



УКРАЇНА

(19) UA (11) 90878 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 231/54 (2006.01)

A61K 31/416

A61P 9/10 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

A61K 31/4155

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) КОНДЕНСОВАНІ ПОХІДНІ ПІРАЗОЛУ Й СПОСОБИ ЛІКУВАННЯ З ЇХНЬОЮ ДОПОМОГОЮ ЗАХВО-
РЮВАНЬ, ВИКЛИКАНИХ ПОРУШЕННЯМ ОБМІНУ РЕЧОВИН

1

2

(21) а200708375

(22) 22.12.2005

(24) 10.06.2010

(86) PCT/US2005/046599, 22.12.2005

(31) 60/638,668

(32) 23.12.2004

(33) US

(31) 60/676,521

(32) 29.04.2005

(33) US

(46) 10.06.2010, Бюл.№ 11, 2010 р.

(72) БОУТМАТ ДУГЛАС П., US, ШРАДЕР ТОМАС
О., US, СЕМПЛ ГРЕЕМ, US, СКІННЕР ФІЛІПП ДЖ.,
US, ДЗУНГ ДЗАЕ-КІУ, US

(73) АРЕНА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ІНК., US

(56) WO 2004/032928 A, 22.04.2004

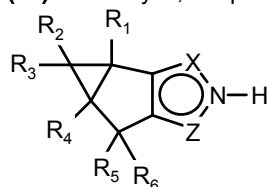
DE 10148617 A1, 24.04.2003

EP 0529854 A, 03.03.1993

WO 2005/044816 A, 19.05.2005

WO 2005/011677 A, 10.02.2005

(57) 1. Сполука, вибрана зі сполук формули (Ia):



(Ia)

і її фармацевтично прийнятні солі, гідрати і соль-
вати,

де:

X являє собою N і Z являє собою CR₇, або X являє
собою CR₇ і Z являє собою N;R₁ і R₄, кожний, незалежно, вибрані із групи, що
включає Н, С₁₋₆ацил, С₁₋₆ацилокси, С₂₋₆алкеніл, С₁₋₆
алкокси, С₁₋₆алкіл, С₁₋₆алкіламіно, С₁₋₆
алкілкарбоксамід, С₁₋₆алкілтіокарбоксамід, С₂₋₆
алкініл, С₁₋₆алкілсульфонамід, С₁₋₆алкілсульфініл,
С₁₋₆алкілсульфоніл, С₁₋₆алкілтіо, С₁₋₆алкілтіоуреїл,
С₁₋₆алкілуреїл, аміно, С₁₋₆алкіламідо, аміно-С₁₋₆
алкілсульфоніл, С₁₋₆алкілтіоамідо, карбо-С₁₋₆
алкокси, карбоксамід, карбокси, ціано, С₃₋₇циклоалкіл, С₂₋₆діалкіламіно, С₁₋₆
діалкілкарбоксамід, С₁₋₆діалкілтіокарбоксамід,
галоген, С₁₋₆галогеналкокси, С₁₋₆галогеналкіл, С₁₋₆
галогеналкілсульфініл, С₁₋₆
галогеналкілсульфоніл, С₁₋₆галогеналкілтіо, гете-
роцикліл, гідроксил, нітро, сульфонамід і тіол;
R₂ і R₃, кожний, незалежно, вибрані із групи, що
включає Н, С₁₋₆ацил, С₁₋₆ацилокси, С₂₋₆алкеніл, С₁₋₆
алкокси, С₁₋₆алкіл, С₁₋₆алкіламіно, С₁₋₆
алкілкарбоксамід, С₁₋₆алкілтіокарбоксамід, С₂₋₆
алкініл, С₁₋₆алкілсульфонамід, С₁₋₆алкілсульфініл,
С₁₋₆алкілсульфоніл, С₁₋₆алкілтіо, С₁₋₆алкілтіоуреїл,
С₁₋₆алкілуреїл, аміно, С₁₋₆алкіламідо, аміно-С₁₋₆
алкілсульфоніл, С₁₋₆алкілтіоамідо, арилсульфініл,
арилсульфоніл, арилтіо, карбамімідоїл, карбо-С₁₋₆
алкокси, карбоксамід, карбокси, ціано, С₃₋₇
циклоалкіл, С₃₋₇циклоалкілокси, С₂₋₆діалкіламіно,
С₁₋₆діалкілкарбоксамід, С₁₋₆діалкілтіокарбоксамід,
С₁₋₆діалкіламідо, С₁₋₆діалкілтіоамідо, галоген, С₁₋₆
галогеналкокси, С₁₋₆галогеналкіл, С₁₋₆
галогеналкілсульфініл, С₁₋₆
галогеналкілсульфоніл, С₁₋₆галогеналкілтіо, гете-
роцикліл, гетероциклілокси, гетероциклілсульфо-
ніл, гетероциклілкарбоніл, гетероарил, гетероари-
лкарбоніл, гідроксил, нітро, С₄₋₇оксоциклоалкіл,
фенокси, феніл, сульфонамід, сульфонова кисло-
та й тіол; де вказаний С₁₋₆алкіл необов'язково за-
міщений замісниками, вибраними із групи, що
включає С₁₋₆ацил, С₁₋₆ацилокси, С₁₋₆алкокси, С₁₋₆
алкіламіно, С₁₋₆алкілсульфініл, С₁₋₆
алкілсульфоніл, С₁₋₆алкілтіо, аміно, карбо-С₁₋₆
алкокси, карбоксамід, карбокси, ціано, С₃₋₇
циклоалкіл, С₃₋₇циклоалкілокси, С₂₋₆діалкіламіно,
С₁₋₆галогеналкокси, С₁₋₆галогеналкілсульфініл, С₁₋₆
галогеналкілсульфоніл, С₁₋₆галогеналкілтіо, гідро-
ксил, нітро, фенокси й феніл; або
R₂ і R₃ разом з атомом вуглецю, до якого обидва
вони приєднані, утворюють С₃₋₆циклоалкіл;
R₅ і R₆, кожний, незалежно, вибрані із групи, що
включає Н, С₁₋₆ацил, С₁₋₆ацилокси, С₂₋₆алкеніл, С₁₋₆
алкокси, С₁₋₆алкіл, С₁₋₆алкіламіно, С₁₋₆
алкілкарбоксамід, С₁₋₆алкілтіокарбоксамід, С₂₋₆

(13) C2

(11) 90878

(19) UA

6алкініл, С₁₋₆алкілсульфонамід, С₁₋₆алкілсульфініл, С₁₋₆алкілсульфоніл, С₁₋₆алкілтіо, С₁₋₆алкілтіоуреїл, С₁₋₆алкілуреїл, аміно, карбо-С₁₋₆алкокси, карбоксамід, карбокси, ціано, С₃₋₇циклоалкіл, С₂₋₆діалкіламіно, С₁₋₆діалкілкарбоксамід, С₁₋₆діалкілтіокарбоксамід, галоген, С₁₋₆галогеналкокси, С₁₋₆галогеналкіл, С₁₋₆галогеналкілсульфініл, С₁₋₆галогеналкілсульфоніл, С₁₋₆галогеналкілтіо, гетероцикліл, гідроксил, нітро, сульфонамід і тіол; і R₇ являє собою карбо-С₁₋₆алкокси, карбокси або тетразол-5-іл.

2. Сполука за п. 1, де:

R₂ і R₃, кожний, незалежно, вибрані із групи, що включає Н, С₁₋₆ацил, С₁₋₆ацилокси, С₂₋₆алкеніл, С₁₋₆алкокси, С₁₋₆алкіл, С₁₋₆алкіламіно, С₁₋₆алкілкарбоксамід, С₁₋₆алкілтіокарбоксамід, С₂₋₆алкініл, С₁₋₆алкілсульфонамід, С₁₋₆алкілсульфініл, С₁₋₆алкілсульфоніл, С₁₋₆алкілтіо, С₁₋₆алкілтіоуреїл, С₁₋₆алкілуреїл, аміно, С₁₋₆алкіламідо, аміно-С₁₋₆алкілсульфоніл, С₁₋₆алкілтіоамідо, арилсульфініл, арилсульфоніл, арилтіо, карбамімідоїл, карбо-С₁₋₆алкокси, карбоксамід, карбокси, ціано, С₃₋₇циклоалкіл, С₃₋₇циклоалкілокси, С₂₋₆діалкіламіно, С₁₋₆діалкілкарбоксамід, С₁₋₆діалкілтіокарбоксамід, С₁₋₆діалкіламідо, С₁₋₆діалкілтіоамідо, галоген, С₁₋₆галогеналкокси, С₁₋₆галогеналкіл, С₁₋₆галогеналкілсульфініл, С₁₋₆галогеналкілсульфоніл, С₁₋₆галогеналкілтіо, гетероцикліл, гетероциклілокси, гетероциклілсульфоніл, гетероциклілкарбоніл, гетероарил, гетероарилкарбоніл, гідроксил, нітро, С₄₋₇оксоциклоалкіл, фенокси, феніл, сульфонамід, залишок сульфонової кислоти й тіол; де вказаний С₁₋₆алкіл необов'язково заміщений замісниками, вибраними із групи, що включає С₁₋₆ацил, С₁₋₆ацилокси, С₁₋₆алкокси, С₁₋₆алкіламіно, С₁₋₆алкілсульфініл, С₁₋₆алкілсульфоніл, С₁₋₆алкілтіо, аміно, карбо-С₁₋₆алкокси, карбоксамід, карбокси, ціано, С₃₋₇циклоалкіл, С₃₋₇циклоалкілокси, С₂₋₆діалкіламіно, С₁₋₆галогеналкокси, С₁₋₆галогеналкілсульфініл, С₁₋₆галогеналкілсульфоніл, С₁₋₆галогеналкілтіо, гідроксил, нітро, фенокси й феніл.

3. Сполука за п. 1 або 2, за умови, що R₁ і R₄ знаходяться у положенні цис відносно один одного.

4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де Х являє собою N; Z являє собою CR₇; і R₇ являє собою карбо-С₁₋₆алкокси або карбокси.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де Х являє собою N; Z являє собою CR₇; і R₇ являє собою карбокси.

6. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де Х являє собою N; Z являє собою CR₇; і R₇ являє собою тетразол-5-іл.

7. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де Х являє собою CR₇; R₇ являє собою карбо-С₁₋₆алкокси або карбокси; і Z являє собою N.

8. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де Х являє собою CR₇; R₇ являє собою карбокси; і Z являє собою N.

9. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де Х являє собою CR₇; R₇ являє собою тетразол-5-іл; і Z являє собою N.

10. Сполука за будь-яким з пп. 1-9, де R₁ являє собою Н або галоген.

11. Сполука за будь-яким з пп. 1-9, де R₁ являє собою Н.

12. Сполука за будь-яким з пп. 1-11, де R₄ являє собою Н або галоген.

13. Сполука за будь-яким з пп. 1-11, де R₄ являє собою Н.

14. Сполука за будь-яким з пп. 1-9, де R₁ і R₄ обидва являють собою Н.

15. Сполука за будь-яким з пп. 1-14, де R₅ являє собою Н або галоген.

16. Сполука за будь-яким з пп. 1-14, де R₅ являє собою Н.

17. Сполука за будь-яким з пп. 1-16, де R₆ являє собою Н або галоген.

18. Сполука за будь-яким з пп. 1-16, де R₆ являє собою Н.

19. Сполука за будь-яким з пп. 1-14, де R₅ і R₆ обидва являють собою Н.

20. Сполука за будь-яким з пп. 1-9, де R₁, R₄, R₅ і R₆, кожний, являють собою Н.

21. Сполука за будь-яким з пп. 1-20, де R₂ і R₃, кожний, незалежно, вибрані із групи, що включає Н, С₁₋₆алкіл і галоген; де вказаний С₁₋₆алкіл необов'язково заміщений замісниками, вибраними із групи, що включає С₁₋₆ацилокси, С₁₋₆алкокси, С₁₋₆алкіламіно, С₁₋₆алкілсульфініл, С₁₋₆алкілсульфоніл, С₁₋₆алкілтіо, аміно, С₃₋₇циклоалкілокси, С₂₋₆діалкіламіно, С₁₋₆галогеналкокси, С₁₋₆галогеналкілсульфініл, С₁₋₆галогеналкілсульфоніл, С₁₋₆галогеналкілтіо, гідроксил, фенокси й феніл.

22. Сполука за будь-яким з пп. 1-20, де R₂ являє собою Н або С₁₋₆алкіл; і R₃ являє собою Н, С₁₋₆алкіл або галоген; де вказаний С₁₋₆алкіл необов'язково заміщений замісниками, вибраними із групи, що включає С₁₋₆ацилокси, С₁₋₆алкокси, С₁₋₆алкіламіно, С₁₋₆алкілсульфініл, С₁₋₆алкілсульфоніл, С₁₋₆алкілтіо, аміно, С₃₋₇циклоалкілокси, С₂₋₆діалкіламіно, С₁₋₆галогеналкокси, С₁₋₆галогеналкілсульфініл, С₁₋₆галогеналкілсульфоніл, С₁₋₆галогеналкілтіо, гідроксил, фенокси й феніл.

23. Сполука за будь-яким з пп. 1-20, де R₂ являє собою Н або С₁₋₆алкіл; і R₃ являє собою Н, С₂₋₆алкеніл, С₁₋₆алкіл, С₃₋₇циклоалкіл, галоген або феніл; де вказаний С₁₋₆алкіл необов'язково заміщений замісниками, вибраними із групи, що включає С₁₋₆алкокси, С₁₋₆алкілтіо, гідроксил, фенокси й феніл; або

R₂ і R₃ разом з атомом вуглецю, до якого обидва вони приєднані, утворюють групу циклопропіл, циклопентил або циклогексил.

24. Сполука за будь-яким з пп. 1-20, де R₂ являє собою Н або С₁₋₆алкіл; і R₃ являє собою Н, С₂₋₆алкеніл, С₁₋₆алкіл, галоген або феніл; де вказаний С₁₋₆алкіл необов'язково заміщений замісниками, вибраними із групи, що включає С₁₋₆алкокси, гідроксил, фенокси й феніл.

25. Сполука за будь-яким з пп. 1-20, де R₂ являє собою Н або CH₃; і R₃ являє собою Н, CH₃ або бензил.

26. Сполука за будь-яким з пп. 1-20, де R₂ являє собою Н або CH₃; і R₃ являє собою Н, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, ізобутил, н-бутил, н-пентил, вініл, гідроксиметил, метоксиметил, бензил, феніл або феноксиметил.

27. Сполука за будь-яким з пп. 1-20, де R_2 являє собою H або CH_3 ; і R_3 являє собою H, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, ізобутил, н-бутил, н-пентил, вініл, гідроксиметил, метоксиметил, бензил, феніл, феноксиметил, метилсульфанілметил, етоксиметил, циклопропіл, 1-бут-2-еніл або аліл; або R_2 і R_3 разом з атомом вуглецю, до якого обидва вони приєднані, утворюють групу циклопропіл, цикlopентил або циклогексил.

28. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де:

X являє собою N, Z являє собою CR_7 , де R_7 являє собою карбоксил, $-\text{CO}_2\text{Et}$ або тетразол-5-іл; або

X являє собою CR_7 , де R_7 являє собою карбоксил, $-\text{CO}_2\text{Et}$ або тетразол-5-іл, і Z являє собою N;

R_1 , R_4 , R_5 і R_6 , кожний, являють собою H;

R_2 являє собою H або CH_3 ; і

R_3 являє собою H, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, ізобутил, н-бутил, н-пентил, вініл, гідроксиметил, метоксиметил, бензил, феніл або феноксиметил.

29. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де:

X являє собою N, Z являє собою CR_7 , і R_7 являє собою карбоксил, $-\text{CO}_2\text{Et}$ або тетразол-5-іл;

R_1 , R_4 , R_5 і R_6 , кожний, являють собою H;

R_2 являє собою H або CH_3 ; і

R_3 являє собою H, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, ізобутил, н-бутил, н-пентил, вініл, гідроксиметил, метоксиметил, бензил, феніл або феноксиметил.

30. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де:

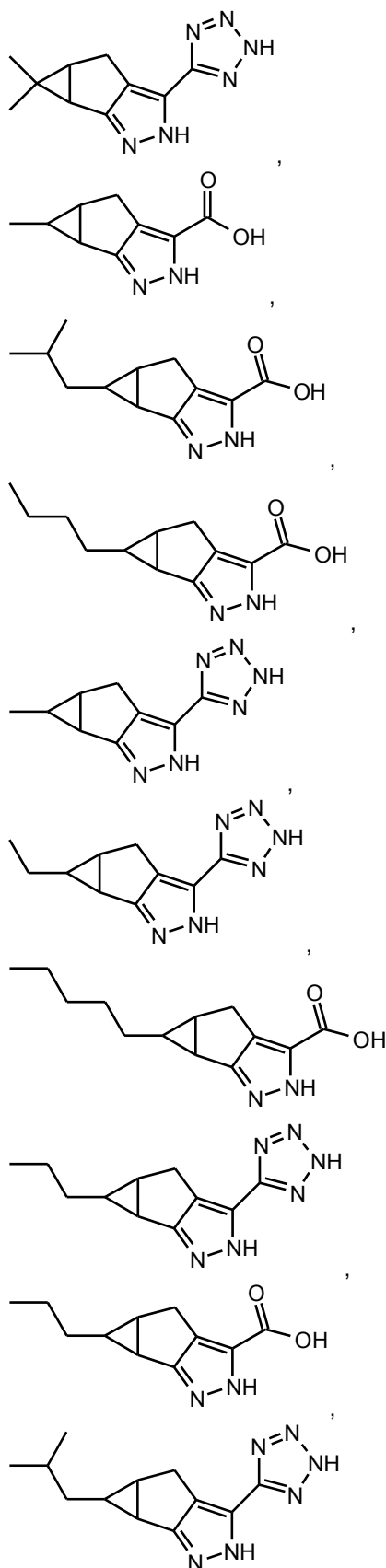
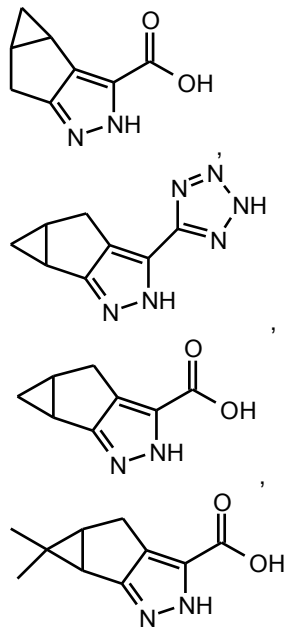
X являє собою N, Z являє собою CR_7 , і R_7 являє собою карбоксил; або X являє собою CR_7 , R_7 являє собою карбоксил або тетразол-5-іл, і Z являє собою N;

R_1 , R_4 , R_5 і R_6 , кожний, являють собою H;

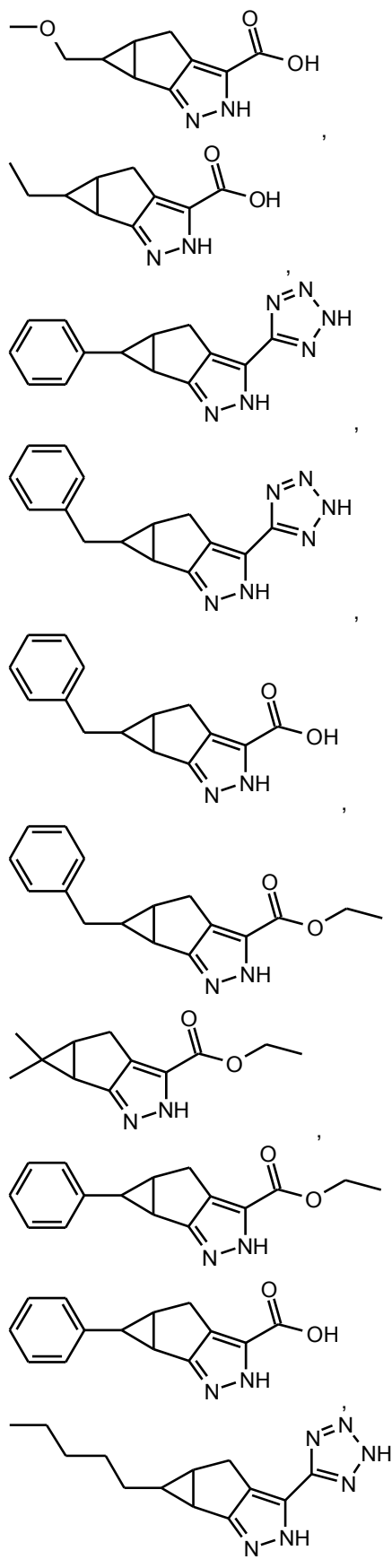
R_2 являє собою H або CH_3 ; і

R_3 являє собою H, CH_3 або бензил.

31. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, вибрана з будь-якої з наступних сполук, що мають структури:

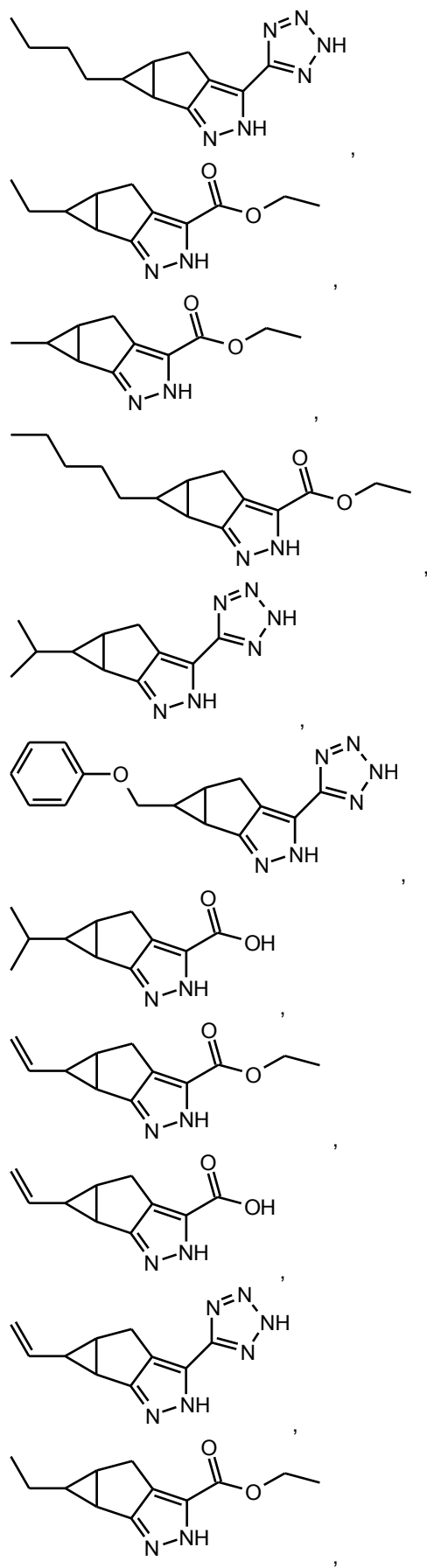


7

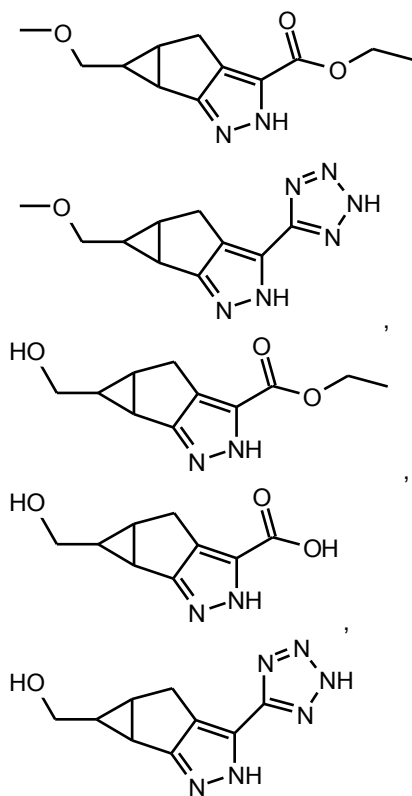


90878

8

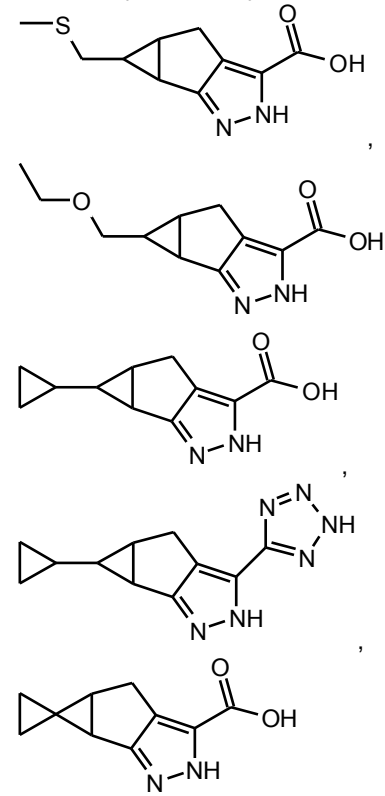


9



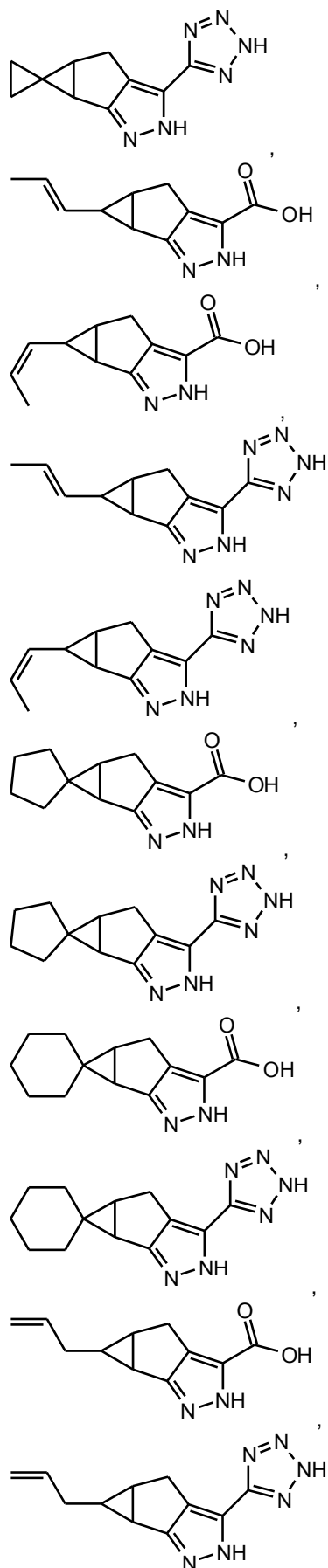
і її фармацевтично прийнятні солі, сольвати і гідрати.

32. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, вибрана з будь-якої з наступних сполук, що мають структури:

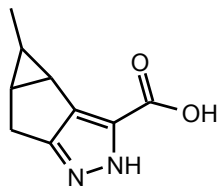


90878

10



i



і її фармацевтично прийнятні солі, сольвати і гідрати.

33. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, вибрана з будь-якої з наступних сполук і їх фармацевтично прийнятних солей, гідратів і сольватів:

3b,4,4a,5-тетрагідро-2H-
циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-3-
карбонова кислота:

1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діазациклопропа[а]пентален-4-карбонова кислота і 4-(2Н-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діазациклопропа[а]пентален.

34. Сполука за п. 33, де два атоми вуглецю, вказані як 3b і 4a, або 1a і 5a, обидва мають стереохімію R.

35. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, вибрана з будь-якої з наступних сполук і їх фармацевтично прийнятних солей, гідратів і сольватів:

1-бензил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діазациклопропа[а]пентален-4-карбонова кислота;
1,1-диметил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діазациклопропа[а]пентален-4-карбонова кислота;
1,1-диметил-4-(2Н-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діазациклопропа[а]пентален і
1-бензил-4-(2Н-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діазациклопропа[а]пентален.

36. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, вибрана з будь-якої з наступних сполук і їх фармацевтично прийнятних солей, гідратів і сольватів:

1-метил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діазациклопропа[а]пентален-4-карбонова кислота;
1-ізобутил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діазациклопропа[а]пентален-4-карбонова кислота;
1-бутил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діазациклопропа[а]пентален-4-карбонова кислота;
1-пентил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діазациклопропа[а]пентален-4-карбонова кислота;
1-пропіл-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діазациклопропа[а]пентален-4-карбонова кислота;
1-метоксиметил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діазациклопропа[а]пентален-4-карбонова кислота;
1-етил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діазациклопропа[а]пентален-4-карбонова кислота;
1-бензил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діазациклопропа[а]пентален-4-карбонова кислота;
етиловий ефір 1-бензил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діазациклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти;

етилловий ефір 1,1-диметил-1а,3,5,5а-тетрагідро-
1Н-2,3-діазациклопропа[а]пентален-4-карбонової
кислоти:

етиловий ефір 1-феніл-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діазациклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти:

1-феніл-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діазациклопропа[а]пентален-4-карбонова кислота;
етилловий ефір 1-етил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діазациклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти;

етилловий ефір 1-метил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діазациклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти;

етилловий ефір 1-пентил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діазациклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти;

1-ізопропіл-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діазациклопропа[а]пентален-4-карбонова кислота; етиловий ефір 1-вініл-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діазациклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти; 1-вініл-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-

етилівий ефір 1-етил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діазациклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти:

етилловий ефір 1-метоксиметил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діааіклопропа[а]пентален-4-карбонової кіслоти:

етилловий ефір 1-гідроксиметил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діазациклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти і

1-гідроксиметил-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діазациклопропа[а]пентален-4-карбонова кислота.

37. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, вибрана з будь-якої з наступних сполук і їх фармацевтично прийнятних солей, гідратів і сольватів:

1-метилсульфанілметил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діазациклопропа[а]пентален-4-карбонова кислота:

1-етоксиметил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діазациклопропа[а]пентален-4-карбонова кислота;
1-циклопропіл-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-

діазациклопропа[а]пентален-4-карбонова кислота;
1-спіроциклопропіл-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-
діазациклопропа[а]пентален-4-карбонова кислота;

(E)-1-пропеніл-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діазациклопропа[а]пентален-4-карбонова кислота;
(Z)-1-пропеніл-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-

діазаціклопропа[а]пентален-4-карбонова кислота;
1-феноксиметил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-
діазаціклопропа[а]пентален-4-карбонова кислота:

спіро[1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діазациклопропа[а]пентален-1,1'-циклопентан]-4-карбонова кислота;

спіро[1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діазациклопропа[а]пентален-1,1'-циклогексан]-4-карбонова кислота;

1-аліл-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діазациклопропа[а]пентален-4-карбонова кислота;
4-метил-3b,4,4a,5-тетрагідро-2Н-

циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-3-
карбонова кислота і
1-циклопропілметил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-

діазациклопропа[а]пентален-4-карбонова кислота.
38. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, вибрана з будь-якої з наступних сполук і їх фармацевтично прийнятних солей.

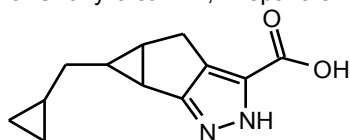
1-метил-4-(2Н-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діазациклопропа[а]пентален;

1-етил-4-(2Н-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-
1Н-2,3-діазаціклопропа[а]пентален;
1-пропіл-4-(2Н-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-

1Н-2,3-діазациклопропа[а]пентален;
1-ізобутил-4-(2Н-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-
тетрагідро-1Н-2,3-діазациклопропа[а]пентален;

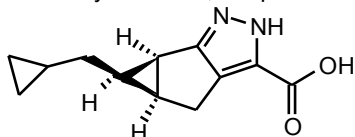
1-феніл-4-(2Н-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діазациклопропа[а]пентален;

- 1-бензил-4-(2H-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-діазациклопропа[а]пентален;
 1-пентил-4-(2H-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-діазациклопропа[а]пентален;
 1-бутил-4-(2H-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-діазациклопропа[а]пентален;
 1-ізопропіл-4-(2H-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-діазациклопропа[а]пентален;
 1-феноксиметил-4-(2H-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-діазациклопропа[а]пентален;
 4-(2H-тетразол-5-іл)-1-вініл-1а,3,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-діазациклопропа[а]пентален;
 1-метоксиметил-4-(2H-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-діазациклопропа[а]пентален і [4-(2H-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-діазациклопропа[а]пентален-1-іл]метанол.
 39. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, вибрана з будь-якої з наступних сполук і їх фармацевтично прийнятних солей, гідратів і сольватів:
 1-циклопропіл-4-(2H-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-діазациклопропа[а]пентален;
 1-спіроциклопропіл-4-(2H-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-діазациклопропа[а]пентален;
 (Е)-1-пропеніл-4-(2H-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-діазациклопропа[а]пентален;
 (Z)-1-пропеніл-4-(2H-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-діазациклопропа[а]пентален;
 5-(спіро-[1а,3,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-діазациклопропа[а]пентален-1,1'-циклопентан]-4-іл)-1H-тетразол;
 5-(спіро-[1а,3,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-діазациклопропа[а]пентален-1,1'-циклогексан]-4-іл)-1H-тетразол і
 1-аліл-4-(2H-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-діазациклопропа[а]пентален.
 40. Сполука за будь-яким з пп. 35-39, де атом вуглецю, вказаний як 1а, має стереохімію R і атом вуглецю, вказаний як 5а, має стереохімію S.
 41. Сполука за будь-яким з пп. 31-40, де група, що має старшинство й пов'язана з атомом вуглецю, позначеним як 1, має стереохімію ендо.
 42. Сполука за будь-яким з пп. 31-40, де група, що має старшинство й пов'язана з атомом вуглецю, позначеним як 1, має стереохімію екзо.
 43. Сполука за п. 1, вибрана з наступної сполуки:



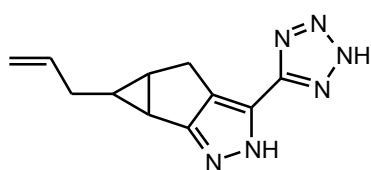
і її фармацевтично прийнятних солей, гідратів і сольватів.

44. Сполука за п. 1, вибрана з наступної сполуки:



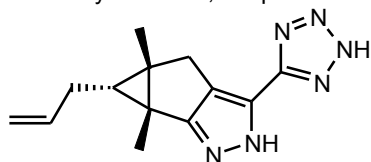
і її фармацевтично прийнятних солей, гідратів і сольватів.

45. Сполука за п. 1, вибрана з наступної сполуки:



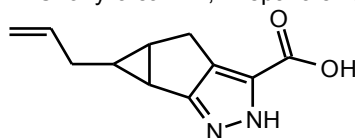
і її фармацевтично прийнятних солей, гідратів і сольватів.

46. Сполука за п. 1, вибрана з наступної сполуки:



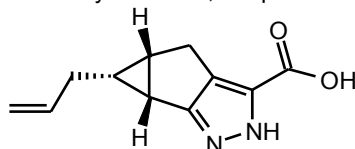
і її фармацевтично прийнятних солей, гідратів і сольватів.

47. Сполука за п. 1, вибрана з наступної сполуки:



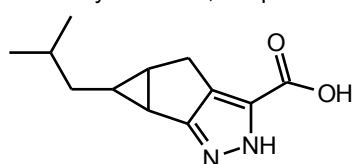
і її фармацевтично прийнятних солей, гідратів і сольватів.

48. Сполука за п. 1, вибрана з наступної сполуки:



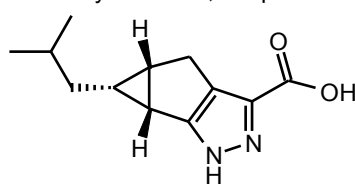
і її фармацевтично прийнятних солей, гідратів і сольватів.

49. Сполука за п. 1, вибрана з наступної сполуки:



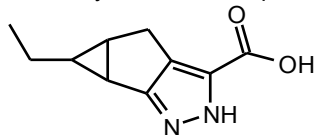
і її фармацевтично прийнятних солей, гідратів і сольватів.

50. Сполука за п. 1, вибрана з наступної сполуки:



і її фармацевтично прийнятних солей, гідратів і сольватів.

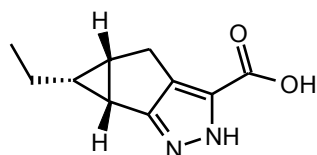
51. Сполука за п. 1, вибрана з наступної сполуки:



і її фармацевтично прийнятних солей, гідратів і сольватів.

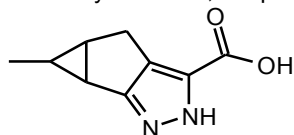
52. Сполука за п. 1, вибрана з наступної сполуки:

15



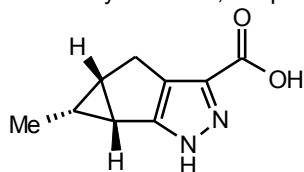
і її фармацевтично прийнятних солей, гідратів і сольватів.

53. Сполука за п. 1, вибрана з наступної сполуки:



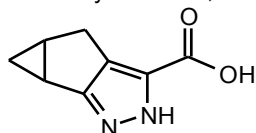
і її фармацевтично прийнятних солей, гідратів і сольватів.

54. Сполука за п. 1, вибрана з наступної сполуки:



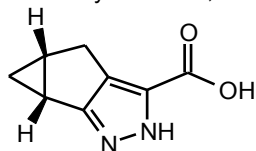
і її фармацевтично прийнятних солей, гідратів і сольватів.

55. Сполука за п. 1, вибрана з наступної сполуки:



і її фармацевтично прийнятних солей, гідратів і сольватів.

56. Сполука за п. 1, вибрана з наступної сполуки:

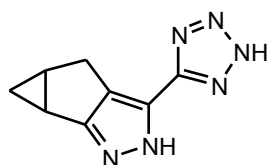


і її фармацевтично прийнятних солей, гідратів і сольватів.

57. Сполука за п. 1, вибрана з наступної сполуки:

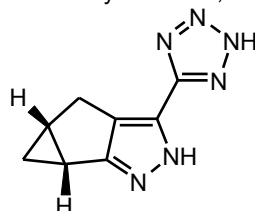
90878

16



і її фармацевтично прийнятних солей, гідратів і сольватів.

58. Сполука за п. 1, вибрана з наступної сполуки:



і її фармацевтично прийнятних солей, гідратів і сольватів.

59. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-58 у поєднанні з фармацевтично прийнятним носієм.

60. Фармацевтична композиція за п. 59, що додатково містить агент, вибраний із групи, що включає інгібітор α -глюкозидази, інгібітор альдозоредуктази, бігуанід, інгібітор HMG-CoA редуктази, інгібітор синтезу сквалену, фібрат, підсилювач катаболізму ЛНЩ, інгібітор ангіотензинконвертуючого ферменту, підсилювач секреції інсуліну, тiazolidindion і антагоніст DP рецептора.

61. Спосіб лікування захворювання, викликаного порушенням обміну речовин, в якому вводять людині, яка потребує такого лікування, терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-58 або фармацевтичної композиції за п. 59.

62. Спосіб лікування захворювання, викликаного порушенням обміну речовин, в якому вводять людині, яка потребує такого лікування, терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-58 і антагоніста DP рецептора.

63. Спосіб за п. 62, де вказаний антагоніст DP рецептора вибраний із групи, що включає:

Сполука А	Сполука В	Сполука С
Сполука D	Сполука Е	Сполука F

Сполука G	Сполука H	Сполука I
Сполука J	Сполука K	Сполука L
Сполука M	Сполука N	Сполука O
Сполука P	Сполука Q	Сполука R
Сполука S	Сполука T	Сполука U
Сполука V	Сполука W	Сполука X
Сполука Y	Сполука Z	Сполука AA

Сполука АВ	Сполука АС	Сполука АД
Сполука АЕ	Сполука АF	Сполука АG
Сполука АН	Сполука АI	Сполука АJ

або їх фармацевтично прийнятні сіль, сольват або гідрат.

64. Спосіб модулювання рецептора RUP25, в якому здійснюють контактування вказаного рецептора із сполукою за будь-яким із пп. 1-58.

65. Спосіб модулювання рецептора RUP25 для лікування захворювання, викликаного порушенням обміну речовин, у суб'єкта, який потребує такого модулювання, в якому здійснюють контактування вказаного рецептора з терапевтично ефективною кількістю сполуки за будь-яким з пп. 1-58.

66. Спосіб за п. 64 або 65, де вказана сполука являє собою агоніст.

67. Спосіб за п. 66, де вказаний агоніст являє собою частковий агоніст.

68. Спосіб лікування атеросклерозу в людини, яка потребує такого лікування, в якому вводять вказаному пацієнтові сполуку відповідно до будь-якого з пп. 1-58 у кількості, ефективній для лікування атеросклерозу.

69. Спосіб лікування дисліпідемії в людини, яка потребує такого лікування, в якому вводять вказаному пацієнтові сполуку відповідно до будь-якого з пп. 1-58 у кількості, ефективній для лікування дисліпідемії.

70. Спосіб підвищення рівня ЛВЩ у суб'єкта, в якому вводять вказаному суб'єктові терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-58.

71. Спосіб за будь-яким з пп. 61-63 і 70, де вказаний суб'єкт є ссавцем.

72. Спосіб за п. 71, де вказаним ссавцем є людина.

73. Сполука за будь-яким з пп. 1-58 для застосування в способі лікування організму людини або тварини методами терапії.

74. Сполука за будь-яким з пп. 1-58 для застосування в способі лікування захворювання, викликаного порушенням обміну речовин в організмі людини або тварини методами терапії.

75. Сполука за будь-яким з пп. 1-58 для застосування в способі лікування захворювання, викликаного порушенням обміну речовин в організмі людини або тварини методами терапії, де вказане захворювання, викликане порушенням обміну речовин, вибране із групи, що включає дисліпідемію, атеросклероз, ішемічну хворобу серця, резистентність до інсуліну, ожиріння, порушення толерантності до глюкози, атероматозне захворювання, гіпертонію, інсульт, Синдром Х, захворювання серця й діабет по типу 2.

76. Сполука за будь-яким з пп. 1-58 для застосування в способі лікування захворювання, викликаного порушенням обміну речовин в організмі людини або тварини методами терапії, де вказане захворювання, викликане порушенням обміну речовин, вибране із групи, що включає дисліпідемію, атеросклероз, ішемічну хворобу серця, резистентність до інсуліну й діабет по типу 2.

77. Сполука за будь-яким з пп. 1-58 для застосування в способі лікування атеросклерозу в організмі людини або тварини методами терапії.

78. Сполука за будь-яким з пп. 1-58 для застосування в способі підвищення рівня ЛВЩ в організмі людини або тварини методами терапії.

79. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-58 при одержанні лікарського препарату для застосу-

вання при лікуванні захворювання, викликаного порушенням обміну речовин.

80. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-58 при одержанні лікарського препарату для застосування при лікуванні захворювання, викликаного порушенням обміну речовин, вибраного із групи, що включає дисліпідемію, атеросклероз, ішемічну хворобу серця, резистентність до інсуліну, ожиріння, порушення толерантності до глюкози, атероматозне захворювання, гіпертонію, інсульт, Синдром X, захворювання серця й діабет по типу 2.

Даний винахід стосується деяких конденсованих похідних піразолу і їх фармацевтично прийнятних солей, які проявляють корисні фармакологічні властивості, наприклад, як агоністи рецепторів нікотинової кислоти, RUP25. Також даний винахід стосується фармацевтичних композицій, що містять одну або кілька сполук за винаходом, і способів застосування сполук і композицій за винаходом при лікуванні захворювань, викликаних порушенням обміну речовин, включаючи дисліпідемію, атеросклероз, ішемічну хворобу серця, резистентність до інсуліну, діабет по типу 2, синдром-X і так далі. Крім того, даний винахід стосується також застосування сполук за винаходом в сполученні з іншими активними агентами, наприклад, що належать до класу інгібіторів α -глюкозидази, інгібіторів альдозоредуктази, бігуанідинів, інгібіторів HMG-Co редуктази, інгібіторів синтезу сквалену, фібратів, підсилювачів катаболізму ЛНЩ, інгібіторів ангіотензин-конвертуючого ферменту (ACE), підсилювачів секреції інсуліну, тіазолідиндіонів, антагоністів рецептора DP і так далі.

Сполуки за винаходом як антиліполітичних агентів

У США атеросклероз і інсульт займають перше й третє місце серед причин смертності як у чоловіків, так і в жінок. Діабет по типу 2 являє собою серйозну розповсюджену погрозу для здоров'я населення, що підсилюється. Високі рівні холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛНЩ) або низькі рівні холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛВЩ) являють собою, незалежно, фактори ризику атеросклерозу й супутніх серцево-судинних патологій. Крім того, резистентність до інсуліну й діабет по типу 2 обумовлені високими рівнями вільних жирних кислот у плазмі. Одним зі способів зниження ЛНЩ-холестерину, підвищення ЛВЩ-холестерину й зниження вільних жирних кислот у плазмі є ліполіз у жировій тканині. Цей метод включає регуляцію гормон-чутливої ліпази, що є ферментом, який регулює швидкість ліполізу. Ліполітичні агенти підвищують клітинні рівні cAMP, що приводить до активації гормон-чутливої ліпази в адипоцитах. І навпаки, агенти, що понижують внутрішньоклітинні рівні cAMP будуть антиліполітичними.

Також можна відзначити, що підвищення клітинних рівнів cAMP робить супресуючий ефект на секрецію адипонектину з адипоцитів [Delporte, ML et al. *Biochem J* (2002) July]. Захворювання, пов'язані з порушенням обміну речовин, включаючи

81. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-58 при одержанні лікарського препарату для застосування при лікуванні атеросклерозу.

82. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-58 при одержанні лікарського засобу для підвищення рівня ЛВЩ у суб'єкта.

83. Спосіб одержання фармацевтичної композиції, в якому здійснюють змішування сполуки за будь-яким з пп. 1-58 і фармацевтично прийнятного носія.

атеросклероз, ішемічну хворобу серця, резистентність до інсуліну й діабет по типу 2, обумовлені пониженими рівнями адипонектину в плазмі [Matsuda, M et al. *J Biol Chem* (2002) July і розглянутий у даному документі].

Нікотинова кислота (ніацин, піридин-3-карбонова кислота) являє собою необхідний організму людини для життєздатності, росту й розмноження водорозчинний вітамін; частина комплексу вітаміну В. Також нікотинова кислота є одним з найбільш довго використовуваних лікарських препаратів, застосовуваних для лікування дисліпідемії. Вона є досить коштовним лікарським препаратом, оскільки надає сприятливий вплив по суті на усі вище перераховані ліпідні показники [Goodman and Gilman's *Pharmacological Basis of Therapeutics*, editors Harmon JG and Limbird LE, Chapter 36, Mahley RW and Bersot TP (2001) pages 971-1002]. Сприятливий вплив нікотинової кислоти при лікуванні або профілактиці атеросклеротичних серцево-судинних захворювань були документально підтверджені шістьма основними клінічними дослідженнями [Guyton JR (1998) *Am J Cardiol* 82:18U-23U]. Останнім часом вивчалися нікотинова кислота й родинні похідні, такі як аципімокс [Lorenzen, A et al. (2001) *Molecular Pharmacology* 59:349-357]. Структура й синтез додаткових аналогів або похідних нікотинової кислоти докладно вивчалися Merck Index, *An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, i Biologicals*, Tenth Edition (1983), що повністю включена в даний документ як посилання.

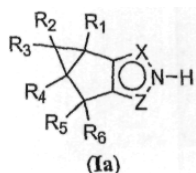
Нікотинова кислота інгібує вироблення й вивільнення вільних жирних кислот з жирової тканини, імовірно за допомогою інгібування аденілілциклази, зниження внутрішньоклітинних рівнів cAMP, і супутнього зниження активності гормон-чутливої ліпази. Агоністи, які надають супресуючий ефект відносно активності гормон-чутливої ліпази, що приводить до зниження рівнів вільних жирних кислот плазми, мають певну терапевтичну цінність. Результатом зниження вільних жирних кислот плазми має двоїстий характер. У перших, у результаті знижуються рівні ЛНЩ-холестерину й підвищуються рівні ЛВЩ-холестерину, незалежні фактори ризику, у такий спосіб знижуючи ризик смертності в результаті серцево-судинних захворювань після утворення атеросклеротичних бляшок. У других, забезпечується підвищення сприйнятливості до інсуліну в людей з резистентністю до інсуліну або діабетом по типу 2. На жаль, застосування нікотинової кислоти як терапевтичного засобу частково

обмежено низкою супутніх шкідливих побічних ефектів, які включають гіперемію, відновлення вільної жирної кислоти й печінкову токсичність.

Рациональне виявлення нових агоністів рецептора нікотинової кислоти, які мають менші побічні ефекти, буде мати велике значення, однак дотепер цьому перешкоджала неможливість молекулярно ідентифікувати рецептор нікотинової кислоти. Крім того, інші рецептори того ж класу можуть перебувати на поверхні адипоцитів і аналогічним чином знижувати активність гормон-чутливої ліпази, знижуючи рівень внутрішньоклітинного cAMP, але без одержання шкідливих побічних ефектів, таких як гіперемія, тим самим надаючи багатообіцяючі нові терапевтичні мішені. Проведені останнім часом дослідження показують, що нікотинова кислота ймовірно діє через специфічний GPCR [Lorenzen A, et al. (2001) *Molecular Pharmacology* 59:349-357 і розглянута в даному документі]. Додаткові дослідження показали, що дії нікотинової кислоти на макрофаги, селезінку і ймовірно адипоцити опосередковані через цей специфічний GPCR [Lorenzen A, et al. (2002) *Biochemical Pharmacology* 64:645-648 і розглянута в даному документі].

Даний винахід стосується сполук, які зв'язуються з і активують рецептор RUP25, і їхнього застосування. Використовуваний у даному документі термін рецептор RUP25 включає людські послідовності, отримані в GeneBank Accession No. NM_177551 для нуклеотиду, GenBank Accession No. NP_808219 для поліпептиду, і природні алельні варіанти, ортологиї ссавців і їх рекомбінантні мутанти.

Один аспект даного винаходу стосується деяких конденсованих похідних піразолу, представлених формулою (Ia):



або його фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, де:

X являє собою N і Z являє собою CR₇, або X являє собою CR₇ і Z являє собою N;

R₁ і R₄, кожний, незалежно, вибрані із групи, що включає H, C₁₋₆ ацил, C₁₋₆ ацилокси, C₂₋₆ алкеніл, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкіл, C₁₋₆ алкіламіно, C₁₋₆ алкілкарбоксамід, C₁₋₆ алкілтіокарбоксамід, C₂₋₆ алкініл, C₁₋₆ алкілсульфонамід, C₁₋₆ алкілсульфініл, C₁₋₆ алкілсульфоніл, C₁₋₆ алкілтіо, C₁₋₆ алкілтіоуреїл, C₁₋₆ алкілуреїл, аміно, C₁₋₆-алкіламідо, аміно-C₁₋₆-алкілсульфоніл, C₁₋₆-алкілтіоамідо, карбо-C₁₋₆-алкокси, карбоксамід, карбокси, ціано, C₃₋₇ циклоалкіл, C₂₋₆ діалкіламіно, C₁₋₆ діалкілкарбоксамід, C₁₋₆ діалкілтіокарбоксамід, галоген, C₁₋₆ галогеналкокси, C₁₋₆ галогеналкіл, C₁₋₆ галогеналкілсульфініл, C₁₋₆ галогеналкілсульфоніл, C₁₋₆ галогеналкілтіо, гетероцикліл, гідроксил, нітро, сульфонамід і тіол;

R₂ і R₃, кожний, незалежно, вибрані із групи, що включає H, C₁₋₆ ацил, C₁₋₆ ацилокси, C₂₋₆ алке-

ніл, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкіл, C₁₋₆ алкіламіно, C₁₋₆ алкілкарбоксамід, C₁₋₆ алкілтіокарбоксамід, C₂₋₆ алкініл, C₁₋₆ алкілсульфонамід, C₁₋₆ алкілсульфініл, C₁₋₆ алкілсульфоніл, C₁₋₆ алкілтіо, C₁₋₆ алкілтіоуреїл, C₁₋₆ алкілуреїл, аміно, C₁₋₆-алкіламідо, аміно-C₁₋₆-алкілсульфоніл, C₁₋₆-алкілтіоамідо, арилсульфініл, арилсульфоніл, арилтіо, карбамімідоїл, карбо-C₁₋₆-алкокси, карбоксамід, карбокси, ціано, C₃₋₇ циклоалкіл, C₃₋₇ циклоалкілокси, C₂₋₆ діалкіламіно, C₁₋₆ діалкілкарбоксамід, C₁₋₆ діалкілтіокарбоксамід, C₁₋₆-діалкіламідо, C₁₋₆-діалкілтіоамідо, галоген, C₁₋₆ галогеналкокси, C₁₋₆ галогеналкіл, C₁₋₆ галогеналкілсульфініл, C₁₋₆ галогеналкілсульфоніл, C₁₋₆ галогеналкілтіо, гетероцикліл, гетероцикліл-окси, гетероциклілсульфоніл, гетероцикліл-карбоніл, гетероарил, гетероарилкарбоніл, гідроксил, нітро, C₄₋₇ оксо-циклоалкіл, фенокси, феніл, сульфонамід, залишок сульфонової кислоти і тіол; де зазначений C₁₋₆ алкіл необов'язково замінений замісниками, вибраними із групи, що включає C₁₋₆ ацил, C₁₋₆ ацилокси, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкіламіно, C₁₋₆ алкілсульфініл, C₁₋₆ алкілсульфоніл, C₁₋₆ алкілтіо, аміно, карбо-C₁₋₆-алкокси, карбоксамід, карбокси, ціано, C₃₋₇ циклоалкіл, C₃₋₇ циклоалкілокси, C₂₋₆ діалкіламіно, C₁₋₆ галогеналкокси, C₁₋₆ галогеналкілсульфініл, C₁₋₆ галогеналкілсульфоніл, C₁₋₆ галогеналкілтіо, гідроксил, нітро, фенокси й феніл; або

R₂ і R₃ разом з атомом вуглецю, до якого обоє вони приєднані, утворюють C₃₋₆ циклоалкіл;

R₅ і R₆, кожний, незалежно, вибрані із групи, що включає H, C₁₋₆ ацил, C₁₋₆ ацилокси, C₂₋₆ алкеніл, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкіл, C₁₋₆ алкіламіно, C₁₋₆ алкілкарбоксамід, C₁₋₆ алкілтіокарбоксамід, C₂₋₆ алкініл, C₁₋₆ алкілсульфонамід, C₁₋₆ алкілсульфініл, C₁₋₆ алкілсульфоніл, C₁₋₆ алкілтіо, C₁₋₆ алкілтіоуреїл, C₁₋₆ алкілуреїл, аміно, карбо-C₁₋₆-алкокси, карбоксамід, карбокси, ціано, C₃₋₇ циклоалкіл, C₂₋₆ діалкіламіно, C₁₋₆ діалкілкарбоксамід, C₁₋₆ діалкілтіокарбоксамід, галоген, C₁₋₆ галогеналкокси, C₁₋₆ галогеналкіл, C₁₋₆ галогеналкілсульфініл, C₁₋₆ галогеналкілсульфоніл, C₁₋₆ галогеналкілтіо, гетероцикліл, гідроксил, нітро, сульфонамід і тіол; і

R₇ являє собою карбо-C₁₋₆-алкокси, карбокси або тетразол-5-іл.

У деяких варіантах здійснення, R₁ і R₄ розташовані цис відносно один одного.

Інший аспект даного винаходу стосується фармацевтичних композицій, що містять сполуки за даним винаходом в поєднанні з фармацевтично прийнятним носієм.

Інший аспект даного винаходу стосується фармацевтичних композицій, описаних у даному документі далі, що містять один або декілька агентів, обраних із групи, що включає інгібітор α-глюкозидази, інгібітор альдозоредуктази, бігуанід, інгібітор редуктази HMG-Co, інгібітор синтезу сквалєну, фібрат, підсилювач катаболізму ЛНЩ, інгібітор ангіотензин-конвертуючого ферменту, підсилювач секреції інсуліну, антагоніст рецептора тіазоліндіону й DP.

Інший аспект даного винаходу стосується способів лікування захворювань, викликаних порушенням обміну речовин, що містять введення хворому, що потребує такого лікування, терапевтично

ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтичної композиції.

Інший аспект даного винаходу стосується способів зниження рівнів ЛПДНЩ або ЛНЩ у хворого, що містять ведення зазначеному хворому, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтичної композиції.

Інший аспект даного винаходу стосується способів зниження рівнів сироваткового тригліцериду у хворого, що включають введення зазначеному хворому, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтичної композиції.

Інший аспект даного винаходу стосується способів зниження рівнів сироваткового Lp(a) у хворого, що включають введення зазначеному хворому, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтичної композиції.

Інший аспект даного винаходу стосується способів лікування захворювання, викликаного порушенням обміну речовин, що включають введення хворому, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом й антагоніста рецептора DP.

Інший аспект даного винаходу стосується способів модулювання рецептора RUP25, що включають взаємодію рецептора із сполукою за даним винаходом.

Інший аспект даного винаходу стосується способів модулювання рецептора RUP25 для лікування захворювання, викликаного порушенням обміну речовин, у хворого, що потребує такого модулювання, що включають взаємодію зазначеного рецептора з терапевтично ефективною кількістю сполуки за даним винаходом.

Інший аспект даного винаходу стосується сполук, де сполука являє собою агоніст.

Інший аспект даного винаходу стосується сполук, де сполука являє собою частковий агоніст.

Інший аспект даного винаходу стосується способів лікування атеросклерозу у хворій людини, що потребує такого лікування, які включають введення хворому сполуки за даним винаходом в кількості, яка ефективна для лікування атеросклерозу.

Інший аспект даного винаходу стосується способів лікування дисліпідемії у хворій людини, що потребує такого лікування, що включають введення хворому сполуки за даним винаходом в кількості, яка ефективна для лікування дисліпідемії.

Інший аспект даного винаходу стосується способів підвищення ЛВЩ у хворого, що включають введення хворому терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом.

Інший аспект даного винаходу стосується сполук за даним винаходом для застосування в способі лікування людини або тварини терапією.

Інший аспект даного винаходу стосується сполук за даним винаходом для застосування в способі лікування захворювання, викликаного порушенням обміну речовин, людину або тварину терапією.

Інший аспект даного винаходу стосується використання сполук за даним винаходом при одер-

жанні лікарського препарату для застосування при лікуванні захворювання, викликаного порушенням обміну речовин.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу, захворювання, викликане порушенням обміну речовин, включено в групу, що складається з дисліпідемії, атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, резистентності до інсуліну, ожиріння, порушення толерантності до глюкози, атероматозного захворювання, гіпертонії, інсульту, синдрому Х, захворювання серця й діабету по типу 2. У деяких варіантах здійснення захворювання, викликане порушенням обміну речовин, являє собою дисліпідемію, атеросклероз, ішемічну хворобу серця, резистентність до інсуліну й діабет по типу 2. У деяких варіантах здійснення захворювання, викликаним порушенням обміну речовин, є дисліпідемія. У деяких варіантах здійснення захворювання, викликане порушенням обміну речовин, являє собою атеросклероз. У деяких варіантах здійснення захворювання, викликане порушенням обміну речовин, являє собою ішемічну хворобу серця. У деяких варіантах здійснення захворювання, викликане порушенням обміну речовин, являє собою резистентність до інсуліну. У деяких варіантах здійснення захворювання, викликане порушенням обміну речовин, являє собою діабет по типу 2.

Деякі варіанти здійснення даного винаходу стосуються способів, де хворим є свавець.

Деякі варіанти здійснення даного винаходу стосуються способів, де свавцем є людина.

Інший аспект даного винаходу стосується способів одержання фармацевтичної композиції, що включають додавання принаймні однієї сполуки за даним винаходом й фармацевтично прийнятного носія або наповнювача.

Дана заявка пов'язана із заявкою США №60/638668, поданою 23 грудня 2004, і заявкою США №60/676521, поданою 29 квітня 2005, обидві вони включені тут повністю для посилання.

Ці й інші аспекти винаходу, розкриті в даному документі, будуть викладені далі більш докладно в розділі опису винаходу.

У науковій літературі прийнята множина термінів, і для погодженості і ясності по всьому даному патентному документу будуть використатися наступні визначення.

Термін "агоністи" буде означати групи, які взаємодіють і активують рецептор, такий як рецептор RUP25, і викликають фізіологічну або фармакологічну відповідь, характерну для цього рецептора. Наприклад, коли групи викликають внутрішньоклітинну відповідь при зв'язуванні з рецептором, або підсилюють зв'язування GTP з мембранами.

Використовуваний у даному документі термін "атеросклероз" стосується захворювань більших і середнього розміру артерій, які приводять до прогресуючого нагромадження в інтимі клітин гладких м'язів і ліпідів.

Хімічна група, фрагмент або радикал:

Термін "C₁₋₆ ацил" означає C₁₋₆ алкільний радикал, пов'язаний з карбонілом, де значення алкілу має таке ж значення, як зазначено в даному документі; деякі приклади включають, але ними не обмежуються, ацетил, пропіоніл, n-бутаноліл, ізо-

бутаноїл, втор-бутаноїл, трет-бутаноїл (тобто, пивалоїл), пентаноїл і так далі.

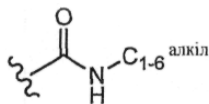
Термін "C₁₋₆ ацилокси" означає ацильний радикал, пов'язаний з атомом кисню, де ацил має таке ж значення, як зазначено в даному документі; деякі приклади включають, але ними не обмежуються ацетилокси, пропіонілокси, бутаноїлокси, ізо-бутаноїлокси, втор-бутаноїлокси, трет-бутаноїлокси й так далі.

Термін "C₂₋₆ алкеніл" означає радикал, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю, де представлений принаймні один подвійний зв'язок вуглець-вуглець, деякі варіанти здійснення представляють від 2 до 4 атомів вуглецю, і деякі варіанти здійснення мають 2 атоми вуглецю. Обидва E і Z ізомери охоплюються терміном "алкеніл". Крім того, термін "алкеніл" включає ді-єни. Відповідно, якщо є присутнім більш ніж один подвійний зв'язок, то зв'язки можуть бути всі E або Z або суміші E і Z. Приклади алкенілу включають вініл, пропеніл, аліл, ізопропеніл, 2-метилпропеніл, 1-метилпропеніл, бут-1-еніл, бут-2-еніл, бут-3-еніл, буту-1,3-дієніл і так далі.

Термін "C₁₋₆ алкокси" означає алкільний радикал, як визначено в даному документі, зв'язаний безпосередньо з атомом кисню. Приклади включають метокси, етокси, н-пропокси, ізо-пропокси, н-бутокси, трет-бутокси, ізо-бутокси, втор-бутокси й так далі.

Термін "C₁₋₆ алкіл" означає прямий або розгалужений вуглецевий радикал, що містить ряд атомів вуглецю, як зазначено, наприклад, у деяких варіантах здійснення, алкіл являє собою "C₁₋₄ алкіл" і являє собою групу, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю. У деяких варіантах здійснення алкіл містить від 1 до 13 атомів вуглецю, деякі варіанти здійснення містять 1-2 атомів вуглецю, деякі варіанти здійснення містять 1 атом вуглецю. Приклади алкілу включають, але ними не обмежуються, метил, етил, н-пропіл, ізо-пропіл, н-бутил, ізо-бутил, трет-бутил, втор-бутил і так далі.

Термін "C₁₋₆ алкілкарбоксамід" означає одну C₁₋₆ алкільну групу, пов'язану з атомом азоту амідної групи, де алкіл має таке ж значення, як зазначено в даному документі. C₁₋₆ алкілкарбоксамід може бути представлений наступною формулою:

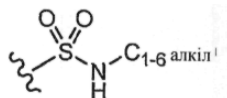


Приклади включають, але ними не обмежуються, N-метилкарбоксамід, N-етилкарбоксамід, N-н-пропілкарбоксамід, N-ізо-пропілкарбоксамід, N-н-бутилкарбоксамід, N-втор-бутилкарбоксамід, N-ізо-бутилкарбоксамід, N-трет-бутилкарбоксамід і так далі.

Термін "C₁₋₆ алкілсульфініл" означає C₁₋₆ алкільний радикал, пов'язаний із сульфоксидним радикалом формули: -S(O)-, де алкільний радикал має таке ж значення, як зазначено в даному документі. Приклади включають, але ними не обмежуються, метилсульфініл, етилсульфініл, н-пропілсульфініл, ізо-пропілсульфініл, н-

бутилсульфініл, втор-бутилсульфініл, ізо-бутилсульфініл, трет-бутил і так далі.

Термін "C₁₋₆ алкілсульфонамід" стосується групи

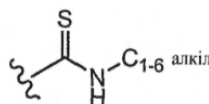


де C₁₋₆ алкіл має таке ж значення, як зазначено в даному документі.

Термін "C₁₋₆ алкілсульфоніл" означає C₁₋₆ алкільний радикал, пов'язаний із сульфоновим радикалом формули: -S(O)₂-, де алкільний радикал має таке ж значення, як зазначено в даному документі. Приклади включають, але ними не обмежуються, метилсульфоніл, етилсульфоніл, н-пропілсульфоніл, ізо-пропілсульфоніл, н-бутилсульфоніл, втор-бутилсульфоніл, ізо-бутилсульфоніл, трет-бутилсульфоніл і так далі.

Термін "C₁₋₆ алкілтіо" означає C₁₋₆ алкільний радикал, пов'язаний із сульфідною групою формули: -S-, де алкільний радикал має таке ж значення, як зазначено в даному документі. Приклади включають, але ними не обмежуються, метилсульфаніл (тобто, CH₃S-), етилсульфаніл, н-пропілсульфаніл, ізо-пропілсульфаніл, н-бутилсульфаніл, втор-бутилсульфаніл, ізо-бутилсульфаніл, трет-бутил і так далі.

Термін "C₁₋₆ алкілтіокарбоксамід" означає одну C₁₋₆ алкільну групу, пов'язану з азотом тіоамідної групи, де алкіл має таке ж значення, як зазначено в даному документі. C₁₋₆ алкілтіокарбоксамід може бути представлений наступною формулою:



Приклади включають, але ними не обмежуються, N-метилтіокарбоксамід, N-етилтіокарбоксамід, N-н-пропілтіокарбоксамід, N-ізо-пропілтіокарбоксамід, N-н-бутилтіокарбоксамід, N-втор-бутилтіокарбоксамід, N-ізо-бутилтіокарбоксамід, N-трет-бутилтіокарбоксамід і так далі.

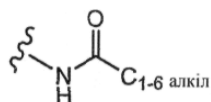
Термін "C₁₋₆ алкілтіоуреїл" означає групу формули: -NC(S)N-, де один або обидва атоми азоту заміщені однаковою або різною C₁₋₆ алкільною групою, де алкіл має таке ж значення, як зазначено в даному документі. Приклади алкілтіоуреїлу включають, але ними не обмежуються, CH₃NHC(S)NH-, NH₂C(S)NCH₃-, (CH₃)₂N(S)NH-, (CH₃)₂N(S)NH-, (CH₃)₂N(S)NCH₃-, CH₃CH₂NHC(S)NH-, CH₃CH₂NHC(S)NCH₃- і так далі.

Термін "C₁₋₆ алкілуреїл" означає групу формули: -NC(O)N-, де один або обидва атоми азоту заміщені такою ж або іншою C₁₋₆ алкільною групою, де алкіл має таке ж значення, як зазначено в даному документі. Приклади алкілуреїлу включають, але ними не обмежуються, CH₃NHC(O)NH-, NH₂C(O)NCH₃-, (CH₃)₂N(O)NH-, (CH₃)₂N(O)NCH₃-, CH₃CH₂NHC(O)NH-, CH₃CH₂NHC(O)NCH₃- і так далі.

Термін "C₂₋₆ алкініл" означає радикал, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю й принаймні один потрібний вуглець-вуглець зв'язок, у деяких варіантах здійснення є від 2 до 3 атомів вуглецю, і в деяких варіантах здійснення є 2 атоми вуглецю. Приклади алкінілу включають, але ними не обмежуються, етиніл, проп-1-ініл, 3-проп-2-ініл, бут-1-ініл, 1-метил-проп-2-ініл, бута-1,3-дініл і так далі. Термін "алкініл" включає ді-іни.

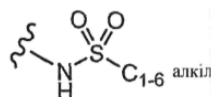
Термін "аміно" означає групу -NH₂.

Термін "C₁₋₆ алкіламід" означає C₁₋₆ ацильну групу, як визначено в даному документі, пов'язану з NH групою. C₁₋₆ алкіламід група може бути представлена наступною формулою:



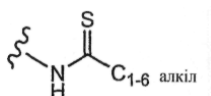
Приклади алкіламід групи включають, але ними не обмежуються, -NHCOMe, -NHCOEt і так далі.

Термін "аміно-C₁₋₆-алкілсульфоніл" означає алкілсульфонільну групу, як визначено в даному документі, пов'язану з NH групою. Аміно-C₁₋₆-алкілсульфонільна група може бути представлена наступною формулою:



Приклади аміно-C₁₋₆-алкілсульфонільної групи включають, але ними не обмежуються, -NHSO₂Me, -NHSO₂Et, -NHSO₂пропіл і так далі.

Термін "C₁₋₆ алкілтіоамід" означає C₁₋₆ тіоацильну групу, як визначено в даному документі, пов'язану з NH групою. C₁₋₆ алкілтіоамід група може бути представлена наступною формулою:



Приклади алкілтіоамід групи включають, але ними не обмежуються, -NHCSMe, -NHCSEt і так далі.

Термін "C₁₋₆ алкіламіно" означає один алкільний радикал, пов'язаний з аміно радикалом, де алкільний радикал має таке ж значення, як зазначено в даному документі. Деякі приклади включають, але ними не обмежуються, метиламіно, етиламіно, н-пропіламіно, ізо-пропіламіно, н-бутиламіно, втор-бутиламіно, ізо-бутиламіно, трет-бутиламіно й так далі. Деякі варіанти здійснення представлені "C₁₋₂ алкіламіно".

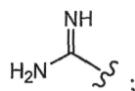
Термін "арил" означає радикал ароматичного кільця, що містить від 6 до 10 кільцевих атомів вуглецю. Приклади включають феніл і нафтил.

Термін "арилсульфініл" означає арильну групу, приєднану до сульфоксидного радикалу формули: -S(O)-, де арильний радикал має таке ж значення, як зазначено в даному документі.

Термін "арилсульфоніл" означає арильну групу, приєднану до сульфонільного радикалу формули: -S(O)₂-, де арильний радикал має таке ж значення, як зазначено в даному документі.

Термін "арилтіо" означає арильну групу, приєднану до тіо радикалу формули: -S-, де арильний радикал має таке ж значення, як зазначено в даному документі.

Термін "карбамімідоїл" стосується групи, представленої наступною хімічною формулою:



і в деяких варіантах здійснення, один або обидва атоми водню заміщені іншою групою. Наприклад, один атом водню може бути заміщений гідроксильною групою з одержанням jY-гідроксикарбамімідоїльної групи, або один атом водню може бути заміщений алкільною групою з одержанням N-метилкарбамімідоїлу, N-етилкарбамімідоїлу, N-пропілкарбамімідоїлу, N-бутилкарбамімідоїлу й так далі.

Термін "карбо-C₁₋₆-алкокси" означає C₁₋₆ аліловий ефір карбонової кислоти, де алкільна група є такою, як визначено в даному документі. Приклади включають, але ними не обмежуються, карбометокси, карбоетокси, карбопропокси, карбоізопропокси, карбобутокси, карбо-втор-бутокси, карбо-ізо-бутокси, карбо-трет-бутокси й так далі.

Термін "карбоксамід" стосується групи -CONH₂.

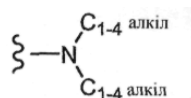
Термін "карбокси" або "карбоксил" означає групу -CO₂H; яку також називають групою карбонової кислоти.

Термін "ціано" означає групу -CN.

Термін "C₃₋₇ циклоалкіл" означає насичений кільцевий радикал, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю; у деяких варіантах здійснення є від 3 до 5 атомів вуглецю; у деяких варіантах здійснення є від 3 до 4 атомів вуглецю. Приклади включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил.

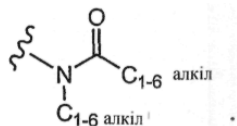
Термін "C₃₋₇ циклоалкілокси" означає циклоалільний радикал, як визначено в даному документі, зв'язаний безпосередньо з атомом кисню. Приклади включають циклопропілокси, циклобутилокси, циклопентоксиди й так далі.

Термін "C₂₋₈ діалкіламіно" означає аміно, заміщений двома однаковими або різними алкільними радикалами, де алкільний радикал має таке ж значення, як зазначено в даному документі. C₂₋₈ діалкіламіно може бути представлений наступними групами:



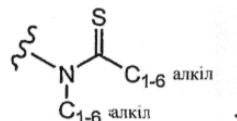
Деякі варіанти здійснення включають C₂₋₆ діалкіламіно, такий як -N(C₁₋₃ алкіл)₂. Приклади діалкіламіно включають, але ними не обмежуються, диметиламіно, метилетиламіно, діетиламіно, метилпропіламіно, метилізопропіламіно й так далі.

Термін "C₁₋₆ діалкіламідо" означає два алкільні радикали, які є однаковими або різними, пов'язані з амідо групою, де алкіл має таке ж значення, як зазначено в даному документі. C₁₋₆ діалкіламідо може бути представлений наступною групою:



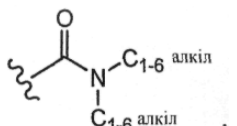
де C₁₋₆ має таке ж значення, як зазначено в даному документі. Приклади діалкіламідо включають, але ними не обмежуються, -N(CH₃)COCH₃, -N(CH₃)COCH₂CH₃ і так далі.

Термін "C₁₋₆ діалкілтіоамідо" означає два алкільних радикали, які є однаковими або різними, пов'язані з тіоамідо групою, де алкіл має таке ж значення, як зазначено в даному документі. C₁₋₆ діалкілтіоамідо може бути представлений наступною групою:



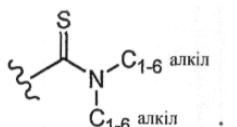
де C₁₋₆ має таке ж значення, як зазначено в даному документі. Приклади діалкілтіоамідо включають, але ними не обмежуються, -N(CH₃)CSCH₃, -N(CH₃)CSCH₂CH₃ і так далі.

Термін "C₁₋₆ діалкілкарбоксамід" означає два алкільних радикали, які є однаковими або різними, пов'язані з амідною групою, де алкіл має таке ж значення, як зазначено в даному документі. C₁₋₆ діалкілкарбоксамідо може бути представлений наступною групою:



де C₁₋₆ має таке ж значення, як зазначено в даному документі. Приклади діалкілкарбоксаміду включають, але ними не обмежуються, N,N-диметилкарбоксамід, N-метил-N-етилкарбоксамід, N,N-діетилкарбоксамід, N-метил-N-ізопропілкарбоксамід і так далі.

Термін "C₁₋₆ діалкілтіокарбоксамід" означає два алкільних радикали, які є однаковими або різними, пов'язані з тіоамідною групою, де алкіл має таке ж значення, як зазначено в даному документі. C₁₋₆ діалкілтіокарбоксамідо може бути представлений наступною групою:



Приклади діалкілтіокарбоксаміду включають, але ними не обмежуються, N,N-

диметилтіокарбоксамід, етилтіокарбоксамід і так далі.

N-метил-N-

етилтіокарбоксамід і так далі. Термін "C₁₋₆ галогеналкокси" означає галогеналкіл, як визначено в даному документі, що безпосередньо пов'язаний з атомом кисню. Приклади включають, але ними не обмежуються, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси, пентафторетокси й так далі.

Термін "C₁₋₆ галогеналкіл" означає алкільну групу, де алкіл заміщений галогеном у межах від одного до повного заміщення, де повністю заміщений галогеналкіл може бути представлений формулою C_hL_{2h+1}, де L являє собою галоген і "h" дорівнює числу атомів вуглецю; коли представлений більш ніж один галоген, то галогени можуть бути однаковими або різними і вибраними із групи, що включає F, Cl, Br і I; зрозуміло, що терміни "алкіл" і "галоген" мають ті ж значення, що зазначені в даному документі. У деяких варіантах здійснення, галогеналкіл являє собою "C₁₋₄ галогеналкіл", і група містить від 1 до 4 атомів вуглецю, у деяких варіантах здійснення є 1-3 атома вуглецю, у деяких варіантах здійснення є 1-2 атоми вуглецю, у деяких варіантах здійснення є 1 вуглець. Коли галогеналкіл повністю заміщений атомами галогену, то ця група позначається в даному документі як пергалогеналкіл, наприклад, алкіл повністю заміщений атомами фтору й позначається як "перфторалкіл". У деяких варіантах здійснення, приклади галогеналкілу включають, але ними не обмежуються, дифторметил, фторметил, 2,2,2-трифторетил, 2,2-дифторетил, 2-фторетил, 1,2,2-трифторетил, 1,2-дифторетил, 1,1-дифторетил, 1,1,2-трифторетил, 3,3,3-трифторпропіл, 2,2-дифторпропіл, 3,3-дифторпропіл, 3-фторпропіл, 2,3,3-трифторпропіл, 2,3-дифторпропіл, 2,2,3,3,3-пентафторпропіл, 2,2,3,3-тетрафторпропіл, 2,2,3-трифторпропіл, 1,2,3,3-тетрафторпропіл, 1,2,3-трифторпропіл, 3,3-дифторпропіл, 1,2,2,3-тетрафторпропіл, 4,4-дифторбутил, 3,3-дифторбутил, 4,4,4-трифторбутил, 3,3-дифторбутил і так далі. В деяких варіантах здійснення, приклади перфторалкілу включають, але ними не обмежуються, трифторметил, пентафторетил, гептафторпропіл, 1,2,2,2-тетрафтор-1-трифторметилетил і так далі.

Термін "C₁₋₆ галогеналкілсульфініл" означає галогеналкільний радикал, пов'язаний із сульфоксидною групою формули: -S(O)-, де галогеналкільний радикал має таке ж значення, як зазначено в даному документі.

Термін "C₁₋₆ галогеналкілсульфоніл" означає галогеналкільний радикал, пов'язаний із сульфоновною групою формули: -S(O)₂-, де галогеналкіл має таке ж значення, як зазначено в даному документі.

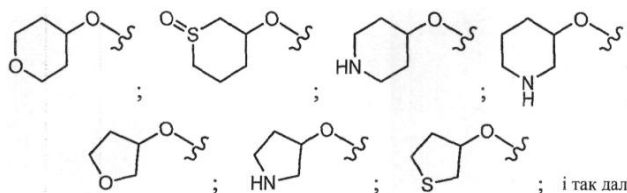
Термін "C₁₋₆ галогеналкілтіо" означає галогеналкільний радикал, безпосередньо пов'язаний з атомом сірки, де галогеналкіл має таке ж значення, як зазначено в даному документі.

Термін "галоген" або "гало" стосується групи, що включає фтор, хлор, бром або йод.

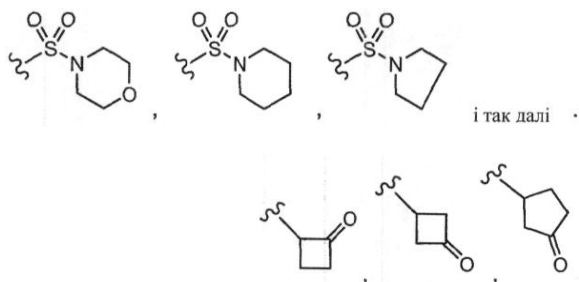
Термін "гетероарил" означає ароматичну кільцеву систему, що може являти собою одне кільце, два конденсованих кільця або три конденсованих кільця, де принаймні один кільцевий вуглець замі-

нений гетероатомом, вибраним, але цим не обмежуючись, із групи, що складається з O, S і N, де N може бути необов'язково заміщений H, C₁₋₄ ацилом або C₁₋₄ алкілом. Приклади гетероарильних груп включають, але ними не обмежуються, піридил, бензофураніл, піразиніл, піридазиніл, піримідиніл, триазиніл, хінолініл, бензоксазоліл, бензотіазоліл, 1H-бензімідазоліл, ізохінолініл, хіназолініл, хіноксалініл і так далі. У деяких варіантах здійснення, гетероарильний атом являє собою O, S, NH, приклади включають, але ними не обмежуються, піроліл, індоліл і так далі.

Термин "гетероцикл" означає неароматичне вуглецеве кільце (тобто, циклоалкіл або циклоалкеніл, як зазначено в даному документі), де один, два або три кільцеві атоми вуглецю замінені гетероатомом, вибраним, але цим не обмежуючись, із групи, що складається з O, S, N, де N може бути необов'язково заміщений H, C₁₋₄ ацилом або C₁₋₄ алкілом, і кільцеві атоми вуглецю необов'язково заміщені оксо або тіооксо, утворюючи у такий спосіб карбонільну або тіокарбонільну групу. Гетероциклічна група являє собою 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членне кільце. Приклади гетероциклічної групи, включають, але ними не обмежуються, азиридин-1-іл, азиридин-2-іл, азетидин-1-іл, азетидин-2-іл, азетидин-3-іл, піперидин-1-іл, піперидин-4-іл, морфолін-4-іл, піперзин-1-іл, піперзин-4-іл, піролідин-1-іл, піролідин-3-іл, [1,3]-діоксолан-2-іл і так далі.



Термін "гетероциклілсульфоніл" означає гетероциклічну групу, як визначено в даному документі, з кільцевим атомом азоту, де кільцевий атом азоту зв'язаний безпосередньо із групою SO₂, утворюючи сульфонамід. Приклади включають, але ними не обмежуються,



Термін "нітро" означає групу -NO₂.

Термін "фенокси" стосується групи C₆H₅O-.

Термін "феніл" стосується групи C₆H₅-.

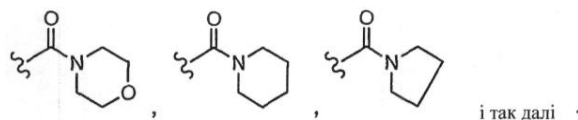
Термін "сульфонамід" стосується групи -SO₂NH₂.

Термін "сульфонова кислота" стосується групи -SO₃H.

Термін "тіол" означає групу -SH.

Термін "гетероарилкарбоніл" означає гетероарильну групу, як зазначено в даному документі, тобто безпосередньо пов'язану з вуглецем карбонільної групи (тобто, C=O). Приклади гетероарилкарбонільних груп включають, але ними не обмежуються, піридилкарбоніл, бензофуранілкарбоніл, піразинілкарбоніл, піридазинілкарбоніл, піримідинілкарбоніл, триазинілкарбоніл, хінолінілкарбоніл, бензоксазоліл карбоніл, бензотіазолілкарбоніл, 1H-бензімідазолілкарбоніл, ізохінолінілкарбоніл, хіназолінілкарбоніл, хіноксалінілкарбоніл, піролкарбоніл, індолілкарбоніл і так далі.

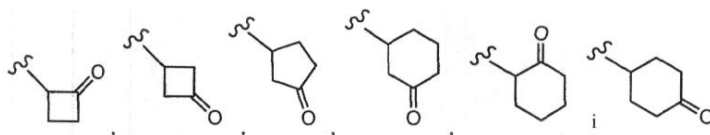
Термін "гетероциклілкарбоніл" означає гетероциклічну групу, як визначено в даному документі, безпосередньо пов'язану з вуглецем карбонільної групи (тобто, C=O). У деяких варіантах здійснення, кільцевий азот гетероциклічної групи пов'язаний з карбонільною групою, утворюючи амід. Приклади включають, але ними не обмежуються,



Термін "гетероцикліл-окси" стосується гетероциклічної групи, як зазначено в даному документі, тобто безпосередньо пов'язаною з атомом кисню. Приклади включають:

Термін "гідроксил" означає групу -OH.

Термін "C₄₋₇ оксо-циклоалкіл" стосується C₄₋₇ циклоалкілу, як визначено в даному документі, де один з кільцевих атомів вуглецю замінений карбонілом. Приклади C₄₋₇ оксо-циклоалкілу включають, але ними не обмежуються, 2-оксо-циклобутил, 3-оксо-циклобутил, 3-оксо-циклопентил, 4-оксо-циклогексил тощо, і представлені наступними структурами, відповідно:



Термін "C₁₋₆ тіоацил" означає C₁₋₆ алкільний радикал, пов'язаний з тіокарбонілом, де визначення алкілу має таке ж значення, як зазначено в даному документі; деякі приклади включають, але ними не обмежуються, -CSCH₃, -CSCH₂CH₃, -CSCH₂CH₂CH₃ і так далі.

Термін композиція означає речовину, що містить принаймні дві сполуки або два компоненти; наприклад, і без обмеження, фармацевтична ком-

позиція являє собою композицію, що містить сполуки за даним винаходом й фармацевтично прийнятний носій.

Термін ефективність сполуки означає показник здатності сполуки інгібувати або стимулювати функціональні властивості рецептора, на протилежну властивості зв'язування рецептора.

Термін конституційно активований рецептор означає рецепторний об'єкт для конститутивної рецепторної активації.

Термін конститутивна рецепторна активація означає стабілізацію рецептора в активному стані способами іншими, чим зв'язування рецептора з його ендogenousним лігандом або його хімічним еквівалентом.

Терміни контакт або контактування означає зіштовхування зазначених груп разом або в *in vitro* системі або *in vivo* системі. Таким чином, "взаємодія" рецептора RUP25 із сполукою за винаходом включає введення сполуки за даним винаходом хворому, наприклад людині, що має Рецептор RUP25, а також, наприклад, введення сполуки за винаходом зразку, що містить клітинний або більш очищений препарат, що містить рецептор RUP25.

Використовуваний у даному документі термін ішемічна хвороба серця стосується захворювань, при яких звужуються невеликі кровоносні судини, які постачають серце кров'ю й киснем. Звичайно ішемічна хвороба серця виникає в результаті скупчення жирів і бляшок. При звуженні коронарних артерій, струм крові до серця може вповільнюватися або зупинятися. Ішемічна хвороба серця може викликати біль у грудях (стабільна стенокардія), задишку, інфаркт або інші симптоми.

Використовуваний термін зниження стосується зменшення вимірюваної величини й синонімічно використовується з термінами "скорочувати" і "зменшувати".

Використовуваний у даному документі термін діабет стосується звичайного діагнозу діабету, отриманому кожним зі способів, включаючи, але ними не обмежуючись, наступний впливає перелік: симптоми діабету (наприклад, поліурія, полідипсія, поліфагія) плюс нерегулярні рівні глюкози в плазмі, більше чим або рівні 200мг/децилітр, де нерегулярні рівні глюкози визначаються в будь-яку годину дня, незалежно від часу прийому їжі або напоїв; через 8 годин голодування нерегулярні рівні глюкози в плазмі менше ніж або рівні 126мг/децилітр; і рівні глюкози в плазмі більше чим або рівні 200мг/децилітр 2 годин після перорального введення 75м безводної глюкози, розчиненої у воді.

Використовуваний у даному документі термін порушення метаболізму ліпідів включає, але ним не обмежується, дисліпідемію.

Використовуваний у даному документі термін дисліпідемія стосується захворювань, що полягають в будь-якому підвищенні рівня вільної жирної кислоти в плазмі, підвищенні рівня холестерину в плазмі, підвищенні рівня ЛНЩ-холестерину, зниженні рівня ЛВЩ-холестерину й підвищенні рівня тригліцеридів у плазмі.

Використовуваний у даному документі термін потребує такого лікування стосується рішення того, хто надає допомогу (наприклад, у випадку з

людиною - це лікар, медсестра, практикуюча медсестра тощо; у випадку тварин, включаючи не ссавців до людини ссавців - ветеринар), коли людині або тварині потрібне або може бути корисне лікування. Це рішення приймається на підставі ряду факторів, що знаходяться у компетенції того, хто надає допомогу, включаючи знання того, що суб'єкт є хворим або може занедужати, у результаті захворювання, стану або розладу, який можна лікувати за допомогою сполук за винаходом. Крім того, термін "потребуючий лікування" також має відношення до терміну "профілактика" суб'єкта, що являє собою рішення, прийняте тим, хто надає допомогу, у випадку якщо суб'єкт може занедужати. У даному контексті, сполуки за винаходом застосовуються в якості захисного або профілактичного засобу. Відповідно, термін "потребуючий лікування" стосується рішення того, хто надає допомогу, коли суб'єкт уже занедужав або стане хворим, і сполуки за даним винаходом можуть застосовуватися для полегшення, інгібування, запобігання або профілактики стану або розладу.

Використовуваний у даному документі термін суб'єкт, стосується тварини, включаючи ссавців, наприклад, мишей, щурів, інших гризунів, кроликів, собак, кішок, свиней, рогатої худоби, овець, коней або приматів і, в одному з варіантів втілення, людей.

Терміни інгібувати або інгібування, відносно терміна "відповідь", означає, що відповідь слабшає або запобігає в присутності сполуки, у порівнянні з відсутністю сполуки.

Використовуваний у даному документі термін резистентність до інсуліну стосується звичайного діагнозу резистентності до інсуліну, поставленому будь-яким способом, включаючи, але ними не обмежуючись: внутрішньовенний тест на толерантність до глюкози або вимір рівня інсуліну натще. Добре відомо, що існує показовий зв'язок між ростом рівня інсуліну натще й ступенем резистентності до інсуліну. Тому, можна використати підвищені рівні інсуліну натще як сурогатний маркер резистентності до інсуліну з метою виявлення суб'єктів, з нормальною толерантністю до глюкози (NGT), що мають резистентність до інсуліну. Діагноз резистентності до інсуліну також може бути отриманий, використовуючи еуглікемічний глюкозний кламп-тест.

Термін зворотні агоністи означає групи, які зв'язуються з ендogenousною формою рецептора або з конститутивно активованою формою рецептора, і які інгібують первинну внутрішньоклітинну відповідь, ініційовану активною формою рецептора, нижче нормального основного рівня активності, що спостерігається за відсутності агоністів або часткових агоністів, або зменшує зв'язування GTP з мембранами. У деяких варіантах здійснення, первинна внутрішньоклітинна відповідь інгібується в присутності зворотного агоніста принаймні на 30%, в інших варіантах втілення, принаймні на 50%, і в додаткових варіантах втілення, принаймні на 75%, у порівнянні з первинною відповіддю за відсутності зворотного агоніста.

Термін ліганд означає ендogenousну молекулу, що зустрічається в природі, специфічну для ендogenousного рецептора, що зустрічається в природі.

Використовуваний у даному документі термін захворювання, викликані порушенням обміну речовин, включають, але ними не обмежується, дисліпідемію, атеросклероз, ішемічну хворобу серця, резистентність до інсуліну, ожиріння, порушення толерантності до глюкози, атероматозне захворювання, гіпертонію, інсульт, Синдром Х, захворювання серця й діабет по типу 2.

Використовувані в даному документі терміни модулювати або модулювання означають підвищення або зниження в кількості, якості, відповіді або ефекті конкретної активності, функції або молекули.

Використовуваний у даному документі термін "частковий агоніст" являє собою групу, що активує внутрішньоклітинну відповідь, коли вона зв'язується з рецептором (наприклад, рецептор RUP25), але в меншому ступені/обсязі в порівнянні з повним агоністом. Термін частковий агоніст являє собою відносне поняття, тому що частковий агоніст викликає часткову відповідь на відміну від повного агоніста. Очевидно, що тому що нові сполуки виявлені протягом часу, сполука один раз описана як повний агоніст може пізніше перетворюватися в частковий агоніст на підставі відкриття нового повного агоніста.

Термін фармацевтична композиція означає композицію для профілактики, лікування або контролю захворювання або стану, що містить принаймні одну активну сполуку, наприклад, сполуку за даним винаходом, включаючи фармацевтично прийнятні солі, фармацевтично прийнятні сольвати й/або їхні гідрати, і принаймні один фармацевтично прийнятний носій.

Термін фармацевтично прийнятний носій або ексципієнт означає по суті будь-яку інертну речовину, застосовувану як розріджувач або носій для сполуки за даним винаходом.

Використовуваний у даному документі термін терапевтично ефективна кількість стосується кількості активної сполуки або фармацевтичного агента, що викликає біологічну або лікувальну відповідь у тканині, організмі, тварині, суб'єкті або людині, обумовлений ученим, ветеринаром, лікарем або іншим клініцистом, що включає одне або декілька з наступного:

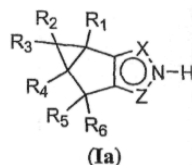
(1) Профілактика захворювання; наприклад, профілактика захворювання, стану або розладу в суб'єкта, що може бути схильний до захворювання, стану або розладу, але в якого ще не виявилася або не виявилася патологія або симптоматика захворювання,

(2) Інгібування захворювання; наприклад, інгібування захворювання, стану або розладу в суб'єкта, у якого проявляється або виявляється патологія або симптоматика захворювання, стану або розладу (тобто, затримка подальшого розвитку патології й/або симптоматики), і

(3) Ослаблення прояву захворювання; наприклад, ослаблення прояву захворювання, стану або розладу в суб'єкта, у якого проявляється або виявляється патологія або симптоматика захворювання, стану або розладу (тобто, реверсія патології й/або симптоматики).

Сполуки за винаходом

Один аспект даного винаходу стосується деяких конденсованих похідних піразолу, представлених формулою (Ia):



або його фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату; де X, Z, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ і R₆ мають такі ж визначення, як описано в даному документі, вище й далі.

Один аспект даного винаходу стосується деяких конденсованих похідних піразолу, представлених формулою (Ia), або його фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату,

де:

X являє собою N і Z являє собою CR₇, або X являє собою CR₇ і Z являє собою N;

R₁ і R₄, кожний, незалежно, вибрані із групи, що включає H, C₁₋₆ ацил, C₁₋₆ ацилокси, C₂₋₆ алкеніл, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкіл, C₁₋₆ алкіламіно, C₁₋₆ алкілкарбоксамід, C₁₋₆ алкілтіокарбоксамід, C₂₋₆ алкініл, C₁₋₆ алкілсульфонамід, C₁₋₆ алкілсульфініл, C₁₋₆ алкілсульфоніл, C₁₋₆ алкілтіо, C₁₋₆ алкілтіоуреїл, C₁₋₆ алкілуреїл, аміно, C₁₋₆-алкіламідо, аміно-C₁₋₆-алкілсульфоніл, C₁₋₆-алкілтіоамідо, карбо-C₁₋₆-алкокси, карбоксамід, карбокси, ціано, C₃₋₇ циклоалкіл, C₂₋₆ діалкіламіно, C₁₋₆ діалкілкарбоксамід, C₁₋₆ діалкілтіокарбоксамід, галоген, C₁₋₆ галогеналкокси, C₁₋₆ галогеналкіл, C₁₋₆ галогеналкілсульфініл, C₁₋₆ галогеналкілсульфоніл, C₁₋₆ галогеналкілтіо, гетероцикліл, гідроксил, нітро, сульфонамід і тіол;

R₂ і R₃, кожний, незалежно, вибрані із групи, що включає H, C₁₋₆ ацил, C₁₋₆ ацилокси, C₂₋₆ алкеніл, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкіл, C₁₋₆ алкіламіно, C₁₋₆ алкілкарбоксамід, C₁₋₆ алкілтіокарбоксамід, C₂₋₆ алкініл, C₁₋₆ алкілсульфонамід, C₁₋₆ алкілсульфініл, C₁₋₆ алкілсульфоніл, C₁₋₆ алкілтіо, C₁₋₆ алкілтіоуреїл, C₁₋₆ алкілуреїл, аміно, C₁₋₆-алкіламідо, аміно-C₁₋₆-алкілсульфоніл, C₁₋₆-алкілтіоамідо, арилсульфініл, арилсульфоніл, арилтіо, карбамімідоїл, карбо-C₁₋₆-алкокси, карбоксамід, карбокси, ціано, C₃₋₇ циклоалкіл, C₃₋₇ циклоалкілокси, C₂₋₆ діалкіламіно, C₁₋₆ діалкілкарбоксамід, C₁₋₆ діалкілтіокарбоксамід, C₁₋₆-діалкіламідо, C₁₋₆-діалкілтіоамідо, галоген, C₁₋₆ галогеналкокси, C₁₋₆ галогеналкіл, C₁₋₆ галогеналкілсульфініл, C₁₋₆ галогеналкілсульфоніл, C₁₋₆ галогеналкілтіо, гетероцикліл, гетероцикліл-окси, гетероциклілсульфоніл, гетероцикліл-карбоніл, гетероарил, гетероарилкарбоніл, гідроксил, нітро, C₄₋₇ оксо-циклоалкіл, фенокси, феніл, сульфонамід, сульфову кислоту й тіол; де зазначений C₁₋₆ алкіл необов'язково заміщений замісниками, вибраними із групи, що включає C₁₋₆ ацил, C₁₋₆ ацилокси, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкіламіно, C₁₋₆ алкілсульфініл, C₁₋₆ алкілсульфоніл, C₁₋₆ алкілтіо, аміно, карбо-C₁₋₆-алкокси, карбоксамід, карбокси, ціано, C₃₋₇ циклоалкіл, C₃₋₇ циклоалкілокси, C₂₋₆ діалкіламіно, C₁₋₆ галогеналкокси, C₁₋₆ галогеналкілсульфініл, C₁₋₆ галогеналкілсульфоніл, C₁₋₆ галогеналкілтіо, гідроксил, нітро, фенокси й феніл;

R_5 і R_6 , кожний, незалежно, вибрані із групи, що включає Н, C_{1-6} ацил, C_{1-6} ацилокси, C_{2-6} алкеніл, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкіламіно, C_{1-6} алкілкарбоксамід, C_{1-6} алкілтіокарбоксамід, C_{2-6} алкініл, C_{1-6} алкілсульфонамід, C_{1-6} алкілсульфініл, C_{1-6} алкілсульфоніл, C_{1-6} алкілтіо, C_{1-6} алкілтіоуреїл, C_{1-6} алкілуреїл, аміно, карбо- C_{1-6} -алкокси, карбоксамід, карбокси, ціано, C_{3-7} циклоалкіл, C_{2-6} діалкіламіно, C_{1-6} діалкілкарбоксамід, C_{1-6} діалкілтіокарбоксамід, галоген, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-6} галогеналкіл, C_{1-6} галогеналкілсульфініл, C_{1-6} галогеналкілсульфоніл, C_{1-6} галогеналкілтіо, гетероцикліл, гідроксил, нітро, сульфонамід і тіол; і

R_7 являє собою карбо- C_{1-6} -алкокси, карбокси або тетразол-5-іл.

Очевидно, що даний винахід включає кожну сполуку й загальні формули, *infra* і *supra*, де групи R_1 і R_4 перебувають у положенні *цис* по відношенню одна до іншої.

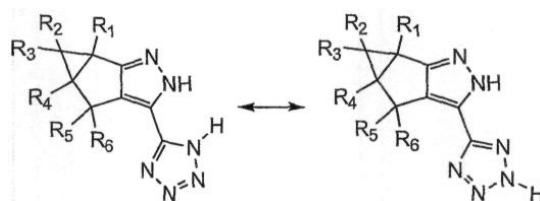
Зрозуміло, що деякі ознаки винаходу, які для ясності описані в контексті окремих варіантів втілення, можуть також бути передбачені в поєднанні з одним варіантом втілення. З іншого боку, різні ознаки винаходу, які, для стислості, описані в контексті одного варіанта втілення, також можуть бути передбачені окремо або в будь-який придатний субкомбінації.

Використовуваний у даному документі термін "заміщений" показує, що принаймні один атом водню хімічної групи замінений неводневими замісниками або групою. Коли хімічна група в даному документі "заміщена", вона бути замінена до повного ступеня заміщення; наприклад, метильна група може бути замінена 1, 2 або 3 замісниками, метиленова група може бути замінена 1 або 2 замісниками, фенільна група може бути замінена 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками й так далі. У деяких варіантах здійснення, термін "заміщений" стосується 1, 2, 3, 4, 5 або 6 замісників. У деяких варіантах здійснення, термін "заміщений" стосується 1, 2, 3, 4 або 5 замісників. У деяких варіантах здійснення, термін "заміщений" стосується 1, 2, 3 або 4 замісників. У деяких варіантах здійснення, термін "заміщений" стосується 1, 2 або 3 замісників. У деяких варіантах здійснення, термін "заміщений" стосується 1 або 2 замісників. У деяких варіантах здійснення, термін "заміщений" стосується 1 замісника.

Ясно й зрозуміло, що сполуки формули (Ia) можуть мати один або декілька хіральних центрів, і тому можуть бути у вигляді енантіомерів і/або діастереоізомерів. Зрозуміло, що винахід стосується й охоплює всі такі енантіомери, діастереоізомери і їхні суміші, включаючи, але ними не обмежуючись, рацемати. Відповідно, один з варіантів втілення даного винаходу стосується сполук формули (Ia) і використовуваної по всьому даному опису формулі, які представляють R енантіомери. Крім того, один з варіантів втілення даного винаходу стосується сполук формули (Ia) і використовуваної по всьому даному опису формулі, що представляє S енантіомери. В іншому варіанті втілення, сполуки за даним винаходом мають два стереохімічних центри й обидва являють собою R. В іншому варіанті втілення, сполуки за даним винаходом мають два стереохімічних центри й обид-

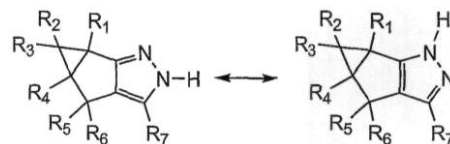
ва являють собою S. В іншому варіанті втілення, сполуки за даним винаходом мають три стереохімічних центри, де всі являють собою R. В іншому варіанті втілення, сполуки за даним винаходом мають три стереохімічних центри, де два являють собою R, а третій являє собою S. В іншому варіанті втілення, сполуки за даним винаходом мають три стереохімічних центри, де два являють собою S, а третій являє собою R. Зрозуміло, що сполуки формули (Ia) і формула, використовувана по всьому даному опису, представляють всі окремі енантіомери і їхні суміші, якщо не обговорене або показано інше.

Сполуки за даним винаходом можуть перебувати у вигляді різних таутомерних форм. Наприклад, фахівцям у даній галузі зрозуміло, що тетразоли можуть перебувати принаймні у вигляді двох таутомерних форм, і, хоча в деякій формулі, описаній в даному документі, представлена одна форма, зрозуміло, що всі таутомерні форми включені в обсяг даного винаходу; як ілюстрація, коли X являє собою N і Z являє собою CR_7 , де R_7 являє собою тетразол-5-іл, то два можливих таутомери для тетразольного кільця показані нижче:



Аналогічним чином, зрозуміло, що, коли X являє собою CR_7 , де R_7 являє собою тетразол-5-іл, і Z являє собою N, ці таутомери також можуть існувати й для тетразольного кільця.

Крім того, фахівцям у даній галузі зрозуміло, що піразольні гетероцикли можуть перебувати принаймні у вигляді двох таутомерних форм, і, хоча формула, описана в даному документі, представляє одну форму, мабуть, що всі таутомерні форми включені в обсяг даного винаходу. Як ілюстрація, два можливих таутомери для піразольного кільця (коли X являє собою N і Z являє собою CR_7) показані нижче:

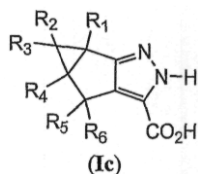


Аналогічно, таутомери можуть існувати, коли X являє собою CR_7 і Z являє собою N. Крім того, зрозуміло, що коли R_7 являє собою тетразол-5-ільне кільце, то таутомери можуть існувати як для піразольного кільця, так і тетразольного кільця в поєднанні. Очевидно, що всі таутомери, які можуть існувати для сполук, описаних у даному документі, включені в обсяг даного винаходу.

Далі, зрозуміло, що таутомерні форми можуть також відповідати номенклатурі кожного таутомера. Отже, даний винахід включає всі таутомери й різні номенклатурні позначення для всіх таутомерів.

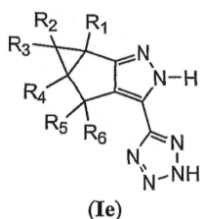
Деякі варіанти здійснення даного винаходу стосуються сполук, де X являє собою N; Z являє собою CR₇; і R₇ являє собою карбо-C₁₋₆-алкокси або карбокси.

Деякі варіанти здійснення даного винаходу стосуються сполук, де X являє собою N; Z являє собою CR₇; і R₇ являє собою карбокси. Деякі варіанти здійснення можуть бути представлені формулою (Ic), як показано нижче:



де кожний замісник у формулі (Ic) має таке ж значення, як зазначено в даному документі, *supra* і *infra*.

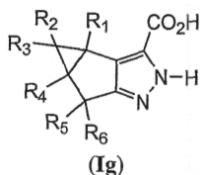
Деякі варіанти здійснення даного винаходу стосуються сполук, де X являє собою N; Z являє собою CR₇; і R₇ являє собою тетразол-5-іл. Деякі варіанти здійснення можуть бути представлені формулою (Ie), як показано нижче:



де кожний замісник у формулі (Ie) має таке ж значення, як описано в даному документі, *supra* і *infra*.

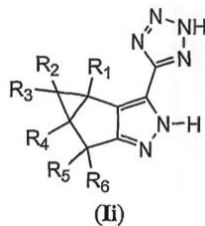
Деякі варіанти здійснення даного винаходу стосуються сполук, де X являє собою CR₇; R₇ являє собою карбо-C₁₋₆-алкокси або карбокси; і Z являє собою N.

Деякі варіанти здійснення даного винаходу стосуються сполук, де X являє собою CR₇; R₇ являє собою карбокси; і Z являє собою N. Деякі варіанти здійснення можуть бути представлені формулою (Ig), як показано нижче:



де кожний замісник у формулі (Ig) має таке ж значення, як описано в даному документі, *supra* і *infra*.

Деякі варіанти здійснення даного винаходу стосуються сполук, де X являє собою CR₇; R₇ являє собою тетразол-5-іл; і Z являє собою N. Деякі варіанти здійснення можуть бути представлені формулою (Ii), як показано нижче:



де кожний замісник у формулі (Ii) має таке ж значення, як описано в даному документі, *supra* і *infra*.

Деякі варіанти здійснення даного винаходу стосуються сполук, де R₁ являє собою H або галоген.

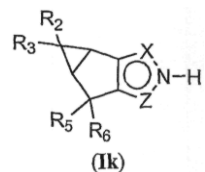
Деякі варіанти здійснення даного винаходу стосуються сполук, де R₁ являє собою H.

Деякі варіанти здійснення даного винаходу стосуються сполук, де R₄ являє собою H або галоген.

Деякі варіанти здійснення даного винаходу стосуються сполук, де R₄ являє собою H.

Деякі варіанти здійснення даного винаходу стосуються сполук, де R₁ і R₄ обидва являють собою H.

Деякі варіанти здійснення даного винаходу стосуються сполук, представлених формулою (Ik), як показано нижче:



де кожна змінна у формулі (Ik) має таке ж значення, як описано в даному документі, *supra* і *infra*.

Деякі варіанти здійснення даного винаходу стосуються сполук, де R₅ являє собою H або галоген.

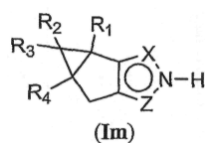
Деякі варіанти здійснення даного винаходу стосуються сполук, де R₅ являє собою H.

Деякі варіанти здійснення даного винаходу стосуються сполук, де R₆ являє собою H або галоген.

Деякі варіанти здійснення даного винаходу стосуються сполук, де R₆ являє собою H.

Деякі варіанти здійснення даного винаходу стосуються сполук, де R₅ і R₆ обидва являють собою H.

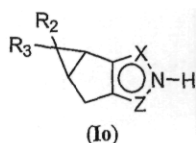
Деякі варіанти здійснення даного винаходу стосуються сполук, представлених формулою (Im), як показано нижче:



де кожна змінна у формулі (Im) має таке ж значення, як описано в даному документі, *supra* і *infra*.

Деякі варіанти здійснення даного винаходу стосуються сполук, де R₁, R₄, R₅ і R₆, кожний, яв-

ляють собою Н. Деякі варіанти здійснення можуть бути представлені формулою (Iо), як показано нижче:



де кожна змінна у формулі (Iо) має таке ж значення, як описано в даному документі, *supra* і *infra*.

Деякі варіанти здійснення даного винаходу стосуються сполук, де R₂ і R₃, кожний, незалежно, вибрані із групи, що включає Н, С₁₋₆ алкіл і галоген; де зазначений С₁₋₆ алкіл необов'язково заміщений замісниками, вибраними із групи, що включає С₁₋₆ ацилокси, С₁₋₆ алкокси, С₁₋₆ алкіламіно, С₁₋₆ алкілсульфініл, С₁₋₆ алкілсульфоніл, С₁₋₆ алкілтіо, аміно, С₃₋₇ циклоалкілокси, С₂₋₆ діалкіламіно, С₁₋₆ галогеналкокси, С₁₋₆ галогеналкілсульфініл, С₁₋₆ галогеналкілсульфоніл, С₁₋₆ галогеналкілтіо, гідроксил, фенокси й феніл.

Деякі варіанти здійснення даного винаходу стосуються сполук, де R₂ і R₃ разом з атомом вуглецю, до якого обидва вони приєднані, утворюють С₃₋₆ циклоалкіл.

Деякі варіанти здійснення даного винаходу стосуються сполук, де R₂ являє собою Н або С₁₋₆ алкіл; і R₃ являє собою Н, С₁₋₆ алкіл і галоген; де зазначений С₁₋₆ алкіл необов'язково заміщений замісниками, вибраними із групи, що включає С₁₋₆ ацилокси, С₁₋₆ алкокси, С₁₋₆ алкіламіно, С₁₋₆ алкілсульфініл, С₁₋₆ алкілсульфоніл, С₁₋₆ алкілтіо, аміно, С₃₋₇ циклоалкілокси, С₂₋₆ діалкіламіно, С₁₋₆ галогеналкокси, С₁₋₆ галогеналкілсульфініл, С₁₋₆ галогеналкілсульфоніл, С₁₋₆ галогеналкілтіо, гідроксил, фенокси й феніл.

Деякі варіанти здійснення даного винаходу стосуються сполук, де R₂ являє собою Н або С₁₋₆ алкіл; і R₃ являє собою Н, С₂₋₆ алкеніл, С₁₋₆ алкіл, С₃₋₇ циклоалкіл, галоген або феніл; де зазначений С₁₋₆ алкіл необов'язково заміщений замісниками, вибраними із групи, що включає С₁₋₆ алкокси, С₁₋₆ алкілтіо, гідроксил, фенокси й феніл; або

R₂ і R₃ разом з атомом вуглецю, до якого обидва вони приєднані, утворюють циклопропіл, циклопентил або циклогексильну групу.

Деякі варіанти здійснення даного винаходу стосуються сполук, де R₂ являє собою Н або СН₃; і R₃ являє собою Н, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, ізобутил, н-бутил, н-пентил, вініл, гідроксиметил, метоксиметил, бензил, феніл, феноксиметил, метилсульфанілметил, етоксиметил, циклопропіл, 1-бут-2-еніл, або аліл; або

R₂ і R₃ разом з атомом вуглецю, до якого обидва вони приєднані, утворюють циклопропіл, циклопентил або циклогексильну групу.

Деякі варіанти здійснення даного винаходу стосуються сполук, де R₂ являє собою Н або С₁₋₆ алкіл; і R₃ являє собою Н, С₂₋₆ алкеніл, С₁₋₆ алкіл, галоген або феніл; де зазначений С₁₋₆ алкіл необов'язково заміщений замісниками, вибраними із групи, що включає С₁₋₆ алкокси, гідроксил, фенокси й феніл.

Деякі варіанти здійснення даного винаходу стосуються сполук, де R₂ являє собою Н або СН₃; і R₃ являє собою Н, СН₃ або бензил.

Деякі варіанти здійснення даного винаходу стосуються сполук, де R₂ являє собою Н або СН₃; і R₃ являє собою Н, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, ізобутил, н-бутил, н-пентил, вініл, гідроксиметил, метоксиметил, бензил, феніл або феноксиметил.

Деякі варіанти здійснення даного винаходу стосуються сполук, де:

X являє собою N, Z являє собою CR₇, і R₇ являє собою карбоксил; або

X являє собою CR₇, R₇ являє собою карбоксил або тетразоліл, і Z являє собою N;

R₁, R₄, R₅ і R₆, кожний, являють собою Н;

R₂ являє собою Н або СН₃; і

R₃ являє собою Н, СН₃ або бензил; або

їх фармацевтично прийнятні сіль, гідрат або сольват.

Деякі варіанти здійснення даного винаходу стосуються сполук, де:

X являє собою N, Z являє собою CR₇, де R₇ являє собою карбоксил, -CO₂Et або тетразол-5-іл; або

X являє собою CR₇, де R₇ являє собою карбоксил, -CO₂Et або тетразоліл, і Z являє собою N;

R₁, R₄, R₅ і R₆, кожний, являють собою Н;

R₂ являє собою Н або СН₃; і

R₃ являє собою Н, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, ізобутил, н-бутил, н-пентил, вініл, гідроксиметил, метоксиметил, бензил, феніл або феноксиметил; або

їх фармацевтично прийнятні сіль, гідрат або сольват.

Деякі варіанти здійснення даного винаходу стосуються сполук, де:

X являє собою N, Z являє собою CR₇, і R₇ являє собою карбоксил, -CO₂Et або тетразол-5-іл;

R₁, R₄, R₅ і R₆, кожний, являють собою Н;

R₂ являє собою Н або СН₃; і

R₃ являє собою Н, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, ізобутил, н-бутил, н-пентил, вініл, гідроксиметил, метоксиметил, бензил, феніл або феноксиметил; або

їх фармацевтично прийнятні сіль, гідрат або сольват.

Деякі варіанти здійснення даного винаходу стосуються сполук, вибраних із групи, що включає:

3b,4,4a,5-тетрагідро-2H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-3-карбонову кислоту; 1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[a]пентален-4-карбонову кислоту; 1-бензил-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[a]пентален-4-карбонову кислоту; і 1,1-диметил-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[a]пентален-4-карбонову кислоту; або їх фармацевтично прийнятні сіль, гідрат або сольват.

Деякі варіанти здійснення даного винаходу стосуються сполук, вибраних із групи, що включає:

4-(2H-тетразол-5-іл)-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[a]пентален; 1,1-диметил-4-(2H-тетразол-5-іл)-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[a]пентален; і 1-бензил-4-(2H-тетразол-5-іл)-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-

циклопропа[а]пентален; або їх фармацевтично прийнятні сіль, гідрат або сольват.

Деякі варіанти здійснення даного винаходу стосуються сполук, де два атоми вуглецю, позначених як 3b і 4a, або 1a і 5a, обидва мають стереохімію R.

Деякі варіанти здійснення даного винаходу стосуються сполук, де два атоми вуглецю, позначені як 3b і 4a, або 1a і 5a, обидва мають стереохімію S.

Деякі варіанти здійснення даного винаходу стосуються сполук, де два атоми вуглецю, позначені як 1a і 5a, обидва мають стереохімію R.

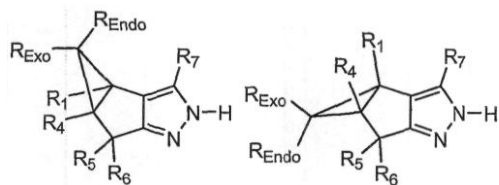
Деякі варіанти здійснення даного винаходу стосуються сполук, де атом вуглецю, позначений як 1a, має стереохімію R, і атом вуглецю, позначений як 5a, має стереохімію S.

Деякі варіанти здійснення даного винаходу стосуються сполук, де атом вуглецю, позначений як 1a, має стереохімію S, і вуглець, позначений як 5a, має стереохімію R.

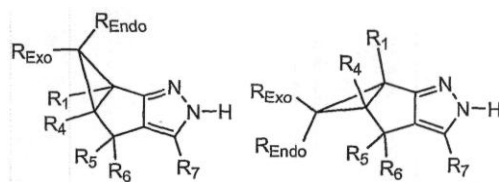
Деякі варіанти здійснення даного винаходу стосуються сполук, де пріоритетна група, пов'язана з атомом вуглецю, позначеним як 1, має стереохімію ендо. Очевидно, що термін "пріоритетна група" має таке ж значення, як визначено "The Cahn, Ingold i Prelog System" додатком правил послідовності, для загального огляду системи CIP дивися R.S. Cahn, C.K. Ingold and V. Prelog, Angew. Chem. Internat. Ed. Eng. 5, 385-415, (1966); і V. Prelog and G. Helmchen, Angew. Chem. Internat. Ed. Eng. 21, 567-583 (1982).

Деякі варіанти здійснення даного винаходу стосуються сполук, де пріоритетна група, пов'язана з атомом вуглецю, позначеним як 1, має стереохімію екзо.

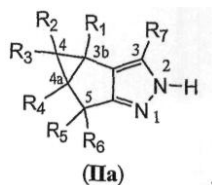
Звичайно, терміни ендо й екзо застосовуються до R₂ і R₃ і можуть бути представлені наступною формулою, наприклад, коли X являє собою CR₇ і Z являє собою N:



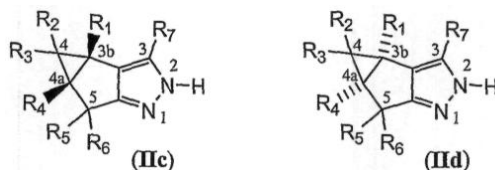
або, коли X являє собою N і Z являє собою CR₇:



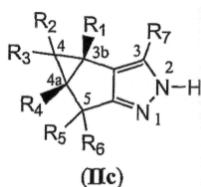
Звичайно, коли X являє собою CR₇ і Z являє собою N, то два атоми вуглецю, позначені як 3b і 4a, є такими, як показано у формулі (IIa) нижче:



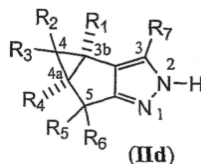
Очевидно, що сполуки за даним винаходом мають стереохімію, де групи R₁ і R₄ перебувають у положенні цис по відношенню одна до іншої. Ці сполуки можуть бути в загальному представлені формулою (IIc) і формулою (IId):



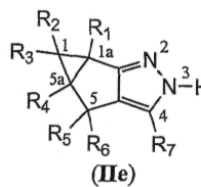
У деяких варіантах здійснення, атоми вуглецю, позначені як 3b і 4a, мають стереохімічні позначення, представлені формулою (IIc):



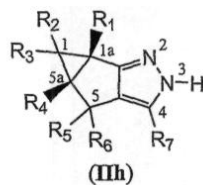
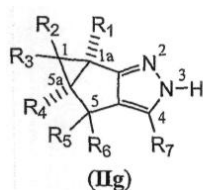
У деяких варіантах здійснення, атоми вуглецю, позначені як 3b і 4a, мають стереохімічні позначення, представлені формулою (IId):



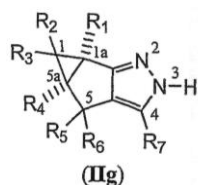
Аналогічно, якщо X являє собою N, і Z являє собою CR₇, то два атоми вуглецю, позначені як 1a і 5a, є такими, як показано у формулі (IIe) нижче:



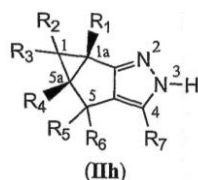
Очевидно, що сполуки за даним винаходом мають стереохімію, де групи R₁ і R₄ перебувають у положенні цис по відношенню одна до іншої. Ці сполуки можуть бути в загальному представлені формулою (IIg) і формулою (IIh):



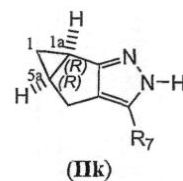
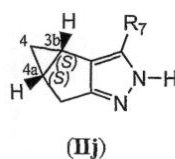
У деяких варіантах здійснення, атоми вуглецю, позначені як 1a і 5a, мають стереохімічні позначення, представлені формулою (IIg):



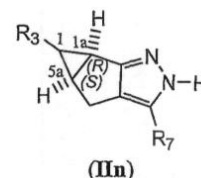
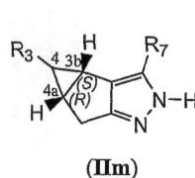
У деяких варіантах здійснення, атоми вуглецю, позначені як 1a і 5a, мають стереохімічні позначення, представлені формулою (IIh):



Очевидно, що фактичні позначення "R" і "S" для C(3b) і C(4a) у формулі (IIc) і (IId); і C(1a) і C(5a) у формулі (IIg) і (IIh) будуть змінюватися залежно від представлених різних груп. Наприклад, у деяких варіантах здійснення, якщо всі R₁-R₆ являють собою атоми водню, то стереохімія визначається так, як показано у формулі (IIj) і (IIk):



У деяких варіантах здійснення, якщо всі R₁, R₂, R₄, R₅ і R₆ являють собою атоми водню й R₃ являє собою групу, таку, що вуглець групи зв'язаний безпосередньо з C(4) або C(1), то стереохімія визначається так, як показано у формулі (IIlm) і (IIln). Приклади для R₃ можуть бути обрані з метилу, етилу, н-пропілу, ізопропілу, ізобутилу, н-бутилу, н-пентилу, вінілу, гідроксиметилу, метоксиметилу, бензилу, фенілу й феноксиметилу; або R₃ може бути вибраний з метилу, етилу, н-пропілу, ізопропілу, ізобутилу, н-бутилу, н-пентилу, вінілу, гідроксиметилу, метоксиметилу, бензилу, фенілу, феноксиметилу, метилсульфанілметилу, етоксиметилу, циклопропілу, 1-бут-2-енілу й алілу:



Зрозуміло, що всі інші можливі стереохімічні зображення й позначення включені в рамки винаходу.

Деякі варіанти здійснення даного винаходу стосуються сполук, представлених у таблиці 1 нижче.

Таблиця 1

Номер сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
1		3b,4,4a,5-тетрагідро-2Н-циклопропа[3,4]циклопента-[1,2-с]піразол-3-карбонова кислота
2		4-(2Н-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален
3		1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонова кислота
4		(1а,5а)-4-(2Н-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален

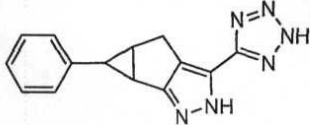
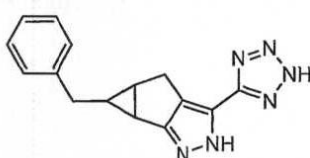
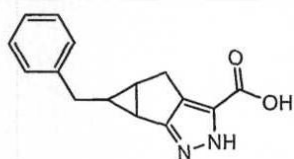
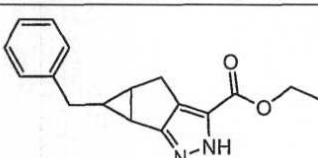
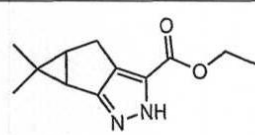
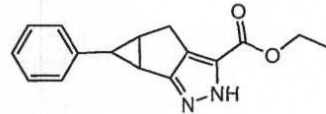
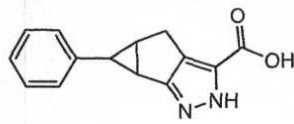
Номер сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
5		<i>екзо</i> -1-бензил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонова кислота
6		1,1-диметил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонова кислота
7		1,1-диметил-4-(2Н-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален
8		<i>екзо</i> -1-бензил-4-(2Н-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален

У деяких варіантах здійснення, ової кислоти таблиці 2:

Таблиця 2

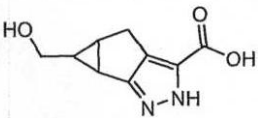
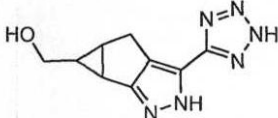
Номер сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
9		1-метил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонова кислота
10		1-ізобутил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонова кислота
11		1-бутил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонова кислота
12		1-метил-4-(2Н-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален

Номер сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
13		1-етил-4-(2H-тетразол-5-іл)- 1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3- діаза-циклопропа[а]пентален
14		1-пентил-1a,3,5,5a- тетрагідро-1H-2,3-діаза- циклопропа[а]пентален-4- карбонова кислота
15		1-пропіл-4-(2H-тетразол-5- іл)-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H- 2,3-діаза- циклопропа[а]пентален
16		1-пропіл-1a,3,5,5a-тетрагідро- 1H-2,3-діаза- циклопропа[а]пентален-4- карбонова кислота
17		1-ізобутил-4-(2H-тетразол-5- іл)-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H- 2,3-діаза- циклопропа[а]пентален
18		1-метоксиметил-1a,3,5,5a- тетрагідро-1H-2,3-діаза- циклопропа[а]пентален-4- карбонова кислота
19		1-етил-1a,3,5,5a-тетрагідро- 1H-2,3-діаза- циклопропа[а]пентален-4- карбонова кислота

Номер сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
20		1-феніл-4-(2H-тетразол-5-іл)-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[a]пентален
21		1-бензил-4-(2H-тетразол-5-іл)-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[a]пентален
22		1-бензил-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[a]пентален-4-карбонова кислота
23		Етиловий ефір 1-бензил-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[a]пентален-4-карбонової кислоти
24		Етиловий ефір 1,1-диметил-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[a]пентален-4-карбонової кислоти
25		Етиловий ефір 1-феніл-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[a]пентален-4-карбонової кислоти
26		1-феніл-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[a]пентален-4-карбонова кислота

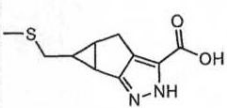
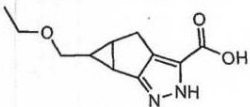
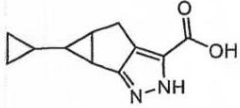
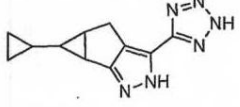
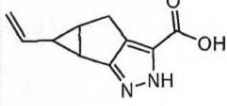
Номер сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
27		1-пентил-4-(2H-тетразол-5-іл)-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален
28		1-бутил-4-(2H-тетразол-5-іл)-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален
29		Етиловий ефір 1-етил-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти
30		Етиловий ефір 1-метил-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти
31		Етиловий ефір 1-пентил-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти
32		1-ізопропіл-4-(2H-тетразол-5-іл)-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален
33		1-феноксиметил-4-(2H-тетразол-5-іл)-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален

Номер сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
34		1-ізопропіл-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонова кислота
35		Етиловий ефір 1-вініл-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти
36		1-вініл-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонова кислота
37		4-(2H-тетразол-5-іл)-1-вініл-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален
38		Етиловий ефір 1-етил-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти
39		Етиловий ефір 1-метоксиметил-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти
40		1-метоксиметил-4-(2H-тетразол-5-іл)-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален
41		Етиловий ефір 1-гідроксиметил-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти

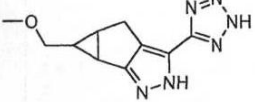
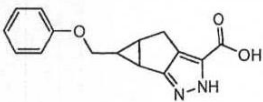
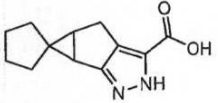
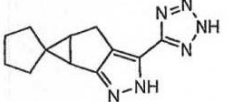
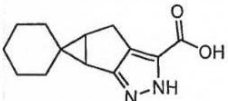
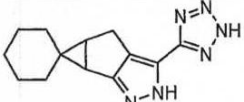
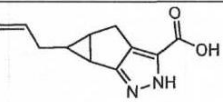
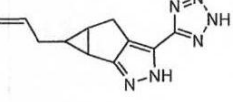
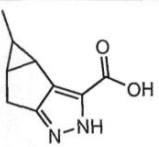
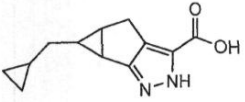
59	90878	60
Номер сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
42		1-гідроксиметил-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонова кислота
43		[4-(2H-тетразол-5-іл)-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-1-іл]метанол

У деяких варіантах здійснення, сполуки за даним винаходом стосуються сполук, представлених у таблиці 3:

Таблиця 3

Номер сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
44		1-метилсульфанілметил-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонова кислота
45		1-етоксиметил-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонова кислота
46		1-циклопропіл-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонова кислота
47		1-циклопропіл-4-(2H-тетразол-5-іл)-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален
48		1-вініл-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонова кислота

Номер сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
49		4-(2H-тетразол-5-іл)-1-вініл-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален
50		1-Спіроциклопропіл-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонова кислота
51		1-Спіроциклопропіл-4-(2H-тетразол-5-іл)-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален
52		(E)-1-пропеніл-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонова кислота
53		(Z)-1-пропеніл-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонова кислота
54		(E)-1-пропеніл-4-(2H-тетразол-5-іл)-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален
55		(Z)-1-пропеніл-4-(2H-тетразол-5-іл)-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален
56		1-метоксиметил-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонова кислота

Номер сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
57		1-метоксиметил-4-(2Н-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален
58		1-феноксиметил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонова кислота
59		Спіро[1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-1,1'-циклопентан]-4-карбонова кислота
60		5-(Спіро-[1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-1,1'-циклопентан]-4-іл)-1Н-тетразол
61		Спіро[1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-1,1'-циклогексан]-4-карбонова кислота
62		5-(Спіро-[1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-1,1'-циклогексан]-4-іл)-1Н-тетразол
63		1-аліл-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонова кислота
64		1-аліл-4-(2Н-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален
Номер сполуки	Хімічна структура	Хімічна назва
65		4-метил-3b,4,4a,5-тетрагідро-2Н-циклопропа[3,4]циклопента-[1,2-с]піразол-3-карбонова кислота
66		1-циклопропілметил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонова кислота

Крім того, сполуки за даним винаходом, наприклад, сполуки, представлені в таблицях 1, 2 і 3,

включаючи їх діастереоізомери й енантіомери, включають всі їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати й, зокрема, гідрати.

Зрозуміло, що даний винахід охоплює будь-який діастереомер, будь-який енантіомер і їхні суміші для будь-якої сполуки, і загальну формулу, описану в даному документі, також, як якби кожна сполука була представлена окремо за допомогою конкретних стереохімічних позначень для кожного хірального атома вуглецю.

Наприклад, один варіант втілення даного винаходу включає сполуку зі стереохімією (3b, 4a) або (1a, 5a). Один варіант втілення даного винаходу вибраний із групи, що включає:

(3b, 4a)-3b,4,4a,5-тетрагідро-2H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-3-карбонову кислоту; (1a, 5a)-4-(2H-тетразол-5-іл)-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален; і (1a, 5a)-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонову кислоту.

Аналогічно, один варіант втілення даного винаходу включає сполуку зі стереохімією (3b, 4a) або (1a, 5a). Один варіант втілення даного винаходу вибраний із групи, що включає:

(3b, 4a)-3b,4,4a,5-тетрагідро-2H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-3-карбонову кислоту; (1a, 5a)-4-(2H-тетразол-5-іл)-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален; і (1a, 5a)-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонову кислоту.

В іншому прикладі, один варіант втілення даного винаходу включає сполуку зі стереохімією ендо-(1a, 5a). Один варіант втілення даного винаходу вибраний із групи, що включає:

ендо-(1a, 5a)-1-метил-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонову кислоту; ендо-(1a, 5a)-1-ізобутил-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонову кислоту; ендо-(1a, 5a)-1-бутил-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонову кислоту; ендо-(1a, 5a)-1-метил-4-(2H-тетразол-5-іл)-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален; ендо-(1a, 5a)-1-етил-4-(2H-тетразол-5-іл)-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален; ендо-(1a, 5a)-1-пентил-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонову кислоту; ендо-(1a, 5a)-1-пропіл-4-(2H-тетразол-5-іл)-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален; ендо-(1a, 5a)-1-пропіл-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонову кислоту; ендо-(1a, 5a)-1-ізобутил-4-(2H-тетразол-5-іл)-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален; ендо-(1a, 5a)-1-метоксиметил-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонову кислоту; ендо-(1a, 5a)-1-етил-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонову кислоту; ендо-(1a, 5a)-1-етил-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонову кислоту; ендо-(1a, 5a)-1-феніл-4-(2H-тетразол-5-іл)-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален; ендо-(1a, 5a)-1-бензил-4-(2H-тетразол-5-іл)-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален; ендо-(1a, 5a)-1-бензил-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-

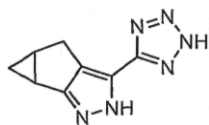
циклопропа[а]пентален-4-карбонову кислоту; етиловий ефір ендо-(1a, 5a)-1-бензил-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти; етиловий ефір ендо-(1a, 5a)-1-феніл-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти; ендо-(1a, 5a)-1-феніл-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонову кислоту; ендо-(1a, 5a)-1-пентил-4-(2H-тетразол-5-іл)-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален; ендо-(1a, 5a)-1-бутил-4-(2H-тетразол-5-іл)-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален; етиловий ефір ендо-(1a, 5a)-1-етил-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти; етиловий ефір ендо-(1a, 5a)-1-метил-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти; етиловий ефір ендо-(1a, 5a)-1-пентил-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти; ендо-(1a, 5a)-1-ізопропіл-4-(2H-тетразол-5-іл)-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален; ендо-(1a, 5a)-1-феноксиметил-4-(2H-тетразол-5-іл)-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален; ендо-(1a, 5a)-1-ізопропіл-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонову кислоту; етиловий ефір ендо-(1a, 5a)-1-вініл-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти; ендо-(1a, 5a)-1-вініл-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонову кислоту; ендо-(1a, 5a)-4-(2H-тетразол-5-іл)-1-вініл-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален; етиловий ефір ендо-(1a, 5a)-1-етил-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти; етиловий ефір ендо-(1a, 5a)-1-метоксиметил-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти; ендо-(1a, 5a)-1-метоксиметил-4-(2H-тетразол-5-іл)-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален; етиловий ефір ендо-(1a, 5a)-1-гідроксиметил-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти; ендо-(1a, 5a)-1-гідроксиметил-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонова кислота; і ендо-(1a, 5a)-[4-(2H-тетразол-5-іл)-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-1-іл]метанол.

Інший варіант втілення даного винаходу вибраний із групи, що включає: ендо-(1a, 5a)-1-метилсульфанілметил-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонову кислоту; ендо-(1a, 5a)-1-етоксиметил-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонову кислоту; ендо-(1a, 5a)-1-циклопропіл-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонову кислоту; ендо-(1a, 5a)-1-циклопропіл-4-(2H-тетразол-5-іл)-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален; ендо-(1a, 5a)-1-вініл-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонову кислоту; ендо-(1a, 5a)-4-(2H-тетразол-5-іл)-1-вініл-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален; ендо-(1a, 5a)-1-спіроциклопропіл-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-

карбонову кислоту; ендо-(1а, 5а)-1-спіроциклопропіл-4-(2Н-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален; ендо-(1а, 5а)-(Е)-1-бут-2-еніл-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонову кислоту; ендо-(1а, 5а)-(Z)-1-бут-2-еніл-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонову кислоту; ендо-(1а, 5а)-(Z)-1-пропеніл-4-(2Н-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален; ендо-(1а, 5а)-(Z)-1-пропеніл-4-(2Н-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален; ендо-(1а, 5а)-1-метоксиметил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонову кислоту; ендо-(1а, 5а)-1-метоксиметил-4-(2Н-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален; ендо-(1а, 5а)-1-феноксиметил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонову кислоту; ендо-(1а, 5а)-спіро[1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-1,1'-циклопентан]-4-карбонову кислоту; ендо-(1а, 5а)-5-(Спіро[1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-1,1'-циклопентан]-4-іл)-1Н-тетразол; ендо-(1а,5а)-Спіро[1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-1,1'-циклогексан]-4-карбонову кислоту; ендо-(1а, 5а)-5-(Спіро[1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-1,1'-циклогексан]-4-іл)-1Н-тетразол; ендо-(1а, 5а)-1-аліл-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонову кислоту; ендо-(1а, 5а)-1-аліл-4-(2Н-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален; і ендо-(1а, 5а)-1-циклопропілметил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонову кислоту.

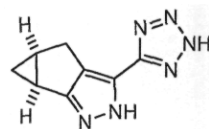
Зрозуміло, що сполука, описана в даному документі, що має екзо-(1а, 5а), ендо-(1а, 5а) і екзо-(1а, 5а) стереохімію, може бути описана аналогічним чином.

У деяких варіантах здійснення, сполука за даним винаходом має структуру:



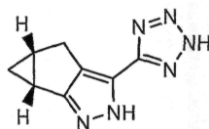
або її фармацевтично прийнятні сіль, сольват або гідрат.

У деяких варіантах здійснення, сполука за даним винаходом має структуру:



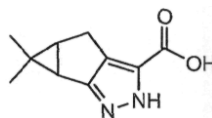
або її фармацевтично прийнятні сіль, сольват або гідрат.

У деяких варіантах здійснення, сполука за даним винаходом має структуру:



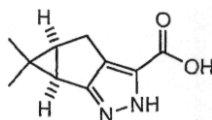
або її фармацевтично прийнятні сіль, сольват або гідрат.

У деяких варіантах здійснення, сполука за даним винаходом має структуру:



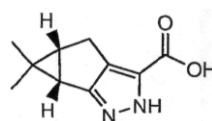
або її фармацевтично прийнятні сіль, сольват або гідрат.

У деяких варіантах здійснення, сполука за даним винаходом має структуру:



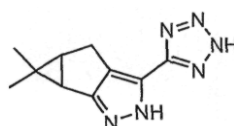
або її фармацевтично прийнятні сіль, сольват або гідрат.

У деяких варіантах здійснення, сполука за даним винаходом має структуру:



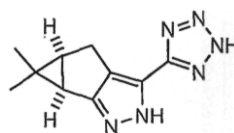
або її фармацевтично прийнятні сіль, сольват або гідрат.

У деяких варіантах здійснення, сполука за даним винаходом має структуру:



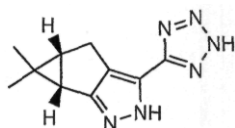
або її фармацевтично прийнятні сіль, сольват або гідрат.

У деяких варіантах здійснення, сполука за даним винаходом має структуру:



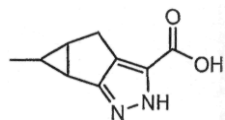
або її фармацевтично прийнятні сіль, сольват або гідрат.

У деяких варіантах здійснення, сполука за даним винаходом має структуру:



або її фармацевтично прийнятні сіль, сольват або гідрат.

У деяких варіантах здійснення, сполука за даним винаходом має структуру:



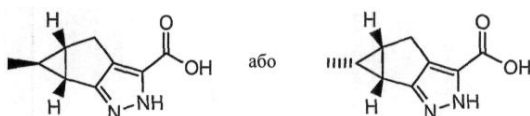
або її фармацевтично прийнятні сіль, сольват або гідрат.

У деяких варіантах здійснення, сполука за даним винаходом має структуру:



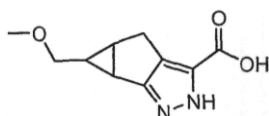
або її фармацевтично прийнятні сіль, сольват або гідрат.

У деяких варіантах здійснення, сполука за даним винаходом має структуру:



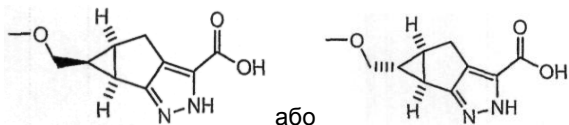
або її фармацевтично прийнятні сіль, сольват або гідрат.

У деяких варіантах здійснення, сполука за даним винаходом має структуру:



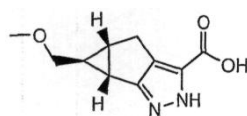
або її фармацевтично прийнятні сіль, сольват або гідрат.

У деяких варіантах здійснення, сполука за даним винаходом має структуру:

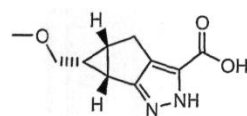


або її фармацевтично прийнятні сіль, сольват або гідрат.

У деяких варіантах здійснення, сполука за даним винаходом має структуру:

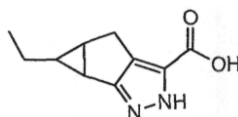


або



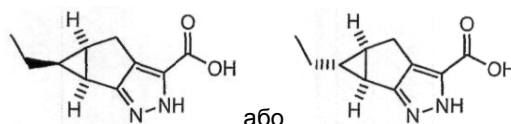
або її фармацевтично прийнятні сіль, сольват або гідрат.

У деяких варіантах здійснення, сполука за даним винаходом має структуру:



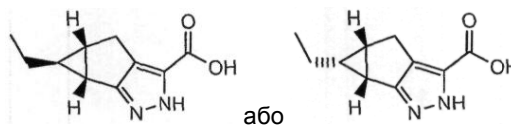
або її фармацевтично прийнятні сіль, сольват або гідрат.

У деяких варіантах здійснення, сполука за даним винаходом має структуру:



або її фармацевтично прийнятні сіль, сольват або гідрат.

У деяких варіантах здійснення, сполука за даним винаходом має структуру:



або її фармацевтично прийнятні сіль, сольват або гідрат.

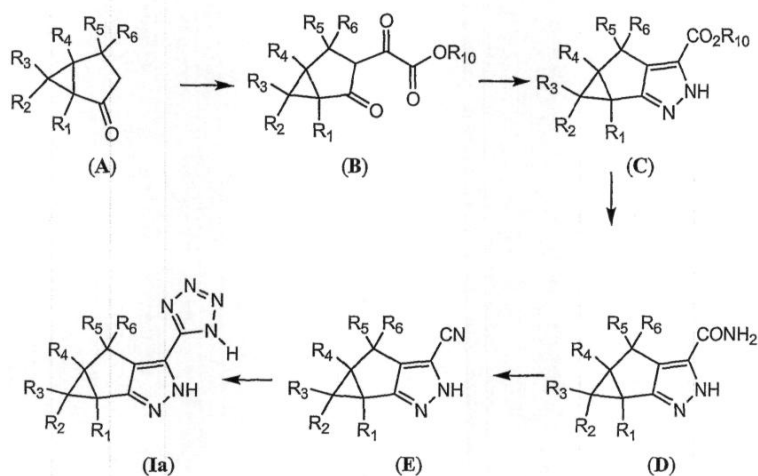
Хімічні методи даного винаходу

Синтетичні методи одержання сполук за даним винаходом.

Деякі варіанти здійснення даного винаходу стосуються синтетичних методів одержання нових конденсованих піразолів формули (Ia). Сполуки за даним винаходом можуть бути легко отримані відповідно до цих нових методів, використовуючи ряд вихідних речовин, які є комерційно доступними або їх можна легко одержати шляхом способів синтезу, які повинні бути добре знайомі фахівцям в даній галузі. В ілюстративних синтезах, наведених нижче, якщо не зазначено іншого, мічені замісники мають такі ж значення, як зазначено в даному документі.

В одному зі способів, що може бути використаний для сполук за винаходом, де X являє собою N і Z являє собою C-тетразол-5-іл, використовують проміжні сполуки, отримані із циклічних кетонів формули (A), як показано на схемі реакції I нижче:

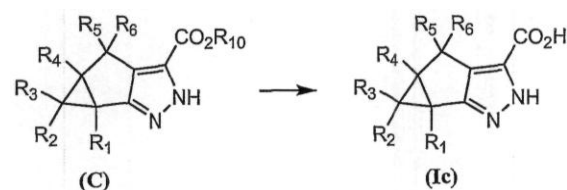
Схема I



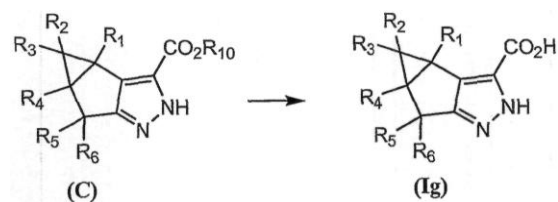
Сполуки формули (Ia) можуть бути отримані шляхом взаємодії циклічного кетона формули (A) з діалкілоксалатом формули $\text{C}(\text{O})(\text{OR}_{10})_2$, де R_{10} являє собою C_{1-6} алкіл, у присутності основи й полярного розчинника, такого як, але ними не обмежуючись, C_{1-6} алканол, метанол, етанол, бутанол, пентанол, гексанол, 2-метоксіетанол, ізопропанол, ТГФ, ДМФ тощо, з одержанням кетоефіру формули (B). Придатні основи включають алкоксиди лужних металів, наприклад, метоксид натрію, етоксид натрію, етоксид калію, трет-бутоксид калію тощо; амід лужного металу (тобто, лужний метал- NR_{11} , де R_{11} являє собою C_{1-6} алкіл або силіл- C_{1-6} алкіл), наприклад, діізопропіламід літію, гексаметилдисилазид літію, гексаметилдисилазид натрію, гексаметилдисилазид калію й подібні основи. Кетоефір (B) піддають взаємодії з гідразиним, при цьому може бути використаний або захищений, або незахищений гідразин, у відповідних умовах, з одержанням складних ефірів піразолу формули (C). Необов'язково, піразол може бути захищений, наприклад, бензильною групою тощо. Далі, складний ефір перетворюють в амід формули (D), застосовуючи способи, добре відомі фахівцям в даній галузі, наприклад, обробкою аміаком у полярному розчиннику при температурі, що дорівнює від кімнатної температури до точки кипіння розчинника. Амід (D) піддають взаємодії з дегідратуючим агентом, такими як оксихлорид фосфору, пентоксид фосфору, тіонілхлорид, трифтороцтовий ангідрид тощо, або в чистому виді або в присутності непротонного розчинника, такого як ацетонітрил, ДМФ тощо, з одержанням нітрилу (E). Нітрил (E) піддають взаємодії з азидом (тобто, N_3) або еквівалентом азиду, такими як, азид натрію, азид калію, триметилсиліл азид (тобто, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}_3$) тощо, з одержанням сполуки формули (Ia), де X являє собою N і Z являє собою C-тетразол-5-іл. У деяких випадках, може бути корисним присутність кислоти Льюїса, наприклад, AlCl_3 , ZnBr_2 і так далі, у придатному розчиннику, такому як ДМФ і так далі.

Інші сполуки за винаходом, де X являє собою N і Z являє собою $\text{C}-\text{CO}_2\text{H}$ або Z являє собою N і X $\text{C}-\text{CO}_2\text{H}$, можуть бути отримані із проміжної сполу-

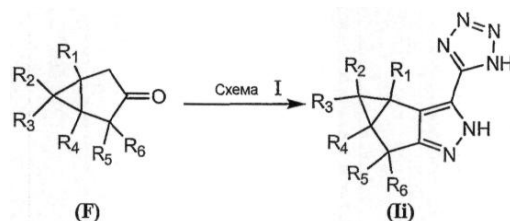
ки C гідролізом до відповідних кислот формули (Ic) за допомогою гідроксида літію, гідроксида натрію, гідроксида калію, триметилсиланоата калію або так далі. Цей спосіб проілюстрований нижче для варіантів втілення, де X являє собою N і Z являє собою $\text{C}-\text{CO}_2\text{H}$.



Аналогічний спосіб може також бути проілюстрований для варіантів втілення даного винаходу, де X являє собою $\text{C}-\text{CO}_2\text{H}$ і Z являє собою N.



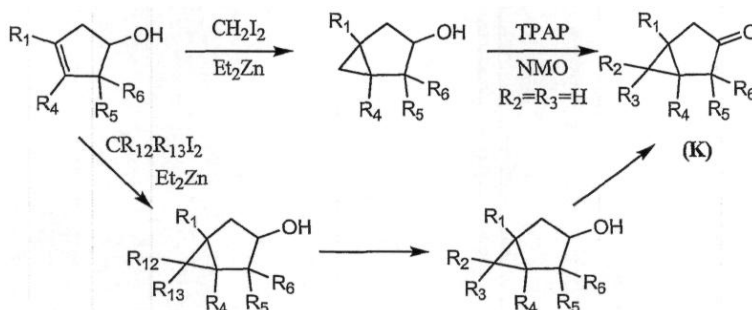
Аналогічним чином, як показано на схемі I, сполуки за даним винаходом, де Z являє собою N і X являє собою C-тетразоліл або $\text{C}-\text{CO}_2\text{H}$ або $\text{C}-\text{CO}_2-\text{C}_{1-6}$ -алкіл, можуть бути отримані, використовуючи кетон (F).



Сполуки кетона (F) можуть бути отримані циклопропануванням відповідного циклопентену, шляхом обробки відповідним реагентом, що утво-

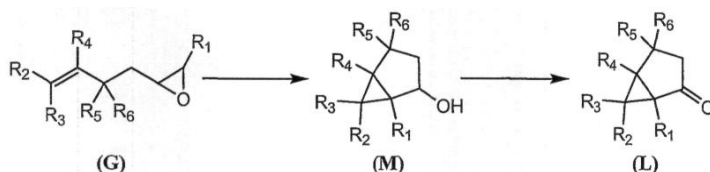
рює карбен або карбеноїд, таким як, але цим не обмежуючись, дийодетан з діетилцинком, дибромметан і гідроксид натрію тощо. Утворюючий карбен або карбеноїд реагент може бути вибраний шляхом відповідного заміщення або безпосередньо введенням R_2 і R_3 у кетон (F), або введенням груп(и) (тобто, представлені R_{12} і R_{13}), що може

бути потім перетворена в R_2 і R_3 групи, використовуючи способи, добре відомі в даній галузі. Циклопентильовий спирт може бути окислений до циклічного кетона за допомогою окислювачів, таких як хлорхромат піридинію, перутенат тетрапропіламонію й подібних окислювачів. Цей спосіб ілюстрований нижче.



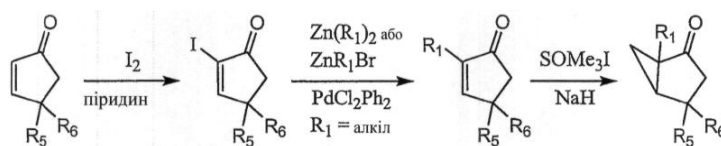
Сполуки можуть бути отримані обробкою відповідним чином заміщеного придатного 1,2-епокси-5,6-алкену сильною основою, такою як тетраметилпіперазид літію, діізопропіламід літію, гексаметилдисилазан літію, гексаметилдисилазан натрію, гексаметилдисилазан калію й подібних

основ з одержанням спирту (м), див. Hodson, et al. J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 8664. Далі спирт може бути перетворений у кетон (L), використовуючи агент, що окисляє, такий як, але цим не обмежуючись, хлорхромат піридинію, перутенат тетрапропіламонію й так далі.



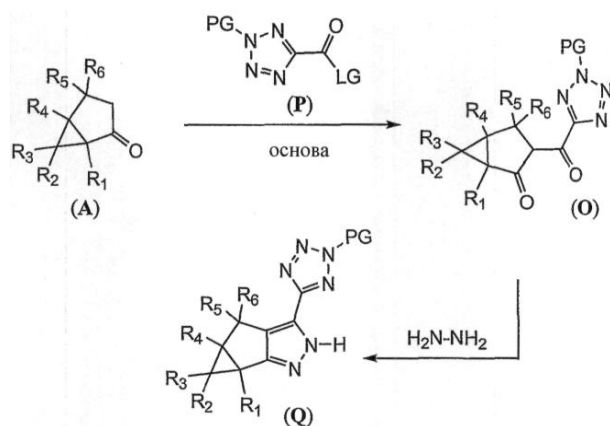
Хиральні (нерацемічні) сполуки за винаходом можуть бути отримані шляхом кінетичного гідролітичного розщеплення епоксиду (G), застосовуючи широко відомий спосіб (Schaus, S. E.; Brandes, B. D.; Larrow, J. F.; Tokunga, M.; Hansen, K. B.; Gould, A. E.; Furrow, M. E.; Jacobsen, E. N. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 1307).

Альтернативно, інші заміщені кетони (L) можуть бути отримані шляхом додавання аніону, утвореного шляхом взаємодії йодиду триметилсульфоксонію й придатної основи, наприклад, гідрид натрію, гідрид калію тощо, до відповідного циклопентенону.



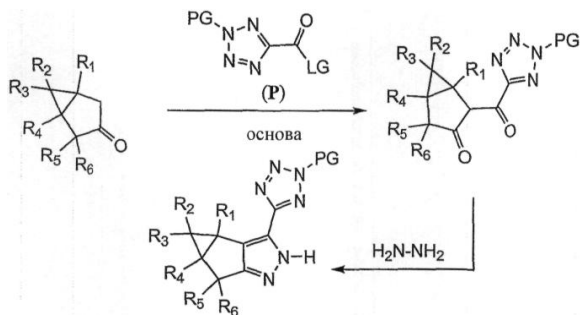
Інший спосіб, що може бути використаний для одержання сполук за даним винаходом, де X або Z являє собою С-тетразол-5-іл, описаний у даному документі. Цей спосіб дає можливість безпосеред-

ньо вводити тетразол-5-ільну групу без необхідності застосування численних стадій або азидного реагенту. Цей спосіб показаний на схемі нижче, де X являє собою N і Z являє собою С-тетразоліл:



Придатним чином заміщений кетон (А) може бути перетворений у дикетон (О), використовуючи тетразол (Р) у присутності основи, де РG являє собою придатну захисну групу або катіон металу. Придатною основою для використання в реакції є основа, що розчинна в розчиннику й може видаляти протон із циклопентанона, але, з іншого боку, не беру участі в реакції. Зокрема можуть використовуватися сильні органічні основи, такі як DBU, DBN, тетраметилгуанідин або основи лужних або луго-земельних металів, такі як алкоксида натрію або магнію, і зокрема бутоксид калію. Придатні групи, що видаляються (тобто, LG), включають групи, які заміщені без впливу на стабільність тетразолу (Р) або отриманого дикетону (О), деякі приклади включають складні ефіри (C₁₋₄ алкокси або заміщений бензилокси). Придатні розчинники включають диметилформамід (DMF), диметилацетамід (DMAC), диметилсульфоксид (DMSO), N-метилпіролідінон (NMP) і HMPT, а також тетрагідрофуран (ТГФ). В аналогічній реакції або у вигляді додаткової стадії після виділення, дикетон (О) перетворюють у тетразол (Q), використовуючи гідразин. Потім захисну групу видаляють до одержання сполук за даним винаходом.

Для варіантів втілення даного винаходу може бути також показаний аналогічний спосіб, де X являє собою C-тетразол-5-іл і Z являє собою N.



Різні перетворення органічної групи й захисної групи, використовувані в даному документі, можуть бути отримані шляхом цілого ряду способів, відмінних від описаних вище. Посилання для інших способів синтезу, які можуть бути використані для одержання проміжних сполук або сполук, описаних у даному документі, можна знайти в, наприклад, у роботах Smith, M. B.; і March, J., Advanced

Organic Chemistry, 5th Edition, Wiley-Interscience (2001); Larock, R.C., Comprehensive Organic Transformations, A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition, VCH Publishers, Inc. (1999), або в роботах Wuts, P. G. M.; Greene, T. W.; Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, John Wiley and Sons, (1999), всі три документи включені в даний документ повністю у вигляді посилання.

Рацемічні суміші можуть бути розщеплені на оптично чисті енантіомери добре відомими способами, наприклад, відділенням його діастереомерних солей оптично активною кислотою, і виділенням сполуки оптично активного аміну обробкою основою, або відділенням діастереомерних солей оптично активною основою, а потім виділенням кислоти обробкою кислотою. Інший спосіб розщеплення рацематів на оптично чисті енантіомери оснований на хроматографії на оптично активній матриці або хиральному носії. Деякі рацемічні сполуки за даним винаходом можуть бути в такий спосіб розщеплені на свої оптичні антиподи, наприклад, шляхом фракційної кристалізації, наприклад, d- або l- (тартрата, манделати або камфорсульфонант) солей. Сполуки за даним винаходом можуть бути розщеплені утворенням діастереомерних амідів або складних ефірів взаємодією сполук за даним винаходом з оптично активним аміном або спиртом, такими як, але ними не обмежуючись, (+) або (-) α-метилбензиламін, (+) або (-) α-метилбензиловий спирт, тощо, розділені за допомогою фракційної перекристалізації, хиральної хроматографії або аналогічним способом, і потім гідролізовані.

Для розщеплення оптичних ізомерів можуть бути використані додаткові способи, добре відомі фахівцям в даній галузі й очевидні фахівцям середньої кваліфікації в даній галузі. Такі способи включають способи, розглянуті J. Jaques, A. Collet і S. Wilen в "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, New York (1981).

Зрозуміло, що описані в даному документі хімічні методи є звичайними й не обмежуються яким-небудь способом.

Способи й застосування

Сполуки за даним винаходом можуть бути використані для інгібування утворення вільних жирних кислот. Крім того, сполуки за даним винаходом використовуються в інгібуванні утворення вільних

жирних кислот з появою по суті слабких або в деяких випадках не відчутних побічних ефектів гіперемії. Гіперемія являє собою побічний ефект, що звичайно виникає при введенні ніацину. Сполуки за даним винаходом звичайно не викликають вазодилатацію при дозах до близько 300мг, які вимірюються способами, добре відомими в даній галузі, такими як спосіб, показаний у прикладі 7.

У деяких варіантах здійснення, сполуки за даним винаходом викликають практично не відчутну гіперемію у хворого, у порівнянні із практично рівною ефективною дозою ніацину. В інших варіантах втілення сполуки за даним винаходом виникає менше, ніж близько 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5% або 1% вимірюваної гіперемії у хворого, у порівнянні із практично рівною ефективною дозою ніацину.

Сполуки за даним винаходом можуть модулювати активність рецептора RUP25. Термін "модулювати" означає здатність підвищувати або знижувати активність рецептора. У деяких варіантах здійснення, сполуки за винаходом можуть використовуватися в способах модулювання рецептора RUP25 взаємодією рецептора з будь-яким одним або декількома сполуками, як описано в даному документі. В інших варіантах втілення, сполуки за винаходом можуть бути використані в способах модулювання рецептора RUP25 для лікування захворювання, викликаного порушенням обміну речовин, у хворого, який потребує такої модуляції, що полягають у взаємодії рецептора з терапевтично ефективною кількістю сполуки формули (Ia). У деяких варіантах здійснення, сполуки за винаходом підвищують активність рецептора RUP25. У додаткових варіантах втілення, сполуки за винаходом є агоністами рецептора RUP25. Використовуваний у даному документі термін "агоніст" стосується агента, що може стимулювати активність рецептора (тобто, активувати), такий як, наприклад, рецептор RUP25. У деяких варіантах здійснення, сполуки за винаходом є частковими агоністами рецептора RUP25.

Інший аспект даного винаходу стосується способів лікування захворювання, викликаного порушенням обміну речовин, що включають введення хворому, який потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (Ia).

Інший аспект даного винаходу стосується способів підвищення ЛВЩ у хворого, що включають введення зазначеному хворому терапевтично ефективної кількості сполуки формули (Ia).

Інший аспект даного винаходу стосується сполук формули (Ia), як описано в даному документі, для застосування в способі лікування організму людини або тварини шляхом терапії.

Інший аспект даного винаходу стосується сполук формули (Ia), як описано в даному документі, для застосування в способі лікування захворювання, викликаного порушенням обміну речовин, організму людини або тварини шляхом терапії.

Інший аспект даного винаходу стосується сполук формули (Ia), як описано в даному документі, для застосування в способі лікування захворювання, викликаного порушенням обміну речовин, організму людини або тварини шляхом терапії, де

зазначене захворювання, викликане порушенням обміну речовин, вибране із групи, що включає дисліпідемію, атеросклероз, ішемічну хворобу серця, резистентність до інсуліну, ожиріння, порушення толерантності до глюкози, атероматозне захворювання, гіпертонію, інсульт, синдром X, захворювання серця й діабет по типу 2.

Інший аспект даного винаходу стосується сполук формули (Ia), як описано в даному документі, для застосування в способі лікування захворювання, викликаного порушенням обміну речовин, організму людини або тварини шляхом терапії, де зазначене захворювання, викликане порушенням обміну речовин, вибране із групи, що включає дисліпідемію, атеросклероз, ішемічну хворобу серця, резистентність до інсуліну й діабет по типу 2.

Інший аспект даного винаходу стосується сполук формули (Ia), як описано в даному документі, для застосування в способі лікування атеросклерозу організму людини або тварини шляхом терапії.

Інший аспект даного винаходу стосується сполук формули (Ia), як описано в даному документі, для застосування в способі підвищення ЛВЩ в організмі людини або тварини шляхом терапії.

Інший аспект даного винаходу стосується застосування сполук формули (Ia), як описано в даному документі, для одержання лікарського препарату для застосування при лікуванні захворювання, викликаного порушенням обміну речовин.

Інший аспект даного винаходу стосується застосування сполук формули (Ia), як описано в даному документі, для одержання лікарського препарату для застосування при лікуванні захворювання, викликаного порушенням обміну речовин, вибраного із групи, що включає дисліпідемію, атеросклероз, ішемічну хворобу серця, резистентність до інсуліну, ожиріння, порушення толерантності до глюкози, атероматозне захворювання, гіпертонію, інсульт, Синдром X, захворювання серця й діабет по типу 2.

Інший аспект даного винаходу стосується застосування сполук формули (Ia), як описано в даному документі, при одержанні лікарського препарату для застосування при лікуванні атеросклерозу.

Інший аспект даного винаходу стосується застосування сполук формули (Ia), як описано в даному документі, при одержанні лікарського препарату для використання з метою підвищення ЛВЩ у хворого.

Деякі варіанти здійснення даного винаходу стосуються способів лікування захворювань, викликаних порушенням обміну речовин. У деяких варіантах здійснення захворювання, викликане порушенням обміну речовин, вибране із групи що включає дисліпідемію, атеросклероз, ішемічну хворобу серця, резистентність до інсуліну, ожиріння, порушення толерантності до глюкози, атероматозне захворювання, гіпертонію, інсульт, синдром X, захворювання серця й діабет по типу 2. У деяких варіантах здійснення захворювання, викликане порушенням обміну речовин, являє собою дисліпідемію, атеросклероз, ішемічну хворобу серця, резистентність до інсуліну й діабет по типу 2.

У деяких варіантах здійснення захворювання, викликане порушенням обміну речовин, являє собою дисліпідемію. У деяких варіантах здійснення захворювання, викликане порушенням обміну речовин, являє собою атеросклероз. У деяких варіантах здійснення захворювання, викликане порушенням обміну речовин, являє собою ішемічну хворобу серця. У деяких варіантах здійснення захворювання, викликане порушенням обміну речовин, являє собою резистентність до інсуліну. У деяких варіантах здійснення захворювання, викликане порушенням обміну речовин, являє собою діабет по типу 2.

У деяких варіантах здійснення, що стосуються способів за даним винаходом, хворим є ссавець. У додаткових варіантах втілення, ссавцем є людина.

Інший аспект даного винаходу стосується способів одержання фармацевтичної композиції, що включає змішування або об'єднання сполуки формули (Ia), як описано в даному документі, і фармацевтично прийнятного носія.

Композиції за даним винаходом

Деякі варіанти здійснення даного винаходу включають фармацевтичні композиції, що містять сполуку формули (Ia) у сполученні з фармацевтично прийнятним носієм.

Деякі варіанти здійснення даного винаходу включають спосіб одержання фармацевтичної композиції, що полягає в змішуванні принаймні однієї сполуки, що відповідає будь-якому варіанту втілення сполуки, описаному в даному документі, і фармацевтично прийнятного носія.

Препарати можуть бути отримані будь-яким придатним способом, звичайно змішуванням активної(их) сполуки(сполук) з рідинами або тонко подрібненими твердими носіями або з ними обома, у бажаних пропорціях, і потім, якщо необхідно, готуванням отриманої суміші у вигляді бажаної форми.

У таблетках і капсулах для перорального введення можуть використовуватися звичайно застосовувані ексципієнти, такі як зв'язувальні агенти, наповнювачі, прийнятні змочувальні агенти, таблетуючі агенти, змашувальні, і розпушуючі агенти. Рідкі лікарські препарати для перорального введення можуть бути у вигляді розчинів, емульсій, водних або маслянистих суспензій і сиропів. Альтернативно, лікарські препарати для перорального введення можуть бути у вигляді сухого порошку, що може бути відновлений за допомогою води або іншого придатного рідкого носія перед застосуванням. До рідких лікарських препаратів можуть бути додані додаткові добавки, такі як суспендуєчі або емульгуючі агенти, неводні носії (включаючи харчові масла), консерванти й ароматизатори й барвники. Лікарські форми для парентерального способу введення можуть бути отримані розчиненням сполуки за винаходом в придатному рідкому носії й стерилізацією за допомогою фільтрації розчину перед наповненням і герметичним закупорюванням відповідної посудини або ампули. Ці приклади являють собою тільки невелику частину прикладів множини придатних способів, добре відомих в галузі одержання лікарських форм.

Сполука за даним винаходом може бути введена до складу фармацевтичних композицій, використовуючи способи, добре відомі фахівцям у

даній галузі. Придатні фармацевтично прийнятні носії, крім зазначених у цьому документі, добре відомі в даній галузі; наприклад, див. Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editors: Gennaro, A. R., et al.).

Хоча й можливо, щоб сполука для застосування при лікуванні за даним винаходом, в альтернативному застосуванні, вводилася у вигляді сирови або чистої хімічної речовини, переважно, проте, представляти сполуку або "активний компонент" у вигляді фармацевтичного препарату або композиції, що додатково містить фармацевтично прийнятний носій. Таким чином, один аспект даного винаходу включає фармацевтичні композиції, що містять фармацевтично прийнятний носій у сполученні із принаймні однією сполукою формули (Ia).

Винахід стосується фармацевтичних препаратів, що містять сполуку за винаходом, або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, разом з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями. Носій(і) повинен бути "прийнятним" у тому розумінні, що повинен бути поєднуваним з іншими компонентами композиції й не повинен бути надмірно шкідливим для реципієнта.

Фармацевтичні препарати включають препарати, що підходять для перорального, ректального, назального, місцевого (включаючи букальний і сублінгвальний), вагінального або парентерального (включаючи внутрішньом'язовий, підшкірний й внутрішньовенний) способу введення, або у формі, придатній для введення шляхом інгаляції, інсуфляції або за допомогою шкірного пластиру. Шкірні пластири вивільняють лікарський препарат з керованою швидкістю, надаючи лікарський препарат для поглинання ефективним способом з мінімальним розшаруванням лікарського препарату. Звичайно шкірні пластири містять непроникний захисний шар, один контактний шар клею й захисний шар, що видаляється, з лінією відриву. Фахівець середньої кваліфікації в даній галузі зрозуміє й візьме до уваги способи, що підходять для одержання бажаного ефективного шкірного пластиру залежно від потреб фахівця.

Таким чином, сполуки за винаходом разом зі звичайно застосовуваною допоміжною речовиною, носієм або розріджувачем, можуть бути представлені у вигляді фармацевтичних препаратів і їх стандартних лікарських форм, і в такій формі можуть застосовуватися у вигляді твердих речовин, таких як таблетки або наповнені капсули, або рідин, таких як розчини, суспензії, емульсії, еліксири, гелі або капсули, наповнені тим же самим, усе для перорального застосування, у вигляді супозиторіїв для ректального введення; або у вигляді стерильних ін'єктованих розчинів для парентерального (включаючи підшкірний) застосування. Такі фармацевтичні композиції і їх стандартні лікарські форми можуть містити звичайно застосовувані компоненти у звичайно застосовуваних пропорціях, разом з додатковими активними сполуками або елементами або без них, і такі стандартні лікарські форми можуть містити будь-яку придатну ефективну кількість активного компонента, що відповідає заданому добовому рівню дози для застосування.

Для перорального введення, фармацевтична композиція може бути у вигляді, наприклад, таблетки, капсули, суспензії або рідини. Фармацевтичну композицію переважно одержують у формі стандартної лікарської форми, що містить конкретну кількість активного компонента. Приклади таких стандартних лікарських форм являють собою капсули, таблетки, порошки, гранули або суспензії, зі звичайно застосовуваними добавками, такими як лактоза, манітол, кукурудзяний крохмаль або картопляний крохмаль; зі зв'язувальними речовинами, такими як кристалічна целюлоза, похідні целюлози, гуміарабік, кукурудзяний крохмаль або желатин; з речовинами, що розпушують, такими як кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль або карбоксиметилцелюлоза натрію; і з речовинами, що змазують, такими як тальк або стеарат магнію. Також активний компонент може вводитися шляхом ін'єкції у вигляді композиції, де, наприклад, сольовий розчин, декстроза або вода можуть використовуватися як придатний фармацевтично прийнятний носій.

Сполуки за даним винаходом, або їх фармацевтично прийнятні сіль, гідрат або сольват, можуть застосовуватися як активні компоненти у фармацевтичних композиціях, зокрема, як агоністи/часткові агоністи рецептора RUP25. Термін "активний компонент" визначений у контексті "фармацевтична композиція" і означає частину фармацевтичної композиції, що забезпечує первинний фармакологічний ефект, на відміну від "неактивного компонента", що звичайно визначається як такий, що практично не здійснює фармацевтичної дії.

Доза, при застосуванні сполук за даним винаходом, може змінюватися в широких межах, і як звичайно й відомо лікареві, визначається для конкретного стану в кожному конкретному випадку. Це залежить, наприклад, від природи й тяжкості захворювання, стану пацієнта, використовуваної сполуки, або залежить від того, чи гострий це або хронічний стан захворювання, лікування якого проводять, або від додаткових активних сполук, що вводять крім сполук за даним винаходом. Типові дози за даним винаходом включають, але ними не обмежуються, від близько 0,001мг до близько 5000мг, від близько 0,001 до близько 2500мг, від близько 0,001 до близько 1000мг, від 0,001 до близько 500мг, від 0,001мг до близько 250мг, від близько 0,001мг до 100мг, від близько 0,001мг до близько 50мг і від близько 0,001мг до близько 25мг. Багаторазові дози можуть уводитися протягом дня, особливо коли приблизно необхідні відносно більші кількості, наприклад 2, 3 або 4 дози. Залежно від суб'єкта й за розсудом лікаря або того, хто надає допомогу хворому, може виникнути необхідність знизити або підвищити дози, зазначені в даному документі.

Кількість активного компонента, або його фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, необхідних для застосування при лікуванні, будуть змінюватися не тільки залежно від конкретно обраної солі, але також від способу введення, природи стану й віку й стану пацієнта. Відповідно, застосовувана кількість буде в остаточному підсумку призначатися за розсудом лікаря, що спостері-

гає, або клініциста. Як правило, фахівець у даній галузі знає, як екстраполювати *in vivo* дані, отримані на модельній системі, на іншу, наприклад, з моделі тварини на людину. Звичайно, моделі тварин включають, але ними не обмежуються, модель діабету в гризунів, як описано в прикладі 1, *infra*; модель атеросклерозу в миші, як описано в прикладі 2, *infra*; або *in vivo* модель атеросклерозу у тварини, як описано в прикладі 5, *infra*. У деяких умовах, ці екстраполяції можуть просто бути засновані на вазі моделі тварини в порівнянні з іншою, наприклад, ссавець і переважно людина. Проте, частіше ці екстраполяції не просто основані на різниці у вазі, а скоріше включають ряд факторів. Типові фактори включають тип, вік, вагу, стать, дієту й медичний стан пацієнта, тяжкість захворювання, спосіб введення, фармакологічні фактори, такі як активність, ефективність, фармакокінетичні й токсикологічні профілі конкретної використовуваної сполуки, чи використовується система доставки лікарського препарату, лікують гостре або хронічне захворювання, чи вводять додатково активні сполуки крім сполук за даним винаходом як частина комбінованої терапії. Режим дозування для лікування стану захворювання за допомогою сполук і/або композицій за даним винаходом вибирають відповідно до низки факторів, таких як, наприклад, зазначені вище. Таким чином, фактично використовуваний режим дозування може змінюватися в широких межах і отже може відхилятися від кращого режиму дозування, і будь-який фахівець у даній галузі визначить, яку дозу й режим дозування за межами цих типових режимів можна буде досліджувати й, коли це доречно, можна буде використати в способах за даним винаходом.

Бажана доза може зручно бути представлена однократною дозою або у вигляді розділених доз, що вводять із відповідними проміжками часу, наприклад, дві, три, чотири або більше суб-доз на день. Суб-доза сама по собі може бути додатково розділена, наприклад, на ряд дискретних введень із невизначеними інтервалами. Добова доза може бути розділена, зокрема, коли вважають доречним введення дещо більших кількостей, на декілька, наприклад, 2, 3 або 4 введення частинами. Якщо це доцільно, залежно від індивідуального поводження, може виникнути необхідність підвищити або понизити зазначену денну дозу.

Сполуки за даним винаходом можуть вводитися у великій розмаїтості пероральних і парентеральних лікарських форм. Фахівцеві в даній галузі буде зрозуміло, що наступні лікарські форми можуть містити, як активний компонент, або сполуку за винаходом або фармацевтично прийнятну сіль сполуки за винаходом.

Для одержання фармацевтичних композицій із сполук за даним винаходом, фармацевтично прийнятні носії можуть бути або твердими або рідкими. Препарати твердих форм включають порошки, таблетки, пігулки, капсули, облатки, супозиторії й розчинні гранули. Твердий носій може являти собою одну або кілька речовин, які також можуть діяти як розріджувачі, ароматизуючі агенти, розчинники, змащувальні речовини, суспендуєчі агенти, зв'язувальні речовини, консерванти, агенти

дезінтегруючі таблетки, або утворюючі оболонку речовини.

У порошках, носій являє собою тонко подрібнену тверду речовину, що знаходиться в суміші з тонко подрібненим активним компонентом.

У таблетках, активний компонент змішується з носієм, що володіє необхідною зв'язувальною здатністю, у придатних пропорціях і ущільнюється до бажаної форми й розміру.

Порошки й таблетки можуть містити різні виражені у відсотках кількості активної сполуки. Типова кількість у порошок або таблетці може становити від 0,5 до близько 95 відсотків активної сполуки; проте, фахівець знає, коли потрібні кількості, що виходять за рамки цієї межі. Придатні носії для порошоків і таблеток являють собою карбонат магнію, стеарат магнію, тальк, цукор, лактозу, пектин, декстрин, крохмаль, желатин, трагакант, метилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу натрію, легкоплавкий віск, масло какао й так далі.

Термін "препарат" стосується композиції активної сполуки з утворюючою оболонку речовиною як носієм, забезпечуючи капсулу, в якій активний компонент, з або без носіїв, оточений носієм, що у такий спосіб поєднується з ним. Аналогічним чином, стосуються облатки й коржі. Таблетки, порошки, капсули, пігулки, облатки й коржі можуть застосовуватися у вигляді твердих форм, що підходять для перорального введення.

Для одержання супозиторію, легкоплавкий віск, такий як суміш гліцеридів жирних кислот або масло какао, спочатку розплавляють, і активний компонент однородно диспергують у ньому, як при перемішуванні. Потім розплавлену гомогенну суміш виливають у звичайного розміру форму, залишають остигати, і в такий спосіб роблять твердую.

Препарати, що підходять для вагінального введення, можуть бути представлені у вигляді пессаріїв, тампонів, кремів, гелів, паст, пін або спреїв, що містять крім активного компонента придатні носії, добре відомі в даній галузі.

Препарати рідкої форми включають розчини, суспензії й емульсії, наприклад, вода або розчини вода-пропіленгліколь. Наприклад, парентерально ін'єктовані рідкі препарати можуть бути отримані у вигляді розчинів у водяному розчині поліетиленгліколю. Ін'єктовані препарати, наприклад, стерильні ін'єктовані водні або масляні суспензії можуть бути отримані способами, відомими в даній галузі, використовуючи придатні диспергуючі або зволожуючі агенти й суспендуючі агенти. Стерильний ін'єктований препарат також може являти собою стерильний ін'єктований розчин або суспензію в нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, наприклад, розчин в 1,3-бутандіолі. У числі прийнятних носіїв і розчинників, які можуть бути використані, представлена вода, Розчин Рінгера й ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, як розчинник або суспендуюче середовище звичайно використовують стерильні нелеткі масла. Із цією метою може бути використане будь-яке м'яке нелетке масло, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Крім того, жирні кислоти, такі як олеїнова кислота, знаходять застосування в одержанні ін'єктованих препаратів.

Таким чином, сполуки за даним винаходом можуть бути отримані у вигляді для парентерального введення (наприклад, шляхом ін'єкції, такої як, болюсне вливання або тривала інфузія) і можуть бути представлені у формі для однократного прийому в ампулах, попередньо наповнених шприцах, в упаковках невеликого об'єму для інфузії або в упаковках для багаторазового прийому з додаванням консерванту. Композиції можуть приймати такі форми як суспензії, розчини або емульсії в масляних або водних носіях, і можуть містити утворюючі склад агенти, такі як суспендуючі, стабілізуючі і/або диспергуючі агенти. Альтернативно, активний компонент може бути у формі порошку, отриманого шляхом асептичного виділення стерильної твердої речовини або шляхом ліофілізації з розчину, для об'єднання перед застосуванням з придатним носієм, наприклад, стерильною апірогенною водою.

Водні розчини, що підходять для перорального застосування, можуть бути отримані розчиненням активного компонента у воді й додаванням придатних барвників, ароматизаторів, стабілізаторів і загусників, за бажанням.

Водні суспензії, що підходять для перорального застосування, можуть бути отримані диспергуванням тонко подрібненого активного компонента у воді із грузлою речовиною, такою як природні або синтетичні смоли, камедь, метилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза натрію або іншими добре відомими суспендуючими агентами.

Також включені препарати твердої форми, які призначені для перетворення, незадовго перед застосуванням, у препарати рідкої форми для перорального введення. Такі рідкі форми включають розчини, суспензії й емульсії. Ці препарати можуть містити, крім активного компонента, барвники, ароматизатори, стабілізатори, буферні речовини, штучні й природні підсолоджувачі, диспергуючі речовини, загусники, розчинювальні агенти й так далі.

Для місцевого нанесення на епідерміс, сполуки за винаходом можуть бути отримані у формі мазей, кремів або лосьйонів або шкірних пластирів.

Мазі й креми можуть, наприклад, бути отримані на водній або масляній основі з додаванням придатних загусників і/або гелеутворювальних агентів. Лосьйони можуть бути отримані на водній або масляній основі й будуть звичайно також містити один або декілька емульгуючих агентів, стабілізуючих агентів, диспергуючих агентів, суспендуючих агентів, загусників або барвників.

Препарати, що підходять для місцевого застосування в порожнині рота, включають таблетки, що містять активну речовину на ароматизованій основі, звичайно це сахароза й гуміарабік або трагакант; пастилки, що містять активний компонент в інертній основі, такий як желатин і гліцерин або сахароза й гуміарабік; і рідина для полоскання рота, що містить активний компонент у придатному рідкому носії.

Розчини або суспензії вводять безпосередньо в носову порожнину звичайними способами, наприклад, за допомогою крапельниці, піпетки або розпилювача. Препарати можуть бути отримані у

формі для одноразового або багаторазового прийому. В останньому випадку крапельниці або піпетки, нанесення може бути виконано введенням пацієнтові відповідного, заздалегідь визначеного обсягу розчину або суспензії. У випадку розпилювача, нанесення може бути виконано, наприклад, за допомогою дозуючого розпилювального насосу.

Введення в дихальний шлях може також бути виконане за допомогою аерозольного препарату, в якому активний компонент знаходиться в герметичному контейнері з придатною речовиною, що розпоршує, під надлишковим тиском. Якщо сполуки формули (Ia) або утримуючі їх фармацевтичні композиції вводять у вигляді аерозолів, наприклад назальних аерозолів або шляхом інгаляції, введення може бути виконано, наприклад, застосуванням розпилювача, аерозольного апарата, аерозольного апарата з насосом, апарата для інгаляції, дозувального інгалятора або інгалятора із сухим порошком. Фармацевтичні форми для введення сполук формули (Ia) у вигляді аерозолів можуть бути отримані способами, добре відомими фахівцям у даній галузі. Для їхнього одержання, наприклад, можуть застосовуватися розчини або дисперсії сполук формули (Ia) у воді, сумішах вода/спирт або придатні сольові розчини, використовуючи звичайні добавки, наприклад, бензиловий спирт або інші придатні консерванти, підсилювачі поглинання для підвищення біодоступності, розчинники, диспергуючі речовини й інші речовини й, за необхідності, звичайні речовини, що розпоршують, наприклад, включаючи діоксид вуглецю, ХФО, такі як, дихлордифторметан, трихлорфторметан або дихлортетрафторетан; і так далі. Також, аерозоль може звичайно містити поверхнево-активну речовину, таку як лецитин. Доза лікарського препарату може контролюватися за допомогою дозуючого клапана.

У препаратах, призначених для введення в дихальний шлях, включаючи інтраназальні препарати, сполука буде звичайно мати частинки невеликого розміру, наприклад, близько 10 мікронів або менше. Частинки такого розміру можуть бути отримані способами, добре відомими в даній галузі, наприклад, мікронізацією. За необхідності, можуть застосовуватися препарати, придатні для вповільненого вивільнення активного компонента.

Альтернативно, активні компоненти можуть бути отримані у формі сухого порошку, наприклад, порошкової суміші сполуки з придатною порошковою основою, такою як лактоза, крохмаль, похідні крохмалю, такі як гідроксипропілметил целюлоза й полівінілпіролідон (PVP). Зручно, щоб порошковий носій утворював гель у носовій порожнині. Порошкова композиція може бути представлена в лікарській формі для одноразового прийому, наприклад, у капсулах або картриджах з, наприклад, желатину, або блістерних упаковках, з яких порошок може вводитися за допомогою інгалятора.

Фармацевтичні препарати переважно знаходяться у лікарських формах для одноразового прийому. У такій формі препарат підрозділений на одноразові дози, що містять відповідні кількості активного компонента. Лікарською формою для одноразового прийому може бути упакований препарат, упаковка містить дискретні кількості препа-

рату, наприклад, таблетки, капсули, і порошки в посудинах або ампулах. Також, лікарська форма для одноразового прийому може являти собою окремо капсулу, таблетку, саше або корж, або вона може являти собою відповідну кількість кожної із цих форм у формі упаковки.

Таблетки або капсули для перорального введення й рідини для внутрішньовенного введення є кращими композиціями. Такі таблетки й капсули звичайно містять від близько 0,001мг до близько 1000мг, близько 0,001мг до близько 500мг або близько 0,001мг до близько 250мг сполуки формули (Ia).

Сполуки за даним винаходом можуть бути перетворені в "проліки". Термін "проліки" стосується сполук, які були перетворені за допомогою певних хімічних груп, відомих у даній галузі, і при введенні хворому, ці групи піддаються біотрансформації з одержанням початкової сполуки. Проліки можуть у такий спосіб розглядатися як сполуки за винаходом, що містять одну або декілька пристосованих для певних умов нетоксичних захисних груп, використовуваних у перехідному способі для зміни або усунення властивості сполуки. Звичайно, метод "проліки" використовується для полегшення перорального усмоктування. Докладний розгляд методу можна знайти в роботах T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, і в Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, які обидві включені в даний документ повністю як посилання.

Комбінована терапія:

Незважаючи на те, що сполуки за даним винаходом можуть вводитися у вигляді тільки одного активного фармацевтичного агента (тобто, монотерапія), вони також можуть застосовуватися в поєднанні з іншими фармацевтичними агентами (тобто, комбінована терапія), наприклад, для лікування захворювань/станів/розладів, описаних у даному документі. Отже, інший аспект даного винаходу включає способи лікування захворювань, викликаних порушенням обміну речовин, що включають введення людині, яка потребує такого лікування терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом в поєднанні з одним або декількома додатковими фармацевтичними агентами, як описано в даному документі.

Придатні фармацевтичні агенти, які можуть застосовуватися в поєднанні із сполуками за даним винаходом, включають агенти проти ожиріння, такі як інгібітори секреції аполіпопротеїну-В/білок (аро-В/МТР) що переносить мікосомальний тригліцерид, агоністи MCR-4, агоністи холесистокініну-А (ССК-А), інгібітори серотоніну й повторного поглинання норепінефрину (наприклад, сибутрамін), симптоміметичні агенти, агоністи адренергічного рецептора β_3 , агоністи допаміну (наприклад, бромокриптин), аналоги рецептора меланцитостимулюючого гормону, антагоністи рецептора каннабіноїдів 1 [наприклад, SR141716: N-(піперидин-1-іл)-5-(4-хлорфеніл)-1-(2,4-дихлорфеніл)-4-метил-1H-піразол-3-карбоксамід], антагоністи гормону, меланін-концентруючого, лептони (ОВ білок), аналоги лептину, агоністи ре-

цептора лептину, антагоністи галаніну, інгібітори ліпази (наприклад, тетрагідроліпстатин, тобто, Orlistat), анорексичні агенти (наприклад, агоніст бомбезину), антагоністи нейропептиду-Y, тироміметичні агенти, дегідроепіандростерон або його аналог, агоністи або антагоністи рецептора глюкокортикоїда, антагоністи рецептора орексину, антагоністи білка, що зв'язує урокортин, агоністи рецептора глюкагон-подібного пептиду-1, циліарні нейротрофічні фактори (наприклад, Axokine™ доступний в Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY і Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH), агуті-зв'язані білки людини (AGRP), антагоністи рецептора греліну, антагоністи або зворотні агоністи рецептора гістаміну 3, агоністи рецептора нейромедину U, норадренергічні анорексичні агенти (наприклад, фентермін, мазіндол тощо) і речовини, що пригнічують апетит (наприклад, бупропіон).

Інші агенти проти ожиріння, включаючи агенти зазначені *infra*, є добре відомими, або будуть очевидні у світлі даного опису для фахівця середньої кваліфікації в даній галузі.

У деяких варіантах здійснення, агенти проти ожиріння вибрані із групи, що включає орлістат, сибутрамін, бромокриптин, ефедрин, лептин і псевдофедрин. В іншому варіанті втілення, сполуки за даним винаходом й комбіновані терапії застосовують разом з фізичними вправами й/або розумною дієтою.

Зрозуміло, що сфера комбінованої терапії сполук за даним винаходом з іншими агентами проти ожиріння, анорексичними агентами, апетитними супресантами й родинними агентами не обмежується агентами, перерахованими вище, але включає по суті будь-яке поєднання з будь-яким фармацевтичним агентом або фармацевтичною композицією, застосовною для лікування хворих з надлишковою масою тіла й страждаючими на ожиріння.

Інші придатні фармацевтичні агенти, крім агентів проти ожиріння, які можуть застосовуватися в поєднанні із сполуками за даним винаходом, включають агенти, застосовні при лікуванні супутніх захворювань. Лікування таких захворювань включає застосування одного або декількох фармацевтичних агентів, відомих у даній галузі, які належать, але ними не обмежуючись, до наступних класів лікарських препаратів: сульфонілсечовини, меглітиніди, бігуанідини, інгібітори α -глюкозидази, агоністи рецептора- γ , що активує проліферацію пероксисоми (тобто, PPAR- γ), інсулін, аналог інсуліну, інгібітори редуктази HMG-Co, що холестерин-знижувачі лікарські препарати (наприклад, фібрати, які включають: фенофібрат, безафібрат, гемфіброзил, клофібрат тощо; речовини, що підсилюють екскрецію жовчної кислоти, які включають: холестирамін, холестипол тощо; і ніацин), антитромбоцитарні агенти (наприклад, аспірин і аденозиндифосфат рецепторні антагоністи, які включають: клопідогрель, тиклопідин тощо), інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту, антагоністи рецептора ангіотензину II і адипонектину. Відповідно до одного з аспектів даного винаходу, зазначена сполука може застосовуватися в поєднанні з фармацевтичним аген-

том або агентами, що належать до одного або декількох класів лікарських препаратів, представлених у даному документі.

Зрозуміло, що сфера комбінованої терапії сполук за даним винаходом з іншими фармацевтичними агентами не обмежується агентами, перерахованими в даному документі, *supra* або *infra*, але включає в принципі будь-яке поєднання з будь-яким фармацевтичним агентом або фармацевтичною композицією, застосовною для лікування захворювань, станів або розладів, пов'язаних із захворюванням, викликаними порушенням обміну речовин.

Деякі варіанти здійснення даного винаходу включають способи лікування захворювання, розладу або стану, як описано в даному документі, що містять введення суб'єктові, який потребує такого лікування, терапевтично активної кількості або дози сполуки за даним винаходом в поєднанні із принаймні одним фармацевтичним агентом, вибраним із групи, що включає: сульфонілсечовини, меглітиніди, бігуанідини, інгібітори α -глюкозидази, агоністи рецептора, що активує проліферацію пероксисоми- γ (тобто, PPAR- γ), інсулін, аналоги інсуліну, інгібітори редуктази HMG-Co, холестерин-знижувальні лікарські препарати (наприклад, фібрати, які включають: фенофібрат, безафібрат, гемфіброзил, клофібрат тощо; речовини, що підсилюють екскрецію жовчної кислоти, які включають: холестирамін, холестипол тощо; і ніацин), антитромбоцитарні агенти (наприклад, антагоністи аспірин і аденозиндифосфат рецептора, які включають: клопідогрель, тиклопідин тощо), інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту, антагоністи ангіотензину II рецептора й адипонектину. У деяких варіантах здійснення, фармацевтична композиція додатково містить один або декілька агентів, вибраних із групи, що включає інгібітор α -глюкозидази, інгібітор альдозоредуктази, бігуанід, інгібітор редуктази HMG-Co, інгібітор синтезу сквалену, фібрат, підсилювач катаболізму ЛНЩ, інгібітор ангіотензин-перетворювального ферменту, підсилювач секреції інсуліну, антагоніст рецептора тіазолідиндіону й DP.

Один аспект за даним винаходом включає фармацевтичні композиції, що містять принаймні одну сполуку за даним винаходом, як описано в даному документі. У деяких варіантах здійснення, фармацевтична композиція додатково містить один або декілька агентів, ібраних із групи, що включає, наприклад, інгібітор α -глюкозидази, інгібітор альдозоредуктази, бігуанід, інгібітор редуктази HMG-Co, інгібітор синтезу сквалену, фібрат, підсилювач катаболізму ЛНЩ, інгібітор ангіотензин-перетворювального ферменту, підсилювач секреції інсуліну й тіазолідиндіону.

Придатні фармацевтичні агенти, які можуть застосовуватися разом із сполуками за даним винаходом, включають інгібітори α -глюкозидази. Інгібітори α -глюкозидази належать до класу лікарських препаратів, які конкурентно інгібують травні ферменти, такі як α -амілаза, мальтоза, α -декстриназа, інвертаза й так далі, у підшлунковій залозі й/або тонкому кишечнику. Зворотне інгібування за допомогою інгібіторів α -глюкозидази спо-

вільнює, знижує або іншим способом знижує рівні глюкози в крові, затримуючи розщеплення крохмалю й цукрів. Деякі типові приклади інгібіторів α -глюкозидази включають акарбозу, N-(1,3-дигідрокси-2-пропіл)валіоламін (родова назва; воглібоза), міглітол, і інгібітори α -глюкозидази, відомі в даній галузі.

Придатні фармацевтичні агенти, які можуть застосовуватися разом із сполуками за даним винаходом, включають сульфонілсечовини. Сульфонілсечовини (SU) являють собою лікарські препарати, які сприяють секреції інсуліну з панкреатичних β клітин передаючи сигнали секреції інсуліну за допомогою SU рецепторів у клітинних мембранах. Приклади сульфонілсечовин включають глібенкламід, гліпізид, глімепірид і інші сульфонілсечовини, відомі в даній галузі.

Придатні фармацевтичні агенти, які можуть застосовуватися разом із сполуками за даним винаходом, включають меглітиніди. Меглітиніди є похідними бензойної кислоти, що представляють новий клас засобів, які підвищують секрецію інсуліну. Ці агенти мають своєю метою гіперглікемію, що виникає після прийому їжі, і демонструють порівнянну ефективність для сульфонілсечовин у зниженні HbA_{1c}. Приклади меглітинідів включають репаглінід, натеглінід і інші відомі в даній галузі меглітиніди.

Придатні фармацевтичні агенти, які можуть застосовуватися разом із сполуками за даним винаходом, включають бігуанідини. Бігуанідини являють собою клас лікарських препаратів, які стимулюють анаеробний гліколіз, підвищують сприйнятливості до інсуліну в периферичних тка-

нинах, сповільнюють усмоктування глюкози з кишечника, послаблюють глюконеогенез печінки й інгібують окислювання жирних кислот. Приклади бігуанідинів включають фенформін, метформін, буформін і бігуанідини, відомі в даній галузі.

Придатні фармацевтичні агенти, які можуть застосовуватися разом із сполуками за даним винаходом, включають агоністи рецептора- γ , що активує проліферацію пероксисоми (тобто, PPAR- γ). Агоністи рецептора- γ , що активує проліферацію пероксисоми, являють собою клас сполук, які активують атомний рецептор PPAR- γ і отже управляють транскрипцією інсулін-відповідаючих генів, залучених у контроль за виробленням, транспортом і утилізацією глюкози. Також агенти в класі сприяють регуляції метаболізму жирних кислот. Приклади агоністів PPAR- γ включають розиглітазон, піоглітазон, тезаглітазар, нетоглітазон, GW-409544, GW-501516 і відомі в даній галузі агоністи PPAR- γ .

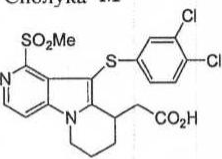
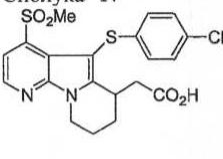
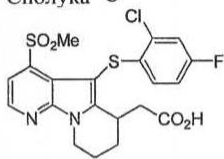
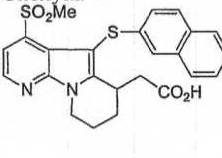
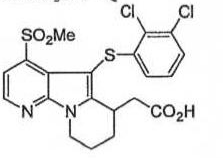
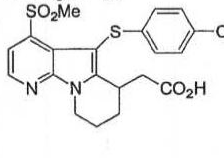
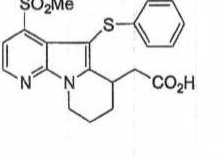
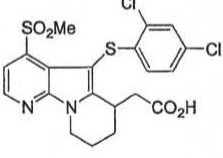
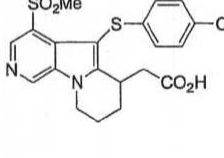
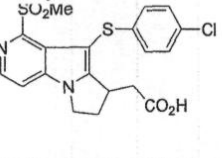
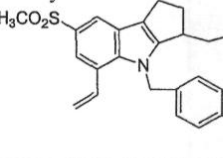
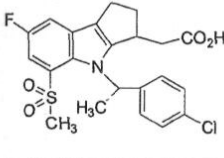
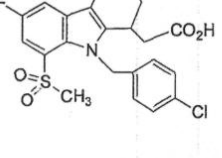
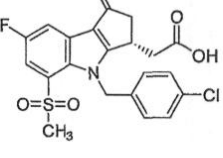
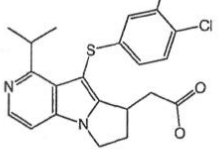
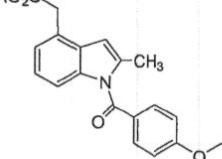
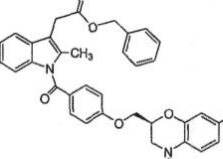
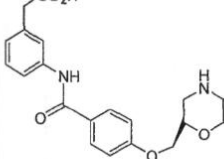
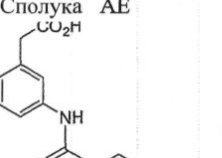
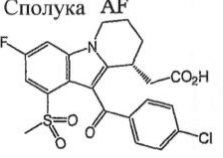
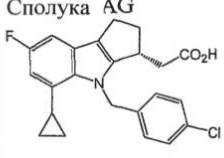
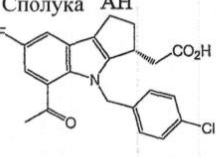
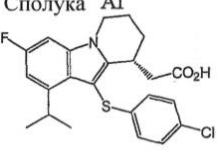
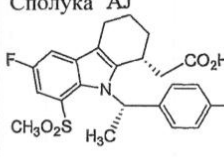
Придатні фармацевтичні агенти, які можуть застосовуватися разом із сполуками за даним винаходом, включають антагоністи рецептора DP. Антагоністи рецептора DP включають агоністи, описані в WOO 1/79169, WO03/062200 WOO 1/66520, WO03/022814, WO03/078409, WO2004/103370, EP 1305286. WO02/094830 і так далі. Інші типові сполуки антагоністів DP можна знайти в WO04/103370. Приклади сполук, які зокрема застосовуються для селективного антагонізму рецептора DP, включають наступні:

Сполука А 	Сполука В 	Сполука С
Сполука D 	Сполука Е 	Сполука F
Сполука G 	Сполука H 	Сполука I
Сполука J 	Сполука K 	Сполука L

91

90878

92

<p>Сполука M</p> 	<p>Сполука N</p> 	<p>Сполука O</p> 
<p>Сполука P</p> 	<p>Сполука Q</p> 	<p>Сполука R</p> 
<p>Сполука S</p> 	<p>Сполука T</p> 	<p>Сполука U</p> 
<p>Сполука V</p> 	<p>Сполука W</p> 	<p>Сполука X</p> 
<p>Сполука X</p> 	<p>Сполука Z</p> 	<p>Сполука AA</p> 
<p>Сполука AB</p> 	<p>Сполука AC</p> 	<p>Сполука AD</p> 
<p>Сполука AE</p> 	<p>Сполука AF</p> 	<p>Сполука AG</p> 
<p>Сполука AH</p> 	<p>Сполука AI</p> 	<p>Сполука AJ</p> 

Включені їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати й гідрати. Сполука АВ може бути синтезована відповідно до опису, представленого в WO01/66520A1 опублікованому 13 вересня, 2001; сполука АС може бути синтезована відповідно до опису, представленого в WO03/022814A1 опублікованого 20 березня, 2003, і сполуки АД і АЕ можуть бути синтезовані відповідно до опису, представленого в WO03/078409 опублікованого 25 вересня, 2003.

Придатні фармацевтичні агенти, які можуть застосовуватися разом із сполуками за даним винаходом, включають інгібітори редуктази HMG-Co. Інгібітори редуктази HMG-Co є агентами, які також називаються як сполуки статина, що належать до класу лікарських препаратів, які знижують холестеринові рівні в крові, інгібуючи гідроксиметилглюталіл Со (HMG-Co) редуктазу. HMG-Co редуктаза є ферментом, що контролює швидкість холестеринового біосинтезу. Статини знижують сироваткові концентрації ЛНЩ, підвищуючи регуляцію активності рецепторів ЛНЩ, і відповідають за очищення крові від ЛНЩ. Деякі типові приклади статинових сполук включають росувастатин, правастатин і його сіль натрію, симвастатин, ловастатин, аторвастатин, флувастатин, церивастатин, питавастатин, BMS "суперстатин" і відомі в даній галузі інгібітори редуктази HMG-Co.

Придатні фармацевтичні агенти, які можуть застосовуватися разом із сполуками за даним винаходом, включають інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту (ACE). Інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту, належать до класу лікарських препаратів, які частково знижують рівні глюкози в крові, а також знижують кров'яний тиск, інгібуючи ангіотензин-перетворювальні ферменти. Приклади інгібіторів ангіотензин-перетворювального ферменту, включають каптоприл, еналаприл, алацеприл, делаприл; раміприл, лізиноприл, імідаприл, беназеприл, церонаприл, цилазаприл, еналаприлат, фозиноприл, мовелтоприл, періндоприл, хінаприл, спіраприл, темокаприл, трандолаприл і відомі в даній галузі інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту.

Придатні фармацевтичні агенти, які можуть застосовуватися разом із сполуками за даним винаходом, включають антагоністи рецепторів ангіотензину II. Антагоністи рецепторів ангіотензину II мають своєю метою рецептор ангіотензину II підтипу 1 (тобто, AT₁) і демонструють сприятливий ефект відносно гіпертонії. Приклади антагоністів рецепторів ангіотензину II включають лозартан (і форма калієвої солі), і відомі в даній галузі антагоністи рецепторів ангіотензину II.

Інші способи лікування одного або декількох захворювань, зазначених у даному документі, включають застосування одного або декількох фармацевтичних агентів, відомих у даній галузі, які належать, але ними не обмежуючись, до наступних класів лікарських препаратів: агоністи аміліну (наприклад, прамлінтид), засоби, що підсилюють секрецію інсуліну (наприклад, агоністи GLP-1; екзендин-4; інсулінотропін (NN2211); інгібітори дипептил пептидази (наприклад, NVP-DPP-728),

інгібітори ацил Со холестерин ацетилтрансферази (наприклад, езетиміб, ефлюциміб і подібні сполуки), інгібітори абсорбції холестерину (наприклад, езетиміб, памаквесид і подібні сполуки), інгібітори білків-переносників холестеринового ефіру (наприклад, CP-529414, JTT-705, CETi-1, торцетрапіб і подібні сполуки), інгібітор білка, що переносить мікросомальний тригліцерид (наприклад, імплітапід, і подібні сполуки), холестеринові модулятори (наприклад, NO-1886 і подібні сполуки), модулятори жовчної кислоти (наприклад, GT103-279 і подібні сполуки), інгібітори синтезу сквалену й інгібітори 11 β -HSDI.

Інгібітори синтезу сквалену належать до класу лікарських препаратів, які знижують рівні холестерину в крові, інгібуючи синтез сквалену. Приклади інгібіторів синтезу сквалена включають (S)- α -[біс[2,2-диметил-1-оксипропоксипропіл]метокси]фосфініл]-3-феноксипропілбутирансульфонову кислоту, моно калієву сіль (BMS-188494) і відомі в даній галузі інгібітори синтезу сквалену.

Відповідно до даного винаходу, поєднання може застосовуватися шляхом змішування відповідних активних компонентів, або всіх разом або окремо, з фармацевтично прийнятним носієм, наповнювачем, зв'язувальною речовиною, розріджувачем і так далі, як описано в даному документі вище, і введенням суміші або сумішей або пероральним або непероральним способом у вигляді фармацевтичної композиції. Коли сполуки за даним винаходом вводять як комбіновану терапію з іншою активною сполукою, терапевтичні агенти можуть бути отримані у вигляді окремих фармацевтичних композицій, пропонованих одночасно або в різний час, або терапевтичні агенти можуть бути запропоновані як окрема композиція.

Відповідно до даного винаходу, поєднання сполуки за даним винаходом й фармацевтичного агента може бути отримано змішуванням відповідних активних компонентів, або всіх разом або окремо, з фармацевтично прийнятним носієм, наповнювачем, зв'язувальною речовиною, розріджувачем і так далі, як описано в даному документі, і введенням суміші або сумішей або пероральним або непероральним способом, у вигляді фармацевтичної композиції. Коли сполука або суміш сполук за даним винаходом вводять як комбіновану терапію з іншою активною сполукою, терапевтичні агенти можуть бути отримані у вигляді окремих фармацевтичних композицій, пропонованих одночасно або в різний час, або терапевтичні агенти можуть бути запропоновані як одна окрема композиція.

Мічені сполуки й способи дослідження

Інший об'єкт даного винаходу стосується радіомічених сполук формули (Ia) і пов'язаної з нею формули, які використовуються не тільки в одержанні зображень за допомогою радіоміток, але також у дослідженнях, як *in vitro*, так і *in vivo*, для виявлення й кількісного аналізу RUP25 у зразках тканини, включаючи людину, і для ідентифікації ліганду рецептора RUP25 шляхом інгібуючого зв'язування міченої радіоактивним ізотопом сполуки. Це додатковий об'єкт даного винаходу, що вклю-

чає нові RUP25, дослідження якого включають такі мічені радіоактивним ізотопом сполуки.

Даний винахід охоплює ізотопно-мічені сполуки формули (Ia) і будь-який її підвид, наприклад, але ними не обмежуючись, формули (Ia)-(Ic). "Ізотопно" або "міченими радіоактивним ізотопом" сполуками є сполуки, які ідентичні сполукам, описаним у даному документі, за винятком того факту, що один або кілька атомів замінені або заміщені атомом, що має атомну масу або масове число, відмінне від атомної маси або масового числа звичайно присутнього в природі (тобто, що зустрічається в природі). Придатні радіонукліди, які можуть бути включені в сполуки за даним винаходом, включають, але ними не обмежуються, ^2H (також, позначається як D для дейтерію), ^3H (також, позначається як T для тритію), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I і ^{131}I . Радіонуклід, що включений у дані мічені радіоактивним ізотопом сполуки, буде залежати від конкретного застосування цієї міченої радіоактивним ізотопом сполуки. Наприклад, для введення мітки й порівняльних досліджень RUP25 *in vitro*, сполуки, які включають ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{25}I , ^{31}I або ^{35}S , будуть звичайно найбільш корисними. Для одержання зображення за допомогою радіонуклідів, застосування ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{5}Br , ^{76}Br або ^{77}Br буде звичайно найбільш корисним.

Зрозуміло, що "мічена радіоактивним ізотопом" або "мічена сполука" являє собою сполуку за даним винаходом, що включає принаймні один радіонуклід; у деяких варіантах здійснення радіонуклід вибраний із групи, що включає ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S і ^{82}Br .

Деякі ізотопно-мічені сполуки за даним винаходом використовуються при аналізі розподілу сполуки й/або субстрату тканини. У деяких варіантах здійснення в цих дослідженнях використовуються радіонуклід ^3H й/або ^{14}C ізотопи. Крім того, заміщення важкими ізотопами, такими як дейтерій (тобто, ^2H), може дати деякі терапевтичні переваги, обумовлені метаболічною стабільністю (наприклад, підвищення *in vivo* напівжиття або зниження умов дозування), і, отже, може бути переважно в деяких випадках. Ізотопно мічені сполуки за даним винаходом можуть звичайно бути отримані такими способами, аналогічними зазначеним на схемах *supra* і прикладах *infra*, заміщенням неізотопно міченого реагенту на ізотопно мічений реагент. Інші способи синтезу, які є застосовними, описані *infra*. Крім того, повинно бути зрозуміло, що кожний з атомів, представлених у сполуках за винаходом, може бути або звичайним, що зустрічається ізотопом, таких атомів, або радіоактивним ізотопом, що рідко зустрічається, або нерадіоактивним ізотопом.

Синтетичні способи вбудовування радіоізотопів в органічні сполуки є застосовними для сполук за винаходом й добре відомі в даній галузі. Ці синтетичні способи, наприклад, включення рівнів активності тритію в цільові молекули, є наступними:

A. Каталітичне відновлення газоподібним тритієм - цей спосіб звичайно дає продукти з високою специфічною активністю й для нього необхідні галогенування або ненасичені вихідні речовини.

B. Відновлення боргідридом натрію [^3H] - цей спосіб є досить недорогим і для нього необхідні вихідні речовини, що містять відновлювані функціональні групи, такі як, альдегіди, кетони, лактони, складні ефіри й так далі.

C. Відновлення алюмогідридом літію [^3H] - цей спосіб дає продукти з майже ідеальною специфічною активністю. Для нього також необхідні вихідні речовини, що містять відновлювані функціональні групи, такі як альдегіди, кетони, лактони, складні ефіри й так далі.

D. Введення мічених атив опроміненням газоподібним тритієм - цей спосіб включає опромінення вихідних речовин, що містять замінні протони, газоподібним тритієм у присутності придатного каталізатора.

E. N-метилування, використовуючи метилйодид [^3H] - цей спосіб звичайно використовують для одержання O-метильних або N-метильних (^3H) продуктів обробкою відповідних вихідних речовин метилйодидом (^3H) з високою специфічною активністю. Цей спосіб забезпечує найвищу специфічну активність, таку як, наприклад, близько 70-90 Ки/ммоль.

Синтетичні способи для вбудовування рівнів активності ^{125}I у цільові молекули включає:

A. Реакцію Сандмейера (Sandmeyer) і подібні - цей спосіб перетворює арильний або гетероарильний амін у сіль діазонію, таку як сіль тетрафторборату, і потім у мічену сполуку ^{125}I , використовуючи Na^{125}I . Представлений спосіб викладений Zhu, D.-G. і співавторами в J. Org. Chem. 2002, 67, 943-948.

B. Орто ^{125}I йодування фенолів - цей спосіб забезпечує вбудовування ^{125}I в орто положенні фенолу, як викладено Collier, T. L. і співавторами в J. Labeled Compd Radiopharm. 1999, 42, S264-S266.

C. Арилбромідний і гетероарилбромідний обмін з ^{125}I - цей спосіб являє собою звичайно двохстадійний процес. Перша стадія являє собою перетворення арилброміду або гетероарилброміду у відповідну проміжну сполуку три-алкілолова, використовуючи наприклад, каталізовану Pd реакцію [тобто, $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$] або за допомогою ариллітію або гетероариллітію, у присутності три-алкілоловогаліду або гексаалкілдіолову [наприклад, $(\text{CH}_3)_3\text{SnSn}(\text{CH}_3)_3$]. Представлений спосіб описаний Bas, M.-D. і співавторами в J. Labeled Compd Radiopharm. 2001, 44, S280-S282.

Мічена радіоактивним ізотопом сполука RUP25 формули (Ia) може використовуватися в скринінговому аналізі для виявлення/оцінки активності сполуки. Загалом кажучи, недавно синтезована або встановлена сполука (тобто, досліджувана сполука) може бути оцінена по її здатності послабляти зв'язування "міченої радіоактивним ізотопом сполуки формули (Ia)" з рецептором RUP25. Відповідно, здатність досліджуваної сполуки суперничати з "міченою радіоактивним ізотопом сполукою формули (Ia)" за зв'язування з рецептором RUP25 безпосередньо залежить від її спорідненості до зв'язування.

Мічені сполуки за даним винаходом зв'язуються з рецептором RUP25. В одному варіанті втілення, мічена сполука має IC_{50} менше, ніж близько 500 мкМ, в іншому варіанті втілення мічена сполука

має IC_{50} менше, ніж близько 100мкМ, надалі варіанті втілення мічена сполука має IC_{50} менше, ніж близько 10мкМ, в іншому варіанті втілення мічена сполука має IC_{50} менше, ніж близько 1мкМ, і в іншому варіанті втілення мічений інгібітор має IC_{50} менше, ніж близько 0,1мкМ.

Інші застосування описаних рецепторів і способів стануть очевидні для фахівця в даній галузі на основі, у числі іншого, огляду даного опису.

Як буде показано, стадії способів даного винаходу не обов'язково повинні виконуватися яку-небудь певну кількість разів або в якій-небудь певній послідовності. Додаткові об'єкти, переваги й нові властивості за даним винаходом стануть очевидні для фахівця в даній галузі виходячи з аналізу наступних прикладів, які призначені для ілюстрації й не призначені для обмеження винаходу.

Приклади

Наступні приклади представлені з ілюстративними цілями й не призначені для обмеження. Будь-який фахівець середньої кваліфікації в даній галузі зміг би виконати аналогічні дослідження й способи на основі опису, представленого в даному документі, кожне з яких утворює частину даного винаходу.

Приклад 1

Модель діабету в гризунів

Була створена модель діабету по типу 2, пов'язана з ожирінням і резистентністю до інсуліну, у гризунів. Генетичні моделі, такі як db/db і ob/ob [див., Diabetes (1982) 31:1-6] у мишей і fa/fa у щурів Zucker, були створені для розуміння патофізіології захворювання й для дослідження кандидатних лікарських сполук [Diabetes (1983) 32:830-838; Annu Rep Sankyo Res Lab (1994) 46:1-57]. Гомозиготні тварини, миші C57 BL/KsJ-db/db, створені в лабораторії Jackson Laboratory, страждають ожирінням, гіперглікемією, гіперінсулінемією і резистентні до інсуліну [J Clin Invest (1990) 85:962-967], при цьому гетерозиготи не страждають ожирінням і мають нормальний рівень глюкози в крові. На моделі db/db у мишей з віком поступово розвивається інсулінопенія, ознака, звичайно спостережувана на останніх стадіях діабету по типу 2 у людини за відсутності достатнього контролю за рівнем цукру. Тому що ця модель подібна до діабету по типу 2 людини, то вона використовувалася для дослідження сполук за даним винаходом на активність, включаючи, але ними не обмежуючись, на зниження рівня глюкози й тригліцеридів у плазмі. Щури Zucker (fa/fa) страждають важкою формою ожиріння, гіперінсулінемією і резистентні до інсуліну [Coleman, Diabetes (1982) 31:1; E Shafir in Diabetes Mellitus, H Rifkin and D Porte, Jr, Eds [Elsevier Science Publishing Co, New York, ed. 4, (1990), pp. 299-340]], і мутація fa/fa у щура може бути еквівалентна мутації db у мишей [Friedman et al., Cell (1992) 69:217-220; Truett et al., Proc Natl Acad Sci USA (1991) 88:7806]. Миші Tubby (tub/tub) відрізняються ожирінням, середнім ступенем резистентності до інсуліну й гіперінсулінемією за відсутності високих значень гіперглікемії [Coleman et al., Heredity (1990) 81:424].

Даний винахід стосується застосування сполук за винаходом для зниження резистентності до інсуліну й зменшення гіперглікемії на кожній з ви-

щевказаних моделей діабету в гризунів, у людини з діабетом по типу 2 або іншими представленими захворюваннями, викликаними порушенням обміну речовин або порушеннями ліпідного обміну, описаними вище, або на моделях в інших ссавців. Був досліджений рівень глюкози й інсуліну в плазмі, а також інші фактори, включаючи, але ними не обмежуючись, рівень вільних жирних кислот і тригліцеридів у плазмі.

Аналіз протигіперглікемічної активності сполук за даним винаходом in vivo

Генетично змінених страждаючих на ожиріння мишей з діабетом (db/db) (самці, вік 7-9 тижнів) розміщали (7-9 мишей/клітка) при стандартних лабораторних умовах, температурі 22°C і відносній вологості 50%, і їм визначали режим харчування «Purina rodent chow» і забезпечували необмежений доступ до води. Перед випробуванням у кожної тварини брали кров із хвостової вени й визначали концентрацію глюкози в крові за допомогою «One Touch Basic Glucose Monitor System» (Lifescan). Використовували мишей з рівнем глюкози в плазмі між 250 і 500мг/дл. Кожна іспитова група складалася із семи мишей, яких розподіляли таким чином, щоб на момент початку дослідження середній рівень глюкози в кожній групі був однаковим. Мишам db/db вводили дозу сполуки за даним винаходом, фізіологічний розчин або ірелевантну сполуку за допомогою мікроосмотичних насосів, введених при анестезії ізофлураном, підшкірно (п.ш.). Надалі брали зразки крові із хвостової вени через певні проміжки часу й аналізували концентрацію глюкози в крові. Значимі розходження між групами (порівняння груп, яким вводили сполуку за винаходом й фізіологічний розчин) оцінювали за допомогою t-тесту Стьюдента.

Приклад 2

Модель атеросклерозу в мишей

Було показано, що миші з дефіцитом адипонектину, створені шляхом нокауту гена адипонектину, схильні до розвитку атеросклерозу й резистентності до інсуліну. Ці миші також є придатною моделлю ішемічного захворювання серця [Matsuda, M et al. J Biol Chem (2002) July, і цитовані документи, опис яких наведено в дійсному документі як посилання в повному обсязі].

Мишей з нокаутом гена адипонектину розміщали (7-9 мишей/клітка) при стандартних лабораторних умовах, температурі 22°C і відносній вологості 50%. Мишам вводили дозу сполуки за даним винаходом, фізіологічний розчин або ірелевантну сполуку за допомогою мікроосмотичних насосів, введених при анестезії ізофлураном, підшкірно (п.ш.). У різних груп мишей, умертвлених у різні проміжки часу, визначали стовщення інтими й наявність ішемічного захворювання серця. Значимі розходження між групами (порівняння груп, яким вводили сполуку за винаходом й фізіологічний розчин) оцінювали за допомогою t-тесту Стьюдента.

Приклад 3

Біологічна активність in vitro

Модифікований набір Flash Plate™ для оцінки активації аденілілциклази (New England Nuclear; Cat. No.SMP004A) застосовували для безпосередньої ідентифікації кандидатних сполук як агоністів

hRUP25 відповідно до наведеного далі протоколу. Під терміном hRUP25 розуміють послідовності людини, задепоновані в GenBank під номером доступу NM_177551, у випадку нуклеотидної послідовності, і під номером NP_808219, у випадку поліпептидної послідовності, і природні алельні варіанти, ортологи ссавців і їх рекомбінантні мутанти.

Клітини CHO, стабільно трансфіковані вектором експресії, що кодує hRUP25, і культивовані при умовах, які підходять для експресії кодованого рецептора hRUP25 на клітинній поверхні, збирали з колб неферментативними способами. Клітини промивали в PBS і ресуспендували в аналітичному буфері виробника. Живі клітини підраховували на гематиметрі методом виключення трипанового синього, і концентрацію клітин доводили до 2×10^6 клітин/мл. Стандарти cAMP і буфер для визначення (що містить 2мкМю слідових кількостей [125 I]-cAMP (100мкл) на 11мл буфері для визначення) одержували й зберігали відповідно до інструкції виробника. Кандидатні сполуки, ідентифіковані відповідно до вищеписаної процедури (якщо в замороженому вигляді, то відтавали при кімнатній температурі) додавали у відповідну ямку (переважно в ямки 96-ямкової плашки) з підвищенням концентрації (3мкл/ямка; 12мкМ остаточна концентрація для аналізу). У ці ямки додавали 100000 клітин в 50мкл аналітичного буфера, і суміш потім інкубували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі, обережно струшуючи. Після інкубування в кожну ямку додавали 100мкл буфера для визначення, а потім інкубували протягом 2-24 годин. Підрахунок у плашках здійснювали в спектрофотометрі Wallac MicroBetaTM, використовуючи "Prot. #31" (відповідно до інструкцій виробника).

Значення EC₅₀ визначених сполук за винаходом в аналізі cAMP у цільних клітинах складало близько 25мкМ або менше.

Приклад 4

Біологічна активність in vitro

Аналіз зв'язування 35 S-GTP γ S

Мембрани, отримані із клітин яєчника китайського хом'ячка (CHO)-K1, стабільно експресуючих рецептор ніацину або контрольний вектор (7мкл/аналіз), розводили в аналітичному буфері (100мМ HEPES, 100мМ NaCl і 10мМ MgCl₂, pH 7,4) у плашках Wallac Scintistrip і заздалегідь інкубували разом з досліджуваною сполукою, розведеною в аналітичному буфері, що містить 40мкМ GDP (кінцева концентрація [GDP] становила 10мкМ) протягом ~10 хвилин перед додаванням 35 S-GTP γ S до 0,3нМ. Для того, щоб уникнути преципітації ймовірної сполуки всі сполуки спочатку одержували в 100% ДМСО й потім розбавляли в аналітичному буфері до кінцевої концентрації в аналізі 3% ДМСО. Плашки залишали на одну годину для проходження зв'язування, а потім центрифугували при 4000об./хв протягом 15 хвилин при кімнатній температурі й потім підраховували в сцинтиляційному лічильнику TopCount. Аналіз нелінійної регресії кривих зв'язування проводили в GraphPad Prism.

Одержання мембран

Матеріали:

Культуральне середовище для клітин CHO-K1: Модифіковане культуральне середовище для клітин Kaighn F-12 з 10% FBS, 2мМ L-глутаміну, 1мМ пірувату натрію й 400мкг/мл G418

Буфер для зняття мембран: 20мМ HEPES; 10мМ EDTA, pH 7,4

Буфер для промивання мембран: 20мМ HEPES; 0,1мМ EDTA, pH 7,4

Суміш інгібіторних протеаз: P-8340 (Sigma, St. Louis, MO)

Процедура:

Відсмоктували культуральне клітинне середовище 15см² плашок, плашки промивали 5мл холодного PBS і рідину відсмоктували.

Додавали 5мл буфера для зняття мембран і клітини зскрібали. Зіскрібок переносили в 50мл пробірку для центрифугування. Додавали 50мкл суміші інгібіторних протеаз.

Центрифугували при 20000об./хв. протягом 17 хвилин при 4°C.

Супернатант відсмоктували й клітинний осад ресуспендували в 30мл буферу для промивання мембран. Додавали 50мкл суміші інгібіторних протеаз.

Центрифугували при 20000об./хв. протягом 17 хвилин при 4°C.

Супернатант клітинного осаду відсмоктували. Клітинний осад може бути заморожений при температурі -80°C для застосування надалі або може бути використаний негайно.

Аналіз

Матеріали:

Сіль гуанозин 5'-дифосфат натрію (GDP, Sigma-Aldrich Catalog #87127)

Сіль гуанозин тіотрифосфат триетиламонію 5'-[γ ³⁵S] ([35 S]GTP γ S, Amersham Biosciences Catalog #SJ1320, ~1000Кю/ммоль)

96 ямкові плашки Scintiplates (Perkin-Elmer #1450-501)

Зв'язувальний буфер: 20мМ HEPES, pH 7,4; 100мМ NaCl; 10мМ MgCl₂

Буфер GDP: зв'язувальний буфер плюс GDP, в зоні від 0,4 до 40мкМ, використовують свіжим в аналізі

Процедура:

(Загальний аналітичний обсяг=100мкл лунка)

25мкл буфера GDP разом або без сполуки (остаточна концентрація GDP 10мкМ - використовують основний вихідний розчин 40мкМ)

50мкл мембран у зв'язувальному буфері (0, мг білка/мл)

25мкл [35 S]GTP γ S у зв'язувальному буфері. Одержують додаванням 5мкл основного вихідного розчину [35 S]GTP γ S в 10мл зв'язувального буфера (буфер не містить GDP).

Плашки із сполуками відтавали для проведення скринінга («дочірні» плашки з 5мкл сполуки @ 2мМ в 100% ДМСО)

Розбавляли 2мМ сполуки в пропорції 1:50 з 245мкл буфером GDP до 40мкМ в 2% ДМСО. Відтавали заморожений осад мембран на льоді

Швидко гомогенізували мембрани до суспензії, використовуючи POLYTRON PT3100 (зразок PT-DA 3007/2 при 7000об./хв). Визначали концентрацію білка мембран аналізом Bradford. Розбавляли мембрани до концентрації білка 0,40мг/мл у буфе-

рі для зв'язування. (Увага: кінцева концентрація в аналізі становить 20мкг/ямку).

Додавали 25мкл сполуки в буфер GDP на ямку в плашку Scintiplate.

Додавали 50мкл мембран на ямку в плашку Scintiplate.

Інкубували протягом 5-10 хвилин при кімнатній температурі.

Додавали 25мкл розведеного [³⁵S]GTP_γS. Інкубували на шейкері (Lab-Line модель #1314, струшували на 4) протягом 60 хвилин при кімнатній температурі.

Аналіз зупиняли, центрифугуючи щільно закриті кришками плашки при 2500об./хв. протягом 20 хвилин при 22°C.

Зчитували на сцинтиляційному лічильнику TopCount NXT - протокол 35S.

Значення EC₅₀ визначених сполук за винаходом у функціональному аналізі зв'язування GTP_γS in vitro перебувало в зоні від близько 10 до 100мкМ. Більш переважно, значення EC₅₀ визначених сполук за винаходом в цьому аналізі перебувало в зоні від близько 1 до 10мкМ. Ще більш переважно, значення EC₅₀ визначених сполук за винаходом в цьому аналізі було менше приблизно 1мкМ.

Приклад 5

Модель тварини in vivo

Одне із застосувань сполуки за даним винаходом як лікарського засобу для профілактики й лікування високого співвідношення загального холестерину/ЛВЩ-холестерину й станів, з ним зв'язаних, продемонстровано активністю сполуки по зниженню відношення загального холестерину й ЛВЩ-холестерину, зниженню ЛВЩ-холестерину або по захисту від атеросклерозу на моделі свині in vivo. Свині служили як тваринна модель через свою фізіологічну подоби людині, особливо, подоби ліпідного обміну, найближчого з більшості інших тваринних моделей. Модель свині in vivo наведена як приклад і не служить для обмеження винаходу.

Йоркширських свиней альбіносів (вага тіла 25,5±4кг) тримали на дієті, багатій насиченими жирними кислотами й холестерином (SFA-CHO), протягом 50 днів (1кг корму на 35кг⁻¹ ваги свині), що складається зі стандартного корму з додаванням 2% холестерину й 20% яловичого жиру [Royo T., et al., European Journal of Clinical Investigation (2000) 30:843-52; опис якої наведено в даному документі як посилання в повному обсязі]. Пропорцію насичених і ненасичених жирних кислот змінювали від 0,6 у нормальному кормі для свиней до 1,12 у кормі SFA-CHO. Тварин розділяли на дві групи: одна група (n=8) одержувала корм SFA-CHO і їй проводили плацебо лікування, а інша група (n=8) одержувала корм SFA-CHO і їй вводили сполуку (3,0мг кг⁻¹). Контрольні тварини перебували на дієті стандартним кормом протягом 50 днів. Зразки крові брали перед введенням для обчислення фону (2 дні після одержання тварин) і через 50 днів після початку дієти. Ліпіди крові аналізували. Тварин умертвляли й розтинали.

Альтернативно, описаний вище аналіз містив у собі множини груп, кожна з яких одержувала різні дози сполуки. Переважними зазначеними дозами були дози, вибрані із групи, що складається з:

0,1мг кг⁻¹, 0,3мг кг⁻¹, 1,0мг кг⁻¹, 3,0мг кг⁻¹, 10мг кг⁻¹, 30мг кг⁻¹ і 100мг кг⁻¹. Альтернативно, описаний вище аналіз проводили в різні моменти часу. Кращі зазначені моменти часу вибрані із групи, що складається з 10 тижнів, 20 тижнів, 30 тижнів, 40 тижнів і 50 тижнів.

ЛВЩ-холестерин

У цитрат тринатрію збирали кров (3,8%, 1:10). Центрифугували (1200г, 15хв) з одержанням плазми, що відразу аналізували. Загальний холестерин, ЛВЩ-холестерин і ЛНЩ-холестерин вимірювали за допомогою автоматичного аналізатора Kodak Ektachem DT System (Eastman Kodak Company, Rochester, NY, USA). Зразки, параметри обсягу в яких був вище області значень, розчиняли розчином виробника й потім знову аналізували. Визначали загальне відношення холестерин/ЛВЩ-холестерин. Проводили порівняння рівня ЛВЩ-холестерину між групами. Проводили порівняння відношення загального холестерину/ЛВЩ-холестерину між групами.

Підвищення ЛВЩ-холестерину або зниження відношення загального холестерину/ЛВЩ-холестерину на введення сполуки вважали показовим для сполуки з вищевказаною функцією.

Атеросклероз

Проводили розтин по вентральній поверхні в поздовжньому напрямку для витягу грудної й черевної аорти, і аорту фіксували у формаліні з нейтральним буфером після взяття зразків у стандартних місцях грудної й черевної аорти для гістологічного дослідження й вивчення ліпідного складу й синтезу. Після фіксації всю аорту забарвлювали Суданом IV і розпрямляли, і робили цифрові знімки за допомогою телевізійної камери, приєднаної до системи комп'ютерного аналізу зображення (Image Pro Plus; Media Cybernetics, Silver Spring, MD) для визначення відсотка поверхні аорти з атеросклеротичним ураженням [Gerrity RG et al., Diabetes (2001) 50:1654-65; Cornhill JF et al., Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology (1985) 5:415-26; опис яких наведено тут як посилання в повному обсязі]. Відсоток поверхні аорти з атеросклеротичним ураженням порівнювали між групами.

Зменшення відсотка поверхні аорти з атеросклеротичним ураженням на введення сполуки вважали показовим для сполуки з вищевказаною функцією.

Приклад 6

Аналіз зв'язування рецептора

Крім описаних способів, використовували інші способи оцінки досліджуваної сполуки, визначаючи афінність зв'язування з рецептором RUP25. Для цього типу аналізу звичайно потрібний ліганд рецептора RUP25 з радіоактивною міткою. Під час відсутності відомих лігандів рецептора RUP25 і їхніх аналогів з радіоактивною міткою, сполуки формули (Ia) можна мітити радіоізотопами й використовувати в аналізі оцінки афінності досліджуваної сполуки до рецептора RUP25.

Сполуку RUP25 формули (Ia), мічену радіоактивною міткою, можна використати при скринінгу для ідентифікації/оцінки сполук. Загалом, синтезована або ідентифікована нова сполука (тобто, досліджувана сполука) може бути оцінена на здат-

ність зменшувати зв'язування «сполуки формули (Ia) з радіоактивною міткою» з рецептором RUP25. Відповідно, здатність конкурувати з "сполукою формули (Ia), міченою радіоактивною сполукою" або лігандом RUP25, міченим радіоактивним сполукою, за зв'язування з рецептором RUP25 безпосередньо корелює з афінністю зв'язування досліджуваної сполуки й рецептора RUP25.

Протокол аналізу для визначення зв'язування рецептора у випадку RUP25:

А. Одержання рецептора RUP25

Клітини 293 (нирки людини, ATCC), тимчасово трасфіковані 10мкг рецептора RUP25 людини і 60мкл ліпофектаміну (на 15-см-ову чашку), вирощували в чашці протягом 24 годин (конфлюентність 75%) зі зміною середовища й знімали за допомогою 10мл/чашку буфера Hepes-EDTA (20мМ Hepes+10мМ EDTA, pH 7,4). Клітини центрифугували в центрифугі Beckman Coulter протягом 20 хвилин, 17000об./хв. (ротор JA-25.50). Потім клітинний осад ресуспендували в 20мМ Hepes+1мМ EDTA, pH 7,4 і гомогенізували в 50-мл гомогенізаторі Dounce і знову центрифугували. Після видалення супернатанта клітинний осад зберігали при температурі -80°C до моменту використання в аналізі зв'язування. При використанні в аналізі мембрани відтавали на льоді протягом 20 хвилин, і потім додавали 10мл інкубаційного буфера (20мМ Hepes, 1мМ MgCl₂, 100мМ NaCl, pH 7,4). Мембрани струшували для ресуспендування сирого осаду мембрани і гомогенізували в гомогенізаторі Brinkmann PT-3100 Polytron протягом 15 секунд у положенні 6. Концентрацію білка мембрани визначали, використовуючи білковий аналіз Бредфорда (BRL Bradford).

В. Аналіз зв'язування

Для повного зв'язування в 96-ямкові поліпропіленові мікротитрувальні плашки додавали загальний обсяг 50мкл придатним чином розведених мембран (розведено в аналітичному буфері, що містить 50мМ Tris HCl (pH 7,4), 10мМ MgCl₂ і 1мМ EDTA; 5-50мкг білка), потім додавали 100мкл аналітичного буфера й 50мкл ліганду RUP25, міченого радіоактивною сполукою. Для неспецифічного зв'язування додавали 50мкл аналітичного буфера замість 100мкл і додавали додаткові 50мкл 10мк холодного RUP25, а потім 50мкл ліганду RUP25, міченого радіоактивною сполукою. Потім плашки інкубували при кімнатній температурі протягом 60-120 хвилин. Швидкість зв'язування визначали за допомогою аналізу фільтрування плашок через пристрій Microplate Devices GF/C Unifilter filtration plate з 96-ямковою плашкою для збору Brandell, а потім промивали холодним 50мМ Tris HCl, pH 7,4, що містить 0,9% NaCl. Потім дно фільтрувальної плашки закривали, у кожну ямку додавали 50мкл Optiphase Supermix, плашки закривали, і оцінювали на сцинтиляційному лічильнику Trilux MicroBeta. Для з'єднання в конкурентному аналізі замість 100мкл аналітичного буфера у відповідну ямку додавали 100мкл придатним чином розведеної досліджуваної сполуки, а потім додавали 50мкл ліганду RUP25, міченого радіоактивною сполукою.

С. Розрахунки

Досліджувані сполуки спочатку оцінювали при 1 і 0,1мкМ, а потім при тій самій концентрації, що

був обраний як середня доза, необхідна для 50% інгібування зв'язування міченого ліганду RUP25 (тобто, IC₅₀). Специфічне зв'язування за відсутності досліджуваної сполуки (B₀) є різницею загально-го зв'язування (B_T) мінус неспецифічне зв'язування (NSB) і, аналогічним чином, специфічне зв'язування (у присутності досліджуваної сполуки) (B) є різницею зв'язування, що заміщає (BD), мінус неспецифічне зв'язування (NSB). IC₅₀ визначали по кривій «інгібування-відповідь», логіт-логарифм % B/B₀ проти концентрації досліджуваної сполуки.

K_i розраховували за допомогою розкладання Cheng і Prustoff:

$$K_i = IC_{50} / (1 + [L] / K_d)$$

Де [L] являє собою концентрацію радіоактивно міченого ліганду RUP25, використовуюваного в аналізі, і K_d є константою дисоціації міченого ліганду RUP25, визначеною незалежно за тих самих умов зв'язування.

D. Альтернативна процедура аналізу зв'язування

Конкурентний аналіз зв'язування ³H-нікотинової кислоти.

Клітини CHO-K1, стабільно експресуючі рецептор ніацину, використали для одержання мембран для аналізу зв'язування. Клітини вирощували до конфлюентності ~80% у середовищі для росту (середовище F-12, модифіковане по Kaighn (ATCC, #30-2004), що містить 10% FBS (GIBCO, #10438-026), 1мг/мл G418 (GIBCO, #10131-027) і їх Pen-Strep (Sigma P-0871), збирали зішкрягуванням і центрифугували при 12000xg, 4°C, 10 хвилин. Клітинний осад ресуспендували в буфері для збору (20мМ HEPES, 10мМ EDTA, pH 7,4) і гомогенізували з 4x10 вторинними імпульсами гомогенізатора 12мм Polytron, з установкою на 5. Лізат центрифугували при 2000xg, 4°, 10 хвилин для видалення нелізованих клітин і ядер, що залишилися, і отриманий супернатант центрифугували при 39000xg, 4°, 45 хвилин до залишку з мембран. Отриманий залишок ресуспендували в промивному буфері (20мМ HEPES, 0,1мМ EDTA, pH 7,4), гомогенізували з 3x10 вторинними імпульсами в 12мм Polytron, з установкою на 4, і ще раз центрифугували при 39000xg, 4°, 45 хвилин. Отриманий залишок ресуспендували в промивному буфері й зберігали в рідкому азоті перед застосуванням. Концентрацію білків мембрани в цьому препараті визначали за допомогою білкового аналізу Pierce BCA, використовуючи як стандарт BSA.

Рівноважне зв'язування Н-нікотинова кислота здійснювали в 96-ямкових поліпропіленових плашках. Реакційні суміші містили 140мкл мембран, розведених в аналітичному буфері (20мМ HEPES, pH 7,4, 1мМ MgCl₂, і 0,01% CHAPS; 15-30мкг білок мембрани/аналіз), 20мкл досліджуваної сполуки, розведеної в аналітичному буфері (основний розчин сполуки становив 100% ДМСО; кінцева концентрація ДМСО в аналізі становила 0,25%) і 40мкл 250нМ ніацину, міченого тритієм ([5,6-³H] - нікотинова кислота: American Radiolabeled Chemicals, Inc., 20мкМ в етанолі; кінцева концентрація етанолу в кожному аналізі становила 1,5%). Неспецифічне зв'язування визначали в присутності 250мкМ

неміченої нікотинової кислоти. Після перемішування протягом 3-4 годин при кімнатній температурі, реакційні суміші фільтрували через плашки Packard Unifilter GF/C, використовуючи збірник Packard Harvester, і промивали 8×200мкл зв'язувальним буфером, охолодженим на льоді. Плашки сушили протягом ночі й задню поверхню плашок закривали за допомогою стрічки PerkinElmer, розробленої для плашок GF/C. У кожну ямку додавали 40мкл PerkinElmer Microscint-20 сцинтиляційної рідини, плашки закривали кришкою й аналізували на сцинтиляційному лічильнику Packard TopCount.

Розрахунок робили в такий же спосіб, як описано вище в розділі С.

EC₅₀ деяких сполук за винаходом в аналізі конкурентного зв'язування ³H-нікотинової кислоти було в області від близько 10 до близько 100мкМ. Найбільш переважні сполуки за винаходом мали значення EC₅₀ У цьому аналізі в межах від близько 1 до близько 10мкМ. Ще більш переважні сполуки мали значення EC₅₀ У цьому аналізі менше, ніж близько 1мкМ.

Приклад 7: Імпульсація за допомогою лазерної доплерівської системи

Процедура - самців мишей C57B16 (~25г) анастезували 10мг/мл/кг нембутал натрію. При введенні антагоністів їх вводили разом з анестезією нембуталом. Через десять хвилин тварин вміщували під лазер і відвертали вухо для доступу до вентральної поверхні. Лазер розташовували в центрі вуха й фокусували з інтенсивністю 8,4-9,0В (як правило ~4,5см над вухом). Отримані дані представляли з форматом зображення 15 на 15 автоінтервал, 60 зображень і 20 секунд часова перерва із середнім розрізненням. Досліджувані сполуки вводили після одержання 10-ого зображення за допомогою ін'єкції в перитонеальну зону. На зображеннях 1-10 представлена основна лінія тварин, а дати нормалізовані із середнім значенням основною лінією інтенсивності.

Матеріали й методи - Лазерна доплерівська система Pirimed PimII; ніацин (Sigma); нембутал (Abbott labs).

Приклад 8: Інгібування продукції вільних жирних кислот, *in vivo* у катетеризованих самців щурів Sprague-Dawley

Аналіз неетерифікованих вільних жирних кислот (NEFA) здійснювали в сироватці, взятій в живих щурів з можливістю необмеженого руху. У яремну вену хірургічним шляхом імплантували катетер і тварин залишали відновлюватися принаймні на 48 годин після операції. Приблизно за 16 годин до проведення аналізу у тварин забирали корм. З катетера відсмоктували ~200мкл крові й одержували фоновий зразок сироватки NEFA. Кожному щурові внутрішньочеревинно (IP) вводили лікарський препарат у різних концентраціях і потім ~200мкл крові відсмоктували з катетера в зазначені моменти часу для подальшого аналізу NEFA. Аналіз NEFA здійснювали відповідно до інструкцій виробника (Wako Chemicals, USA; NEFA C) і концентрацію вільних жирних кислот визначали за допомогою аналізу регресії відомою стандартною кривою (діапазон відомих вільних жирних кислот). Дані аналізували за допомогою Excel і PrismGraph.

Приклад 9

Синтези деяких сполук за винаходом

Сполуки за винаходом і їхній синтез ілюстровані далі за допомогою наступних прикладів. Наступні приклади призначені для додаткового опису винаходу, однак, не обмежують винахід конкретними параметрами цих прикладів. Описані в даному документі сполуки, *supra* і *infra*, мають назви відповідно до CS Chem Draw Ultra Version 7.0. 1 або AutoNom 2000. У деяких випадках використовуються загальноприйняті назви і ясно, що ці загальноприйняті назви будуть зрозумілі фахівцям у даній галузі. Звичайно, у прикладах, представлених далі, стандартна вказівка "(±)" що безпосередньо передує хімічній назві, застосовується для вказівки рацемічної суміші. Хімічні структури, показані в прикладах, дані тільки з метою ілюстрації й не призначені для обмеження, якщо тільки хімічна назва в прикладі не обговорена особливо.

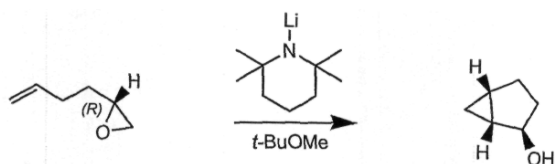
Хімія: Спектр протонного ядерного магнітного резонансу (¹H ЯМР) записували на Varian Mercury Vx-400, обладнаному 4 nucleus датчиком, що перемикається автоматично, і z-градієнт або Bruker Avance-400, обладнаний QNP (Quad Nucleus Probe) або BBI (Broad Band Inverse) і z-градієнт. Хімічний зсув даний в частинах на мільйон (ppm) із сигналом залишкового розчинника, використовуваний як точка відліку. Використовується наступна аббревіатура ЯМР: с=синглет, д=дублет, дд=подвійний дублет, дт=подвійний триплет, т=триплет, кв=квартет, м=мультиплет, уш=широкий. Мікрохвильове опромінення виконували використовуючи Emyrs Synthesizer (Personal Chemistry). Тонкошарову хроматографію (ТШХ) проводили на силікагелі 60 F₂₅₄ (Merck), препаративну тонкошарову хроматографію (преп ТШХ) проводили на РК6F силікагелі 60 А 1мм пластинках (Whatman), і колонкову хроматографію виконували на колонці із силікагелем, використовуючи Kieselgel 60, 0,063-0,200мм (Merck). Упарювання проводили у вакуумі в роторному випарнику Büchi. Celite 545® використали при фільтруванні з паладієм.

LCMS спектр: 1) PC: BEPX-насоси: LC-10AD VP, Shimadzu Inc.; системний контролер BEPX: SCL-10A VP, Shimadzu Inc; детектор УФ: SPD-10A VP, Shimadzu Inc; автосемплер: CTC HTS, PAL, Leap Scientific; мас-спектрометр: API 150EX with Turbo Ion Spray source, AB/MDS Sciex; програмне забезпечення: Analyst 1,2,2) Mac: BEPX-насоси: LC-8A VP, Shimadzu Inc; BEPX system controller: SCL-10A VP, Shimadzu Inc. детектор УФ: SPD-10A VP, Shimadzu Inc; автосемплер: 215 Liquid Handler, Gilson Inc; мас-спектрометр: API 150EX with Turbo Ion Spray source, AB/MDS Sciex Software: Masschrom 1,5,2.

Приклад 9.1: Одержання (1a,5a)-(+)-4-(2H-тетразол-5-іл)-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діазациклопропа[а]пенталену (сполука 4).

Стадія А: Одержання біцикло[3,1,0]гексан-2-олу.

107



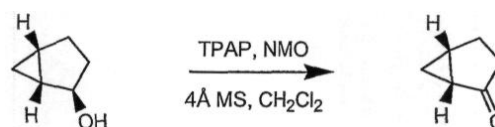
LiTMP одержували шляхом додавання H-BuLi (2,5М в гексані, 143мл, 358ммоль) до перемішувального розчину TMP (50,7г, 359ммоль) у трет-BuOMe (1,0л) при температурі -78°C . Світло жовтий розчин LiTMP повільно нагрівали до 0°C протягом 45хв. До перемішувального розчину (R)-2-бут-3-енілоксирану (17,6г, 179ммоль, Schaus, S. E.; et al. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 1307) у трет-BuOMe (500мл) при температурі 0°C по краплях додавали розчин LiTMP за допомогою канюлі протягом 50хв. Отриману суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 18 годин, потім гасили за допомогою MeOH (40мл). Реакційну суміш концентрували до загального об'єму в 600мл і розчин промивали HCl (1н водний, $3 \times 350\text{мл}$) і насиченим сольовим розчином (300мл). Органічні продукти сушили над MgSO_4 , фільтрували й концентрували (90мм Hg, температура бані 25°C) з одержанням біцикло[3,1,0]гексан-2-олу у вигляді світло жовтого масла. Спектральні дані для біцикло[3,1,0]гексан-2-олу були аналогічні відомим літературним даними, Hodgson, D. M.;

90878

108

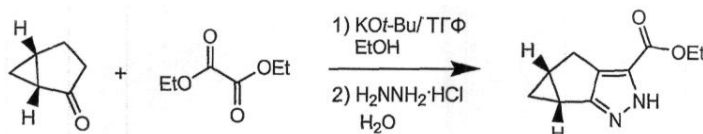
Chung, Y. K.; Paris, J.-M. J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 8664.

Стадія В: Одержання біцикло[3,1,0]гексан-2-ону



TPAP (1,88г, 5,35ммоль) додавали до перемішувального розчину, біцикло[3,1,0]гексан-2-олу (10,5г, 107ммоль), NMO (25,1г, 214ммоль) і порошку MS з розміром частинок 4Å (20г) в CH_2Cl_2 (500мл) при температурі навколишнього середовища. Суміш перемішували протягом 2,5 годин і фільтрували через силікагель (80см \times 12см) і елюювали сумішшю $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1). Органічний розчинник обережно упарювали у вакуумі (100мм Hg, температура бані 25°C) з одержанням біцикло[3,1,0]гексан-2-ону. Спектральні дані були аналогічні відомим раніше для гас-біцикло[3,1,0]гексан-2-ону (Newman-Evans, R. H.; Simon, R. J.; Carpenter, B. K. J. Org. Chem. 1990, 55, 695).

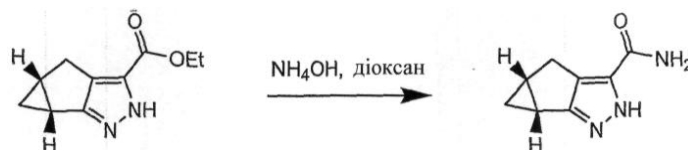
Стадія С: Одержання етилового ефіру 1а,2,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти.



До розчину біцикло[3,1,0]гексан-2-ону (9,24г, 96,1ммоль) і діетилоксалату (14,7 г, 101ммоль) в EtOH (250мл) при кімнатній температурі в атмосфері N_2 додавали розчин KOi-Bu у ТГФ (106мл 1М розчину, 106ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 3,5 годин, у процесі цього додавали гідразингідрохлорид (7,90г, 115ммоль) в H_2O (40мл). Реакційну суміш перемішували протягом 20 годин при кімнатній температурі й підкисляли до pH ~ 3 додаванням HCl (6н водний). Леткі речовини видаляли у вакуумі й отриману тверду речовину розбавляли EtOAc (500мл) і H_2O (500мл). Шари розділяли й водну фазу знову екстрагували EtOAc (300мл). Об'єднані органічні продукти промивали насиченим сольовим розчином (400мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували й концентрували до сирого масла, що було визначено по даним ^1H ЯМР як приблизно 75-80% чистий (мас/мас) скла-

дний ефір. Зазначену в заголовку сполуку використали безпосередньо в наступній реакції (аміноліз) без додаткового очищення. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 10,55 (1H, уш.с), 4,32 (2H, кв, $J=6,8\text{Гц}$), 2,96 (1H, дд, $J=16,8, 6,0\text{Гц}$), 2,80 (1H, д, $J=17,2\text{Гц}$), 2,23-2,13 (2H, м), 1,35 (3H, т, $J=7,2\text{Гц}$), 1,15 (1H, м), 0,34 (1H, м). ^{13}C APT NMR (частковий) (100МГц, CDCl_3): δ нагору: 127,4, 61,2, 26,8, 16,8; униз: 23,0, 15,4, 14,5. ВЕРХ/MS: колонка Discovery[®] C18 (5мк, 50 \times 2,1мм), 5% об./об. CH_3CN (що містить 1% об./об. ТФО) в H_2O (що містить 1% об./об. ТФО), градієнт до 99% об./об. CH_3CN в H_2O , 0,75 мл/хв, $t_r=1,62\text{хв}$, $\text{ESI}^+=193,1$ (M+H).

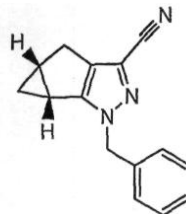
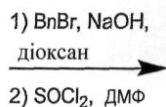
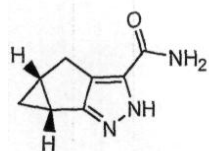
Стадія D: Одержання аміду 1а,2,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



До розчину складного ефіру зі стадії С (14,2г, 73,9ммоль) в діоксані (140мл) додавали гідроксид амонію (28% NH_3 в H_2O , 750мл). Суміш поміщали в 1000мл-ову посудину з жаростійкого скла й струшували на планшетному шейкері протягом 22 го-

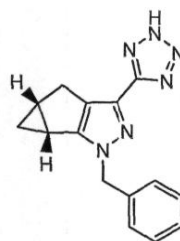
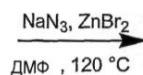
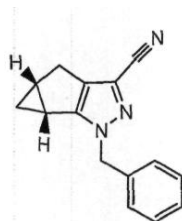
дин при кімнатній температурі. Суміш концентрували у вакуумі до загального об'єму в 100мл, у процесі чого з'являвся ясно-жовтий осад. Суміш фільтрували й тверду речовину промивали H_2O (2 \times 100мл). Додаткове сушіння твердої речовини у

вакуумі давало амід 1а,2,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти [ВЕРХ/MS: колонка Discovery® С18 (5мк, 50×2,1мм), 5% об./об. CH₃CN (що містить 1% об./об. ТФО) в H₂O (що містить 1% об./об. ТФО) градієнт до 99% об./об. CH₃CN в H₂O, 0,75мл/хв,



Амід зі стадії D (9,38г, 57,9ммоль) частково розчиняли в діоксане (150мл) і додавали NaOH (5н водний, 23,0мл, 115ммоль), потім бензилбромід (10,3г, 60,2ммоль). Суміш повільно ставала прозорою, і реакційну суміш перемішували протягом 20 годин при кімнатній температурі. Суміш підкисляли до pH≈2 додаванням HCl (6н, водн.) і концентрували досуха у вакуумі. Отримана ясно-жовту тверду речовину промивали NaHCO₃ (насичений водний, 100мл) і H₂O (100мл). Додаткове сушіння твердої речовини у вакуумі давало бензилований продукт, амід 2-бензил-1а,2,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини.

Посудину, обладнану сушильною трубкою, в атмосфері N₂ заповнювали безводним ДМФ (50мл). Посудину охолоджували до 0°C і протягом 2 хвилин по краплях додавали тіонілхлорид (4,84мл, 66,5ммоль). Після перемішування протягом ще 10 хвилин, додавали суспензію амиду 2-бензил-1а,2,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти (14,0г, 55,3ммоль) у ДМФ (90мл) протягом 5 хвилин, використовуючи додаткову лійку. Суміш повільно нагрівали до кімнатної температури й перемішували протягом 20 хвилин при температурі, у процесі чого додатково додавали тіонілхлорид (3,05мл, 41,9ммоль) у вигляді попередньо перемішаного розчину в ДМФ (20мл). Реакційну суміш перемішували протягом ще 20 хвилин і додавали



До розчину 2-бензил-1а,2,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонітрилу (11,1г, 47,2ммоль) у ДМФ (125мл) додавали ZnBr₂ (18,4г, 70,6ммоль), потім Na₃ (12,2г, 188ммоль). Суміш нагрівали до 120°C і перемішували протягом 18 годин в атмосфері N₂. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й ДМФ видаляли у вакуумі. Сирий залишок розбавляли EtOAc (200мл) і HCl (3н водний ~100мл) і перемішували

t_r=1,09хв, ESI⁺=164,0 (M+H)] у вигляді білої твердої речовини.

Стадія Е: Одержання 2-бензил-1а,2,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонітрилу

другий попередньо перемішуваний розчин тіонілхлориду (6,0мл, 82,5ммоль) у ДМФ (20мл). Реакційну суміш перемішували протягом ще 15 хвилин і додавали NaHCO₃ (насичений водний, 50мл), потім H₂O (100мл). Суміш перемішували протягом 10 хвилин і концентрували майже досуха у вакуумі. Залишок розбавляли EtOAc (350мл) і H₂O (250мл). Шари розділяли й водну фазу знову екстрагували EtOAc (250мл). Об'єднані органічні продукти промивали NaHCO₃ (насичений водний, 400мл) і насиченим сольовим розчином (400мл), сушили над MgSO₄, фільтрували й концентрували з одержанням 2-бензил-1а,2,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонітрилу у вигляді коричневої твердої речовини. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 7,37 (3H, м), 7,25 (2H, м), 5,31 (1H, д, J=14,8Гц), 5,24 (1H, д, J=14,8Гц), 2,86, (1H, дд, J=16,4, 6,4Гц), 2,72 (1H, д, J=16,0Гц), 2,19 (1H, м), 1,87 (1H, м), 1,07 (1H, м), 0,32 (1H, м). ¹³C АРТ NMR (100МГц, CDCl₃): δ нагору: 154,4, 135,3, 130,0, 118,9, 114,3, 55,9, 26,2, 16,9; униз: 129,2, 128,6, 128,1, 24,2, 14,4. ВЕРХ/MS: колонка Discovery® С18 (5мк, 50×2,1мм), 5% об./об. CH₃CN (що містить 1% об./об. ТФО) в H₂O (що містить 1% об./об. ТФО) градієнт до 99% об./об. CH₃CN в H₂O, 0,75 мл/хв, t_r=2,23хв, ESI⁺=236,1 (M+H).

Стадія F: Одержання 2-бензил-4-(2Н-тетразол-5-іл)-1а,2,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пенталену

протягом 10 хвилин. Шари розділяли й водну фазу знову екстрагували EtOAc (150мл). Об'єднані органічні продукти промивали NaOH (1М водн., 2×250мл) і органічні шари відкидали. Основну водну фазу підкисляли 6н HCl до pH ~2 і екстрагували EtOAc (2×250мл). Екстракти промивали насиченим сольовим розчином (150мл), сушили над MgSO₄, фільтрували й концентрували з одержанням 2-бензил-4-(2Н-тетразол-5-іл)-1а,2,5,5а-тетрагідро-

1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пенталену у вигляді ясно-коричневої твердої речовини. ¹H ЯМР (400МГц, MeOD): δ 7,33 (5H, м), 5,42 (1H, д, J=14,8Гц), 5,35 (1H, д, J=15,2Гц), 3,01 (1H, дд, J=16,4, 6,4Гц), 2,88 (1H, д, J=17,6Гц), 2,28 (1H, м), 2,11 (1H, м), 1,14 (1H, м), 0,33 (1H, м). ВЕРХ/MS: колонка Alltech® Prevail C18 (5мк, 50×4,6мм), 5% об./об. CH₃CN (що містить 1% об./об. ТФО) в H₂O (що містить 1% об./об. ТФО) градієнт до 99% об./об. CH₃CN в H₂O, 3,5мл/хв, t_r=2,14 хвилин, ESI⁺=279,3 (M+H).

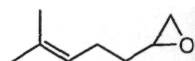
Стадія G: Одержання (1a,5a)-4-(2H-тетразол-5-іл)-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пенталену (сполука 4)



У перемішуваний розчин 2-бензил-4-(2H-тетразол-5-іл)-1a,2,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пенталену (10,4г, 37,4ммоль) і KOt-Bu (374мл 1М розчину в ТГФ, 374ммоль) у ДМСО (300мл) барботували повітря протягом 20 годин при кімнатній температурі. ТГФ, що залишився, видаляли у вакуумі й реакційну суміш підкисляли до pH=2 додаванням HCl (3М водний). Суміш концентрували у вакуумі майже досуха. Залишок розчиняли в HCl (1н водний, 250мл) і екстрагували EtOAc (5×250мл). Органічні продукти сушили над MgSO₄, фільтрували й концентрували. Продукт очищали й перетворювали в сіль амонію, завантажуючи речовину (у вигляді розчину в MeOH) у колонку, що містить смола Bondesil SCX SPE (~250г). Колонку промивали MeOH (200мл) до видалення вільних домішок. Продукт елюювали, використовуючи 2н NH₃/MeOH (прибл. 200мл). Концентрування основного елюента давало сіль амонію сполуки 4 у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400МГц, MeOD): δ 3,02 (1H, дд, J=16,4, 6,0Гц), 2,90 (1H, д, J=16,0Гц), 2,19 (2H, м), 1,17 (1H, м), 0,33 (1H, м). ВЕРХ/MS: Discovery® C18 колонка (5мк, 50×2,1мм), 5% об./об. CH₃CN (що містить 1% об./об. ТФО) в H₂O (що містить 1% об./об. ТФО) градієнт до 99% об./об. CH₃CN в H₂O, 0,75мл/хв, t_r=1,21 хвилин, ESI⁺=189,0 (M+H). [α]_D²⁵+35,7 (с 0,39, MeOH).

Приклад 9.2: Одержання (±)-1,1-диметил-4-(2H-тетразол-5-іл)-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пенталену (сполука 7)

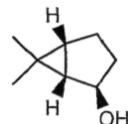
Стадія A: (±)-2-(4-метилпент-3-еніл)оксиран



2-(Бут-3-еніл)оксиран (1,000г, 10ммоль) і 2-метилбут-2-ен (10г, 102ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин у герметично закритій скляній посудині з каталізатором 1 Жана (Zhan) (0,057г, 0,086ммоль). Розчинник видаляли при зниженому тиску й залишок

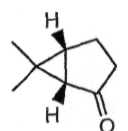
очищали колонковою хроматографією (0-10% EtOAc/н-гексан/силікагель) з одержанням 2-(4-метилпент-3-еніл)оксирану у вигляді безбарвного масла. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 5,2-5,1 (м, 1H), 2,95-2,88 (м, 1H), 2,75 (дд, 1H J₁=5,0, J₂=4,1), 2,48 (дд, 1H J₁=5,0, J₂=2,8), 2,15 (2H, кв, J=7,4), 1,70 (с, 3H), 1,63 (с, 3H), 1,60-1,50 (м, 2H).

Стадія B: Одержання (±)-6,6-диметил-біцикло[3,1,0]гексан-2-олу



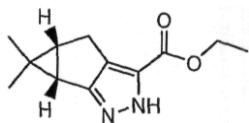
2,2,6,6-Тетраметилпіперидин (9,70г, 69ммоль) поміщали в МТБЕ (100мл) і охолоджували до -78°C. Обережно додавали н-бутиллітій (43мл, 1,6М в н-гексані, 69ммоль) і отриманий розчин залишали перемішуватися при температурі -78°C протягом 30 хвилин. Ясно-жовтий розчин, додавали за допомогою канюлі для переносу до охолодженого (0°C) розчину 2-(4-метилпент-3-еніл)оксирану (4,33г, 34,3ммоль) у МТБЕ (30мл) протягом 30 хвилин, залишали повільно нагріватися до кімнатної температури й перемішували в атмосфері аргону протягом 18 годин. Потім розчин додавали до 1М водного розчину соляної кислоти (50мл) і екстрагували додатковим МТБЕ (200мл). Розчинник видаляли при зниженому тиску й отримане масло очищали колонковою хроматографією (0-40% EtOAc/н-гексан, силікагель). (±)-6,6-Диметил-біцикло[3,1,0]гексан-2-ол одержували у вигляді жовтого масла. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 4,15-4,10 (м, 1H), 2,10-2,00 (м, 1H), 1,90-1,80 (м, 1H), 1,80-1,70 (м, 1H), 1,62 (уш.с, OH), 1,56 (ддд, 1H, J₁=12,9, J₂=9,5, J₃=2,9), 1,48 (уш.с, 1H), 1,14 (дд, 1H, J₁=6,3, J₂=1,2), 0,99 (с, 3H), 0,93 (с, 3H).

Стадія C: Одержання (±)-6,6-диметил-біцикло[3,1,0]гексан-2-ону



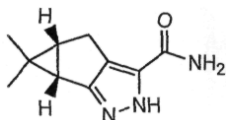
Одержували охолоджений (0°C) розчин N-метилпіперазину N-оксиду (3,11г, 26,5ммоль) і тетрапропіламоній перетенат (VII) (0,280г, 0,796ммоль) в DCM (40мл), що містить молекулярні сита 4A (прибл. 0,3г). По краплях додавали розчин (±)-6,6-диметил-біцикло[3,1,0]гексан-2-олу (1,67г, 13,3ммоль) в DCM (10мл) і розчин залишали нагріватися до кімнатної температури й перемішували протягом 1 години в атмосфері аргону. Розчин фільтрували через кварцовий фільтр, розчинник видаляли при зниженому тиску й отримане масло очищали колонковою хроматографією (0-100% DCM/н-гексан, силікагель). Одержували 6,6-диметил-біцикло[3,1,0]гексан-2-он у вигляді коричневого масла. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 2,35-2,15 (м, 2H), 2,10-2,00 (м, 1H), 1,97-1,85 (м, 2H), 1,66 (д, 1H, J=4,7), 1,16 (с, 3H), 1,12 (с, 3H).

Стадія D: Одержання етилового ефіру (±)-1,1-диметил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



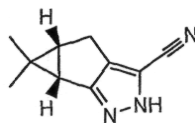
(±)-6,6-Диметил-біцикло[3,1,0]гексан-2-он (1,49г, 12,0ммоль), діетилоксалат (2,46г, 16,8ммоль) і трет-бутоксид калію (18,0мл, 1М у ТГФ, 18,0ммоль) перемішували в етанолі (40мл) при кімнатній температурі протягом 2 годин. Бажаний етиловий ефір (6,6-диметил-2-оксо-біцикло[3,1,0]гекс-3-іл) оксо-оцтової кислоти реєстрували за допомогою LCMS (m/z (ES^+): 247 $[M+Na]^+$, 225 $[M+H]^+$), але не виділяли. Додавали гідразин моногідроксид (0,168г, 24,4ммоль) у воді (2,0мл) і розчин нагрівали до 80°C протягом 18 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску й отримане масло виливали в 0,1М водний розчин соляної кислоти (30мл) і екстрагували DCM (200мл). Розчинник видаляли при зниженому тиску й залишок очищали колонковою хроматографією (0-50% EtOAc/н-гексан, силікагель) з одержанням етилового ефіру (±)-1,1-диметил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти у вигляді світло-жовтого масла, що тверділо при стоянні, m/z (ES^+): 243 $[M+Na]^+$, 221 $[M+H]^+$, 175 $[M-OEt]^+$; 1H ЯМР (CD_3OD): δ 4,4-4,3 (м, 2H, OC_2), 2,90 (дд, 1H, $J_1=17,5$, $J_2=6,9$), 2,65 (д, 1H, $J=17,5$), 2,1-2,0 (м, 1H), 1,95 (т, 1H, $J=12,9$), 1,37 (тд, $J_1=7,1$, $J_2=2,0$), 1,13 (с, 3H, екзо- CH_3), 0,74 (д, 3H, $J=2,0$, ендо- CH_3).

Стадія E: Одержання аміду (±)-1,1-диметил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



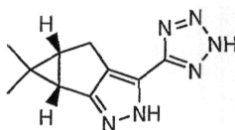
Етиловий ефір (±)-1,1-диметил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти (1,280г, 5,81ммоль) поміщали в 7М розчин аміаку в метанолі (60мл) у герметичній посудині й нагрівали до 100°C протягом 18 годин. Отриману суспензію збирали вакуумним фільтруванням з одержанням 1,1-диметил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти у вигляді твердого продукту кремового кольору. Розчинник видаляли з маткового розчину й залишок очищали препаративною ВЕРХ з одержанням додаткової кількості аміду (±)-1,1-диметил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти у вигляді твердого продукту кремового кольору, m/z (ES^+): 192 $[M+H]^+$, 175 $[M-NH_2]^+$; 1H ЯМР (CD_3OD): δ 2,9-2,65 (м, 1H), 2,55 (т, 1H, $J=19,9$), 2,0-1,8 (м, 2H), 1,03 (с, 3H), 0,63 (с, 3H).

Стадія F: Одержання (±)-1,1-диметил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонітрилу



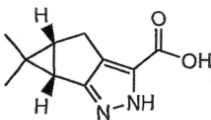
Амід (±)-1,1-диметил-1 а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонову кислоту (0,532г, 2,79ммоль) поміщали в ТГФ (150мл) і додавали ангідрид трифтороцтової кислоти (0,936г, 4,46ммоль). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі в атмосфері аргону протягом 1 години. Додавали етилацетат (50мл) і розчинник видаляли при зниженому тиску. Отримане ясно-жовте масло поміщали в DCM (100мл), промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (40мл) і розчинник видаляли при зниженому тиску. Отриману білу тверду речовину поміщали у вигляді суспензії в DCM (20мл) і фільтрували з одержанням (±)-1,1-диметил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонітрилу у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору, m/z (ES^+): 174 $[M+H]^+$

Стадія G: Одержання (±)-1,1-диметил-4-(2Н-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пенталену (сполука 7)



(±)-1,1-диметил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонітрил (0,184г, 1,06ммоль) поміщали в 1,4-діоксан (10мл) з дибромідом цинку (0,500г, 2,22ммоль) і азидом натрію (0,300г, 4,62ммоль) у товстостінну скляну трубку. Отриманий розчин нагрівали, впливаючи мікрохвильовим випромінюванням, до 200°C протягом 1 години. Розчин виливали в 1М водний розчин соляної кислоти (10мл) і екстрагували етилацетатом (50мл). Розчинник видаляли при зниженому тиску й отримане масло очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням (±)-1,1-диметил-4-(2Н-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пенталену у вигляді білої твердої речовини, m/z (ES^+): 217 $[M+H]^+$, 189 $[M-N_2+H]^+$; 1H ЯМР (CD_3OD): δ 2,87 (дд, 1H, $J_1=16,5$, $J_2=5,6$), 2,67 (дд, 1H, $J_1=16,5$, $J_2=0,8$), 2,1-2,0 (м, 2H), 1,08 (с, 3H), 0,69 (с, 3H).

Приклад 9.3: Одержання (±)-1,1-диметил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти (сполука 6)

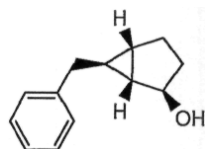


Етиловий ефір (±)-1,1-диметил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти (0,0390г, 0,177ммоль) перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі в розчині суміші 1:5:1 метанол:ТГФ:1М водний гідроксид літію (14мл). Розчинник видаляли при зниженому тиску, залишок поміщали в 1М водний розчин соляної кислоти (5мл) і екстрагували етилацетатом (40мл). Розчинник видаляли при зниженому тиску й залишок очищали препаративною ВЕРХ з одержанням білої твердої речовини. m/z (ES^+): 215 $[M+Na]^+$, 193 $[M+H]^+$, 175 $[M-OH]^+$; 1H ЯМР (CD_3CN): δ 2,91 (дд, 1H, $J_1=17,4$, $J_2=6,8$), 2,66 (д, 1H, $J=17,4$), 2,11 (дд, 1H, $J_1=6,3$, $J_2=1,2$), 2,05-1,95 (м, 1H), 1,19 (с, 3H, екзо- CH_3), 0,77 (д, 3H, $J=2,0$, ендо- CH_3).

Приклад 9.4: Одержання (±)-екзо-1-бензил-4-(2Н-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пенталену (сполука 8)

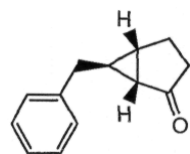
Сполуку 8 синтезували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, виходячи з (Е)-2-(5-феніл-пент-3-еніл)-оксирану. Проміжні сполуки охарактеризовані, як показано нижче на відповідних стадіях.

Стадія А: (±)-екзо-6-Бензилбіцикло[3,1,0]гексан-2-ол



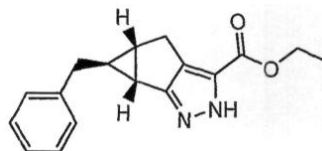
Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія В. 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 7,35-7,25 (м, 2H), 7,25-7,15 (м, 3H), 4,25 (д, 1H, $J=4,7$), 2,54 (д, 2H, $J=6,9$), 2,00-1,85 (м, 1H), 1,74 (дд, 1H, $J_1=12,5$, $J_2=8,0$), 1,65-1,50 (м, 1H), 1,45-1,35 (м, 1H), 1,35-1,30 (м, 1H), 0,71 (септет, 1H, $J=3,3$). Зміст (±)-ендо-6-бензилбіцикло[3,1,0]гексан-2-олу становило 15%.

Стадія В: (±)-екзо-6-Бензилбіцикло[3,1,0]гексан-2-он



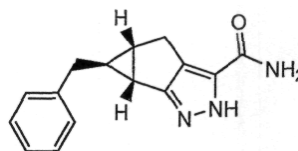
Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія С. 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 7,35-7,28 (м, 2H), 7,25-7,20 (м, 3H), 2,78 (дд, 1H, $J_1=14,9$, $J_2=6,1$), 2,60 (дд, 1H, $J_1=14,9$, $J_2=7,2$), 2,20-2,10 (м, 1H), 2,10-2,00 (м, 4H), 1,74 (дд, 1H, $J_1=5,2$, $J_2=2,4$), 1,65-1,55 (м, 1H). Зміст (±)-ендо-6-бензилбіцикло[3,1,0]гексан-2-ону становить 15%.

Стадія С: Етиловий ефір (±)-екзо-1-бензил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



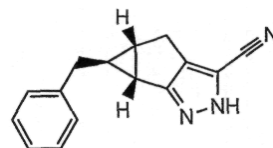
Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія D. 1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,35-7,10 (м, 5H), 4,31 (кв, 2H, $J=7,1$, OC_2), 2,97 (дд, 1H, $J_1=17,2$, $J_2=6,2$), 2,90-2,75 (м, 2H), 2,59 (дд, 1H, $J_1=15,0$, $J_2=7,5$), 2,20-2,15 (м, 1H), 2,15-2,05 (м, 1H), 1,34 (т, 3H, $J=7,1$), 1,00 (септет, 1H, $J=3,5$). Вміст етилового ефіру (±)-ендо-1-бензил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти становив 15%. MS m/z (ES^+): 305 $[M+Na]^+$, 283 $[M+H]^+$, 237 $[M-OEt]^+$.

Стадія D: Амід (±)-екзо-1-бензил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



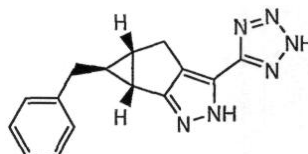
Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія E. 1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,4-7,1 (м, 5H), 2,95 (дд, 1H, $J_1=16,5$, $J_2=5,4$), 2,87 (д, 1H, $J=15,6$), 2,8-2,6 (м, 2H), 2,25-2,15 (м, 2H), 1,05-0,90 (м, 1H). Вміст 15% амиду (±)-ендо-1-бензил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти. MS m/z (ES^+): 276 $[M+Na]^+$, 254 $[M+H]^+$, 237 $[M-NH_2]^+$.

Стадія E: (±)-екзо-1-бензил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонітрил



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія F. MS m/z (ES^+): 236 $[M+H]^+$. Вміст (±)-ендо-1-бензил-7а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонітрилу становив 15%.

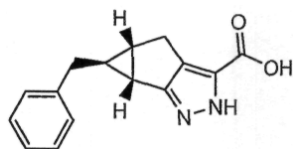
Стадія F: (±)-екзо-1-бензил-4-(2Н-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален (сполука 8)



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі

9.2, стадія G. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,6-7,5 (м, 4H), 7,5-7,4 (м, 1H), 3,29 (дд, 1H, $J_1=16,2$, $J_2=6,0$), 3,18 (д, 1H, $J=16,2$), 3,01 (дд, 1H, $J_1=14,7$, $J_2=6,6$), 2,90 (дд, 1H, $J_1=14,7$, $J_2=7,4$), 2,55-2,45 (м, 2H), 1,35-1,25 (м, 1H). MS m/z (ES^+): 301 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 279 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 251 $[\text{M}-\text{N}_2+\text{H}]^+$.

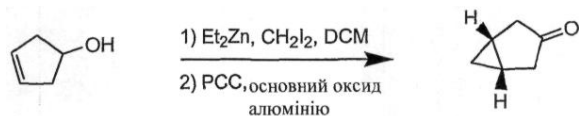
Приклад 9.5: Одержання (\pm)-екзо-1-бензил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти (сполука 5)



Сполуку 5 синтезували з етилового ефіру (\pm)-екзо-1-бензил-7а,3,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти, використовуючи спосіб, аналогічний описаному в прикладі 9.3. MS m/z (ES^+): 277 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 255 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 237 $[\text{M}-\text{OH}]^+$; ^1H ЯМР (CD_3CN): δ 7,3-7,1 (м, 5H), 2,83 (дд, 1H, $J_1=17,0$, $J_2=5,8$), 2,66 (д, 1H, $J=17,0$), 2,57 (дд, 2H, $J_1=7,0$, $J_2=4,2$), 2,05-1,95 (м, 2H), 0,82 (септет, 1H, $J=3,5$). Вміст (\pm)-ендо-1-бензил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти становив 15%.

Приклад 9.6: Одержання (\pm)-3b,4,4a,5-тетрагідро-2H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-3-карбонової кислоти (сполука 1)

Стадія А: Одержання біцикло[3,1,0]гексан-3-ону

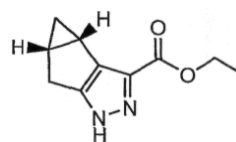


До розчину цикlopентен-4-олу (5,0г, 59,5ммоль) і Et_2Zn (12,4мл, 121ммоль) в DCM (25мл) в атмосфері N_2 при температурі 0°C додавали CH_2I_2 (9,76мл, 121ммоль) протягом 30 хвилин, використовуючи шприцевий насос. Реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури й перемішували протягом ночі, у процесі цього суміш була відкрита для надходження повітря, і повільно гасили додаванням розведеної HCl (50мл). Суміш розбавляли EtOAc (100мл) і фільтрували. Органічний шар відокремлювали, промивали H_2O (100мл) і насиченим сольовим розчином (100мл). Органічні продукти сушили над MgSO_4 , фільтрували й концентрували до масла, що очищали хроматографією на колонці із силікагелем (10% EtOAc в гексані, градієнт до 30% EtOAc в гексані) з одержанням циклопропілового спирту у вигляді прозорого масла.

Спирт (зазначений вище) розчиняли в DCM (250мл) і послідовно обробляли основним оксидом алюмінію (10г) і PCC (15,2г, 70,6ммоль) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 18 годин розчин фільтрували через шар із целіту, покритого зверху силікагелем, використовуючи $\text{DCM}/\text{Et}_2\text{O}$ (3:1) як елюент. Розчинник видаляли у

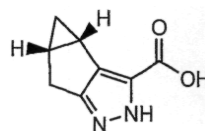
вакуумі (250мбар, температура бані 20°C) і продукт очищали повільною дистиляцією при зниженому тиску (100мбар) з одержанням кетону у вигляді прозорого масла. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц): δ 2,60 (2H, м), 2,16 (2H, д, $J=20,0\text{Гц}$), 1,54 (2H, м), 0,90 (1H, дт, $J=6,0$, 1,6Гц), -0,05 (1H, дт, $J=6,0$, 4,0Гц).

Стадія В: Одержання етилового ефіру (\pm)-3b,4,4a,5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-3-карбонової кислоти



Зазначений у заголовку складний ефір одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.1, стадія С, використовуючи біцикло[3,1,0]гексан-3-он.

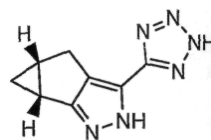
Стадія С: Одержання (\pm)-3b,4,4a,5-тетрагідро-2H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-3-карбонової кислоти (сполука 1)



До розчину складного ефіру (43мг, 0,23ммоль) у ТГФ (2мл) і H_2O (1мл) додавали $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (38мг, 0,90ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали до 55°C протягом 1,5 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш підкисляли HCl (6н, водн.) до $\text{pH}=1$. Очищення ВЕРХ зі зворотною фазою [колонка Phenomenex® Luna C18 (10мк, $250\times 21,2\text{мм}$), 5% (об./об.) CH_3CN (що містить 1% об./об. ТФО) в H_2O (що містить 1% об./об. ТФО) градієнт до 95% H_2O , 20мл/хв, $\lambda=214\text{нм}$] давала вільну кислоту у вигляді білої твердої речовини після ліофілізації.

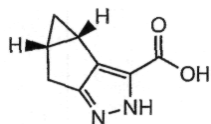
ВЕРХ/MS: колонка Alltech® Prevail C18 (5мк, $50\times 4,6\text{мм}$), 5% об./об. CH_3CN (що містить 1% об./об. ТФО) в H_2O (що містить 1% об./об. ТФО) градієнт до 99% об./об. CH_3CN в H_2O , 3,5мл/хв, $t_r=1,24$ хвилин, $\text{ESI}^+=165,0$ ($\text{M}+\text{H}$).

Приклад 9.7: Одержання (\pm)-4-(2H-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пенталену (сполука 2)



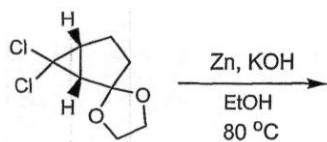
Сполуку 2 одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.1, використовуючи рацемічний 2-бут-3-еніл-оксиран.

Приклад 9.8: Одержання (\pm)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти (сполука 3)



До розчину відповідного (±)-складного ефіру (50мг, 0,26ммоль) в діоксані (1мл) додавали при кімнатній температурі NaOH (1н водн., 2мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі й підкисляли до pH=1 HCl (6н, водн.). Очищення за допомогою ВЕРХ зі зворотною фазою [Phenomenex Luna C18 колонка (10мк, 250×21,2мм), 5% (об./об.) CH₃CN (що містить 1% об./об. ТФО) в H₂O (що містить 1% об./об. ТФО), градієнт до 95% H₂O, 20мл/хв, λ=214нм] давало вільну кислоту у вигляді білої твердої речовини після ліофілізації. ВЕРХ/MS: колонка Discovery® C18 (5мк, 50×2,1мм), 5% об./об. CH₃CN (що містить 1% об./об. ТФО) в H₂O (що містить 1% об./об. ТФО) градієнт до 99% об./об. CH₃CN в H₂O, 0,75мл/хв, t_r=1,09 хвилин, ESI⁺=164,1 (M+H).

Приклад 9.9: Одержання проміжної сполуки (±)-6,6-дихлор-Спіро[біцикло[3,1,0]гексан-2,2'-[1,3]діоксолану]

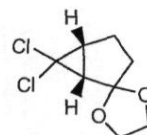
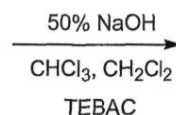
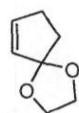
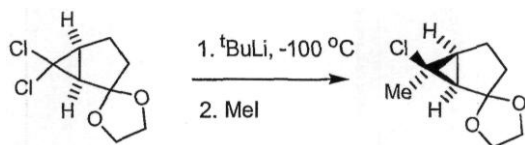


До розчину (±)-6,6-дихлор-Спіро[біцикло[3,1,0]гексан-2,2'-[1,3]діоксолану] (17,0г, 81ммоль) і KOH (28,0г, 0,5моль) в EtOH (200мл) додавали при кімнатній температурі Zn (62,8г, 0,96ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 80°C при інтенсивному перемішуванні протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрували через шар із целіту й фільтрат обробляли оцтовим ангідридом (47,27мл, 0,5моль) на крижаній бані. Після концентрації у вакуумі, залишок екстрагували гексаном (300мл) і промивали H₂O (2×150мл) і насиченим сольовим розчином (150мл). Колонкова хроматографія на Si₂ (20-70% CH₂Cl₂ в гексані) давала як екзо-хлорид, так і ендо-хлорид.

Екзо-хлорид: ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 4,07-3,90 (м, 4H), 2,94 (т, 1H, J=1,9Гц) 1,95-1,90 (м, 2H), 1,88-1,74 (м, 2H), 1,68-1,62 (м, 1H), 1,45-1,36 (м, 1H).

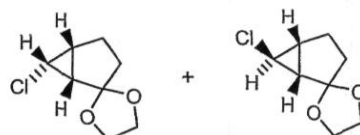
Ендо-хлорид: ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 4,02-3,91 (м, 4H), 3,42 (т, 1H, J=7,5Гц) 2,22-2,12 (м, 1H), 2,05-1,74 (м, 5H).

Приклад 9.11: Одержання проміжної сполуки (±)-ендо-6-хлор-екзо-6-метил-Спіро[біцикло[3,1,0]гексан-2,2'-[1,3]діоксолану]



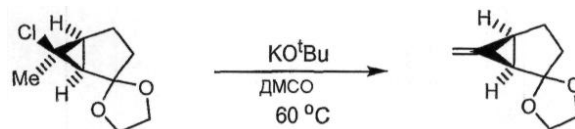
До розчину 1,4-діокса-Спіро[4,4]нон-6-ену (25,23г, 0,20моль) в CHCl₃ (200мл) і CH₂Cl₂ (200мл) додавали при кімнатній температурі хлорид триетилбензиламонію (100мг) і 50% розчин NaOH (200мл). Цей розчин інтенсивно перемішували при 45°C протягом 3 днів. Реакційну суміш розбавляли H₂O (300мл), екстрагували CHCl₃ (2×150мл). Об'єднаний органічний шар концентрували у вакуумі й залишок очищали колонковою хроматографією на Si₂ (0-50% CH₂Cl₂ в гексані) до зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної рідини. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 4,06-3,93 (м, 4 H), 2,25-2,01 (м, 5H), 1,89-1,83 (м, 1H).

Приклад 9.10: Одержання проміжної сполуки (±)-екзо-6-хлор-Спіро[біцикло[3,1,0]гексан-2,2'-[1,3]діоксолану] і (±)-ендо-6-хлор-Спіро[біцикло[3,1,0]гексан-2,2'-[1,3]діоксолану]



До розчину (±)-6,6-дихлор-Спіро[біцикло[3,1,0]гексан-2,2'-[1,3]діоксолану] (6,50г, 31,1ммоль) в 140мл ТГФ по краплях додавали трет-бутиллітій (37,32ммоль, 21,95мл 1,7М розчину в пентані) при -100°C. Через 20 хвилин, до розчину по краплях додавали метил йодид (2,33мл, 37,32ммоль) і повільно нагрівали до кімнатної температури. Продукт екстрагували н-гексаном. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Колонкова хроматографія на Si₂ (0-20% EtOAc/н-гексан) давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді масла. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 4,01-3,91 (м, 4H), 2,20-2,07 (м, 2H), 1,96-1,82 (м, 2H), 1,63 (дд, 1H, J₁=6,8Гц, J₂=5,3Гц), 1,61 (с, 3H), 1,54 (дд, 1H, J₁=7,6Гц, J₂=1,0Гц).

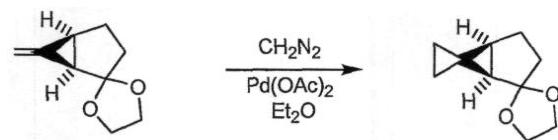
Приклад 9.12: Одержання проміжної сполуки (±)-6-метил-Спіро[біцикло[3,1,0]гексан-2,2'-[1,3]діоксолану]



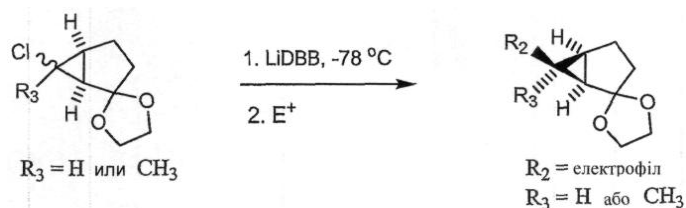
До розчину (±)-6-хлор-6-метил-Спіро[біцикло[3,1,0]гексан-2,2'-[1,3]діоксолану] (2,50г, 13,25ммоль) у ДМСО (40мл) додавали розчин KO^tBu (15,9мл 1,0М у ТГФ). Розчин нагрівали при 60°C протягом ночі. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури, продукт екстрагували н-гексаном. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Колонкова хроматографія на Si₂ (14-25% EtOAc/н-гексан) давала зазначену в заго-

ловку сполуку у вигляді масла. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 5,55 (с, 1H), 5,42 (т, 1H, $J=1,0\text{Гц}$), 4,08-3,91 (м, 4H), 2,07-1,97 (м, 2H), 1,90-1,84 (м, 2H), 1,65-1,54 (м, 2H).

Приклад 9.12а: Одержання проміжної сполуки (\pm)-6-Спіроциклопропіл-Спіро[біцикло[3,1,0]гексан-2,2'-[1,3]діоксолану]

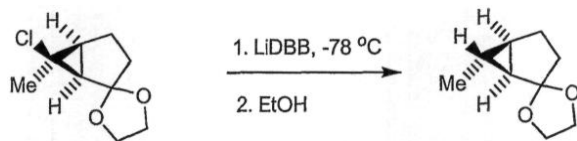


До розчину (\pm)-6-метилен-Спіро[біцикло[3,1,0]гексан-2,2'-[1,3]діоксолану] (1,52г, 10ммоль) в Et_2O (20мл) і CH_2N_2 (~5ммоль) в



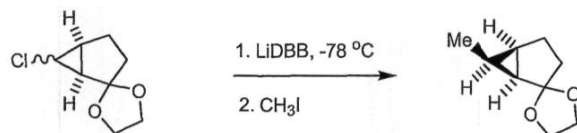
До розчину 4,4'-ди-трет-бутил-біфенілу (5екв.) у ТГФ при кімнатній температурі додавали літєвий дріт (5 екв.) розрізаний на невеликі шматочки. Розчин інтенсивно перемішували при температурі 0°C протягом 6 годин і охолоджували до -78°C . До розчину темно-зеленого кольору додавали розчинений у ТГФ (\pm)-ендо або екзо моно-хлорид (1екв.). Через 10 хвилин, до розчину по краплях додавали електрифіл (Electriphile) (5екв.), повільно нагрівали до кімнатної температури, і отриманий розчин швидко виливали в інтенсивно перемішуваний розчин суміші гексан/насичений NH_4Cl на крижаній бані. Відділений органічний шар концентрували й колонкова хроматографія на Si_2 давала ендо-заміщений продукт.

Приклад 9.13а: (\pm)-екзо-6-Метил-Спіро[біцикло[3,1,0]гексан-2,2'-[1,3]діоксолан]



^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 4,05-3,87 (м, 4H), 1,90-1,80 (м, 1H), 1,76 (дд, 1H, $J_1=12,3\text{Гц}$, $J_2=8,0\text{Гц}$), 1,61 (дд, 1H, $J_1=13,8\text{Гц}$, $J_2=8,4\text{Гц}$), 1,45 (ддд, 1H, $J_1=13,8\text{Гц}$, $J_2=11,8\text{Гц}$, $J_3=8,2\text{Гц}$), 1,18-1,14 (м, 1H), 1,10 (ддд, 1H, $J_1=6,1\text{Гц}$, $J_2=2,9\text{Гц}$, $J_3=1,1\text{Гц}$), 1,00 (д, 3H, $J=6,0\text{Гц}$), 0,88 (кв. дд, 1H, $J_1=6,0\text{Гц}$, $J_2=3,0\text{Гц}$, $J_3=3,0\text{Гц}$).

Приклад 9.13b: (\pm)-ендо-6-Метил-Спіро[біцикло[3,1,0]гексан-2,2'-[1,3]діоксолан]



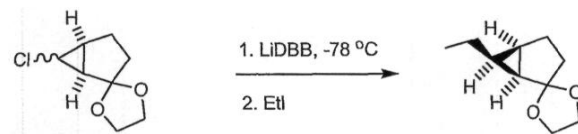
Et_2O додавали $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (~20мг). До розчину протягом 1 години при кімнатній температурі додавали по краплях додаткову кількість CH_2N_2 (~45ммоль) в Et_2O . Після концентрування, колонкова хроматографія на Si_2 (50-90% CH_2Cl_2 в гексані) давала продукт (\pm)-6-Спіроциклопропіл-Спіро[біцикло[3,1,0]гексан-2,2'-[1,3]діоксолан]. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 4,02-3,94 (м, 1H), 3,92-3,86 (м, 3H), 1,96-1,89 (м, 1H), 1,75-1,62 (м, 5H), 0,82-0,86 (м, 2H), 0,79-0,76 (м, 1H), 0,73-0,70 (м, 1H).

Приклад 9.13: Одержання ендо-заміщених проміжних сполук.

Загальна схема реакції:

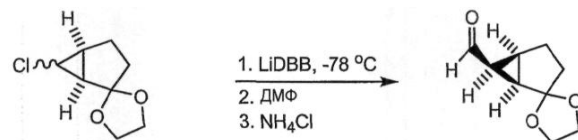
^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 3,98-3,88 (м, 4H), 2,10-2,00 (м, 1H), 1,91 (дд, 1H, $J_1=14,3\text{Гц}$, $J_2=10,7\text{Гц}$), 1,69 (ддд, 1H, $J_1=13,2\text{Гц}$, $J_2=9,3\text{Гц}$, $J_3=1,4\text{Гц}$), 1,59-1,45 (м, 2H), 1,38 (ддд, 1H, $J_1=8,6\text{Гц}$, $J_2=6,5\text{Гц}$, $J_3=1,3\text{Гц}$), 1,15 (д, 3H, $J=6,6\text{Гц}$), 0,97 (кв. дд, 1H, $J_1=6,6\text{Гц}$, $J_2=7,5\text{Гц}$, $J_3=7,5\text{Гц}$).

Приклад 9.13с: (\pm)-ендо-6-Етил-Спіро[біцикло[3,1,0]гексан-2,2'-[1,3]діоксолан]



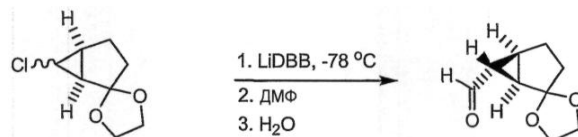
^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 3,99-3,88 (м, 4H), 2,09-1,91 (м, 2H), 1,73-1,50 (м, 4H), 1,45-1,35 (м, 2H), 1,15 (т, 3H, $J=7,4\text{Гц}$), 0,78 (кв. дд, 1H, $J_1=7,4\text{Гц}$, $J_2=7,5\text{Гц}$, $J_3=7,5\text{Гц}$).

Приклад 9.13d: (\pm)-ендо-6-Форміл-Спіро[біцикло[3,1,0]гексан-2,2'-[1,3]діоксолан]



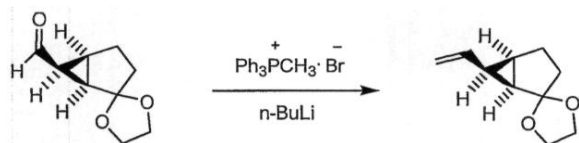
^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 9,60 (д, 1H, $J=6,3\text{Гц}$), 4,05-3,93 (м, 4H), 2,34-2,19 (м, 2H), 2,15-2,06 (м, 3H), 1,91-1,76 (м, 2H).

Приклад 9.13е: (\pm)-екзо-6-Форміл-Спіро[біцикло[3,1,0]гексан-2,2'-[1,3]діоксолан]



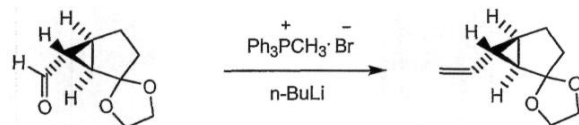
^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 9,27 (д, 1H, $J=4,0\text{Гц}$), 4,08-4,02 (м, 1H), 3,99-3,91 (м, 3H), 2,13-1,99 (м, 4H), 1,90 (дд, 1H, $J_1=12,7\text{Гц}$, $J_2=8,0\text{Гц}$), 1,72 (дд, 1H, $J_1=14,0\text{Гц}$, $J_2=8,7\text{Гц}$), 1,59-1,50 (м, 1H).

Приклад 9.14: Одержання проміжної сполуки (\pm)-ендо-6-вініл-Спіро[біцикло[3,1,0]гексан-2,2'-[1,3]діоксолан]



До розчину броміду метилтрифенілфосфонію (2,55г, 7,14ммоль) в 40мл ТГФ додавали н-бутиллітій (7,14ммоль, 4,46мл 1,6М розчину в гексані) при кімнатній температурі. Через 2 години до реакційної суміші при кімнатній температурі додавали розчин ендо-6-форміл-Спіро[біцикло[3,1,0]гексан-2,2'-[1,3]діоксолану] (1,0г, 5,95ммоль) в 8мл ТГФ і перемішували протягом ночі. Продукт екстрагували н-гексаном. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Колонкова хроматографія на Si_2 (0-20% EtOAc/н-гексан) давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді масла. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 5,87 (ддд, 1H, $J_1=17,0\text{Гц}$, $J_2=10,2\text{Гц}$, $J_3=8,6\text{Гц}$), 5,30 (ддд, 1H, $J_1=17,0\text{Гц}$, $J_2=2,0\text{Гц}$, $J_3=1,0\text{Гц}$), 5,18 (ддд, 1H, $J_1=10,2\text{Гц}$, $J_2=2,0\text{Гц}$, $J_3=1,0\text{Гц}$), 4,00-3,88 (м, 4H), 2,12-2,02 (м, 1H), 1,90 (дд, 1H, $J_1=14,5\text{Гц}$, $J_2=10,3\text{Гц}$), 1,80-1,56 (м, 5H).

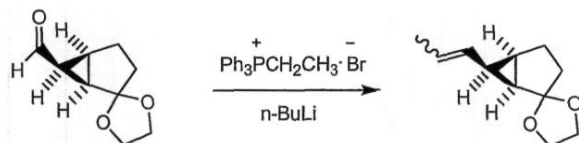
Приклад 9.14а: Одержання проміжної сполуки (\pm)-екзо-6-вініл-Спіро[біцикло[3,1,0]гексан-2,2'-[1,3]діоксолан]



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.14.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 5,35 (ддд, 1H, $J_1=17,0\text{Гц}$, $J_2=10,2\text{Гц}$, $J_3=8,6\text{Гц}$), 5,05 (ддд, 1H, $J_1=17,0\text{Гц}$, $J_2=1,5\text{Гц}$, $J_3=0,4\text{Гц}$), 4,96 (дд, 1H, $J_1=10,3\text{Гц}$, $J_2=1,6\text{Гц}$), 4,06-4,00 (м, 1H), 3,99-3,88 (м, 3H), 1,98-1,88 (м, 1H), 1,84 (дд, 1H, $J_1=12,1\text{Гц}$, $J_2=8,1\text{Гц}$), 1,66 (дд, 1H, $J_1=14,2\text{Гц}$, $J_2=8,8\text{Гц}$), 1,56-1,43 (м, 4H).

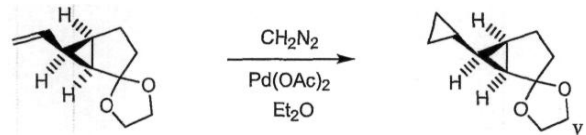
Приклад 9.14b: Одержання проміжної сполуки (\pm)-ендо-6-(1-пропеніл)Спіро[біцикло[3,1,0]гексан-2,2'-[1,3]діоксолан]



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.14.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 5,75-5,68 (м, 1H), 5,52-5,47 (м, 1H), 3,99-3,88 (м, 4H), 2,06-1,96 (м, 1H), 1,89-1,70 (м, 5H), 1,68-1,52 (м, 4H).

Приклад 9.14с: Одержання проміжної сполуки (\pm)-ендо-6-циклопропіл-Спіро[біцикло[3,1,0]гексан-2,2'-[1,3]діоксолан]

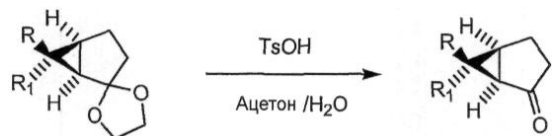


Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.12а.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 4,02-3,88 (м, 4H), 2,09-1,99 (м, 1H), 1,91-1,50 (м, 3H), 1,48-1,39 (м, 2H), 1,22-1,17 (м, 1H), 0,78-0,71 (м, 1H), 0,65-0,52 (м, 2H), 0,33-0,26 (м, 2H).

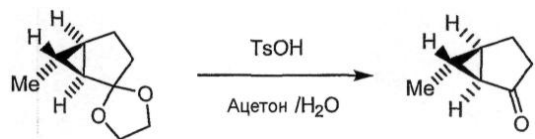
Приклад 9.15: Одержання проміжних сполук кетону

Загальна схема реакції:



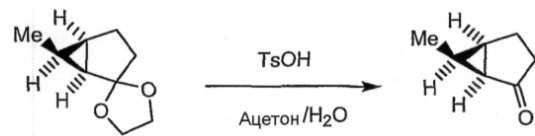
Розчин захищеного кетону в суміші ацетон/Н₂О (4/1) обробляли каталітичною кількістю TsOH при кімнатній температурі. Розчин перемішували протягом ночі. Ацетон видаляли у вакуумі й продукт екстрагували гексаном (3х). Об'єднаний органічний шар промивали 5% розчином NaHCO_3 і насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO_4) і концентрували у вакуумі з одержанням кетонного продукту.

Приклад 9.15а: (\pm)-екзо-6-Метилбіцикло[3,1,0]гексан-2-он



^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 2,14-1,98 (м, 4H), 1,85 (кв, 1H, $J=4,8\text{Гц}$), 1,52 (дд, 1H, $J_1=5,0\text{Гц}$, $J_2=2,5\text{Гц}$), 1,36-1,30 (м, 1H), 1,12 (д, 3H, $J=6,0\text{Гц}$).

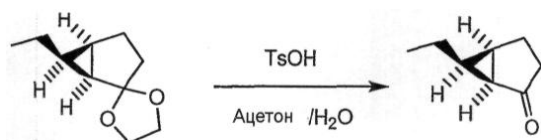
Приклад 9.15b: (\pm)-ендо-6-Метилбіцикло[3,1,0]гексан-2-он



^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 2,32-2,21 (м, 2H), 2,13-2,08 (м, 1H), 1,97-1,84 (м, 3H), 1,55-1,48 (м, 1H), 1,15 (д, 3H, $J=6,6\text{Гц}$).

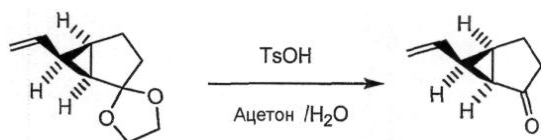
Приклад 9.15с: (\pm)-ендо-6-Етилбіцикло[3,1,0]гексан-2-он

125



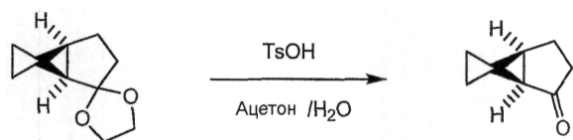
^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 2,34-2,20 (м, 2H), 2,15 (кв, 1H, $J=6,0\text{Гц}$), 2,00-1,87 (м, 3H), 1,48-1,36 (м, 3H), 1,04 (т, 3H, $J=6,5\text{Гц}$).

Приклад 9.15d: (±)-ендо-6-Вініл-біцикло[3,1,0]гексан-2-он



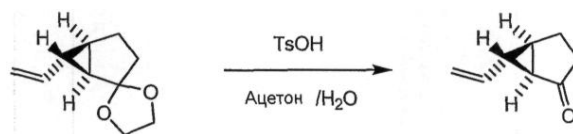
^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 5,67 (ддд, 1H, $J_1=17,0\text{Гц}$, $J_2=10,3\text{Гц}$, $J_3=8,5\text{Гц}$), 5,37 (дт, 1H, $J_1=17,0\text{Гц}$, $J_2=1,4\text{Гц}$), 5,27 (дт, 1H, $J_1=10,3\text{Гц}$, $J_2=1,5\text{Гц}$), 2,32-2,21 (м, 3H), 2,20-2,14 (м, 1H), 2,10-2,07 (м, 1H), 2,03-1,93 (м, 2H).

Приклад 9.15e: (±)-6-Спіроциклопропілбіцикло[3,1,0]гексан-2-он



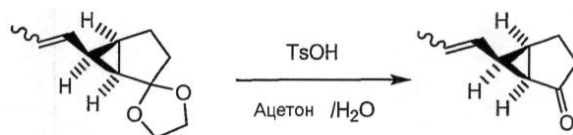
^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 2,33 (т, 1H, $J=5,0\text{Гц}$), 2,26-2,04 (м, 4H), 1,99-1,91 (м, 1H), 1,03 (т, 2H, $J=7,2\text{Гц}$), 0,88-0,78 (м, 2H).

Приклад 9.15f: (±)-екзо-6-Вінілбіцикло[3,1,0]гексан-2-он



^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 5,35 (ддд, 1H, $J_1=17,0\text{Гц}$, $J_2=10,2\text{Гц}$, $J_3=8,5\text{Гц}$), 5,15 (ддд, 1H, $J_1=17,0\text{Гц}$, $J_2=1,2\text{Гц}$, $J_3=0,4\text{Гц}$), 4,99 (дд, 1H, $J_1=10,2\text{Гц}$, $J_2=1,1\text{Гц}$), 2,20-2,05 (м, 5H), 1,95-1,91 (м, 1H), 1,83 (кв, 1H, $J_1=2,5\text{Гц}$).

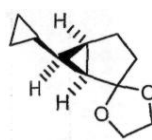
Приклад 9.15g: (±)-6-(1-Пропеніл)-біцикло[3,1,0]гексан-2-он



^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 5,82-5,75 (м, 1H), 5,33-5,26 (м, 1H), 2,30-1,89 (м, 7H), 1,76-1,70 (м, 3H).

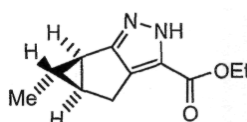
Приклад 9.15h: (±)-ендо-6-Циклопропілбіцикло[3,1,0]гексан-2-он

90878



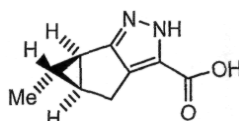
^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 2,32-2,09 (м, 5H), 1,86-1,82 (м, 1H), 1,16-1,09 (м, 1H), 0,71-0,65 (м, 1H), 0,61-0,56 (м, 2H), 0,39-0,29 (м, 2H).

Приклад 9.16: Одержання етилового ефіру (±)-екзо-1-метил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія D. MS m/z (ES^+): 207,2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 229,4 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 4,37-4,31 (м, 2H), 2,97 (дд, 1H, $J_1=17,1\text{Гц}$, $J_2=5,7\text{Гц}$), 2,86 (д, 1H, $J=17,1\text{Гц}$), 2,01-1,97 (м, 2H), 1,36 (т, 3H, $J=7,1\text{Гц}$), 1,13 (д, 3H, $J=6,1\text{Гц}$), 0,78-0,72 (м, 1H).

Приклад 9.17: Одержання (±)-екзо-1-метил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти

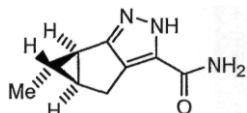


Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.3.

MS m/z (ES^+): 179,1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 201,5 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 3,02 (дд, 1H, $J_1=18,5\text{Гц}$, $J_2=6,3\text{Гц}$), 2,91 (д, 1H, $J=18,5\text{Гц}$), 2,09 (дд, 1H, $J_1=5,6\text{Гц}$, $J_2=2,2\text{Гц}$), 1,78 (дд, 1H, $J_1=9,7\text{Гц}$, $J_2=5,9\text{Гц}$), 1,17 (д, 3H, $J=6,0\text{Гц}$), 0,74 (кв. дд, 1H, $J_1=6,0\text{Гц}$, $J_2=3,0\text{Гц}$, $J_3=3,0\text{Гц}$).

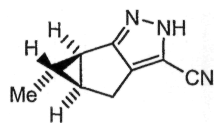
Приклад 9.18: Одержання (±)-екзо-1-метил-4-(2Н-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пенталену

Стадія А: Одержання аміді (±)-екзо-1-метил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



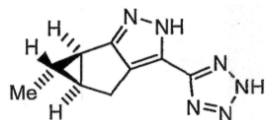
Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.1, стадія D. MS m/z (ES^+): 178,1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 200,1 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; ^1H ЯМР (400МГц, $\text{DMCO}-d_6$): δ 2,84 (дд, 1H, $J_1=18,0\text{Гц}$, $J_2=6,4\text{Гц}$), 2,69 (д, 1H, $J=18,0\text{Гц}$), 1,97 (дд, 1H, $J_1=5,8\text{Гц}$, $J_2=2,3\text{Гц}$), 1,68 (дд, 1H, $J_1=9,5\text{Гц}$, $J_2=6,0\text{Гц}$), 1,08 (д, 3H, $J=6,0\text{Гц}$), 0,63 (кв.дд, 1H, $J_1=6,0\text{Гц}$, $J_2=3,0\text{Гц}$, $J_3=3,0\text{Гц}$).

Стадія В: Одержання (±)-екзо-1-метил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонітрилу



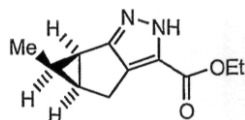
Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія F. MS m/z (ES^+): 160,2 $[M+H]^+$, 319,1 $[2M+H]^+$; 1H ЯМР (400МГц, $DMCO-d_6$): δ 2,80 (дд, 1H, $J_1=15,9$ Гц, $J_2=4,4$ Гц), 2,71 (д, 1H, $J=15,9$ Гц), 2,04-1,97 (м, 2H), 1,05 (д, 3H, $J=6,1$ Гц), 0,72-0,65 (м, 1H).

Стадія С: Одержання (±)-екзо-1-метил-4-(2Н-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пенталену



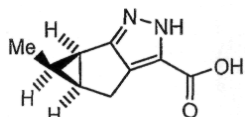
Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія G. MS m/z (ES^+): 203,5 $[M+H]^+$, 225,4 $[M+Na]^+$; 1H ЯМР (400МГц, $DMCO-d_6$): δ 2,89 (ддд, 1H, $J_1=16,2$ Гц, $J_2=4,7$ Гц, $J_3=1,6$ Гц), 2,81 (д, 1H, $J=16,2$ Гц), 2,02-1,98 (м, 2H), 1,08 (д, 3H, $J=6,1$ Гц), 0,70 (кв. дд, 1H, $J_1=6,1$ Гц, $J_2=3,0$ Гц, $J_3=3,0$ Гц).

Приклад 9.19: Одержання етилового ефіру (±)-ендо-1-метил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія D. MS m/z (ES^+): 207,1 $[M+H]^+$, 229,2 $[M+Na]^+$; 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 4,37-4,30 (м, 2H), 2,92 (дд, 1H, $J_1=17,5$ Гц, $J_2=6,8$ Гц), 2,65 (д, 1H, $J=17,5$ Гц), 2,33 (т, 1H, $J=6,8$ Гц), 2,33 (дд, 1H, $J_1=15,0$ Гц, $J_2=6,8$ Гц), 1,38 (т, 3H, $J=7,1$ Гц), 1,39-1,30 (м, 1H), 0,71 (д, 3H, $J=6,5$ Гц).

Приклад 9.20: Одержання (±)-ендо-1-метил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



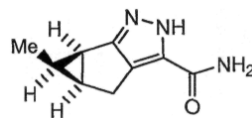
Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.3.

MS m/z (ES^+): 179,1 $[M+H]^+$, 357,1 $[2M+H]^+$; 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 2,89 (дд, 1H, $J_1=17,3$ Гц, $J_2=6,7$ Гц), 2,64 (д, 1H, $J=17,2$ Гц), 2,30-2,18 (м, 2H)),

1,34 (кв. дд, 1H, $J_1=6,4$ Гц, $J_2=7,0$ Гц, $J_3=7,0$ Гц), 0,69 (д, 3H, $J=6,4$ Гц).

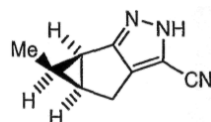
Приклад 9.21: Одержання (±)-ендо-1-метил-4-(2Н-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пенталену

Стадія А: Одержання аміду (±)-ендо-1-метил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



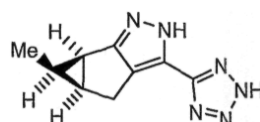
Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія Е. MS m/z (ES^+): 178,1 $[M+H]^+$, 355,2 $[2M+H]^+$; 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 2,88 (дд, 1H, $J_1=16,5$ Гц, $J_2=4,8$ Гц), 2,66 (д, 1H, $J=16,8$ Гц), 2,30-2,22 (м, 2H)), 1,32 (кв. дд, 1H, $J_1=6,4$ Гц, $J_2=7,0$ Гц, $J_3=7,0$ Гц), 0,69 (д, 3H, $J=6,4$ Гц).

Стадія В: Одержання (±)-ендо-1-метил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонітрилу



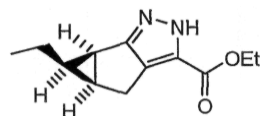
Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія F. MS m/z (ES^+): 160,1 $[M+H]^+$, 319,4 $[2M+H]^+$; 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 2,84 (дд, 1H, $J_1=16,6$ Гц, $J_2=6,7$ Гц), 2,59 (д, 1H, $J=16,6$ Гц), 2,36-2,27 (м, 2H), 1,39 (кв. дд, 1H, $J_1=6,4$ Гц, $J_2=7,0$ Гц, $J_3=7,0$ Гц), 0,69 (д, 3H, $J=6,4$ Гц).

Стадія С: Одержання (±)-ендо-1-метил-4-(2Н-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пенталену



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія G. MS m/z (ES^+): 203,4 $[M+H]^+$, 405,4 $[2M+H]^+$; 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 3,18 (дд, 1H, $J_1=17,3$ Гц, $J_2=6,5$ Гц), 2,95 (д, 1H, $J=17,4$ Гц), 2,60-2,53 (м, 2H)), 1,67 (кв. дд, 1H, $J_1=6,5$ Гц, $J_2=7,0$ Гц, $J_3=7,0$ Гц), 0,82 (д, 3H, $J=6,5$ Гц).

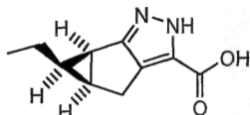
Приклад 9.22: Одержання етилового ефіру (±)-ендо-1-метил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія D. MS m/z (ES^+): 221,3 $[M+H]^+$, 243,3

[M+Na]⁺; ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 4,38-4,30 (м, 2H), 2,92 (дд, 1H, J₁=17,5Гц, J₂=6,9Гц), 2,65 (д, 1H, J=17,5Гц), 2,35 (ддд, 1H, J₁=7,6Гц, J₂=6,2Гц, J₃=1,3Гц), 2,21 (дд, 1H, J₁=14,4Гц, J₂=6,7Гц), 1,37 (т, 3H, J=7,1Гц), 1,23-1,17 (м, 1H), 1,11-1,01 (м, 1H), 0,91-0,83 (м, 4H).

Приклад 9.23: Одержання (±)-ендо-1-етил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти

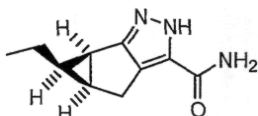


Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.3.

MS m/z (ES⁺): 193,0 [M+H]⁺, 215,0 [M+Na]⁺; ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 2,80 (дд, 1H, J₁=17,2Гц, J₂=6,8Гц), 2,49 (д, 1H, J=17,2Гц), 2,24 (ддд, 1H, J₁=7,6Гц, J₂=6,2Гц, J₃=1,0Гц), 2,15 (дд, 1H, J₁=14,4Гц, J₂=6,4Гц), 1,18-1,11 (м, 1H), 1,03-0,93 (м, 1H), 0,81 (т, 3H, J=6,9Гц), 0,77-0,68 (м, 1H).

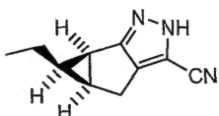
Приклад 9.24: Одержання (±)-ендо-1-етил-4-(2Н-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пенталену

Стадія А: Одержання амиду (±)-ендо-1-етил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



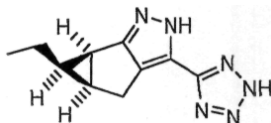
Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.1, стадія D. MS m/z (ES⁺): 192,0 [M+H]⁺, 383,2 [2M+H]⁺.

Стадія В: Одержання (±)-ендо-1-етил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонітрилу



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія F. MS m/z (ES⁺): 174,1 [M+H]⁺, 347,4 [2M+H]⁺.

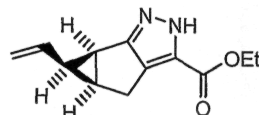
Стадія С: Одержання (±)-ендо-1-етил-4-(2Н-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пенталену



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія G. MS m/z (ES⁺): 217,1 [M+H]⁺, 433,1

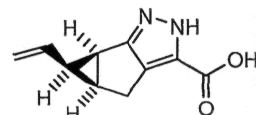
[2M+H]⁺; ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD): δ 2,91 (дд, 2H, J₁=14,6Гц, J₂=6,1Гц), 2,07-2,03 (м, 1H), 1,88-1,79 (м, 1H), 1,66-1,57 (м, 1H), 1,17 (дд, 1H, J₁=7,7Гц, J₂=4,7Гц), 1,09 (т, 3H, J=7,4Гц), 0,56 (дд, 1H, J₁=4,2Гц, J₂=3,2Гц).

Приклад 9.25: Одержання етилового ефіру (±)-ендо-1-вініл-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія D. MS m/z (ES⁺): 219,2 [M+H]⁺, 241,1 [M+Na]⁺; ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 5,31-5,23 (м, 1H), 5,05-4,95 (м, 1H), 4,39-4,31 (м, 2H), 2,99 (дд, 1H, J₁=17,5Гц, J₂=6,7Гц), 2,76 (д, 1H, J=17,5Гц), 2,60 (ддд, 1H, J₁=7,6Гц, J₂=6,0Гц, J₃=1,2Гц), 2,42 (дд, 1H, J₁=15,0Гц, J₂=6,0Гц), 1,99 (ддд, 1H, J₁=8,0Гц, J₂=8,0Гц, J₃=8,0Гц), 1,37 (т, 3H, J=7,1Гц).

Приклад 9.26: Одержання (±)-ендо-1-вініл-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти

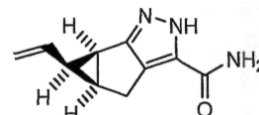


Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.3.

MS m/z (ES⁺): 191,2 [M+H]⁺, 381,3 [2M+H]⁺; ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 5,25 (дд, 1H, J₁=16,9Гц, J₂=2,3Гц), 4,99 (дд, 1H, J₁=10,4Гц, J₂=2,4Гц), 4,85 (ддд, 1H, J₁=16,9Гц, J₂=10,4Гц, J₃=9,2Гц), 2,88 (дд, 1H, J₁=17,3Гц, J₂=6,6Гц), 2,57-2,50 (м, 2H), 2,39 (дд, 1H, J₁=14,5Гц, J₂=6,2Гц), 1,94 (ддд, 1H, J₁=8,4Гц, J₂=8,4Гц, J₃=8,4Гц).

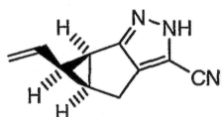
Приклад 9.27: Одержання

Стадія А: Одержання амиду (±)-ендо-1-вініл-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



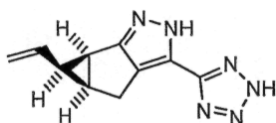
Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.1, стадія D. MS m/z (ES⁺): 190,2 [M+H]⁺, 379,2 [2M+H]⁺; ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 5,25 (дд, 1H, J₁=16,9Гц, J₂=2,3Гц), 4,98 (дд, 1H, J₁=10,4Гц, J₂=2,4Гц), 4,90-4,81 (м, 1H), 2,88 (уш.д, 1H, J=13,6Гц), 2,64-2,49 (м, 2H), 2,40 (дд, 1H, J₁=13,7Гц, J₂=6,9Гц), 1,92 (ддд, 1H, J₁=8,4Гц, J₂=8,4Гц, J₃=8,4Гц).

Стадія В: Одержання (±)-ендо-1-вініл-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонітрилу



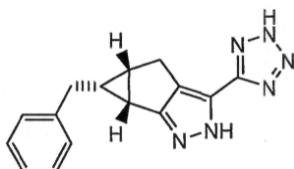
Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія F. MS m/z (ES^+): 172,3 $[M+H]^+$, 343,3 $[2M+H]^+$; 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 5,30 (дд, 1H, $J_1=16,9$ Гц, $J_2=2,0$ Гц), 5,08 (дд, 1H, $J_1=10,4$ Гц, $J_2=2,0$ Гц), 4,93 (ддд, 1H, $J_1=16,9$ Гц, $J_2=10,4$ Гц, $J_3=8,5$ Гц), 2,96 (дд, 1H, $J_1=16,9$ Гц, $J_2=6,7$ Гц), 2,73 (д, 1H, $J=16,9$ Гц), 2,60-2,49 (м, 2H), 2,03 (ддд, 1H, $J_1=8,3$ Гц, $J_2=8,3$ Гц, $J_3=8,3$ Гц).

Стадія С: Одержання (\pm)-ендо-4-(2H-тетразол-5-іл)-1-вініл-1а,3,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пенталену



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.1, стадія F. MS m/z (ES^+): 215,2 $[M+H]^+$, 429,3 $[2M+H]^+$; 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 5,30-5,25 (м, 1H), 5,07-4,99 (м, 2H), 3,05 (дд, 1H, $J_1=16,6$ Гц, $J_2=6,6$ Гц), 2,82 (д, 1H, $J=16,6$ Гц), 2,62 (дд, 1H, $J_1=7,5$ Гц, $J_2=6,1$ Гц), 2,55 (дд, 1H, $J_1=13,5$ Гц, $J_2=7,0$ Гц), 2,06-2,00 (м, 1H).

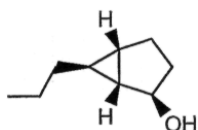
Приклад 9.28: Одержання (\pm)-ендо-1-бензил-4-(2H-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пенталену



Зазначену в заголовку сполуку одержували очищенням ВЕРХ із суміші диастереоізомерів як описано в прикладі 9.4, стадія F. MS: m/z (ES^+): 301 $[M+Na]^+$, 279 $[M+H]^+$, 251 $[M-N_2+H]^+$; 1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,2-7,05 (м, 2H), 7,03 (т, 1H, $J=6,8$), 6,97 (д, 2H, $J=7,4$), 3,0-2,8 (м, 1H), 2,77 (д, 1H, $J=16,7$), 2,5-2,3 (м, 3H), 2,02 (дд, 1H, $J_1=14,5$, $J_2=8,9$), 1,55-1,45 (м, 1H).

Приклад 9.29: Одержання етилового ефіру (\pm)-екзо-1-пропіл-1а,3,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти

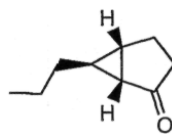
Стадія А: Одержання (\pm)-екзо-6-пропіл-біцикло[3,1,0]гексан-2-олу



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія В. 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 4,21 (д, 1H, $J=4,8$),

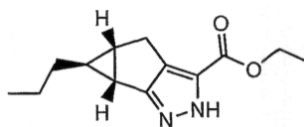
1,95-1,80 (м, 1H), 1,67 (дд, 1H, $J_1=12,5$, $J_2=8,2$), 1,53 (дд, 1H, $J_1=14,2$, $J_2=8,3$), 1,48-1,28 (м, 4H), 1,20-1,05 (м, 3H), 0,88 (т, 3H, $J=7,3$), 0,37 (септет, 1H, $J=3,3$). Зміст (\pm)-ендо-6-н-пропіл-біцикло[3,1,0]гексан-2-олу становило приблизно 30%.

Стадія В: Одержання (\pm)-екзо-6-пропіл-біцикло[3,1,0]гексан-2-ону



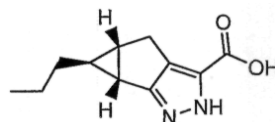
Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія С. 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 2,15-1,95 (м, 4H), 1,9-1,8 (м, 1H), 1,53 (д, 1H, $J=5,0$), 1,50-1,35 (м, 2H), 1,35-1,25 (м, 3H), 0,91 (т, 3H, $J=7,3$). Вміст (\pm)-ендо-6-н-пропіл-біцикло[3,1,0]гексан-2-ону становив приблизно 30%.

Стадія С: Одержання етилового ефіру (\pm)-екзо-1-пропіл-1а,3,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія D. MS: m/z (ES^+): 257 $[M+Na]^+$, 235 $[M+H]^+$, 189 $[M-OEt]^+$; 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 4,25 (кв, 2H, $J=7,1$, OCH_2), 2,86 (дд, 1H, $J_1=17,1$, $J_2=6,2$), 2,74 (д, 1H, $J=17,1$), 1,95-1,90 (м, 1H), 1,87-1,80 (м, 1H), 1,40-1,10 (м, 7H, включаючи 1,27 (т, 3H, $J=7,2$)), 0,85 (т, 3H, $J=7,2$), 0,60 (септет, 1H, $J=3,4$). Вміст етилового ефіру (\pm)-ендо-1-н-пропіл-1а,3,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти становив приблизно 30%.

Приклад 9.30: Одержання (\pm)-екзо-1-пропіл-1а,3,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти

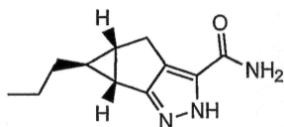


Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.3.

MS: m/z (ES^+): 229 $[M+Na]^+$, 207 $[M+H]^+$, 189 $[M-OH]^+$; 1H ЯМР (CD_3OD): δ 2,95-2,85 (м, 1H), 2,79 (д, 1H, $J=16,8$), 2,00-1,90 (м, 2H), 1,47 (м, 2H, $J=7,1$), 1,40-1,25 (м, 2H), 0,96 (т, 3H, $J=7,3$), 0,63 (м, 1H, $J=3,4$).

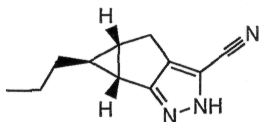
Приклад 9.31: Одержання (\pm)-екзо-1-пропіл-4-(2H-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пенталену

Стадія А: Одержання аміду (±)-екзо-1-пропіл-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



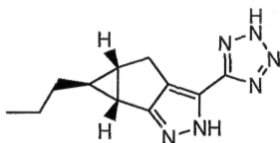
Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія Е. MS: m/z (ES⁺): 206 [M+H]⁺, 189 [M-NH₂]⁺; ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 2,92 (дд, 1H, J₁=16,4, J₂=5,8), 2,82 (д, 1H, J=16,5), 2,05-1,90 (м, 2H), 1,47 (пентет, 2H, J=7,1), 1,38-1,28 (м, 2H), 0,96 (т, 3H, J=7,3), 0,66 (септет, 1H, J=3,3).

Стадія В: Одержання (±)-екзо-1-пропіл-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонітрилу



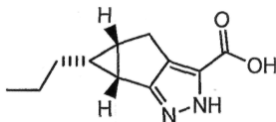
Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія F. MS: m/z (ES⁺): 188 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 2,88 (дд, 1H, J₁=16,3, J₂=6,0), 2,76 (д, 1H, J=16,2), 2,1-2,0 (м, 2H), 1,47 (пентет, 2H, J=7,3), 1,40-1,28 (м, 2H), 0,96 (т, 3H, J=7,3), 0,71 (септет, 1H, J=3,3).

Стадія С: Одержання (±)-екзо-1-пропіл-4-(2Н-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пенталену



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія G. MS: m/z (ES⁺): 231 [M+H]⁺, 203 [M-N₂+H]⁺; ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 3,00 (дд, 1H, J₁=10,1, J₂=6,1), 2,91 (д, 1H, J=16,2), 2,07 (м, 2H), 1,50 (секстет, 2H, J=7,3), 1,35 (септет, 2H, J=7,0), 0,99 (т, 3H, J=6,1), 0,74 (септет, 1H, J=3,3).

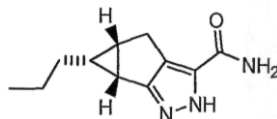
Приклад 9.32: Одержання (±)-екзо-1-пропіл-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.3, використовуючи суміш діастереомерів, описаних у прикладі 9.29, стадія С MS: m/z (ES⁺): 229 [M+Na]⁺, 207 [M+H]⁺, 189 [M-OH]⁺.

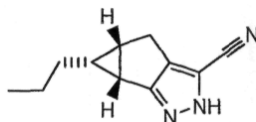
Приклад 9.33: Одержання (±)-ендо-1-пропіл-4-(2Н-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пенталену

Стадія А: Одержання аміду (±)-ендо-1-пропіл-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



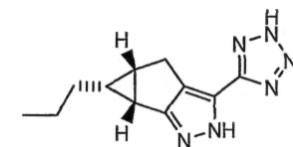
Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія Е. MS: m/z (ES⁺): 206 [M+H]⁺, 189 [M-NH₂]⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 6,45 (уш.с, 1H), 5,95 (уш.с, 1H), 2,93 (дд, 1H, J₁=16,6, J₂=6,6), 2,68 (д, 1H, J=16,6), 2,4-2,3 (м, 2H), 1,4-1,2 (м, 3H), 1,15-1,00 (м, 1H), 0,88-0,78 (м, 4H).

Стадія В: Одержання (±)-ендо-1-пропіл-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонітрилу



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія F. MS: m/z (ES⁺): 188 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 2,85 (дд, 1H, J₁=16,6, J₂=6,6), 2,60 (д, 1H, J=16,6), 2,4-2,3 (м, 2H), 1,45-1,20 (м, 3H), 1,15-1,05 (м, 1H), 0,90-0,80 (м, 3H), 0,78-0,65 (м, 1H).

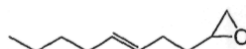
Стадія С: Одержання (±)-ендо-1-пропіл-4-(2Н-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пенталену



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія G. MS: m/z (ES⁺): 231 [M+H]⁺, 203 [M-N₂+H]⁺; ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 2,97 (дд, 1H, J₁=10,2, J₂=6,4), 2,72 (д, 1H, J=18,3), 2,40-2,34 (м, 2H), 1,42-1,28 (м, 3H), 1,20-1,11 (м, 1H), 0,86-0,77 (м, 4H включаючи 0,85 (т, 3H, J=7,4)).

Приклад 9.34: Одержання етилового ефіру (±)-екзо-1-бутил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти

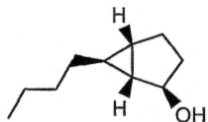
Стадія А: Одержання (±)-(Е)-2-(окт-3-еніл)оксирану



2-(Бут-3-еніл)оксиран (1,000г, 10,2ммоль) і гекс-1-ен (9,12г, 102ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин у герметичній скляній посудині з Zhan каталізатором-1 (0,057г, 0,086ммоль). Розчинник видаляли при

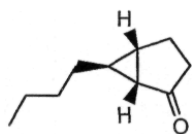
зниженому тиску й залишок очищали колонковою хроматографією (0-10% EtOAc/н-гексан/силікагель) з одержанням (\pm)-(E)-2-(окт-3-еніл)оксирану у вигляді безбарвного масла. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 5,5-5,4 (м, 2H), 3,0-2,9 (м, 1H), 2,8-2,7 (м, 1H), 2,5-2,45 (м, 1H), 2,2-2,1 (м, 2H), 1,99 (кв, 2H, $J=5,7$), 1,65-1,55 (м, 2H), 1,35-1,25 (м, 4H), 0,95-0,85 (м, 3H). Вміст (Z)-2-(окт-3-еніл)оксиран становив приблизно 20%.

Стадія В: Одержання (\pm)-екзо-6-бутил-біцикло[3,1,0]гексан-2-олу



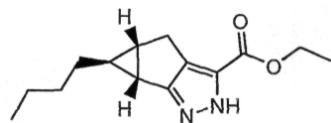
Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія В. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 4,21 (д, 1H, $J=4,8$), 1,95-1,80 (м, 1H), 1,69 (дд, 1H, $J_1=12,6$, $J_2=8,0$), 1,54 (дд, 1H, $J_1=11,6$, $J_2=5,7$), 1,48-1,25 (м, 6H), 1,25-1,05 (м, 3H), 0,95-0,85 (м, 3H), 0,36 (септет, 1H, $J=3,3$). Вміст (\pm)-ендо-6-н-бутил-біцикло[3,1,0]гексан-2-ол становив приблизно 20%.

Стадія С: Одержання (\pm)-екзо-6-бутил-біцикло[3,1,0]гексан-2-ону



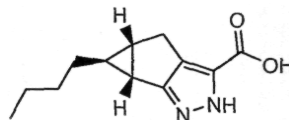
Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія С. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 2,15-1,95 (м, 4H), 1,9-1,8 (м, 1H), 1,54 (т, 1H, $J=2,4$), 1,45-1,20 (м, 7H), 0,95-0,85 (м, 3H). Вміст (\pm)-ендо-6-н-бутил-біцикло[3,1,0]гексан-2-ону становив приблизно 20%.

Стадія D: Одержання етилового ефіру (\pm)-екзо-1-бутил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія D. MS: m/z (ES^+): 249 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 203 $[\text{M}-\text{OEt}]^+$; ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 4,30 (кв, 2H, $J=7,2$, $^{\circ}\text{C H}_2$), 2,91 (дд, 1H, $J_1=17,0$, $J_2=6,2$), 2,79 (д, 1H, $J=17,0$), 1,98-1,93 (м, 1H), 1,89 (дд, 1H, $J_1=9,8$, $J_2=6,0$), 1,45-1,10 (м, 9H, включаючи 1,32 (т, 3H, $J=7,1$)), 0,87 (т, 3H, $J=6,8$), 0,70-0,60 (м, 1H). Вміст етилового ефіру (\pm)-ендо-1-н-бутил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти становив приблизно 30%.

Приклад 9.35: Одержання (\pm)-екзо-1-бутил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти

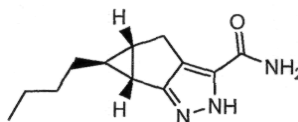


Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.3.

MS: m/z (ES^+): 221 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 203 $[\text{M}-\text{OH}]^+$; ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 2,95-2,85 (м, 1H), 2,78 (д, 1H, $J=16,9$), 2,00-1,90 (м, 2H), 1,5-1,25 (м, 6H), 0,93 (т, 3H, $J=7,0$), 0,62 (септет, 1H, $J=3,3$).

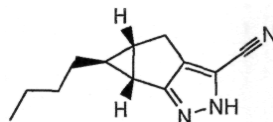
Приклад 9.36: Одержання (\pm)-екзо-1-бутил-4-(2Н-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пенталену

Стадія А: Одержання аміді (\pm)-екзо-1-бутил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



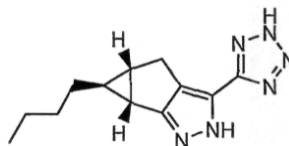
Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія Е. MS: m/z (ES^+): 220 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 203 $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$; ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 2,92 (дд, 1H, $J_1=16,4$, $J_2=5,9$), 2,82 (д, 1H, $J=16,0$), 2,05-1,90 (м, 2H), 1,50-1,30 (м, 6H), 0,93 (т, 3H, $J=7,0$), 0,65 (септет, 1H, $J=3,3$).

Стадія В: Одержання (\pm)-екзо-1-бутил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонітрилу



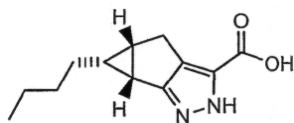
Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія F. MS: m/z (ES^+): 202 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 2,89 (дд, 1H, $J_1=16,3$, $J_2=6,0$), 2,76 (д, 1H, $J=16,2$), 2,1-2,0 (м, 2H), 1,50-1,30 (м, 6H), 0,93 (т, 3H, $J=7,0$), 0,70 (септет, 1H, $J=3,3$).

Стадія С: Одержання (\pm)-екзо-1-бутил-4-(2Н-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пенталену



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія G. MS: m/z (ES^+): 245 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 217 $[\text{M}-\text{N}_2+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 2,99 (дд, 1H, $J_1=10,2$, $J_2=6,0$), 2,90 (д, 1H, $J=16,2$), 2,10-2,00 (м, 2H), 1,49-1,32 (м, 6H), 0,93 (т, 3H, $J=7,0$), 0,72 (септет, 1H, $J=3,3$).

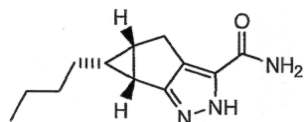
Приклад 9.37: Одержання (±)-ендо-1-бутил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.3 використовуючи суміш діастереомерів, описаних у прикладі 9.34, стадія D. MS: m/z (ES⁺): 221 [M+H]⁺, 203 [M-OH]⁺.

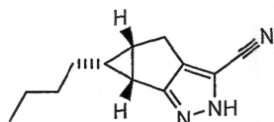
Приклад 9.38: Одержання (±)-ендо-1-бутил-4-(2Н-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пенталену

Стадія А: Одержання аміду (±)-ендо-1-н-бутил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



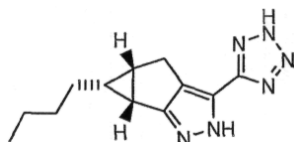
Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія Е, використовуючи суміш діастереомерів, описаних у прикладі 9.36, стадія D. MS: m/z (ES⁺): 220 [M+H]⁺, 203 [M-NH₂]⁺; ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 2,87 (дд, 1Н, J₁=16,7, J₂=6,3), 2,66 (д, 1Н, J=16,7), 2,35-2,20 (м, 2Н), 1,35-1,15 (м, 5Н), 1,15-1,05 (м, 1Н), 0,85-0,70 (м, 4Н).

Стадія В: Одержання (±)-ендо-1-бутил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонітрилу



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія F. MS: m/z (ES⁺): 202 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 2,86 (дд, 1Н, J₁=16,5, J₂=6,5), 2,60 (д, 1Н, J=16,4), 2,4-2,3 (м, 2Н), 1,4-1,1 (м, 6Н), 0,85-0,79 (м, 3Н), 0,78-0,68 (м, 1Н).

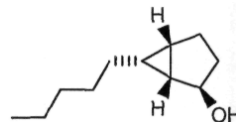
Стадія С: Одержання (±)-ендо-1-бутил-4-(2Н-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пенталену



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія G. MS: m/z (ES⁺): 245 [M+H]⁺, 217 [M-N₂+H]⁺; ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 2,97 (дд, 1Н, J₁=10,0, J₂=6,4), 2,78 (д, 1Н, J=16,6), 2,38 (пентет, 2Н,

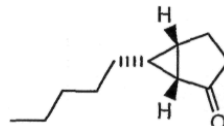
J=5,4), 1,40-1,14 (м, 6Н), 0,85-0,79 (м, 3Н), 0,88-0,79 (м, 4Н, включаючи 0,81 (т, 3Н, J=7,2)).

Приклад 9.39: Одержання етилового ефіру (±)-ендо-1-пентил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти. Стадія А: Одержання (±)-ендо-6-н-пентил-біцикло[3,1,0]гексан-2-олу



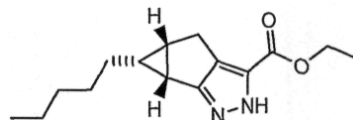
Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія В. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 4,17 (дд, 1Н, J₁=5,0, J₂=1,0), 2,15-2,00 (м, 1Н), 1,80-1,45 (м, 3Н), 1,40-1,25 (м, 8Н), 1,22-1,15 (м, 3Н), 0,95-0,85 (м, 3Н), 0,75 (пентет, 1Н, J=8,4).

Стадія В: Одержання (±)-ендо-6-пентил-біцикло[3,1,0]гексан-2-ону



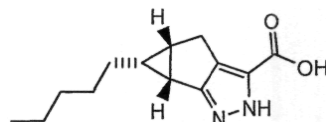
Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія С. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 2,35-2,20 (м, 2Н), 2,14 (дд, 1Н, J₁=11,8, J₂=5,9), 2,05-1,85 (м, 3Н), 1,50-1,20 (м, 9Н), 0,95-0,85 (м, 3Н).

Стадія С: Одержання етилового ефіру (±)-ендо-1-пентил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія D. MS: m/z (ES⁺): 263 [M+H]⁺, 217 [M-OEt]⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 4,40-4,30 (м, 2Н), 2,91 (дд, 1Н, J₁=17,5, J₂=6,8), 2,66 (д, 1Н, J=17,5), 2,33 (ддд, 1Н, J₁=7,7, J₂=6,2, J₃=1,2), 2,20 (дд, 1Н, J₁=14,6, J₂=6,5), 1,35-1,15 (м, 10Н), 1,10-0,95 (м, 1Н), 0,87 (т, 3Н, J=6,9).

Приклад 9.40: Одержання (±)-ендо-1-пентил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



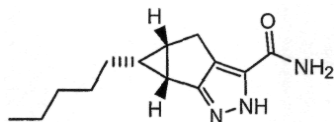
Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.3.

MS: m/z (ES⁺): 235 [M+H]⁺, 217 [M-OH]⁺; ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 2,86 (дд, 1Н, J₁=17,2, J₂=6,7), 2,40 (д, 1Н, J=17,2), 2,33-2,28 (м, 1Н), 2,28-2,20 (м, 1Н),

1,40-1,15 (м, 7H), 1,13-1,05(м, 1H), 0,88-0,82 (м, 3H), 0,82-0,73 (м, 1H).

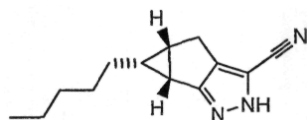
Приклад 9.41: Одержання (±)-ендо-1-пентил-4-(2H-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пенталену

Стадія А: Одержання аміду (±)-ендо-1-пентил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



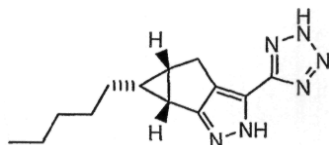
Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія Е. MS: m/z (ES+): 234 [M+H]⁺, 217 [M-NH₂]⁺; ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 2,89 (дд, 1H, J₁=16,8, J₂=6,2), 2,67 (д, 1H, J=16,8), 2,35-2,25 (м, 2H), 1,40-1,15 (м, 7H), 1,15-1,05 (м, 1H), 0,90-0,70 (м, 4H).

Стадія В: Одержання (±)-ендо-1-пентил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонітрилу



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія F. MS: m/z (ES+): 216 [M+H]⁺.

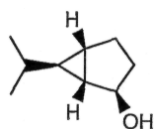
Стадія С: Одержання (±)-ендо-1-пентил-4-(2H-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пенталену



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія G. MS: m/z (ES+): 260 [M+H]⁺, 232 [M-N₂+H]⁺; ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 2,96 (дд, 1H, J₁=16,5, J₂=6,4), 2,75 (д, 1H, J=16,5), 2,40-2,33 (м, 2H), 1,40-1,12 (м, 8H), 0,86-0,78 (м, 4H).

Приклад 9.42: Одержання етилового ефіру (±)-екзо-1-ізопропіл-1а,3,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти

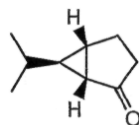
Стадія А: Одержання (±)-екзо-6-ізопропіл-біцикло[3,1,0]гексан-2-олу



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія В. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 4,19 (д, 1H, J=4,8), 1,94-1,85 (м, 2H), 1,65 (дд, 1H, J₁=12,5, J₂=8,2), 1,53 (дд, 1H, J₁=14,2, J₂=8,4), 1,36-1,26 (м, 1H),

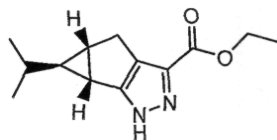
1,22-1,20 (м, 1H), 1,14-1,12(м, 1H), 0,95-0,87 (м, 7H), 0,37 (м, 1H).

Стадія В: Одержання (±)-екзо-6-ізопропіл-біцикло[3,1,0]гексан-2-ону



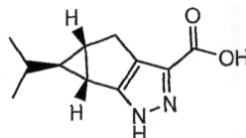
Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія С. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 2,07-1,93 (м, 4H), 1,86-1,84 (м, 1H), 1,53 (д, 1H, J=5,2), 1,05-1,02 (м, 2H), 0,98 (д, 3H, J= 5,1), 0,93(д, 3H, J=5,7).

Стадія С: Одержання етилового ефіру (±)-екзо-1-ізопропіл-1а,3,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



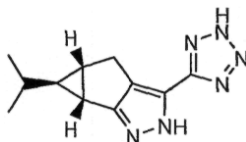
Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія D. MS: m/z (ES+): 235 [M+H]⁺, 189 [M-OEt]⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 4,33 (кв, 2H, J=5,9), 2,90 (дд, 1H, J₁=17,1, J₂=5,3), 2,77 (д, 1H, J=17,1), 1,91-1,89 (м, 1H), 1,30 (т, 3H, J=10,1), 1,24-1,19 (м, 1H), 1,06-1,03 (м, 1H), 0,97 (д, 6H, J=11,5), 0,45 (м, 1H).

Приклад 9.43: Одержання (±)-екзо-1-ізопропіл-1а,3,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.3. MS: m/z (ES+): 207 [M+H]⁺, 189 [M-OH]⁺; ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 2,95-2,93 (м, 1H), 2,90 (д, 1H, J=16,7), 2,00 (м, 2H), 1,08-1,03(м, 7H (включаючи д, 6H, J=12,4)), 0,43 (септет, 1H, J=4,1).

Приклад 9.44: Одержання (±)-екзо-1-ізопропіл-4-(2H-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пенталену

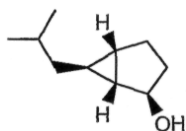


(±)-екзо-6-Ізопропіл-біцикло[3,1,0]гексан-2-он (0,200г, 1,45ммоль) і натрієву сіль етилового ефіру 1H-тетразол-5-карбонової кислоти (0,238мг, 1,45ммоль) розчиняли в ДМФ (5мл) і охолоджували до 0°C. Повільно додавали трет-бутоксид калію (1,0М у ТГФ, 3,20мл, 3,20ммоль) і отриманий розчин перемішували при температурі 0°C протягом 1

години. Потім повільно додавали соляну кислоту (3,0н, 1,00мл, 2,90ммоль), потім додавали по краплях моногідрат гідрозину (0,080мл, 1,67ммоль). Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури й перемішували протягом ночі. При зниженому тиску видаляли ДМФ і реакційну суміш розчиняли в ДМСО (5мл) і очищали ВЕРХ з одержанням (±)-екзо-1-ізопропіл-4-(2Н-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пенталену у вигляді твердої речовини кремового кольору. MS: m/z (ES⁺): 231 [M+H]⁺, 203 [M-N₂+H]⁺; ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 2,83 (дд, 1Н, J₁=14,6, J₂=5,6), 2,65(д, 1Н, J=16,1), 1,95-1,86 (м, 2Н), 0,81-0,88(м, 7Н (включаючи д, 6Н, J=12,9)), 0,31 (септет, 1Н, J=3,3).

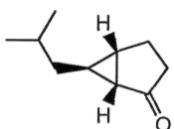
Приклад 9.45: Одержання етилового ефіру (±)-екзо-1-ізобутил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти

Стадія А: Одержання (±)екзо-6-ізобутил-біцикло[3,1,0]гексан-2-олу



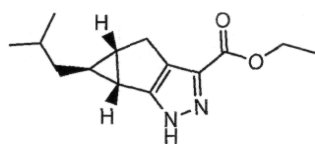
Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія В. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 4,22(м, 1Н), 1,95-1,80 (м, 1Н), 1,72-1,45 (м, 4Н), 1,40-1,20 (м, 1Н), 1,20-1,16 (м, 1Н), 1,15-1,00 (м, 2Н), 0,97-0,83 (м, 6Н) 0,37 (септет, 1Н). Зміст (±)ендо-6-ізобутил-біцикло[3,1,0]гексан-2-олу становило приблизно 30%.

Стадія В: Одержання (±)екзо-6-ізобутил-біцикло[3,1,0]гексан-2-ону



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія С. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 2,13-1,97 (м, 4Н), 1,88-1,82 (м, 1Н), 1,74-1,66 (м, 1Н), 1,55-1,51 (д, 1Н, J=5,1), 1,32-1,23 (м, 2Н), 1,15-1,07 (м, 1Н) 0,95 (д, 3Н, J=2,5), 0,92 (д, 3Н, J=2,5). Вміст (±)ендо-6-ізобутил-біцикло[3,1,0]гексан-2-он становив приблизно 30%.

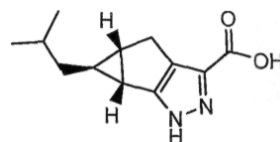
Стадія С: Одержання етилового ефіру (±)-екзо-1-ізобутил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія D. MS: m/z (ES⁺): 249 [M+H]⁺, 203 [M-OEt]⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 4,30 (кв, 2Н, J=7,1), 2,91

(дд, 1Н, J₁=17,0, J₂=6,2), 2,77 (д, 1Н, J=17,0), 1,98-1,93 (м, 2Н), 1,59-1,49 (м, 1Н), 1,43-1,34 (т, 3Н, J=6,9), 1,24-1,15 (м, 1Н), 0,85 (м, 7Н), 0,64-0,57 (м, 1Н). Вміст етилового ефіру (±)-ендо-1-ізобутил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти становив приблизно 30%.

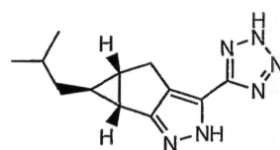
Приклад 9.46: Одержання (±)-екзо-1-ізобутил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.3.

MS: m/z (ES⁺): 221 [M+H]⁺, 203 [M-OH]⁺; ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 2,95-2,90 (м, 1Н), 2,80 (д, 1Н, J=16,9), 1,96 (м, 2Н), 1,78-1,72 (м, 1Н), 1,26-1,23 (м, 2Н), 0,98-0,94 (м, 6Н), 0,62 (септет, 1Н, J=3,3).

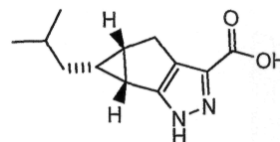
Приклад 9.47: Одержання (±)-екзо-1-ізобутил-4-(2Н-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пенталену



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.44.

MS: m/z (ES⁺): 245 [M+H]⁺, 217 [M-N₂+H]⁺; ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 2,99 (дд, 1Н, J₁=16,2, J₂=5,6), 2,91 (д, 1Н, J=16,0), 2,10-2,00 (м, 2Н), 1,78-1,71 (м, 1Н), 1,30-1,23 (м, 2Н), 0,96 (м, 6Н), 0,73 (септет, 1Н, J=3,2).

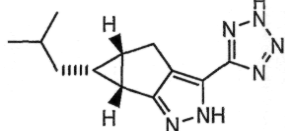
Приклад 9.48: Одержання (±)-ендо-1-ізобутил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.3, використовуючи суміш діастереомерів, описаних у прикладі 9.45, стадія С MS: m/z (ES⁺): 221 [M+H]⁺, 203 [M-OH]⁺; ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 2,94-2,88 (дд, 1Н, J=6,7), 2,65 (д, 1Н, J=17,5), 2,35-2,24 (м, 2Н), 1,63-1,54 (м, 1Н), 1,34-1,27(м, 1Н), 1,07-0,98(м, 1Н) 0,90 (д, 3Н, J=6,6), 0,84 (д, 3Н, J=6,6), 0,66 (септет, 1Н, J=3,1).

Приклад 9.49: Одержання (±)-ендо-1-ізобутил-4-(2Н-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пенталену

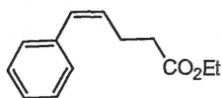
143



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.44, використовуючи суміш діастереомерів, описаних у прикладі 9.45, стадія В. MS: m/z (ES⁺): 245 [M+H]⁺, 217 [M-N₂+H]⁺; ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 2,84 (дд, 1H, $J_1=16,5$, $J_2=6,6$), 2,62 (д, 1H, $J=16,6$), 2,38 (м, 2H), 1,50-1,43 (м, 1H), 1,22-1,18 (м, 1H), 1,00-0,94 (м, 1H), 0,76 (д, 3H, $J=6,6$), 0,70 (д, 3H, $J=6,6$), 0,59-0,52 (м, 1H).

Приклад 9.50: Одержання (±)-ендо-1-феніл-4-(2H-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-діазоциклопропан[а]пенталену

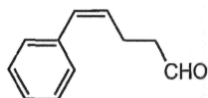
Стадія А: Одержання (±)-етил 5-фенілпент-4-еноату



Бромід

3-етоксикарбонілпропілтриетилфосфонію (5,488г, 12,00ммоль), бензальдегід (3,820г, 36,00ммоль) і трет-бутоксид калію (4,040г, 36,00ммоль) поміщали в МТБЕ (300мл) при кімнатній температурі й перемішували протягом ночі. Реакційну суміш промивали водою (1×100мл) і водну фазу екстрагували МТБЕ (3×100мл). Розчинник видаляли з об'єднаної органічної фази при зниженому тиску й отримане масло очищали колонковою хроматографією (0-10% EtOAc/н-гексан, силікагель) з одержанням (Z)-етил 5-фенілпент-4-еноату у вигляді ясно-жовтого масла. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,36-7,31 (м, 2H), 7,28-7,21 (м, 3H), 6,47 (д, 1H, $J=11,6$, Ph-CH), 5,63 (дт, 1H, $J_1=11,6$, $J_2=7,2$), 4,14 (кв, 2H, $J=7,2$), 2,66 (дкв, 2H, $J_1=7,3$, $J_2=1,7$), 2,43 (т, 2H, $J=7,6$), 1,24 (т, 3H, $J=7,1$). Вміст (E)-етил 5-фенілпент-4-еноату становив приблизно 33%.

Стадія В: Одержання (Z)-5-фенілпент-4-еналю



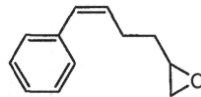
(Z)-Етил 5-фенілпент-4-еноат (1,600г, 7,833ммоль) поміщали в дихлорметан (100мл) в атмосфері N₂ і охолоджували до -78°C. Додавали DIBAL (1M в гексані, 9мл, 9,0ммоль) і реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 3 годин. Надлишкову кількість DIBAL гасили повільним додаванням метанолу (25мл). Отриманий розчин виливали в насичений розчин тартарату натрію/калію (400мл). Додатково додавали гексан (150мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Органічну фазу збирали й розчинник видаляли при зниженому тиску. Отримане масло очищали колонковою хроматографією (0-20% EtOAc/н-гексан, силікагель) з одержанням (Z)-5-фенілпент-4-еналю у вигляді ясно-жовтого масла. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9,77 (с, 1H), 7,36-7,29 (м,

90878

144

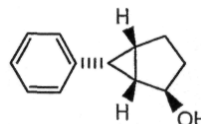
2H), 7,25-7,21 (м, 3H), 6,49 (д, 1H, $J=11,5$), 5,62 (дт, 1H, $J_1=11,6$, $J_2=7,2$, Ph-CHCH), 2,70-2,62 (м, 2H), 2,60-2,55 (м, 2H). Вміст (E)-5-фенілпент-4-еналю становив приблизно 16%.

Стадія С: Одержання (Z)-2-(4-фенілбут-3-еніл)оксирану



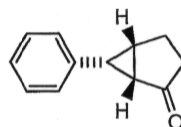
(Z)-5-Фенілпент-4-енал (0,475г, 2,97ммоль) і дибромметан (0,626г, 3,60ммоль) поміщали в ТГФ (20мл) і охолоджували до -78°C в атмосфері аргону, додавали по краплях протягом 5 хвилин н-бутиллітій (1,6M в гексані, 2,0мл, 3,20ммоль). Отриману суміш повільно нагрівали до кімнатної температури й перемішували протягом ночі. Реакційну суміш виливали в насичений водний NH₄Cl (20мл), екстрагували із МТБЕ (2×30мл) і розчинник видаляли при зниженому тиску. Отримане масло очищали колонковою хроматографією (0-20% EtOAc/н-гексан, силікагель) з одержанням (Z)-2-(4-фенілбут-3-еніл)оксирану у вигляді ясно-жовтого масла. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,32-7,27 (м, 2H), 7,25-7,19 (м, 3H), 6,47 (д, 1H, $J=11,7$), 5,68 ($J_1=11,6$, $J_2=7,3$), 2,97-2,93 (м, 1H), 2,77-2,74 (м, 1H), 2,55-2,52 (м, 1H), 2,53-2,48 (м, 2H), 1,76-1,67 (м, 2H). Вміст (E)-2-(4-фенілбут-3-еніл)оксирана становив приблизно 18%.

Стадія D: Одержання (±)-ендо-6-Фенілбіцикло[3,1,0]гексан-2-олу



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія В. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,31-7,17 (м, 5H), 4,20 (д, 1H, $J=5,2$), 2,20 (т, 1H, $J=8,6$), 2,13-2,03 (м, 2H), 1,92-1,79 (м, 2H), 1,78-1,63 (м, 2H), 0,51-0,40 (м, 1H, Ph-CH).

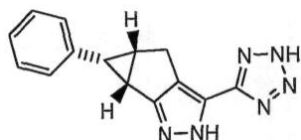
Стадія Е: Одержання (±)-ендо-6-Фенілбіцикло[3,1,0]гексан-2-ону



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія С. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,32-7,24 (м, 5H), 2,80 (т, 1H, $J=8,6$), 2,45-2,36 (м, 1H), 2,32-2,15 (м, 2H), 2,08-1,82 (м, 2H), 0,98-0,86 (м, 1H, Ph-CH).

Стадія F: Одержання (±)-ендо-1-феніл-4-(2H-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-діазоциклопропан[а]пенталену

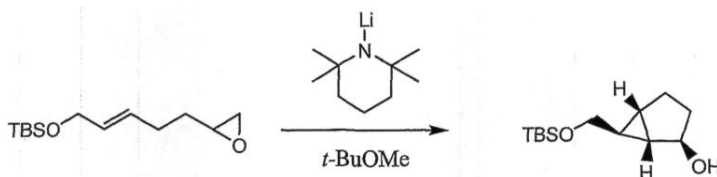
145



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.44.

MS: m/z (ES⁺): 265 [M+H]⁺, 237 [M-N₂+H]⁺; ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,50-6,90 (м, 5H), 3,05-2,96 (дд, 1H, $J_1=16,4$, $J_2=6,3$), 2,84-2,76 (м, 1H), 2,76-2,67 (м, 1H), 2,64 (т, 1H, $J=8,1$), 1,40-1,25 (м, 1H).

Приклад 9.51: Одержання (±)-екзо-1-феноксиметил-4-(2H-тетразол-5-іл)-1а,2,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пенталену

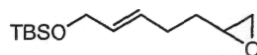


LiTMP синтезували шляхом додавання *n*-BuLi (2,5М в гексані, 51мл, 124ммоль) до перемішувального розчину TMP (17,5г, 124ммоль) у трет-БуОМе (400мл) при температурі -78°C. Світло жовтий LiTMP розчин повільно нагрівали до 0°C. До перемішувального розчину трет-бутил-диметил-(5-оксираніл-пент-2-енілокси)силану (15,0г, 62ммоль) у трет-БуОМе (200мл) при температурі 0°C по краплях за допомогою канюлі додавали розчин LiTMP. Отриману суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 18 годин і потім гасили за допомогою MeOH (20мл). Реакційну суміш концентрували до загального об'єму в 300мл і розчин промивали NH₄Cl (насич., водн., 3×150мл) і насиченим сольовим розчином

90878

146

Стадія А: трет-Бутилдиметил-(5-оксираніл-пент-2-енілокси)силан

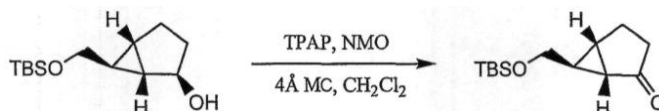


Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія А. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 5,65 (1H, дт, $J=15,3$, 6,2Гц), 5,57 (1H, дт, $J=15,3$, 4,9Гц), 4,11 (2H, м), 2,91 (1H, м), 2,73 (1H, м), 2,46 (1H, дд, $J=5,0$, 2,7Гц), 2,19 (2H, м), 1,61 (2H, м), 0,89 (9H, с), 0,05 (6H, с).

Стадія В: Одержання (±)-екзо-6-(трет-бутилдиметил-силанілоксиметил)біцикло[3,1,0]гексан-2-олу

(150мл). Органічні продукти сушили над MgSO₄, фільтрували, концентрували й очищали на колонці із силікагелем, (5% EtOAc в гексані, градієнт до 30% EtOAc в гексані) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло жовтого масла. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 4,25 (1H, д, $J=4,8$ Гц), 3,49 (1H, дд, $J=10,8$, 6,2Гц), 3,44 (1H, дд, $J=10,8$, 6,4Гц), 1,93 (1H, м), 1,72 (1H, дд, $J=12,6$, 8,1Гц), 1,57 (1H, дд, $J=14,5$, 8,4Гц), 1,38-1,24 (4H, м), 0,89 (9H, с), 0,71 (1H, м), 0,04 (6H, с).

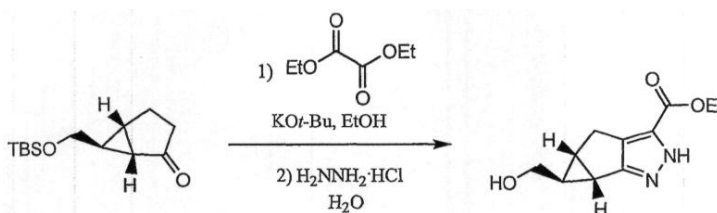
Стадія С: Одержання (±)-екзо-6-(трет-бутилдиметил-силанілоксиметил)біцикло[3,1,0]гексан-2-ону



До перемішувального розчину (±)-екзо-6-(трет-бутилдиметил-силанілоксиметил)біцикло[3,1,0]гексан-2-олу (2,5г, 10,3ммоль), NMO (2,4г, 20,6ммоль) і 4Å МС (3г) в CH₂Cl₂ (50мл) при температурі навколишнього середовища додавали TPAP (0,181г, 0,52ммоль). Суміш перемішували протягом 3 годин, фільтрували через целіт, виливали на силікагель і елюювали Et₂O/CH₂Cl₂ (1:1). Органічний розчинник упарювали у вакуумі з одержанням зазначеної в заго-

заголовку сполуки. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 3,69 (1H, дд, $J=10,8$, 4,8Гц), 3,58 (1H, дд, $J=10,8$, 5,3Гц), 2,15 (1H, м), 2,05 (4H, м), 1,72 (1H, м), 1,51 (1H, м), 0,87 (9H, с), 0,04 (6H, с).

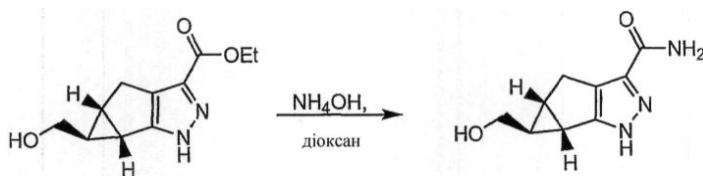
Стадія D: Одержання етилового ефіру (±)-екзо-1-гідроксиметил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



До розчину кетону (2,2г, 9,2ммоль) і діетилоксалату (1,35г, 9,2ммоль) в EtOH (35мл) при кімнатній температурі в атмосфері N₂ додавали розчин KOt-Bu у ТГФ (10,1мл 1М розчину, 10,1ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 4 годин, у процесі цього додавали гідразин гідрохлорид (0,756г, 11ммоль) в H₂O (4мл). Реакційну суміш перемішували протягом 20 годин при кімнатній температурі й підкисляли до pH ~3 додаванням HCl (6н водн.). Леткі речовини видаляли у вакуумі й отриману тверду речовину розбавляли EtOAc (50мл) і H₂O (50мл). Шари розділяли й водну фазу знову екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні продукти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували й концентрували з одержанням зазначеної в заголовку спо-

луки. Сполуку використали безпосередньо в наступній реакції без додаткового очищення. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 4,23 (2H, кв, J=7,1Гц), 3,41 (1H, дд, J=11,4, 5,9Гц), 3,28 (1H, дд, J=11,4, 6,8Гц), 2,84 (1H, дд, J=16,9, 6,2Гц), 2,69 (1H, д, J=16,9Гц), 2,05 (2H, м), 1,26 (3H, т, J=7,1Гц), 0,78 (1H, м). ВЕРХ/MS: колонка Alltech® Prevail C18 (5мк, 50×4,6мм), 5% об./об. CH₃CN (що містить 1% об./об. ТФО) в H₂O (що містить 1% об./об. ТФО) градієнт до 99% об./об. CH₃CN в H₂O, 3,5мл/хв, t_r=1,54 хвилини, ESI⁺=223,2 (M+H).

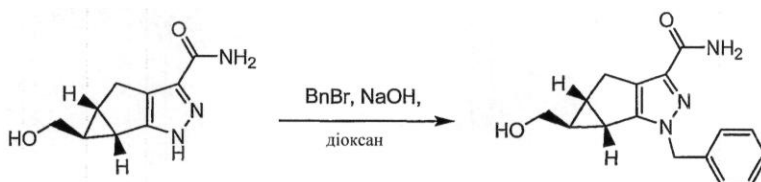
Стадія Е: Одержання аміду 1-гідроксиметил-1a,2,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діазациклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



До розчину складного ефіру (5,3г, 23,9ммоль) в діоксані (80мл) додавали гідроксид амонію (28% NH₃ в H₂O, 400мл). Суміш поміщали в 500мл посудину з пирексу й струшували на планшетному шейкері протягом 22 годин при кімнатній температурі. Суміш концентрували у вакуумі до загального об'єму в 100мл, у процесі цього з'являвся ясножовтий осад. Суміш фільтрували й тверду речовину промивали H₂O. Додаткове сушіння твердої речовини давало зазначену в заголовку речовину у вигляді білої твердої речовини. Сполуку використовували безпосередньо на наступній реакції без додаткового очищення. ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-

d₆): δ 7,29 (1H, уш.с), 7,12 (1H, с), 4,62 (1H, уш.с), 3,39 (1H, дд, J=11,4, 6,0Гц), 3,28 (1H, дд, J=16,4, 5,3Гц), 2,82 (1H, дд, J=16,4, 5,3Гц), 2,73 (1H, д, J=17,8), 2,03 (2H, м), 1,75 (1H, с), 0,76 (1H, м). ВЕРХ/MS: колонка Alltech® Prevail C18 (5мк, 50×4,6мм), 5% об./об. CH₃CN (що містить 1% об./об. ТФО) в H₂O (що містить 1% об./об. ТФО) градієнт до 99% об./об. CH₃CN в H₂O, 3,5мл/хв, t_r=1,49 хвилини, ESI⁺=194,0 (M+H).

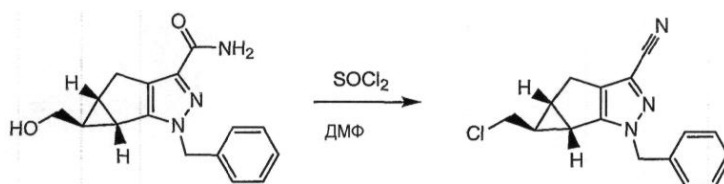
Стадія F: Одержання аміду (±)-екзо-2-бензил-1-гідроксиметил-1a,2,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діазациклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



Амід частково розчиняли в діоксані (60мл) і додавали NaOH (5н водн., 10,0мл, 50,0ммоль), потім бензилбромід (4,25г, 24,9ммоль). Суміш повільно ставала прозорою й реакційну суміш перемішували протягом 20 годин при кімнатній температурі. Суміш підкисляли до pH ~2 додаванням HCl (6н, водн.) і концентрували досуха у вакуумі. Отриманий залишок розчиняли в EtOAc і промивали NaHCO₃ (насичений водний, 50мл) і H₂O (50мл). Залишок очищали на колонці із силікагелем (40% EtOAc в гексані, градієнт до 75% EtOAc в гексані) з одержанням бензилованого продукту. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 7,38 (3H, м), 7,26 (2H, м),

6,64 (1H, уш.с), 5,30 (1H, д, J=15,0Гц), 5,23 (1H, д, J=15,0Гц), 3,55 (1H, м), 3,19 (1H, м), 2,96 (1H, дд, J=16,6, 6,2Гц), 2,88 (1H, д, J=16,6Гц), 2,07 (1H, м), 1,76 (1H, м), 1,05 (1H, уш.с), 0,90 (1H, м). ВЕРХ/MS: колонка Alltech® Prevail C18 (5мк, 50×4,6мм), 5% об./об. CH₃CN (що містить 1% об./об. ТФО) в H₂O (що містить 1% об./об. ТФО) градієнт до 99% об./об. CH₃CN в H₂O, 3,5мл/хв, t_r=1,81 хвилини, ESI⁺=284,2 (M+H).

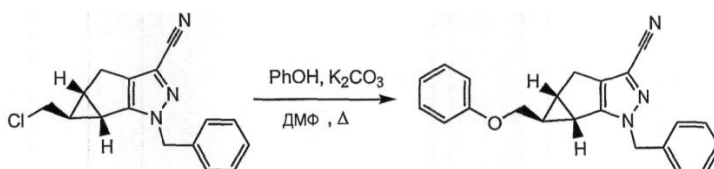
Стадія G: Одержання (±)-екзо-2-бензил-1-хлорметил-1a,2,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діазациклопропа[а]пентален-4-карбонітрилу



Посудину, заповнена безводним ДМФ (4мл), в атмосфері N_2 охолоджували до $0^\circ C$ і додавали по краплях тіонілхлорид (0,77мл, 10,6ммоль). Після перемішування протягом 5 хвилин, по краплях додавали суспензію амиду (1,0г, 3,5ммоль) у ДМФ (4мл). Суміш повільно нагрівали до кімнатної температури й перемішували протягом 20 годин, і додавали $NaHCO_3$ (насичений водний, 10мл), потім H_2O (15мл). Суміш перемішували протягом 10 хвилин і концентрували до майже досуха у вакуумі. Залишок розбавляли $EtOAc$ (20мл) і H_2O (20мл). Шари розділяли й водну фазу знову екстрагували $EtOAc$ (20мл). Об'єднані органічні продукти промивали $NaHCO_3$ (насичений водний, 30мл) і насиченим сольовим розчином (30мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й концентрували з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді ко-

ричневого масла. Сполуку використали безпосередньо на наступній реакції без додаткового очищення. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 7,38 (3H, м), 7,31 (2H, м), 5,30 (1H, д, $J=14,8$), 5,26 (1H, д, $J=14,8$ Гц), 3,47 (1H, дд, $J=11,4$, 6,6Гц), 3,22 (1H, дд, $J=11,4$, 8,1Гц), 2,89 (1H, дд, $J=16,5$, 6,4Гц), 2,79 (1H, д, $J=16,5$ Гц), 2,20 (1H, м), 1,92 (1H, м), 1,09 (1H, м). ВЕРХ/MS: колонка Alltech® Prevail C18 (5мк, 50×4,6мм), 5% об./об. CH_3CN (що містить 1% об./об. ТФО) в H_2O (що містить 1% об./об. ТФО) градієнт до 99% об./об. CH_3CN в H_2O , 3,5мл/хв, $t_r=3,02$ хвилин, $ESI^+=284,4$ (M+H).

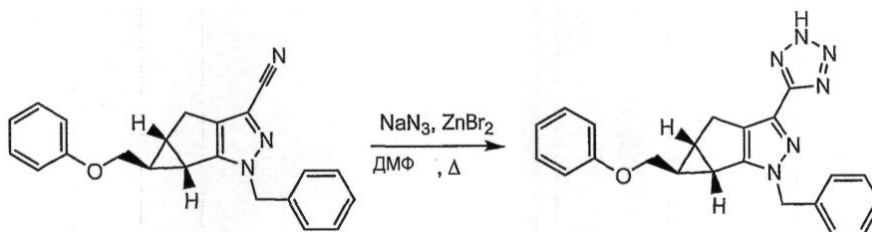
Стадія Н: Одержання (\pm)-екзо-2-бензил-1-феноксиметил-1a,2,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діазациклопропа[а]пентален-4-карбонітрилу



Нітрил (0,300г, 1,06ммоль), фенол (0,141г, 1,5ммоль) і K_2CO_3 (0,277г, 2,0ммоль) розчиняли в ДМФ (6мл). Реакційну посудину герметично закривали й нагрівали в мікрохвильовій печі до $120^\circ C$ протягом 40 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш поміщали в етилацетат і промивали один раз водою, один раз насиченим сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$ і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали ВЕРХ зі зворотною фазою: колонка Phenomenex® Luna C18 (10мк, 250×21,2мм), 5% (об./об.) CH_3CN (що містить 1% об./об. ТФО) в H_2O (що містить 1% об./об. ТФО)

градієнт до 95% H_2O , 20мл/хв, $\lambda=214$ нм з одержанням після ліофілізації зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. ВЕРХ/MS: колонка Alltech® Prevail C18 (5мк, 50×4,6мм), 5% об./об. CH_3CN (що містить 1% об./об. ТФО) в H_2O (що містить 1% об./об. ТФО) градієнт до 99% об./об. CH_3CN в H_2O , 3,5мл/хв, $t_r=3,50$ хвилин, $ESI^+=342,3$ (M+H).

Стадія І: Одержання (\pm)-екзо-2-бензил-1-феноксиметил-4-(2H-тетразол-5-іл)-1a,2,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діазациклопропа[а]пенталену

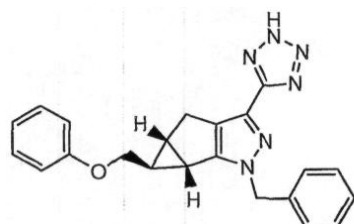


Нітрил (0,30г, 0,88ммоль), $ZnBr_2$ (0,400г, 1,76ммоль) і NaN_3 (0,345г, 5,31ммоль) розчиняли в ДМФ (5мл). Реакційну посудину герметично закривали й нагрівали в мікрохвильовій печі до $190^\circ C$ протягом 15 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш підкисляли додаванням HCl (1н, водн.) і очищали ВЕРХ зі зворотною фазою: колонка Phenomenex Luna C18 (10мк, 250×21,2мм), 5% (об./об.) CH_3CN (що

містить 1% об./об. ТФО) в H_2O (що містить 1% об./об. ТФО) градієнт до 95% H_2O , 20мл/хв, $\lambda=214$ нм з одержанням після ліофілізації зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. ВЕРХ/MS: колонка Alltech® Prevail C18 (5мк, 50×4,6мм), 5% об./об. CH_3CN (що містить 1% об./об. ТФО) в H_2O (що містить 1% об./об. ТФО) градієнт до 99% об./об. CH_3CN в H_2O , 3,5мл/хв, $t_r=2,71$ хвилин, $ESI^+=384,9$ (M+H).

151

Стадія J: Одержання (±)-екзо-1-феноксиметил-4-(2Н-тетразол-5-іл)-1а,2,5,5а-



Повітря барботували в перемішуваний розчин захищеної сполуки (0,150г, 0,39ммоль) і KOt-Bu (4,0мл 1М розчину в ТГФ, 4,0ммоль) у ДМСО (4мл) протягом 2 годин при кімнатній температурі. ТГФ, що залишився, видаляли у вакуумі й реакційній суміші розбавляли EtOAc (20мл) і H₂O (20мл). Шари розділяли й органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄, концентрували й очищали ВЕРХ зі зворотною фазою: колонка Phenomenex® Luna C18 (10мк, 250×21,2мм), 5% (об./об.) CH₃CN (що містить 1% об./об. ТФО) в H₂O (що містить 1% об./об. ТФО) градієнт до 95% H₂O, 20мл/хв, λ=214нм з одержанням після ліофілізації зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 7,28 (2H,

90878

тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пенталену

152

м), 6,94 (3H, м), 4,06 (1H, дд, J=10,5, 6,1Гц), 3,83 (1H, дд, J=10,4, 7,9Гц), 2,98 (1H, дд, J=16,3, 6,1Гц), 2,88 (1H, д, J=16,6Гц), 2,40 (1H, м), 2,34 (1H, м), 1,21 (1H, м). ВЕРХ/MS: Alltech® Prevail C18 колонка (5мк, 50×4,6мм), 5% об./об. CH₃CN (що містить 1% об./об. ТФО) в H₂O (що містить 1% об./об. ТФО) градієнт до 99% об./об. CH₃CN в H₂O, 3,5 мл/хв, t_r=2,08 хвилин, ESI⁺=295,4 (M+H).

Приклад 9.52: Одержання (±)-екзо-1-метоксиметил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти

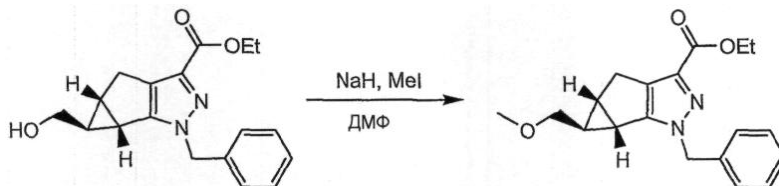
Стадія А: Одержання етилового ефіру (±)-екзо-2-бензил-1-гідроксиметил-1а,2,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-дтза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



Складний ефір (1,5г, 6,75ммоль) розчиняли в ДМФ (20мл) і додавали K₂CO₃ (1,84г, 13,5ммоль), потім бензилбромід (1,73г, 10,1ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 20 годин при кімнатній температурі. Суміш розбавляли EtOAc і промивали водою й насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄ і концентрували досуха у вакуумі. Залишок очищали на колонці із силікагелем (40% EtOAc в гексані, градієнт до 75% EtOAc в гексані) з одержанням бензилованого продукту у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 7,38 (3H, м), 7,30 (2H, м), 5,42 (1H, д, J=14,9Гц), 5,29 (1H, д, J=14,9Гц), 4,36 (2H,

кв, J=7,1Гц), 3,14 (1H, м), 2,91 (1H, дд, J=16,7, 6,3Гц), 2,82 (1H, д, J=16,7Гц), 2,03 (1H, м), 1,67 (1H, м), 1,37 (3H, т, J=7,1Гц), 0,85 (1H, м). ВЕРХ/MS: Alltech® Prevail C18 колонка (5мк, 50×4,6мм), 5% об./об. CH₃CN (що містить 1% об./об. ТФО) в H₂O (що містить 1% об./об. ТФО) градієнт до 99% об./об. CH₃CN в H₂O, 3,5мл/хв, t_r=2,11 хвилин, ESI⁺=313,2 (M+H).

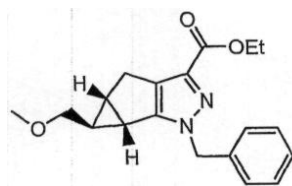
Стадія В: Одержання етилового ефіру (±)-екзо-2-бензил-1-метоксиметил-1а,2,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



До розчину спирту (0,350г, 1,1ммоль) у ДМФ (5мл) додавали Na (60% дисперсія, 0,088г, 2,2ммоль) при температурі 0°C в атмосфері N₂. Суміш перемішували протягом 10 хвилин і додавали Me (0,239г, 1,7ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 20 годин і гасили водою.

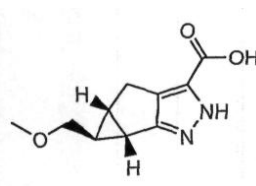
Суміш екстрагували EtOAc (2×10мл) і об'єднані органічні шари промивали водою (10мл), сушили над MgSO₄ і концентрували у вакуумі. Залишок очищали на колонку із силікагелем, елюючи гексан:EtOAc (6:4) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. ВЕРХ/MS: колонка Alltech® Prevail C18 (5мк, 50×4,6мм), 5% об./об. CH₃CN

(що містить 1% об./об. ТФО) в H_2O (що містить 1% об./об. ТФО) градієнт до 99% об./об. CH_3CN в H_2O , 3,5мл/хв, $t_r=2,65$ хвилин, $\text{ESI}^+=327,4$ ($\text{M}+\text{H}$).



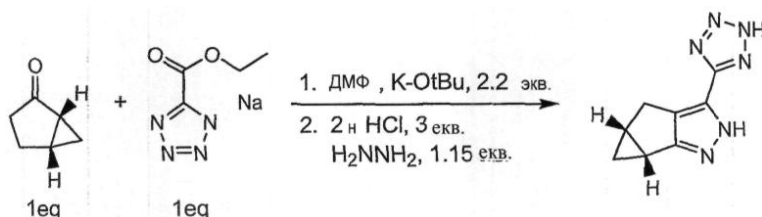
Повітря барботували в перемішуваний розчин складного ефіру (0,075г, 0,23ммоль) і KOt-Bu (2,3мл 1М розчину в ТГФ, 2,3ммоль) у ДМСО (2,5мл) протягом 1 години при кімнатній температурі. ТГФ, що залишився, видаляли у вакуумі й реакційний розчин підкисляли додаванням HCl (3М водн.) і очищали ВЕРХ зі зворотною фазою: колонка Phenomenex® Luna C18 (10мк, 250×21,2мм), 5% (об./об.) CH_3CN (що містить 1% об./об. ТФО) в H_2O (що містить 1% об./об. ТФО) градієнт до 95% H_2O , 20мл/хв, $\lambda=214\text{nm}$ із одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини після ліофілізації. ^1H ЯМР

Стадія С: Одержання (±)-екзо-1-метоксиметил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



(400МГц, DMSO-d_6): δ 13,0 (1Н, уш.с), 3,31 (1Н, дд, $J=16,7$, 6,4Гц), 3,24 (3Н, с), 3,22 (1Н, дд, $J=10,5$, 7,2Гц), 2,84 (1Н, дд, $J=16,9$, 6,2Гц), 2,69 (1Н, д, $J=14,8$ Гц), 2,09 (1Н, м), 2,04 (1Н, м), 0,84 (1Н, м). ВЕРХ/MS: колонка Alltech® Prevail C18 (5мк, 50×4,6мм), 5% об./об. CH_3CN (що містить 1% об./об. ТФО) в H_2O (що містить 1% об./об. ТФО) градієнт до 99% об./об. CH_3CN в H_2O , 3,5мл/хв, $t_r=1,36$ хвилин, $\text{ESI}^+=208,9$ ($\text{M}+\text{H}$).

Приклад 9.53: Одержання (1а, 5а)-(+)-4-(2Н-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пенталену



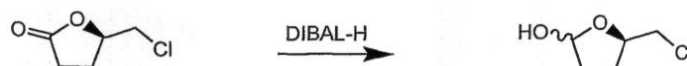
Спосіб: кетон розчиняли в ДМФ. Потім до розчину додавали тетразол. Отриману суспензію охолоджували до 0°C . До суміші повільно додавали розчин калій-трет-бутоксиду в ДМФ, підтримуючи температуру $<10^\circ\text{C}$. Суміш перемішували при температурі 0°C протягом 1 години. Потім повільно додавали 2Н розчин HCl , з наступним додаванням по краплях гідразин гідрату (64% гідразин). Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури протягом ночі.

Обробка: ДМФ видаляли й залишок розділяли за допомогою води, екстрагували (7Х) EtOAc . Органічний шар сушили над MgSO_4 , фільтрували, концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали на колонці зі зворотною фазою (25% $\text{CH}_3\text{CN}+0,1\%$ ТФО, 75% вода+0,1% ТФО, довжина хвилі=265нм) (10 хвилин тривалість). Відділені

ізомери на SFC (AS (21×250мм), 30% $\text{MeOH}+0,1\%$ ТФО). Очищення на колонці зі зворотною фазою (25% $\text{CH}_3\text{CN}+0,1\%$ ТФО, 75% вода+0,1% ТФО, довжина хвилі=265нм) (тривалість 10 хвилин) для усунення жовтих кольорів. Білу тверду речовину розчиняли в гарячій воді й залишали кристалізуватися до одержання чистих білих/безбарвних кристалів.

Приклад 9.54: Одержання (+)-ендо-1-метил-1а,2,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти й екзо-1-метил-1а,2,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти

Стадія А: Одержання (R)-5-(хлорметил)тетрагідрофуран-2-оле

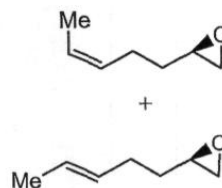
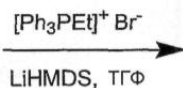
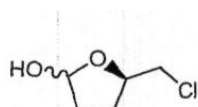


До розчину (R)-5-(хлорметил)дигідрофуран-2(3Н)-он (6,69г, 49,7ммоль, див. Movassaghi, M.; Jacobsen, E. N. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 245 для одержання) в DCM (150мл) в атмосфері N_2 при температурі -78°C додавали діізобутилалюміній гідрід (1М DCM, 62,1мл, 62,1ммоль) протягом 15 хвилин. Суміш перемішували при температурі -78°C протягом 30 хвилин, у процесі цього додавали MeOH (~10мл) і охолодження суміші припиняли. Додавали сіль Rochelle (150мл наси-

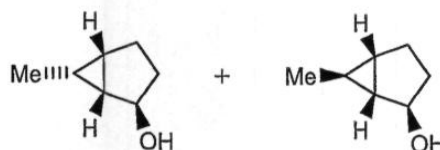
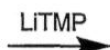
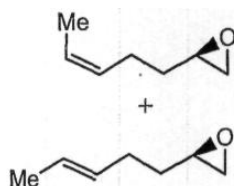
чений водний) і суміш перемішували протягом 1 години при нагріванні до кімнатної температури. Органічну фазу видаляли й водну фазу екстрагували EtOAc (2×). Об'єднані органічні продукти сушили над MgSO_4 , фільтрували й концентрували з одержанням (R)-5-(хлорметил)тетрагідрофуран-2-олу (6,65г, 48,7ммоль, 98% вихід), прозоре масло, у вигляді суміші епімерів (1,25:1). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): головний епімер: δ 5,62 (1Н, м), 4,48 (1Н, дкв,

155

$J=7,6, 5,6\text{Гц}$), 3,67 (1H, дд, $J=10,8, 5,6\text{Гц}$), 3,61 (1H, дд, $J=11,2, 6,0\text{Гц}$), 2,65 (1H, м), 2,24 (1H, дкв, $J=12,4, 8,0\text{Гц}$), 2,10-1,72 (3H, м). Неголовний епі-

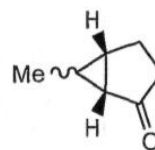
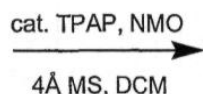
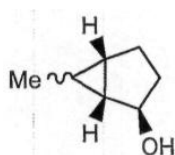


До суспензії етилтрифенілфосфоній броміду (5,57г, 15,0ммоль) у ТГФ (15мл) при температурі 0°C додавали літій біс(триметилсиліл)амід у вигляді 1М розчину в ТГФ (15,0мл, 15,0ммоль). Розчин перемішували протягом 0,5 години, у процесі цього додавали (R)-5-(хлорметил)тетрагідрофуран-2-ол (1,00г, 7,32ммоль) при температурі 0°C у вигляді розчину в ТГФ (15мл). Отриманий розчин залишали нагріватися до кімнатної температури й перемішували протягом ночі. Суміш гасили H_2O , екстрагували Et_2O (2×), сушили над MgSO_4 , фільтрували й концентрували. Суміш очищали хромато-



Внутрішньомолекулярне циклопропанування (R)-2-(пент-3-еніл)оксирану (980мг, 8,74ммоль) виконували, як описано вище в прикладі 9.1, стадія А з одержанням (1S,2S,5R,6S)-6-метилбіцикло[3,1,0]гексан-2-олу й (1S,2S,5R,6R)-6-метилбіцикло[3,1,0]гексан-2-олу у вигляді нероздільної суміші після хроматографії на колонці із силікагелем.

(1S,2S,5R,6S)-6-метилбіцикло[3,1,0]гексан-2-ол:



Окислювання (1S,2S,5R,6S)-6-метилбіцикло[3,1,0]гексан-2-олу/(1S,2S,5R,6R)-6-метилбіцикло[3,1,0]гексан-2-олу (658мг, 5,87ммоль) виконували, як описано вище в прикладі 9.1, стадія В, з одержанням (1S,5R)-6-метилбіцикло[3,1,0]гексан-2-ону. Спектральні дані були аналогічні даним (±)-(1S,5R)-6-

90878

156

мер: δ 5,30 (1H, м), 4,29 (1H, м), 3,53 (2H, м), 2,65 (1H, м), 2,10-1,72 (4H, м).

Стадія В: Одержання цис/транс-(R)-2-(пент-3-еніл)оксирану

хроматографією на колонці із силікагелем (1% Et_2O у пентані, градієнт до 5% Et_2O у пентані) з одержанням (R)-2-(пент-3-еніл)оксирану, прозоре масло, у вигляді нероздільної суміші олефінових ізомерів (цис:транс=2,3:1). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 5,55-5,26 (2H, м), 2,93 (1H, м), 2,76 (1H, м), 2,49 (із цис ізомеру, 0,7H, дд, $J=6,0, 2,8\text{Гц}$), 2,48 (із транс ізомеру, 0,3H, дд, $J=6,0, 2,8\text{Гц}$), 2,21 (із цис ізомеру, 1,4H, кв, $J=7,6\text{Гц}$), 2,14 (із транс ізомеру, 0,6H, м), 1,67-1,56 (5H, м).

Стадія С: Одержання (1S,2S,5R,6S)-6-метилбіцикло[3,1,0]гексан-2-олу й (1S,2S,5R,6R)-6-метилбіцикло[3,1,0]гексан-2-олу

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 4,15 (1H, д, $J=4,8\text{Гц}$), 2,08 (1H, м), 1,75-1,25 (5H, м), 0,90 (5H, м).

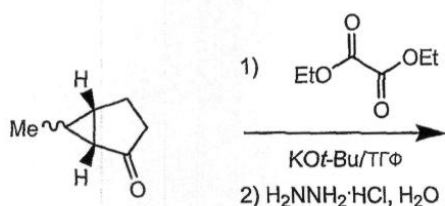
(1S,2S,5R,6R)-6-метилбіцикло[3,1,0]гексан-2-ол:

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 4,21 (1H, д, $J=4,8\text{Гц}$), 1,88 (1H, м), 1,75-1,25 (4H, м), 1,15 (1H, м), 1,07 (1H, м), 0,96 (3H, д, $J=6,0\text{Гц}$), 0,41 (1H, м).

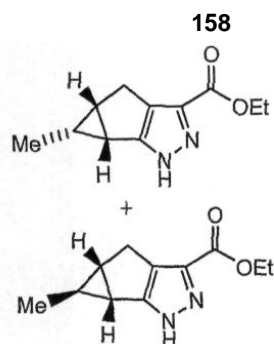
Стадія D: Одержання (1S,5R)-6-метилбіцикло[3,1,0]гексан-2-ону

метилбіцикло[3,1,0]гексан-2-ону (як показано вище).

Стадія Е: Одержання етилового ефіру (1R,1a,5a)-1-метил-1a,2,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти й етилового ефіру (1S,1a,5a)-1-метил-1a,2,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти

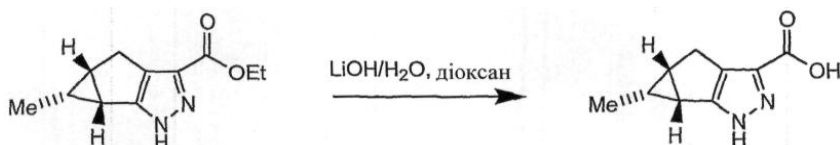


Одержання енантімерно чистого похідного ендо-метил піразолу й похідного екзо-метил піразолу виконували, як описано вище в прикладі 9.1, стадія С (для рацемічних варіантів). Поділ ізомерів виконували за допомогою ВЕРХ із зворотною фазою: колонка Phenomenex® Luna C18 (10мк, 250×100мм), 5% (об./об.) CH₃CN (що містить 1%



об./об. ТФО) в H₂O (що містить 1% об./об. ТФО) градієнт до 50% H₂O, 60мл/хв, λ=254нм з одержанням ендо-метил-піразолу, потім екзо-метил-піразолу.

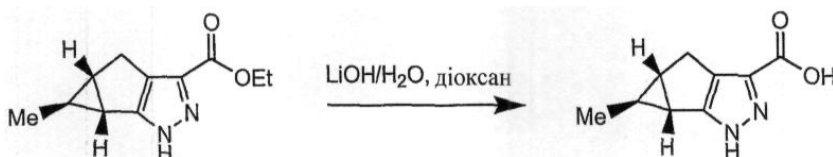
Стадія F: Одержання (1R,1a,5a)-1-метил-1a,2,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



Гідроліз складного ефіру виконували як показано вище в прикладі 9.3 з одержанням відповідної кислоти [α]_D²⁵ +67,6 (с 0,524, MeOH). Спект-

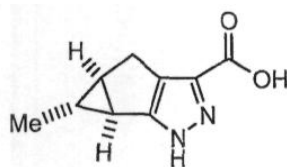
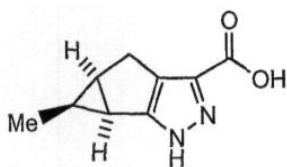
ральні дані відповідали характеристикам рацемічного продукту.

Стадія G: Одержання (1S,1a,5a)-метил-1a,2,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



Гідроліз складного ефіру виконували як показано вище в прикладі 9.3 з одержанням відповідної кислоти. Спектральні дані відповідали характеристикам рацемічного продукту.

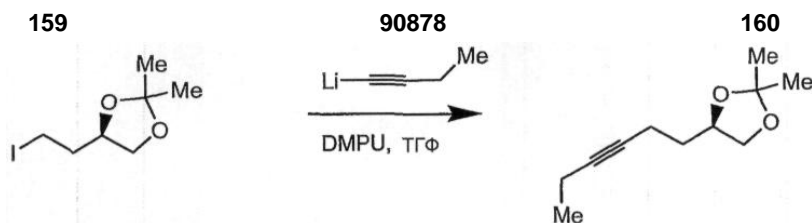
Приклад 9.55: Одержання (-)-ендо-1-метил-1a,2,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти й екзо-1-метил-1a,2,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



Вищевказані сполуки одержували у вигляді чистих енантіомерів аналогічним способом синтезу, як описано вище в прикладі 9.3, використовуючи (S)-5-(хлорметил)дигідрофуран-2(3H)-он як вихідний лактон (див. Movassaghi, M.; Jacobsen, E. N. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 245 для одержання). Дані ротації для сполуки ендо-метилу: [α]_D²⁵ -93,0 (с 0,552, MeOH).

Приклад 9.56: Одержання ендо-1-етил-7a,2,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти й екзо-1-етил-1a,2,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти

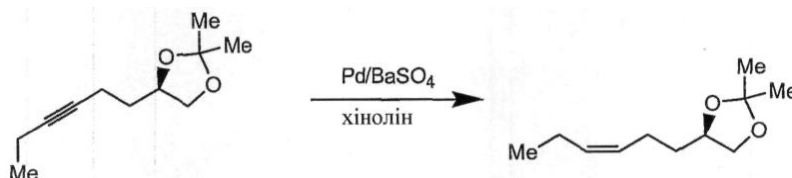
Стадія A: Одержання (R)-4-(гекс-3-иніл)-2,2-диметил-1,3-діоксолану



У посудину, охолоджену до -78°C в атмосфері N_2 додавали за допомогою голки шприца газоподібний 2-бутин до приблизно $\sim 3\text{мл}$ рідини, конденсованої в посудині. Потім додавали ТГФ (120мл), далі DMPU (18,9мл, 156ммоль). Посудину продували N_2 і додавали н-бутиллітій (2,5М гексан, 18,7мл, 46,9ммоль) за допомогою шприца протягом 5 хвилин і перемішували протягом ще 15 хвилин, у процесі цього додавали (R)-4-(2-йодетил)-2,2-диметил-1,3-діоксолан (10,0г, 39,1ммоль) у вигляді розчину в ТГФ (30мл) [виконували одержання енантіомерно чистого (R)-4-(2-йодетил)-2,2-диметил-1,3-діоксолану з комерційно доступного (R)-2-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)етанолу, використовуючи спосіб, описаний: Taber, D. F.; Xu, M.; Hartnett, J. C. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 13121]. Реакційну суміш повільно

нагрівали до кімнатної температури й перемішували в цілому 3 години. Суміш гасили насиченим NH_4Cl , екстрагували Et_2O (2 \times). Органічні продукти промивали H_2O , і насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO_4 , фільтрували й концентрували. Речовину очищали хроматографією на колонці із силікагелем (5% EtOAc в гексані, градієнт до 15% EtOAc в гексані) з одержанням (R)-4-(гекс-3-еніл)-2,2-диметил-1,3-діоксолану у вигляді прозорого масла. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 4,19 (1H, м), 4,08 (1H, дд, $J=8,0$, 6,0Гц), 3,58 (1H, дд, $J=7,6$, 6,8Гц), 2,26 (2H, м), 2,15 (2H, кв. т, $J=5,2$, 2,4Гц), 1,81 (1H, м), 1,68 (1H, м), 1,40 (3H, с), 1,36 (3H, с), 1,11 (3H, т, $J=7,6$ Гц).

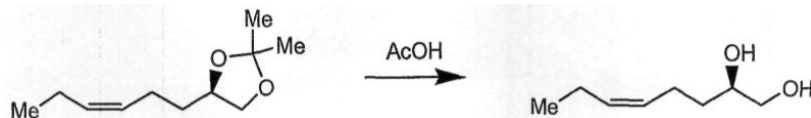
Стадія В: Одержання (R,Z)-4-(гекс-3-еніл)-2,2-диметил-1,3-діоксолану



До розчину (R)-4-(гекс-3-еніл)-2,2-диметил-1,3-діоксолану (6,49г, 35,6ммоль) в гексані (100мл) додавали 5% паладій на BaSO_4 (1,14г), і хінолін (свіже перегнаний над Zn пилом, 0,631мл, 5,34ммоль). Потім посудину продували H_2 і перемішували в атмосфері H_2 протягом 2 годин. Реакційну суміш фільтрували через целіт і промивали послідовно 1н HCl (2 \times) і насиченим сольовим розчином. Органічні продукти сушили над MgSO_4 , фільтрували й концентрували з одержанням (R,Z)-4-(гекс-3-еніл)-2,2-диметил-1,3-діоксолану, що використали без додаткового

очищення. Цей продукт містив приблизно 7% транс олефінового ізомеру, що використали в методі синтезу у вигляді суміші (дані не показані для неголовного ізомеру), в остаточному підсумку одержуючи відповідне похідне екзо-етил піразольної кислоти після розділення за допомогою ВЕРХ із зворотною фазою (див. нижче). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 5,40 (1H, м), 5,31 (1H, м), 4,06 (2H, м), 3,52 (1H, т, $J=4,8$ Гц), 2,09 (4H, м), 1,71 (1H, м), 1,54 (1H, м), 1,41 (3H, с), 1,35 (3H, с), 0,96 (3H, т, $J=7$ Гц).

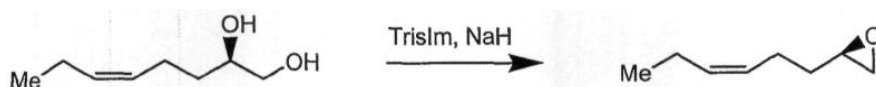
Стадія С: Одержання (R,Z)-окт-5-ен-1,2-діолу



(R,Z)-4-(Гекс-3-еніл)-2,2-диметил-1,3-діоксолан (5,95г, 32,3ммоль) перемішували в 80% водної AcOH (50мл) протягом 20 годин. Суміш концентрували у вакуумі й очищали хроматографією на колонці із силікагелем (40% EtOAc в гексані градієнт до 70% EtOAc в гексані) з одержанням (R,Z)-окт-5-ен-1,2-діолу у вигляді прозорого

масла. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 5,45 (1H, м), 5,36 (1H, м), 3,75 (1H, м), 3,67 (1H, дд, $J=10,8$, 2,8Гц), 3,45 (1H, дд, $J=11,2$, 7,6Гц), 2,16 (2H, м), 2,04 (2H, м), 1,50 (2H, м), 0,96 (3H, т, $J=7,6$ Гц).

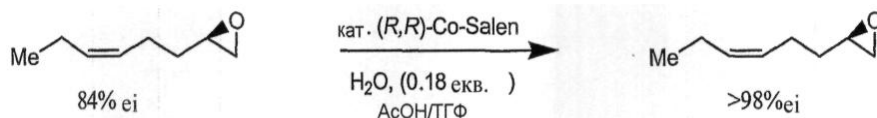
Стадія D: Одержання (R,Z)-2-(гекс-3-еніл)оксирану



До розчину (R,Z)-окт-5-ен-1,2-діолу (8,50г, 58,9ммоль) у ТГФ (230мл) при температурі 0°C додавали Na (60% дисперсія в мінеральному

маслі, 7,06г, 177ммоль) (7,06м у вигляді дисперсії). Суміш нагрівали до температури навколишнього середовища й перемішували протягом 40

хвилин. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і додавали триізопропілбензолсульфоніл хлорид (20,7г, 61,8ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури, перемішували протягом 1 години, гасили за допомогою H₂O, екстрагували Et₂O. Органічні продукти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували й концентрували. Очищення хроматографією на колонці із силікагелем (2% Et₂O у пентані, градієнт до 8% Et₂O у пентані) давало (R,Z)-2-(гекс-3-еніл)оксиран. Було визначено, що на цій стадії має місце слабка рацемізація (98% еі до



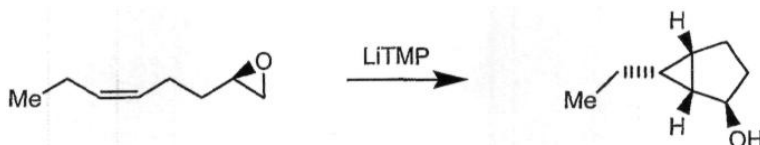
У посудину, що містить енантіомерно збагачений (R,Z)-2-(гекс-3-еніл)оксиран (5,04г, 39,9ммоль) і ТГФ (0,4мл) при температурі 0°C додавали послідовно каталізатор (R,R)-Co-Salen (150мг, 0,248ммоль), AcOH (60,0мг, 1,00ммоль), і H₂O (130мг, 7,22ммоль). Суміш нагрівали до кімнатної температури й перемішували протягом 20

84% еі). Для забезпечення оптичної чистоти енантіомерно збагачений продукт додатково розщеплювали, використовуючи гідролітичне кінетичне розщеплення Джакобсена (HKR, стадія Е). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 5,41 (1H, м), 5,35 (1H, м), 2,93 (1H, м), 2,75 (1H, дд, J=5,2, 4,4Гц), 2,49 (1H, дд, J=5,2, 2,8Гц), 2,20 (2H, кв, J=6,8Гц), 2,06 (2H, кв, 7,6Гц), 1,59 (2H, м), 0,97 (3H, т, J=7,6Гц).

Стадія Е: Одержання (R,Z)-2-(гекс-3-еніл)оксирану

годин. Очищення хроматографією на колонці із силікагелем (2% Et₂O у пентані, градієнт до 10% Et₂O у пентані) давало енантіомерно чистий (R,Z)-2-(гекс-3-еніл)оксиран.

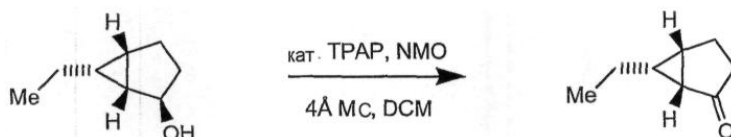
Стадія F: Одержання (1S,2S,5R,6S)-6-етилбіцикло[3,1,0]гексан-2-олу



Внутрішньомолекулярне циклопропанування (R,Z)-2-(гекс-3-еніл)оксирану (3,00г, 23,8ммоль) виконували, як описано вище в прикладі 9.1, стадія А з одержанням (1S,2S,5R,6S)-6-етилбіцикло[3,1,0]гексан-2-олу у вигляді прозоро-

го масла. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 4,18 (1H, м), 2,08 (1H, м), 1,79-1,51 (4H, м), 1,40 (2H, м), 1,20 (2H, м), 0,96 (3H, т, J=7,6 Гц), 0,74 (1H, м).

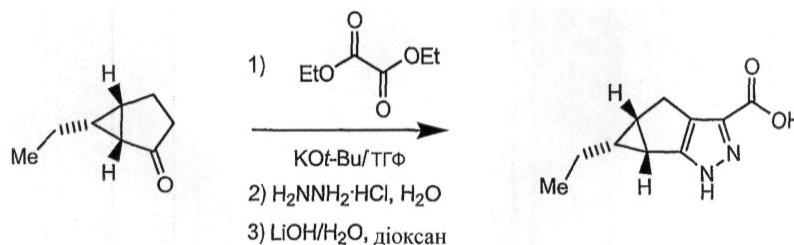
Стадія G: Одержання (1S,5R,6S)-6-етилбіцикло[3,1,0]гексан-2-ону



Окислювання (1S,2S,5R,6S)-6-етилбіцикло[3,1,0]гексан-2-олу (1,75г, 13,9ммоль) виконували, як описано вище в прикладі 9.1, стадія В з одержанням (1S,5R,6S)-6-етилбіцикло[3,1,0]гексан-2-ону у вигляді прозорого

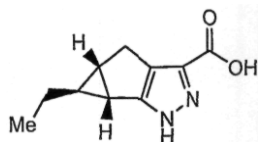
масла. Спектральні дані були тотожні (%)-(1S,5R,6S)-6-етилбіцикло[3,1,0]гексан-2-ону.

Стадія H: Одержання (1R,1a,5a)-1-етил-1a,2,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



Одержання енантіомерно чистого похідного ендо-етилпіразолу з відповідного кетону виконували способом, аналогічним способу одержання рацемічної сполуки ендо-етил піразолу, у прикладі 9.54, стадії Е і F. Спектральні дані були тотожні.

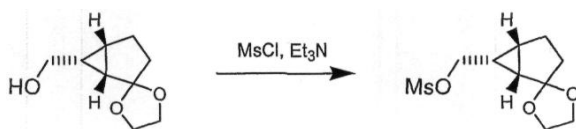
Стадія I: Одержання (1S,1a,5a)-1-етил-1a,2,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



Енантіомерно чисте похідне екзо-етилпіразолу виділяли ВЕРХ із зворотною фазою, у вигляді неголовної домішки з вишеуказаного способу синтезу.

Приклад 9.57: Одержання (±)-ендо-1-метилсульфанілметил-1а,2,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти

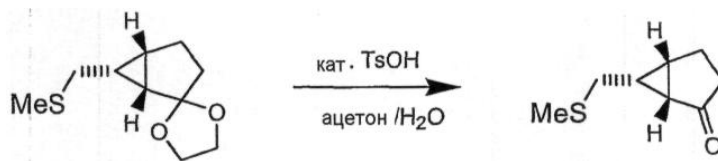
Стадія А: Одержання (±)-ендо-Спіро[біцикло[3,1,0]гексан-2,2'-[1,3]діоксолан]-6-ілметил метансульфонату



До розчину (±)-ендо-Спіро[біцикло[3,1,0]гексан-2,2'-[1,3]діоксолан]-6-ілметанолу (350мг, 2,06ммоль) в DCM (12мл) в



До розчину сирого (±)-ендо-Спіро[біцикло[3,1,0]гексан-2,2'-[1,3]діоксолан]-6-ілметил метансульфонату (250мг, 1,01ммоль) у ДМФ (5,0мл) додавали тіометоксид натрію (176мг, 2,52ммоль). Спочатку розчин ставав зовсім гruzлим і його перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розподіляли між EtOAc і H₂O. Шари розділяли й водну фазу знову екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні продукти сушили над MgSO₄, фільтрували й концентрували. Очищення хроматографією на коло-



До розчину (±)-ендо-6-(метилтіометил)Спіро[біцикло[3,1,0]гексан-2,2'-[1,3]діоксолан] (190мг, 0,949ммоль) у суміші ацетон/H₂O (4:1,5мл) додавали моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (9,02мг, 47,4 мкмоль). Перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Концентрували у вакуумі до видалення ацетону. Екстрагували вода/EtOAc (2×) і промивали органічні продукти насиченим сольовим розчином. Сушили над MgSO₄, фільтрували й концентрували з одержанням (±)-ендо-

атмосфері N₂ додавали Et₃N (561мкл, 4,11ммоль). Посудину охолоджували до 0°C і по краплях додавали метансульфонілхлорид (318мкл, 4,11ммоль). Після перемішування протягом 5 хвилин, посудину нагрівали до кімнатної температури й перемішували протягом 1 години (близькість завершення реакції визначали за допомогою ТШХ). DCM упарювали й суміш гасили H₂O. Суміш екстрагували EtOAc (2×) і об'єднані екстракти сушили над MgSO₄, фільтрували й концентрували з одержанням (±)-(1R,5R,6S)-Спіро[біцикло[3,1,0]гексан-2,2'-[1,3]діоксолан]-6-ілметилметансульфонату. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 4,63 (1H, дд, J=11,2, 6,3Гц), 4,34 (1H, дд, J=11,2, 9,3Гц), 4,01-3,85 (4H, м), 3,04 (3H, с), 2,11 (2H, м), 1,89 (1H, м), 1,78 (1H, м), 1,70 (1H, м), 1,63 (1H, м), 1,35 (1H, м). Речовину використали безпосередньо на наступній реакції без додаткового очищення.

Стадія В: Одержання (±)-ендо-6-(метилтіометил)Спіро[біцикло[3,1,0]гексан-2,2'-[1,3]діоксолан]

нці із силікагелем (3% EtOAc в гексані, градієнт до 12% EtOAc в гексані) давало (±)-ендо-6-(метилтіометил)Спіро[біцикло[3,1,0]гексан-2,2'-[1,3]діоксолан] у вигляді прозорого масла. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 3,99-3,87 (4H, м), 2,87 (1H, дд, J=13,5, 5,4Гц), 2,54 (1H, дд, J=13,4, 8,8Гц), 2,19 (3H, с), 2,14-1,96 (2H, м), 1,80 (1H, м), 1,68-1,53 (3H, м), 1,18 (1H, кв. д, J=8,6, 5,4Гц).

Стадія С: Одержання (±)-ендо-6-(метилтіометил)-біцикло[3,1,0]гексан-2-ону

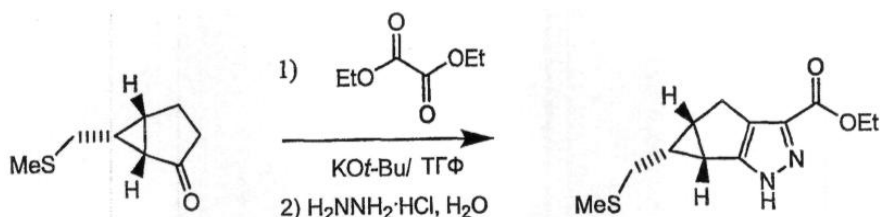
6-метилсульфанілметил-біцикло[3,1,0]гексан-2-ону у вигляді прозорого масла. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 2,63 (1H, дд, J=13,6, 6,5Гц), 2,53 (1H, дд, J=13,6, 8,6Гц), 2,32 (2H, м), 2,24 (1H, м), 2,17 (3H, с), 1,99 (3H, м), 1,75 (1H, м).

Стадія D: Одержання етилового ефіру (±)-ендо-1-(метилтіометил)-1а,2,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти

165

90878

166

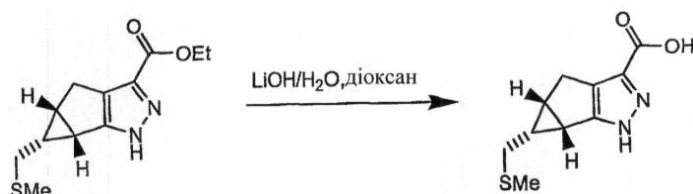


(±)-ендо-6-

(Метилтіометил)біцикло[3,1,0]гексан-2-он (52,0мг, 0,333ммоль) перетворювали у відповідний етиловий ефір ендо-1-метилсульфанілметил-1а,2,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти, як описано вище в прикладі 9.1, стадія С. ¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 11,2-9,4 (1Н, уш.с), 4,34 (2Н, м), 2,96 (1Н, дд, J=17,7, 6,8Гц), 2,75 (1Н, д, J=17,7Гц), 2,50 (1Н, м), 2,32 (1Н, м), 2,15 (2Н, м), 2,08 (3Н, с), 1,57 (1Н, м), 1,37 (3Н, т, J=7,1Гц).

ВЕРХ/MS: колонка Alltech® Prevail C18 (5мк, 50×4,6мм), 5% об./об. CH₃CN (що містить 1% об./об. ТФО) в H₂O (що містить 1% об./об. ТФО) градієнт до 99% об./об. CH₃CN в H₂O, 3,5мл/хв, t_r=2,29 хвилин, ESI⁺=253,3 (M+H).

Стадія Е: Одержання (±)-ендо-1-(метилтіометил)-1а,2,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти

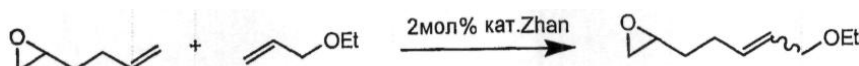


Ефірний гідроліз етилового ефіру ендо-1-(метилтіометил)-1а,2,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти (34,0мг, 0,135ммоль) виконували, як описано вище в прикладі 9.3 з одержанням ендо-1-(метилтіометил)-1а,2,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини після ліофілізації. ¹Н ЯМР (400МГц, d₆-ДМСО): δ 13,6-12,1 (1Н, уш.с), 2,82 (1Н, дд, J=17,4, 6,8Гц), 2,57 (1Н, д, J=17,4Гц), 2,40 (1Н, м), 2,23 (1Н, м), 2,08 (1Н, дд, J=13,4, 7,1Гц), 1,99 (4Н, м), 1,48 (1Н, м). ВЕРХ/MS: колонка Alltech® Prevail C18 (5мк,

50×4,6мм), 5% об./об. CH₃CN (що містить 1% об./об. ТФО) в H₂O (що містить 1% об./об. ТФО) градієнт до 99% об./об. CH₃CN в H₂O, 3,5мл/хв, t_r=1,59 хвилин, ESI⁺=225,3 (M+H).

Приклад 9.58: Одержання (±)-екзо-1-етоксиметил-1а,2,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти й (±)-ендо-етоксиметил-1а,2,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти

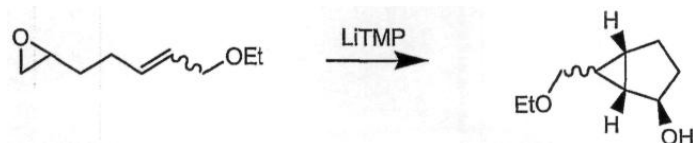
Стадія А: Одержання цис і транс (±)-2-(5-етокси-пент-3-еніл)оксирану



Перехресний обмін (±)-2-(бут-3-еніл)оксирану (3,80г, 38,7ммоль) з етилаліловим ефіром (10,0г, 116ммоль) виконували, як описано вище в прикладі 9.2, стадія А, з одержанням (±)-2-(5-етоксипент-3-еніл)оксирану у вигляді нероздільної суміші ізомерів олефіну (транс:цис=10:1) після хроматографії на колонці із силікагелем. ¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃): транс ізомер: δ 5,73 (1Н, м), 5,63 (1Н, м), 3,91 (2Н, м), 3,48 (2Н, кв., J=7,0Гц), 2,93 (1Н, м), 2,75 (1Н, м), 2,48 (1Н, дд, J=5,0,

2,7Гц), 2,22 (2Н, м), 1,63 (2Н, м), 1,21 (3Н, т, J=7,0Гц), цис ізомер: δ 5,62 (2Н, м), 4,04 (2Н, м), 3,48 (2Н, кв., J=7,0Гц), 2,93 (1Н, м), 2,75 (1Н, м), 2,49 (1Н, м), 2,22 (2Н, м), 1,63 (2Н, м), 1,22 (3Н, т, J=7,0Гц).

Стадія В: Одержання (±)-екзо-6-(етоксиметил)біцикло[3,1,0]гексан-2-олу й (±)-ендо-6-(етоксиметил)біцикло[3,1,0]гексан-2-олу

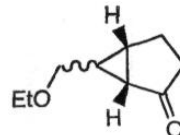
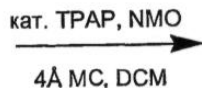
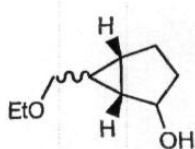


Внутрішньомолекулярне циклопропанування (±)-2-(5-етоксипент-3-еніл)оксирану (3,34г,

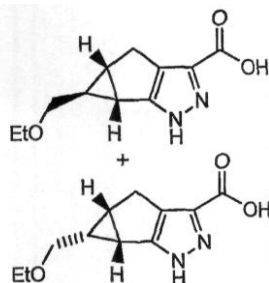
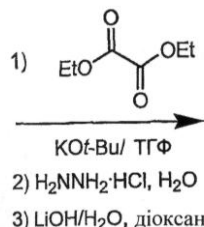
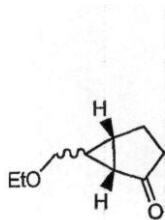
23,6ммоль) виконували, як описано вище в прикладі 9.1, стадія А, з одержанням (±)-екзо-6-

167

(етоксиметил)біцикло[3,1,0]гексан-2-ол/(±)-ендо-6-(етоксиметил)біцикло[3,1,0]гексан-2-олу (співвідношення 10:1) у вигляді прозорого масла. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 4,29 (1H, м), 3,47 (2H, кв., $J=7,1\text{Гц}$), 3,24 (2H, м), 1,94 (1H, м), 1,75 (1H, дд,



Окислювання (±)-ендо-6-(етоксиметил)біцикло[3,1,0]гексан-2-ол/(±)-екзо-6-(етоксиметил)біцикло[3,1,0]гексан-2-олу (290мг, 1,86ммоль) виконували, як описано вище в прикладі 9.1, стадія В, з одержанням (±)-6-(етоксиметил)біцикло[3,1,0]гексан-2-ону у вигляді прозорого масла (екзо ізомер). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 3,46 (3H, м), (1H, дд, $J=10,4$, $6,7\text{Гц}$),



Одержання похідних кислот (±)-екзо-етоксиметил піразолу/(±)-ендо-етоксиметил піразолу виконували, як описано вище в прикладі 9.56, стадія Н. Поділ ізомерів виконували ВЕРХ із зворотною фазою: колонка Phenomenex® Luna C18 (10мк, $250\times 50\text{мм}$), 5% (об./об.) CH_3CN (що містить 1% об./об. ТФО) в H_2O (що містить 1% об./об. ТФО) градієнт до 50% H_2O , 60мл/хв, $\lambda=254\text{нм}$ з одержанням ендо-метил-піразолу, потім екзо-метил-піразолу, отриманих після ліофілізації у вигляді білих твердих речовин.

(±)-екзо-1-етоксиметил-1а,2,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонова кислота:

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 13,50-12,03 (1H, уш.с), 3,42 (2H, кв., $J=7,0\text{Гц}$), 3,35 (1H, дд, $J=10,5$, $6,2$), 3,23 (1H, дд, $J=10,5$, $7,3\text{Гц}$), 2,84 (1H, дд, $J=16,9$, $6,2\text{Гц}$), 2,69 (1H, д, $J=17,0\text{Гц}$), 2,09 (1H, м), 2,03 (1H, м), 1,11 (3H, т, $J=7,0\text{Гц}$), 0,83 (1H, м). ВЕРХ/MS: Alltech® Prevail C18 колонка (5мк, $50\times 4,6\text{мм}$), 5% об./об. CH_3CN (що містить 1% об./об. ТФО) в H_2O (що містить 1% об./об. ТФО) градієнт до 99% об./об. CH_3CN в H_2O , 3,5мл/хв, $t_r=1,56$ хвилин, $\text{ESI}^+=223,2$ (M+H).

(±)-ендо-1-етоксиметил-1а,2,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонова кислота:

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 3,30-3,15 (2H, м), 3,01 (1H, дд, $J=10,7$, $6,8\text{Гц}$), 2,91 (1H, дд, $J=10,7$, $7,6\text{Гц}$), 2,80 (1H, дд, $J=17,3$, $6,8\text{Гц}$), 2,57 (1H, д, $J=17,3\text{Гц}$), 2,35 (1H, м), 2,24 (1H, м), 1,45 (1H, м), 1,10 (1H, м), 1,00 (3H, т, $J=7,0\text{Гц}$). ВЕРХ/MS: Alltech® Prevail C18 колонка (5мк, $50\times 4,6\text{мм}$), 5%

90878

$J=12,6$, $8,1\text{Гц}$), 1,56 (1H, м), 1,40-1,28 (4H, м), 1,20 (3H, т, $J=7,1\text{Гц}$), 0,78 (1H, м).

Стадія С: Одержання (±)-екзо-6-(етоксиметил)біцикло[3,1,0]гексан-2-ону

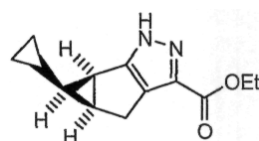
168

2,19-2,01 (5H, м), 1,70 (1H, дд, $J=5,2$, $2,6\text{Гц}$), 1,59 (1H, м), 1,20 (3H, т, $J=7,0\text{Гц}$).

Стадія D: Одержання (±)-екзо-1-етоксиметил-1а,2,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбоної кислоти й (±)-ендо-етоксиметил-1а,2,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбоної кислоти

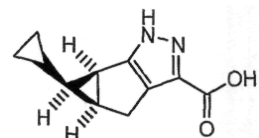
об./об. CH_3CN (що містить 1% об./об. ТФО) в H_2O (що містить 1% об./об. ТФО) градієнт до 99% об./об. CH_3CN в H_2O , 3,5мл/хв, $t_r=1,42$ хвилин, $\text{ESI}^+=223,2$ (M+H).

Приклад 9.59: Одержання етилового ефіру (±)-ендо-1-циклопропіл-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбоної кислоти



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія D. MS m/z (ES^+): 233,4[M+H] $^+$, 255,4[M+Na] $^+$; ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 4,37-4,31 (м, 2H), 2,98(дд, 1H, $J_1=17,4\text{Гц}$, $J_2=6,4\text{Гц}$), 2,88 (д, 1H, $J=17,4\text{Гц}$), 2,37-2,34 (м, 1H), 2,24-2,18 (м, 1H), 1,37 (т, 3H, $J=7,2\text{Гц}$), 0,74 (кв., 1H, $J=8,4\text{Гц}$), 0,49-0,43(м, 1H), 0,32-0,25 (м, 1H), 0,24-0,17 (м, 2H), -0,02- -0,12 (м, 1H).

Приклад 9.60: Одержання (±)-ендо-1-циклопропіл-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбоної кислоти

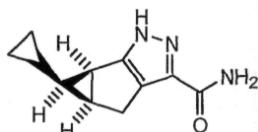


Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.3.

MS m/z (ES^+): 205,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 3,06 (дд, 1H, $J_1=18,9$ Гц, $J_2=5,9$ Гц), 2,99 (д, 1H, $J=18,7$ Гц), 2,43(т, 1H, $J=8,2$ Гц), 2,05(кв., 1H, $J=6,1$ Гц), 0,85(кв., 1H, $J=8,3$ Гц), 0,55-0,50 (м, 1H), 0,41-0,36 (м, 1H), 0,29-0,21(м, 2H), 0,08-0,00 (м, 1H).

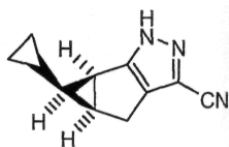
Приклад 9.61: Одержання (\pm)-ендо-1-циклопропіл-4-(2H-тетразол-5-іл)-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пенталену

Стадія А: Одержання аміду (\pm)-ендо-1-циклопропіл-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



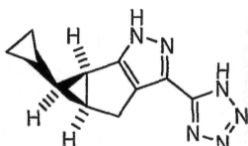
Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.1, стадія D. MS m/z (ES^+): 204,5 $[M+H]^+$, 226,4 $[M+Na]^+$; 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 2,99 (дд, 1H, $J_1=16,7$ Гц, $J_2=5,9$ Гц), 2,93 (д, 1H, $J=16,6$ Гц), 2,37-2,29 (м, 2H), 0,80 (кв, 1H, $J=8,2$ Гц), 0,54-0,48 (м, 1H), 0,33-0,25 (м, 2H), 0,22-0,18 (м, 1H), 0,01- - 0,05 (м, 1H).

Стадія В: Одержання (\pm)-ендо-1-циклопропіл-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонітрилу



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія F. MS m/z (ES^+): 186,1 $[M+H]^+$, 371,2 $[2M+H]^+$; 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 2,96 (дд, 1H, $J_1=16,5$ Гц, $J_2=6,2$ Гц), 2,86 (д, 1H, $J=16,4$ Гц), 2,41-2,35 (м, 2H), 0,87(кв, 1H, $J=8,2$ Гц), 0,57-0,52 (м, 1H), 0,34-0,27 (м, 2H), 0,22-0,18 (м, 1H), -0,02- - 0,11 (м, 1H).

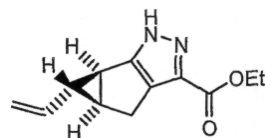
Стадія С: Одержання (\pm)-ендо-1-циклопропіл-4-(2H-тетразол-5-іл)-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пенталену



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія G. MS m/z (ES^+): 229,3 $[M+H]^+$, 251,2 $[M+Na]^+$; 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 2,99 (дд, 2H, $J_1=16,7$ Гц, $J_2=6,0$ Гц), 2,92 (д, 1H, $J=16,7$ Гц), 2,36-2,29 (м, 2H), 0,80 (кв., 1H, $J=8,3$ Гц), 0,53-0,47 (м,

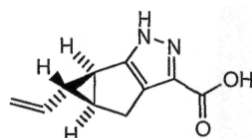
1H), 0,32-0,24 (м, 2H), 0,21-0,17(м, 1H), 0,01- - 0,07(м, 1H).

Приклад 9.62: Одержання етилового ефіру (\pm)-екзо-1-вініл-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія D. MS m/z (ES^+): 219,3 $[M+H]^+$, 241,1 $[M+Na]^+$; 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 5,53-5,44 (м, 1H), 5,04 (дд, 1H, $J_1=17,1$ Гц, $J_2=1,0$ Гц), 4,94 (дд, 1H, $J_1=10,34$ Гц, $J_2=1,4$ Гц), 4,33 (кв., 2H, $J=7,2$ Гц), 3,02 (дд, 1H, $J_1=17,3$ Гц, $J_2=6,1$ Гц), 2,90 (д, 1H, $J=17,3$ Гц), 2,34-2,30 (м, 1H), 2,21-2,17 (м, 1H), 1,35 (т, 3H, $J=7,2$ Гц), 1,33-1,29 (м, 1H).

Приклад 9.63: Одержання (\pm)-екзо-1-вініл-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти

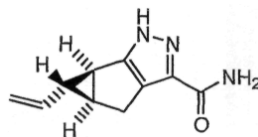


Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.3.

MS m/z (ES^+): 191,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400МГц, $DMCO-d_6$): δ 5,57-5,48 (м, 1H), 5,13(дд, 1H, $J_1=17,1$ Гц, $J_2=1,6$ Гц), 4,97(дд, 1H, $J_1=10,3$ Гц, $J_2=1,7$ Гц), 2,98 (дд, 1H, $J_1=18,2$ Гц, $J_2=6,3$ Гц), 2,80(д, 1H, $J=18,2$ Гц), 2,36 (дд, 1H, $J_1=6,1$ Гц, $J_2=2,6$ Гц), 2,07-2,03 (м, 1H), 1,37 (дт, 1H, $J_1=8,8$ Гц, $J_2=3,1$ Гц).

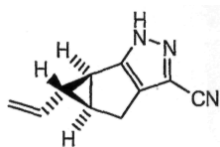
Приклад 9.64: Одержання (\pm)-екзо-4-(2H-тетразол-5-іл)-1-вініл-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пенталену

Стадія А: Одержання аміду (\pm)-екзо-1-вініл-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



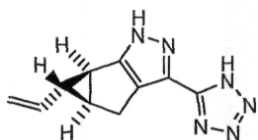
Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.1, стадія D. MS m/z (ES^+): 190,3 $[M+H]^+$, 379,2 $[2M+H]^+$; 1H ЯМР (400МГц, $DMCO-d_6$): δ 5,58-5,49(м, 1H), 5,09 (дд, 1H, $J_1=17,1$ Гц, $J_2=1,6$ Гц), 4,94 (дд, 1H, $J_1=10,3$ Гц, $J_2=1,6$ Гц), 2,94 (дд, 1H, $J_1=17,1$ Гц, $J_2=6,1$ Гц), 2,78 (д, 1H, $J=17,1$ Гц), 2,29 (дд, 1H, $J_1=5,8$ Гц, $J_2=2,1$ Гц), 2,25-2,21 (м, 1H), 1,26-1,23 (м, 1H).

Стадія В: Одержання (\pm)-екзо-1-вініл-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонітрилу



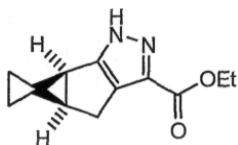
Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія F. MS m/z (ES^+): 172,3 $[M+H]^+$, 343,1 $[2M+H]^+$; 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 5,52-5,43 (м, 1H), 5,09 (дд, 1H, $J_1=17,0$ Гц, $J_2=0,6$ Гц), 5,00 (дд, 1H, $J_1=10,3$ Гц, $J_2=1,2$ Гц), 2,99 (дд, 1H, $J_1=16,7$ Гц, $J_2=6,3$ Гц), 2,88 (д, 1H, $J=16,7$ Гц), 2,34-2,28 (м, 2H), 1,39-1,36 (м, 1H).

Стадія С: Одержання (±)-екзо-4-(2H-тетразол-5-іл)-1-вініл-1а,3,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пенталену



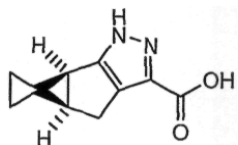
Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія G. MS m/z (ES^+): 215,3 $[M+H]^+$, 429,4 $[2M+H]^+$; 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 5,62-5,53 (м, 1H), 5,12 (д, 1H, $J=17,1$ Гц), 4,99 (д, 1H, $J=10,4$ Гц), 3,14-3,08 (м, 1H), 3,02 (д, 1H, $J=16,5$ Гц), 2,38 (с, 1H), 2,07-2,04 (м, 1H), 1,42-1,39 (м, 1H).

Приклад 9.65: Одержання етилового ефіру (±)-1-Спіроциклопропіл-1а,3,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія D. MS m/z (ES^+): 219,4 $[M+H]^+$, 241,2 $[M+Na]^+$; 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 4,37-4,31 (м, 2H), 2,97 (дд, 1H, $J_1=17,0$ Гц, $J_2=6,1$ Гц), 2,70 (д, 1H, $J=17,0$ Гц), 2,58 (д, 1H, $J=5,5$ Гц), 2,52 (т, 1H, $J=5,8$ Гц), 1,37 (т, 3H, $J=7,1$ Гц), 1,07-1,02 (м, 1H), 0,98-0,93 (м, 1H), 0,53-0,46 (м, 2H).

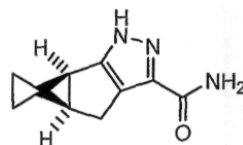
Приклад 9.66: Одержання (±)-1-Спіроциклопропіл-1а,3,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.3.

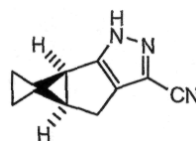
MS m/z (ES^+): 191,3 $[M+H]^+$, 213,2 $[M+Na]^+$; 1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 3,03 (дд, 1H, $J_1=18,1$ Гц, $J_2=6,1$ Гц), 2,78 (д, 1H, $J=17,8$ Гц), 2,63 (д, 1H, $J=5,7$ Гц), 2,34 (т, 1H, $J=5,7$ Гц), 1,12-1,03 (м, 2H), 0,68-0,63 (м, 1H), 0,54-0,49 (м, 1H).

Приклад 9.67: Одержання (±)-1-Спіроциклопропіл-4-(2H-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пенталену
Стадія А: Одержання амиду (±)-1-Спіроциклопропіл-1а,3,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



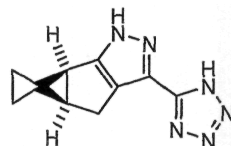
Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.1, стадія D. MS m/z (ES^+): 190,2 $[M+H]^+$, 379,3 $[2M+H]^+$; 1H ЯМР (400МГц, $DMCO-d_6$): δ 2,90 (дд, 1H, $J_1=16,2$ Гц, $J_2=5,4$ Гц), 2,66 (д, 1H, $J=16,4$ Гц), 2,54 (2H, накладення із $DMCO$), 1,07-1,03 (м, 1H), 0,99-0,95 (м, 1H), 0,55-0,50 (м, 1H), 0,39-0,34 (м, 1H).

Стадія В: Одержання (±)-1-Спіроциклопропіл-1а,3,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонітрилу



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія F. MS m/z (ES^+): 172,3 $[M+H]^+$, 343,4 $[2M+H]^+$; 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 2,93 (дт, 1H, $J_1=16,4$ Гц, $J_2=3,0$ Гц), 2,68 (д, 1H, $J=16,3$ Гц), 2,61 (д, 2H, $J=3,0$ Гц), 1,12-1,08 (м, 1H), 1,02-0,98 (м, 1H), 0,57-0,53 (м, 1H), 0,51-0,46 (м, 1H).

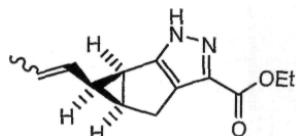
Стадія С: Одержання (±)-1-Спіроциклопропіл-4-(2H-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пенталену



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія G. MS m/z (ES^+): 215,2 $[M+H]^+$, 429,2 $[2M+H]^+$; 1H ЯМР (400МГц, $MeOD$): δ 3,06 (дд, 1H, $J_1=16,1$ Гц, $J_2=6,1$ Гц), 2,85 (д, 1H, $J=16,1$ Гц), 2,68 (т, 1H, $J=5,8$ Гц), 2,64 (д, 1H, $J=5,4$ Гц), 1,11 (квінтет, 1H, $J=4,4$ Гц), 1,03 (кв., 1H, $J=4,0$ Гц), 0,61 (кв, 1H, $J=4,6$ Гц), 0,49 (кв, 1H, $J=4,3$ Гц).

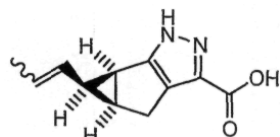
Приклад 9.68: Одержання етилового ефіру (±)-ендо-1-пропеніл-1а,3,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-

діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія D. MS m/z (ES^+): 233,4 $[M+H]^+$, 255,3 $[M+Na]^+$;

Приклад 9.69: Одержання (\pm)-ендо-1-пропеніл-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти

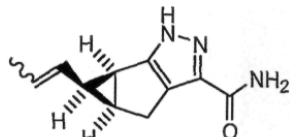


Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.3.

MS m/z (ES^+): 205,2 $[M+H]^+$;

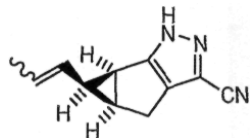
Приклад 9.70: Одержання (\pm)-ендо-1-пропеніл-4-(2Н-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пенталену

Стадія А: Одержання амиду (\pm)-ендо-1-пропеніл-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія Е. MS m/z (ES^+): 204,1 $[M+H]^+$;

Стадія В: Одержання (\pm)-ендо-1-пропеніл-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонітрил



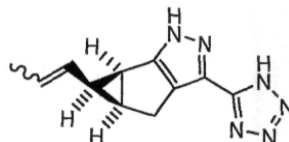
Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія В. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 4,00-3,82 (4Н, м), 3,77 (1Н, дд, $J=10,5, 5,4$), 3,44 (1Н,



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.52, стадія В. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 4,00-3,82 (4Н, м), 3,77 (1Н, дд, $J=10,5, 5,4$), 3,44 (1Н,

ді 9,2, стадія F. MS m/z (ES^+): 186,1 $[M+H]^+$, 371,1 $[2M+H]^+$;

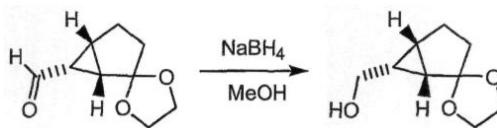
Стадія С: Одержання (\pm)-ендо-1-пропеніл-4-(2Н-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пенталену



Зазначену в заголовку сполуку одержували у вигляді суміші ізомерів (1,7:1) способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія G. MS m/z (ES^+): 229,4 $[M+H]^+$, 457,3 $[2M+H]^+$; головний ізомер: 1H ЯМР (400МГц, MeOD): δ 5,59-5,51 (м, 1Н), 4,69-4,62 (м, 1Н), 3,02 (дд, 1Н, $J_1=6,5$ Гц, $J_2=4,0$ Гц), 2,78 (д, 1Н, $J=16,5$ Гц), 2,64-2,55 (м, 2Н), 2,15 (кв, 1Н, $J=8,0$ Гц), 1,76 (дд, 3Н, $J_1=6,8$ Гц, $J_2=1,6$ Гц). Неголовний ізомер: 1H ЯМР (400МГц, MeOD): δ 5,79-5,71 (м, 1Н), 4,75-4,69 (м, 1Н), 3,06 (дд, 1Н, $J_1=6,5$ Гц, $J_2=4,0$ Гц), 2,83 (д, 1Н, $J=16,5$ Гц), 2,58-2,49 (м, 2Н), 2,00 (кв, 1Н, $J=8,0$ Гц), 1,55 (дд, 3Н, $J_1=6,5$ Гц, $J_2=1,5$ Гц).

Приклад 9.71: Одержання 1-метоксиметил-1а,2,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти

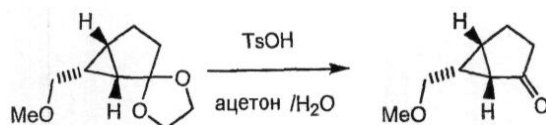
Стадія А: Одержання Спіро[біцикло[3,1,0]гексан-2,2'-[1,3]діоксолан]-6-ілметанолу



$NaBH_4$ (90мг, 2,38ммоль) розчиняли в MeOH (2мл) і по краплях додавали до розчину альдегіду (400мг, 2,38ммоль), розчиненого в MeOH (8мл). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 10 хвилин і потім гасили за допомогою 10% NaOH. Суміш екстрагували ефіром, сушили над $MgSO_4$ і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією (50% EtOAc/н-гексан/силікагель) з одержанням 200мг зазначеної в заголовку сполуки. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 4,07-3,88 (5Н, м), 3,64 (1Н, ддд, $J=12,5, 10,4, 2,2$ Гц), 2,79 (1Н, дд, $J=11,0, 2,2$ Гц), 2,18-2,05 (2Н, м), 1,82-1,60 (4Н, м), 1,40-1,30 (1Н, м).

Стадія В: Одержання 6-ендо-(метоксиметил)спіро[біцикло[3,1,0]гексан-2,2'-[1,3]діоксолан]

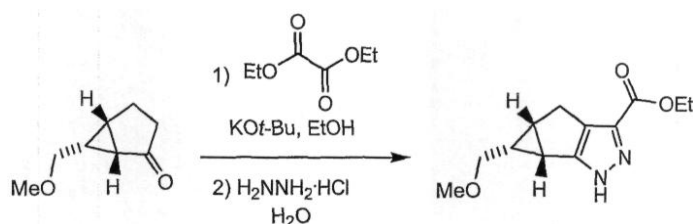
дд, $J=10,5, 8,5$ Гц), 3,40 (3Н, с), 2,16-2,04 (1Н, м), 2,04-1,96 (1Н, м), 1,87-1,79 (1Н, м), 1,72-1,65 (1Н, м), 1,64-1,54 (2Н, м), 1,28-1,15 (1Н, м).



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.15. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 3,55 (1H, дд, $J=10,8$, 6,4Гц), 3,45 (1H, дд, $J=10,8$, 8,5Гц), 3,37

(3H, з), 2,36-2,23 (3H, м), 2,05-1,98 (3H, м), 1,82-1,73 (1H, м).

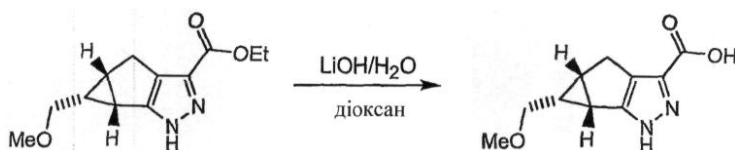
Стадія D: Одержання етилового ефіру 1-ендо-метоксиметил-1а,2,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.51, стадія D. ВЕРХ/MS: колонка Alltech® Prevail C18 (5мк, 50×4,6мм), 5% об./об. CH_3CN (що містить 1% об./об. ТФО) в H_2O (що містить

1% об./об. ТФО) градієнт до 99% об./об. CH_3CN в H_2O , 3,5мл/хв, $t_r=1,84$ хвилин, $\text{ESI}^+=236,9$ (M+H).

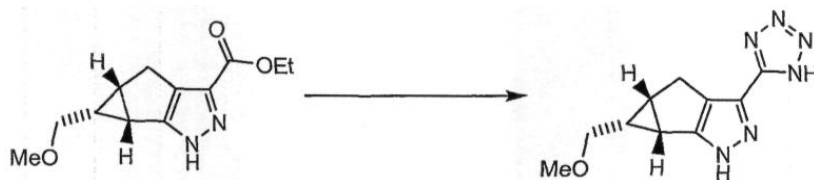
Стадія E: Одержання 1-ендо-метоксиметил-1а,2,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



До розчину складного ефіру (0,090г, 0,38ммоль) в діоксані додавали 1М водний гідроксид літію (1,0мл, 1,0ммоль). Розчин перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища й підкисляли додаванням 1N HCl. Суміш концентрували й очищали ВЕРХ із зворотною фазою: колонка Phenomenex® Luna C18 (10мк, 250×21,2мм), 5% (об./об.) CH_3CN (що містить 1% об./об. ТФО) в H_2O (що містить 1% об./об. ТФО) градієнт до 95% H_2O , 20мл/хв,

$\lambda=214\text{nm}$ з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини після ліофілізації. ВЕРХ/MS: колонка Alltech® Prevail C18 (5мк, 50×4,6мм), 5% об./об. CH_3CN (що містить 1% об./об. ТФО) в H_2O (що містить 1% об./об. ТФО) градієнт до 99% об./об. CH_3CN в H_2O , 3,5мл/хв, $t_r=1,17$ хвилин, $\text{ESI}^+=209,1$ (M+H).

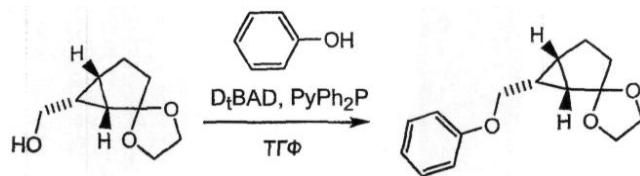
Приклад 9.72: Одержання 1-ендо-метоксиметил-4-(1H-тетразол-5-іл)-1а,2,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пенталену



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадії E, F і G. ВЕРХ/MS: колонка Alltech® Prevail C18 (5мк, 50×4,6мм), 5% об./об. CH_3CN (що містить 1% об./об. ТФО) в H_2O (що містить 1% об./об. ТФО) градієнт до 99% об./об. CH_3CN в H_2O , 3,5мл/хв, $t_r=1,27$ хвилин, $\text{ESI}^+=233,0$ (M+H).

Приклад 9.73: Одержання 1-ендо-феноксиметил-1а,2,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти

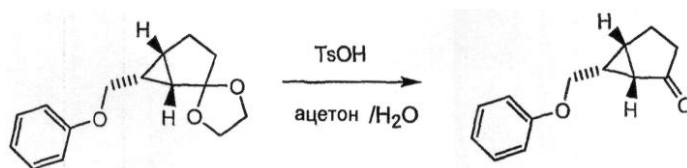
Стадія А: Одержання 6-ендо-(феноксиметил)Спіро[біцикло[3,1,0]гексан-2,2'-[1,3]діоксолану]



Спирт (170мг, 1,0ммоль), фенол (141,2мг, 1,5ммоль), PyPh₂P (395мг, 1,5ммоль) і D₂BAD (345мг, 1,5ммоль) розчиняли в ТГФ (5мл) і перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі. До реакційної суміші додавали 1н НСІ і екстрагували ефіром (3×). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄ і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією (0-25% EtOAc/н-гексан/силікагель) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 7,31-7,25 (2H, м), 6,99-6,92 (3H, м), 4,41 (1H, дд, J=10,6, 5,2Гц), 4,03-3,89 (5H, м), 2,18-2,08 (1H, м), 2,08-1,99 (1H, м), 1,92-1,84 (1H, м), 1,81-1,75 (1H, м), 1,70-1,63 (1H, м), 1,63-1,56 (1H, м), 1,44-1,35 (1H, м).

Стадія В: Одержання 6-ендо-феноксиметил-біцикло[3,1,0]гексан-2-ону

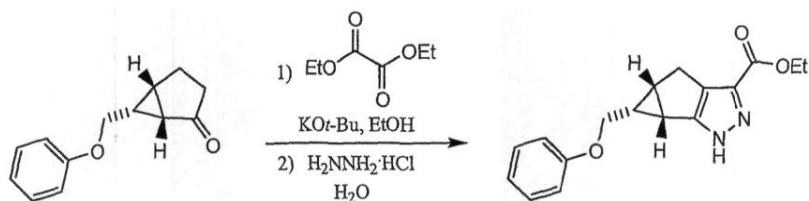


Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.15

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 7,32-7,25 (2H, м), 7,00-6,94 (1H, м), 6,92-6,88 (2H, м), 4,19 (1H, дд,

J=10,6, 6,1Гц), 3,96 (1H, дд, J=10,6, 8,9Гц), 2,38-2,32 (3H, м), 2,13-1,94 (4H, м).

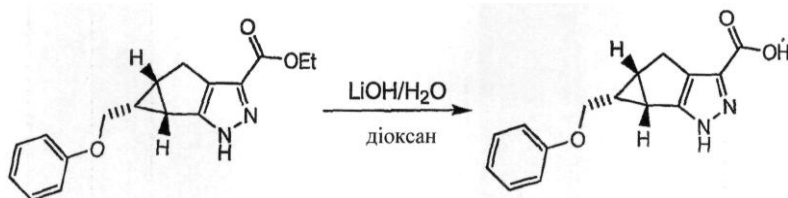
Стадія С: Одержання етилового ефіру 1-ендо-феноксиметил-1а,2,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.51, стадія D. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 7,27-7,21 (2H, м), 6,91 (1H, т, J=7,3Гц), 6,83-6,79 (2H, м), 4,39-4,25 (2H, м), 3,88-3,82 (1H, м), 3,48 (1H, дд, J=10,4, 8,3Гц), 3,02 (1H, дд, J=17,8, 6,8Гц), 2,84 (1H, д, 17,8Гц), 2,61-2,56 (1H, м), 2,50-2,43 (1H, м), 1,85-1,76 (1H, м), 1,35 (3H, т, J=7,1Гц).

ВЕРХ/MS: колонка Alltech® Prevail C18 (5мк, 50×4,6мм), 5% об./об. CH₃CN (що містить 1% об./об. ТФО) в H₂O (що містить 1% об./об. ТФО) градієнт до 99% об./об. CH₃CN в H₂O, 3,5мл/хв, t_r=2,56 хвилин, ESI⁺=299,1 (M+H).

Стадія D: Одержання 1-ендо-феноксиметил-1а,2,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти

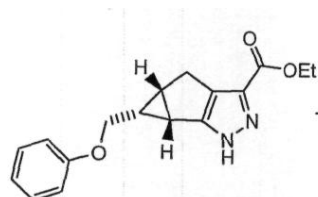


До розчину складного ефіру (0,025г, 0,084ммоль) в діоксані додавали 1М водний гідроксид літію (0,23мл, 0,23ммоль). Розчин перемішували при 60°C протягом 3 годин і підкисляли додаванням 1н НСІ. Суміш концентрували й очищали ВЕРХ із зворотною фазою: колонка Phenomenex® Luna C18 (10мк, 250×21,2мм), 5% (об./об.) CH₃CN (що містить 1% об./об. ТФО) в

H₂O (що містить 1% об./об. ТФО) градієнт до 95% H₂O, 20мл/хв, λ=214нм з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини після ліофілізації. ВЕРХ/MS: колонка Alltech® Prevail C18 (5мк, 50×4,6мм), 5% об./об. CH₃CN (що містить 1% об./об. ТФО) в H₂O (що містить 1% об./об. ТФО) градієнт до 99% об./об.

179

CH₃CN в H₂O, 3,5мл/хв, t_r=2,01 хвилини, ESI⁺=271,0 (M+H).

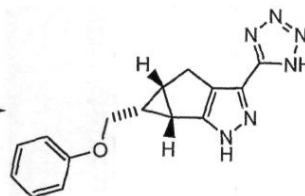


Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадії E, F і G. ВЕРХ/MS: колонка Alltech® Prevail C18 (5мк, 50×4,6мм), 5% об./об. CH₃CN (що містить 1% об./об. ТФО) в H₂O (що містить 1% об./об. ТФО) градієнт до 99% об./об. CH₃CN в H₂O, 3,5мл/хв, t_r=1,96 хвилини, ESI⁺=295,3 (M+H).

90878

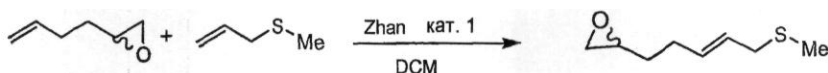
180

Приклад 9.74: Одержання 1-ендо-феноксиметил-4-(1H-тетразол-5-іл)-1а,2,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пенталену



Приклад 9.75: Одержання 1-екзо-метилсульфанілметил-1а,2,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти

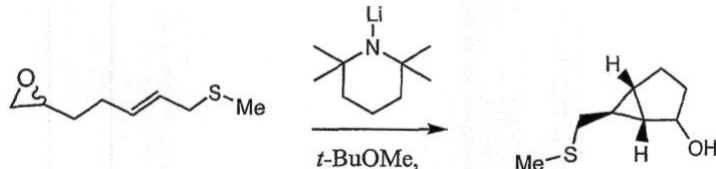
Стадія А: Одержання 2-(5-метилсульфаніл-пент-3-еніл)-оксирану



Епоксид (5,57г, 56,7ммоль) і алілметилсульфід (1,000г, 11,3ммоль) перемішували при 20°C протягом 24 годин з Zhan каталізатором 1 (MM=661,07, 0,150г, 0,23ммоль, фірми ZannanPharma). Розчинник видаляли при зниженому тиску. Масло, що залишилося, очищали колонковою хроматографією (0-10% EtOAc/н-гексан/сілікагель) з одержанням зазначеної в

заголовку сполуки у вигляді масла. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 5,60-5,43 (2H, м), 3,07 (2H, д, J=7,2Гц), 2,96-2,91 (1H, м), 2,78-2,74 (1H, м), 2,49 (1H, дд, J=5,0, 2,7Гц), 2,28-2,19 (2H, м), 2,02 (3H, с), 1,70-1,57 (2H, м).

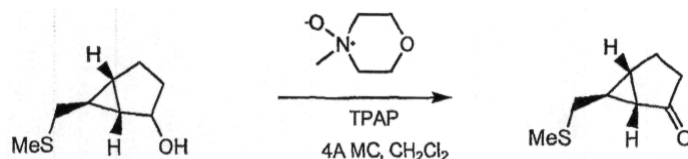
Стадія В: Одержання (±)-екзо-6-метилсульфанілметил-біцикло[3,1,0]гексан-2-олу



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.51, стадія В. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 4,28 (1H, т, J=5,0Гц), 2,41 (2H, д, J=7,0Гц), 2,14 (3H, с), 2,00-1,89 (1H, м), 1,75 (1H, дд, 12,7, 8,1Гц), 1,58

(1H, дд, J=14,6, 8,6Гц), 1,40-1,28 (4H, м), 0,72-0,66 (1H, м).

Стадія С: Одержання (±)-6-екзо-метилсульфанілметил-біцикло[3,1,0]гексан-2-ону



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.51, стадія С. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 2,65 (1H, дд, J=13,5, 5,8Гц), 2,38 (1H, дд, J=13,5, 7,7Гц), 2,18 (3H, с), 2,16-2,03 (4H, м), 2,00 (1H, дд,

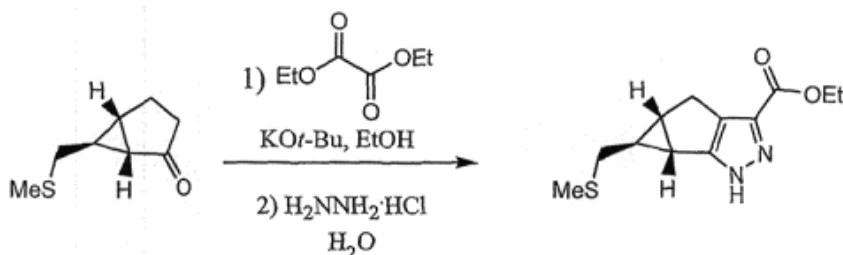
J=9,1, 5,1Гц), 1,78 (1H, дд, J=5,3, 2,5Гц), 1,56-1,51 (1H, м).

Стадія D: Одержання етилового ефіру (±)-1-екзо-метилсульфанілметил-1а,2,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти

181

90878

182



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.51, стадія D. ВЕРХ/MS: Alltech® Prevail C18 колонка (5мк, 50×4,6мм), 5% об./об. CH₃CN (що містить 1% об./об. ТФО) в H₂O (що містить 1%

об./об. ТФО) градієнт до 99% об./об. CH₃CN в H₂O, 3,5мл/хв, t_r=2,35 хвилини, ESI⁺=253,1 (M+H).

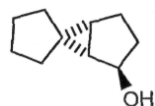
Стадія Е: Одержання (±)-ендо-1-метилсульфанілметил-1а,2,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



До розчину складного ефіру (40мг, 159 мкмоль) в діоксані додавали 1М водний гідроксид літію (428мкл, 428мкмоль). Розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі й підкисляли додаванням 1н НСІ. Суміш концентрували й очищали ВЕРХ із зворотною фазою: колонка Phenomenex® Luna C18 (10мк, 250×21,2мм), 5% (об./об.) CH₃CN (що містить 1% об./об. ТФО) в H₂O (що містить 1% об./об. ТФО) градієнт до 95% H₂O, 20мл/хв, λ=214нм з одержанням після ліофілізації зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400МГц, CD₃OD): δ 2,94 (1Н, дд, J=16,9, 5,9Гц), 2,82 (1Н, д, 16,8Гц), 2,53 (2Н, д, J=7,0Гц), 2,14 (3Н, с), 2,16-2,08 (2Н, м), 0,92-0,86 (1Н, м). ВЕРХ/MS: колонка Alltech® Prevail C18 (5мк, 50×4,6мм), 5% об./об. CH₃CN (що містить 1% об./об. ТФО) в H₂O (що містить 1% об./об. ТФО) градієнт до 99% об./об. CH₃CN в H₂O, 3,5мл/хв, t_r=1,64 хвилини, ESI⁺=225,2 (M+H).

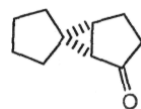
Приклад 9.76: Одержання (±)-Спіро[1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-1,1'-циклопентан]-4-карбонової кислоти

Стадія А: Одержання (±)-Спіро[біцикло[3,1,0]гексан-6-1'-циклопентан]-2-олу



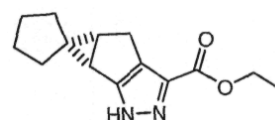
Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадії А і В. ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 4,11 (д, 1Н, J=4,8), 2,05-1,98 (м, 1Н), 1,69-1,46 (м, 8Н), 1,40-1,26 (м, 5Н).

Стадія В: Одержання (±)-Спіро[біцикло[3,1,0]гексан-6-1'-циклопентан]-2-ону



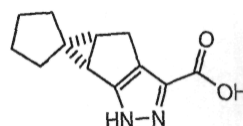
Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія С. ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 2,23-2,11 (м, 2Н), 2,02-1,90 (м, 3Н), 1,77-1,73 (м, 3Н), 1,70-1,50 (м, 5Н), 1,48-1,24 (м, 1Н).

Стадія С: Одержання етилового ефіру (±)-Спіро[1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-1,1'-циклопентан]-4-карбонової кислоти



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія D. MS: m/z (ES⁺): 247 [M+H]⁺, 201 [M-OEt]⁺

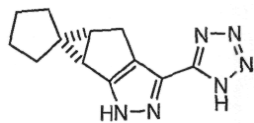
Стадія D: Одержання (±)-Спіро[1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-1,1'-циклопентан]-4-карбонової кислоти



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.3. MS: m/z (ES⁺): 219 [M+H]⁺, 201 [M-OH]⁺. ¹Н ЯМР (CD₃OD): δ 2,94 (дд, 1Н, J₁=17,1, J₂=2,1), 2,72 (д, 1Н, J=17,1, 2,17 (с, 2Н), 1,78-1,53 (м, 6Н), 1,34-1,24 (м, 1Н), 0,94-0,84 (м, 1Н).

Приклад 9.77: Одержання (±)-5-(Спіро[1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-

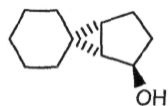
циклопропа[а]пентален-1,1'-циклопентан]-4-іл)-
1Н-тетразолу



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.44. MS: m/z (ES^+): 243 $[M+H]^+$, 215 $[M-N_2+H]^+$. 1H ЯМР (CD_3OD): δ 2,88 (дд, 1H, $J_1=12,3$, $J_2=6,1$), 2,72 (д, 1H, $J=16,6$), 2,18-2,07 (м, 2H), 1,63-1,40 (м, 6H), 1,28-1,13 (м, 1H), 0,83-0,71 (м, 1H).

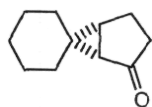
Приклад 9.78: Одержання (\pm)-Спіро[1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-1,1'-циклогексан]-4-карбонової кислоти

Стадія А: Одержання (\pm)-Спіро-
[біцикло[3,1,0]гексан-6-1'-циклогексан]-2-олу



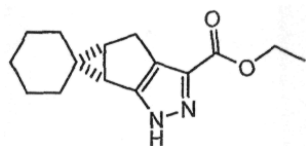
Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадії А і В. 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 4,14 (уш.с, 1H), 2,05-2,00 (м, 1H), 2,0-1,1 (м, 15H).

Стадія В: Одержання (\pm)-Спіро-
[біцикло[3,1,0]гексан-6-1'-циклогексан]-2-ону



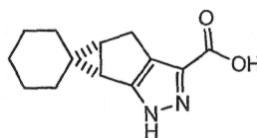
Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія С. 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 2,39-2,28 (м, 1H), 2,28-2,14 (м, 1H), 2,10-1,99 (м, 2H), 1,97-1,82 (м, 2H), 1,64 (д, 1H, $J=5,2$), 1,60-1,44 (м, 7H), 1,33-1,25 (м, 2H).

Стадія С: Одержання етилового ефіру (\pm)-Спіро[1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-1,1'-циклогексан]-4-карбонової кислоти



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія D. MS: m/z (ES^+): 283 $[M+Na]^+$, 261 $[M+H]^+$, 215 $[M-OEt]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 5,30 (уш.с, 1H, NH), 4,41-4,27 (м, 2H), 2,89 (дд, 1H, $J_1=17,5$, $J_2=6,9$), 2,64 (д, 1H, $J=17,5$), 2,08 (д, 1H, $J=6,1$), 1,98 (т, 1H, $J=6,3$), 1,62-1,42 (м, 4H), 1,40-1,25 (м, 7H, включаючи 1,36 (т, 3H, $J=7,1$), 1,10-0,90 (м, 2H).

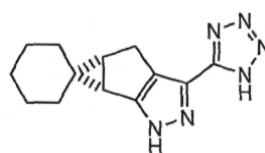
Стадія D: Одержання (\pm)-Спіро[1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-1,1'-циклогексан]-4-карбонової кислоти



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.3.

MS: m/z (ES^+): 255 $[M+Na]^+$, 233 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 2,70 (дд, 1H, $J_1=18,5$, $J_2=7,0$), 2,46-2,40 (м, 2H), 1,90 (д, 1H, $J=6,2$), 1,60 (т, 1H, $J=6,5$), 1,40-1,15 (м, 7H), 1,10-0,88 (м, 2H).

Приклад 9.79: Одержання (\pm)-5-(Спіро-
[1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-1,1'-циклогексан]-4-іл)-
1Н-тетразолу

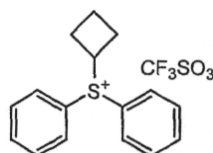


Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.44.

MS: m/z (BS^+): 279 $[M+Na]^+$, 257 $[M+H]^+$, 229 $[M-N_2+H]^+$. 1H ЯМР (CD_3OD): δ 3,20-2,90 (м, 1H), 2,75 (дд, 1H, $J_1=16,5$, $J_2=1,0$), 2,15-2,08 (м, 2H), 1,67-1,40 (м, 6H), 1,40-1,24 (м, 2H), 1,21-1,12 (м, 1H), 1,07-0,98 (м, 1H).

Приклад 9.80: Одержання (\pm)-екзо-1-аліл-
1а,2,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти

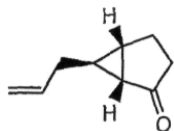
Стадія А: Одержання трифторметансульфонату циклобутилдифенілсульфонію



Розчин циклобутанолу (1,00г, 13,9ммоль) в 25мл DCM охолоджували до $-20^\circ C$ і додавали сухий піридин (1,35мл, 16,6ммоль), потім трифторметансульфоновий ангідрид (2,33мл, 13,9ммоль) (в 5мл DCM). Розчин залишали нагріватися до кімнатної температури протягом 1 години. Додавали пентан (40мл) і отриману суміш струшували й фільтрували. Фільтрат упарювали при зниженому тиску на бані при кімнатній температурі до видалення всіх летких розчинників. Масло, що залишилося, охолоджували до $-20^\circ C$ і додавали дифенілсульфан (10,2мл, 61,0ммоль). Суміш перемішували при $25^\circ C$ протягом 20 годин, нагрівали до $45^\circ C$ протягом 30 хвилин і охолоджували до кімнатної температури. Додавали пентан, розчин струшували й отриману тверду речовину збирали вакуумним фільтруванням з одержанням трифторметансульфонату циклобутилдифенілсульфонію (1,82г, 4,86ммоль, 35,0%). MS: m/z (ES^+): 241 $[C_{16}H_{17}S]^+$. 1H ЯМР (D_6 -DMCO):

δ 8,10 (дт, 4H, $J_1=7,8$, $J_2=3,1$), 7,84-7,72 (м, 6H), 5,90-5,78 (м, 1H), 5,15 (ддд, 2H, $J_1=14,9$, $J_2=10,3$, $J_3=1,4$), 4,48 (т, 2H, $J=14,2$), 2,45 (дд, 2H, $J_1=13,8$, $J_2=7,1$).

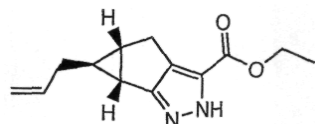
Стадія В: Одержання (\pm)-екзо-6-аліл-біцикло[3,1,0]гексан-2-ону



Розчин трифторметансульфонату циклобутилдифенілсульфонію (1,820г, 4,86ммоль) в 30мл ТГФ охолоджували до -78°C і по краплях додавали трет-бутиллітій, 1,7М у пентані (2,700мл, 4,59ммоль). Через 30 хвилин додавали циклопент-2-енон (0,190мл, 2,35ммоль) у ТГФ (3мл) і розчин перемішували при температурі -78°C протягом 2 годин. Реакційну суміш гасили додаванням насич. NaHCO_3 і нагрівали до кімнатної температури. Продукт екстрагували DCM, розчинник видаляли при зниженому тиску й очищали колонковою хроматографією (0-20% EtOAc /н-гексан/силікагель) з одержанням (\pm)-екзо-6-аліл-біцикло[3,1,0]гексан-2-ону у вигляді безбарвного масла (0,178г, 1,31ммоль, 55,6%). Вміст (\pm)-ендо-6-аліл-біцикло[3,1,0]гексан-2-ону становив приблизно 50%.

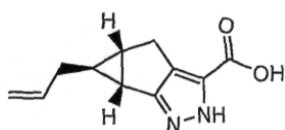
^1H ЯМР (CDCl_3): δ 5,95-5,75 (м, 1H), 5,20-5,00 (м, 2H), 2,38-2,20 (м, 1H), 2,20-1,90 (м, 5H), 1,65-1,50 (м, 2H), 1,40-1,32 (м, 2H).

Стадія С: Одержання етилового ефіру (\pm)-екзо-1-аліл-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія D. MS: m/z (ES^+): 255 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 233 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 187 [$\text{M}-\text{OEt}$] $^+$. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 5,91-5,81 (м, 1H), 5,02 (дд, 1H, $J_1=17,2$, $J_2=1,6$), 4,92 (дд, 1H, $J_1=10,3$, $J_2=1,6$), 4,34 (кв, 2H, $J=7,1$), 2,97 (дд, 1H, $J_1=17,1$, $J_2=6,3$), 2,86 (д, 1H, $J=17,1$), 2,22-2,14 (м, 2H), 2,11-2,00 (м, 2H), 1,36 (т, 3H, $J=7,1$), 0,80 (септет, 1H, $J=3,4$).

Стадія D: Одержання (\pm)-екзо-1-аліл-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти

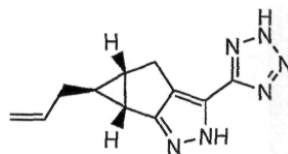


Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.3.

MS: m/z (ES^+): 227 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 205 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 187 [$\text{M}-\text{OH}$] $^+$. ^1H ЯМР (CD_3CN): δ 6,00-5,88 (м, 1H),

5,13 (дкв, 1H, $J_1=17,2$, $J_2=1,7$), 5,03 (дкв, 1H, $J_1=10,3$, $J_2=2,1$), 2,92 (дд, 1H, $J_1=16,8$, $J_2=5,8$), 2,78 (д, 1H, $J=17,0$), 2,3-2,0 (м, 4H), 0,71 (септет, 1H, $J=3,4$).

Приклад 9.81: Одержання (\pm)-екзо-1-аліл-4-(2Н-тетразол-5-іл)-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пенталену

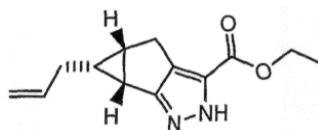


Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.44.

MS: m/z (ES^+): 251 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 229 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 201 [$\text{M}-\text{N}_2+\text{H}$] $^+$. ^1H ЯМР (CD_3CN): δ 5,98-5,84 (м, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,12 (ддд, 1H, $J_1=17,2$, $J_2=3,6$, $J_3=1,7$, $\text{CH}=\text{CHH}$), 5,01 (д, 1H, ддд, 1H, $J_1=10,2$, $J_2=3,3$, $J_3=1,4$, $\text{CH}=\text{CHH}$), 2,98 (ддд, 1H, $J_1=16,3$, $J_2=4,8$, $J_3=1,6$), 2,88 (д, 1H, $J=16,3$), 2,14-2,04 (м, 2H), 0,80 (септет, 1H, $J=3,4$).

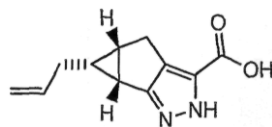
Приклад 9.82: Одержання (\pm)-ендо-1-аліл-1а,2,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти

Стадія А: Одержання етилового ефіру (\pm)-ендо-1-аліл-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія D використовуючи суміш діастереомерів, описаних у прикладі 9.80, стадія В. MS: m/z (ES^+): 255 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 233 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 187 [$\text{M}-\text{OEt}$] $^+$. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 5,84-5,74 (м, 1H), 5,00 (дд, 1H, $J_1=17,2$, $J_2=1,7$), 4,95 (дд, 1H, $J_1=10,2$, $J_2=1,5$), 4,39-4,31 (м, 2H), 2,95 (дд, 1H, $J_1=17,5$, $J_2=6,9$), 2,70 (д, 1H, $J=17,5$), 2,44 (т, 1H, $J=7,6$), 2,31 (дд, 1H, $J_1=14,5$, $J_2=6,5$), 1,79-1,66 (м, 2H), 1,42-1,33 (м, 4H, включаючи 1,37 (т, 3H, $J=7,1$)).

Стадія В: Одержання (\pm)-ендо-1-аліл-1а,3,5,5а-тетрагідро-1Н-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти

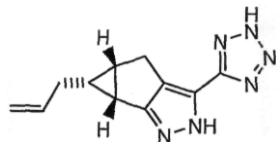


Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.3.

MS: m/z (ES^+): 227 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 205 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 187 [$\text{M}-\text{OH}$] $^+$. ^1H ЯМР (CD_3CN): δ 5,68-5,56 (м, 1H), 4,81 (дкв, 1H, $J_1=15,5$, $J_2=1,7$), 5,03 (дкв, 1H, $J_1=10,2$, $J_2=1,4$), 2,68 (дд, 1H, $J_1=17,4$, $J_2=6,8$), 2,43 (д, 1H, $J=17,3$), 2,17-2,12 (м, 1H), 2,10-2,03

(м, 1H), 1,61-1,50 (м, 1H), 1,45-1,36 (м, 1H), 1,13 (пентет, 1H, J=7,8).

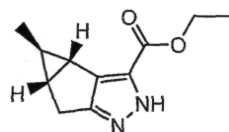
Приклад 9.83: Одержання (±)-ендо-1-аліл-4-(2H-тетразол-5-іл)-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пенталену



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.44, використовуючи суміш діастереомерів, описаних у прикладі 9.80, стадія В. MS: m/z (ES⁺): 251 [M+Na]⁺, 229 [M+H]⁺, 201 [M-N₂+H]⁺. ¹H ЯМР (CD₃CN): δ 5,77-5,68 (м, 1H), 4,92-4,80 (м, 2H), 2,88 (дд, 1H, J₁=16,7, J₂=6,8), 2,64 (д, 1H, J=16,7), 2,37-2,30 (м, 1H), 2,30-2,23 (м, 1H), 1,75-1,67 (м, 1H), 1,55-1,476 (м, 1H), 1,29 (пентет, 1H, J=7,9).

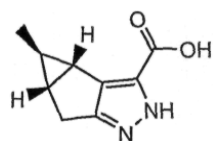
Приклад 9.84: Одержання (±)-екзо-4-метил-3b,4,4a,5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-3-карбонової кислоти

Стадія А: Одержання етилового ефіру (±)-екзо-4-метил-3b,4,4a,5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-3-карбонової кислоти



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія D виходячи із суміші 1:1 6-екзо-метилбіцикло[3,1,0]гексан-3-ону й 6-ендо-метилбіцикло[3,1,0]гексан-3-ону (див. P. S. Mariano, E. Bay, D.G. Watson, T. Rose, i C. Bracken, J. Org. Chem. 1980, 45, 1753; J. Nishimura, N. Kawabata, J. Furukawa, Tempahedron. 1969, 25, 2647). MS: m/z (ES⁺): 229 [M+Na]⁺, 207 [M+H]⁺, 161 [M-OEt]⁺. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 4,39 (т, 2H, J=7,2), 2,96 (дд, 1H, J₁=16,9, J₂=6,6), 2,82 (д, 1H, J=16,8), 2,03-2,01 (м, 1H), 1,89-1,85 (м, 1H), 1,40 (т, 3H, J=7,2), 1,14 (д, 3H, J=6,1), 0,69-0,64 (м, 1H).

Стадія В: Одержання (±)-екзо-4-метил-3b,4,4a,5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-3-карбонової кислоти

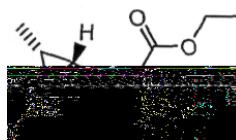


Зазначену в заголовку сполуку виділяли в процесі реакції, описаної в прикладі 9.84, стадія А. MS: m/z (ES⁺): 179 [M+H]⁺, 161 [M-OH]⁺. ¹H ЯМР (CD₃CN): δ 2,90 (дд, 1H, J₁=16,5, J₂=6,6),

2,74 (д, 1H, J=16,0), 2,02-1,99 (м, 1H), 1,88-1,78 (м, 1H), 1,13 (д, 3H, J=6,1), 0,62-0,55 (м, 1H).

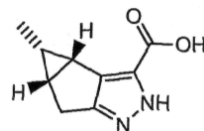
Приклад 9.85: Одержання (±)-ендо-4-метил-3b,4,4a,5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-3-карбонової кислоти

Стадія А: Одержання етилового ефіру (±)-ендо-4-метил-3b,4,4a,5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-3-карбонової кислоти



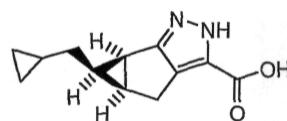
Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія D, використовуючи суміш діастереомерів, описаних у прикладі 9.84, стадія А. MS: m/z (ES⁺): 229 [M+Na]⁺, 207 [M+H]⁺, 161 [M-OEt]⁺.

Стадія В: Одержання (±)-ендо-4-метил-3b,4,4a,5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-3-карбонової кислоти

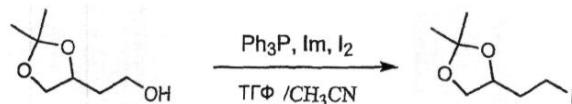


Зазначену в заголовку сполуку виділяли в процесі реакції, описаної в прикладі 9.85, стадія А. MS: m/z (ES⁺): 179 [M+H]⁺, 161 [M-OH]⁺. ¹H ЯМР (CD₃CN): δ 2,83 (дд, 1H, J₁=16,8, J₂=6,9), 2,55 (д, 1H, J=16,9), 2,29 (т, 1H, J=6,9), 2,10 (дд, 1H, J₁=14,4, J₂=6,6), 1,37-1,31 (м, 1H), 0,61 (д, 3H, J=6,4).

Приклад 9.86: Одержання (±)-ендо-1-циклопропілметил-1a,3,5,5a-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти.

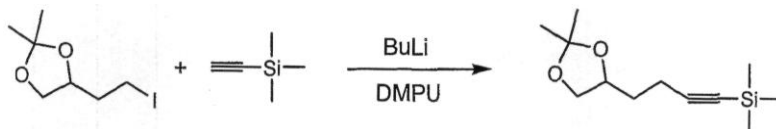


Стадія А: Одержання 4-(2-йод-етил)-2,2-диметил-[1,3]діоксолану

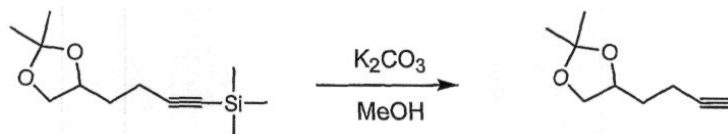


Трифенілфосфін (172ммоль, 45г) і імідазол (172ммоль, 12г) розчиняли в суміші ТГФ/ацетонітрил (3:1, 300мл). Суміш охолоджували на крижаній бані, і чотирма порціями додавали йод (172ммоль, 44г) при інтенсивному перемішуванні протягом 20 хвилин. Отриману суспензію нагрівали до 20°C і потім охолоджували до 0°C. До реакційної суміші протягом 15 хви-

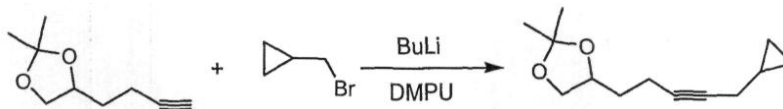
лин додавали по краплях (\pm)-2-(2,2-диметил-[1,3]діоксолан-4-іл)етанол (156ммоль, 25г). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували, розбавляли 5% розчином бікарбонату натрію, екстрагували гексаном. Об'єднаний органічний шар сушили MgSO_4 і концентрували. Хроматографія на колонці із силікагелем давала 4-(2-йод-етил)-2,2-



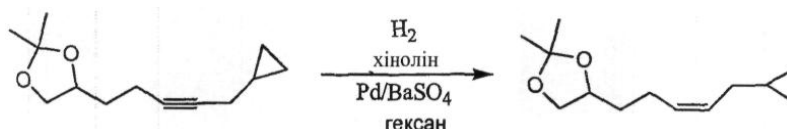
До розчину TMS-ацетилену (72ммоль, 7,1г) в 150мл безводного ТГФ і DMPU (27мл, 222ммоль) повільно додавали 2,5М (78ммоль, 31мл) BuLi в гексані при -78°C і потім до суміші додавали 4-(2-йод-етил)-2,2-диметил-[1,3]діоксолан. Перемішували при температурі -78°C протягом 15 хвилин і повільно нагрівали до кімнатної температури. Реакційну суміш гасили насиченим розчином NH_4Cl і екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний шар промивали H_2O і насиченим сольовим розчином, сушили за допомогою MgSO_4 і концентрували. Хроматографія на колонці із силікагелем



До розчину 4-(2,2-диметил-[1,3]діоксолан-4-іл)-бут-1-иніл]-триметилсилану (44ммоль, 10,0г) в 40мл метанолу додавали K_2CO_3 (49ммоль, 6,7г). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Реакційну суміш концентрували, розбавляли розчином NH_4Cl і екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над MgSO_4 і концентрували. Хроматографія на колонці із силікагелем (4 ~ 12% EtOAc/Гексан) давала



До розчину 4-бут-3-иніл-2,2-диметил-[1,3]діоксолану (6ммоль, 1,0г) в 40мл безводного ТГФ і безводного DMPU (26ммоль, 3г) додавали розчин 2,5М BuLi в гексані (9,01ммоль, 3,6мл) при температурі -78°C . Перемішували при температурі -78°C протягом 15 хвилин і повільно нагрівали до кімнатної температури. Реакційну суміш гасили насиченим NH_4Cl і екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний шар промивали H_2O і насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO_4 і концентрували. Хроматографія на колонці із силікагелем (2 ~ 10% EtOAc/гексан) давала 4-(5-



диметил-[1,3]діоксолан у вигляді прозорого масла; ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 4,18-4,12 (м, 1H), 4,06 (дд, 1H, $J_1=8,0\text{Гц}$, $J_2=6,1\text{Гц}$), 3,55 (дд, 1H, $J_1=8,0\text{Гц}$, $J_2=6,5\text{Гц}$), 3,28-3,17 (м, 2H), 2,11-1,98 (м, 2H), 1,38 (с, 3H), 1,33 (с, 3H).

Стадія В: Одержання 4-(2,2-диметил-[1,3]діоксолан-4-іл)-бут-1-иніл]триметил-силану

лем (2 ~ 10% EtOAc/гексан) давала 4-(2,2-диметил-[1,3]діоксолан-4-іл)-бут-1-иніл]-триметилсилан у вигляді прозорого масла; ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 4,19-4,12 (м, 1H), 4,07 (дд, 1H, $J_1=8,0\text{Гц}$, $J_2=6,0\text{Гц}$), 3,57 (дд, 1H, $J_1=8,0\text{Гц}$, $J_2=6,9\text{Гц}$), 2,39-2,26 (м, 2H), 1,86-1,79 (м, 1H), 1,76-1,68 (м, 1H), 1,39 (с, 3H), 1,34 (с, 3H), 0,13 (с, 9H).

Стадія С: Одержання 4-бут-3-иніл-2,2-диметил-[1,3]діоксолан

4-бут-3-иніл-2,2-диметил-[1,3]діоксолан у вигляді прозорого масла; ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 4,21-4,15 (м, 1H), 4,05 (дд, 1H, $J_1=8,0\text{Гц}$, $J_2=6,0\text{Гц}$), 3,55 (дд, 1H, $J_1=8,0\text{Гц}$, $J_2=6,9\text{Гц}$), 2,31-2,26 (м, 2H), 1,94 (т, 1H, $J=2,6\text{Гц}$), 1,84-1,75 (м, 1H), 1,73-1,68 (м, 1H), 1,38 (с, 3H), 1,33 (с, 3H).

Стадія D: Одержання 4-(5-циклопропіл-пент-3-иніл)-2,2-диметил-[1,3]діоксолану

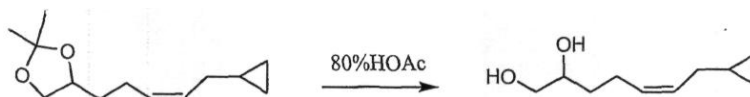
циклопропіл-пент-3-иніл)-2,2-диметил-[1,3]діоксолан у вигляді прозорого масла; ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 4,22-5,15 (м, 1H), 4,07 (дд, 1H, $J_1=8,0\text{Гц}$, $J_2=6,0\text{Гц}$), 3,57 (дд, 1H, $J_1=7,9\text{Гц}$, $J_2=7,1\text{Гц}$), 2,29-2,23 (м, 2H), 2,20-2,16 (м, 2H), 1,83-1,77 (м, 1H), 1,72-1,65 (м, 1H), 1,40 (с, 3H), 1,35 (с, 3H), 0,91-0,86 (м, 1H), 0,46-0,41 (м, 2H), 0,21-0,17 (м, 2H).

Стадія E: Одержання 4-(5-циклопропіл-пент-3-еніл)-2,2-диметил-[1,3]діоксолану

До розчину 4-(5-циклопропіл-пент-3-еніл)-2,2-диметил-[1,3]діоксолану (1,92ммоль, 0,40г) в гексані (5мл) додавали хінолін (0,192ммоль, 24,8мг), потім додавали 5% Pd на BaSO₄ (0,384ммоль). Перемішували при кімнатній температурі в атмосфері H₂ протягом 4 годин. ТШХ показувала завершення реакції. Фільтрували через целіт і концентрували. Розбавляли гексаном, промивали NH₄Cl, насиченим сольовим розчином і сушили над MgSO₄. Хроматографія на колонці із силікагелем (2 ~ 7% EtOAc/гексан) давала 4-(5-

циклопропіл-пент-3-еніл)-2,2-диметил-[1,3]діоксолан у вигляді прозорого масла. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 5,52-5,45 (м, 1H), 5,40-5,34 (м, 1H), 4,11-4,04 (м, 1H), 4,02 (дд, 1H, J₁=8,0Гц, J₂=6,0Гц), 3,51 (т, 1H, J=7,5Гц), 2,17-2,04 (м, 2H), 1,97 (т, 2H, J=7,0Гц), 1,74-1,66 (м, 1H), 1,58-1,49 (м, 1H), 1,41 (с, 3H), 1,35 (с, 3H), 0,73-0,68 (м, 1H), 0,43-0,39 (м, 2H), 0,08-0,04 (м, 2H).

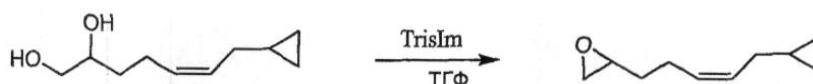
Стадія F: Одержання 7-циклопропіл-гепт-5-ен-1,2-діолу



Протягом ночі при кімнатній температурі перемішували 4-(5-циклопропіл-пент-3-еніл)-2,2-диметил-[1,3]діоксолан (0,30г, 1,4ммоль) в 80% AcOH (5мл). Концентрували й очищали хроматографією на колонці із силікагелем (70 ~ 90% EtOAc в гексані) з одержанням 7-циклопропіл-гепт-5-ен-1,2-діолу у вигляді прозорого масла. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 5,52-5,47 (м, 1H), 5,41-

5,35 (м, 1H), 3,77-3,71 (м, 1H), 3,66 (д, 1H, J=11,2Гц), 3,46 (дд, 1H, J₁=11,2Гц, J₂=7,7Гц), 2,19-2,10 (м, 2H), 1,97 (т, 2H, J=7,1Гц), 1,53-1,46 (м, 2H), 0,74-0,68 (м, 1H), 0,44-0,39 (м, 2H), 0,08-0,04 (м, 2H).

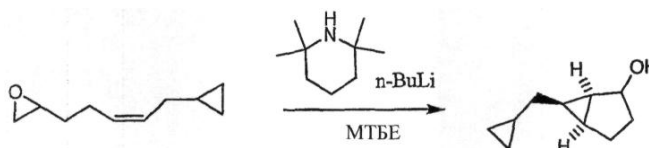
Стадія G: Одержання 2-(4-циклопропіл-бут-2-еніл)оксирану



До розчину 7-циклопропіл-гепт-5-ен-1,2-діолу (1,45г, 9,28ммоль) у ТГФ (30мл) при температурі 0°C додавали 60%-ний гідрид натрію (1,1г, 27,84ммоль). Суміш повільно нагрівали до кімнатної температури й перемішували протягом 1 години. Додавали однією порцією TrisIm (3,41г, 10,2ммоль) при температурі 0°C з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. Суміш гасили водою й екстрагували Et₂O. Органічні продукти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували й концентрували. Очищення хроматографією на колонці із силікагелем (7%

EtOAc в гексані градієнт до 14% EtOAc в гексані) давало 2-(4-циклопропіл-бут-2-еніл)-оксиран у вигляді прозорого масла; ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 5,54-5,48 (м, 1H), 5,44-5,37 (м, 1H), 2,94-2,91 (м, 1H), 2,75 (дд, 1H, J₁=4,9Гц, J₂=4,1Гц), 2,48 (дд, 1H, J₁=5,0Гц, J₂=2,7Гц), 2,19 (кв, 2H, J=7,3Гц), 1,98 (т, 2H, J=7,0Гц), 1,62-1,56 (м, 2H), 0,75-0,66 (м, 1H), 0,44-0,39 (м, 2H), 0,09-0,05 (м, 2H).

Стадія H: Одержання 6-циклопропілметилбіцикло[3,1,0]гексан-2-олу



До розчину тетраметилпіперидина (0,624мл, 3,7ммоль) у МТБЕ (5мл) додавали н-бутиллітій, 2,5М в гексані (1,5мл, 3,7ммоль), при температурі -78°C. Розчин повільно нагрівали до приблизно 0°C і додавали за допомогою канюлі до розчину 2-(4-циклопропіл-бут-2-еніл)оксирану (0,288г, 1,898ммоль) у МТБЕ (2мл) протягом 10 хвилин при температурі 0°C. Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури, перемішували протягом ночі, промивали 1н HCl (2X) і насиченим сольовим розчином. Органічні продукти сушили над MgSO₄, фільтрували й концентрували з одержанням

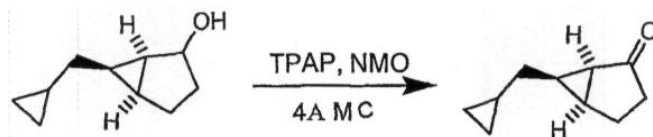
6-циклопропілметилбіцикло[3,1,0]гексан-2-олу у вигляді прозорого масла; ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 4,19 (д, 1H, J=5,5Гц), 2,15-2,06 (м, 1H), 1,75 (дд, 1H, J₁=11,0Гц, J₂=9,7Гц), 1,69-1,52 (м, 4H), 1,42 (дд, 1H, J₁=8,1Гц, J₂=6,2Гц), 0,98-0,87 (м, 2H), 0,75-0,68 (м, 1H), 0,46-0,41 (м, 2H), 0,03 (дд, 2H, J₁=9,1Гц, J₂=4,7Гц).

Стадія I: Одержання 6-циклопропілметилбіцикло[3,1,0]гексан-2-ону

193

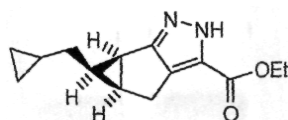
90878

194



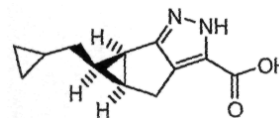
До розчину 6-циклопропілметил-біцикло[3,1,0]гексан-2-олу (220мг, 1,45ммоль) в 10мл DCM додавали послідовно молекулярні сита 4Å (200мг), NMO (N-метилморфолін N-оксид) (339мг, 2,90ммоль), мітка TPAP (25,448мг, 0,0725ммоль). Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі й фільтрували через шар силікагелю (3:1 DCM:Et₂O) з одержанням 6-циклопропілметил-біцикло[3,1,0]гексан-2-ону у вигляді прозорого масла; ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 2,32-2,21 (м, 2H), 2,16 (дд, 1H, J₁=13,4Гц, J₂=5,4Гц), 1,97-1,86 (м, 3H), 1,61-1,53 (м, 1H), 1,38-1,28 (м, 2H), 0,82-0,73 (м, 1H), 0,49-0,44 (м, 2H), 0,09-0,05 (м, 2H).

Стадія J: Одержання етилового ефіру (±)-ендо-1-циклопропілметил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.2, стадія D. MS m/z (ES⁺): 247,3 [M+H]⁺, 269,1 [M+Na]⁺; ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 4,38-4,29 (м, 2H), 2,93 (дд, 1H, J₁=17,4Гц, J₂=6,8Гц), 2,65 (д, 1H, J=17,4Гц), 2,40 (т, 1H, J=6,9Гц), 2,23 (дд, 1H, J₁=14,0Гц, J₂=6,7Гц), 1,40-1,35 (м, 1H), 1,37 (т, 3H, J=7,1Гц), 1,03-0,96 (м, 1H), 0,78-0,64 (м, 2H), 0,39-0,32 (м, 2H), -0,02- -0,12 (м, 2H).

Стадія K: Одержання (±)-ендо-1-циклопропілметил-1а,3,5,5а-тетрагідро-1H-2,3-діаза-циклопропа[а]пентален-4-карбонової кислоти



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, подібним тому, що описаний в прикладі 9.3.

MS m/z (ES⁺): 219,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD): δ 2,95 (дд, 1H, J₁=18,5Гц, J₂=6,9Гц), 2,69 (д, 1H, J=18,5Гц), 2,40 (т, 1H, J=6,9Гц), 2,17 (дд, 1H, J₁=14,0Гц, J₂=6,7Гц), 1,47-1,42 (м, 1H), 1,15-1,08 (м, 1H), 0,86-0,79 (м, 1H), 0,76-0,68 (м, 1H), 0,44-0,36 (м, 2H), 0,02- -0,11 (м, 2H).

По всій даній заявці є посилання на різні видання, патенти й опубліковані патентні заявки. Зазначені в даній заявці описи цих публікацій, патентів і опублікованих патентних заявок включені в даний документ повністю у вигляді посилань, наявних у даному описі. Модифікації й продовження розкритих винаходів, які знаходяться у компетенції фахівців у даній галузі, включені у вищевказаний опис і наведені далі пункти формули винаходу.

Хоча ряд експресуючих векторів доступні фахівцям у даній галузі, з метою використання як для ендегенних, так і неендегенних GPCR людини, найбільш переважно, щоб використовуваним вектором був рCMV. Цей вектор був зареєстрований в American Type Culture Collection (ATCC) у жовтні 13, 1998 (10801 University Blvd., Manassas, VA 20110-2209 USA) у рамках Будапештського договору «Про міжнародне визнання депонування мікроорганізмів для цілей патентної процедури». ДНК аналізували в ATCC і визначали її життєздатність. рCMV ATCC був привласнений наступний реєстраційний номер: ATCC #203351.