-[3-(4-трифлуорметилбензил)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил]-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-бifenіл-4-їлметил-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)- (3-трифлуорметоксibenзил)-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-трифлуорметоксibenзил)-[3-(3-трифлуорметоксibenзил)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил]-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(3-fenілбутил)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил]- (3-трифлуорметоксibenзил)-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(6-fеноксипіридин-3-їлметил)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил]- (3-трифлуорметоксibenзил)-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(4-fеноксibenзил)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил]- (3-трифлуорметоксibenзил)-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-трифлуорметоксibenзил)-[3-(2-трифлуорметоксibenзил)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил]-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(4-флуорbenзил)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил]- (3-трифлуорметоксibenзил)-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-циклопропілметил-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(4-флуор-3-трифлуорметилбензил)-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-циклопентилметил-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(4-флуор-3-трифлуорметилбензил)-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (4-флуор-3-трифлуорметилбензил)-[3-(4-трифлуорметоксibenзил)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил]-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (4-флуор-3-трифлуорметилбензил)-[3-(1-гідроксициклогексилметил)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил]-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (4-флуор-3-трифлуорметилбензил)-[3-(4-fеноксibenзил)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил]-амід;
тіазол-4-карбонової кислоти (3-fенетил-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)- (3-трифлуорметоксibenзил)-амід;
тіазол-4-карбонової кислоти (3-циклопропілметил-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)- (3-трифлуорметоксibenзил)-амід;
тіазол-4-карбонової кислоти (3-циклопентилметил-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)- (3-трифлуорметоксibenзил)-амід;
тіазол-4-карбонової кислоти [3-(4-xлорbenзил)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил]- (3-трифлуорметоксibenзил)-амід;
тіазол-4-карбонової кислоти [3-(4-флуорbenзил)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил]- (3-трифлуорметоксibenзил)-амід;

1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-
(піридин-3-ілкарбамоїлметил)-3-
азабіцикло[3, 1, 0]гекс-6-илметил]-(3-
трифлуорметоксибензил)-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-
[метил-(3-метилпіридин-2-ілметил)-карбамоїл]-
метил)-3-азабіцикло[3, 1, 0]гекс-6-илметил]-(3-
трифлуорметоксибензил)-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти {3-[(2-
гідрокси-1, 1-диметилетилкарбамоїл)-метил]-3-
азабіцикло[3, 1, 0]гекс-6-илметил]-(3-
трифлуорметоксибензил)-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-
(піридин-2-ілкарбамоїлметил)-3-
азабіцикло[3, 1, 0]гекс-6-илметил]-(3-
трифлуорметоксибензил)-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти {3-[(2-
метил-2Н-піразол-3-ілкарбамоїл)-метил]-3-
азабіцикло[3, 1, 0]гекс-6-илметил]-(3-
трифлуорметоксибензил)-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти {3-
[(2, 2, 2-трифлуоретилкарбамоїл)-метил]-3-
азабіцикло[3, 1, 0]гекс-6-илметил]-(3-
трифлуорметоксибензил)-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-
[[фуран-2-ілметил)-карбамоїл]-метил]-3-
азабіцикло[3, 1, 0]гекс-6-илметил]-(3-
трифлуорметоксибензил)-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-
диметилкарбамоїлметил-3-азабіцикло[3, 1, 0]гекс-6-
илметил]-(3-трифлуорметоксибензил)-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти {3-[(1-
метил-1Н-[1, 2, 4]триазол-3-ілкарбамоїл)-метил]-3-
азабіцикло[3, 1, 0]гекс-6-илметил]-(3-
трифлуорметоксибензил)-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-
циклогексилкарбамоїлметил-3-
азабіцикло[3, 1, 0]гекс-6-илметил]-(3-
трифлуорметоксибензил)-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(2-
оксо-2-піролідін-1-ілетил)-3-азабіцикло[3, 1, 0]гекс-
6-илметил]-(3-трифлуорметоксибензил)-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти {3-[2-(2-
метилпіролідін-1-іл)-2-оксоетил]-3-
азабіцикло[3, 1, 0]гекс-6-илметил]-(3-
трифлуорметоксибензил)-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(2-
оксо-2-піперидін-1-ілетил)-3-азабіцикло[3, 1, 0]гекс-
6-илметил]-(3-трифлуорметоксибензил)-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти {3-
[(циклопропілметилметилкарбамоїл)-метил]-3-
азабіцикло[3, 1, 0]гекс-6-илметил]-(3-
трифлуорметоксибензил)-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(2-
морфолін-4-іл-2-оксоетил)-3-азабіцикло[3, 1, 0]гекс-
6-илметил]-(3-трифлуорметоксибензил)-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти {3-[2-(3-
гідроксипіролідін-1-іл)-2-оксоетил]-3-
азабіцикло[3, 1, 0]гекс-6-илметил]-(3-
трифлуорметоксибензил)-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти {3-[2-(3-
гідроксипіролідін-1-іл)-2-оксоетил]-3-
азабіцикло[3, 1, 0]гекс-6-илметил]-(3-
трифлуорметоксибензил)-амід;

азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(3-трифлуорметоксibenзил)-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти {3-[(метилтіофен-3-ілметилкарбамоїл)-метил]-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(3-трифлуорметоксibenзил)-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти {3-[(метилфенетилкарбамоїл)-метил]-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(3-трифлуорметоксibenзил)-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-{[метил-(1-піридин-4-ілетил)-карбамоїл]-метил}-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(3-трифлуорметоксibenзил)-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти {3-[2-оксо-2-(3-фенілпіролідін-1-іл)-етил]-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(3-трифлуорметоксibenзил)-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-{[(2-метансульфонілетил)-метилкарбамоїл]-метил}-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(3-трифлуорметоксibenзил)-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти {3-[2-оксо-2-(2-піридин-4-ілпіролідін-1-іл)-етил]-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(3-трифлуорметоксibenзил)-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (4-флуор-3-трифлуорметилбензил)-[3-(2-гідроксидан-2-ілметил)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (4-флуор-3-трифлуорметилбензил)-[3-(6-феноксипіридин-3-ілметил)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил]-амід;
тіазол-4-карбонової кислоти [3-(3-метилбензил)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(3-трифлуорметоксibenзил)-амід;
тіазол-4-карбонової кислоти [3-(2-флуорбензил)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(3-трифлуорметоксibenзил)-амід;
тіазол-4-карбонової кислоти [3-(4-метоксibenзил)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(3-трифлуорметоксibenзил)-амід;
тіазол-4-карбонової кислоти (3-циклогексилметил-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(3-трифлуорметоксibenзил)-амід;
тіазол-4-карбонової кислоти [3-(3-флуорбензил)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(3-трифлуорметоксibenзил)-амід;
тіазол-4-карбонової кислоти [3-(2-метилбензил)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(3-трифлуорметоксibenзил)-амід;
тіазол-4-карбонової кислоти [3-(4-феноксibenзил)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(3-трифлуорметоксibenзил)-амід;
тіазол-4-карбонової кислоти [3-(2-фенілпропіл)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(3-трифлуорметоксibenзил)-амід;
тіазол-4-карбонової кислоти [3-(4-ціанобензил)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(3-трифлуорметоксibenзил)-амід;
тіазол-4-карбонової кислоти (3-біфеніл-4-ілметил-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(3-трифлуорметоксibenзил)-амід;

тіазол-4-карбонової кислоти [3-(4-флуор-3-метилбензил)-3-азабіцикло[3, 1, 0]гекс-6-илметил]-(3-трифлуорметоксибензил)-амід;
тіазол-4-карбонової кислоти [3-(5-метил-3Н-імідазол-4-ілметил)-3-азабіцикло[3, 1, 0]гекс-6-илметил]-(3-трифлуорметоксибензил)-амід;
тіазол-4-карбонової кислоти (3-фуран-2-ілметил-3-азабіцикло[3, 1, 0]гекс-6-илметил)-(3-трифлуорметоксибензил)-амід;
(6-[(тіазол-4-карбоніл)-(3-трифлуорметоксибензил)-аміно]-метил)-3-азабіцикло[3, 1, 0]гекс-3-ил-оцтової кислоти бутилестер;
тіазол-4-карбонової кислоти [3-(3-флуор-4-метилбензил)-3-азабіцикло[3, 1, 0]гекс-6-илметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід;
тіазол-4-карбонової кислоти [3-(2-етил-3Н-імідазол-4-ілметил)-3-азабіцикло[3, 1, 0]гекс-6-илметил]-(3-трифлуорметоксибензил)-амід;
тіазол-4-карбонової кислоти [3-(2-етил-5-метил-3Н-імідазол-4-ілметил)-3-азабіцикло[3, 1, 0]гекс-6-илметил]-(3-трифлуорметоксибензил)-амід;
тіазол-4-карбонової кислоти [3-(тетрагідрофуран-2-ілметил)-3-азабіцикло[3, 1, 0]гекс-6-илметил]-(3-трифлуорметоксибензил)-амід;
тіазол-4-карбонової кислоти [3-(2-р-толілетил)-3-азабіцикло[3, 1, 0]гекс-6-илметил]-(3-трифлуорметоксибензил)-амід;
тіазол-4-карбонової кислоти [3-(1-етил-5-метил-1Н-піразол-4-ілметил)-3-азабіцикло[3, 1, 0]гекс-6-илметил]-(3-трифлуорметоксибензил)-амід;
тіазол-4-карбонової кислоти [3-(2-хлорпіридин-3-ілметил)-3-азабіцикло[3, 1, 0]гекс-6-илметил]-(3-трифлуорметоксибензил)-амід;
тіазол-4-карбонової кислоти (3-ізоксазол-3-ілметил-3-азабіцикло[3, 1, 0]гекс-6-илметил)-(3-трифлуорметоксибензил)-амід;
тіазол-4-карбонової кислоти [3-(1Н-індол-3-ілметил)-3-азабіцикло[3, 1, 0]гекс-6-илметил]-(3-трифлуорметоксибензил)-амід;
2-метил-3-(6-[[тіазол-4-карбоніл)-(3-трифлуорметоксибензил)-аміно]-метил]-3-азабіцикло[3, 1, 0]гекс-3-ил)-пропіонової кислоти етилестер;
тіазол-4-карбонової кислоти [3-(5-метил-2Н-піразол-3-ілметил)-3-азабіцикло[3, 1, 0]гекс-6-илметил]-(3-трифлуорметоксибензил)-амід;
тіазол-4-карбонової кислоти [3-(4-бутоксibenзил)-3-азабіцикло[3, 1, 0]гекс-6-илметил]-(3-трифлуорметоксибензил)-амід;
тіазол-4-карбонової кислоти (3-бензо[1,3]діоксол-5-ілметил-3-азабіцикло[3, 1, 0]гекс-6-илметил)-(3-трифлуорметоксибензил)-амід;
тіазол-4-карбонової кислоти [3-(4-етоксибензил)-3-азабіцикло[3, 1, 0]гекс-6-илметил]-(3-трифлуорметоксибензил)-амід;
тіазол-4-карбонової кислоти [3-(4-ізопропілбензил)-3-азабіцикло[3, 1, 0]гекс-6-илметил]-(3-трифлуорметоксибензил)-амід;
тіазол-4-карбонової кислоти [3-(4-метилбензил)-3-азабіцикло[3, 1, 0]гекс-6-илметил]-(3-трифлуорметоксибензил)-амід;
тіазол-4-карбонової кислоти (3-нафталін-2-ілметил-3-азабіцикло[3, 1, 0]гекс-6-илметил)-(3-трифлуорметоксибензил)-амід;

1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-хлорбензил)-[3-(2-гідроксііндан-2-ілметил)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил]-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(1-гідроксициклогексилметил)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил]-(3-трифлуорметилбензил)-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(1-гідроксициклопентилметил)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил]-(3-трифлуорметилбензил)-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-циклопентилметил-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(3-трифлуорметилбензил)-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти циклогексилметил-(3-циклопропілметил-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил]-(3-трифлуорметоксибензил)-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-трифлуорметоксибензил)-[3-(3,3,3-трифлуорпропіл)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил]-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-циклопентил-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(3-трифлуорметоксибензил)-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-циклобутил-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(3-трифлуорметоксибензил)-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(4-хлорбензил)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил]-циклогексилметиламід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(2-гідроксициклопентил)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил]-(3-трифлуорметоксибензил)-амід;
1,5-диметил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти (3-етил-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(3-трифлуорметоксибензил)-амід;
5-метилізоксазол-3-карбонової кислоти (3-етил-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(3-трифлуорметоксибензил)-амід;
4,5-дихлорізотіазол-3-карбонової кислоти (3-етил-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(3-трифлуорметоксибензил)-амід;
5-пропілізоксазол-3-карбонової кислоти (3-етил-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(3-трифлуорметоксибензил)-амід;
тіазол-4-карбонової кислоти (3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(4-флуор-3-ізопропоксибензил)-амід;
тіазол-4-карбонової кислоти (3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(3-циклопентилокси-4-флуорбензил)-амід;
тіазол-4-карбонової кислоти (3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-[3-(2,2-диметилпропокси)-4-флуорбензил]-амід;
тіазол-4-карбонової кислоти (3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(3-циклогексилокси-4-флуорбензил)-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(3,5-дихлорбензил)-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-ізопропіл-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(3-трифлуорметоксибензил)-амід;

1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти гептил-
[3-(3,3,3-трифлуорпропіл)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-
6-илметил]-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти бутил-
[3-(3,3,3-трифлуорпропіл)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-
6-илметил]-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти цикло-
гексилметил-[3-(3,3,3-трифлуорпропіл)-3-
азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил]-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(4-
хлорбензил)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил]-(2-
метилбутил)-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-
циклопентилпропіл)-[3-(3,3,3-трифлуорпропіл)-3-
азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил]-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(4-
хлорбензил)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил]-
пентиламід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти бутил-
[3-(4-хлорбензил)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-
илметил]-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(4-
хлорбензил)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил]-
циклопропілметиламід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(4-
хлорбензил)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил]-(2-
етилбутил)-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-
хлорбензил)-[3-(3,3,3-трифлуорпропіл)-3-
азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил]-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-
хлорбензил)-[3-(тетрагідропіран-4-іл)-3-
азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил]-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (4-
флуор-3-трифлуорметилбензил)-[3-(3,3,3-
трифлуорпропіл)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-
илметил]-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(4-
гідрокситетрагідропіран-4-ілметил)-3-
азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил]-(3-
трифлуорметоксибензил)-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-
хлорбензил)-[3-(4-гідрокситетрагідропіран-4-
ілметил)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил]-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-
(тетрагідропіран-4-іл)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-
илметил]-(3-трифлуорметоксибензил)-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (4-
флуор-3-трифлуорметилбензил)-[3-
(тетрагідропіран-4-іл)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-
илметил]-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти цикло-
гексилметил-(3-метил-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-
илметил)-амід;
1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти цикло-
гексилметил-(3-етил-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-
илметил)-амід;
2-хлор-N-(3-метил-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-
илметил)-N-(1-метил-1Н-імідазол-4-ілметил)-3-
трифлуорметилбензамід;
6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-а]імідазол-2-карбонової
кислоти (3-метил-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-
илметил)-[3-трифлуорметоксибензил]-амід;

12. Сполука за п. 7, де вказана сполука вибрана з групи:

1-метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(3-трифлуорметоксibenзил)-амід гідрохлорид;

1-метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(3-трифлуорметилбензил)-амід гідрохлорид;

1-метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(3-хлорбензил)-амід гідрохлорид;

1-метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(4-флуор-3-трифлуорметилбензил)-амід гідрохлорид;

1-метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(3-хлор-4-флуорбензил)-амід гідрохлорид;

1-метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(4-флуор-3-ізопропоксibenзил)-амід;

1-метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(3-циклопентилокси-4-флуорбензил)-амід;

1-метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-[3-(2,2-диметилпропокси)-4-флуорбензил]-амід;

1-метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(3-циклогексилокси-4-флуорбензил)-амід;

1-метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-[3-(2,2,2-трифлуор-1-трифлуорметилетил)-бензил]-амід;

1-метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-[3-(2,2,2-трифлуоретил)-бензил]-амід;

1-метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-циклопропілметил-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(3-трифлуорметоксibenзил)-амід;

1-метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-циклопентилметил-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(3-трифлуорметоксibenзил)-амід;

1-метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-трифлуорметоксibenзил)-[3-(4-трифлуорметоксibenзил)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил]-амід;

1-метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-хлорбензил)-(3-циклопропілметил-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-амід;

метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-хлорбензил)-(3-циклопентилметил-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-амід;

1-метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-хлорбензил)-[3-(4-трифлуорметоксibenзил)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил]-амід;

1-метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-циклопропілметил-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(3-трифлуорметилбензил)-амід;

1-метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-етил-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(4-флуор-3-трифлуорметилбензил)-амід;

1-метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (4-флуор-3-трифлуорметилбензил)-(3-метил-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-амід;

1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-хлорбензил)-(3-етил-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-амід;
 1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-етил-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(3-трифлуорметоксибензил)-амід гідрохлорид;
 1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-метил-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(3-трифлуорметоксибензил)-амід;
 1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-етил-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(3-трифлуорметилбензил)-амід;
 1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-метил-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(3-трифлуорметилбензил)-амід;
 1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3,5-дихлорбензил)-(3-метил-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-амід;
 1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3,5-дихлорбензил)-(3-етил-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-амід гідрохлорид;
 1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-хлор-4-флуорбензил)-(3-метил-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-амід;
 1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-хлор-4-флуорбензил)-(3-етил-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-амід;
 1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-хлорбензил)-(3-метил-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-амід;
 1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-азетидин-3-іл-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(3-трифлуорметоксибензил)-амід;
 1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (2,4-дихлорбензил)-(3-метил-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-амід;
 1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (2,4-дихлорбензил)-(3-етил-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-амід;
 1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3,4-дихлорбензил)-(3-метил-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-амід;
 1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3,4-дихлорбензил)-(3-етил-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-амід;
 1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(1-метансульфонілазетидин-3-іл)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил]-(3-трифлуорметоксибензил)-амід;
 1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-азетидин-3-іл-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(4-флуор-3-трифлуорметилбензил)-амід;
 1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-азетидин-3-іл-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(3-хлор-4-флуорбензил)-амід;
 1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (4-флуор-3-трифлуорметилбензил)-[3-(1-метилазетидин-3-іл)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил]-амід;
 1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-хлор-4-флуорбензил)-[3-(1-метилазетидин-3-іл)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил]-амід;
 1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-азетидин-3-іл-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-(3-трифлуорметилбензил)-амід;

1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(1-метилазетидин-3-іл)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил]-(3-трифлуорметилбензил)-амід;
 1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-хлорбензил)-[3-(1-метилазетидин-3-іл)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил]-амід;
 1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-метил-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-[3-(2,2,2-трифлуоретил)-бензил]-амід;
 1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-метил-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил)-[3-(2,2,2-трифлуор-1-трифлуорметилетил)-бензил]-амід;
 1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(1-гідроксициклогексилметил)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил]-(3-трифлуорметоксибензил)-амід;
 1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-[2-(2-хлорфеніл)-2-гідроксіетил]-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил]-(3-трифлуорметоксибензил)-амід;
 1-метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(1-гідроксициклопентилметил)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-илметил]-(3-трифлуорметоксибензил)-амід;
 та її фармацевтичні солі.

13. Фармацевтична композиція для лікування розладу або стану, вибраних з групи: психоз, шизофренія, розлад поведінки, розлад порушеної поведінки, біполярний розлад, психотичні епізоди тривожності, тривожність, асоційована з психозом, психотичні розлади настрою; поведінкові виявлення олігофренії, розлад поведінки та аутизм; розлади рухомості, асоційовані із синдромом Туретта, акінетико-ригідний синдром, розлади рухомості, асоційовані з хворобою Паркінсона, пізня дискінезія та інші дискінезії, індуковані ліками та на основі нейродегенерації; розлад з нестачею уваги і гіперактивністю; когнітивні розлади та розлади пам'яті у ссавця, яка містить сполуку формули I за п. 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, у кількості, що є ефективною для лікування такого розладу або стану.

14. Фармацевтична композиція для лікування розладів центральної нервової системи, когнітивних розладів, шизофренії, деменції та інших розладів у ссавця, що містить сполуку формули I за п. 1 та принаймні один антипсихотичний засіб, вибраний з групи: Зипразидон (Геодон), Клозапін, Моліндін, Локсапін, Пімозид, Рисперидон, Оланзапін, Ремексиприд, Сертиндол, Амісилприд, Кветіапін, Прохлорперазин, Флуфеназин, Трифлуорперазин, Тіорідазин, Галоперидол, Хлорпромазин, Флупентиксол та Піпетіазин.

15. Спосіб лікування розладу або стану, вибраних з групи: психоз, шизофренія, розлад поведінки, розлад порушеної поведінки, біполярний розлад, психотичні епізоди тривожності, тривожність, асоційована з психозом, психотичні розлади настрою; поведінкові виявлення олігофренії, розлад поведінки та аутизм; розлади рухомості, асоційовані із синдромом Туретта, акінетико-ригідний синдром, розлади рухомості, асоційовані з хворобою Паркінсона, пізня дискінезія та інші дискінезії, індуковані ліками та на основі нейродегенерації; розлад з нестачею уваги і гіперактивністю; когнітивні розлади та розлади пам'яті у ссавця, у тому числі людини, спосіб полягає у призначенні ссавцю, що по-

требує такого лікування, кількості сполуки формули I за п. 1 або її фармацевтично прийнятної солі, що ефективна у лікуванні такого стану або розладу.

16. Спосіб лікування розладу або стану, вибраних з групи: психоз, шизофренія, розлад поведінки, розлад порушеної поведінки, біполярний розлад, психотичні епізоди тривожності, тривожність, асоційована з психозом, психотичні розлади настрою; поведінкові виявлення олігофренії, розлад поведінки та аутизм; розлади рухомості, асоційовані із синдромом Туретта, акінетико-ригідний синдром, розлади рухомості, асоційовані з хворобою Паркі-

нсона, пізня дискінезія та інші дискінезії, індуковані ліками та на основі нейродегенерації; розлад з нестачею уваги і гіперактивністю; когнітивні розлади та розлади пам'яті у ссавця, у тому числі людини, спосіб полягає у призначенні ссавцю, що потребує такого лікування, кількості сполуки формули I за п. 1 та принаймні одного антипсихотичного засобу, вибраного з групи: Зипразидон (Геодон), Клозапін, Моліндон, Локсапін, Пімозид, Рисперидон, Оланзапін, Ремексиприд, Сертиндол, Амісиприд, Кветіапін, Прохлорперазин, Флуфеназин, Трифлуорперазин, Тіоридазин, Галоперидол, Хлорпромазин, Флупентиксол та Піпетіазин.

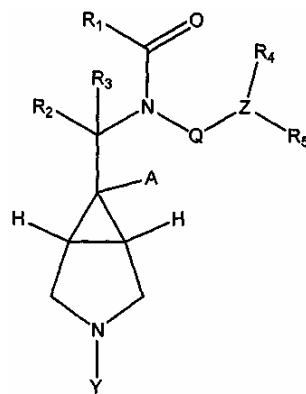
Представлений винахід стосується біцикло[3,1,0]гетероариламідів, фармацевтичних композицій, що їх містять, та їх застосування у лікуванні розладів центральної нервової системи, когнітивних розладів, шизофренії, деменції та інших розладів у ссавців, у тому числі людей. Ці сполуки виявляють активність як інгібітори транспортеру гліцину типу-1.

Шизофренія, прогресуюча неврологічна хвороба, виражена на ранніх етапах як розлади мислення, як-то галюцинації, параноїчне маячня, та ненормальне мислення, загалом відомі як позитивні симптоми. Ці легко пізнавані ранні симптоми дали хворобі історичну назву "божевільня". Оскільки хвороба прогресує, негативні симптоми, як-то соціальний відхід та ангедонія, та когнітивні симптоми, як-то деменція, стають більш видимими. Тільки приблизно третину шизофреніків можна успішно лікувати та повертати до суспільства, а інших загалом лікують у стаціонарах. Тягар на суспільство від цього руйнівного захворювання та жертви з боку членів родини вражених пацієнтів роблять її одною з найдорожчих хвороб центральної нервової системи.

Фармакологічне лікування шизофренії традиційно полягає у блокаді допамінової системи, котра, можна вважати, є відповідальною за її позитивні симптоми. Таке лікування, однак, ігнорує негативні та когнітивні аспекти хвороби. Ще одною нейротрансмітерною системою, яка, можна вважати, грає роль у шизофренії, є глутаматна система, головна збуджувальна трансмітерна система у мозку. Ця гіпотеза базується на спостереженні, що блокада глутаматної системи сполуками, як-то фенілциклідин, може відтворювати багато симптомів шизофренії, у тому числі її позитивних, негативних та когнітивних аспектів. Якщо шизофренія залучає нестачу глутаматергічної трансмісії, аугментація глутаматної системи, а особливо рецептору NMDA, може бути корисною. Тоді як глутамат є агоністом відносно рецепторів NMDA, гліцин є необхідним як ко-агоніст для встановлення "тону" рецептору стосовно його реакції на глутамат. Посилення цього "тону" підвищувальною дією гліцину могло б посилювати нейротрансмісію NMDA, та забезпечує потенційну корисність у лікуванні шизофренії. Конкретний механізм для аугментації гліцинергічного "тону" рецептору NMDA розкрито останнім часом Bergeron, et al. [Proc.

Natl. Acad. Sci. USA. 95, 15730, (1998)], що уведено як посилення. Ця група показала, що специфічний та потужний інгібітор транспортеру гліцину типу-1 (GlyT1), відповідальний за видалення гліцину з синапсу на рецепторі NMDA, назвою NFPS [WO 97/45115], міг би посилювати функцію рецептору NMDA. Наприклад, NFPS збільшував постсинаптичний струм, стимульований рецептором NMDA, ефект блокувався специфічним відносно NMDA-ділянки антагоністом та антагоністом гліцин-ділянки. Навіть хоча рівні гліцину у мозку сильно пов'язані з кількістю, необхідною для дії як ко-агоністу рецептору NMDA, ця робота показує, що GlyT1 видаляє гліцин ефективно при синапсі, та що інгібування GlyT1 може посилювати функцію рецептору NMDA. Заявлений винахід забезпечує інгібітори GlyT1 для лікування розладів або станів, як-то шизофренія, посиленням глутаматергічної нейротрансмісії.

Заявлений винахід стосується сполуки формули I, де



Формула I

де R₁ - гетероарил, вибраний з групи: імідазоліл, тiazоліл, піридил, оксазоліл, піра-золіл, триазоліл, оксадіазоліл, хінолініл, ізоксазоліл, піроло-імідазоліл та тіадіазол, де вказаний гетероарил необов'язково заміщено одним або більше замісниками, вибраними з групи: -OH, -NR₇R₈, галоген, (C₁-C₈)алкіл, (C₃-C₁₀)циклоалкіл, (C₁-C₈)алкокси, (C₁-C₁₂)алкоксіалкіл, (C₁-C₈)гідроксіалкіл, (C₆-C₁₄)арил та бензил;

R₂, R₃ та A, незалежно, - H або (C₁-C₈)алкіл, де вказаний алкіл необов'язково заміщено одним або

більше з групи: -OH, (C₁-C₈)алкокси, -NR₇R₈ або галоген;

Q - -(CH₂)_n, де n=1, 2, 3 або 4 або -(CH₂)_m-O-, де m=2, 3 або 4;

Z - (C₆-C₁₄)арил, (C_rC₈)алкіл або (C₃-C₈)циклоалкіл;

R₄ та R₅, кожний незалежно, - H, галоген, (C₁-C₈)алкіл, (C₆-C₁₄)арил, (C₆-C₁₄)арилокси, (C₁-C₈)алкокси, (3-10-членний)гетероциклоалкіл або (C₃-C₈)циклоалкокси; де R₄ та R₅ необов'язково заміщені одним або більше з групи: -OH, (C₁-C₈)алкокси, -NR₇R₈ або галоген;

Y - -R₆, -(CH₂)_o-R₆, -C(R₆)₃ або -CH(R₆)₂, де o=1,2 або 3;

R₆ - H, (C₆-C₁₄)арил, (C₁-C₁₀)алкіл, (C₃-C₁₀)циклоалкіл, (C₅-C₁₈)біциклоалкіл, (C₅-C₁₈)трициклоалкіл, (3-10-членний)гетероциклоалкіл, (5-10-членний)гетероарил, -C(=O)NR₇R₈, або -C(=O)OR₇, де вказані групи R₆ можуть необов'язково бути заміщеними одною або більше групами X;

де X=-OH, (C₁-C₈)алкокси, -NR₁₁R₁₂, -SO₂R₁₀, -C(=O)R₁₀, галоген, ціано, (C₁-C₈)алкіл, (C₁-C₁₀)алкоксіалкіл, (5-10-членний)гетероарил, (C₆-C₁₄)арил, (C₆-C₁₄)арилокси, бензил, або (C₁-C₈)гідроксіалкіл;

де R₇ та R₈, незалежно, - H, (C₁-C₈)алкіл, (C₃-C₈)циклоалкіл, (5-10-членний)гетероциклоалкіл, (C₁-C₈)гідроксіалкіл, (5-10-членний)гетероарил або (C₁-C₁₀)алкоксіалкіл; де R₇ та R₈ можуть необов'язково бути заміщеними одною або більше групами X;

або R₇ та R₈ разом з нітрогеном, до котрого вони можуть бути приєднаними, можуть утворювати (3-10-членний)гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одною або більше групами X;

де R₁₀ - (C₁-C₈)алкіл, (C₃-C₈)циклоалкіл, (3-10-членний)гетероциклоалкіл, (C₁-C₈)гідроксіалкіл, (5-10-членний)гетероарил або (C₁-C₁₀)алкоксіалкіл;

де R₁₁ та R₁₂, незалежно, - H, (C₁-C₈)алкіл, (C₃-C₈)циклоалкіл, (5-10-членний)гетероциклоалкіл, (C₁-C₈)гідроксіалкіл, (5-10-членний)гетероарил або (C₁-C₁₀)алкоксіалкіл;

або її фармацевтично прийнятних солей, сольватів чи проліків.

Якщо не вказане інше, застосовувані тут терміни "галоген" та "гало" охоплюють F, Cl, Br, та I.

Якщо не вказане інше, застосовуваний тут термін "алкіл" охоплює насичені моновалентні вуглеводневі радикали, що мають лінійні або розгалужені частини. Приклади алкілів охоплюють, але без обмеження, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, циклопропілметил (-CH₂-циклопропіл) та т-бутил.

Якщо не вказане інше, застосовуваний тут термін "алкеніл" охоплює алкіли, що мають принаймні один подвійний зв'язок карбон-карбон, де алкіл визначено вище. Приклади алкенілу охоплюють, але без обмеження, етеніл та пропеніл.

Якщо не вказане інше, застосовуваний тут термін "алкініл" охоплює алкіли, що мають принаймні один потрійний зв'язок карбон-карбон, де алкіл визначено вище. Приклади алкінілів охоплюють, але без обмеження, етиніл та 2-пропініл.

Якщо не вказане інше, застосовуваний тут термін "алкокси", означає "алкіл-О", де "алкіл" визначено вище. Приклади "алкокси" охоплюють, але без обмеження, метокси, етокси, пропокси, бутокси, пентокси та алілокси.

Якщо не вказане інше, застосовуваний тут термін "алкоксіалкіл" означає алкіл-О-алкіл-, де алкіл визначено вище.

Якщо не вказане інше, застосовуваний тут термін "гідроксіалкіл" означає -алкіл-ОН, де алкіл визначено вище.

Якщо не вказане інше, застосовуваний тут термін "алкенокси", означає "алкеніл-О-", де "алкеніл" визначено вище.

Якщо не вказане інше, застосовуваний тут термін "алкінокси", означає "алкініл-О-", де "алкініл" визначено вище.

Якщо не вказане інше, застосовуваний тут термін "циклоалкіл" охоплює неароматичні насичені циклічні алкіли, де алкіл визначено вище. Приклади циклоалкілу охоплюють, але без обмеження, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил та циклогептил. "Біциклоалкіл" та "трициклоалкіл" охоплюють неароматичні насичені циклічні алкіли, що складаються з двох або трьох кілець відповідно, де вказані кільця діляться принаймні одним атомом карбону. "Біциклоалкіл" та "трициклоалкіл" групи також охоплюють циклічні частини, що складаються з двох або трьох кілець відповідно, де одним кільцем є арил або гетероарил, та де вказані кільця діляться двома атомами карбону. Для мети заявленого винаходу, якщо не вказане інше, біциклоалкіли охоплюють спірогрупи та конденсовані кільцеві групи. Приклади біциклоалкілів охоплюють, але без обмеження, біцикло-[3,1,0]-гексил, біцикло-[2,2,1]-гепт-1-іл, норборніл, спіро[4,5]децил, спіро[4,4]ноніл, спіро[4,3]октил, спіро[4,2]гептил, індан, тералін (1,2,3,4-тетрагідронафтен) та 6, 7, 8, 9-тетрагідро-5Н-бензоциклогептен. Прикладом трициклоалкілу є адамантаніл. Інші циклоалкіли, біциклоалкіли та трициклоалкіли відомі у рівні техніки, і так групи охоплені визначеннями "циклоалкіл", "біциклоалкіл" та "трициклоалкіл". "Циклоалкеніл", "біциклоалкеніл", та "трициклоалкеніл" стосуються кожного з неароматичних циклоалкілів, біциклоалкілів та трициклоалкілів, що визначено вище, за винятком того, що вони мають один або більше подвійних зв'язків карбон-карбон, що сполучають карбонові кільцеві члени ("ендоциклічний" подвійний зв'язок) та/або один або більше подвійних зв'язків карбон-карбон, що сполучають карбоновий кільцевий член та сусідній не кільцевий карбон ("екзоциклічний" подвійний зв'язок). Приклади циклоалкенілів охоплюють, але без обмеження, циклопентеніл, циклобутеніл та циклогексеніл. Необмежувальним прикладом біциклоалкенілу є норборненіл. Циклоалкіли, циклоалкеніли, біциклоалкіли та біциклоалкеніли також охоплюють групи, що заміщені одною або більше оксо-частинами. Прикладами таких груп з оксо-частинами є оксоцикло-пентил, оксоциклобутил, оксоциклопентеніл та норкамфорил. Інші циклоалкеніли, біциклоалкеніли, та трициклоалкеніли відомі у рівні техніки, і такі групи охоплені

визначеннями "цик-лоалкеніл", "біциклоалкеніл" та "трициклоалкеніл".

Якщо не вказане інше, застосовуваний тут термін "арил" охоплює органічний радикал, похідний від ароматичного вуглеводню видаленням одного гідрогену, як-то феніл (Ph), нафтирил, інденіл, інданіл та флуореніл. "Арил" охоплює конденсовані кільцеві групи, де принаймні одне кільце є ароматичним.

Якщо не вказане інше, застосовувані тут терміни "гетероциклічний" та "гетероциклоалкіл" стосуються неароматичних циклічних груп, що містять один або більше гетероатомів, переважно від одного до чотирьох гетероатомів, вибраних з O, S та N. "Гетеробіциклоалкіли" охоплюють неароматичні двокільцеві циклічні групи, де вказані кільця мають спільні один або два атоми, де принаймні одне з кілець містить гетероатом (O, S, або N). "Гетеробіциклоалкіли" також охоплюють двокільцеві циклічні групи, де вказаним одним кільцем є арильне або гетероарильне кільце, де вказані кільця мають спільні один або два атоми, де принаймні одне з кілець містить гетероатом (O, S, або N). Якщо не вказане інше для мети заявленого винаходу, гетеробіциклоалкіли охоплюють спірогрупи та конденсовані кільцеві групи. В одному втіленні кожне кільце у гетеробіциклоалкілі містить до чотирьох гетероатомів (тобто від 0 до 4 гетероатомів, за умови, що принаймні одне кільце містить принаймні один гетероатом). Гетероциклічні групи цього винаходу можуть також охоплювати кільцеві системи, заміщені одною або більше оксо-частинами. Прикладами неароматичних гетероциклічних груп є азиридиніл, азетидиніл, піролідиніл, піперидиніл, азериніл, піперазиніл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, оксираніл, оксетаніл, тетрагідрофураніл, тетрагідротієніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, морфоліно, тіоморфоліно, тіоксаніл, піролініл, індолініл, 2H-піраніл, 4H-піраніл, діоксаніл, 1,3-діоксоланіл, піразолініл, дигідропіраніл, дигідротієніл, дигідрофураніл, піразолідиніл, імідазолініл, імідазолідиніл, 3-азабіцикло[3,1,0]гексаніл, 3-азабіцикло[4,1,0]гептаніл, хінолізиніл, хінуклідиніл, 1,4-діоксаспіро[4,5]децил, 1,4-діоксаспіро[4,4]ноніл, 1,4-діоксаспіро[4,3]октил, та 1,4-діоксаспіро[4,2]гептил.

Якщо не вказане інше, застосовуваний тут термін "гетероарил" стосується ароматичних груп, що містять один або більше гетероатомів, переважно від одного до чотирьох гетероатомів, вибраних з O, S та N. Багатоциклічні групи, що містять один або більше гетероатомів, де принаймні одна кільцева група є ароматичною є "гетероариллами". Гетероарили цього винаходу можуть також охоплювати кільцеві системи, заміщені одною або більше оксо-частинами. Прикладами гетероарилів є піридиніл, піридазиніл, імідазоліл, піримідиніл, піразоліл, триазоліл, піразиніл, хіноліл, ізохіноліл, 1,2,3,4-тетрагідрохіноліл, тетразоліл, фурил, тієніл, ізоксазоліл, тіазоліл, оксазоліл, ізотіазоліл, піроліл, індоліл, бензімідазоліл, бензофураніл, цинолініл, індазоліл, індолізиніл, фталазиніл, триазиніл, 1,2,4-триазиніл, 1,3,5-триазиніл, ізоіндоліл, 1-оксоізоіндоліл, пуриніл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, фуразаніл, бензофуразаніл, бензотіофеніл, бензо-

триазоліл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, хіназолініл, хіноксалініл, нафтиридиніл, дигідрохіноліл, тетрагідрохіноліл, дигідроізохіноліл, тетрагідроізохіноліл, бензофурил, фуропіридиніл, піролопіримідиніл, та азаіндоліл.

Якщо не вказане інше, застосовуваний тут термін "циклоалкокси", означає "циклоалкіл-O-", де "циклоалкіл" визначено вище.

Якщо не вказане інше, застосовуваний тут термін "арилокси", означає "арил-O-", де "арил" визначено вище.

Якщо не вказане інше, застосовуваний тут термін "гетероциклоалкокси", означає "гетероциклоалкіл-O-", де "гетероциклоалкіл" визначено вище.

Якщо не вказане інше, застосовуваний тут термін "гетероарилокси", означає "гетероарил-O-", де "гетероарил" визначено вище.

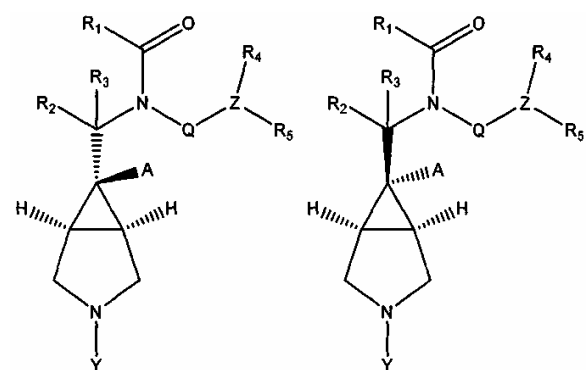
Якщо не вказане інше, усі вищезазначені групи, похідні від вуглеводні можуть бути необов'язково заміщені одним або більше атомами галогену (наприклад, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{PhCl}$, тощо).

Якщо не вказане інше, термін "один або більше" замісників, або "принаймні один" замісник, застосовуваний тут, стосується від одного до максимуму числа можливих замісників. (Приклади одного або більше або принаймні одного замісника охоплюють, але без обмеження, 1-10 замісників, або 1-6 замісників або 1-3 замісники).

Якщо не вказане інше, усі вищезазначені групи, похідні від вуглеводнів, можуть мати приблизно 1-20 атомів карбону (наприклад, C_1 - C_{20} алкіл, C_2 - C_{20} алкеніл, C_3 - C_{20} циклоалкіл, (3-20-членний)гетероциклоалкіл, C_6 - C_{20} арил, (5-20-членний)гетероарил, тощо) або 1-15 атомів карбону (наприклад, C_1 - C_{15} алкіл, C_2 - C_{15} алкеніл, C_3 - C_{15} циклоалкіл, (3-15-членний)гетероциклоалкіл, C_6 - C_{15} арил, (5-15-членний)гетероарил, тощо), або 1-12 атомів карбону, або 1-8 атомів карбону, або 1-6 атомів карбону.

Вищезазначені групи, похідні від сполук, перерахованих вище, можуть бути C-приєднаними або N-приєднаними, де таке можливо. Наприклад, групою, похідною від піролу, може бути пірол-1-іл (N-приєднаний) або пірол-3-іл (C-приєднаний). Терміни, що стосуються груп, також охоплюють усі можливі таутомери.

В одному аспекті винаходу, стереобудову визначено у Формулі II або Формулі III:



Формула II

Формула III

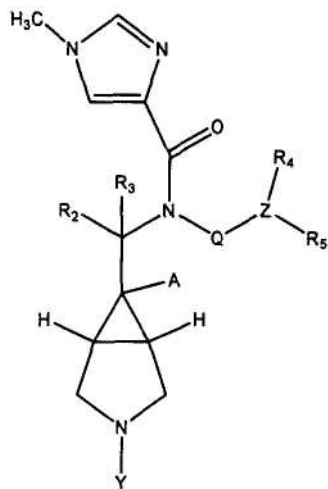
В одному аспекті цього винаходу, R_1 - імідазоліл, необов'язково заміщений метилом.

В одному аспекті Z - (C_6-C_{14}) арил, а R_4 або R_5 , кожний незалежно, - H, галоген, $-CF_3$, $-OCF_3$, (C_6-C_{14}) арил або (C_6-C_{14}) арилокси.

У ще одному аспекті винаходу, R_2 , R_3 та A - гідроген.

В одному аспекті Y - (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл, (3-6-членний)гетероциклоалкіл або $-CH_2-(C_3-C_6)$ циклоалкіл; де Y необов'язково заміщено галогеном, OH, $-SO_2R_{10}$, $-C(=O)R_{10}$, або $CH_2CH_2CF_3$.

У ще одному аспекті цього винаходу сполука формули I має таку структуру:



де R^2-R^5 , Q , Z , Y та A визначені вище.

Конкретні втілення заявленого винаходу показані у прикладах нижче.

Сполуки формули I можуть мати оптичні центри та тому можуть існувати у відмінних енантіомерних та діастереомерних конфігураціях. Заявлений винахід стосується усіх енантіомерів, діастереомерів та інших стереоізомерів таких сполук формули I, а також рацемічних сполук та рацемічних сумішей та інших сумішей їх стереоізомерів.

Фармацевтично прийнятні солі сполук формули I охоплюють їх кислотно-адитивні солі та солі основ.

Придатні кислотно-адитивні солі утворюються з кислот, котрі утворюють нетоксичні солі. Приклади охоплюють, але без обмеження, ацетат, адипат, аспартат, бензоат, безилат, гідрокарбонат/карбонат, гідросульфат/сульфат, борат, камзилат, цитрат, цикламат, едизилат, езилат, форміат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкурокат, гексафлуорфосфат, гібензат, гідрохлорид/хлорид, гідробромід/бромід, гідродіодид/діодид, ісетіонат, лактат, малат, малеат, малонат, манделат, мезилат, метилсульфат, нафтирилат, 2-напсилат, нікотинат, нітрат, оротат, оксалат, палмітат, памоат, фосфат/гідрофосфат/дигідрофосфат, піроглутамат, саліцилат, сахарат, стеарат, сукцинат, сульфонат, станат, тартрат, тозилат, трифлуорацетат та ксинофосфат.

Придатні солі основ утворюють з основ, котрі утворюють нетоксичні солі. Приклади охоплюють, але без обмеження, солі алюмінію, аргініну, бензатину, кальцію, холіну, діетиламіну, діоламіну, гліцину, лізину, магнію, меглуміну, оламіну, калію, натрію, трометаміну та цинку.

Гемісолі кислот та основ можна утворювати також, наприклад, гемісульфат та гемісолі кальцію.

[Для огляду придатних солей, дивись Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, та Use by Stahl та Wermuth (Wiley-VCH, 2002)].

Фармацевтично прийнятні солі сполук формули I можна отримувати одним або більше з трьох способів:

(i) реакцією сполуки формули I з потрібною кислотою або основою;

(ii) видаленням кислотно- або основно-лабільної захисної групи з придатної сполуки-попередника формули I або розкриттям кільця придатного циклічного попередника, наприклад, лактону або лактаму, застосовуючи потрібну кислоту або основу; або

(iii) перетворенням одної солі сполуки формули I у ще одну реакцією з прийнятною кислотою або основою або на придатній іонообмінній колонці.

Усі три реакції звичайно проводять у розчині. Утворену сіль можна осадити та зібрати фільтруванням або можна отримувати випарюванням розчиннику. Ступінь іонізації утвореної солі може варіювати від повністю іонізованої до майже неіонізованої.

Сполуки винаходу можуть існувати у твердому стані від повністю аморфного до повністю кристалічного. Термін 'аморфний' стосується стану, у котрому матеріал втрачає порядок на молекулярному рівні та залежно від температури може виявляти фізичні властивості твердого продукту або рідини. Звичайно такі матеріали не дають характерних рентгенодифрактограм, і виявляючи властивості твердого продукту, є формально рідинами. При нагріванні відбувається зміна властивостей від твердого продукту до рідини, котра характеризується зміною стану, звичайно другого порядку ('склування'). Термін 'кристалічний' стосується твердої фази, у котрій матеріал має регулярну внутрішню структуру на молекулярному рівні та дає характерну рентгенодифрактограму з визначеними піками. Такі матеріали, при достатньому нагріванні повинні також виявляти властивості рідини, але зміна від твердого продукту до рідини характеризується зміною фаз, звичайно першого порядку ('точка плавлення').

Сполуки винаходу можуть також існувати у несольватованій та сольватованій формах. Термін 'сольват' застосовано тут для опису молекулярного комплексу, що містить сполуку винаходу та одну або більше молекул фармацевтично прийнятного розчинника, наприклад, етанолу. Термін 'гідрат' застосовують, коли вказаним розчинником є вода.

Зараз прийнята система класифікації для органічних гідратів визначає гідрати з відділеними ділянками, каналними, або координовані металевим

іоном гідрати - дивись Polymorphism у Pharmaceutical Solids by K. R. Morris [Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995]. Гідрати з відділеними ділянками є гідратами, у котрих молекули води відділені від безпосереднього контакту з кожною іншою проміжними органічними молекулами. У каналних гідратах молекули води лежать у каналах решітки, де вони є поруч з іншими молекулами води. У координованих металевим іоном гідратах молекули води зв'язані з металевим іоном.

Коли розчинник або вода є щільно зв'язаними, комплекс повинен мати добре визначену стехіометрію, незалежну від вологості. Коли, однак, розчинник або вода є слабо зв'язаними, як у каналних сольватах та гігроскопічних сполуках, вміст води/розчиннику повинен бути залежним від вологості та умов сушки. У таких випадках нестехіометрія повинна бути нормою.

Сполуки винаходу можуть також існувати у мезоморфному стані (мезофаза або рідкий кристал) у придатних умовах. Мезоморфний стан є проміжним між справжнім кристалічним станом та справжнім рідким станом (розплав або розчин). Мезоморфізм в результаті зміни температури описано як 'термотропний', а такий, що утворено від додавання другого компоненту, як-то вода або ще один розчинник, описано як 'ліотропний'. Сполуки, що мають потенцію утворювати ліотропні мезофазу, описані як 'амфіфільні' та складаються з молекул, котрі мають іонні (як-то $\text{-COO}^-\text{Na}^+$, $\text{-COO}^-\text{K}^+$, або $\text{-SO}_3^-\text{Na}^+$) або неіонні (як-то $\text{-NN}^+(\text{CH}_3)_3$) полярні головні групи. [Для подальшої інформації дивись Crystals та Polarizing Microscope by N. H. Hartshorne та A. Stuart, 4th Edition (Edward Arnold, 1970)].

Далі усі посилання на сполуки формули I охоплюють посилання на їх солі, сольвати, багатокомпонентні комплекси та рідкі кристали та на сольвати, багатокомпонентні комплекси та рідкі кристали їх солей.

Сполуки винаходу охоплюють сполуки формули I, які визначено вище, у тому числі усі їх поліморфи та рідкі кристали, їх проліки та ізомери (у тому числі оптичні, геометричні та таутомерні ізомери), які визначено вище, та мічені ізотопами сполуки формули I.

Як показано, так звані 'проліки' сполук формули I також є у рамках винаходу. Таким чином, деякі похідні сполук формули I, котрі можуть мати малу або не мати фармакологічну активність, самі можуть, при призначенні реципієнту, бути перетворені у сполуки формули I, що мають потрібну активність, наприклад, гідролітичним розщепленням. Такі похідні визначені як 'проліки'. Подальшу інформацію стосовно застосування проліків можна знайти у [Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi та W. Stella) та Bioreversible Carriers у Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association)].

Проліки згідно з винаходом можна, наприклад, отримувати заміною прийнятних функціональних груп, представлених у сполуках формули I деякими частинами, відомими спеціалістам як 'про-

частини', які описані, наприклад, у [Design of Prodrugs by H. Bundgaard (Elsevier, 1985)].

Деякі приклади проліків згідно з винаходом охоплюють, але без обмеження,

(i) ті, де сполука формули I містить карбоксильну функціональну групу (-COOH), її естер, наприклад, сполуку, де гідроген карбоксильної функціональної групи сполуки формули (I) є заміненим на $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкіл;

(ii) ті, де сполука формули I містить спиртову функціональну групу (-OH), її етер, наприклад, сполуку, де гідроген спиртової функціональної групи сполуки формули I є заміненим на $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алканоліоксиметил; та

(iii) ті, де сполука формули I містить первинну або вторинну аміно-функціональну групу (-NH_2 або -NHR , де $\text{R} \neq \text{H}$), її амід, наприклад, сполуку де, як випадок, один або обидва гідрогени аміно-функціональної групи сполуки формули I є заміненими на $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алканолі.

Наступні приклади заміщення груп згідно з вищезазначеними прикладами та прикладами інших типів проліків можна знайти у вищезгаданих посиланнях.

Більш того, деякі сполуки формули I можуть самі діяти як проліки інших сполук формули I.

Також охоплені рамками винаходу метаболіти сполук формули I, що є сполуками, утвореними *in vivo* при призначенні ліків. Деякі приклади метаболітів згідно з винаходом охоплюють, але без обмеження,

(i) ті, де сполука формули I містить метил, його гідроксиметильне похідне ($\text{-CH}_3\text{->-CH}_2\text{OH}$);

(ii) ті, де сполука формули I містить алкоксигрупу, її гідрокси похідне (-OR->-OH);

(iii) ті, де сполука формули I містить третинну аміногрупу, її вторинне амінопохідне ($\text{-NR}^1\text{R}^2\text{->-NHR}^1$ або -NHR^2);

(iv) ті, де сполука формули I містить вторинну аміногрупу, її первинне похідне ($\text{-NHR}^1\text{->-NH}_2$);

(v) ті, де сполука формули I містить феніл, його фенольне похідне (-Ph->-PhOH); та

(vi) ті, де сполука формули I містить амідогрупу, її карбоново-кислотне похідне ($\text{-CONH}_2\text{->-COOH}$).

Сполуки формули I, що містять один або більше асиметричних атомів карбону можуть існувати як два або більше стереоізомери. Де сполука формули I містить алкеніл або алкені-лен, можливі геометричні цис/транс (або Z/E) ізомери. Де структурні ізомери рівноцінні внаслідок низького енергетичного бар'єра, може існувати таутомерна ізомерія ('таутомерія'). Це може мати форму протонної таутомерії у сполуках формули I, що містять, наприклад, іміно, кето, або оксимогрупу, або так званої валентної таутомерії у сполуках, котрі містять ароматичну частину. Ясно, що одинична сполука може виявляти більше одного типу ізомерії.

Охоплені рамками заявленого винаходу усі стереоізомери, геометричні ізомери та таутомерні форми сполук формули I, у тому числі сполуки, виявляючи більше одного типу ізомерії, та суміші одної або більше їх. Також охоплені кислотно-адитивні солі або солі основ, де проти-іоном є оп-

тично активний, наприклад, d-лактат або l-лізин, або рацемічний, наприклад, dl-тарtrat або dl-аргінін.

Цис/транс ізомери можна відокремлювати звичайними способами, добре відомими спеціалістам, наприклад, хроматографією та фракційною кристалізацією.

Звичайні способи отримання/виділення індивідуальних енантіомерів охоплюють хіральний синтез з придатного оптично чистого попереднику або розділення рацемату (або рацемату солі або похідного), застосовуючи, наприклад, хіральну рідинну хроматографію високого тиску (ВЕРХ).

Альтернативно, рацемат або рацемічна суміш (або рацемічний попередник) можуть реагувати із придатною оптично активною сполукою, наприклад, спиртом, або у випадку, де сполука формули I містить кислотну або основну частину, основою або кислотою, як-то 1-фенілетиламіном або винною кислот. Утворену діастереомерну суміш можна відокремлювати хроматографією та/або фракційною кристалізацією, а один або обидва діастереоізомери перетворювати у відповідні чисті енантіомери способами, добре відомими спеціалістами.

Хіральні сполуки винаходу (та їх хіральні попередники) можна отримувати в енантіомерно-збагаченій формі, застосовуючи хроматографію, звичайно ВЕРХ, на асиметричній смолі з мобільною фазою з вуглеводню, звичайно гептану або гексану, що містить від 0 до 50об.% ізопропанолу, звичайно від 2% до 20%, та від 0 до 5об.% алкіламіну, звичайно 0,1% діетиламіну. Концентрація елюату дає збагачену суміш.

Коли кристалізується будь-який рацемат, кристали можливі двох відмінних типів. Першим типом є рацемічна сполука (справжній рацемат), визначена вище, де отримують одну гомогенну форму кристалу, що містить обидва енантіомери в еквімолярній кількості. Другим типом є рацемічна суміш або конгломерат, де дві форми кристалу отримують в еквімолярній кількості, кожна містить одиничний енантіомер.

Тоді як обидві форми кристалу, представлені у рацемічній суміші, мають ідентичні фізичні властивості, вони можуть мати відмінні фізичні властивості у порівнянні зі справжнім рацематом. Рацемічні суміші можна відокремлювати звичайними способами, відомими спеціалістам - дивись, наприклад, *Stereochemistry of Organic Compounds* by E. L. Eliel та S. H. Wilen (Wiley, 25 1994)ї.

Заявлений винахід стосується усіх фармацевтично прийнятних мічених ізотопами сполук формули I, де один або більше атомів є заміненіми атомами, що мають те ж саме атомне число, але атомну масу або масове число, відмінні від атомної маси або масового числа, що домінує у природі.

Приклади ізоотопів, придатних для введення у сполуки винаходу, охоплюють, але без обмеження, ізоотопи гідрогену, як-то ^2H та ^3H , карбону, як-то ^{11}C , ^{13}C та ^{14}C , хлору, як-то ^{36}Cl , флуору, як-то ^{18}F , йод, як-то ^{123}I та ^{125}I , нітрогену, як-то ^{13}N та ^{15}N , кисню, як-то ^{15}O , ^{17}O та ^{18}O , фосфору, як-то ^{32}P , та сульфору, як-то ^{35}S .

Деякі мічені ізотопами сполуки формули I, наприклад, з радіоактивним ізотопом, корисні у 35 дослідженнях ліків та/або розподілу субстратів у тканинах. Радіоактивні ізотопи тритій, тобто ^3H , та карбон-14, тобто ^{14}C , особливо корисні для цієї мети з точки зору легкості їх введення та визначення.

Заміщення важкими ізотопами, є як-то дейтерій, тобто ^2H , може давати деякі терапевтичні переваги від більшої метаболітичної стабільності, наприклад, збільшеного *in vivo* періоду напіввиведення або зменшених вимог стосовно дозування, а тому можуть бути кращими у деяких випадках.

Заміщення ізотопами з емісією позитронів, як-то ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O та ^{13}N , може бути корисним у дослідженнях позитронною емісійною томографією (PET) для дослідження зайнятості рецептору субстратом.

Мічені ізотопами сполуки формули I можна загалом отримувати звичайними способами, відомими спеціалістам або способами, аналогічними описаним у прикладах та отриманнях, застосовуючи прийнятний мічений ізотопами реагент замість неміченого реагенту застосованого раніше.

Фармацевтично прийнятні сольвати згідно з винаходом охоплюють сольвати, де розчинник для кристалізації може бути заміщеним ізотопами, як-то, D_2O , d_6 -ацетон, d_6 -DMSO.

При отриманні сполуки формули I згідно з винаходом, спеціалісту легко вибрати форму сполуки формули II, котра дає найкращу комбінацію особливостей для цієї мети. Такі особливості охоплюють, але без обмеження, точку плавлення, розчинність, технологічність та вихід проміжної форми та зручність очищення продукту при виділенні.

Цей винахід також стосується способу лікування розладу або стану, вибраних з групи: психоз, шизофренія, розлад поведінки, розлад порушеної поведінки, біполярний розлад, психотичні епізоди тривожності, тривожність, асоційована з психозом, психотичні розлади настрою, як-то суворий головний депресивний розлад; розлади настрою, асоційовані з психотичними розладами, як-то гострий маніакальний синдром або депресія, асоційована з біполярним розладом та розлади настрою, асоційовані з шизофренією, поведінкові виявлення олігофренії, розлад поведінки та аутизм; розлади рухомості, як-то синдром Туретта, акінетикоригідний синдром, розлади рухомості, асоційовані з хворобою Паркінсона, пізня дискінезія та інші дискінезії, індуковані ліками та на основі нейродегенерації; розлад з нестачею уваги і гіперактивністю; когнітивні розлади, як-то деменції (у тому числі пов'язана з віком деменція, та сенільна деменція типу Альцгеймера) та розлади пам'яті у ссавця, у тому числі людини, спосіб полягає у призначенні ссавцю, що потребує такого лікування, кількості сполуки формули I, або її фармацевтично прийнятної солі, що ефективна у лікуванні такого стану або розладу.

Цей винахід також стосується фармацевтичної композиції для лікування розладу або стану, вибраних з групи: психоз, шизофренія, розлад поведінки, розлад порушеної поведінки, біполярний роз-

лад, психотичні епізоди тривожності, тривожність, асоційована з психозом, психотичні розлади настрою, як-то суворий головний депресивний розлад; розлади настрою, асоційовані з психотичними розладами, як-то гострий маніакальний синдром або депресія, асоційована з біполярним розладом та розлади настрою, асоційовані з шизофренією, поведінкові виявлення олігофренії, розлад поведінки та аутизм; розлади рухомості, як-то синдром Туретта, акінетикоригідний синдром, розлади рухомості, асоційовані з хворобою Паркінсона, пізня дискінезія та інші дискінезії, індуковані ліками та на основі нейродегенерації; розлад з нестачею уваги і гіперактивністю; когнітивні розлади, як-то деменції (у тому числі пов'язана з віком деменція та сенільна деменція типу Альцгеймера) та розлади пам'яті у ссавця, у тому числі людини, що містить сполуку формули I, або її фармацевтично прийнятну сіль, у кількості, що є ефективною для лікування такого розладу або стану.

Цей винахід також стосується способу лікування розладу або стану, вибраних з групи: психоз, шизофренія, розлад поведінки, розлад порушеної поведінки, біполярний розлад, психотичні епізоди тривожності, тривожність, асоційована з психозом, психотичні розлади настрою, як-то суворий головний депресивний розлад; розлади настрою, асоційовані з психотичними розладами, як-то гострий маніакальний синдром або депресія, асоційована з біполярним розладом та розлади настрою, асоційовані з шизофренією, поведінкові виявлення олігофренії, розлад поведінки та аутизм; розлади рухомості, як-то синдром Туретта, акінетикоригідний синдром, розлади рухомості, асоційовані з хворобою Паркінсона, пізня дискінезія та інші дискінезії, індуковані ліками та на основі нейродегенерації; розлад з нестачею уваги і гіперактивністю; когнітивні розлади, як-то деменції (у тому числі пов'язана з віком деменція та сенільна деменція типу Альцгеймера) та розлади пам'яті у ссавця, у тому числі людини, спосіб полягає у призначенні ссавцю, що потребує такого лікування, інгібувальної стосовно транспорту гліцину кількості сполуки формули I, або її фармацевтично прийнятної солі.

Цей винахід також стосується фармацевтичної композиції для лікування розладу або стану, вибраних з групи: психоз, шизофренія, розлад поведінки, розлад порушеної поведінки, біполярний розлад, психотичні епізоди тривожності, тривожність, асоційована з психозом, психотичні розлади настрою, як-то суворий головний депресивний розлад; розлади настрою, асоційовані з психотичними розладами, як-то гострий маніакальний синдром або депресія, асоційована з біполярним розладом та розлади настрою, асоційовані з шизофренією, поведінкові виявлення олігофренії, розлад поведінки та аутизм; розлади рухомості, як-то синдром Туретта, акінетикоригідний синдром, розлади рухомості, асоційовані з хворобою Паркінсона, пізня дискінезія та інші дискінезії, індуковані ліками та на основі нейродегенерації; розлад з нестачею уваги і гіперактивністю; когнітивні розлади, як-то деменції (у тому числі пов'язана з віком деменція та сенільна деменція типу Альцгеймера) та розлади пам'яті

у ссавця, у тому числі людини, що містить сполуку формули I, або її фармацевтично прийнятну сіль, в інгібувальній стосовно транспорту гліцину кількості.

Застосовуваний тут термін "лікування" стосується зворотного, пом'якшувального або інгібувального стосовно прогресу хвороби, розладу або стану, або одного або більше симптомів такої хвороби, розладу або стану, до котрих застосовувано такий термін. При застосуванні тут, "лікування" також стосується зменшення ймовірності або частоти наявності хвороби, розладу або стану у ссавця у порівнянні з нелікованою контрольною популяцією, або у порівнянні з тим же самим ссавцем до лікування. Наприклад, при застосуванні тут, "лікування" може стосуватися попередження хвороби, розладу або стану, та може охоплювати затримання або попередження початку хвороби, розладу або стану, або затримання або попередження симптомів, асоційованих з хворобою, розладом або станом. При застосуванні тут "лікування" може також стосуватися зменшення суворості хвороби, розладу або стану або симптомів, асоційованих з такою хворобою, розладом або станом ссавця. Так попередження або зменшення суворості хвороби, розладу або стану стосується призначення композиції заявленого винаходу, як описано тут, особі, що не страждає у час призначення хворобою, розладом або станом. При застосуванні тут "лікування" може також стосуватися попередження повернення хвороби, розладу або стану або одного або більше симптомів, асоційованих з такою хворобою, розладом або станом. Терміни "лікування" та "терапевтично", при застосуванні тут, стосуються дії лікування, оскільки "лікування" визначено вище.

Сполуки заявленого винаходу виявляють інгібувальну активність стосовно транспорту гліцину та тому мають значення у лікуванні багатьох клінічних станів, що характеризуються нестачею глутаматергічної нейротрансмісії у ссавців, особливо людей. Такі стани охоплюють позитивні та негативні симптоми шизофренії та інших психозів, та когнітивні нестачі.

Сполуки цього винаходу можна призначати будь-яким пероральним, парентеральним (як-то підшкірним, внутрішньовенним, внутрішньом'язовим, надутробним та вливанням), ректальним, інтраназальним або місцевим шляхами до ссавців. Загалом, ці сполуки найкраще призначати людям у дозах у межах від приблизно 1мг до приблизно 2000мг на добу, хоча варіації повинні обов'язково відбуватися залежно від маси та стану лікованої особи та конкретного шляху вибраного призначення. Однак, найкраще застосовувати рівень дозування, що є у межах від приблизно 0,1мг до приблизно 20мг на кг маси тіла на добу. Однак, варіації можуть ще відбуватися залежно від виду лікованої тварини та її індивідуальної реакції на вказаний медикамент, а також типу вибраної фармацевтичної композиції та періоду часу та інтервалу, при котрому таке призначення проводять. У деяких випадках рівні дозування нижче нижчого обмеження вищезазначених меж можуть бути більше, ніж адекватними, тоді як в інших випадках

ще більші дози можуть бути застосованими без викликання будь-яких шкідливих побічних ефектів за умови, що такі вищі рівні доз спершу розділені на кілька невеликих доз для призначення протягом доби.

В одному втіленні сполуки цього винаходу призначають як ад'юнктивну терапію із відом антипсихотичними засобами, як-то Зипразидон (Геодон), Клозапін, Моліндон, Локсапін, Пімозид, Рисперидон, Оланзапін, Ремоксиприд, Сертиндол, Амісилприд, Кветіапін, Прохлорперазин, Флуфеназин, Трифлуорперазин, Тіоридазин, Галоперидол, Хлорпромазин, Флупентиксол та Піпетіазин.

У ще одному втіленні сполуки заявленого винаходу можна також застосовувати у комбінації із засобами для центральної нервової системи, як-то антидепресанти (як-то сертралін), ліки від хвороби Паркінсона (як-то депреніл, L-лопа, Реквір, Мірапекс, інгібітори MAOB, як-то селегін та разагілін, інгібітори comP, як-то Тасмар, інгібітори A-2, інгібітори зворотного поглинання допаміну, антагоністи NMDA, агоністи нікотину, агоністи допаміну та інгібітори нейронної нітроген-оксид-синтази), ліки проти хвороби Альцгеймера, як-то донепезил, такрин, інгібітори $\alpha 2\delta$, інгібітори COX-2, гамапентеноїди, пропенфілін або метрифонат, та антипсихотичні засоби, як-то інгібітори PDE10, агоністи 5HT_{2C}, агоністи α 7 нікотинового рецептору, антагоністи CB1 та сполуки, що мають активність проти рецепторів допаміну D2.

Сполуки заявленого винаходу можна призначати поодинокі або у комбінації із фармацевтично прийнятні носії або розріджувачі будь-яким з раніше показаних шляхи, та такі призначення можна проводити одиничними або багатократними дозами. Більше конкретно, нові терапевтичні засоби винаходу можна призначати у багатьох відмінних формах дозування, тобто, вони можуть бути комбінованими з різними фармацевтично прийнятними інертними носіями у формі таблеток, капсул, пастилок, твердих льодяників, порошків, рідин для розпилювання, кремів, бальзамів, супозиторіїв, желе, гелів, паст, лосьйонів, мазей, водних суспензій, розчинів для ін'єкцій, еліксирів, сиропів, тощо. Такі носії охоплюють тверді розріджувачі або наповнювачі, стерильні водні середовища та різні нетоксичні органічні розчинники, тощо. Більш того, пероральні фармацевтичні композиції можуть бути відповідно підсолодженими та/або ароматизованими. Загалом, терапевтично ефективні сполуки цього винаходу представлені у таких формах дозування у концентраціях у межах приблизно 5,0%-70мас. %.

Для перорального призначення таблетки, що містять різні наповнювачі, як-то мікрокристалічна целюлоза, натрій цитрат, кальцій карбонат, дикальцій фосфат та гліцин, можна застосовувати разом з різними дезінтеграторами, як-то крохмаль, а переважно кукурудзяний, картопляний або тапіоковий крохмаль, алгінова кислота та деякі складні силікати, разом з грануляційними зв'язуючими типу полівінілпіролідону, сахароза, желатин та гуміарабік. На додаток, змащувальні засоби, як-то магній стеарат, натрій лаурилсульфат та тальк часто дуже корисні для отриманням таблеток.

Тверді композиції подібного типу можна також застосовувати, як наповнювачі у желатинових капсулах; кращі матеріали також охоплюють лактозу або молочний цукор, а також поліетиленгліколі високої молекулярної маси. Коли для перорального призначення потрібні водні суспензії та/або еліксири, активний інгредієнт можна комбінувати з різними підсолоджувальними або ароматизувальними засобами, барвниками чи пігментами, а якщо так потрібно, емульгаторами та/або суспендувальними засобами також, разом з такими розріджувачами, як вода, етанол, пропіленгліколь, гліцерин та різними їх комбінаціями.

Для парентерального призначення можна застосовувати розчини сполук заявленого винаходу у кунжутній або арахісовій олії або у водному пропіленгліколі. Водні розчини слід відповідно буферувати (переважно pH>8), якщо необхідно, та рідкий розріджувач спершу робити ізотонічним. Ці водні розчини придатні для внутрішньовенних ін'єкцій. Масляні розчини придатні для внутрішньосуглобових, внутрішньом'язових та підшкірних ін'єкцій. Отримання усіх цих розчинів у стерильних умовах легко здійснити стандартними фармацевтичними способами, добре відомими спеціалістам. На додаток, також можливо призначати сполуки заявленого винаходу місцево, коли лікування запальних станів шкіри та це може переважно бути зроблено кремами, желе, гелями, пастами, мазями тощо, згідно зі стандартною фармацевтичною практикою.

Сполуки заявленого винаходу аналізували за допомогою аналізу зв'язування радіолігандів GlyT1, описаного нижче:

Отримання тест-сполук: Сполуки розчиняють у ДМСО, обробляють ультразвуком, якщо необхідно, розбавляють до концентрації 0,2мМ у ДМСО, а тоді розбавляють деіонізованою водою до концентрації 10мкМ.

Отримання тканин: транспортер GlyT1с експресують у клітинах HEK-293 та заморожену клітинну гранулу зважують та обробляють у політроні з клітинною гранулою 1г у 30мл буферу для аналізу (50мМ основа Трис, 120мМ NaCl, та 5мМ KCl, pH до 7,4 6N HCl). Суміш центрифугують при 40000g протягом 10хвил., надосадкову рідину декантують, та гранулу знов суспендують при 1мг вологої маси на 25мкл буферу для аналізу.

Аналіз: інкубацію проводять протягом 60хвил. при кімнатній температурі у 96-лункових планшетах (Beckman 2мл поліпропілен), котрі перемішують при додаванні препарату тканини. До кожної лунки додають 25мкл тест-розчину ліків або контролю, 200мкл 0,7нМ [3H]-NPTS [Lowe, John A.; Drozda, Susan E.; Fisher, Katherine; Strick, Christine; Lebel, Lorraine; Schmidt, Christopher; Hiller, Donna; Zandi, Kathleen S. [3H]-(R)-NPTS, радіоліганд для транспортеру гліцину типу 1. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2003), 13(7), 1291-1292], та 25мкл тканин. Планшети фільтрують, застосовуючи збирач клітин Brandel фільтрами GF/B, фільтри промивають 3X1,5мл буферу для аналізу, сушать на повітрі протягом ночі, та підраховують наступної доби на планшетному лічильнику LKB beta.

Сполуки винаходу аналізовані у цьому аналізі, як знайдено, мають значну активність у інгібуванні зворотного поглинання гліцину у синапсах, і мають більше, ніж 20% інгібування при 1 мкМ.

Сполуки формули I можна отримувати способами, описаними нижче, разом зі способами синтезу, відомими у рівні техніки, або модифікаціями та дериватизаціями, що відомі спеціалістам. Кращі способи охоплюють, але без обмеження, описані нижче.

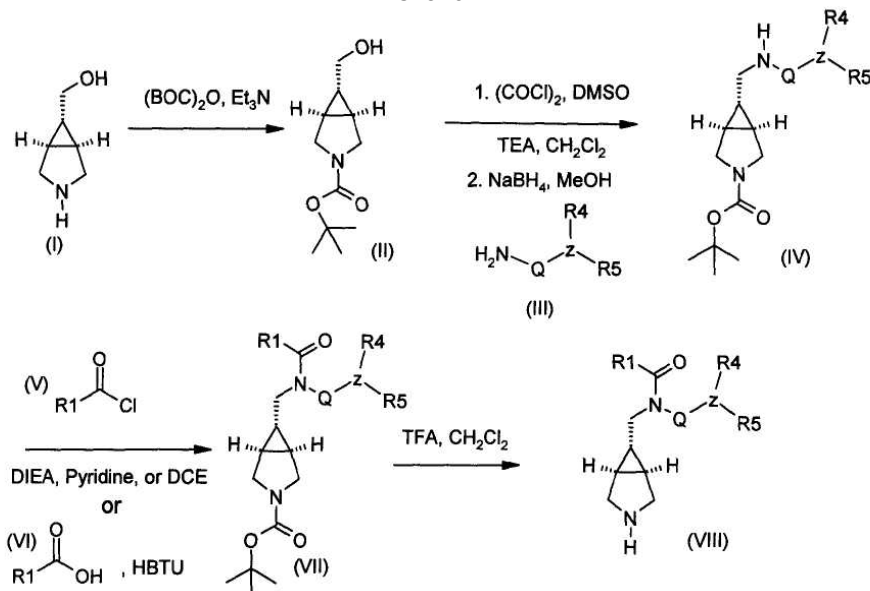
У будь-якій з наступних послідовностей синтезу може бути необхідним та/або потрібним захищати чутливі або реакційні групи на будь-якій з розглянутих молекул. Цього можна досягти за допомогою звичайних захисних груп, як-то описаних у [T. W. Greene, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1981; та T. W. Greene та P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1991, що уведені, як посилання].

Сполуки формули I або їх фармацевтично прийнятні солі, можна отримувати згідно зі схемами реакцій I-V, як обговорено тут нижче. Якщо не вказане інше A, Q, Y, Z та R₁-R₅ визначені вище. Виділення та очистку продуктів проводять стандартними способами, відомими спеціалісту.

Наступні схеми є прикладами способів створення сполук формули I.

Схема I ілюструє спосіб отримання сполук, що мають основну структуру формули I, де A - гідроген, Y - гідроген та Q, Z, а R₁-R₈ визначені вище.

Схема I



Сполуки формули (VII) можна отримувати обробкою аміну формули (IV) прийнятно заміненим хлорангідридом формули (V) у присутності придатної основи, як-то DIEA, піридину або TEA, у розчинниках, як-то DCE або CH₂Cl₂, при температурах у межах від кімнатної температури до температури дефлегмації, переважно при приблизно кімнатній температурі, отримуючи відповідний амід сполуки формули (VII). Альтернативно, сполуки формули (VII) можна отримувати обробкою амінів формули

Згідно зі схемою I, сполуку формули (I) [SynLett, 1996, 1097] можна обробляти (BOC)₂O у присутності придатної основи, як-то триетиламін, у розчинниках, як-то CH₂Cl₂, отримуючи потрібний карбамат формули (II). Окислення первинного спирту в умовах Сверна з ДМСО та оксалілхлоридом, у присутності придатної основи, як-то триетиламін (TEA) або діізопропілетиламін (DIEA), у розчинниках, як-то CH₂Cl₂ або 1,2-дихлоретан (DCE), при температурах у межах від -78°C до кімнатної температури, переважно при приблизно кімнатній температурі, отримуючи відповідний альдегід (не зображено). Інші придатні окисники для цього перетворення охоплюють ТРАП/НМО або РСС.

Обробка альдегіду прийнятно заміненим аміним реагентом формули (III) та придатним відновником, як-то NaBH₄, у розчиннику, як-то MeOH, при температурах у межах від -5°C до кімнатної температури, переважно при приблизно кімнатній температурі, дає потрібний амін формули (IV). Інші придатні відновники для цієї реакції охоплюють NaCNBH₃ або NaHB(OAc)₃ у розчинниках, як-то MeOH, CH₂Cl₂ або DCE. Інші придатні умови для цього перетворення охоплюють обробку відповідного альдегіду аміним реагентом (III) у CH₂Cl₂ або DCE у присутності молекулярних сит 4A та основи, як-то TEA при кімнатній температурі, а потім обробкою NaBH₄ або NaHB(OAc)₃.

(IV) карбоновими кислотами формули (VI) та придатним реагентом сполучення, як-то HOBt, HBTU, DCC, EDCI, тощо, отримуючи відповідні амід формули (VII). У кінці, сполуки формули (VIII) можна отримувати обробкою карбамату формули (VII) TFA або HCl, у розчинниках, як-то EtOAc, діоксан, CH₂Cl₂ або DCE, при температурах у межах від 0°C до приблизно кімнатної температури, переважно при приблизно кімнатній температурі, отримуючи відповідний амін формули (VIII).

Схема II ілюструє спосіб отримання сполук, що мають основну структуру формули I, де A - гідроген, а Y, Q, Z та R₁-R₆ описані вище.

Стосовно схеми II нижче, сполуки формули (IX) можна отримувати обробкою аміну формули (VIII) прийнятно заміщеним альдегідом або кетонм та відновником, як-то NaHB(OAc)₃, у розчинниках, як-то CH₂Cl₂ або DCE, при температурах у межах від 0°C до приблизно кімнатної температури, переважно при приблизно кімнатній температурі, отримуючи відповідний амін формули (IX). Інші придатні умови для цього способу охоплюють обробку аміну формули (VIII) альдегідом у толуолі, при температурі дефлегмації; а потім обробку NaBH₄, у розчинниках, як-то MeOH, отримуючи відповідний амін формули (IX). Також, обробка аміну формули (VIII) альдегідом та NaCNBH₃ у розчиннику, як-то MeOH, дає відповідний амін формули (IX).

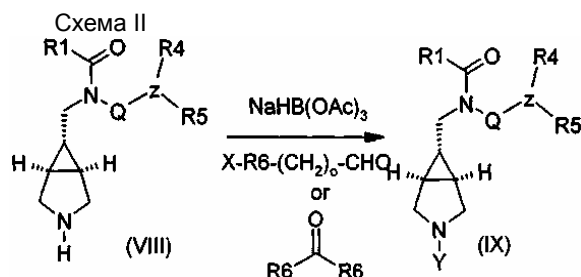


Схема III ілюструє альтернативний спосіб отримання сполук, що мають основну структуру формули I, де A - гідроген, а Y, Q, Z та R₁-R₅ описані вище. R₉ - циклоалкіл, -(CH₂)₆-R₆, -CH(R₆) або -C(R₆)₂.

Стосовно схеми III нижче, сполуку формули (VIII) можна обробляти епоксидним реагентом формули (X) у присутності придатної основи, як-то триетиламін, у розчинниках, як-то метанол або етанол, при температурах у межах від кімнатної температури до температури дефлегмації, переважно при температурі дефлегмації, отримуючи сполуки формули (IX).

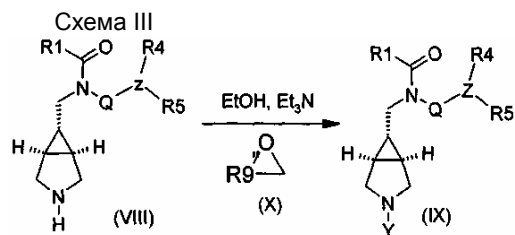


Схема IV нижче ілюструє альтернативний спосіб отримання сполук, що мають основну структуру формули I, де A - гідроген, а Y, Q, Z та R₁-R₅ описані вище.

Стосовно схеми IV нижче, сполуки формули (XIII) можна обробляти придатною основою, як-то NaN або KN, та прийнятно заміщеним алкілувальним засобом формули (XI) ті, де L - придатна відщеплювана група, як-то Cl, Br, I, OMs, OTs, у розчинниках, як-то ТГФ або етер, при температурах у межах від 0°C до приблизно кімнатної температури, переважно при приблизно кімнатній температурі, отримуючи сполуки формули (IX).

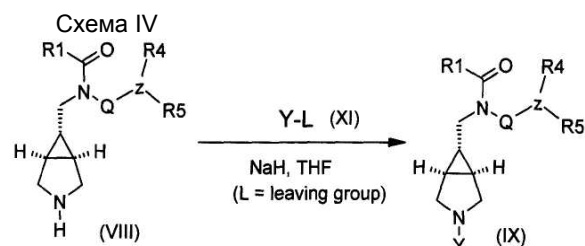
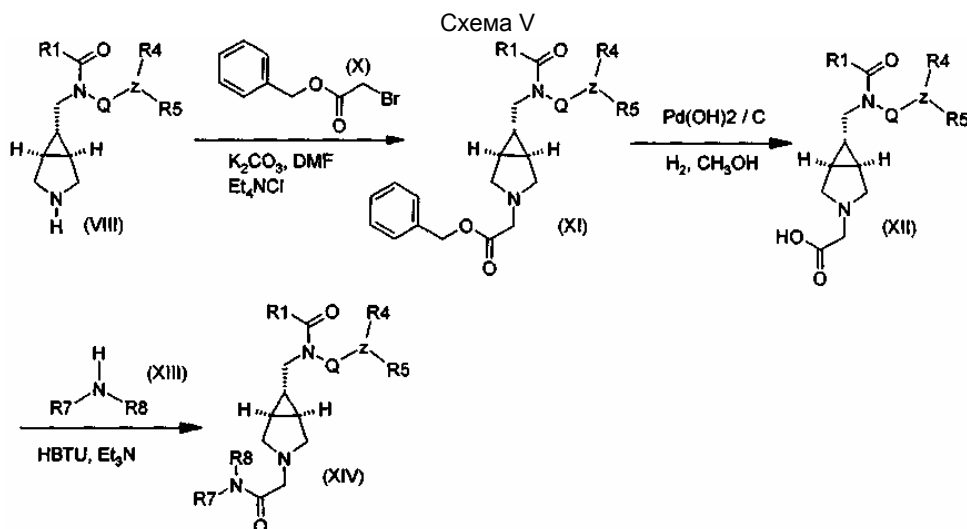


Схема V нижче ілюструє альтернативний спосіб отримання сполук, що мають основну структуру формули I, де A - гідроген та Y, Q, Z, а R₁-R₈ описані вище.

Стосовно схеми V нижче, сполуки формули (VIII) можна обробляти відповідно захищеним похідним альфа-бром-естеру формули (X), як-то альфа-бром-бензилацетат, у присутності основи, як-то калій карбонат, придатної солі амонію, як-то тетраетиламоній хлорид, та придатного розчиннику, як-то диметилформамід, при кімнатній температурі, отримуючи потрібну сполуку формули (XI). Сполуку формули (XI) можна обробляти придатним паладієвим каталізатором, як-то паладій гідроксид, у розчинниках, як-то метанол або етанол, отримуючи сполуки формули (XII). У кінці, сполуки формули (XIV) можна отримувати обробкою кислоти формули (XII) первинним та вторинним амінами загальної формули (XIII) у присутності придатних засобів сполучення, як-то О-Бензотриазол-1-іл-N,N,N',N'-тетраметилуроній гексафлуорфосфат (HBTU) та триетиламін, отримуючи потрібні сполуки формули (XIV).



Наступні приклади та отримання ілюструють заявлений винахід. Треба розуміти, однак, що винахід не обмежено наступними прикладами.

Приклади

Отримання 1

6-Гідроксиметил-3-аза-біцикло[3,1,0]гексан-3-карбонової кислоти трет-бутил-естер

До розчину (3-Аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-іл)-метанол-НCl (11,8г, 78,7ммоль) у 350мл безводного CH₂Cl₂ при кімнатній температурі додавали Et₃N (32,9мл, 236ммоль), а потім (BOC)₂O (18,9г, 86,6ммоль) порціями. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш промивали насиченим NaHCO₃, водою, розсолем та сушили безводним MgSO₄. Суміш фільтрували та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи сирий матеріал, який очищали флеш-хроматографією з 10% MeOH/CH₂Cl₂. Продукт, що містив фракції, збирали та концентрували, отримуючи 6-Гідроксиметил-3-аза-біцикло[3,1,0]гексан-3-карбонової кислоти трет-бутил-естер (15,6г). 400МГц ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 3,4-3,6 (m, 4H), 3,2-3,7 (m, 2H), 1,72 (brs, 1H), 1,4-1,4 (m, 10H), 0,9-0,9 (m, 1H); МС (M+1) 213,2.

Отримання 2

6-Форміл-3-аза-біцикло[3,1,0]гексан-3-карбонової кислоти трет-бутил-естер

При перемішуванні до розчину оксалілхлориду (7,8мл, 89,5ммоль) у 370мл безводного CH₂Cl₂ при -78°C, під азотом, додавали ДМСО (13,8мл, 193,9ммоль) краплями. Після 10 хвилин додавали 6-Гідроксиметил-3-аза-біцикло[3,1,0]гексан-3-карбонової кислоти трет-бутил-естер (15,9г, 74,5ммоль) у 72мл безводного CH₂Cl₂. Після перемішування суміші протягом 30 хвилин додавали триетиламін (52,0мл, 372,9ммоль) та суміш повільно нагрівали до 0°C протягом 1 години. Суміш концентрували, утворений твердий продукт перенесли у насичений NaHCO₃ та EtOAc, шари відокремлювали та водний шар екстрагували EtOAc. Комбіновані органічні шари промивали розсолем, сушили, фільтрували та концентрували, отримуючи кількісно сирий 6-Форміл-3-аза-

біцикло[3,1,0]гексан-3-карбонової кислоти трет-бутил-естер (15,8г), який застосовували на наступному етапі без очистки. 400МГц ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 9,4 (d, J=4,1Гц, 1H), 3,6 (dd, J=11,2Гц, 37,8Гц, 2H), 3,4 (d, J=9,95, 2H), 2,1 (m, 2H), 1,8-1,7 (q, J=3,32Гц, 1H), 1,4 (s, 9H); GCMS (M+0) 211,0.

Отримання 3

6-[(3-Трифлуорметокси-бензиламіно)-метил]-3-аза-біцикло[3,1,0]гексан-3-карбонової кислоти трет-бутил-естер

При перемішуванні до розчину альдегіду, отриманого вище (1,0г, 4,7ммоль) у 9,5мл MeOH додавали 3-трифлуорметокси-бензиламін (0,7мл, 4,7ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Натрій борогідрид (0,4г, 9,5ммоль) тоді додавали та реакційну суміш перемішували протягом ще 24 годин. Реакційну суміш перемішували під зменшеним тиском та утворений матеріал переносили у 1N NaOH та екстрагували CH₂Cl₂. Комбіновані органічні шари сушили безводним MgSO₄, фільтрували та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи 1,8г потрібного аміну, який не очищали. 6-[(3-Трифлуорметокси-бензиламіно)-метил]-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-3-карбонової кислоти трет-бутил-естер 400МГц ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,3 (t, J=7,8Гц, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,1-7,0 (m, 1H), 3,8 (s, 2H), 3,5 (dd, J=39,4Гц, 10,8Гц, 2H), 3,8 (t, J=10,8Гц, 2H), 2,5 (dt, J=6,0Гц, 25,7Гц, 2H), 1,4 (s, 9H), 1,3 (m, 2H) 0,8-0,7 (m, 1H); МС (M+1) 387,3.

Наступні сполуки створювали, застосовуючи спосіб, описаний в отриманні 3.

6-[(3-Трифлуорметил-бензиламіно)-метил]-3-аза-біцикло[3,1,0]гексан-3-карбонової кислоти трет-бутил-естер

400МГц ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,5 (s, 1H), 7,5-7,2 (m, 3H), 3,8 (s, 2H), 3,5 (dd, J=37,7Гц, 10,8Гц, 2H), 3,2 (m, 2H), 2,5 (dt, J=17,0Гц, 5,4Гц, 2H), 1,4 (s, 9H), 1,3-1,2 (m, 2H) 0,8-0,7 (m, 1H); МС (M+1) 371,3.

6-[(3-Хлор-бензиламіно)-метил]-3-аза-біцикло[3,1,0]гексан-3-карбонової кислоти трет-бутил-естер

400МГц ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,3 (s, 1H), 7,2-7,1 (m, 3H), 3,8 (s, 2H), 3,5 (dd, $J=37,3\text{Гц}$, 10,8Гц, 2H), 3,3-3,3 (m, 2H), 2,6-2,5 (m, 2H), 1,4 (m, 9H), 1,3 (m, 2H) 0,8-0,7 (m, 1H); МС ($M+1$) 337,2.

6-[(4-Флуор-3-трифлуорметил-бензиламіно)-метил]-3-аза-біцикло[3,1,0]гексан-3 карбонової кислоти трет-бутил-естер

400МГц ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,6-7,5 (m, 1H), 7,5-7,4 (m, 1H), 7,2 (s, 1H), 3,8 (s, 1H) 3,6-3,5 (m, 4H), 2,5-2,5 (m, 2H), 1,4 (s, 9H), 1,3-1,2 (m, 2H) 0,8-0,7 (m, 1H); МС ($M+1$) 389,3.

6-[(3-Хлор-4-Флуор-бензиламіно)-метил]-3-аза-біцикло[3,1,0]гексан-3-карбонової кислоти трет-бутил-естер

400МГц ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,3-7,4 (m, 1H); 7,0-7,2 (m, 2H); 3,7 (3, 2H); 3,4-3,6 (m, 2H); 3,3-3,4 (m, 2H); 2,4-2,6 (m, 2H); 1,4 (m, 9H); 1,3 (m, 2H); 0,8 (m, 1H).

Отримання 4

6-[(1-Метил-1H-імідазол-4-карбоніл)-(3-трифлуорметокси-бензил)-аміно]-метил]-3-аза-біцикло[3,1,0]гексан-3-карбонової кислоти трет-бутил-естер

При перемішуванні до розчину 6-[(3-Трифлуорметокси-бензиламіно)-метил]-3-аза-біцикло[3,1,0]гексан-3-карбонової кислоти трет-бутил-естеру, отриманого вище (5,9г, 15,4ммоль) у 192мл CH_3CN при кімнатній температурі під азотом додавали DIEA (8,0мл, 46,1ммоль) та 1-Метил-1H-імідазол-4-карбонілхлорид HCL (5,6г, 30,7ммоль). Після 24 годин, реакцію гасили із H_2O , екстрагували EtOAc. Органічний шар тоді промивали 10% розчин лимонної кислоти, H_2O , NaHCO_3 , та розсолем. Комбіновані екстракти сушили безводним MgSO_4 , фільтрували та концентрували під зменшеним тиском., отримуючи 6,7г 6-[(1-Метил-1H-імідазол-4-карбоніл)-(3-трифлуорметокси-бензил)-аміно]-метил]-3-аза-біцикло[3,1,0]гексан-3-карбонової кислоти трет-бутил-естер 400МГц ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,8 (d, $J=1,2\text{Гц}$, 1H), 7,3-7,1 (m, 5H), 5,4 (s, 1H), 4,847 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 3,7 (s, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,4-3,2 (m, 3H), 1,4 (s, 9H), 1,3 (m, 2H), 0,8 (m, 1H); МС ($M+1$) 495,3.

Наступні сполуки створювали, застосовуючи спосіб, описаний в отриманні 4.

6-[(1-Метил-1H-імідазол-4-карбоніл)-(3-трифлуорметил-бензил)-аміно]-метил]-3-аза-біцикло[3,1,0]гексан-3-карбонової кислоти трет-бутил-естер

400МГц ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,6-7,2 (m, 6H), 5,4 (s, 1H), 4,9-4,8 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,4-3,2 (m, 7H), 1,4 (m, 9H), 0,8 (m, 1H); LCMS ($M+0$) 479,1.

6-[(3-Хлор-бензил)-(1-метил-1H-імідазол-4-карбоніл)-аміно]-метил]-3-аза-біцикло[3,1,0]гексан-3-карбонової кислоти трет-бутил-естер

400МГц ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,6 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,2-7,1 (m, 4H), 5,4 (d, 1H), 4,8-4,7 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 3,8 (s, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,5-3,4 (m, 2H), 3,3-3,2 (m, 2H), 1,4 (s, 9H), 1,4-1,3 (m, 2H), 0,8 (m, 1H); МС ($M+1$) 445,3.

6-[(4-Флуор-3-трифлуорметил-бензил)-(1-метил-1H-імідазол-4-карбоніл)-аміно]-метил]-3-

аза-біцикло[3,1,0]гексан-3-карбонової кислоти трет-бутил-естер

400МГц ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,6 (s, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,3 (m, 1H), 7,1 (t, $J=9,5\text{Гц}$, 1H), 5,4 (s, 1H), 4,847 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 3,9-3,8 (m, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,5 (m, 1H), 3,4-3,2 (m, 4H), 1,4 (m, 2H), 1,4 (s, 9H), 0,8 (m, 1H); МС ($M+1$) 497,3.

6-[(3-Хлор-4-флуор-бензил)-(1-метил-1H-імідазол-4-карбоніл)-аміно]-метил]-3-аза-біцикло[3,1,0]гексан-3-карбонової кислоти трет-бутил-естер

400МГц ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,6 (s, 1H); 7,3-7,4 (m, 2H); 7,1-7,2 (m, 1H); 7,0-7,1 (t, $J=8,7\text{Гц}$, 1H); 5,3-5,4 (m, 1H); 4,6-4,8 (m, 1H); 4,1-4,2 (m, 1H); 3,7 (m, 3H); 3,2-3,5 (m, 5H); 1,3-1,4 (m, 11H); 0,8 (m, 1H); МС ($M+1$) 463,0.

Приклад 1

1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід гідрохлорид

До 6-[(1-Метил-1H-імідазол-4-карбоніл)-(3-трифлуорметокси-бензил)-аміно]-метил]-3-аза-біцикло[3,1,0]гексан-3-карбонової кислоти трет-бутил-естеру, отриманого вище (7,74г, 15,65ммоль), додавали 5мл насиченої HCl у EtOAc при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Суміш концентрували під зменшеним тиском, отримуючи 6,63г 1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-аміду гідрохлорид.

400МГц ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 9,0 (s, 1H), 8,2 (brs, 1H), 7,5-7,2 (m, 4H), 5,0 (brs, 2H), 4,0-3,9 (m, 4H), 3,6-3,4 (m, 2H), 3,3 (m, 3H), 1,8 (brs, 2H), 1,32 (brs, 1H); МС ($M+1$) 395,3.

Наступні сполуки створювали, застосовуючи спосіб, описаний у прикладі 1.

Приклад 2

1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметил-бензил)-амід гідрохлорид

400МГц ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 9,0 (s, 1H), 8,2 (brs, 1H), 7,6 (m, 4H), 5,0 (brs, 2H), 4,0-3,9 (m, 4H), 3,6 (m, 2H), 3,3-3,2 (m, 3H), 1,8 (brs, 2H), 1,2 (brs, 1H).

Приклад 3

1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-хлор-бензил)-амід гідрохлорид

400МГц ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 9,0 (s, 1H), 8,2 (brs, 1H), 7,3-7,2 (m, 4H), 5,0 (brs, 2H), 4-3,9 (m, 4H), 3,56 (m, 2H), 3,3 (m, 3H), 1,8 (brs, 2H), 1,2 (brs, 1H); МС ($M+1$) 345,1.

Приклад 4

1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(4-флуор-3-трифлуорметил-бензил)-амід гідрохлорид

400МГц ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 9,0 (s, 1H), 8,2 (brs, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,4 (s, 1H), 4,9 (brs, 2H), 4,0 (m, 4H), 3,6-3,4 (m, 2H), 3,3 (s, 3H), 1,8 (brs, 2H), 1,4 (brs, 1H).

Приклад 5

1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-хлор-4-флуор-бензил)-амід гідрохлорид

400МГц ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 9,1 (s, 1H); 8,3 (brs, 1H); 7,5 (m, 1H); 7,2-7,4 (m, 2H); 4,8-5,2 (m, 4H); 3,941 (m, 3H); 3,5-3,6 (m, 2H); 3,2-3,3 (m, 2H); 1,8 (m, 3H); 1,4 (m, 1H); МС (M+1) 363,0.

Приклад 6

1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(4-флуор-3-ізопропокси-бензил)-амід

100МГц ^{13}C ЯМР (CD_3OD) δ 19,44, 21,26, 21,78, 35,94, 49,72, 60,37, 72,27, 116,33, 120,59, 124,55, 126,54, 137,30, 146,35, 151,91, 154,35, 158,89, 171,74.

Приклад 7

1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-циклопентилокси-4-флуор-бензил)-амід

100МГц ^{13}C ЯМР (CD_3OD) δ 19,45, 21,75, 23,71, 32,55, 33,25, 35,80, 49,64, 51,77, 60,36, 79,18, 81,06, 112,50, 116,16, 118,73, 120,05, 124,59, 126,51, 132,29, 133,54, 137,25, 146,44, 152,76 (d, J=248), 158,77, 171,74.

Приклад 8

1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-[3-(2,2-диметилпрокси)-4-флуор-бензил]-амід

100МГц ^{13}C ЯМР (CD_3OD) δ 19,41, 21,74, 25,73, 31,79, 35,80, 49,68, 51,74, 79,03, 112,49, 114,60, 115,85, 120,02, 124,53, 126,51, 137,21, 148,05, 152,20 (d, J=245), 158,85.

Приклад 9

1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-циклогексилокси-4-флуор-бензил)-амід

100МГц ^{13}C ЯМР (CD_3OD) δ 19,46, 21,73, 23,31, 25,49, 31,62, 35,79, 41,04, 49,56, 51,63, 52,51, 77,23, 116,52, 120,63, 124,59, 126,51, 129,48, 137,21, 151,02, 153,21 (d, J=245), 158,68.

Приклад 10

1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-[3-(2,2,2-трифлуор-1-трифлуорметил-етил)-бензил]-амід

400МГц ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,5 (s, 1H); 7,2-7,4 (m, 5H); 5,4 (brs, 1H); 4,8 (brs, 1H); 3,9-4,1 (m, 2H); 3,6 (s, 3H); 3,3 (m, 1H); 2,6-3,0 (m, 4H); 1,2-1,3 (m, 2H); 0,8-0,9 (m, 1H); 100МГц ^{13}C ЯМР (CD_3OD) δ 17,70, 19,01, 21,63, 23,35, 28,55, 33,72, 47,53, 48,24, 49,23, 50,19, 51,74, 54,19 (h, J=29), 118,92, 121,71, 124,54, 126,54, 126,78, 127,34, 128,55, 129,40, 136,85, 138,26, 139,96, 164,28; МС(M+1) 461.

Приклад 11

1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-[3-(2,2,2-трифлуор-етил)-бензил]-амід

400МГц ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,5 (s, 1H); 7,1-7,3 (m, 5H); 5,4 (brs, 1H); 4,8 (brs, 1H); 3,9 (brs, 1H); 3,6 (m, 3H); 3,2-3,3 (m, 3H); 2,7-2,8 (m, 3H); 2,1-2,2 (m, 1H); 1,4 (m, 2H); 0,7-0,8 (m, 1H); 100МГц ^{13}C ЯМР (CD_3OD) δ 3,13, 17,34, 18,69, 23,82, 33,75, 40,26 (q, J=30), 47,64, 48,89, 49,54, 51,82, 53,66, 121,81, 124,57, 126,43, 127,33, 128,97, 129,42, 130,08, 130,46, 136,85, 138,46, 139,31, 164,29; МС (M+1) 393,0.

Приклад 12

1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-циклопропілметил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід

При перемішуванні до розчину 1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід гідрохлориду, отриманого вище (0,8г, 1,9ммоль) у 18,5мл DCE при кімнатній температурі додавали циклопропанкарбальдегід (0,1мл, 1,6ммоль) та $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$ (0,8г, 3,7ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, гасили додаванням насиченого NaHCO_3 , та екстрагували CH_2Cl_2 . Комбіновані органічні шари сушили безводним MgSO_4 , фільтрували та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи сирий матеріал, котрий очищали флеш-хроматографією з 5-30% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Продукт, що містить фракції, збирали та концентрували, отримуючи 1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-циклопропілметил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід 0,5г. 400МГц ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,5 (s, 1H), 7,3 (m, 2H) 7,2-7,0 (m, 3H), 5,5 (brs, 1H) 4,8 (brs, 1H), 4,0 (brs, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,3 (brs, 1H), 3,0 (m, 2H), 2,2 (m, 4H), 1,5 (brs, 1H), 1,3 (m, 2H), 0,8 (m, 1H), 0,4 (m, 2H), 0,0 (m, 2H); МС(M+1) 449,3.

Загальний спосіб отримання відновним алкілюванням сполук формули IX

При перемішуванні до розчину 1,0еквів. сполуки формули (VIII) у 1,2-дихлоретані (0,1М) при кімнатній температурі додавали прийнятну заміщений альдегід або кетон (1,0-1,5еквів.) та натрій триацетоксиборогідрид (2,0еквів.). Реакційні суміші перемішували при кімнатній температурі протягом до 24 годин. Суміші тоді гасили додаванням насиченого розчину натрій гідрокарбонату та екстрагували метиленхлоридом. Комбіновані органічні шари сушили безводним MgSO_4 та концентрували під зменшеним тиском. При необхідності утворений сирий матеріал очищали флеш-хроматографією з 4% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Продукт, що містить фракції збирали та концентрували, отримуючи потрібні третинні аміни у 70-95% yield.

Наступні сполуки створювали, застосовуючи спосіб прикладу 12, починаючи з прийнятного вхідного аміну формули (VIII) та прийнятного альдегіду або кетону.

Крім того, фармацевтично прийнятні солі сполук, перерахованих нижче, можна отримувати, таким чином. При перемішуванні до розчину сполук загальної формули (IX) (отриманих, як описано вище у прикладі 1 та прикладі 12, 1,0еквів.) у придатному розчиннику, як-то етилацетат, діоксан, діетил-етер, метил-етил-кетон, метиленхлорид/метанол (1:1) або метанол (0,1М) при кімнатній температурі додавали прийнятну кислоту, як-то хлоридна кислота, лимонна кислота, трифлуороцтова кислота, п-толуолсульфонова кислота, метансульфонова кислота або бензолсульфонова кислота (2-3еквів.) одною порцією. Утворену суміш перемішували при кімнатній температурі протягом до 18 годин, тоді концентрували під зменшеним тиском, отримуючи потрібні солі.

Приклад 13

1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-циклопентилметил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід

400МГц ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,5 (m, 1H), 7,3-7,0 (m, 5H), 5,5 (brs, 1H), 4,8 (brs, 1H), 4,0 (brs, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,3 (brs, 1H), 2,9-2,8 (m, 2H), 2,19 (m, 4H), 1,8 (brs, 1H), 1,6-1,1 (m, 10H); МС (M+1) 477,3.

Приклад 14

1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-трифлуорметокси-бензил)-[3-(4-трифлуорметокси-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-амід

400МГц ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,5 (s, 1H), 7,5-7,0 (m, 9H), 5,5 (brs, 1H), 4,8 (brs, 1H), 4,0 (brs, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,5-3,4 (m, 2H), 3,3 (m, 1H), 2,8-2,7 (m, 2H), 2,2 (brs, 2H), 1,4 (brs, 1H), 1,2 (brs, 2H); МС (M+1) 569,5.

Приклад 15

1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-хлор-бензил)-(3-циклопропілметил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-амід

400МГц ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,5 (m, 1H), 7,3-7,2 (m, 5H), 5,4 (brs, 1H), 4,8 (brs, 1H), 4,0 (brs, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,3 (brs, 1H), 3,0 (brs, 1H), 2,2 (brs, 4H), 1,7 (brs, 2H), 1,4 (brs, 1H), 1,3 (brs, 2H), 0,4 (m, 2H), 0,0 (m, 2H); МС (M+1) 399,3.

Приклад 16

Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-хлор-бензил)-(3-циклопентилметил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-амід

400МГц ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,6 (m, 1H), 7,3-7,2 (m, 5H), 5,4 (brs, 1H), 4,8 (brs, 1H), 3,9 (brs, 1H), 3,7 (brs, 3H), 3,3 (m, 1H), 2,9 (m, 2H), 2,2 (m, 3H), 1,9-1,1 (m, 13H); МС (M+1) 427,4.

Приклад 17

1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-хлор-бензил)-[3-(4-трифлуорметокси-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-амід

400МГц ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,6 (d, 1H), 7,5-7,1 (m, 9H), 5,4 (brs, 1H), 4,8 (brs, 1H), 4,0 (brs, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,5 (brs, 2H), 3,3 (d, 1H), 2,8 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 1,40 (brs, 1H), 1,2 (brs, 2H); МС (M+1) 519,4.

Приклад 18

1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-циклопропілметил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметил-бензил)-амід

400МГц ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,6-7,4 (m, 6H), 5,4 (brs, 1H), 4,8 (brs, 1H), 3,9-3,7 (m, 5H), 3,0 (m, 2H), 2,9 (m, 2H), 2,4 (brs, 2H), 1,8 (m, 2H), 1,4 (m, 2H), 0,7 (m, 2H), 0,4-0,3 (m, 2H); МС (M+1) 433,3.

Приклад 19

1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-етил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(4-флуор-3-трифлуорметил-бензил)-амід

400МГц ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,5-7,6 (m, 3H), 7,3 (s, 1H); 7,1 (t, J=9,3, 1H), 5,4 (brs, 1H), 4,8 (brs, 1H), 4,0 (brs, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,3 (brs, 1H), 2,2-3,0 (m, 4H), 1,0-1,7 (m, 8H).

Приклад 20

1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (4-флуор-3-трифлуорметил-бензил)-(3-метил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-амід

400МГц ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,5-7,6 (m, 3H); 7,3 (s, 1H); 7,1 (t, J=9,3, 1H); 5,4 (brs, 1H); 4,8 (brs, 1H); 4,0 (brs, 1H); 3,6-3,7 (m, 3H); 3,3 (brs, 1H); 2,8-3,1 (brs, 2H); 2,3 (brs, 5H); 1,2-1,4 (m, 3H).

Приклад 21

1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-хлор-бензил)-(3-етил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-амід

400МГц ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,5 (m, 1H); 7,1-7,3 (m, 5H); 5,4 (brs, 1H); 4,8 (brs, 1H); 4,0 (brs, 1H); 3,7 (m, 3H); 3,3 (brs, 1H); 3,0 (brs, 2H); 2,1-2,4 (m, 4H); 1,2-1,4 (m, 3H); 0,9-1,0 (m, 3H).

Приклад 22

1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-етил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід гідрохлорид

400МГц ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 7,6 (m, 2H); 7,1-7,4 (m, 4H); 5,3 (brs, 1H); 4,8 (brs, 1H); 3,8 (brs, 1H); 3,7 (brs, 3H); 3,3 (brs, 1H); 2,8 (brs, 2H); 2,3-2,5 (m, 4H); 1,3 (brs, 3H); 1,0 (m, 3H).

Приклад 23

1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-метил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід

400МГц ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,5 (m, 1H); 7,1-7,3 (m, 5H); 5,5 (brs, 1H); 4,8 (brs, 1H); 4,0 (brs, 1H); 3,7 (brs, 3H); 3,3 (brs, 1H); 2,9 (brs, 2H); 2,2 (brs, 5H); 1,3-1,4 (m, 3H).

Приклад 24

1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-етил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметил-бензил)-амід

400МГц ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,6 (m, 1H); 7,3-7,5 (m, 5H); 5,5 (brs, 1H); 4,9 (brs, 1H); 4,0 (brs, 1H); 3,6-3,7 (m, 3H); 3,3 (brs, 1H); 3,0 (brs, 2H); 2,0-2,4 (m, 4H); 1,2-1,5 (m, 3H); 1,0 (brs, 3H).

Приклад 25

1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-метил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметил-бензил)-амід

400МГц ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,3-7,6 (m, 6H); 5,5 (brs, 1H); 4,8 (brs, 1H); 4,0 (brs, 1H); 3,6-3,7 (m, 3H); 3,3 (brs, 1H); 3,0 (m, 2H); 2,3 (m, 5H); 1,3-1,7 (m, 3H).

Приклад 26

1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3,5-дихлор-бензил)-(3-метил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-амід

400МГц ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,6 (m, 1H); 7,3 (brs, 1H); 7,1-7,2 (m, 3H); 5,4 (brs, 1H); 4,7 (brs, 1H); 4,0 (brs, 1H); 3,7 (brs, 3H); 3,3 (brs, 1H); 2,9 (brs, 2H); 2,3 (brs, 5H); 1,2-1,4 (m, 3H).

Приклад 27

1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3,5-дихлор-бензил)-(3-етил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-амід гідрохлорид

400МГц ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 9,0 (s, 1H); 8,3 (brs, 1H); 7,3-7,4 (m, 3H); 4,8 (brs, 2H); 4,0-4,1 (m, 4H); 3,5-3,6 (m, 5H); 3,1-3,2 (m, 2H); 1,8 (m, 3H); 1,2-1,3 (m, 3H).

Приклад 28

1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-хлор-4-флуор-бензил)-(3-метил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-амід

400МГц ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,52 (s, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,11 (m, 1H), 7,00 (t, J=8, 1H), 4,67 та 5,355 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,24 та 3,925 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,19 (s, 5H), 1,36 (m, 1H), 1,26 (m, 2H); МС (M+1) 377,1. 100МГц ^{13}C -ЯМР (CDCl_3) δ 18,375,

19,616, 22,763, 33,791, 41,499, 47,025, 48,355, 49,522, 50,112, 57,133, 116,5785 (d, J=21), 120,929, 126,724, 127,576, 129,789, 135,7, 136,742, 138,432, 157,325 (d, J=248), 164,039.

Приклад 29

1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-хлор-4-флуор-бензил)-(3-етил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-амід

400МГц ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 9,0 (s, 1H); 8,2-8,3 (m, 1H); 7,5 (s, 1H); 7,3 (m, 2H); 4,8 (brs, 2H); 3,8-4,0 (m, 4H); 3,4-3,6 (m, 4H); 3,1-3,3 (m, 2H); 1,6-1,8 (m, 3H); 1,3 (m, 3H).

Приклад 30

1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-хлор-бензил)-(3-метил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-амід

400МГц ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,6 (s, 1H); 7,2-7,3 (m, 5H); 5,4 (brs, 1H); 4,8 (brs, 1H); 4,0 (brs, 1H); 3,7 (s, 3H); 3,3 (brs, 1H); 3,0 (brs, 2H); 2,2-2,3 (m, 5H); 1,3-1,5 (m, 3H).

Приклад 31

1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-азетидин-3-іл-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід

100МГц ^{13}C -ЯМР (CDCl_3) δ 15,45, 19,4, 21,79, 33,88, 42,10, 47,56, 50,31, 50,75, 53,10, 119,33, 119,67, 120,23, 121,89, 126,22, 128,62, 129,09, 130,10, 137,13, 137,75, 141,29, 149,63, 164,38.

Приклад 32

1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (2,4-дихлор-бензил)-(3-метил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-амід

400МГц ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,6 (brs, 1H); 7,2 (m, 3H); 7,1 (m, 1H); 5,5 (brs, 1H); 4,8 (brs, 1H); 4,1 (brs, 1H); 3,7 (brs, 3H); 3,3 (brs, 1H); 2,9 (brs, 2H); 2,2 (brs, 5H); 1,3-1,4 (m, 3H); МС (M+1) 393,0.

Приклад 33

1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (2,4-дихлор-бензил)-(3-етил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-амід

400МГц ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,6 (brs, 1H); 7,2-7,4 (m, 3H); 7,1 (m, 1H); 5,5 (brs, 1H); 4,8 (brs, 1H); 4,1 (brs, 1H); 3,6-3,7 (m, 3H); 3,3 (brs, 1H); 2,9-3,0 (m, 2H); 2,4 (m, 2H); 2,2 (m, 2H); 1,3-1,4 (m, 3H); 0,9-1,0 (m, 3H); МС (M+1) 407,0.

Приклад 34

1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3,4-дихлор-бензил)-(3-метил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-амід

400МГц ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,6 (m, 1H); 7,3-7,4 (m, 3H); 7,1 (brs, 1H); 5,4 (brs, 1H); 4,7 (brs, 1H); 4,0 (brs, 1H); 3,6 (brs, 3H); 3,3 (brs, 1H); 3,0 (brs, 2H); 2,2-2,3 (m, 5H); 1,2-1,4 (m, 3H).

Приклад 35

1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3,4-дихлор-бензил)-(3-етил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-амід

400МГц ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,6 (s, 1H); 7,3-7,4 (m, 3H); 7,1 (brs, 1H); 5,4 (brs, 1H); 4,7 (brs, 1H); 4,0 (brs, 1H); 3,7 (s, 3H); 3,3 (brs, 1H); 3,0 (brs, 2H); 2,2-2,4 (m, 4H); 1,2-1,4 (m, 3H); 1,0 (brs, 3H).

Приклад 36

1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(1-метансульфоніл-азетидин-3-іл)-3-аза-

біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід

100МГц ^{13}C -ЯМР (CDCl_3) δ 18,42, 19,70, 21,98, 33,84, 35,62, 47,70, 49,72, 50,69, 51,21, 54,75, 112,50, 119,55, 120,30, 125,98, 126,72, 129,95, 136,82, 138,39, 149,61, 164,17.

Приклад 37

1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-азетидин-3-іл-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(4-флуор-3-трифлуорметил-бензил)-амід

100МГц ^{13}C -ЯМР (CDCl_3) δ 18,30, 19,62, 22,02, 22,09, 33,78, 47,55, 48,73, 49,93, 50,67, 51,28, 51,57, 53,06, 53,45, 56,49, 57,66, 117,01 (d, J=21), 121,40, 124,11, 126,28, 126,32, 126,74, 133,23, 135,19, 136,85, 138,12, 158,93 (d, J=255), 164,02; МС (M+1) 452,2.

Приклад 38

1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-азетидин-3-іл-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-хлор-4-флуор-бензил)-амід

100МГц ^{13}C -ЯМР (CDCl_3) δ 18,29, 19,56, 21,99, 33,83, 47,44, 48,52, 49,69, 50,31, 50,58, 51,29, 51,52, 56,37, 116,59 (d, J=21), 126,62, 127,44, 129,75, 135,85, 136,90, 138,08, 157,29 (d, J=245), 164,10; МС (M+1) 418,2.

Приклад 39

1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (4-флуор-3-трифлуорметил-бензил)-[3-(1-метил-азетидин-3-іл)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-амід

100МГц ^{13}C -ЯМР (CDCl_3) δ 18,40, 19,65, 22,15, 33,84, 46,09, 47,66, 48,95, 50,70, 51,82, 52,97, 61,05, 116,92, 117,12, 126,33, 126,90, 133,29, 136,79; МС (M+1) 466,2.

Приклад 40

1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-хлор-4-флуор-бензил)-[3-(1-метил-азетидин-3-іл)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-амід

100МГц ^{13}C -ЯМР (CDCl_3) δ 18,43, 22,11, 33,85, 45,95, 47,55, 49,71, 50,61, 51,84, 52,89, 61,00, 74,97, 116,50, 116,71, 126,82, 127,71, 129,93, 136,85; МС (M+1) 464,2.

Приклад 41

1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-азетидин-3-іл-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметил-бензил)-амід

100МГц ^{13}C -ЯМР (CDCl_3) δ 21,84, 22,02, 25,90, 33,88, 47,17, 50,31, 50,79, 51,53, 52,50, 53,19, 57,37, 124,36, 126,69, 129,14, 131,04, 136,84, 161,09, 164,25; МС (M+1) 434,1.

Приклад 42

1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(1-метил-азетидин-3-іл)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметил-бензил)-амід

100МГц ^{13}C -ЯМР (CDCl_3) δ 18,41, 19,72, 22,14, 33,83, 45,86, 47,75, 49,23, 49,90, 51,33, 51,79, 52,82, 60,96, 124,05, 124,40, 126,74, 129,07, 131,01, 136,82, 164,17; МС (M+1) 448,4.

Приклад 43

1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-хлор-бензил)-[3-(1-метил-азетидин-3-іл)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-амід

100МГц ^{13}C -ЯМР (CDCl_3) δ 18,43, 19,66, 22,12, 33,82, 46,02, 47,59, 48,97, 51,12, 51,82, 52,89,

61,06, 126,03, 126,67, 127,35, 127,67, 129,86, 134,50, 136,81, 138,55, 164,08; МС МС (M+1) 414,2.

Приклад 44

1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-метил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-[3-(2,2,2-трифлуор-етил)-бензил]-амід

400МГц ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,5 (s, 1H); 7,1-7,3 (m, 5H); 5,4 (brs, 1H); 4,8 (brs, 1H); 3,9 (brs, 1H); 3,6 (s, 3H); 3,2-3,3 (m, 3H); 2,9 (brs, 2H); 2,2 (m, 5H); 1,4 (m, 1H); 1,2-1,3 (m, 2H); 100МГц ^{13}C -ЯМР (CDCl_3) δ 18,47, 19,64, 22,73, 33,74, 40,31 (q, J=29), 41,50, 46,87, 48,76, 49,22, 50,87, 57,17, 121,87, 124,59, 126,38, 127,34, 128,96, 129,40, 130,45, 136,73, 138,60, 139,32, 164,20; МС (M+1) 407,1.

Приклад 45

1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-метил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-[3-(2,2,2-трифлуор-1-трифлуорметил-етил)-бензил]-амід

400МГц ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,5 (s, 1H); 7,2-7,4 (m, 5H); 5,4 (brs, 1H); 4,8 (brs, 1H); 3,9-4,0 (m, 2H); 3,6 (s, 3H); 3,3 (brs, 1H); 2,8 (m, 2H); 2,2 (m, 5H); 1,4 (m, 1H); 1,2 (m, 2H); 100МГц ^{13}C -ЯМР (CDCl_3) δ 18,44, 19,62, 22,76, 33,72, 41,43, 47,09, 48,85, 49,50, 50,88, 54,37 (h, J=29), 57,09, 118,94, 121,71, 124,51, 126,48, 126,70, 127,33, 128,26, 129,39, 136,73, 138,51, 139,70, 164,22; МС (M+1) 475,1.

Приклад 46

1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(1-гідрокси-циклогексилметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-[3-(трифлуорметокси-бензил)-амід

Метилен циклогексан-епоксид додавали у круглодонну колбу на 15мл під азотом, а потім етанол (3,3мл), триетиламін (0,097мл, 0,696ммоль), та 1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-[3-(трифлуорметокси-бензил)-амід гідрохлорид (0,100г, 0,232ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 60°C, тоді гріли з дефлегмацією протягом 4,5 годин та тоді охолоджували до кімнатної температури. Реакцію тоді гасили насиченим розчином натрій гідрокарбонату та екстрагували двічі метиленхлоридом. Комбіновані органічні шари сушили (MgSO_4), фільтрували, та концентрували у вакуумі, отримуючи 0,087г 1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(1-гідрокси-циклогексилметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-[3-(трифлуорметокси-бензил)-амід. 400МГц ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,6 (s, 1H), 7,0-7,3 (m, 5H), 5,4 (brs, 1H), 4,8 (brs, 1H), 4,0 (brs, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,3 (brs, 1H), 2,9-3,0 (m, 2H), 2,4-2,5 (m, 2H), 2,3 (m, 2H), 1,2-1,8 (m, 13H); MW (M+1) 507,1

Інші приклади, отримані способом з прикладу 46, описаного вище, охоплюють:

Приклад 47

1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-[2-(2-хлор-феніл)-2-гідрокси-етил]-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-[3-(трифлуорметокси-бензил)-амід

400МГц ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,6 (d, J=1,24Гц, 1H), 7,1-7,4 (m, 9H), 5,5 (brs, 1H), 4,8 (brs, 1H), 4,5 (brs, 1H), 4,0 (brs, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,3 (brs, 1H), 2,8-3,2 (m, 2H), 2,1-2,6 (m, 4H), 1,2-1,6 (m, 3H); MW (M+1) 549,3.

Приклад 48

1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(1-гідрокси-циклопентилметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-[3-(трифлуорметокси-бензил)-амід

400МГц ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,6 (d, J=1,7Гц, 1H), 7,3 (t, J=7,9Гц, 2H), 7,1-7,2 (m, 2H), 7,1 (d, J=8,3Гц, 1H), 5,5 (brs, 1H), 4,8 (brs, 1H), 4,0 (brs, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,3 (brs, 2H), 3,0 (m, 2H), 2,4-2,5 (m, 4H), 1,7-1,8 (m, 2H), 1,4-1,6 (m, 6H), 1,3-1,4 (m, 3H); MW (M+1) 493,3.

Отримання 5

Бензил 2-(6-((N-(3-(трифлуорметокси)бензил)-1-метил-1Н-імідазол-4-карбоксамід)метил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гексан-3-іл)ацетат

При перемішуванні до розчину 6-[[1-Метил-1Н-імідазол-4-карбоніл)-(3-трифлуорметокси-бензил)-аміно]-метил]-3-аза-біцикло[3,1,0]гексан-3-карбонової кислоти трет-бутил-естеру, отриманого вище (2,63г, 5,63ммоль) у 30мл ДМФ додавали калій карбонат (3,89г, 28,2ммоль), тетраетиламоній хлорид (150мг), а потім бензил-2-бромацетат (0,88мл, 5,63ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин та гасили водою. Суміш розбавляли етилацетатом, шари відокремлювали та водний шар екстрагували три рази етилацетатом. Комбіновані органічні шари сушили безводним натрій сульфат, фільтрували та концентрували, отримуючи 2,8г сирого матеріалу. Сирий матеріал очищали флеш-хроматографією, отримуючи 2,7г бензил 2-(6-((N-(3-(трифлуорметокси)бензил)-1-метил-1Н-імідазол-4-карбоксамід)метил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гексан-3-іл)ацетату; МС (M+1) 543,3.

Отримання 6

2-(6-((N-(3-(трифлуорметокси)бензил)-1-метил-1Н-імідазол-4-карбоксамід)метил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гексан-3-іл)оцтова кислота

У балон Парра з бензил 2-(6-((N-(3-(трифлуорметокси)бензил)-1-метил-1Н-імідазол-4-карбоксамід)метил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гексан-3-іл)ацетатом (2,7г, 5,07ммоль) у 80мл CH_3OH , додавали 300мг паладій гідроксиду на вугіллі (20%). Суміш гідрували при тиску водню 40фунт/кв.дюйм при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш фільтрували через броунмілерит, шар броунмілериту промивали CH_3OH та утворений розчин концентрували, отримуючи 2,3г 2-(6-((N-(3-(трифлуорметокси)бензил)-1-метил-1Н-імідазол-4-карбоксамід)метил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гексан-3-іл)оцтової кислоти, як жовтий твердий продукт; 400МГц ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,54 (s, 1H), 7,23-7,33 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 7,05 (d, J=7,9Гц, 1H), 5,4 (brs, 2H), 4,81 (brs, 1H), 3,96 (brs, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 3,28 (brs, 1H), 3,12 (brs, 2H), 1,76 (brs, 1H), 1,66 (brs, 2H); МС (M+1) 452,1.

Загальний спосіб амідного сполучення

Розчин 2-(6-((N-(3-(трифлуорметокси)бензил)-1-метил-1Н-імідазол-4-карбоксамід)метил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гексан-3-іл)оцтової кислоти, отриманої вище (1,0еквів.) у суміші 1,2-дихлоретані/триетиламіні/диметилформамід додавали до амінів (1,9еквів.), а потім додавали НВТУ (2,1еквів.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, гасили 1Н NaOH та екстрагували дихлорметаном. Комбіно-

вані органічні шари сушили та концентрували, отримуючи сирі амід, що були далі очищені флеш-хроматографією або ВЕРХ.

Альтернативно, амід можна було б отримувати паралельним синтезом бібліотеки, як описано нижче.

Дві невеликі склянки з авантажували амінами (0,075ммоль, 1,875екв.). 2-(6-((N-(3-(трифлуорметокси)бензил)-1-метил-1H-імідазол-4-карбоксамід)метил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гексан-3-іл)оцтову кислоту переносили у DCE/TEA/ДМФ (500/14/100) та додавали, як мутну суспензію (0,04ммоль, 18,1мг, 1,0екв. на 0,614мл DCE/TEA/ДМФ, 1,0екв. DIEA). Add HBTU (31,3мг,

0,0825ммоль, 2,06екв.) розчиняють у 0,2мл ДМФ. Струшують при кімнатній температурі протягом ночі. Зразки аліквот для аналізу РХ-МС. Add 1,5мл 1N NaOH та 2,5мл ДХМ. Перемішують та видаляють органічний шар та завантажували на SCX SPE (6мл, 1г, Silicycle brand). Повторна екстракція 2 рази. Елюють SCX SPE 5мл ДХМ, тоді 5мл MeOH. Переносять у покриті смолою для склянки збирання та елюють 1N TEA у MeOH (7,5мл). Сухий залишок. Зважування та отримання солі ТФК (15/485 ТФК/ДХМ). Сухий залишок. Очистка ВЕРХ/МС.

Інші приклади, що отримано способами та згідно з прикладами, описаними вище охоплюють:

При- клад	Розрах. M _r	Дані МС (M + 1)	Назва за IUPAC
49	378,1	379,27	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3,4-дихлор-бензил)-амід
50	378,17	379,31	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(2-

При- клад	Розрах. M_r	Дані МС ($M + 1$)	Назва за IUPAC
			трифлуорметил-бензил)-амід
51	396,16	397,43	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-флуор-5-трифлуорметил-бензил)-амід
52	378,17	379,29	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметил-бензил)-амід
53	378,17	379,29	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметил-бензил)-амід
54	378,1	379,27	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(2,3-дихлор-бензил)-амід
55	378,1	379,25	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(2,4-дихлор-бензил)-амід
56	394,16	395,35	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(2-трифлуорметокси-бензил)-амід
57	396,16	397,37	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(4-флуор-3-трифлуорметил-

При- клад	Розрах. M_r	Дані МС ($M + 1$)	Назва за IUPAC
			бензил)-амід
58	396,16	397,37	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(2-флуор-5-трифлуорметил-бензил)-амід
59	338,21	339,4	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-феніл-пропіл)-амід
60	402,21	403,4	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(4-фенокси-бензил)-амід
61	386,21	387,45	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-біфеніл-4-ілметил-амід
62	352,23	353,42	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(4-феніл-бутил)-амід
63	391,15	392,45	Піридин-2-карбонової кислоти (3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
64	386,21	387,43	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-біфеніл-3-ілметил-амід

При- клад	Розрах. M_r	Дані M_C ($M + 1$)	Назва за IUPAC
65	393,15	394,37	Піридин-2-карбонової кислоти (3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(4-флуор-3-трифлуорметил-бензил)-амід
66	393,15	394,39	Піридин-2-карбонової кислоти (3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(5-флуор-2-трифлуорметил-бензил)-амід
67	381,11	381,67	Тіазол-4-карбонової кислоти (3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметил-бензил)-амід
68	393,15	394,44	Піридин-2-карбонової кислоти (3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(2-флуор-5-трифлуорметил-бензил)-амід
69	393,15	394,4	Піридин-2-карбонової кислоти (3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-флуор-5-трифлуорметил-бензил)-амід
70	397,11	398,37	Тіазол-4-карбонової кислоти (3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(2-трифлуорметокси-бензил)-амід
71	381,11	382,36	Тіазол-4-карбонової кислоти (3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(2-трифлуорметил-бензил)-амід
72	397,11	398,38	Тіазол-4-карбонової кислоти (3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-

При- клад	Розрах. M_r	Дані M_C ($M + 1$)	Назва за IUPAC
			бензил)-амід
73	358,16	359,41	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-[2-(4-хлор-феніл)-етил]-амід
74	392,18	393,47	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-[2-(3-трифлуорметил-феніл)-етил]-амід
75	349,11	350,44	Тіазол-4-карбонової кислоти (3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(2,4-діфлуор-бензил)-амід
76	358,16	359,4	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-[2-(3-хлор-феніл)-етил]-амід
77	450,22	451,16	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-ізобутил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
78	464,24	465,18	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(2,2-диметил-пропіл)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід

При- клад	Розрах. M _r	Дані M _C (M + 1)	Назва за IUPAC
79	478,22	479,23	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(тетрагідро-фуран-2-ілметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
80	474,2	475,4	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(1Н-імідазол-2-ілметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
81	464,24	465,20	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(2-метил-бутил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
82	474,2	475,19	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(3Н-імідазол-4-ілметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
83	464,24	465,20	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(3-метил-бутил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
84	478,26	479,26	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(2-етил-бутил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід

При- клад	Розрах. M_r	Дані M_C ($M + 1$)	Назва за IUPAC
85	475,18	476,20	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-ізоксазол-3-ілметил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
86	478,26	479,28	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(2-метил-пентил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
87	488,21	489,24	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(1-метил-1H-піразол-4-ілметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
88	492,27	493,30	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(2-етил-3-метил-бутил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
89	490,26	491,28	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-циклогексилметил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
90	487,22	488,25	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(1-метил-1H-пірол-2-ілметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід

При- клад	Розрах. M_r	Дані M_C ($M + 1$)	Назва за IUPAC
91	478,26	479,27	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(3,3-диметил-бутил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
92	498,22	499,25	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(4-метил-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
93	492,27	493,30	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-гептил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
94	488,21	489,24	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(1-метил-1Н-імідазол-2-ілметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
95	498,22	499,24	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(2-метил-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
96	500,24	501,26	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-біцикло[2,2,1]гепт-5-ен-2-ілметил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід

При- клад	Розрах. M _r	Дані M _S (M + 1)	Назва за IUPAC
97	488,21	489,23	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(5-метил-3H-імідазол-4-ілметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
98	512,24	513,24	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(2,4-диметил-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
99	498,22	499,25	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(3-метил-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
100	502,23	503,25	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(1,5-диметил-1H-піразол-4-ілметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
101	509,2	510,21	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(4-ціано-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
102	508,23	509,24	2-Метил-3-(6-((1-метил-1H-імідазол-4-карбоніл)-(3-трифлуорметокси-бензил)-аміно)-метил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-3-іл)-пропіонової кислоти етил-естер

При- клад	Розрах. M _r	Дані MС (M + 1)	Назва за IUPAC
103	498,22	499,24	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-фенетил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
104	502,23	503,25	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(2-етил-3Н-імідазол-4-ілметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
105	512,24	513,25	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(4-етил-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
106	501,2	502,21	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(6-оксо-1,6-дигідро-піридин-2-ілметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
107	502,23	503,24	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(2,5-диметил-2Н-піразол-3-ілметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
108	512,24	513,25	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(2-р-толіл-етил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід

При- клад	Розрах. M_r	Дані MC ($M + 1$)	Назва за IUPAC
109	516,25	517,25	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(2-етил-5-метил-3H-імідазол-4-ілметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
110	514,22	515,22	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(4-метокси-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
111	506,29	507,31	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(2-етил-гексил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
112	516,25	517,25	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(1-етил-3-метил-1H-піразол-4-ілметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
113	518,21	519,21	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(5-метоксиметил-фуран-2-ілметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
114	512,24	513,24	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(3-феніл-пропіл)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-

При- клад	Розрах. M_r	Дані M_C ($M + 1$)	Назва за IUPAC
			бензил)-амід
115	516,21	517,21	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(3-флуор-4-метил-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
116	518,17	519,21	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(4-хлор-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
117	516,25	517,26	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(1-етил-5-метил-1H-піразол-4-ілметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
118	520,19	521,19	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(2,5-діфлуор-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
119	522,18	523,18	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-ілметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід

При- клад	Розрах. M _r	Дані M _C (M + 1)	Назва за IUPAC
120	519,16	520,17	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(2-хлор-піридин-3-ілметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
121	524,21	525,22	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(1H-бензоімідазол-2-ілметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
122	520,19	521,19	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(3,5-діфлуор-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
123	523,22	524,22	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(1H-індол-2-ілметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
124	525,12	526,13	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(2-хлор-тіазол-5-ілметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
125	520,19	521,19	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(2,3-діфлуор-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід

При- клад	Розрах. M_r	Дані МС ($M + 1$)	Назва за IUPAC
126	523,22	524,22	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(1Н-індол-5-ілметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
127	520,3	521,30	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-трифлуорметокси-бензил)-[3-(3,5,5-триметил-гексил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-амід
128	520,19	521,20	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(2,4-діфлуор-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
129	526,26	527,25	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(4-ізопропіл-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
130	528,2	529,20	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-бензо[1,3]діоксол-5-ілметил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-[3-трифлуорметокси-бензил)-амід
131	550,23	551,24	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(1-піридин-2-іл-1Н-пірол-2-ілметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-

При- клад	Розрах. M_r	Дані M_C ($M + 1$)	Назва за IUPAC
			бензил)-амід
132	534,22	535,23	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-нафталін-2-ілметил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
133	528,2	529,20	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-бензо[1,3]діоксол-4-ілметил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
134	551,23	552,24	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(1-піримідин-2-іл-1H-пірол-2-ілметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
135	534,22	535,23	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-нафталін-1-ілметил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
136	530,25	531,26	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти {3-[3-(5-метил-фуран-2-іл)-бутил]-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід

При- клад	Розрах. M_r	Дані M_C ($M + 1$)	Назва за IUPAC
137	528,27	529,28	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(6,6-диметил-біцикло[3,1,1]гепт-2-ен-2-ілметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
138	541,18	542,19	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-бензотіазол-2-ілметил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
139	550,2	551,22	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(4-діфлуорметокси-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
140	552,2	553,22	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-трифлуорметокси-бензил)-[3-(4-трифлуорметил-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-амід
141	560,24	561,26	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-біфеніл-4-ілметил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
142	568,19	569,22	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-трифлуорметокси-бензил)-[3-(3-трифлуорметокси-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-

При- клад	Розрах. M _r	Дані M _C (M + 1)	Назва за IUPAC
			амід
143	526,26	527,26	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(3-феніл-бутил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
144	577,23	578,22	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(6-фенокси-піридин-3-ілметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
145	576,23	577,23	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(4-фенокси-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
146	568,19	569,21	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-трифлуорметокси-бензил)-[3-(2-трифлуорметокси-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-амід
147	502,2	503,24	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(4-флуор-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід

При- клад	Розрах. M_r	Дані M_C ($M + 1$)	Назва за IUPAC
148	450,2	451,2	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-циклопропілметил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(4-флуор-3-трифлуорметил-бензил)-амід
149	478,24	479,2	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-циклопентилметил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(4-флуор-3-трифлуорметил-бензил)-амід
150	570,19	571,2	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (4-флуор-3-трифлуорметил-бензил)-[3-(4-трифлуорметокси-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-амід
151	508,25	509,2	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (4-флуор-3-трифлуорметил-бензил)-[3-(1-гідрокси-циклогексилметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-амід
152	578,23	579,2	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (4-флуор-3-трифлуорметил-бензил)-[3-(4-фенокси-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-амід

При- клад	Розрах. M_r	Дані M_C ($M + 1$)	Назва за IUPAC
153	501,17	502,3	Тіазол-4-карбонової кислоти (3-фенетил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
154	451,15	452,3	Тіазол-4-карбонової кислоти (3-циклопропілметил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
155	479,19	480,3	Тіазол-4-карбонової кислоти (3-циклопентилметил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
156	521,12	521,89	Тіазол-4-карбонової кислоти [3-(4-хлор-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
157	505,14	506,3	Тіазол-4-карбонової кислоти [3-(4-флуор-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
158	523,24	524,4	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-[[етил-(2-гідрокси-етил)-карбамоїл]-метил]-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
159	521,26	522,4	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти {3-[(втор-бутил-метил-карбамоїл)-метил]-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід

При- клад	Розрах. M_r	Дані M_C ($M + 1$)	Назва за IUPAC
160	531,22	531,8	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти {3-[(1-метил-1H-піразол-3-ілкарбамоїл)-метил]-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил}-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
161	491,21	492,4	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-циклопропілкарбамоїлметил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)- (3-трифлуорметокси-бензил)-амід
162	434,19	435,1	1H-Імідазол-4-карбонової кислоти (3-циклопропілметил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)- (3-трифлуорметокси-бензил)-амід
163	380,15	381,1	1H-Імідазол-4-карбонової кислоти (3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)- (3-трифлуорметокси-бензил)-амід
164	505,23	506,41	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти {3-[(циклопропілметил-карбамоїл)-метил]-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил}-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
165	507,25	508,42	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(трет-бутилкарбамоїл-метил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]- (3-трифлуорметокси-бензил)-амід

При- клад	Розрах. M_r	Дані M_C ($M + 1$)	Назва за IUPAC
166	505,23	506,41	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-циклобутилкарбамоїлметил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
167	509,22	510,4	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти {3-[(2-метокси-етилкарбамоїл)-метил]-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил}-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
168	523,24	524,42	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти {3-[(2-метокси-1-метил-етилкарбамоїл)-метил]-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил}-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
169	519,25	520,42	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-циклопентилкарбамоїлметил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
170	509,22	510,4	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти {3-[(2-гідрокси-пропілкарбамоїл)-метил]-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил}-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід

При- клад	Розрах. M_r	Дані M_C ($M + 1$)	Назва за IUPAC
171	527,21	528,38	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-фенілкарбамоїлметил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
172	517,2	518,38	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти {3-[(1Н-імідазол-2-ілкарбамоїл)-метил]-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил}-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
173	493,23	494,41	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(ізопропілкарбамоїл-метил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
174	521,26	522,44	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти {3-[(2,2-диметил-пропілкарбамоїл)-метил]-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил}-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
175	528,21	529,38	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(піридин-3-ілкарбамоїлметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
176	570,26	571,42	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-{[метил-(3-метил-піридин-2-ілметил)-карбамоїл]-метил}-3-аза-

При- клад	Розрах. M _r	Дані M _C (M + 1)	Назва за IUPAC
			біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
177	523,24	524,42	1-Метил-1H-імідазол-4-карбоної кислоти {3-[(2-гідрокси-1,1-диметил-етилкарбамоїл)-метил]-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
178	528,21	529,38	1-Метил-1H-імідазол-4-карбоної кислоти [3-(піридин-2-ілкарбамоїлметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
179	531,22	532,39	1-Метил-1H-імідазол-4-карбоної кислоти {3-[(2-метил-2H-піразол-3-ілкарбамоїл)-метил]-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
180	533,19	534,36	1-Метил-1H-імідазол-4-карбоної кислоти {3-[(2,2,2-трифлуор-етилкарбамоїл)-метил]-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
181	531,21	532,38	1-Метил-1H-імідазол-4-карбоної кислоти (3-[[фуран-2-ілметил]-карбамоїл]-метил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід

При- клад	Розрах. M_r	Дані МС ($M + 1$)	Назва за IUPAC
182	479,21	480,4	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-диметилкарбамоїлметил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
183	532,22	533,39	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти {3-[(1-метил-1Н-[1,2,4]триазол-3-ілкарбамоїл)-метил]-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
184	533,26	534,44	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-циклогексилкарбамоїлметил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
185	505,23	506,41	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(2-оксо-2-піролідин-1-іл-етил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
186	519,25	520,42	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти {3-[2-(2-метил-піролідин-1-іл)-2-оксо-етил]-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
187	519,25	520,43	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(2-оксо-2-піперидин-1-іл-етил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-

При- клад	Розрах. M_r	Дані M_C ($M + 1$)	Назва за IUPAC
			трифлуорметокси-бензил)-амід
188	519,25	520,42	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти {3-[(циклопропілметил-метил-карбамоїл)-метил]-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил}-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
189	521,22	522,4	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(2-морфолін-4-іл-2-оксо-етил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
190	521,22	522,4	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти {3-[2-(3-гідрокси-піролідін-1-іл)-2-оксо-етил]-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил}-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
191	521,22	522,4	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти {3-[2-(3-гідрокси-піролідін-1-іл)-2-оксо-етил]-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил}-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
192	521,22	522,4	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти {3-[2-(3-гідрокси-піролідін-1-іл)-2-оксо-етил]-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил}-(3-трифлуорметокси-

При- клад	Розрах. M_r	Дані МС ($M + 1$)	Назва за IUPAC
			бензил)-амід
193	521,26	522,44	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти {3-[(етил-ізопропіл-карбамоїл)-метил]-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил}-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
194	522,22	523,4	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти {3-[(карбамоїлметил-метил-карбамоїл)-метил]-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил}-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
195	533,26	534,44	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти {3-[2-(3-метил-піперидин-1-іл)-2-оксо-етил]-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил}-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
196	533,26	534,44	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти {3-[2-(4-метил-піперидин-1-іл)-2-оксо-етил]-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил}-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
197	523,19	524,36	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(2-оксо-2-тіазолідин-3-іл-етил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил}-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід

При- клад	Розрах. M_r	Дані M_C ($M + 1$)	Назва за IUPAC
198	535,24	536,41	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти {3-[2-(3-гідроксиметил-піролідін-1-іл)-2-оксо-етил]-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил}-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
199	535,24	536,42	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти {3-[2-(2-гідроксиметил-піролідін-1-іл)-2-оксо-етил]-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил}-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
200	535,24	536,41	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти {3-[2-(3-гідрокси-піперидін-1-іл)-2-оксо-етил]-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил}-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
201	537,2	537,91	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(2-оксо-2-тіоморфолін-4-іл-етил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил}-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
202	549,26	549,98	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти {3-[2-(2,6-диметил-морфолін-4-іл)-2-оксо-етил]-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил}-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
203	561,2	561,9	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти {3-[(метил-тіофен-2-ілметил-карбамоїл)-

При- клад	Розрах. M_r	Дані M_C ($M + 1$)	Назва за IUPAC
			метил]-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
204	545,22	545,94	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти {3-[(фуран-2-ілметил-метил-карбамоїл)-метил]-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
205	555,25	555,98	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти {3-[(бензил-метил-карбамоїл)-метил]-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
206	553,23	553,93	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти {3-[2-(1,3-дигідро-ізоіндол-2-іл)-2-оксо-етил]-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
207	541,21	541,91	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти {3-[2-(3,4-діфлуор-піролідін-1-іл)-2-оксо-етил]-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
208	547,2	547,89	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-{[метил-(2,2,2-трифлуор-етил)-карбамоїл]-метил}-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід

При- клад	Розрах. M_r	Дані МС ($M + 1$)	Назва за IUPAC
209	561,2	561,91	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти {3-[(метил-тіофен-3-ілметил-карбамоїл)-метил]-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил}-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
210	569,26	569,99	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти {3-[(метил-фенетил-карбамоїл)-метил]-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил}-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
211	570,26	570,95	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-{[метил-(1-піридин-4-іл-етил)-карбамоїл]-метил}-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
212	581,26	582,01	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти {3-[2-оксо-2-(3-феніл-піролідін-1-іл)-етил]-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил}-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
213	571,21	571,92	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-{[(2-метансульфоніл-етил)-метил-карбамоїл]-метил}-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід

При- клад	Розрах. M_r	Дані M_S ($M + 1$)	Назва за IUPAC
214	582,26	582,99	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти {3-[2-оксо-2-(2-піридин-4-іл-піролідін-1-іл)-етил]-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил}-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
215	542,23	543,2	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (4-флуор-3-трифлуорметил-бензил)-[3-(2-гідрокси-індан-2-ілметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-амід
216	579,23	580,2	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (4-флуор-3-трифлуорметил-бензил)-[3-(6-фенокси-піридин-3-ілметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-амід
217	501,17	502,12	Тіазол-4-карбонової кислоти [3-(3-метил-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
218	505,14	505,91	Тіазол-4-карбонової кислоти [3-(2-флуор-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
219	517,16	518,16	Тіазол-4-карбонової кислоти [3-(4-метокси-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід

При- клад	Розрах. M_r	Дані M_C ($M + 1$)	Назва за IUPAC
220	493,2	494,10	Тіазол-4-карбонової кислоти (3-циклогексилметил-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
221	505,14	506,05	Тіазол-4-карбонової кислоти [3-(3-флуор-бензил)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
222	501,17	502,07	Тіазол-4-карбонової кислоти [3-(2-метил-бензил)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
223	579,18	580,07	Тіазол-4-карбонової кислоти [3-(4-фенокси-бензил)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
224	515,19	515,97	Тіазол-4-карбонової кислоти [3-(2-феніл-пропіл)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
225	512,15	512,93	Тіазол-4-карбонової кислоти [3-(4-ціано-бензил)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
226	563,19	563,99	Тіазол-4-карбонової кислоти (3-біфеніл-4-ілметил-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
227	512,15	512,84	Тіазол-4-карбонової кислоти [3-(3-ціано-бензил)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-

При- клад	Розрах. M_r	Дані МС ($M + 1$)	Назва за IUPAC
			трифлуорметокси-бензил)-амід
228	555,14	556,03	Тіазол-4-карбонової кислоти (3-трифлуорметокси-бензил)-[3-(4-трифлуорметил-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-амід
229	515,19	516,08	Тіазол-4-карбонової кислоти [3-(3,5-диметил-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
230	521,12	521,91	Тіазол-4-карбонової кислоти [3-(3-хлор-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
231	515,19	516,10	Тіазол-4-карбонової кислоти [3-(2,4-диметил-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
232	571,14	572,00	Тіазол-4-карбонової кислоти (3-трифлуорметокси-бензил)-[3-(3-трифлуорметокси-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-амід
233	515,19	516,08	Тіазол-4-карбонової кислоти [3-(4-етил-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
234	571,14	572,04	Тіазол-4-карбонової кислоти (3-трифлуорметокси-бензил)-[3-(4-трифлуорметокси-бензил)-

При- клад	Розрах. M_r	Дані МС ($M + 1$)	Назва за IUPAC
			3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-амід
235	491,16	491,99	Тіазол-4-карбонової кислоти [3-(1-метил-1H-імідазол-2-ілметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
236	521,16	522,18	Тіазол-4-карбонової кислоти [3-(5-метоксиметил-фуран-2-ілметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
237	504,14	504,91	Тіазол-4-карбонової кислоти [3-(6-оксо-1,6-дигідро-піридин-2-ілметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
238	519,19	519,99	Тіазол-4-карбонової кислоти [3-(1-етил-3-метил-1H-піразол-4-ілметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
239	490,17	490,97	Тіазол-4-карбонової кислоти [3-(1-метил-1H-пірол-2-ілметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
240	571,14	571,76	Тіазол-4-карбонової кислоти (3-трифлуорметокси-бензил)-[3-(2-трифлуорметокси-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-

При- клад	Розрах. M_r	Дані МС ($M + 1$)	Назва за IUPAC
			ілметил]-амід
241	477,13	477,98	Тіазол-4-карбонової кислоти (3-фуран-3-ілметил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
242	505,18	506,06	Тіазол-4-карбонової кислоти [3-(1,5-диметил-1H-піразол-4-ілметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
243	477,14	477,85	Тіазол-4-карбонової кислоти [3-(1H-імідазол-4-ілметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
244	476,15	476,95	Тіазол-4-карбонової кислоти [3-(1H-пірол-2-ілметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
245	515,19	516,10	Тіазол-4-карбонової кислоти [3-(3-феніл-пропіл)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
246	491,16	492,00	Тіазол-4-карбонової кислоти [3-(1-метил-1H-піразол-4-ілметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід

При- клад	Розрах. M_r	Дані M_C ($M + 1$)	Назва за IUPAC
247	519,16	520,18	Тіазол-4-карбонової кислоти [3-(4-флуор-3-метил-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
248	491,16	491,84	Тіазол-4-карбонової кислоти [3-(5-метил-3Н-імідазол-4-ілметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
249	477,13	477,90	Тіазол-4-карбонової кислоти (3-фуран-2-ілметил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
250	511,18	512,14	(6-[[Тіазол-4-карбоніл]-(3-трифлуорметокси-бензил)-аміно]-метил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-3-іл)-оцтової кислоти бутил-естер
251	519,16	520,08	Тіазол-4-карбонової кислоти [3-(3-флуор-4-метил-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
252	505,18	505,96	Тіазол-4-карбонової кислоти [3-(2-етил-3Н-імідазол-4-ілметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
253	519,19	520,03	Тіазол-4-карбонової кислоти [3-(2-етил-5-метил-3Н-імідазол-4-ілметил)-3-аза-

При- клад	Розрах. M_r	Дані МС ($M + 1$)	Назва за IUPAC
			біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
254	481,16	482,02	Тіазол-4-карбонової кислоти [3-(тетрагідро-фуран-2-ілметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
255	515,19	516,08	Тіазол-4-карбонової кислоти [3-(2-р-толіл-етил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
256	519,19	520,08	Тіазол-4-карбонової кислоти [3-(1-етил-5-метил-1Н-піразол-4-ілметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
257	522,11	522,87	Тіазол-4-карбонової кислоти [3-(2-хлор-піридин-3-ілметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
258	478,13	479,04	Тіазол-4-карбонової кислоти (3-ізоксазол-3-ілметил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
259	526,17	527,01	Тіазол-4-карбонової кислоти [3-(1Н-індол-3-ілметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід

При- клад	Розрах. M_r	Дані МС ($M + 1$)	Назва за IUPAC
260	511,18	511,90	2-Метил-3-(6-[[[тіазол-4-карбоніл)-(3-трифлуорметокси-бензил)-аміно]-метил]-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-3-іл)-пропіонової кислоти етил-естер
261	491,16	492,00	Тіазол-4-карбонової кислоти [3-(5-метил-2H-піразол-3-ілметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
262	559,21	560,09	Тіазол-4-карбонової кислоти [3-(4-бутокси-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
263	531,14	532,01	Тіазол-4-карбонової кислоти (3-бензо[1,3]діоксол-5-ілметил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
264	531,18	531,93	Тіазол-4-карбонової кислоти [3-(4-етокси-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
265	529,2	530,11	Тіазол-4-карбонової кислоти [3-(4-ізопропіл-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
266	501,17	501,91	Тіазол-4-карбонової кислоти [3-(4-метил-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід

При- клад	Розрах. M_r	Дані M_C ($M + 1$)	Назва за IUPAC
267	537,17	538,11	Тіазол-4-карбонової кислоти (3-нафталін-2-ілметил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
268	531,14	531,92	Тіазол-4-карбонової кислоти (3-бензо[1,3]діоксол-4-ілметил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
269	523,14	524,15	Тіазол-4-карбонової кислоти [3-(2,3-діфлуор-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
270	523,14	523,90	Тіазол-4-карбонової кислоти [3-(2,5-діфлуор-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
271	538,17	539,06	Тіазол-4-карбонової кислоти (3-хінолін-7-ілметил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
272	531,18	531,94	Тіазол-4-карбонової кислоти [3-(4-метокси-3-метил-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
273	523,14	524,02	Тіазол-4-карбонової кислоти [3-(2,4-діфлуор-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід

При- клад	Розрах. M_r	Дані МС ($M + 1$)	Назва за IUPAC
274	533,2	533,96	Тіазол-4-карбонової кислоти {3-[3-(5-метил-фуран-2-іл)-бутил]-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил}-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
275	554,17	554,90	Тіазол-4-карбонової кислоти [3-(1-піримідин-2-іл-1H-пірол-2-ілметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
276	523,14	524,09	Тіазол-4-карбонової кислоти [3-(3,5-діфлуор-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
277	553,15	554,09	Тіазол-4-карбонової кислоти [3-(4-діфлуорметокси-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
278	538,17	539,05	Тіазол-4-карбонової кислоти (3-хінолін-8-ілметил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
279	533,21	534,02	Тіазол-4-карбонової кислоти [3-(2-бутил-1H-імідазол-4-ілметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
280	526,17	526,93	Тіазол-4-карбонової кислоти [3-(1H-індол-2-ілметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід

При- клад	Розрах. M_r	Дані МС ($M + 1$)	Назва за IUPAC
281	530,14	530,96	Тіазол-4-карбонової кислоти [3-(3-ціано-4-флуор-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
282	526,17	526,90	Тіазол-4-карбонової кислоти [3-(1H-індол-5-ілметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
283	535,16	536,09	Тіазол-4-карбонової кислоти [3-(2-флуор-4-метокси-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
284	527,16	527,99	Тіазол-4-карбонової кислоти [3-(1H-бензоімідазол-2-ілметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
285	528,07	528,79	Тіазол-4-карбонової кислоти [3-(2-хлор-тіазол-5-ілметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
286	525,12	526,02	Тіазол-4-карбонової кислоти [3-(4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-ілметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
287	540,23	541,2	1-Метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(2-гідрокси-індан-2-ілметил)-3-аза-

При- клад	Розрах. M _r	Дані MС (M + 1)	Назва за IUPAC
			біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
288	456,23	457,2/4 59,2	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-хлор-бензил)-[3-(1-гідрокси-циклогексилметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-амід
289	490,21	491,3/4 93,3	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-хлор-бензил)-[3-(2-гідрокси-індан-2-ілметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-амід
290	490,26	491,1	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(1-гідрокси-циклогексилметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметил-бензил)-амід
291	476,24	477,2	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(1-гідрокси-циклопентилметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметил-бензил)-амід
292	460,24	461,1	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-циклопентилметил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметил-бензил)-амід
3293	370,27	371,2	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти циклогексилметил-(3-циклопропілметил-3-

При- клад	Розрах. M_r	Дані M_C ($M + 1$)	Назва за IUPAC
			аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-амід
294	466,22	467,0	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(2-гідрокси-2-метил-пропіл)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
295	490,18	491,0	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-трифлуорметокси-бензил)-[3-(3,3,3-трифлуор-пропіл)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-амід
296	462,22	463,1	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-циклопентил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
297	448,21	449,0	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-циклобутил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
298	440,23	442,1	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(4-хлор-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-циклогексилметил-амід
299	478,22	479,0	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(2-гідрокси-циклопентил)-3-аза-

При- клад	Розрах. M _r	Дані M _S (M + 1)	Назва за IUPAC
			біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
300	436,21	437,08	1,5-Диметил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти (3-етил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
301	423,18	424,08	5-Метил-ізоксазол-3-карбонової кислоти (3-етил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
302	493,06	493,89	4,5-Дихлор-ізотіазол-3-карбонової кислоти (3-етил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
303	451,21	452,07	5-Пропіл-ізоксазол-3-карбонової кислоти (3-етил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
304	389,16	390	Тіазол-4-карбонової кислоти (3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(4-флуор-3-ізопропокси-бензил)-амід
305	415,17	416,0	Тіазол-4-карбонової кислоти (3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-циклопентилокси-4-флуор-бензил)-амід

При- клад	Розрах. M _r	Дані MС (M + 1)	Назва за IUPAC
306	417,19	418,0	Тіазол-4-карбонової кислоти (3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-{3-(2,2-диметилпропокси)-4-флуор-бензил}-амід
307	429,19	430,0	Тіазол-4-карбонової кислоти (3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-циклогексилокси-4-флуор-бензил)-амід
308	378,1	379	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3,5-дихлор-бензил)-амід
309	436,21	437,1	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-ізопропіл-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
310	469,2	470,2	Хінолін-2-карбонової кислоти (3-етил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
311	419,18	420,24	Піридин-2-карбонової кислоти (3-етил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
312	423,18	424,25	5-Метил-ізоксазол-3-карбонової кислоти (3-етил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід

При- клад	Розрах. M_r	Дані МС ($M + 1$)	Назва за IUPAC
313	437,19	438,20	5-Етил-ізоксазол-3-карбонової кислоти (3-етил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
314	469,2	470,23	Хінолін-4-карбонової кислоти (3-етил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
315	448,21	449,21	5-Циклопропіл-2Н-піразол-3-карбонової кислоти (3-етил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
316	436,21	437,26	1,5-Диметил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти (3-етил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
317	450,22	451,26	2-Етил-5-метил-2Н-піразол-3-карбонової кислоти (3-етил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
318	422,19	423,21	4-Метил-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти (3-етил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
319	451,21	452,23	5-Пропіл-ізоксазол-3-карбонової кислоти (3-етил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-

При- клад	Розрах. M_r	Дані M_C ($M + 1$)	Назва за IUPAC
			(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
320	450,22	451,24	5-Ізопропіл-2Н-піразол-3-карбонової кислоти (3-етил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
321	422,19	423,21	1-Метил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти (3-етил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
322	450,22	451,24	5-Етил-2-метил-2Н-піразол-3-карбонової кислоти (3-етил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
323	467,19	468,21	2-Ізопропіл-тіазол-4-карбонової кислоти (3-етил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
324	422,19	423,21	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-етил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
325	425,14	426,18	Тіазол-4-карбонової кислоти (3-етил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід

При- клад	Розрах. M _r	Дані M _C (M + 1)	Назва за IUPAC
326	453,14	454,16	5-Хлор-піридин-2- карбонової кислоти (3-етил-3- аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)- (3-трифлуорметокси-бензил)- амід
327	386,23	386,81	1-Метил-1Н-імідазол-4- карбонової кислоти пентил-[3- (3,3,3-трифлуор-пропіл)-3-аза- біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]- амід
328	386,23	386,94	1-Метил-1Н-імідазол-4- карбонової кислоти (2-метил- бутил)-[3-(3,3,3-трифлуор- пропіл)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс- 6-ілметил]-амід
329	400,24	401,20	1-Метил-1Н-імідазол-4- карбонової кислоти (2-етил- бутил)-[3-(3,3,3-трифлуор- пропіл)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс- 6-ілметил]-амід
330	370,2	371,13	1-Метил-1Н-імідазол-4- карбонової кислоти циклопропіл- метил-[3-(3,3,3-трифлуор- пропіл)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс- 6-ілметил]-амід
331	414,26	415,29	1-Метил-1Н-імідазол-4- карбонової кислоти гептил-[3- (3,3,3-трифлуор-пропіл)-3-аза- біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]- амід

При- клад	Розрах. M_r	Дані M_C ($M + 1$)	Назва за IUPAC
332	372,21	373,22	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти бутил-[3-(3,3,3-трифлуор-пропіл)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-амід
333	412,24	413,22	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти циклогекси-лметил-[3-(3,3,3-трифлуор-пропіл)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-амід
334	414,22	415,20	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(4-хлор-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(2-метил-бутил)-амід
335	426,26	427,21	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-циклопентил-пропіл)-[3-(3,3,3-трифлуор-пропіл)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-амід
336	414,22	415,19	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(4-хлор-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-пентил-амід
337	400,2	401,21	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти бутил-[3-(4-хлор-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-амід
338	398,19	399,14	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(4-хлор-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-

При- клад	Розрах. M_r	Дані M_C ($M + 1$)	Назва за IUPAC
			6-ілметил]-циклопропілметил-амід
339	428,23	429,28	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(4-хлор-бензил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(2-етил-бутил)-амід
340	440,16	441,1	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-хлор-бензил)-[3-(3,3,3-трифлуор-пропіл)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-амід
341	428,2	429,1	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-хлор-бензил)-[3-(тетрагідро-руган-4-іл)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-амід
342	492,18	493,1	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (4-флуор-3-трифлуорметил-бензил)-[3-(3,3,3-трифлуор-пропіл)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-амід
343	508,23	509,2	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(4-гідрокси-тетрагідро-руган-4-ілметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
344	458,21	459,2	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-хлор-бензил)-[3-(4-гідрокси-

При- клад	Розрах. M_r	Дані M_C ($M + 1$)	Назва за IUPAC
			тетрагідро-руган-4-ілметил)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-амід
345	478,22	479,2	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(тетрагідро-руган-4-іл)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
346	480,21	481,2	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (4-флуор-3-трифлуорметил-бензил)-[3-(тетрагідро-руган-4-іл)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-амід
347	330,24	331,2	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти циклогексилметил-(3-метил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-амід
348	344,26	345,3	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти циклогексилметил-(3-етил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-амід
349	426,14	427,1	2-Хлор-N-(3-метил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-N-(1-метил-1Н-імідазол-4-ілметил)-3-трифлуорметил-бензамід
350	434,19	435,1	6,7-Дигідро-5Н-піроло[1,2-а]імідазол-2-карбонової кислоти (3-метил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-

При- клад	Розрах. M_r	Дані M_S ($M + 1$)	Назва за IUPAC
			трифлуорметокси-бензил)-амід
351	372,17	373,2	3-Хлор-N-(3-етил-3-аза- біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-N- (1-метил-1H-імідазол-4-ілметил)- бензамід
352	468,19	469,28	1-Пропіл-1H-імідазол-4- карбонової кислоти (3-хлор- бензил)-[3-(3,3,3-трифлуор- пропіл)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс- 6-ілметил]-амід
353	586,16	587,21	1-(4-Трифлуорметокси- феніл)-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (3-хлор-бензил)-[3- (3,3,3-трифлуор-пропіл)-3-аза- біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]- амід
354	468,19	469,27	1-Ізопропіл-1H-імідазол-4- карбонової кислоти (3-хлор- бензил)-[3-(3,3,3-трифлуор- пропіл)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс- 6-ілметил]-амід
355	560,22	561,33	1-[2-(4-Трифлуорметокси- феніл)-етил]-1H-імідазол-4- карбонової кислоти (3-хлор- бензил)-(3-пропіл-3-аза- біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)- амід
356	414,22	415,3	1-Пропіл-1H-імідазол-4- карбонової кислоти (3-хлор- бензил)-(3-пропіл-3-аза-

При- клад	Розрах. M_r	Дані МС ($M + 1$)	Назва за IUPAC
			біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-амід
357	516,19	517,31	1-(4-Трифлуорметил-феніл)-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-хлор-бензил)-(3-пропіл-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-амід
358	428,23	429,35	1-Бутил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-хлор-бензил)-(3-пропіл-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-амід
359	546,2	547,33	1-(4-Трифлуорметокси-бензил)-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-хлор-бензил)-(3-пропіл-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-амід
360	532,19	533,34	1-(4-Трифлуорметокси-феніл)-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-хлор-бензил)-(3-пропіл-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-амід
361	414,22	415,33	1-Ізопропіл-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-хлор-бензил)-(3-пропіл-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-амід
362	414,22	415,33	1-Бутил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-хлор-бензил)-(3-етил-3-аза-

При- клад	Розрах. M_r	Дані МС ($M + 1$)	Назва за IUPAC
			біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-амід
363	468,15	469,27	1-(3-Хлор-феніл)-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-хлор-бензил)-(3-етил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-амід
364	400,2	401,31	1-Пропіл-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-хлор-бензил)-(3-етил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-амід
365	400,2	401,31	1-Ізопропіл-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-хлор-бензил)-(3-етил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-амід
366	518,17	519,29	1-(4-Трифлуорметокси-феніл)-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-хлор-бензил)-(3-етил-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-амід
367	472,18	473,1	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (3-піразин-2-іл-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил)-(3-трифлуорметокси-бензил)-амід
368	510,2	511,2	1-Метил-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти [3-(1Н-бензоімідазол-2-іл)-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3-

При- клад	Розрах. M_r	Дані МС ($M + 1$)	Назва за IUPAC
			трифлуорметокси-бензил)-амід
369	463,22	464,2	1-Метил-1H-імідазол-4- карбонової кислоти [3-(1-метил- азетидин-3-іл)-3-аза- біцикло[3,1,0]гекс-6-ілметил]-(3- трифлуорметокси-бензил)-амід
370	399,18	400,2	1-Метил-1H-імідазол-4- карбонової кислоти (3-азетидин- 3-іл-3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6- ілметил)-(3-хлор-бензил)-амід
371	362,83	363,1	N-(3-хлор-4-флуорбензил)- N-((3-метил-3-аза- біцикло[3,1,0]гексан-6-іл)метил)- 1H-імідазол-4-карбоксамід

Точки плавлення визначали приладом Buchi та не коректували. Інфрачервоні спектри (IR) вимірювали спектрометром Shimadzu (IR-470). ^1H та ^{13}C спектри ядерного магнітного резонансу (ЯМР) вимірювали у CDCl_3 спектрометром Varian (Unity, 400МГц протягом 1H, 100МГц для ^{13}C) якщо не вказане інше, а позиції піків виражені у частинах на мільйон (млн^{-1}) відносно тетраметилсилану (δ). Форму піків позначено, таким чином: s, синглет; d, дублет; t, триплет; m, мультиплет; br, широкий.

Винахід, описаний та заявлений тут, не обмежено конкретними втіленнями, розкритими тут, оскільки ці втілення є тільки ілюстраціями кількох аспектів винаходу. Будь-як еквівалентні втілення є у рамках цього винаходу. Різні модифікації винаходу на додаток до показаних та описаних тут, повинні стати зрозумілими спеціалістам з вищезначеного опису. Такі модифікації є також у рамках доданої формули винаходу.