

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 035363

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.06.02

(21) Номер заявки
201800348

(22) Дата подачи заявки
2016.12.16

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 25/30 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ 3-АЗАБИЦИКЛО[3.1.0]ГЕКСАНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ КЕТОГЕКСОКИНАЗЫ

(31) 62/272,598; 62/423,549

(32) 2015.12.29; 2016.11.17

(33) US

(43) 2019.03.29

(86) PCT/IB2016/057728

(87) WO 2017/115205 2017.07.06

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ПФАЙЗЕР ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Даулинг Мэттью, Фернандо Дилини,
Футатсуги Кентаро, Хуард Ким, Маги
Томас Виктор, Рэймер Брайан, Шавня
Андре, Смит Аарон, Тума Бенджамин,
Цай Энди, Ту Мэйхуа (US)

(74) Представитель:
Вахнин А.М. (RU)

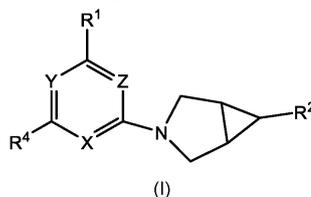
(56) WO-A2-2012019188

WO-A1-2009049165

MARYANOFF BRUCE E. ET AL.:

"Inhibitors of Kethexokinase: Discovery of Pyrimidinopyrimidines with Specific Substitution that Complements the ATP-Binding Site", ACS MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, UNITED STATES, vol. 2, no. 7, 14 July 2011 (2011-07-14), pages 538-543, XP008178354, ISSN: 1948-5875, DOI: 10.1021/ML200070G [retrieved on 2011-04-08], tables 1, 2

(57) Изобретение относится к области фармацевтики, а именно предусматривает замещенные 3-азабицикло[3.1.0]гексаны в качестве ингибиторов кетогексокиназы, способы получения указанных соединений и способы, включающие введение указанных соединений млекопитающему, нуждающемуся в этом. Представленное изобретение касается соединений формулы (I)



или их фармацевтически приемлемой соли, где Y, Z, X, R¹, R² и R⁴ являются определенными в данном документе, фармацевтических композиций на их основе и способов лечения заболевания, для которого показан ингибитор КНК.

B1

035363

035363 B1

Область изобретения

В изобретении предусмотрены замещенные 3-азабицикло[3.1.0]гексаны в качестве ингибиторов кетогексокиназы, способы получения указанных соединений и способы, включающие введение указанных соединений млекопитающему, нуждающемуся в этом.

Предпосылки создания изобретения

Диабет является серьезной угрозой общественному здоровью из-за увеличения распространенности и связанных с ним рисков для здоровья. Заболевание характеризуется высокими уровнями глюкозы в крови вследствие дефектов продуцирования инсулина, действия инсулина или обоих. Распознаются две основные формы сахарного диабета, типа 1 и типа 2. Сахарный диабет типа 1 (T1D) развивается, когда иммунная система организма разрушает бета-клетки поджелудочной железы, единственные клетки в организме, которые производят гормон инсулина, регулирующий глюкозу в крови. Для того чтобы выжить, люди с диабетом типа 1 должны получать инсулин, который вводится инъекционным путем или насосом. Сахарный диабет типа 2 (который, как правило, называется T2D) обычно начинается с или резистентности к инсулину или когда происходит недостаточное продуцирование инсулина для поддержания приемлемого уровня глюкозы.

Хотя T2D чаще всего ассоциируется с гипергликемией и резистентностью к инсулину, другие заболевания, связанные с T2D, включают резистентность к печеночному инсулину, нарушение толерантности к глюкозе, диабетическую нейропатию, диабетическую нефропатию, диабетическую ретинопатию, ожирение, дислипидемию, гипертоническую болезнь, гиперинсулинемию и неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD).

NAFLD представляет собой печеночное проявление метаболического синдрома, и представляет собой спектр печеночных состояний, включающих стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (NASH), фиброз, цирроз печени и, наконец, гепатоцеллюлярную карциному. NAFLD и NASH считаются основными жировыми заболеваниями печени, поскольку они являются характерными для наибольшей части индивидуумов с повышенными печеночными липидами. Тяжесть NAFLD/NASH основывается на присутствии липида, инфильтрата воспалительных клеток, резком росте гепатоцитов, и степени фиброза. Хотя не все индивидуумы со стеатозом прогрессируют в NASH, и они составляют значительную часть.

Недавние данные в отношении людей свидетельствуют, что потребление фруктозы может способствовать развитию NAFLD/NASH (Vos, M.B., и Lavine, J.E. (2013), *Hepatology* 57, 2525-2531). По сравнению с глюкозой, фруктоза значительно повышает синтез первичного липида (Stanhope, K.L., Schwarz, et al. (2009), *J. Clin Invest* 119, 1322-1334), выраженные характеристики пациента с NAFLD (Lambert, J.E., et al. (2014), *Gastroenterology* 146, 726-735). Исследования на людях показали, что кратковременное употребление фруктозы вызывает увеличение триглицеридов печени, и что исключение фруктозы из употребления может полностью изменить накопление печеночных триглицеридов (Schwarz, J. M., Noworolski, et al. (2015), *J. Clin Endocrinol Metab* 100, 2434-2442). Кроме того, у подростков с NAFLD снижение на 50% потребления сахара в течение 10 дней уменьшало печеночный триглицерид на 20% (Schwarz, J. M., Noworolski, et al. (2015), PP07-3: Isocaloric Fructose Restriction for 10 Days Reduces Hepatic De Novo Lipogenesis and Liver Fat in Obese Latino and African American Children. <http://press.endocrine.org.proxy1.athensams.net/doi/abs/10.1210/endo-meetings.2015.OABA.6.PP07-3>).

Высокая распространенность T2D, ожирения и NAFLD/NASH, а также связанных с ними сопутствующих заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания и инсульт, привели к увеличению потребности как в профилактике, так и в терапевтических вмешательствах. Существующие на сегодняшний день фармакотерапии диапазона T2D в стратегии включают агенты, повышающие секрецию инсулина, влияющие на действие инсулина (тиазолидиндионы (TZD), бигуаниды), изменяющие липидный обмен (TZD, фибраты), влияющие на поведение основного питания, способствующие экскреции глюкозы в моче (ингибиторы SGLT2) и уменьшающие абсорбцию питательных веществ (ингибиторы липазы). Ингибирование метаболизма КНК фруктозы дает новую альтернативу современным стратегиям лечения.

Кетогексокиназа (КНК) представляет собой основной фермент в метаболизме фруктозы и катализирует преобразование фруктозы в фруктозо-1-фосфат (F1P). КНК экспрессируется в качестве двух альтернативных вариантов сплайсинга мРНК, которые обозначаются как КНК_α и КНК_β, возникающие в результате альтернативного сплайсинга третьего экзона. Аффинность и емкость КНК_β для фосфорилирования фруктозы является намного большей, чем КНК_α, о чем свидетельствует гораздо меньший K_m (Ishimoto, Lanasma et al., *PNAS* 109, 4320-4325, 2012). Тогда как КНК_α широко экспрессируется, экспрессия КНК_β является наиболее высокой в печени, почке и кишечнике, основных местах обмена фруктозы в организме (Diggle CP, et al. (2009) *J. Histochem Cytochem* 57:763-774; Ishimoto, Lanasma, et al., *PNAS* 109, 4320-4325, 2012). Кроме того, потеря функциональных мутаций наблюдается у людей без неблагоприятных эффектов, за исключением появления фруктозы в моче после употребления сахара.

Более тяжелое состояние, вовлеченное в метаболизм фруктозы, представляет собой наследственную непереносимость фруктозы (HFI, OMIM #229600), которая вызывается дефектами альдозазы В (GENE: ALDOB), представляющая собой фермент, ответственный за расщепление F1P и находится непосредственно в прямом направлении стадии КНК в пути (Bouteldja N., et al., *J. Inherit. Metab. Dis.* 2010 Apr; 33(2): 105-12; Tolan, D.R., *Hum Mutat.* 1995; 6(3): 210-8; <http://www.omim.org/entry/229600>). Это является

редким заболеванием, которое по оценкам поражает 1 на 20000 человек и мутации приводят к накоплению FIP, истощению АТФ и увеличению мочевой кислоты, комбинация которой вызывает гипогликемию, гиперурикемию и молочный ацидоз, среди других метаболических расстройств. HFI ухудшает способность организма к метаболизму диетической фруктозы, что в результате приводит к острым симптомам, таким как рвота, тяжелая гипогликемия, диарея и абдоминальный дистресс, что приводит к длительному развитию дефектов, повреждений печени и почек и потенциально к смерти (Ali M. et al., J. Med. Genet. 1998 May; 35(5):353-65). Пациенты, как правило, страдают в течение первых лет жизни до установления диагноза, и единственным курсом лечения является избежание фруктозы в рационе. Это становится сложным из-за присутствия данного макро питательного вещества в большинстве продуктов питания. В дополнение к физическим симптомам, многие пациенты чувствуют эмоциональную и социальную изоляцию как следствие их необычной диеты и постоянно стараются придерживаться строгих диетических ограничений (HFI-INFO Discussion Board, <http://hfiinfo.proboards.com>. Accessed 14 December 2015). Даже когда они возникают без симптомов, у некоторых пациентов развиваются NAFLD и почечное заболевание, что подчеркивает неадекватность самостоятельного диетического ограничения как единственного варианта лечения, и высокую неудовлетворенную медицинскую потребность в данном состоянии.

При гипергликемических состояниях продуцирование эндогенной фруктозы происходит через полиоловый путь, путь, с помощью которого глюкоза преобразовывается в фруктозу с сорбитом, в качестве промежуточного соединения. Активность данного пути возрастает при гипергликемии. В данных исследованиях авторы показали, что нулевые мыши КНК были защищены от индуцированного глюкозой увеличения массы тела, резистентности к инсулину и печеночного стеатоза, предполагая, что при гипергликемических состояниях эндогенно продуцируемая фруктоза может делать вклад в резистентность к инсулину и печеночный стеатоз (Lanaspa, M.A., et al., Nature Comm. 4, 2434, 2013). Таким образом, ингибирование КНК, как ожидается, является эффективным при многих заболеваниях, на которые влияют изменения одной из или обеих эндогенной или поглощенной фруктозы.

Остается потребность в легком проведении терапии для кардиометаболических и связанных заболеваний, включая диабет (T1D и/или T2D), идиопатический T1D (тип 1b), латентный аутоиммунный диабет у взрослых (LADA), раннее начало T2D (EOD), атипичный диабет, возникающий в молодом возрасте (YOAD), диабет зрелого возраста у молодых (MODY), диабет, связанный с недостаточностью питания, гестационный диабет, гипергликемию, резистентность к инсулину, резистентность к печеночному инсулину, нарушение толерантности к глюкозе, диабетическую нейропатию, диабетическую нефропатию, почечное заболевание (например, острое почечное расстройство, канальцевую дисфункцию, провоспалительные изменения относительно проксимальных канальцев), диабетическую ретинопатию, адипоцитарную дисфункцию, висцеральное жировое отложение, ожирение, расстройство питания, чрезмерное влечение к сахару, дислипидемию (включая гиперлипидемию, гипертриглицеридемию, повышенный общий холестерин, высокий холестерин ЛПНП и низкий холестерин ЛПВП), гиперинсулинемию, NAFLD (включая соответствующие заболевания такие как стеатоз, NASH, фиброз, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома), HFI, коронарное артериальное заболевание, периферическое сосудистое заболевание, гипертоническую болезнь, эндотелиальную дисфункцию, нарушение сосудистой эластичности, застойную сердечную недостаточность, инфаркт миокарда (например, некроз и апоптоз), инсульт, геморрагический инсульт, ишемический инсульт, легочную гипертензию, рестеноз после ангиопластики, перемежающуюся хромоту, постпрандиальную липемию, метаболический ацидоз, кетоз, артрит, остеопороз, гипертрофию левого желудочка, периферическое артериальное заболевание, дегенерацию желтого пятна, катаракту, гломерулосклероз, хроническую почечную недостаточность, метаболический синдром, синдром X, предменструальный синдром, стенокардию, тромбоз, атеросклероз, транзиторный ишемический приступ, сосудистый рестеноз, нарушенный метаболизм глюкозы, состояние нарушенного уровня глюкозы натощак, гиперурикемию, подагру, эректильную дисфункцию, расстройство кожи и соединительной ткани, язву стопы, язвенный колит, гипер апо В липопротеинемию, заболевание Альцгеймера, шизофрению, ухудшение когнитивной деятельности, воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, и синдром раздраженного кишечника.

Чертежи

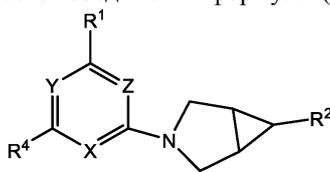
Фиг. 1 представляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму кристаллической свободной кислоты из примера 4.

Фиг. 2 представляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму кристаллической натриевой соли из примера 5.

Фиг. 3 представляет структуры примеров из табл. 4.

Детальное описание изобретения

Представленное изобретение касается соединений формулы (I)



(I)

или их фармацевтически приемлемой соли, в которых

Y представляет собой N или C-CN;

Z представляет собой N или CH;

X представляет собой N или CR³;

при условии, что по меньшей мере один из Y, Z или X представляет собой N;

R¹ представляет собой C₃₋₇-циклоалкил или 4-7-членный гетероциклический фрагмент, причем гетероциклический фрагмент содержит от 1 до 2 атомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и где циклоалкильный или гетероциклический фрагмент содержит от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из -C₁₋₃-алкила и -ОН, причем -C₁₋₃-алкил замещен от 0 до 3 атомами галогена, и при условии, что существует не более чем один -ОН заместитель; или N(C₁₋₃-алкил)₂, NH(C₁₋₃-алкил) или NH(C₃₋₄-циклоалкил), причем каждый C₁₋₃-алкил замещен от 0 до 1 ОН;

R² представляет собой -(L)_m-CON(R^N)₂, -(L)_m-SO₂R^S, -L-(CH₂)_nSO₂R^S, -L-(CH₂)_nCO₂H, -L-(CH₂)_nC(O)R^C, -L-(CH₂)_nCONHSO₂R^S, -L-(CH₂)_nSO₂NHCOR^S, -L-(CH₂)_nSO₂NHCONH₂ или -L-(CH₂)_n-тетразол-5-ил;

m равен 0 или 1;

n равен 0 или 1;

R^N представляет собой H или -C₁₋₃-алкил;

R^S представляет собой H или -C₁₋₃-алкил;

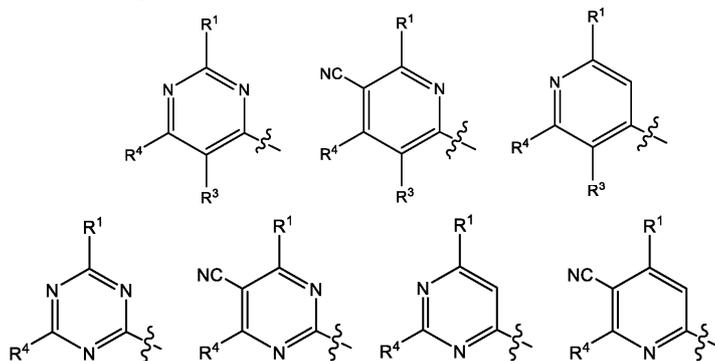
L представляет собой CH₂, CHF или CF₂;

R^C представляет собой -C₁₋₄-алкилокси, -C₁₋₄-алкилоксикарбонилокси-C₁₋₄-алкилокси или -C₁₋₄-алкилкарбонилокси-C₁₋₄-алкилокси;

R³ представляет собой H, галоген, -CN, -C₁₋₃-алкил, -OC₁₋₃-алкил, -C₁₋₃-алкил, замещенный от 1 до 3 атомами галогена или -C₃₋₄-циклоалкил; и

R⁴ представляет собой циклопропил, циклобутил или -C₁₋₃-алкил, замещенный от 0 до 5 атомами галогена, как позволяет валентность.

Другой вариант осуществления касается соединений формулы (I), или их фармацевтически приемлемой соли, в которых X, Y и Z представляет собой какой-либо один из следующих:



Другой вариант осуществления касается соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемой соли, в которых

Y представляет собой N или C-CN;

Z представляет собой N или CH;

X представляет собой CR³;

при условии, что по меньшей мере один из Y или Z представляет собой N;

R¹ представляет собой C₃₋₇-циклоалкил или 4-7-членный гетероциклический фрагмент, причем гетероциклический фрагмент содержит от 1 до 2 атомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и где циклоалкильный или гетероциклический фрагмент содержит от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из -C₁₋₃-алкила и -ОН, причем -C₁₋₃-алкил замещен от 0 до 3 атомами F (где галоген представляет собой F), и при условии, что существует не более чем один -ОН заместитель; или N(C₁₋₃-алкил)₂, NH(C₁₋₃-алкил) или NH(C₃₋₄-циклоалкил), причем каждый C₁₋₃-алкил замещен от 0 до 1 ОН;

R² представляет собой -(L)_m-CON(R^N)₂, -(L)_m-SO₂R^S, -L-(CH₂)_nSO₂R^S, -L-(CH₂)_nCO₂H, -L-(CH₂)_nC(O)R^C, -L-(CH₂)_nCONHSO₂R^S, -L-(CH₂)_nSO₂NHCOR^S, -L-(CH₂)_nSO₂NHCONH₂ или -L-(CH₂)_n-

тетразол-5-ил;

m равен 0 или 1;

n равен 0 или 1;

R^N представляет собой H или -C₁₋₃алкил;

R^S представляет собой H или -C₁₋₃алкил;

L представляет собой CH₂, CHF или CF₂;

R^C представляет собой -C₁₋₄алкилокси, -C₁₋₄алкилоксикарбонилокси-C₁₋₄алкилокси или -C₁₋₄алкилкарбонилокси-C₁₋₄алкилокси;

R³ представляет собой H, галоген, -CN, -C₁₋₃алкил, -OC₁₋₃алкил, -C₁₋₃алкил, замещенный от 1 до 3 атомами галогена, или -C₃₋₄циклоалкил; и

R⁴ представляет собой -C₁₋₃алкил, замещенный от 0 до 5 атомами галогена, как позволяет валентность.

Другой вариант осуществления касается соединений формулы (I), или их фармацевтически приемлемых солей, в которых

Y представляет собой C-CN;

Z представляет собой N;

X представляет собой CR³;

R¹ представляет собой C₃₋₇циклоалкил или 4-7-членный гетероциклический фрагмент, причем гетероциклический фрагмент содержит от 1 до 2 атомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и где циклоалкильный или гетероциклический фрагмент содержит от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из -C₁₋₃алкила и -OH, при условии, что существует не более чем один -OH заместитель;

R² представляет собой -(L)_m-CON(R^N)₂, -(L)_m-SO₂R^S, -L-(CH₂)_nSO₂R^S, -L-(CH₂)_nCO₂H, -L-(CH₂)_nC(O)R^C, -L-(CH₂)_nCONHSO₂R^S, -L-(CH₂)_nSO₂NHCOR^S или -L-(CH₂)_n-тетразол-5-ил;

m равен 0 или 1;

n равен 0 или 1;

R^N представляет собой H или -C₁₋₃алкил;

R^S представляет собой H или -C₁₋₃алкил;

L представляет собой CH₂, CHF или CF₂;

R^C представляет собой -C₁₋₄алкилокси, -C₁₋₄алкилоксикарбонилокси-C₁₋₄алкилокси или -C₁₋₄алкилкарбонилокси-C₁₋₄алкилокси;

R³ представляет собой H, галоген, -CN, -C₁₋₃алкил, -OC₁₋₃алкил, -C₁₋₃алкил, замещенный от 1 до 3 атомами галогена, или -C₃₋₄циклоалкил; и

R⁴ представляет собой -C₁₋₃алкил, замещенный от 0 до 5 атомами галогена, как позволяет валентность.

Другой вариант осуществления касается соединений формулы (I), или их фармацевтически приемлемых солей, в которых

Y представляет собой N;

Z представляет собой N;

X представляет собой CR³;

R¹ представляет собой C₃₋₇циклоалкил или 4-7-членный гетероциклический фрагмент, причем гетероциклический фрагмент содержит от 1 до 2 атомов, независимо

выбранных из азота, кислорода и серы, и где циклоалкильный или гетероциклический фрагмент содержит от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из -C₁₋₃алкила и -OH, при условии, что существует не более чем один -OH заместитель;

R² представляет собой -(L)_m-CON(R^N)₂, -(L)_m-SO₂R^S, -L-(CH₂)_nSO₂R^S, -L-(CH₂)_nCO₂H, -L-(CH₂)_nC(O)R^C, -L-(CH₂)_nCONHSO₂R^S, -L-(CH₂)_nSO₂NHCOR^S или -L-(CH₂)_n-тетразол-5-ил;

m равен 0 или 1;

n равен 0 или 1;

R^N представляет собой H или -C₁₋₃алкил;

R^S представляет собой H или -C₁₋₃алкил;

L представляет собой CH₂, CHF или CF₂;

R^C представляет собой -C₁₋₄алкилокси, -C₁₋₄алкилоксикарбонилокси-C₁₋₄алкилокси или -C₁₋₄алкилкарбонилокси-C₁₋₄алкилокси;

R³ представляет собой H, галоген, -CN, -C₁₋₃алкил, -OC₁₋₃алкил, -C₁₋₃алкил, замещенный от 1 до 3 атомами галогена, или -C₃₋₄циклоалкил; и

R⁴ представляет собой -C₁₋₃алкил, замещенный от 0 до 5 атомами галогена, как позволяет валентность.

Другой вариант осуществления касается соединений формулы (I), или их фармацевтически приемлемых солей, в которых

Y представляет собой N или C-CN;

Z представляет собой N или CH;

X представляет собой CR³;

при условии, что по меньшей мере один из Y или Z представляет собой N;

R^1 представляет собой C_{3-7} -циклоалкил или 4-7-членный гетероциклический фрагмент, причем гетероциклический фрагмент содержит от 1 до 2 атомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и где циклоалкильный или гетероциклический фрагмент содержит от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из $-C_{1-3}$ -алкила и $-OH$, при условии, что существует не более чем один $-OH$ заместитель;

R^2 представляет собой $-(L)_m-CON(R^N)_2$, $-(L)_m-SO_2R^S$, $-L-(CH_2)_nSO_2R^S$, $-L-(CH_2)_nCO_2H$, $-L-(CH_2)_nC(O)R^C$, $-L-(CH_2)_nCONHSO_2R^S$, $-L-(CH_2)_nSO_2NHCOR^S$ или $-L-(CH_2)_n$ -тетразол-5-ил;

m равен 0 или 1;

n равен 0 или 1;

R^N представляет собой H или $-CH_3$;

R^S представляет собой H или $-CH_3$;

L представляет собой CH_2 , CHF или CF_2 ;

R^C представляет собой $-C_{1-4}$ -алкилокси, $-C_{1-4}$ -алкилоксикарбонилокси- $-C_{1-4}$ -алкилокси или $-C_{1-4}$ -алкилкарбонилокси- $-C_{1-4}$ -алкилокси;

R^3 представляет собой H, $-Cl$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-O-CH_3$, циклопропил или CN; и

R^4 представляет собой $-CF_3$, $-CHF_2$ или $-CF_2CH_3$.

Другой вариант осуществления касается любого другого варианта осуществления, который обсуждается в данном документе относительно соединений формулы (I), или их фармацевтически приемлемых солей, в которых R^N представляет собой H или $-CH_3$.

Другой вариант осуществления касается любого другого варианта осуществления, который обсуждается в данном документе относительно соединений формулы (I), или их фармацевтически приемлемых солей, в которых R^S представляет собой H или $-CH_3$.

Другой вариант осуществления касается любого другого варианта осуществления, который обсуждается в данном документе относительно соединений формулы (I), или их фармацевтически приемлемых солей, в которых R^2 представляет собой $-CH_2CO_2H$ (n равен 0 и L представляет собой CH_2). Другой вариант осуществления касается любого другого варианта осуществления, который обсуждается в данном документе относительно соединений формулы (I), или их фармацевтически приемлемых солей, в которых R^2 представляет собой $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CO_2CH_3$, или $-CH_2CO_2CH_2CH_3$ (n равен 0, R^C представляет собой OCH_3 или OCH_2CH_3 , когда присутствует, и L представляет собой CH_2). Другой вариант осуществления касается любого другого варианта осуществления, который обсуждается в данном документе относительно соединений формулы (I), или их фармацевтически приемлемых солей, в которых R^2 представляет собой $-CH_2CH_2CO_2H$, $-CH_2CH_2CO_2CH_3$, или $-CH_2CH_2CO_2CH_2CH_3$ (n равен 1, R^C представляет собой OCH_3 или OCH_2CH_3 , когда присутствует, и L представляет собой CH_2).

Другой вариант осуществления касается любого другого варианта осуществления, который обсуждается в данном документе относительно соединений формулы (I), или их фармацевтически приемлемых солей, в которых R^2 представляет собой $-(L)_m-CON(R^N)_2$, $-(L)_m-SO_2R^S$, $-L-(CH_2)_nSO_2R^S$, $-L-(CH_2)_nCO_2H$, $-L-(CH_2)_nC(O)R^C$, $-L-(CH_2)_nCONHSO_2R^S$, $-L-(CH_2)_nSO_2NHCOR^S$ или $-L-(CH_2)_n$ -тетразол-5-ил.

Другой вариант осуществления касается любого другого варианта осуществления, который обсуждается в данном документе относительно соединений формулы (I), или их фармацевтически приемлемых солей, в которых R^3 представляет собой H, $-Cl$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-O-CH_3$, циклопропил или CN.

Другой вариант осуществления касается любого другого варианта осуществления, который обсуждается в данном документе относительно соединений формулы (I), или их фармацевтически приемлемых солей, в которых R^4 представляет собой $-CF_3$, $-CHF_2$ или $-CF_2CH_3$.

Другой вариант осуществления касается любого другого варианта осуществления, который обсуждается в данном документе относительно соединений формулы (I), или их фармацевтически приемлемых солей, в которых R^1 представляет собой циклобутил (C_4 -циклоалкил), который имеет от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из $-CH_3$ и $-OH$, при условии, что существует не более чем один $-OH$ заместитель.

Другой вариант осуществления касается любого другого варианта осуществления, который обсуждается в данном документе относительно соединений формулы (I), или их фармацевтически приемлемых солей, в которых R^1 представляет собой 4-7-членный гетероциклический фрагмент, выбранный из азетидин-1-ила, пирролидин-1-ила, и пиперидин-1-ила (где R^1 представляет собой 4-7-членный гетероциклический фрагмент), который имеет от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из $-CH_3$ и $-OH$, при условии, что существует не более чем один $-OH$ заместитель.

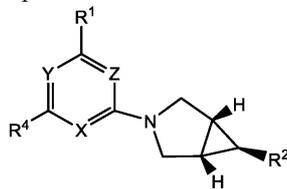
Предпочтительный вариант осуществления касается соединений формулы (I), или их фармацевтически приемлемых солей, в которых X, R^2 , m, n, R^N , R^S , L, R^C , R^3 , и R^4 имеют любой вариант осуществления, описанный в данном документе, в котором R^1 представляет собой азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, и пиперидин-1-ил, которые имеют от 0 до 2 $-CH_3$ заместителей, и которые имеют от 0 до 1 $-OH$ заместителя, и причем Y представляет собой C-CN, и Z представляет собой N, или Y и Z, каждый, представляют собой N.

Другой предпочтительный вариант осуществления касается соединений формулы (I), или их фармацевтически приемлемых солей, в которых X, R^2 , m, n, R^N , R^S , L, R^C , R^3 , и R^4 имеют любой вариант

осуществления, описанный в данном документе, в котором R^1 представляет собой азетидин-1-ил, который имеет от 1 до 2 $-CH_3$ заместителей, и который имеет от 0 до 1 $-OH$ заместителя, и причем Y представляет собой $C-CN$, и Z представляет собой N , или Y и Z , каждый, представляют собой N .

Другой вариант осуществления касается соединений формулы (I), или их фармацевтически приемлемых солей, в которых Y представляет собой $C-CN$, и Z представляет собой N , или Y и Z , каждый, представляют собой N .

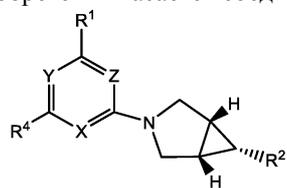
Другой вариант осуществления изобретения касается соединений формулы (Ia)



(Ia)

или их фармацевтически приемлемых солей, в которых R^2 заместитель на азабицикло[3.1.0]гекс-6-иле и атомы H при мостиковом углероде находятся в одной и той же плоскости, и при этом X , Y , Z , R^2 , m , n , R^N , R^S , L , R^C , R^3 и R^4 имеют любой вариант осуществления, описанный в данном документе.

Другой вариант осуществления изобретения касается соединений формулы (Ib)



(Ib)

или их фармацевтически приемлемых солей, в которых R^2 заместитель на азабицикло[3.1.0]гекс-6-иле и атомы H при мостиковом углероде находятся в одной и той же плоскости, и при этом X , Y , Z , R^2 , m , n , R^N , R^S , L , R^C , R^3 и R^4 имеют любой вариант осуществления, описанный в данном документе.

Термин "алкил", как используется в данном документе, означает моновалентную углеводородную группу с линейной или разветвленной цепью формулы $-C_nH_{(2n+1)}$. Неограничивающие примеры включают метил, этил, пропил, бутил, 2-метилпропил, 1,1-диметилэтил, пентил и гексил.

Термин "циклоалкил", как используется в данном документе, означает циклическую, моновалентную углеводородную группу формулы $-C_nH_{(2n-1)}$, которая содержит по меньшей мере три атома углерода. Неограничивающие примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Термин "алкилокси", как используется в данном документе, означает алкильный заместитель, присоединенный через атом кислорода. Неограничивающие примеры включают метокси, этокси, пропокси, и бутокси.

Термин "алкилоксикарбонилокси", как используется в данном документе, означает алкокси группу, присоединенную через карбонильную группу ($-CO-$). Неограничивающие примеры включают метоксикарбонил, этоксикарбонил и пропоксикарбонил.

Термин "алкилкарбонилокси", как используется в данном документе, означает алкильную группу, присоединенную через карбонилокси группу ($-C(=O)-O-$). Иллюстративные примеры включают метилкарбонилокси, этилкарбонилокси, и трет-бутилкарбонилокси.

Термин "алкилоксикарбонилокси-алкилокси", как используется в данном документе, означает алкилоксикарбонилокси группу, присоединенную через алкилокси группу.

Термин "галоген", как используется в данном документе, касается F , Cl , Br , I .

Термин "гетероциклический фрагмент", как используется в данном документе, касается циклоалкильной группы, которая содержит от 4 до 7 атомов углерода, в которой одна или несколько кольцевых метиленовых групп ($-CH_2-$) замещены на группу, выбранную из $-O-$, $-S-$ или $-N-$, причем требования валентности $-N-$ удовлетворяются H или являются точкой присоединения.

Общие сокращения, используемые в данном документе:

- АДФ представляет собой аденозина дифосфат;
- АТФ представляет собой аденозина трифосфат;
- $CDCl_3$ представляет собой дейтерохлороформ;
- CO_2Et представляет собой этил карбоксилат;
- ДХМ представляет собой дихлорметан;
- ДИПЕА представляет собой N,N -диизопропилэтиламин;
- ДМФ представляет собой диметилформамид;
- ДМСО представляет собой диметилсульфоксид;
- EtOAc представляет собой этилацетат;
- ч представляет собой час(ы);

HEPES представляет собой 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазин этансульфовую кислоту;
 KCl представляет собой калия хлорид;
 мин представляет собой мину(ты);
 $MgCl_2$ представляет собой хлорид магния;
 $NaHCO_3$ представляет собой бикарбонат натрия;
 Na_2SO_4 представляет собой сульфат натрия;
 NADH представляет собой никотинамида аденин динуклеотид (восстановленная форма);
 NAD^+ представляет собой никотинамида аденин динуклеотид (окисленная форма);
 PEP представляет собой фосфоэнолпируват;
 К.Т. или к.т. представляет собой комнатную температуру;
 TCEP представляет собой три(2-карбоксиэтил)фосфин;
 ТФО представляет собой трифторуксусную кислоту;
 ТГФ представляет собой тетрагидрофуран.

Другой вариант осуществления касается соединений формулы (I), или их фармацевтически приемлемых солей, причем каждое соединение независимо выбрано из какого-либо одного или нескольких примеров, представленных в данном документе.

Одним из способов осуществления изобретения является введение соединения формулы (I) в форме пролекарственных средств. Таким образом, некоторые производные соединения формулы (I), которые могут иметь незначительную или не иметь собственной фармакологической активности могут, при введении в или на организм, преобразовываться в соединение формулы (I), которое имеет желаемую активность, например, путем гидролитического расщепления, в частности, гидролитического расщепления, вызванного эстеразным или пептидазным ферментом. Такие производные называются "пролекарственные средства". Дополнительная информация относительно применения пролекарственных средств может быть найдена в "Prodrugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and V. Stella) и "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association). Ссылка также может быть сделана на Nature Reviews/Drug Discovery, 2008, 7, 355 и Current Opinion in Drug Discovery and Development, 2007, 10, 550.

Пролекарственные средства в соответствии с изобретением могут, например, получать путем замещения соответствующих функциональностей, присутствующих в соединениях формулы (I) с определенными фрагментами, известными квалифицированному специалисту в данной области из уровня техники, как "про-фрагменты" как описано, например, в "Design of Prodrugs" by H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Таким образом, пролекарственное средство в соответствии с изобретением представляет собой (a) сложноэфирное или амидное производное карбоновой кислоты в соединении формулы (I); (b) сложноэфирное, карбонатное, карбаматное, фосфатное или простоэфирное производное гидроксильной группы в соединении формулы (I); (c) амидное, иминное, карбаматное или аминное производное амино группы в соединении формулы (I); (d) тиосложноэфирные, тиокарбонатные, тиокарбаматные или сульфидные производные тиольной группы в соединении формулы (I); или (e) оксимное или иминное производное карбонильной группы в соединении формулы (I).

Некоторые конкретные примеры пролекарственных средств в соответствии с изобретением включают, где R^2 представляет собой $-L-(CH_2)_nC(O)R^C$. Ниже приводятся более общие указания относительно пролекарственных средств по данному изобретению:

(i) где соединение формулы (I) содержит функциональность карбоновой кислоты (-COOH), его сложный эфир, например, соединение, в котором водород функциональности карбоновой кислоты соединения формулы (I) замещен на C_{1-8} алкил (например, этил) или $(C_{1-8}$ алкил)C(=O)OCH₂- (например, tBuC(=O)OCH₂-);

(ii) где соединение формулы (I) содержит спиртовую функциональность (-OH), его сложный эфир, например, соединение, в котором водород спиртовой функциональности соединения формулы (I) замещен на -CO(C_{1-8} алкил) (например, метилкарбонил), или спирт образует сложный эфир с аминокислотой;

(iii) где соединение формулы (I) содержит спиртовую функциональность (-OH), его простой эфир, например, соединение, в котором водород спиртовой функциональности соединения формулы (I) замещен на $(C_{1-8}$ алкил)C(=O)OCH₂- или -CH₂OP(=O)(OH)₂;

(iv) где соединение формулы (I) содержит спиртовую функциональность (-OH), его фосфат, например, соединение, в котором водород спиртовой функциональности соединения формулы (I) замещен на -P(=O)(OH)₂ или -P(=O)(ONa)₂ или -P(=O)(O-)₂Ca²⁺;

(v) где соединение формулы (I) содержит первичную или вторичную амино функциональность (-NH₂ или -NHR, где R≠H), его амид, например, соединение, в котором, в зависимости от обстоятельств, один или оба водорода амино функциональности соединения формулы (I) замещен(ы) на (C_{1-10}) алканойл, -COCH₂NH₂, или амино группа является производной аминокислоты;

(vi) где соединение формулы (I) содержит первичную или вторичную амино функциональность (-NH₂ или -NHR, где R≠H), его амин, например, соединение, в котором, в зависимости от обстоятельств, один или оба водорода амино функциональности соединения формулы (I) замещен(ы) на

$-\text{CH}_2\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$.

Некоторые соединения формулы (I) могут сами по себе действовать в качестве пролекарственных средств других соединений формулы (I). Кроме того, для двух соединений формулы (I) возможно, быть связанными вместе в виде пролекарственного средства. В определенных случаях пролекарственное средство соединения формулы (I) может быть создано за счет внутреннего связывания двух функциональных групп в соединении формулы (I), например, путем образования лактона.

Как используется в данном документе, термин "формула I" может быть указан в данном документе далее как "соединение(я) по изобретению", "соединение(я) по представленному изобретению", "изобретение", и "соединение формулы (I)". Такие термины используются взаимозаменяемо. Кроме того, предусматривается, что варианты осуществления, которые обсуждаются в данном документе со ссылкой на формулу (I) также охватывают соединения формулы (Ia) или формулы (Ib). Такие термины, кроме того, как определяется, включают все формы соединения формулы (I), включая их гидраты, сольваты, клатраты, изомеры, кристаллические (включая сокристаллы) и некристаллические формы, изоморфы, полиморфы, таутомеры и метаболиты. Например, соединения по изобретению, или их фармацевтически приемлемые соли, могут существовать в несольватированной и сольватированной формах. Когда растворитель или вода прочно связаны, комплекс будет иметь хорошо определенную стехиометрию, не зависящую от влажности. Когда, однако, растворитель или вода слабо связаны, как в канальных сольватах и гигроскопических соединениях, содержание воды/растворителя будет зависеть от условий влажности и сухости. В таких случаях, нестехиометрическое соотношение будет нормой.

На данный момент приемлемой системой классификации для органических гидратов является система, определяющая изолированный сайт, канал или металл-ионные координированные гидраты - см. *Polymorphism in Pharmaceutical Solids* by K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Выделенные сайты гидраты представляют собой гидраты, в которых молекулы воды выделяются при непосредственном контакте друг с другом путем инвертирования органических молекул. В канальных гидратах, молекулы воды лежат в решетке каналов, где они находятся рядом с другими молекулами воды. В металл-ионных координированных гидратах, молекулы воды связаны с ионом металла.

Когда растворитель или вода прочно связаны, комплекс будет иметь хорошо определенную стехиометрию независимо от влажности. Когда, однако, растворитель или вода слабо связаны, как канальные сольваты и гигроскопические соединения, содержание воды/растворителя будет зависеть от влажности и условий сушки. В таких случаях, нестехиометричность будет нормой.

Кроме того, в пределы объема изобретения включены многокомпонентные комплексы (иные, чем соли и сольваты), где лекарственное средство, и по меньшей мере один другой компонент присутствуют в стехиометрических или нестехиометрических количествах.

Комплексы данного типа включают клатраты (комплексы включения лекарственное средство-хозяин) и сокристаллы. Последние, как правило, определяются как кристаллические комплексы нейтрального молекулярного состава, которые связаны вместе через нековалентные взаимодействия, но также могут быть комплексом нейтральной молекулы с солью. Со-кристаллы могут получать путем кристаллизации из расплава, перекристаллизации из растворителей или физического измельчения компонентов вместе - см. *Chem Commun*, 17, 1889-1896, O. Almarsson и M. J. Zawortko (2004). Для всеобщего обозрения многокомпонентных комплексов, см. *J Pharm Sci*, 64 (8), 1269-1288, Haleblan (August 1975).

Соединения по изобретению могут содержать асимметричные или хиральные центры, и, таким образом, существуют в различных стереоизомерных формах. Если не указано иное, предусматривается, что все стереоизомерные формы соединений по изобретению, а также их смеси, включая рацемические смеси, образуют часть представленного изобретения. Кроме того, изобретение охватывает все геометрические и позиционные изомеры. Например, если соединение по изобретению включает двойную связь или аннелированное кольцо, как цис-, так и транс-формы, а также смеси, являются охваченными пределами объема изобретения.

Диастереомерные смеси могут быть разделены на их отдельные диастереоизомеры на основе их физико-химических отличий способами, хорошо известными квалифицированным специалистам в данной области, такими как хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры могут быть разделены путем преобразования энантиомерной смеси в диастереомерную смесь путем реакции с соответствующим оптически активным соединением (например, хиральными вспомогательными веществами, такими как хиральный спирт или хлорангидрид кислоты Мошера), разделяя диастереоизомеры и преобразовывая (например, гидролизуя) отдельные диастереоизомеры в соответствующие чистые энантиомеры. Энантиомеры также могут быть разделены с использованием хиральной колонки ВЭЖХ. Альтернативно, специфические стереоизомеры могут быть синтезированы с использованием оптически активного исходного материала путем асимметричного синтеза с использованием оптически активных реагентов, субстратов, катализаторов или растворителей, или путем преобразования одного стереоизомера в другой путем асимметричной трансформации.

Когда соединения по представленному изобретению имеют один или более стереогенных центра и никакая стереохимия не представляется в названии или структуре, следует понимать, что название или структура предназначена для охвата всех форм соединения, включая рацемическую форму. Когда соеди-

нения по представленному изобретению имеют два или более стереогенных центра и абсолютная или относительная стереохимия приведена в названии, обозначение R и S касаются, соответственно, каждого стереогенного центра в порядке нумерологического увеличения (1, 2, 3 и т.д.) в соответствии с обычными схемами нумерации IUPAC каждой молекулы. Стереогенные центры молекул могут быть представлены многочисленными альтернативными комбинациями сплошных и пунктирных клиньев. Много примеров, приведенных в данном документе, могут включать 3.1.0 кольцевую систему с мезо-стереохимией, как определено правилами составления названия по IUPAC или конвенциями Cahn-Ingold-Prelog, которые использовались при составлении названия примеров и промежуточных соединений, и использовании программного обеспечения ChemBioDraw Ultra 14.0.0.117 и/или ACD/Name Software v12.0. Следует отметить, что связи могут быть сплошными или пунктирными, отражая такую же стереохимию, например, сравните, примеры 1 и 54, благодаря вращению на связи между азотом фрагмента 3.1.0 и фрагментом ядра, что также может происходить между связью с фрагментом ядра и R¹, где фрагментом ядра является пиридинил, пиримидинил или триазинил в зависимости от определений X, Y и Z.

В другом варианте осуществления, изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль, как определено в каком-либо из вариантов осуществления, описанных в данном документе, в смеси с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым эксципиентом.

Представленное изобретение также предусматривает какой-либо один или комбинации из:

способа лечения заболевания, для которого показан ингибитор КНК, у субъекта, который нуждается в таком лечении, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли;

применения соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, для производства лекарственного средства для лечения заболевания, для которого показан ингибитор КНК;

соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, для применения в качестве лекарственного средства;

соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, для применения в лечении заболевания, для которого показан ингибитор КНК;

фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый эксципиент;

фармацевтической композиции для лечения заболевания, для которого показан ингибитор КНК, содержащей соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль.

Как используется в данном документе, лечение заболевания, для которого показан ингибитор КНК, означает, что по меньшей мере одно соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, вводится пациенту, который в этом нуждается, для лечения, или применяется для получения лекарственного средства для лечения пациента, который в этом нуждается, за счет ингибирования КНК и дальнейшего метаболизма фруктозы, для лечения заболевания, расстройства, состояния или связанного с ним сопутствующего состояния (которое в целом называется в данном документе как заболевание), выбранное из какого-либо одного или более из следующих: T1D, T2D, идиопатического T1D, LADA, EOD, YOAD, MODY, диабета, связанного с недостаточностью питания, гестационного диабета, гипергликемии, резистентности к инсулину, резистентности к печеночному инсулину, нарушения толерантности к глюкозе, диабетической нейропатии, диабетической нефропатии, почечного заболевания, острого почечного расстройства, канальцевой дисфункции, провоспалительных изменений относительно проксимальных канальцев, диабетической ретинопатии, адипоцитарной дисфункции, висцерального жирового отложения, ожирения, расстройств питания, чрезмерного влечения к сахару, дислипидемии, гиперлипидемии, гипертриглицеридемии, повышенного общего холестерина, высокого холестерина ЛПНП, низкого холестерина ЛПВП, гиперинсулинемии, NAFLD, стеатоза, NASH, фиброза, цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы, HFI, коронарного артериального заболевания, периферического сосудистого заболевания, гипертонической болезни, эндотелиальной дисфункции, нарушения сосудистой эластичности, застойной сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, инсульта, геморрагического инсульта, ишемического инсульта, легочной гипертензии, рестеноза после ангиопластики, перемежающейся хромоты, постпрандиальной липемии, метаболического ацидоза, кетоза, артрита, остеопороза, гипертрофии левого желудочка, периферического артериального заболевания, дегенерации желтого пятна, катаракты, гломерулосклероза, хронической почечной недостаточности, метаболического синдрома, синдрома X, предменструального синдрома, стенокардии, тромбоза, атеросклероза, транзиторного ишемического приступа, сосудистого рестеноза, нарушений метаболизма глюкозы, состояний нарушенного уровня глюкозы натощак, гиперурикемии, подагры, эректильной дисфункции, расстройств кожи и соединительной ткани, язв стопы, язвенного колита, гипер-апо-В-липопротеинемии, заболевания Альцгеймера, шизофрении, ухудшения когнитивной деятельности, воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита, болезни Крона, и синдрома раздраженного кишечника.

В другом варианте осуществления, изобретение предусматривает способ лечения заболеваний, выбранных из какого-либо одного или комбинации из следующих: T1D, T2D, резистентности к инсулину, почечного заболевания, острого почечного расстройства, канальцевой дисфункции, провоспалительных

изменений относительно проксимальных канальцев, адипоцитарной дисфункции, висцерального жирового отложения, ожирения, расстройств питания, чрезмерного влечения к сахару, дислипидемии, гиперлипидемии, гипертриглицеридемии, повышенного общего холестерина, высокого холестерина ЛПНП, низкого холестерина ЛПВП, NAFLD, стеатоза, NASH, фиброза, цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы, HFI, гипертонической болезни, эндотелиальной дисфункции, метаболического синдрома, гиперурикемии, и подагры.

Изобретение также касается фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль, как определено в каком-либо из вариантов осуществления, описанных в данном документе, для применения в лечении какого-либо одного или нескольких заболеваний, обсуждаемых в данном документе.

В другом варианте осуществления, изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль, как определено в каком-либо из вариантов осуществления, описанных в данном документе, в смеси с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым эксципиентом.

В другом варианте осуществления, изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль, как определено в каком-либо из вариантов осуществления, описанных в данном документе, в смеси по меньшей мере с одним другим терапевтическим агентом, описанным в данном документе.

Выражение "терапевтически эффективное количество" означает количество соединения по изобретению, которое (i) лечит или предупреждает конкретное заболевание, (ii) ослабляет, улучшает или ликвидирует один или более симптомов конкретного заболевания, или (iii) предупреждает или откладывает появление одного или более симптомов конкретного заболевания, описанного в данном документе.

Термин "млекопитающее" касается теплокровных животных, включая людей (мужского или женского пола) и домашних животных (например, собак, кошек, лошадей и т.д.), и других животных, включая морских свинок, мышей, крыс, карликовых песчанок, крупный рогатый скот, коз, овец, обезьян и шимпанзе.

Термин "пациент" представляет собой альтернативную ссылку на млекопитающего.

Выражение "фармацевтически приемлемый" указывает на то, что вещество или композиция должна быть совместимой химически и/или токсикологически с другими ингредиентами, содержащимися в препарате, и/или млекопитающим, которого ими лечат.

Термины "лечение", "лечить" или "лечат" охватывают как превентивное, т.е. профилактическое, так и паллиативное лечение, т.е. ослабление, облегчение или замедление прогрессирования заболевания у пациента или любого тканевого повреждения, связанного с заболеванием.

Представленное изобретение также включает все фармацевтически приемлемые изотопно-меченые соединения формулы (I), в котором один или более атомов замещены на атом, имеющий такой же атомный номер, но атомную массу или массовый номер отличный от атомной массы или массового номера, обычно встречающихся в природе.

Примеры изотопов, приемлемых для включения в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, такие как ^2H и ^3H , углерода, такие как ^{11}C , ^{13}C и ^{14}C , хлора, такие как ^{36}Cl , фтора, такие как ^{18}F , йода, такие как ^{123}I и ^{125}I , азота, такие как ^{13}N и ^{15}N , кислорода, такие как ^{15}O , ^{17}O и ^{18}O .

Некоторые изотопно-меченые соединения формулы (I), например, те, в которые введено радиоактивный изотоп, приемлемы в исследованиях распределения лекарственного средства и/или субстрата в ткани. Радиоактивные изотопы трития, т.е. ^3H , и углерода-14, т.е. ^{14}C , являются, в частности предпочтительными для данной цели с точки зрения легкости их введения и способности к детектированию.

Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т.е. ^2H , может принести определенные терапевтические преимущества, являющиеся результатом более высокой метаболической стабильности, например, повышенного *in vivo* периода полувыведения или пониженной необходимой дозы и, следовательно, может быть преимущественным в некоторых ситуациях.

Замещения позитронно-активными изотопами, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , могут быть полезными в исследованиях позитронно-эмиссионной томографии (PET) для изучения занятости рецептора субстратом.

Изотопно-меченые соединения формулы (I), как правило, могут быть получены по общепринятым методикам, известным квалифицированному специалисту в данной области, или используя способы аналогичные тем, что описаны в сопровождающих примерах и получениях, используя соответствующие изотопно-меченые реагенты вместо немеченых реагентов, которые предварительно использовались.

Комбинированные агенты

Соединения по представленному изобретению могут использоваться самостоятельно или в комбинации с другими терапевтическими агентами, в лечении различных состояний или заболеваний. Соединение(я) по представленному изобретению и другой(ие) терапевтический(е) агент(ы) могут вводиться одновременно (или в одной и той же дозированной форме или в отдельных дозированных формах) или последовательно.

Введение двух или более соединений "в комбинации" означает, что два соединения вводятся доста-

точно близко во времени, причем присутствие одного меняет биологические действия другого. Два или более соединения могут вводиться одновременно, параллельно или последовательно. Кроме того, одновременное введение может осуществляться за счет смешивания соединений перед введением или за счет введения соединений в один и тот же момент времени, но в виде различных дозированных форм в одно и то же или разные места введения.

В другом варианте осуществления, соединения по данному изобретению совместно вводятся с каким-либо одним или несколькими дополнительным(ими) терапевтическим(ими) агентом(ами), как описано в данном документе. Комбинированные агенты вводятся млекопитающему в терапевтически эффективном количестве для лечения заболеваний, описанных в данном документе.

Выражение "параллельное введение", "совместное введение", "одновременное введение", и "введенные одновременно" означает, что соединения вводятся в комбинации.

В другом варианте осуществления представленного изобретения, соединение формулы (I) может быть совместно введено с агентом против ожирения, где агент против ожирения выбран из группы, состоящей из кишечного-селективного ингибитора МТР (например, дирлотапида, митратапида и имплитапида, R56918 (CAS № 403987 и CAS № 913541-47-6)), агонистов холецистокинина-A (ССК-A) (например, N-бензил-2-[4-(1H-индол-3-илметил)-5-оксо-1-фенил-4,5-дигидро-2,3,6,10b-тетрааза-бензо[e]азулен-6-ил]-N-изопропилацетамида, описанного в РСТ публикации № WO 2005/116034 или публикации США № 2005-0267100 A1), 5HT_{2c} агонистов (например, лоркасерин), МСR4 агониста (например, соединений, описанных в US 6818658), ингибитора липазы (например, цетилистата), РYУ₃₋₃₆ (как используется в данном документе "РYУ₃₋₃₆" включает аналоги, такие как пегилированный РYУ₃₋₃₆, например, те, что описаны в публикации США 2006/0178501), опиоидных антагонистов (например, налтрексона), комбинации из налтрексона с бупроприоном, олеоил-эстрола (CAS № 180003-17-2), обинепитида (ТМ30338), прамлинтида (Symlin®), тесофенсина (NS2330), лептина, лираглутида, бромкриптина, ингибиторов липазы (таких как тетрагидролипостатин, т.е. орлистат), эксенатида (Byetta®), AOD-9604 (CAS № 221231-10-3) и сибутрамина.

Другие агенты против ожирения включают ингибиторы 11β-гидроксистероиддегидрогеназы-1 (11β-HSD тип 1), ингибитор стеароил-СоА десатуразы-1 (SCD-1), агонисты МСR-4, ингибиторы обратного захвата моноамина (такие как сибутрамин), симпатомиметические агенты, β₃ адренергические агонисты, агонисты допамина (такие как бромкриптин), аналоги меланоцит-стимулирующего гормона, антагонисты меланин-концентрирующего гормона, лептин (ОВ протеин), аналоги лептина, агонисты лептина, антагонисты галанина, ингибиторы липазы (такие как тетрагидролипостатин, т.е. орлистат), аноректические средства (такие как агонист бомбезина), антагонисты нейропептида-Y (например, антагонисты NPY Y5), тиромиметические агенты, дегидроэпиандростерон или его аналог, агонисты или антагонисты глюкокортикоида, антагонисты орексина, агонисты глюкагон-подобного пептида-1, цилиарные нейротропные факторы (такие как Axokine™, доступен от Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY и Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH), ингибиторы человеческого агути-связанного протеина (AGRP), антагонисты грелина, антагонисты или обратные агонисты гистамина 3, агонисты нейромедина U, ингибиторы МТР/АроВ (например, кишечного-селективные ингибиторы МТР), антагонист орексина, комбинацию налтрексона с бупроприоном и т.д.

В другом варианте осуществления представленного изобретения, соединение формулы (I) может быть совместно введено с противодиабетическим агентом, причем противодиабетический агент выбран из группы, состоящей из ингибитора ацетил-СоА карбоксилазы (ACC) (например, описанного в WO 2009144554, WO 2003072197, WO 2009144555 и WO 2008065508), ингибитора диацилглицерин О-ацилтрансферазы 1 (DGAT-1) (например, описанного в WO 09016462 или WO 2010086820, AZD7687 или LCQ908), ингибиторов моноацилглицерин О-ацилтрансферазы, ингибитора фосфодиэстеразы (PDE)-10, активатора АМРК, сульфонилмочевины (например, ацетогексамида, хлорпропамида, диабинеца, глибенкламида, глипизида, глибурида, глимепирида, гликлазида, глипентида, глихидона, глисоламида, толзамида и толбутамида), меглитинида, ингибитора α-амилазы (например, тендаместата, трестатина и AL-3688), ингибитора α-глюкозидгидролазы (например, акарбозы), ингибитора α-глюкозидазы (например, адипозина, камиглибоза, эмглитата, миглитола, воглибоза, прадимицина-Q и сальбостатина), PPARγ агониста (например, балаглитазона, циглитазона, дарглитазона, энглитазона, изаглитазона, пилглитазона и розиглитазона), PPAR α/γ агониста (например, CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, МК-0767, SB-219994, и сароглитазара), бигуанида (например, метформина), антагониста глюкагонового рецептора, модулятора глюкагонподобного пептида 1 (GLP-1), такого как агонист (например, эксендин-3, эксендин-4, ZYOG-1 и ТТР273), лираглутида (Victoza®), альбиглутида, эксенатида (Byetta®, Bydureon®), альбиглутида, ликсисенатида, дулаглутида, семаглутида (NN-9924), ТТР-054, ингибитора протеина тирозинфосфатазы-1В (PTP-1В) (например, тродусквемина, хиртиозального экстракта и соединений, описанных Zhang, S., et al., Drug Discovery Today, 12(9/10), 373-381 (2007)), активатора SIRT-1 (например, ресвератола, GSK2245840 или GSK184072), ингибитора дипептидилпептидазы IV (DPP-IV) (например, из WO 2005116014, ситаглиптина, вилдаглиптина, алоглиптина, дуоглиптина, линаглиптина и саксаглиптина), стимуляторов продуцирования инсулина, ингибитора окисления жирной

кислоты, А2 антагониста, ингибитора с-jun amino-терминальной киназы (JNK), активаторов глюкокиназы (GKa) (например, тех, что описаны в WO 2010103437, WO 2010103438, WO 2010013161, WO 2007122482, TTP-399, TTP-355, TTP-547, AZD1656, ARRY403, МК-0599, ТАК-329, AZD5658 или GKM-001), инсулина и аналогов инсулина, миметика инсулина, ингибитора гликогенфосфорилазы (например, GSK1362885), агониста рецептора VPAC2, ингибиторов SGLT2 (например, описанных в E.C. Chao et al. *Nature Reviews Drug Discovery* 9, 551-559 (July 2010), включая дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин, тофоглифлозин (CSG452), ASP-1941, THR1474, TS-071, ISIS388626 и LX4211, а также описанных в WO 2010023594), модулятора рецептора глюкагона, такого как описан в Demong, D.E. et al. *Annual Reports in Medicinal Chemistry* 2008, 43, 119-137, модуляторов GPR119 (например, частичных агонистов, таких как описаны в WO 2010140092, WO 2010128425, WO 2010128414, WO 2010106457, Jones, R.M. et al. in *Medicinal Chemistry* 2009, 44, 149-170 (например, MBX-2982, GSK1292263, APD597 и PSN821)), производных или аналогов FGF21 (например, описанных в Kharitononkov, A. Et al. et al., *Current Opinion in Investigational Drugs* 2009, 10(4) 359-364, модуляторов рецептора TGR5 (которые также называются GPBAR1) (например, INT777 и агонистов, таких как, описаны Zhong, M., *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2010, 10(4), 386-396), GPR40 агонистов (например, тех, что описаны в Medina, J.C., *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 2008, 43, 75-85, включая, но не ограничиваясь ними, ТАК-875, модуляторы GPR120, в частности, агонисты, высокородственные активаторы рецептора никотиновой кислоты (HM74A), и ингибиторов SGLT1, таких как GSK1614235 (перечень противодиабетических агентов (например, WO 2011005611, в частности, который находится на странице 28, строка 35 до страницы 30, строка 19), ингибиторов или модуляторов ферментов карнитинпальмитоилтрансферазы, ингибиторов фруктозы 1,6-дифосфатазы, ингибиторов альдозаредуктазы, ингибиторов минералокортикоидного рецептора, ингибиторов TORC2, ингибиторов CCR2 и/или CCR5, ингибиторов РКС изоформ (например, РКС α , РКС β , РКС γ), ингибиторов синтетазы жирных кислот, ингибиторов серинпальмитоилтрансферазы, модуляторов GPR81, GPR39, GPR43, GPR41, GPR105, Kv1.3, связывающего ретинол протеина 4, рецептора глюкокортикоида, рецепторов соматостатина (например, SSTR1, SSTR2, SSTR3 и SSTR5), ингибиторов или модуляторов PDHK2 или PDHK4, ингибиторов MAP4K4, модуляторов IL1 семейства, включая IL1бета, модуляторов RXR-альфа, приемлемых противодиабетических агентов, включающих механизмы, приведенные Caripino, P.A., Goodwin, B. *Expert Opin. Ther. Pat.*, 2010, 20(12), 1627-51.

В другом варианте осуществления представленного изобретения, соединение формулы (I) может совместно вводиться с агентами, которые, как правило, используются теми, у кого есть диабет, например, гормон щитовидной железы (такой как Synthroid), какой-либо агент для диабетической нейропатии (например, габапентин, амитриптилин) или агент или агенты для лечения любого типа депрессии (например, флуоксетин, сертралин, пароксетин, эсциталопрам, циталопрам, дулоксетин, левомилнаципран, венлафаксин, десвенлафаксин, бупропион, трициклические антидепрессанты, включая имирамин, нортриптилин, протриптилин, амитриптилин, доксепин, триприамин и десипрамин).

В другом варианте осуществления представленного изобретения, соединение формулы (I) может совместно вводиться с холестерин/липид-модулирующим агентом, где холестерин/липид-модулирующий агент выбран из группы, состоящей из ингибиторов HMG-CoA редуктазы (например, правастатина, ловастатина, аторвастатина, симвастатина, флувастатина, НК-104 (также известного как итавастатин, или нисвастатин, или нисбастатин) и ZD-4522 (также известного как розувастатин, или атавастатин, или висастатин)); ингибитора экспрессии гена редуктазы HMG-CoA; ингибиторов скваленсинтетазы; ингибиторов скваленоксидазы; ингибитора скваленциклазы; комбинированного ингибитора скваленоксидазы/скваленциклазы, или CETP ингибитора; фибратов; ниацина, ионообменной смолы, антиоксиданта; усиливающих выведение желчных кислот веществ (таких как квестран); АСАТ ингибиторов; ингибиторов МТР/АРО β секреции; ингибиторов липооксигеназы; ингибиторов холестериновой абсорбции; ингибиторов транспортного протеина холестериновых сложных эфиров; агента, такого как мипомерсен; и или атеросклеротические агенты, включая PCSK9 модуляторы.

В другом варианте осуществления, соединение формулы (I) может совместно вводиться с агентами для лечения NASH и/или NAFLD, такими как обетихоловая кислота (OCA, Intercept), GFT505 (элафибранор), ингибиторы каспазы (например, эмерикасан), индукторы глутатионтрансферазы (например, ольтипраз), ингибиторы аденозилметионин-декарбоксилазы (например, SAmE), конъюгат жирной кислоты/желчной кислоты (FABAC), такой как арамхол, аналоги FGF21, включая длительного действия пегилированный FGF-21 (BMS-986036), двойной антагонист рецептора CCR2/CCR5 (например, ценикриврок или ТАК652), ингибитор галектина-3 (например, GR-MD-02), ингибитор стимулирующей апоптоз киназы-1 (например, GS-4997), ингибитор 5-липоксигеназы (например, типелюкаст), миРНК против HSP 47 (например, ND-L02-s0201), орлистат, TZDs и другие сенсibiliзирующие инсулин агенты, метформин, этиловые сложные эфиры омега-3 кислоты (например, Lovaza), фибраты, ингибиторы HMG CoA-редуктазы, эзетимиб, пробукол, урсодоэксихоловая кислота, агонисты TGR5, агонисты FXR, агонисты FXR, витамин E, бетаин, пентоксифилин, антагонисты CB1, карнитин, N-ацетилцистеин, восстановленный глутатион, лоркасерин, комбинация налтрексона с бупроприоном, ингибиторы SGLT2, фентермин, топирамат, аналоги инкретина (GLP и GIP) и блокаторы рецепторов ангиотензина.

Дополнительные терапевтические агенты включают антикоагулянт или агенты ингибитора коагу-

ляции, ингибитор антитромбоцитарных или тромбоцитарных агентов, ингибитор тромбина, тромболитические или фибринолитические агенты, антиаритмические агенты, антигипертензивные агенты, блокаторы кальциевых каналов (L-типа и T-типа), сердечные гликозиды, диуретики, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, NO донорные агенты, такие как органические нитраты, NO стимулирующие агенты, такие как ингибиторы фосфодиэстеразы, холестерин/гиполипидемические агенты и агенты липидного профиля, противовоспалительные средства (стероидные и нестероидные), анти-остеопорозные агенты, гормональные агенты заместительной терапии, пероральные контрацептивы, средства против ожирения, антипролиферативные агенты, противоопухолевые агенты, противоязвенные агенты и гастроэзофагеальные агенты рефлюксного заболевания, гормон роста и/или секреции гормона роста, имитаторы щитовидной железы (в том числе антагонисты рецепторов гормонов щитовидной железы), противомикробные агенты, противовирусные агенты, антибактериальные агенты и противогрибковые агенты.

Включеными являются агенты, используемые в установке ICU, например, добутамин, допамин, эпинефрин, нитроглицерин, нитропруссид, и тому подобное.

Включенными являются комбинированные препараты, приемлемые для лечения васкулита, например, азатиоприн, циклофосфамид, микофенолат, мофетил, ритуксимаб, и тому подобное.

В другом варианте осуществления представленное изобретение предусматривает комбинацию, в которой второй агент представляет собой по меньшей мере один агент, выбранный из ингибитора фактора Ха, антикоагулянтного агента, антитромбоцитарного агента ингибирующего тромбин агента, тромболитического агента и фибринолитического агента. Иллюстративные ингибиторы фактора Ха включают аписабан и ривароксабан. Примеры соответствующих антикоагулянтов для применения в комбинации с соединениями по изобретению, включают варфарин, синтетический пентасахарид и гепарин (например, нефракционированные и низкомолекулярные гепарины, такие как эноксапарин и дальтепарин).

Термин антитромбоцитарные агенты (или агенты ингибирования тромбоцитов), как используется в данном документе, означает агенты, ингибирующие функцию тромбоцитов, например, путем ингибирования агрегации, адгезии или гранулярной секреции тромбоцитов. Агенты включают, но не ограничиваются ими, различные известные нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВЛС), такие как аспирин, ибупрофен, напроксен, сулиндак, индометацин, мефенамат, дроксикам, диклофенак, сульфинпирозон, пироксикам и их фармацевтически приемлемые соли или пролекарства. Среди НПВЛС предпочтительными являются аспирин (ацетилсалициловая кислота или ASA) и ингибиторы COX-2, такие как CELEBREX или пироксикам. Другие приемлемые ингибирующие агенты тромбоцитов включают антагонисты IIb/IIIa (например, тирофибан, эптифибатид и абциксимаб), антагонисты тромбоксан-A2-рецептора (например, ифетробан), ингибиторы тромбоксан-A2-синтетазы, ингибиторы PDE-III (например, цилостазол, дипиридамола) и их фармацевтически приемлемые соли или пролекарства.

Термин антитромбоцитарные агенты (или агенты ингибиторы тромбоцитов), как используется в данном документе, также предназначены для включения антагонистов АДФ рецептора, преимущественно антагонисты пуринергических рецепторов P₂Y₁ и P₂Y₁₂, где предпочтительными являются P₂Y₁₂. Предпочтительные антагонисты рецептора P₂Y₁₂ включают тикагрелор, прасугрель, тиклопидин и клопидогрель, включая их фармацевтически приемлемые соли или пролекарства. Клопидогрель является еще более предпочтительным агентом. Тиклопидин и клопидогрель также являются предпочтительными соединениями, поскольку они, как известно, являются щадящими к желудочно-кишечному тракту при использовании.

Термин ингибиторы тромбина (или антитромбиновые агенты), как используется в данном документе, означает ингибиторы серин-протеазного тромбина. За счет ингибирования тромбина, нарушаются различные опосредованные тромбином процессы, такие как опосредованная тромбином активация тромбоцитов (т.е., например, агрегация тромбоцитов, и/или гранулированная секреция ингибитора активатора плазминогена-1 и/или серотонина), и/или образование фибрина. Ряд ингибиторов тромбина известны квалифицированным специалистам в данной области из уровня техники и данные ингибиторы, как предусматривается, используются в комбинации с представленными соединениями. Такие ингибиторы включают, но не ограничиваются этим, аргатробан, производные бороаргинина, боропептиды, дабигатран, гепарины (например, нефракционированные и низкомолекулярные гепарины), гирудин, аргатробан и мелагатран, включая их фармацевтически приемлемые соли и пролекарства. Производные бороаргинина и боропептиды включают N-ацетильные и пептидные производные борной кислоты, такие как производные C-терминальных альфа-аминобороновых кислот лизина, орнитина, аргинина, гомоаргинина и их соответствующие аналоги изотиоурония. Термин гирудин, как используется в данном документе, включает приемлемые производные или аналоги гирудина, о которых идет речь в данном документе, хирулоги, такие как дисульфатохирудин.

Термин тромболитические или фибринолитические агенты (или тромболитики, или фибринолитики), как используется в данном документе, обозначают агенты, которые лизируют сгустки крови (тромбы). Такие агенты включают тканевый активатор плазминогена (природный или рекомбинантный) и его модифицированные формы, анистреплазу, урокиназу, стрептокиназу, тенектеплазу (TNK), ланотеплазу

(nPA), ингибиторы фактора VIIa, ингибиторы PAI-1 (т.е. инактиваторы ингибиторов тканевого активатора плазминогена), ингибиторы альфа-2-антиплазмина, и анизолированный комплекс активатора плазминогена стрептокиназы, включая фармацевтически приемлемые соли или их пролекарства. Термин анистреплаза, как используется в данном документе, касается анизолированного комплекса плазминогенного активатора стрептокиназы, как описано, например, в EP 028489, раскрытие которого, включено в данный документ, в качестве ссылки. Термин урокиназа, как используется в данном документе, предназначен для обозначения как двойной, так и одноцепочечной урокиназы, последняя также упоминается в данном документе, как проурокиназа.

Неограничивающие примеры приемлемых анти-аритмических агентов включают агенты класса I (например, пропafenон) агенты класса II (такие как метопролол, атенолол, карвадиол и пропранолол) агенты класса III (такие как соталол, дофетилид, амиодарон, азимилид и ибутилид) агенты класса IV (такие как дилтиазем и верапамил) открыватели K^+ каналов, такие как ингибиторы I_{Ach} и ингибиторы I_{Kur} (например, соединения, такие как те, что описаны в WO 01/40231).

Соединения по изобретению могут использоваться в комбинации с гипотензивными агентами и такая антигипертензивная активность легко определяется квалифицированными специалистами в данной области в соответствии со стандартными анализами (например, измерение артериального давления). Примеры приемлемых антигипертензивных агентов включают альфа-адреноблокаторы; бета-адреноблокаторы; блокаторы кальциевых каналов (например, дилтиазем, верапамил, нифедипин и амлодипин); вазодилататоры (например, гидралазин), диуретики (например, хлортиазид, гидрохлортиазид, флуметиазид, гидрофлуметиазид, бендрофлуметиазид, метилхлортиазид, трихлорметиазид, полйтиазид, бензтиазид, трикринафен этакриновую кислоту, хлорталидон, торасемид, фуросемид, музолимин, буметанид, триамтерен, амилорид, спиронолактон); ингибиторы ренина; ингибиторы ACE (например, каптоприл, зофеноприл, фозиноприл, эналаприл, цераноприл, цилазоприл, делаприл, пентоприл, квинаприл, рамиприл, лизиноприл); антагонисты рецепторов AT-1 (например, лозартан, ирбесартан, валсартан); антагонисты рецепторов ET (например, ситаксентан, атрсентан и соединения, описанные в патентах США №№ 5,612,359 и 6,043,265.); двойной антагонист ET/АП (например, соединения, описанные в WO 00/01389) ингибиторы нейтральной эндопептидазы (NEP) ингибиторы вазопепсидазы (двойные ингибиторы NEP-ACE) (например, гемопатрилат и нитраты). Иллюстративный антиангинальный агент представляет собой ивабрадин.

Примеры приемлемых блокаторов кальциевых каналов (L-типа или T-типа) включают дилтиазем, верапамил, нифедипин и амлодипин, и мибефрадил.

Примеры приемлемых сердечных гликозидов включают дигиталис и оубаин.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I) могут совместно вводить с одним или несколькими диуретиками. Примеры соответствующих диуретиков включают (a) петлевые диуретики, такие как фуросемид (например, LASIX™), торасемид (например, DEMADEX™), буметанид (например, BUMEX™) и этакриновая кислота (например, EDECIN™); (b) диуретики тиазидного типа, такие как хлортиазид (например, DIURIL™, ESIDRIX™ или HYDRODIURIL™), гидрохлортиазид (например, MICROZIDE™ или ORETIC™), бензтиазид, гидрофлуметиазид (например, SALURON™), бендрофлуметиазид, метилхлортиазид, полйтиазид, трихлорметиазид и индапамид (например, LOZOL™); (c) диуретики фталимидинового типа, такие как хлорталидон (например, HYGROTON™) и метолазон (например, ZAROXOLYN™); (d) диуретики хиназолинового типа, такие как хинетазон; и (e) калийсберегающие диуретики, такие как триамтерен (например, DYRENIUM™) и амилорид (например, MIDAMOR™ или MODURETIC™).

В другом варианте осуществления соединения формулы (I) могут вводить совместно с петлевыми диуретиками. В еще одном варианте осуществления петлевой диуретик выбирают из фуросемида и торасемида. В еще одном варианте осуществления одно или несколько соединений формулы (I) могут вводить совместно с фуросемидом. В еще одном варианте осуществления одно или несколько соединений формулы (I) могут вводить совместно с торасемидом, который необязательно может находиться в форме торасемида с контролируемым или модифицированным высвобождением.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I) могут вводить совместно с диуретиками тиазидного типа. В еще одном варианте осуществления диуретик тиазидного типа выбирают из группы, состоящей из хлортиазида и гидрохлортиазида. В еще одном варианте осуществления одно или несколько соединений формулы (I) могут вводить совместно с хлортиазидом. В еще одном варианте осуществления одно или несколько соединений формулы (I) могут вводить совместно с гидрохлортиазидом.

В другом варианте осуществления одно или несколько соединений формулы (I) могут вводить совместно с диуретиком фталимидного типа. В еще одном варианте осуществления диуретик фталимидного типа представляет собой хлорталидон.

Примеры приемлемой комбинации антагонистов минералокортикоидных рецепторов включают спиронолактон и эплеренон.

Примеры приемлемой комбинации ингибиторов фосфодиэстеразы (PDE) включают: ингибиторы PDE III (например, цилостазол); и ингибиторы PDE V (такие как силденафил).

Квалифицированному специалисту в данной области будет понятно, что соединения по данному

изобретению могут также использоваться в сочетании с другими сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными лечебными, включая PCI, стентирование, стенты с лекарственным элюированием, терапию стволовыми клетками и медицинские устройства, такие как кардиостимуляторы, дефибрилляторы, или сердечную ресинхронизирующую терапию.

В другом варианте осуществления, изобретение предусматривает комбинацию терапевтических средств, в которых соединения по данному изобретению также могут использоваться в сочетании с другими фармацевтическими агентами для лечения заболеваний, состояний и/или расстройств, описанных в данном документе. Таким образом, предусмотренными, кроме того, являются способы лечения, включающие введение соединений по изобретению в комбинации с другими фармацевтическими агентами.

Введение и дозирование

Как правило, соединения по изобретению вводят в количестве эффективным для лечения заболевания, как описано в данном документе. Соединения по изобретению вводятся каким-либо приемлемым способом в виде фармацевтической композиции, адаптированной к такому способу введения, и в дозе эффективной для назначенного лечения. Терапевтически эффективные дозы соединений, необходимые для лечения прогрессирующего заболевания, легко устанавливаются квалифицированным специалистом в данной области с использованием доклинических и клинических подходов, известных в медицинской отрасли.

Соединения по изобретению могут вводить перорально. Пероральное введение может включать проглатывание, так что соединение поступает в желудочно-кишечный тракт, или могут применять трансбуккальное или сублингвальное введение, с помощью которых соединение попадает в кровоток непосредственно из ротовой полости.

В другом варианте осуществления, соединения по изобретению также могут вводиться непосредственно в кровоток, в мышцу или во внутренний орган. Приемлемые способы парентерального введения включают внутривенное, внутриартериальное, внутрибрюшное, интратекальное, внутривентрикулярное, интрауретральное, интратеральное, внутримозговое, внутримышечное и подкожное. Приемлемые устройства для парентерального введения включают игольные (включая микроиглы) шприцы, безыгольные шприцы и инфузионные методики.

В другом варианте осуществления, соединения по изобретению также могут вводиться местно на кожу или слизистую оболочку, т.е. дермально или трансдермально. В другом варианте осуществления, соединения по изобретению также могут вводиться интраназально или путем ингаляции. В другом варианте осуществления, соединения по изобретению могут вводиться ректально или вагинально. В другом варианте осуществления, соединения по изобретению также могут вводиться непосредственно в глаз или в ухо.

Режим дозирования для соединений и/или композиций, содержащих соединения, основывается на многих факторах, включая тип, возраст, вес, пол и медицинское состояние пациента; тяжесть состояния; путь введения; и активность конкретных соединений, которые используются. Таким образом, режим дозирования может изменяться в широких пределах. Уровни дозировки порядка от примерно 0,01 до примерно 100 мг на килограмм массы тела в день является приемлемым в лечении указанных выше состояний. В одном варианте осуществления общая суточная доза соединения по изобретению (введенная в разовой или разделенных дозах) обычно составляет от примерно 0,01 до примерно 100 мг/кг. В другом варианте осуществления, общая суточная доза соединения по изобретению составляет от примерно 0,1 до примерно 50 мг/кг, и в другом варианте, от примерно 0,5 до примерно 30 мг/кг (т.е. мг соединения по изобретению на кг массы тела). В одном варианте осуществления, дозировка составляет от 0,01 до 10 мг/кг/день. В другом варианте осуществления, дозировка составляет от 0,1 до 1,0 мг/кг/день. Дозированная единица композиций может содержать такие количества или их частичные единицы, составляющие суточную дозу. Во многих случаях введение соединения будет повторяться много раз в день (как правило, не более чем 4 раза). Обычно могут применять несколько доз в день, для увеличения общей суточной дозы, если это необходимо.

Для перорального введения, композиции могут быть представлены в форме таблеток, содержащих 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100, 125, 150, 175, 200, 250 и 500 мг для симптоматического регулирования дозирования у пациента. Лекарственное средство, как правило, содержит от примерно 0,01 мг до примерно 500 мг активного ингредиента, или в другом варианте осуществления от примерно 1 мг до примерно 100 мг активного ингредиента. Внутривенно, дозы могут находиться в диапазоне от примерно 0,1 до примерно 10 мг/кг/мин во время инфузии с постоянной скоростью.

Приемлемые субъекты в соответствии с представленным изобретением включают субъектов-млекопитающих. Млекопитающие согласно представленного изобретения включают собаку, кошку, корову, козу, лошадь, овцу, свинью, грызунов, зайцеобразных, приматов и т.д., и охватывают млекопитающих *in utero*. В одном варианте осуществления люди являются приемлемыми субъектами. Люди-субъекты могут быть любого пола и на любой стадии развития.

Фармацевтические композиции

Для лечения заболеваний, указанных выше, соединения по изобретению могут вводить в качестве соединения *per se*. Альтернативно, фармацевтически приемлемые соли являются приемлемыми для медицинских применений, поскольку они могут иметь большую растворимость в воде по сравнению с исходным соединением.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение включает фармацевтические композиции. Такие фармацевтические композиции содержат соединение по изобретению, представленное с фармацевтически приемлемым носителем. Носитель может быть твердым, жидким или обоими, и может быть сформулирован с соединением в виде композиции с однократной дозировкой, например, таблетки, которая может содержать от 0,05 до 95% по массе активных соединений. Соединение по изобретению может быть соединено с приемлемыми полимерами как полезными носителями в лекарственном средстве. Кроме того, могут присутствовать другие фармакологически активные вещества.

Соединения по представленному изобретению могут вводиться любым приемлемым способом, преимущественно в форме фармацевтической композиции, адаптированной к такому способу введения, и в дозе, эффективной для лечения, которое предусматривается. Активные соединения и композиции, например, могут вводиться перорально, ректально, парентерально или местно.

Пероральное введение твердой дозированной формы может быть, например, представлено в виде дискретных единиц, таких как твердые или мягкие капсулы, драже, крахмальные капсулы, пастилки или таблетки, каждая из которых содержит заранее определенное количество по меньшей мере одного соединения по представленному изобретению. В другом варианте осуществления пероральное введение может быть в форме порошка или гранул. В другом варианте осуществления пероральная дозированная форма является сублингвальной, такой как, например, пастилки. В таких твердых дозированных формах, соединения по изобретению, как правило, сочетают с одним или более вспомогательными веществами. Такие капсулы или таблетки могут содержать композицию с регулируемым высвобождением. В случае капсул, таблеток и драже, дозированные формы также могут содержать буферные агенты или могут быть изготовлены с энтерорастворимым покрытием.

В другом варианте осуществления, пероральное введение может быть в жидкой дозированной форме. Жидкие дозированные формы для перорального введения включают, например, фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры, содержащие инертные разбавители, которые обычно используются в данной области (например, воду). Такие композиции также могут содержать вспомогательные вещества, такие как увлажняющие, эмульгирующие, суспендирующие, вкусовые добавки (например, подслащивающие) и/или ароматизирующие агенты.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение включает парентеральную лекарственную форму. "Парентеральное введение" включает, например, подкожные инъекции, внутривенные инъекции, внутрибрюшные инъекции, внутримышечные инъекции, интратеральные инъекции и инфузии. Препараты для инъекций (например, стерильные водные или масляные суспензии для инъекций) могут быть сформулированы в соответствии с известными в данной области из уровня техники с использованием приемлемых диспергирующих, увлажняющих агентов и/или суспендирующих агентов.

В другом варианте осуществления, представленное изобретение включает местную дозированную форму. "Местное введение" включает, например, трансдермальное введение, такое как с использованием трансдермальных пластырей или устройств для ионофореза, внутриглазное введение или интраназальное или ингаляционное введение. Композиции для местного введения также включают, например, местные гели, спреи, мази и кремы. Препараты для местного применения могут включать соединение, усиливающее абсорбцию или проникновение активного ингредиента через кожу или другие пораженные участки. Когда соединения по данному изобретению вводятся, применяя трансдермальное устройство, введение будет осуществляться с использованием пластыря или резервуара, или пористого мембранного типа, или различных твердых матриц. Типичные препараты для данной цели включают гели, гидрогели, лосьоны, растворы, кремы, мази, присыпки, повязки, пены, пленки, кожные пластыри, капсулы-имплантаты, имплантаты, губки, волокна, бандаж и микроэмульсии. Кроме того, используемыми могут быть липосомы. Типичные носители включают спирт, воду, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, глицерин, полиэтиленгликоль и пропиленгликоль. Включенными могут быть усилители проникновения; см., например, В. С. Finnin та Т. М. Morgan, *J. Pharm. Sci.*, vol. 88, p. 955-958, 1999.

Препараты, приемлемые для местного введения в глаз, включают, например, глазные капли, где соединение по данному изобретению растворяют или суспендируют в соответствующем носителе. Типичный препарат, приемлемый для глазного или ушного введения может быть в форме капель микронизированной суспензии или раствора в изотоническом, pH-регулируемом, стерильном солевом растворе. Другие препараты, приемлемые для глазного и ушного введения, включают мази, способные к биологическому разложению (например, способные к абсорбированию гелевые губки, коллаген) и не способные к биологическому разложению (например, силиконовые) имплантаты, капсулы-имплантаты, линзы и системы из частиц или везикул, такие как наносомы или липосомы. Полимер, такой как перекрестно сшитая полиакриловая кислота, поливиниловый спирт, гиалуроновая кислота, целлюлозный полимер, например, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, или метилцеллюлоза, или гетерополисахара-

ридный полимер, например, желатиновая камедь, могут быть включены вместе с консервантом, таким как бензалкония хлорид. Такие препараты также могут быть введены, используя ионофорез.

Для интраназального введения или введения путем ингаляции активные соединения по изобретению, как правило, вводятся в форме раствора или суспензии из контейнера с распылительным насосом, который сжимается или накачивается пациентом, или в качестве аэрозольного спрея из контейнера, находящегося под давлением или небулайзера, с использованием соответствующего пропеллента. Композиции приемлемые для интраназального введения, как правило, вводят в виде сухого порошка (или отдельно, в качестве смеси, например, в сухой смеси с лактозой, или как смешанные частицы компонентов, например, смешанные с фосфолипидами, такими как фосфатидилхолин) из сухого порошкового ингалятора или в качестве аэрозольного спрея из контейнера, находящегося под давлением, насоса, спрея, распылителя (преимущественно распылителя с использованием электрогидродинамики для получения мелкодисперсного тумана) или небулайзера с или без применения приемлемого пропеллента, такого как 1,1,1,2-тетрафторэтан или 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан. Для интраназального применения порошок может содержать биоадгезивный агент, например хитозан или циклодекстрин.

В другом варианте осуществления представленное изобретение включает ректальную дозированную форму. Такая ректальная дозированная форма может быть в виде, например, суппозитория. Какао-масло является традиционной основой суппозиториев, но, в случае необходимости, могут быть использованы различные альтернативы.

Кроме того, могут быть использованы другие материалы-носители и способы введения, известные в фармацевтической отрасли. Фармацевтические композиции по изобретению могут быть получены, применяя какой-либо из хорошо известных в фармацевтике способов, таких как процедуры эффективного формулирования и введения. Приведенные выше рассуждения, относительно эффективных препаратов и процедур введения, хорошо известны в данной области и описаны в стандартных учебниках. Формуляция лекарственных средств обсуждается, например, в Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman et al., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; и Kibbe et al., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3rd Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

Получение

В получении соединений формулы (I), отмечается, что некоторые способы получения, описанные в данном документе, могут требовать защиты удаленной функциональности (например, первичного амина, вторичного амина, карбоксила, у предшественников формулы (I)). Необходимость такой защиты будет варьироваться в зависимости от природы удаленной функциональности и условий способов получения. Необходимость такой защиты легко определяется квалифицированным специалистом в данной области. Использование таких способов защиты/отклонения защиты также находится в пределах компетенции квалифицированного специалиста в данной области. Для общего описания защитных групп и их использования см. T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Например, некоторые соединения содержат первичные амины или функциональные карбоновых кислот, которые могут препятствовать реакции в других местах молекулы, если останутся незащищенными. Соответственно, такие функциональные группы могут быть защищены соответствующей защитной группой, которая может быть удалена на следующей стадии. Приемлемые защитные группы для защиты амина и карбоновой кислоты включают те защитные группы, которые обычно используются в пептидном синтезе (такие как N-трет-бутоксикарбонил (Boc), бензилоксикарбонил (Cbz) и 9-флуорэтилметилэноксикарбонил (Fmoc) для аминов и низшие алкиловые или бензиловые сложные эфиры для карбоновых кислот), которые обычно не являются химически реакционноспособными в описанных реакционных условиях, и обычно могут быть удалены без химической замены других функциональностей в соединениях формулы (I).

Схемы реакции, описанные ниже, предназначены для обеспечения общего описания методологии, используемой для получения соединений по представленному изобретению. Некоторые соединения по представленному изобретению содержат один хиральный центр со стереохимическим обозначением (R). Квалифицированным специалистам в данной области будет понятно, что все синтетические преобразования могут быть проведены аналогичным способом, независимо от того, являются ли материалы энантиобогащенными или рацемическими. Кроме того, разрешение относительно желаемого оптически активного материала может иметь место в любой желаемой точке в последовательности, используя известные способы, описанные в данном документе и в химической литературе.

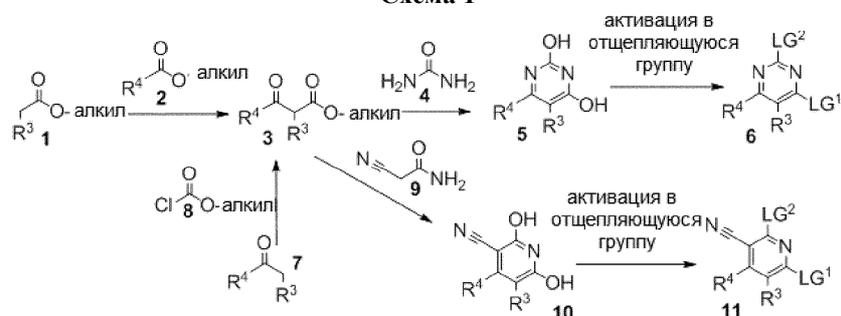
В следующих схемах реакции переменные X, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴, R^C, R^N, R^S, L, m и n являются таковыми, как описано в данном документе для соединений формулы (I), если не указано иное. Для схем, приведенных ниже, некоторые отщепляющиеся группы, идентифицированы как LG¹ или LG², каждая из которых может независимо представлять собой галоген, SO₂-алкил, SO₂-арил, S-алкил, S-арил, S(O)-алкил, S(O)-арил, или кислород, связанный с фрагментом, который содержит фосфор. Каждый LG³ может независимо представлять собой отщепляющуюся группу, такую как какой-либо алкил- или арил-сульфонат (например, мезилат, тозилат или трифлат), или галоген, или какую-либо другую группу, которая может быть замещена амином. Каждый "алкил" независим от другого и, как правило, содержит от 1

до 6 атомов углерода. Арил, как правило, представляет собой фенил. Когда защитная группа идентифицирована как PG^1 , она может представлять собой алкиламинную защитную группу, такую как бензил, бензгидрил или подобную; карбаматную защитную группу, такую как Boc, Cbz или подобную; или амидную защитную группу, такую как трифторацетамид.

Пиримидинильные и цианопиримидинильные кольца могут быть получены, как описано на схеме 1. Промежуточные соединения формулы 6 могут быть приобретены или общим способом синтезированы по реакциям конденсации, как показано на схеме 1. Сложные эфиры 1 (в которых R^3 может представлять собой F, Cl, Br, алкил и подобные) могут быть депротонированы действием основания, такого как трет-бутоксид калия, диизопропиламида лития, гидроксида натрия и подобные и подвергаются взаимодействию со сложными эфирами 2 для получения бета-кето-сложных эфиров 3. Альтернативно, кетоны общей формулы 7 могут обрабатываться аналогичными основаниями и взаимодействовать с хлороформиатами 8 для того, чтобы получить подобные бета-кето-сложные эфиры 3.

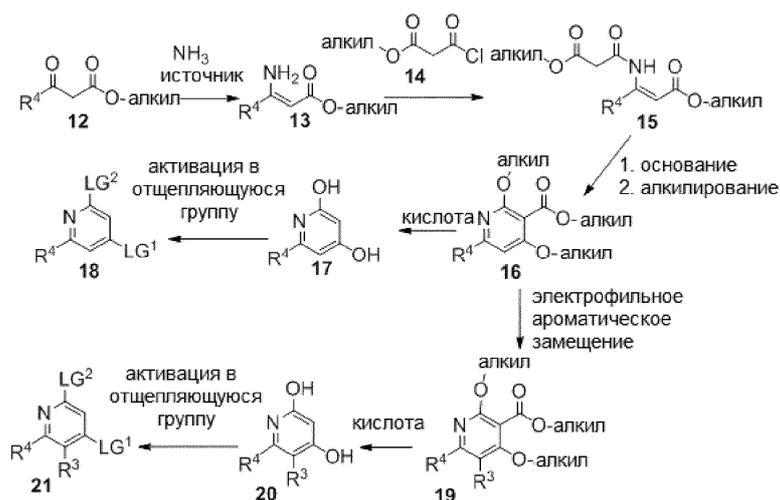
Сложные эфиры 3 затем могут конденсироваться с реагентами, такими как мочевины, с образованием пиримидинов 5 с или без нагревания, или альтернативно с кислотным или основным катализатором. Активация гидроксильной группы в отщепляющуюся группу, может быть осуществлена реагентами, такими как оксигалогениды фосфора, пентагалогенид фосфора, алкил- или арил-тиола и их соли (с последующим окислением или нет), BOP, PyBOP, или другими подобными активационными реагентами с получением соединений общей формулы 6.

Схема 1



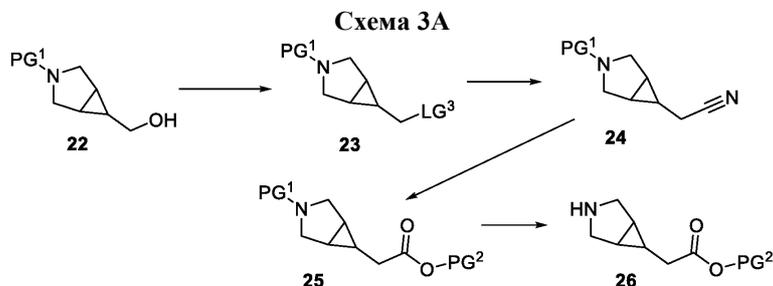
Соединения общей формулы 11 могут быть приобретены или синтезированы, исходя из бета-кето-сложных эфиров 3, которые могут подвергаться взаимодействию с цианоацетамидом 9 с получением соединений общей формулы 10. Они могут быть преобразованы в соединения общей формулы 11 по способу, аналогичному преобразованию 5 в 6.

Схема 2

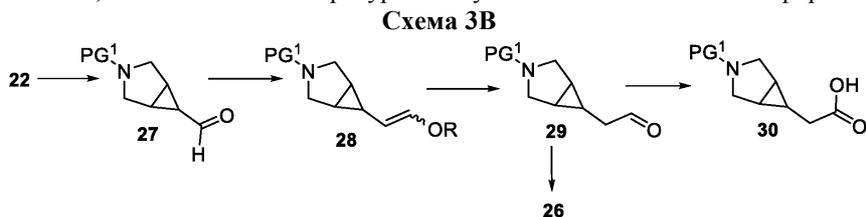


Промежуточные соединения 18 могут быть синтезированы, как показано на схеме 2. Исходя из бета-кето-сложных эфиров 12, обработка источником аммония, таким как аммония ацетат, аммония хлорид, аммония гидроксид, аммоний в растворе растворителя и т.п. в различных условиях, которые включают с или без нагревания или альтернативно с кислотным или основным катализатором с получением соединений общей формулы 13. Обработка хлорангидридами кислот 14 может затем приводить к соединениям общей формулы 15. Обработка основанием может циклизироваться в пиримидин, и алкилирование полученной в результате гидроксильной группы может привести к пиримидину 16. Обработка кислотой, такой как фтороводородная, хлорид, бромид, йодид, или различные кислоты Льюиса, с или без нагревания может привести к соединениям общей формулы 17. Активация гидроксильных функциональных групп в отщепляющиеся группы, с образованием промежуточных соединений общей формулы 18, может происходить в аналогичной манере с условиями, описанными для преобразования 5 в 6 на схеме 1. Аль-

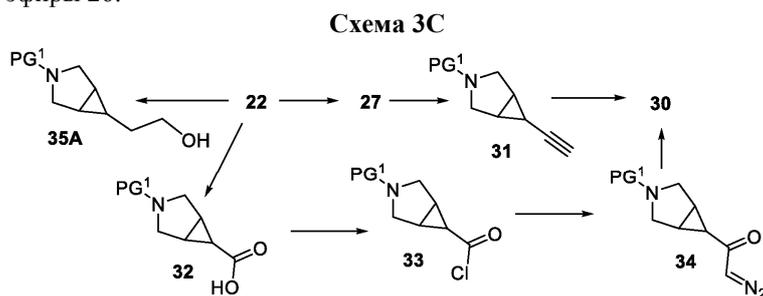
тернативно, пиридин может быть получен путем замещения (где R^3 представляет собой F, Cl, Br, и алкилы, которые могут быть введены за счет электрофильного ароматического замещения способами, такими как алкилирование по Фриделю-Крафтсу), путем взаимодействия соединений формулы 16 с одним из различных условий электрофильного ароматического замещения, таких как газообразный хлор, бром, selectFluor™, N-фторбензолсульфонимид, N-галогенсукцинимиды, или какие-либо другие известные источники электрофильного галогенида, или алкилгалогенидов в присутствии алюминиевых катализаторов с получением соединений общей формулы 19. Полученное затем может быть преобразовано в промежуточные соединения общей формулы 21 аналогичными способами, описанными для преобразования 16 в 18.



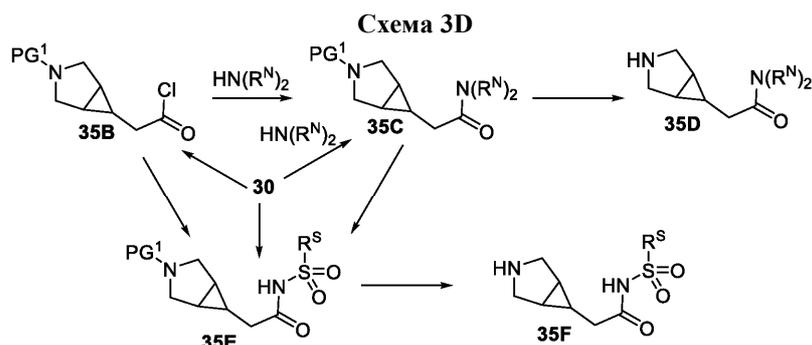
Амины общей формулы 26 могут быть приобретены или в целом синтезированы, как показано на схемах с 3А по 3D. Исходя из защищенных [3.1.0]азабициклогексанов 22 (приобретенных или синтезированных способами, аналогичными Berliner, M. A.; et al. Org. Process Res. Dev. 2011, 15, 1052-1062), гидроксильный фрагмент может быть преобразован в LG^3 , используя стандартные процедуры и замещен известными углерод-содержащими реагентами гомологизации, такими как цианиды натрия или калия, получая нитрилы 24. Нитрильный фрагмент затем может быть гидролизован до сложных эфиров 25 (или карбоновой кислоты) в различных стандартных условиях для кислотного или основного катализа, где PG^2 представляет собой алкил (например, C_{1-6} алкил) или бензил. Удаление PG^1 может быть осуществлено многими способами, описанными в литературе с получением аминокислотных эфиров 26.



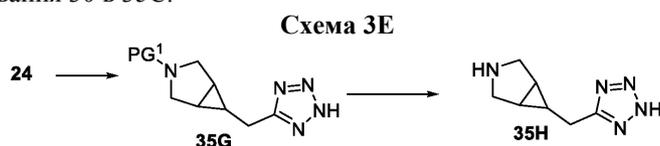
Альтернативно, как изображено на схеме 3В, гидроксильный фрагмент 22 может быть окисленным в альдегид 27 и гомологированным, применяя реакцию Виттига и гидролиза, получая гомологированные альдегиды 29. Кроме того, окисление с использованием различных окисляющих агентов, таких как натрия хлорит, кальция гипохлорит, калия перманганат, или другие, затем будет давать карбоновые кислоты 30 или сложные эфиры 26.



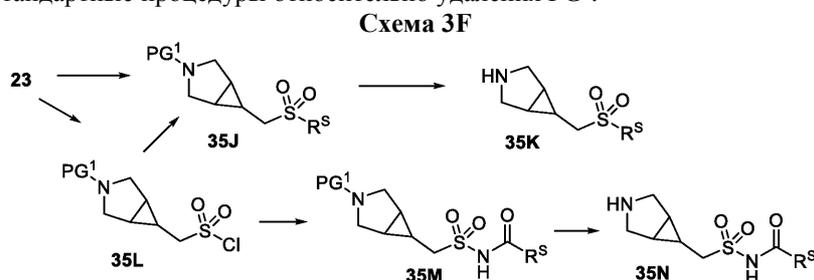
Альтернативно, как изображено на схеме 3С, альдегиды 27 могут быть преобразованы в алкины 31 с использованием различных условий, таких как реагент Гилберта-Сейферта, реагент Охира-Бестмана, SVr_4 с PPh_3 , или другими. Затем алкин может быть преобразован в карбоновые кислоты 30 с использованием кислоты Бренстеда или кислоты Льюиса, или с металлическим катализом, таким как катализ золота. Альтернативно, гидроксильная группа может быть окислена в кислоты 32 и обработана до условий гомологизации по Арндту-Эйстерту (32 до 33 до 34 до 30) с получением гомологированных кислот 30. Альтернативно, соединения общей формулы для промежуточного соединения 35А могут быть синтезированы за счет функционализации спиртов 22 в различных условиях, описанных в литературе (см., например, WO 2010116328).



Амины формулы 35D, 35F, 35H, 35K, 35N могут быть синтезированы, как описано в литературе, или синтезированы, как описано на схемах с 3D по 3F. Исходя из 30, обработка реагентом, замещающим гидроксил на хлорид, (таким как фосфора оксихлорид, оксалилхлорид, фосфора пентахлорид, тионилхлорид, сульфурилхлорид, и другие, в присутствии или при отсутствии ДМФ) может привести к хлорангидридам кислот 35B. Последующая обработка амином, $\text{HN}(\text{R}^{\text{N}})_2$, в присутствии какого-либо основания, такого как ДИПЕА, TEA, DBU, K_2CO_3 , NaHCO_3 , или любых других может привести к амидам 35C. Альтернативно, 30 может быть непосредственно соединен с амином с использованием любого амидного реагента сщепления для активации карбоновой кислоты (такого как EDC, HATU, T3P, COMU, DCC, и многие другие, описанные в литературе), получая 35C. Хлорангидрид кислоты 35B может быть обработан амином, $\text{HN}(\text{R}^{\text{N}})_2$, с получением ацилсульфонамида 35E. Альтернативно, 30 может быть преобразован в 35E с использованием сульфонамида, $\text{H}_2\text{NS}(\text{O})_2\text{R}^{\text{S}}$, и условий, аналогичных тем, которые описаны для преобразования 30 в 35C.



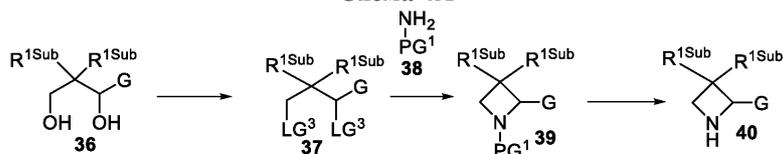
Промежуточное соединение 24 может быть преобразовано в тетразол 35G за счет добавления азида, такого как натрия-, калия-азид, триметилсилилазид, трибутилолова азид, или другие, с применением нагревания или с добавлением катализатора для ускорения протекания реакции. Затем получают тетразол 35H, используя стандартные процедуры относительно удаления PG^1 .



Промежуточное соединение 23 может быть преобразовано в сульфон 35J различными способами, такими как замещение отщепляющейся группы, на сульфоновую кислоту или натриевую, калиевую или другую соль сульфоновой кислоты, $\text{HOS}(\text{O})\text{R}^{\text{S}}$ в нейтральных или основных условиях. Альтернативно, промежуточное соединение 23 может быть преобразовано в 35J в процессе, состоящем из замещения отщепляющейся группы, в промежуточном соединении 23 в тиол или натриевую, калиевую или другую соль тиола, получая простой тиоэфир, который затем может быть окислен в сульфон с использованием окисляющего агента, такого как мета-хлорпербензойная кислота, пероксид водорода, перманганат калия, или много других окисляющих агентов. Альтернативно, промежуточное соединение 23 может быть преобразовано в сульфонилхлорид 35L за счет обработки тиомочевинной с последующей обработкой гипохлоритом кальция; или металл-галогенным реагентом обмена, таким как магний, или бутиллитий, с последующей обработкой диоксидом серы или источником диоксида серы, таким как DABCO- SO_2 , и после чего хлорированием с использованием NCS, тионилхлорида, фосфора оксихлорида, или других хлорирующих реагентов; или с использованием других способов, известных в литературе. Промежуточное соединение 35L может быть преобразовано в 35J за счет обработки алкилирующим реагентом, таким как алкиллитий, алкилмагния галогенид, триалкилалюминия, или какими-либо другими нуклеофильными источниками алкильных групп. Промежуточное соединение 35L может быть преобразовано в ацилсульфонамид 35M за счет обработки амидом, $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})\text{R}^{\text{S}}$ в присутствии основания, такого как натрия гидрид, лития диизопропиламид, калия карбонат, DBU, или другие основания. Удаление защитных групп из 35C, 35E, 35G, 35J, и 35M может быть осуществлено с использованием кислотных условий, основных условий, гидролиза, или других условий, известных в литературе для удаления предоставленной защитной

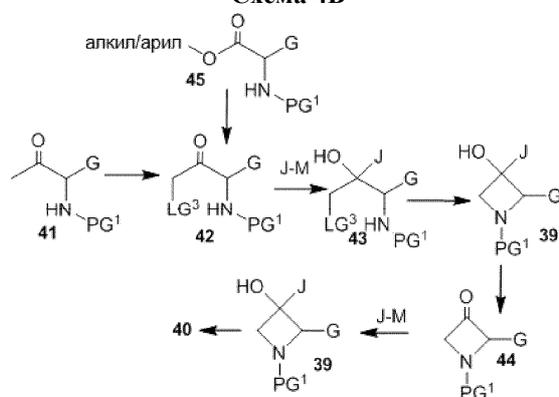
группы с получением 35D, 35F, 35H, 35K и 35N соответственно.

Схема 4А



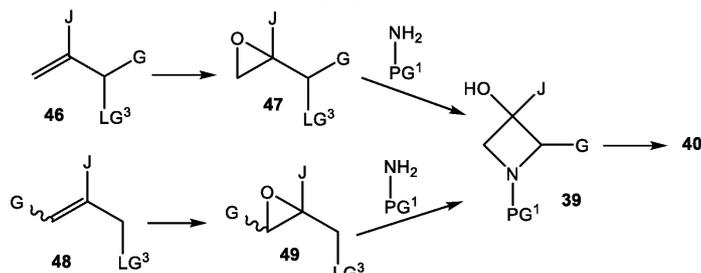
Азетидины 40 (в которых G может представлять собой H или какой-либо C_{1-3} алкил) могут быть приобретены, синтезированы, как описано в литературе (такой как в J. Med. Chem. 1994, 37, 4195), или синтезированы, как описано на схемах с 4А по 4С. Промежуточные диольные соединения 36 могут быть преобразованы в промежуточные соединения 37 путем активации мезилхлоридом или ангидридом, трифлатным ангидридом, или другими сульфонат-образующими реагентами или преобразованы в галогенидную отщепляющуюся группу, тионилхлоридом, тетрабромидом углерода с трифенилфосфином, йодом с трифенилфосфином или имидазолом, или различными другими реагентами. Обработка 37 амином 38 может привести к азетидинам 39. Стандартные способы снятия защиты дают промежуточные соединения общей формулы 40, которые в конце концов становятся R^1 соединений формулы (I), поэтому R^1 представляет собой H, когда R^1 не замещен, или R^{1Sub} представляет собой $-C_{1-3}$ алкил и $-OH$, как определено в каком-либо варианте осуществления соединений формулы (I) для заместителей при R^1 .

Схема 4В



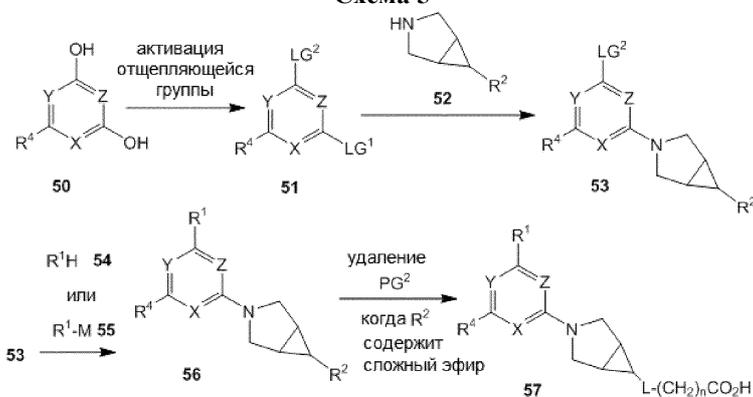
Альтернативно, как изображено на схеме 4В, когда J представляет собой водород, окисление может происходить с получением кетонов 44 (в которых G может представлять собой H или какой-либо C_{1-3} алкил). Обработка каким-либо известным гидридом металла (J-M, где J представляет собой водород и M представляет собой источник противоиона металла, такого как литий, магний, цинк, алюминий, бор, или других) может привести к азетидину промежуточного соединения 40 для R^1 , воздействуя на желаемый стереохимический результат путем выбора реагента. Альтернативно, кетоны 44 могут быть обработаны металл-алкилирующими агентами (J-M, где J представляет собой какой-либо C_{1-3} алкил, и M представляет собой противоион металла, такой как литий, магний, цинк, алюминий, бор, или другие), такими как алкилмагниевые галогениды, алкиллитий или много других источников нуклеофильных алкильных групп, обеспечивая соединения общей формулы 39, в которых J представляет собой алкил. Полученные соединения далее могут быть преобразованы в азетидины 40, как описано ранее. Альтернативно, кетоны 41 могут быть активированы отщепляющейся группой, (LG^3), за счет обработки основанием и источником электрофильного галогена, получая кетоны 42. Получение производных затем может быть осуществлено способом, аналогичным преобразованию 44 в 39, получая соединения 43. Полученные соединения могут быть подвергнуты основным условиям для образования азетидинов 39, в которых J представляет собой алкил или водород, которые далее могут быть преобразованы в промежуточные соединения 40, как описано ранее. Альтернативно, сложные эфиры 45 могут быть преобразованы в кетоны 42 путем реакции гомологизации с включением отщепляющейся группы, с использованием реагентов, таких как хлоруксусная кислота или дигалогенметан как в присутствии соляного основания или с илидом сульфония, так и многих других реагентов, как описано в литературе. Промежуточное соединение 42 далее может быть преобразовано в 40, как описано ранее.

Схема 4С



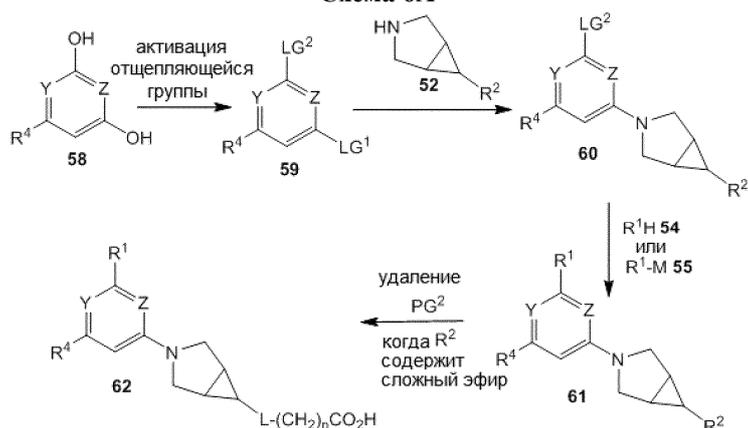
Альтернативно, алкены 46 или 48 (в которых J может представлять собой какой-либо алкил или водород; G может представлять собой H или какой-либо C₁₋₃алкил); может быть обработан различными окисляющими агентами, такими как m-CPBA (мета-хлорпербензойная кислота), пероксид водорода, трет-бутил гидропероксид, условиями эпоксицирования Слойплесса, условиями эпоксицирования Ши, или многими другими условиями, известными в литературе для получения 47 или 49 соответственно. Эпоксиды 47 или 49 могут быть обработаны аминами способами, аналогичными преобразованию 37 в 39 с получением азетидинов 39, могут быть далее преобразованы в промежуточные соединения 40.

Схема 5



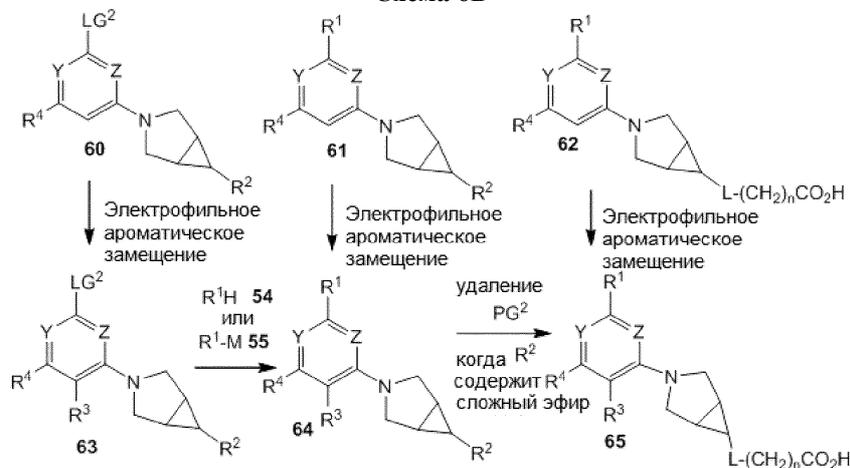
Промежуточные соединения формулы 56 и 57 могут в целом быть синтезированы, как показано на схеме 5. Исходя из бис-гидроксигетероариллов общей формулы 50 (приобретенные, известные в литературе, или описанные в предыдущих схемах), преобразование в промежуточные соединения общей формулы 51 может происходить в аналогичной манере способом, описанному для преобразования промежуточного соединения 5 в 6 на схеме 1. Амины общей формулы 52 (приобретенные, найденные в литературе, или описанные в предыдущих схемах, таких как 30 или 25, в которых сначала должна быть снята защита в кислотных условиях, основных условиях, условиях гидролиза, или других условиях, как описано в литературе для предоставленной защитной группы) могут быть соединены с 51 в основных или кислотных условиях посредством S_NAr реакции в присутствии оснований, таких как карбонат, бикарбонат, гидроксид, ацетат натрия, калия или цезия, или органических аминных оснований, таких как триэтиламин, диизопропилэтиламин, DBU, и тому подобное, или в условиях палладиевого катализа с различными источниками палладия, лигандами и основаниями, получая промежуточные соединения 53. Полученные соединения затем могут быть соединены с аминами общей формулы 54 (приобретенные, найденные в литературе, или описанные в предыдущих схемах, таких как 40) аналогичным предыдущей стадии способом, но часто с более высокими температурами для получения промежуточных соединений 56. Альтернативно, обработка соединений 53 алкил-металлом или металлоидными комплексами 55, такими как алкил-цинк, алкилбороновая кислота, боронат, трифторборатные соли и подобные в условиях палладиевого катализа может дать промежуточные соединения 56. Когда R² содержит сложный эфир (см. схему 3А), карбоновая кислота может быть получена с использованием различных условий, как указано в литературе, получая промежуточные соединения 57.

Схема 6А



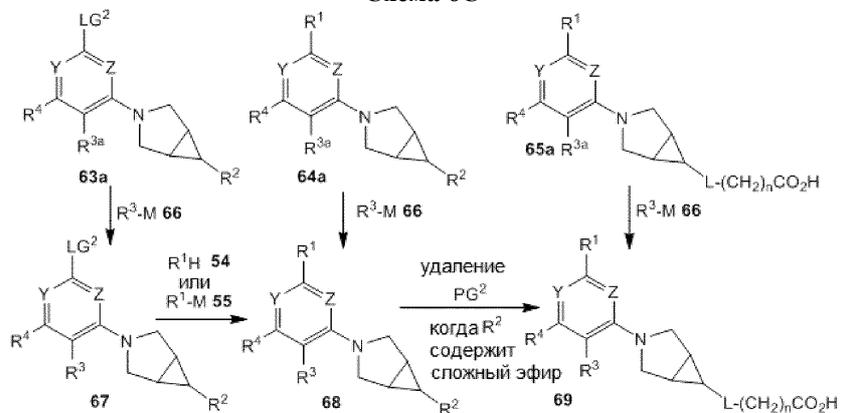
Альтернативно, промежуточные соединения 60, 61 и 62 (схема 6А) могут быть синтезированы способом аналогичным способом, описанным для промежуточных соединений 53, 56 и 57 соответственно, как показано на схеме 5.

Схема 6В



Промежуточные соединения 60, 61 и 62 могут быть подвергнуты реакциям электрофильного ароматического замещения способом аналогичным способом, описанным для преобразования промежуточного соединения 16 в 19 на схеме 2 с получением промежуточных соединений 63, 64 и 65, соответственно, где R³=F, Cl, Br, I или алкилы, которые могут быть введены путем электрофильного ароматического замещения способами, такими как алкилирование по Фриделю-Крафтсу. Промежуточные соединения 63 и 64 могут далее быть преобразованы в соединения формулы 65 способами, аналогичными тем, которые уже описаны.

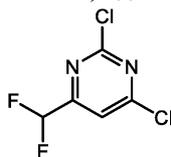
Схема 6С



Альтернативно, как показано на схеме 6С, соединения 63а, 64а и 65а (в которых R^{3a}=галоген) могут быть преобразованы в соединения общей формулы 67, 68 и 69, соответственно, (в которых R³=Me, Et, iPr, cPr и OMe) за счет обработки R^{3M} (реагентом 66, где М может представлять собой металл или металлоид, такой как натрий, калий, цинк, олово, бор, алюминий, магний или другие) и палладиевого или медного катализа способом, аналогичным описанному относительно соединения 53 с 55 с образованием со-

единений 56 (схема 5).

Иллюстративные промежуточные соединения 2,4-дихлор-6-(дифторметил)пиримидин



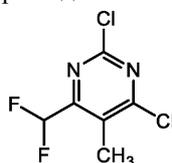
Раствор этилдифторацетата (250 г, 2,01 моль) и EtOAc (1070 г, 12,10 моль) нагревали до 70°C и обрабатывали раствором натрия этоксида (151 г, 2,22 моль) в безводном этаноле (2500 мл) в течение 2 ч. Полученную в результате желтую смесь перемешивали при 70°C в течение 14 ч. Охлажденную реакционную смесь подкисляли до pH 2-3 4 М раствором HCl в EtOAc, в результате чего осаждались твердые вещества. Смесь фильтровали через слой Celite®, и осадок на фильтре промывали EtOAc (4×30 мл). Фильтрат концентрировали, получая сырой этил 4,4-дифтор-3-оксобутаноат (200 г, 59,8%) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

В раствор этил 4,4-дифтор-3-оксобутаноата (100 г, 602 ммоль) в безводном толуоле (1000 мл) добавляли мочевины (43,4 г, 722 ммоль) и по каплям 2 М раствор натрия этоксида в этаноле (81,7 г, 1,20 моль). Полученный в результате желтый раствор перемешивали при к.т. в течение 30 мин, и затем перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Желтую суспензию затем перемешивали при 130°C в течение дополнительных 16 ч. Желтую суспензию охлаждали до к.т. и концентрировали, получая 6-(дифторметил)пиримидин-2,4-диол в виде желтого твердого вещества (100 г, количественно), которое использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки.

В двух отдельных сериях коричневую суспензию 6-(дифторметил)пиримидин-2,4-диола (97,6 г, 602 ммоль) и N,N-диметиланилина (67,8 г, 560 ммоль) в ацетонитриле (1000 мл) охлаждали до 0°C и фосфора оксихлорид (231 мл, 2,48 моль) добавляли по каплям. После того, как добавление завершилось, полученную в результате смесь нагревали до 95°C в течение 16 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до 25°C, гасили ледяной водой (1000 мл), и экстрагировали метил-трет-бутиловым простым эфиром (8×500 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (200 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая коричневое масло (100 г). Две серии объединяли и чистили с использованием колоночной хроматографии (от 100:0 до 98:2 петролейный эфир/EtOAc), получая 2,4-дихлор-6-(дифторметил)пиримидин (92,0 г) в виде светло-желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,87 (с, 1H), 6,72 (т, 1H).

2,4-Дихлор-6-(дифторметил)-5-метилпиримидин



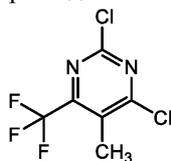
Раствор этилпропионата (200 г, 1,96 моль) в ТГФ (1250 мл) порционно обрабатывали гидридом натрия (60% в минеральном масле, 78,3 г, 1,96 моль). Полученную в результате жидкую суспензию затем по каплям обрабатывали этилдифторацетатом (486 г, 3,92 моль) в течение 2 ч. Жидкую суспензию нагревали при 50°C в течение 19 ч. Охлажденную реакционную смесь затем обрабатывали 10% серной кислотой (600 мл) и экстрагировали EtOAc (4×500 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (1000 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Сырой продукт чистили с использованием колоночной хроматографии, элюируя петролейным эфиром/EtOAc (от 100:0 до 5:1), получая этил 4,4-дифтор-2-метил-3-оксобутаноат (260 г, 74%) в виде красного масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

В двух отдельных сериях, в раствор 4,4-дифтор-2-метил-3-оксобутаноата (130 г, 722 ммоль) в безводном толуоле (1,44 л) по каплям добавляли мочевины (52,0 г, 866 ммоль) и 2 М раствор натрия этоксида в этаноле (98,2 г, 1,44 моль). Полученный в результате желтый раствор перемешивали при к.т. в течение 30 мин, и затем перемешивали при 130°C в течение 16 ч. Охлажденные реакционные смеси объединяли и концентрировали, получая 6-(дифторметил)-5-метилпиримидин-2,4-диол (254 г) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Смесь 6-(дифторметил)-5-метилпиримидин-2,4-диола (84,7 г, 481 ммоль) и фосфора пентахлорида (401 г, 1,92 моль) перемешивали при 140°C в течение 16 ч. Охлажденную реакционную смесь выливали в ледяную воду (5000 мл) и экстрагировали метил-трет-бутиловым простым эфиром (8×1000 мл). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (3000 мл) сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая темно-коричневое масло (300 г, сырой). Сырой продукт разделили на три серии и чистили с использованием колоночной хроматографии, элюируя петролейным эфиром/EtOAc (от 100:0 до 98:2), получая 2,4-дихлор-6-(дифторметил)-6-метилпиримидин в виде красного масла (92 г, 30%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 6,83 (т, 1H), 2,49 (с, 3H).

2,4-Дихлор-5-метил-6-(трифторметил)пиримидин



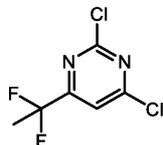
В раствор этилпропионата (35,0 г, 340 ммоль) в ТГФ (350 мл) при 25°C добавляли натрия гидрид (60% в минеральном масле, 13,7 г, 343 ммоль). Серую жидкую суспензию нагревали до 50°C и этилтрифторацетат (97,4 г, 685 ммоль) по каплям добавляли в смесь в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Охлажденную реакционную смесь медленно добавляли в 10% серную кислоту при 0°C. Полученную в результате желтую смесь экстрагировали EtOAc (3×500 мл), и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая этил 4,4,4-трифтор-2-метил-3-оксобутаноат (60 г), который использовали непосредственно на следующей стадии.

В раствор этил 4,4,4-трифтор-2-метил-3-оксобутаноата (60,0 г, 303 ммоль) в безводном толуоле (500 мл) порционно добавляли мочевины (21,8 г, 363 ммоль) и свежеполученный 2 М натрия этоксид в этаноле (41,2 г, 606 ммоль). Полученный в результате желтый раствор перемешивали при к.т. в течение 15 мин, и затем нагревали до 130°C в течение 48 ч. Реакционную смесь концентрировали, и растворитель удаляли, получая сырой 5-метил-6-(трифторметил)пиримидин-2,4-диол (60 г) в виде смолы, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

5-Метил-6-(трифторметил)пиримидин-2,4-диол (120 г, 480 ммоль) добавляли в фосфора оксихлорид (371,0 г, 2,420 ммоль) при 0°C и по каплям обрабатывали N,N-диметиланилином (54,6 г, 451 ммоль). Полученную в результате смесь нагревали до 100°C в течение 16 ч. Темную реакционную смесь охлаждали до к.т. и выливали в ледяную воду. Водный слой экстрагировали метил-трет-бутиловым простым эфиром (3×1000 мл), и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, получая темно-желтое масло (80 г). Сырой продукт растворяли в н-гексане, и некоторый образовавшийся нерастворимый материал удаляли фильтрацией. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая 2,4-дихлор-5-метил-6-(трифторметил)пиримидин (40 г, 36%) в виде желтого масла с присутствующим остаточным н-гексаном.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 2,53 (с, 3H).

2,4-Дихлор-6-(1,1-дифторэтил)пиримидин



Стадия 1: 6-(1,1-дифторэтил)пиримидин-2,4-диол.

Раствор лития гексаметилдисилазида (217 мл, 1 М раствор в ТГФ, 217 ммоль) в сухом ТГФ (400 мл) охлаждали в атмосфере аргона до -78°C и по каплям обрабатывали EtOAc (19,1 г, 217 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, затем по каплям обрабатывали этил 2,2-дифторпропионатом (15,0 г, 110 ммоль). Перемешивание продолжали в течение 4 ч при -78°C. По каплям добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (150 мл). Смесь нагревали до к.т., подкисляли 1 М HCl (150 мл) и оставляли стоять в течение 2 ч. Фазы разделяли, водную фазу экстрагировали EtOAc, и объединенные органические фазы промывали 1 М HCl, насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Сырой продукт чистили с использованием колоночной хроматографии, элюируя петролейным эфиром/EtOAc (от 100:0 до 7:3), получая этил 4,4-дифтор-3-оксопентаноат (27 г) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

В раствор этил 4,4-дифтор-3-оксопентаноата (20,0 г, 111 ммоль) и мочевины (8,00 мг, 133 ммоль) в безводном толуоле (400 мл) и этаноле (30 мл) добавляли твердый натрия этоксид (30200 мг, 222 ммоль) при к.т., затем смесь нагревали до 125°C при кипячении с обратным холодильником, оснащенный насадкой Дина-Старка. Реакционную смесь охлаждали до к.т., и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток подкисляли до pH 4, применяя 4N HCl в EtOAc, и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и фильтрат концентрировали, получая сырой продукт (20,0 г) в виде желтого масла. Сырой продукт чистили с использованием EtOH:петролейный эфир (1:1), что позволяло собрать названное соединение (11,6 г, 59%) в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 5,71 (с, 1H), 1,93 (т, 3H).

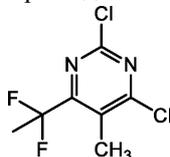
Стадия 2.

В раствор 6-(1,1-дифторэтил)пиримидин-2,4-диола (9,60 г, 54,5 ммоль) в ацетонитриле (120 мл) добавляли фосфора оксихлорид (41,8 г, 273 ммоль) с последующим добавлением N,N-диизопропиламина (704 мг, 5,45 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до

к.т. и выливали в лед с водой (60 мл). Смесь подщелачивали до pH 7-8 насыщенным водным раствором натрия карбоната и экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая коричневое масло. Сырой продукт чистили с использованием колоночной хроматографии, элюируя ДХМ/петролеинным эфиром, получая 2,4-дихлор-6-(1,1-дифторэтил)пиримидин (6,5 г, 56%) в виде прозрачного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,85 (с, 1H), 1,97 (т, 3H).

2,4-Дихлор-6-(1,1-дифторэтил)-5-метилпиримидин



Стадия 1: этил 4,4-дифтор-2-метил-3-оксопентаноат.

В раствор этилпропионата (15,0 г, 147 ммоль) в ТГФ (70 мл) порционно добавляли натрия гидрид (60% в минеральном масле, 5,87 г, 147 ммоль). Полученную в результате серую жидкую суспензию затем обрабатывали этил 2,2-дифторпропионатом (24,3 г, 176 ммоль) по каплям в течение 15 мин. Жидкую суспензию нагревали до 50°C в течение 4 ч, затем перемешивали при 16°C в течение 60 ч. Смесь медленно выливали в 10% серную кислоту (60 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт чистили с использованием колоночной хроматографии, элюируя EtOAc:петролеинным эфиром (1:10), получая названное соединение (18 г) в виде коричневого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 3,76 (кв, 2H), 3,52 (кв, 1H), 1,32 (т, 3H), 0,98 (д, 3H), 0,83 (т, 3H).

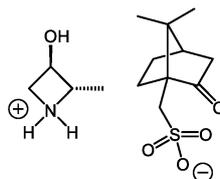
Стадия 2.

В раствор этил 4,4-дифтор-2-метил-3-оксопентаноата (18 г, 93 ммоль) и мочевины (6,68 г, 111 ммоль) в толуоле (270 мл) добавляли раствор натрия этоксида (12,6 г, 185 ммоль) в этаноле (90 мл). Раствор перемешивали при 130°C в течение 16 ч. Охлажденную реакционную смесь концентрировали, получая 6-(1,1-дифторэтил)-5-метилпиримидин-2,4-диол (19 г) в виде серого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Смесь 6-(1,1-дифторэтил)-5-метилпиримидин-2,4-диола (7,5 г, 39 ммоль) в фосфора оксихлориде (50 мл) и ДМФ (8 мл) перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Охлажденную реакционную смесь осторожно выливали в ледяную воду (150 мл) и экстрагировали EtOAc (3×80 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (2×100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт чистили с использованием колоночной хроматографии, получая 2,4-дихлор-6-(1,1-дифторэтил)-5-метилпиримидин в виде желтого масла (6,0 г, 67%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 2,59 (с, 3H), 2,01 (т, 3H).

(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ия [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксобикакло[2.2.1]гепт-1-ил]метансульфонат



Стадия 1: (2R)-2-[(1R)-1-бромэтил]оксиран.

В трех отдельных реакционных емкостях, раствор (2E)-бут-2-ен-1-ола (967 г, 13,4 моль) в хлороформе (10 л) обрабатывали бромом (2,15 кг, 13,4 моль) в течение 2 ч при 0°C. Смесь перемешивали при 15°C в течение 30 мин. Смеси гасили насыщенным раствором натрия тиосульфата (500 мл) при 15°C. Три реакционные смеси объединяли и экстрагировали ДХМ (3×5 л). Объединенные органические фазы концентрировали в вакууме, получая транс-2,3-дибромбутан-1-ол (10,5 кг, количественный) в виде желтого масла, которое брали на следующую стадию без дополнительной очистки. В трех отдельных реакционных емкостях, раствор KOH (711 г, 12,7 моль) в воде (6 л) по каплям добавляли в раствор транс-2,3-дибромбутан-1-ола (3,33 кг, 12,7 моль) в ТГФ (9 л) при 15°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Три реакционные смеси объединяли, и органический слой отделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×5 л). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (5 л ×3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая названное соединение (6,5 кг, количественно) в виде желтого масла, которое брали на следующую стадию без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (600 МГц, CD₃OD) δ: 3,86 (квин., 1H), 3,19-3,22 (м, 1H), 2,94 (т, 1H), 2,76-2,78 (м, 1H), 1,73 (д, 3H).

Стадия 2: (2S,3R)-1-(дифенилметил)-2-метилазетидин-3-ол.

В двух отдельных реакционных емкостях, раствор (2R)-2-[(1R)-1-бромэтил]оксирана (3,28 кг, 16,2

моль) и бензгидриламины (2,97 кг, 16,2 моль) в безводном этаноле (5,41 л) обрабатывали NaHCO_3 (2,07 кг, 24,34 моль), и смесь перемешивали при к.т. в течение 80 ч, затем смесь перемешивали при 65°C в течение дополнительных 24 ч. Две реакционные смеси охлаждали до к.т., объединяли и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в ДХМ (10 л), промывали насыщенным водным раствором аммония хлорида (2×5 л), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Сырой продукт чистили с использованием колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя петролейным эфиром/ EtOAc (от 50:1 до 1:1), получая названное соединение (3,18 кг, ~80% чистота, 36,5% выход) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,16-7,46 (м, 10H), 4,34 (с, 1H), 3,93 (кв, 1H), 3,66 (т, 1H), 3,03 (кв, 1H), 2,58 (т, 1H), 0,76 (д, 3H).

Стадия 3: (2S,3R)-1-(дифенилметил)-3-гидрокси-2-метилазетидиния [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксобиицикло[2.2.1]гепт-1-ил]метансульфонат.

В раствор [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксобиицикло[2.2.1]гепт-1-ил]метансульфоновой кислоты (2,7 кг, 12 моль) в этаноле (8 л) добавляли раствор (2S,3R)-1-(дифенилметил)-2-метилазетидин-3-ола (3,18 кг, 11,7 моль) в этаноле (2 л). Полученный в результате раствор выпаривали для удаления EtOH . Остаток обрабатывали остаток-трет-бутиловым простым эфиром (5 л) и выпаривали до остаточного объема растворителя ~1 л. Остаток обрабатывали дополнительным метил-трет-бутиловым простым эфиром (5 л) и фильтровали. Осадок на фильтре сушили в вакууме, получая белое твердое вещество (3,5 кг), которое растворяли в ДХМ (7,6 л), и добавляли EtOAc (10,9 л). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин, получая в результате осадок белых твердых веществ, которые собирали фильтрацией. Осадок на фильтре суспендировали в ДХМ (10,6 л), перемешивали при к.т. в течение 10 мин, и затем в раствор добавляли EtOAc (10,6 л). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин, и полученный в результате белый осадок собирали фильтрацией. Осадок на фильтре растворяли в ДХМ (10,6 л), перемешивали при к.т. в течение 10 мин, затем добавляли EtOAc (10,6 л). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин, и осажденные твердые вещества собирали фильтрацией, получая белое твердое вещество (1,3 кг, э.и.=95,2% по хиральной SFC). Данный материал растворяли в ДХМ (7 л) и нагревали до кипячения с обратным холодильником в течение 40 мин. Добавляли EtOAc (3,5 л), и смесь перемешивали при 40°C в течение дополнительных 20 мин, и белые твердые вещества осаждались. Твердые вещества собирали фильтрацией. Осадок на фильтре сушили в вакууме, получая названное соединение (1,1 кг, 98,2% э.и. по хиральной SFC, 62,9% выход хирального разделения) в виде белого твердого вещества.

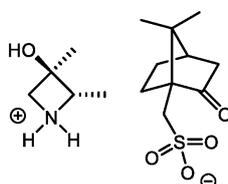
^1H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ : 7,44-7,59 (м, 10H), 5,66 (с, 1H), 4,35-4,41 (м, 1H), 4,25-4,30 (м, 2H), 3,73-3,78 (м, 1H), 3,37 (д, 1H), 2,80 (д, 1H), 2,68-2,74 (м, 1H), 2,36 (дт, 1H), 2,02-2,09 (м, 2H), 1,91 (д, 1H), 1,60-1,66 (м, 1H), 1,40-1,45 (м, 1H), 1,16 (с, 3H), 1,09 (д, 3H), 0,88 (с, 3H).

Стадия 4.

Часть раствора (2S,3R)-1-(дифенилметил)-3-гидрокси-2-метилазетидиния [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксобиицикло[2.2.1]гепт-1-ил]метансульфоната (18,96 г, 39,04 ммоль) в метаноле (60 мл) обрабатывали 10% гидроксидом палладия на угле (1,11 г) в реакционной емкости из нержавеющей стали. Реакционную емкость продували газообразным азотом, затем наполняли газообразным водородом (60 фунтов на кв.дюйм). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 17 ч, затем повторно повышали давление газообразным водородом (55 фунтов на кв.дюйм). Через дополнительные 24 ч, реакционную смесь продували газообразным азотом и фильтровали через слой Celite®, элюируя метанолом (4×80 мл). Объединенные фильтраты выпаривали, получая белое масляное полутвердое вещество. Данный материал суспендировали в гептане (100 мл), боковые части колбы затирали шпателем, и гептаны декантировали. Данный процесс повторяли два раза, и твердые вещества суспендировали в гептанах (200 мл) и перемешивали при к.т. в течение 2,5 ч. Твердые вещества собирали фильтрацией, суспендировали в гептанах (100 мл) и перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Твердые вещества собирали фильтрацией, суспендировали в гептанах (120 мл) и интенсивно перемешивали в течение 24 ч. Твердые вещества собирали фильтрацией, получая (2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ия [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксобиицикло[2.2.1]гепт-1-ил]метансульфонат (11,8 г, 95%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ : 4,27-4,34 (м, 2H), 4,04-4,09 (м, 1H), 3,76-3,80 (м, 1H), 3,31 (д, 1H), 2,80 (д, 1H), 2,62-2,69 (м, 1H), 2,34-2,39 (м, 1H), 2,04-2,09 (м, 2H), 1,92 (д, 1H), 1,63-1,68 (м, 1H), 1,54 (д, 3H), 1,41-1,47 (м, 1H), 1,13 (с, 3H), 0,88 (с, 3H).

(2S,3R)-3-гидрокси-2,3-диметилазетидиния [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксобиицикло[2.2.1]гепт-1-ил]метансульфонат



Стадия 1: трет-бутил [(2S)-4-хлор-3-оксобутан-2-ил]карбамат.

Магниевые стружки (120 г, 4,90 моль) и йод (50 мг) объединяли в трехгорлой 250-мл круглодонной колбе, оснащенной обратным холодильником. Раствор трет-бутилхлорида (22,5 г, 245 ммоль) в ТГФ (80 мл) добавляли с последующим добавлением этилбромида (5 мл). Реакционную смесь нагревали до 60°C, и наблюдалось интенсивное выделение газа. Дополнительный трет-бутилхлорид (428 г, 4,65 моль) в ТГФ (1,52 л) добавляли по каплям с использованием капельной воронки с такой скоростью, чтобы поддерживать легкое кипение. После того, как добавление завершилось, темный раствор с Mg стружками нагревали при 60°C в течение 30 мин, затем охлаждали до 0°C. В охлажденный раствор Гриньяра добавляли триэтиламин (120 г, 1,19 моль) и твердую натриевую соль хлоруксусной кислоты (139 г, 1,19 моль). Затем по каплям добавляли раствор метилового сложного эфира Вос-L-аланина (157 г, 0,77 моль) в толуоле (900 мл). Реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до 0°C, и по каплям добавляли уксусную кислоту (320 г, 5,50 моль) в воде (640 мл). Добавляли водный 2M HCl (70 мл) для регулирования pH водного слоя до pH ~4-5. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 45 мин пока не прекращалось выделение газа. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (500 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (60 мл) и насыщенным соевым раствором (30 мл). Органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали, получая желтое масло. В масло добавляли гептан (300 мл) и перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Полученное в результате твердое вещество фильтровали и промывали гептаном, получая названное соединение (105 г, 61%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 5,08 (ш с, 1H), 4,50-4,57 (м, 1H), 4,23-4,32 (м, 2H), 1,44 (с, 9H), 1,36 (д, 3H).

Стадия 2: трет-бутил [(2S,3S)-4-хлор-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил]карбамат.

В раствор трет-бутил [(2S)-4-хлор-3-оксобутан-2-ил]карбамата (90 г, 0,40 моль) в ДХМ (2,0 л), охлажденный до -70°C, по каплям добавляли метилмагния бромид (460 мл, 1,38 моль, 3 M в диэтиловом эфире). Смесь перемешивали при -70°C в течение 1 ч, и затем нагревали до ~-5°C, и перемешивали в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором аммония хлорида (500 мл), по каплям с такой скоростью, чтобы внутренняя температура не поднималась выше 10°C. Серая суспензия становилась молочно-белой, и затем pH регулировали до ~2 N водным HCl. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали ДХМ (3×800 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт растворяли в гексане/EtOAc (10/1, 200 мл). Желтую смесь нагревали до 50°C, перемешивали в течение 10 мин. и затем медленно охлаждали до 0°C. Образовавшееся твердое вещество, фильтровали, получая названное соединение (45 г, 47%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 4,72 (ш с, 1H), 3,77-3,87 (м, 1H), 3,60 (д, 1H), 3,52 (д, 1H), 1,46 (с, 9H), 1,30 (с, 3H), 1,21 (д, 3H).

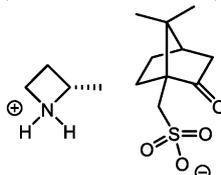
Стадия 3.

В раствор трет-бутил [(2S,3S)-4-хлор-3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил]карбамата (55 г, 0,23 ммоль) в ДХМ (20 мл) и метаноле (100 мл) добавляли 4N HCl в диоксане (150 мл) при 0°C. Коричневую смесь нагревали до 20°C и перемешивали в течение 2,5 ч. Коричневую смесь концентрировали, получая коричневое масло (40 г, 100%), которое растворяли в CH₃CN (300 мл) и обрабатывали твердым NaHCO₃ (146 г, 1,74 моль). Белую суспензию перемешивали при 70°C в течение 4 ч, затем охлаждали до к.т., фильтровали через Celite® и промывали ацетонитрилом. Желтый фильтрат концентрировали в вакууме, получая (2S,3R)-2,3-диметилазетидин-3-ол (22 г, 75%) в виде коричневого масла. Соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Желтый раствор (2S,3R)-2,3-диметилазетидин-3-ола (23,4 г, 0,23 моль) в ацетонитриле (130 мл) добавляли в [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гепт-1-ил]метансульфоновой кислоты (48 г, 0,21 моль) и перемешивали при 15°C в течение 4 ч. Образовавшийся осадок собирали фильтрацией, получая (2S,3R)-3-гидрокси-2,3-диметилазетидиния [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гепт-1-ил]метансульфонат (50 г, 65%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 4,36 (кв, 1H), 3,89 (д, 1H), 3,76 (д, 1H), 3,32 (д, 1H), 2,80 (д, 1H), 2,63-2,72 (м, 1H), 2,36 (дт, 1H), 2,02-2,10 (м, 2H), 1,93 (д, 1H), 1,60-1,68 (м, 1H), 1,42-1,48 (м, 7H), 1,16 (с, 3H), 0,88 (с, 3H).

(2S)-2-метилазетидиния [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гепт-1-ил]метансульфонат



Стадия 1: (2S)-1-(дифенилметил)-2-метилазетидиния [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гепт-1-ил]метансульфонат.

Раствор R-(-)-1,3-бутандиола (20,0 г, 222 ммоль) и ДИПЭА (101,5 мл, 585,0 ммоль) в ацетонитриле

(444 мл) охлаждали до -30°C и по каплям с помощью капельной воронки обрабатывали трифторметансульфоновым ангидридом (81,2 мл, 480 ммоль) в течение 90 мин, поддерживая внутреннюю температуру реакции от -30 до -35°C . После того, как добавление завершилось, реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. при -30°C и затем по каплям обрабатывали дополнительным трифторметансульфоновым ангидридом (1,5 мл) и перемешивали при -30°C в течение дополнительных 15 мин.

Реакционную смесь затем обрабатывали дополнительным ДИПЭА (101,5 мл, 585,0 ммоль) в течение 15 мин, при этом поддерживая внутреннюю температуру при -30°C . После дополнительных 10 мин при -30°C реакционную смесь по каплям обрабатывали раствором бензгидрилами́на (38 мл) в ацетонитри́ле (40 мл) в течение 30 мин, используя капельную воронку, поддерживая внутреннюю температуру реакции ниже -30°C . Реакционную смесь перемешивали при -30°C в течение 20 мин затем помещали в баню с ледяной водой в течение 30 мин. Реакционную смесь затем перемешивали при к.т. в течение 30 мин, с последующим нагреванием при 45°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до к.т., выливали в деионизированную воду (900 мл) и экстрагировали толуолом (1 л). Водную фазу снова экстрагировали толуолом (300 мл), и объединенные органические слои промывали водой (2×250 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Сырой продукт растворяли в ДХМ (300 мл) и загружали на слой силикагеля (300 мл SiO_2 , промывали 1:1 гептан/EtOAc). Слой промывали 1:1 гептан/EtOAc (1,2 л), и фильтрат выпаривали, получая красное масло (50,2 г). Сырой продукт растворяли в метаноле (200 мл), помещали в водяную баню при 10°C , и обрабатывали [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гепт-1-ил]метансульфоновой кислотой (49 г) в сериях по 5 мин. Раствор перемешивали при к.т. в течение 2 ч, растворитель выпаривали, и твердые вещества сушили в высоком вакууме в течение 15ч., получая твердое вещество (99,2 г). Твердое вещество растворяли в ДХМ (100 мл) и перемешивали при к.т. в течение 10 мин, получая темный раствор. Медленно с перемешиванием добавляли EtOAc (850 мл), и твердые вещества осаждались из раствора через ~ 5 мин. Суспензию перемешивали при к.т. в течение 2 ч и твердые вещества собирали фильтрацией и промывали EtOAc (50 мл). Твердые вещества растворяли в ДХМ (100 мл), и добавляли EtOAc (700 мл). Смесь перемешивали при к.т., и твердые вещества осаждались из раствора. Суспензию перемешивали при к.т. в течение 15 ч, затем твердые вещества собирали фильтрацией, промывали EtOAc (50 мл) и сушили при пониженном давлении, получая названное соединение (66,7 г, 65% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ : 7,54-7,59 (м, 4H), 7,43-7,53 (м, 6 час), 5,67 (с, 1H), 4,69-4,76 (м, 1H), 3,97-4,02 (м, 2H), 3,36 (д, 1H), 2,81 (д, 1H), 2,70-2,75 (м, 1H), 2,58-2,64 (м, 1H), 2,31-2,39 (м, 2H), 2,03-2,09 (м, 2H), 1,91 (д, 1H), 1,62-1,66 (м, 1H), 1,41-1,47 (м, 1H), 1,16 (с, 3H), 1,11 (д, 3H), 0,88 (с, 3H);

Элементный анализ: Рассчитано для $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{S}$: C=69,05%, H=7,51%, N=2,98%; Обнаружено: C=68,90%, H=7,59%, N=2,91%.

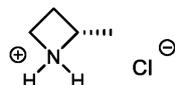
Стадия 2.

В 300-мл реактор из нержавеющей стали загружали раствор (2S)-1-(дифенилметил)-2-метилазетидиния [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гепт-1-ил]метансульфоната (29,4 г, 62,6 ммоль) в метаноле (125 мл) и 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (1,78 г). Реактор продували азотом три раза, затем три раза водородом, и затем создавали повышенное давление до 60 фунтов на кв.дюйм водородом, и перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Водород выпускался, и реактор продували азотом. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite®, элюируя метанолом (100 мл), и фильтрат концентрировали в вакууме, получая белое твердое вещество. Белое твердое вещество суспендировали в смеси EtOAc/метил-трет-бутиловый простой эфир (1:1, 200 мл) и перемешивали в течение 1 ч при 60°C . После охлаждения до к.т., жидкую суспензию перемешивали в течение дополнительного часа и твердые вещества собирали фильтрацией. Полученные в результате твердые вещества суспендировали в метил-трет-бутиловом простом эфире (100 мл) и перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Твердые вещества собирали фильтрацией, промывали метил-трет-бутиловым простым эфиром (25 мл) и сушили при пониженном давлении, получая (2S)-2-метилазетидиния [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гепт-1-ил]метансульфонат (18,1 г, 95%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ : 4,59-4,66 (м, 1H), 4,05 (кв, 1H), 3,92 (дт, 1H), 3,32 (м, 1H), 2,80 (д, 1H), 2,59-2,70 (м, 2H), 2,36 (дт, 1H), 2,25-2,32 (м, 1H), 2,03-2,10 (м, 2H), 1,92 (д, 1H), 1,62-1,68 (м, 1H), 1,57 (д, 3H), 1,41-1,47 (м, 1H), 1,15 (с, 3H), 0,89 (с, 3H);

Элементный анализ: Рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S}$: C=55,42%, H=8,31%, N=4,62%; Обнаружено: C=55,59%, H=8,41%, N=4,49%.

(2S)-2-метилазетидина гидрохлорид



Стадия 1: (2R)-4-[(метилсульфонил)окси]бутан-2-ил метансульфонат.

Раствор (3R)-бутан-1,3-диола (3 г, 30 ммоль) и триэтиламина (10,1 г, 99,9 ммоль) в ДХМ (60 мл) охлаждали до 0°C и по каплям обрабатывали метансульфонилхлоридом (11,4 г, 99,9 ммоль) при 0°C . Через 15 мин. баню лед с водой удаляли, и смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь разбавляли вод-

ным насыщенным раствором аммония хлорида (80 мл) и экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали получая остаток. Остаток чистили с использованием колоночной хроматографии, элюируя EtOAc/петролейным эфиром (от 1:4 до 3:2), получая названное соединение (7,3 г, 89%) в виде бесцветного масла.

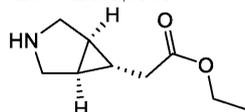
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 5,00 (с, 1H), 4,35 (т, 2H), 3,07 (с, 3H), 3,06 (с, 3H), 2,05-2,12 (м, 2H), 1,50 (д, 3H).

Стадия 2.

(2R)-4-[(метилсульфонил)окси]бутан-2-ил метансульфонат (7,20 г, 29,2 ммоль) растворяли в бензилметилкарбонате (19,2 мл, 175 ммоль) и перемешивали при 45°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., и добавляли смесь циклогексан/метил-трет-бутиловый простой эфир (1:1), получая в результате осадок белых твердых веществ. Осадок удаляли фильтрацией, и фильтрат выпаривали при пониженном давлении и чистили с использованием колоночной хроматографии, элюируя ДХМ и 1% аммония гидроксид/метанол, от 100:0 до 99,5:0,5), получая светло-желтое масло (2,5 г, 53%). Данное желтое масло (2,28 г, 14,1 ммоль) растворяли в метаноле (50 мл) и обрабатывали 10% гидроксидом палладия на угле (500 мг). Полученную в результате суспензию нагревали до 50°C в атмосфере газообразного водорода (30 фунтов на кв.дюйм) в течение 20 ч, затем нагревали до 60°C и перемешивали в атмосфере водорода (30 фунтов на кв.дюйм) в течение дополнительных 40 ч. Охлажденную реакционную смесь фильтровали, и отфильтрованное обрабатывали 4N HCl в EtOAc (15 мл) и перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Смесь концентрировали, получая (2S)-2-метилазетидина гидрохлорид (1,47 г, 96,6%) в виде белой смолы.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 4,50-4,60 (м, 1H), 3,97-4,04 (м, 1H), 3,75-3,90 (м, 1H), 2,58-2,65 (м, 1H), 2,26-2,35 (м, 1H), 1,54 (д, 3H).

Этил (1R,5S,6s)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-илацетат



Стадия 1: [(1R,5S,6r)-3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]метил метансульфонат.

Получение [(1R,5S,6r)-3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]метанола описано в Berliner, M. A.; et al. Org. Process Res. Dev. 2011, 15, 1052-1062.

В раствор [(1R,5S,6r)-3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]метанола (95,0 г, 396 ммоль) в сухом ТГФ (1230 мл) и ДМФ (95 мл) добавляли триэтиламин (241 г, 2,38 моль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин. и обрабатывали метансульфонилхлоридом (82,22 г, 717,8 ммоль) по каплям в течение 5 мин. Смесь перемешивали при 10°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного NaHCO₃ (1000 мл), и затем смесь экстрагировали метил-трет-бутиловым простым эфиром (5×500 мл). Органическую фазу концентрировали в вакууме, получая названное соединение (99 г, 89%) в виде коричневого масла. MS(ES⁺): 281,9(M+H).

Стадия 2: [(1R,5S,6s)-3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]ацетонитрил.

В раствор [(1R,5S,6r)-3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]метилметансульфоната (99 г, 352 ммоль) в ДМФ (700 мл) добавляли натрия цианид (18,49 г, 377,3 ммоль) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч.

Насыщенный водный NaHCO₃ добавляли в реакционную смесь (200 мл), и смесь экстрагировали метил-трет-бутиловым простым эфиром (2×150 мл). Органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая коричневое масло (50 г). Коричневое масло чистили с использованием колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя петролейным эфиром/EtOAc (от 10:1 до 5:1), получая названное соединение (37 г, 50%) в виде желтого масла. MS(APCl): 213,1(M+H).

Стадия 3: этил [(1R,5S,6s)-3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]ацетат.

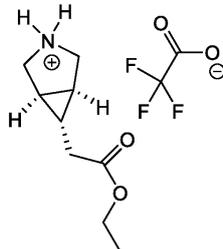
В этанол (215 мл) добавляли концентрированную серную кислоту (108 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 10°C в течение 5 мин, затем снова охлаждали до 0°C. Раствор [(1R,5S,6s)-3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]ацетонитрила (37 г, 170 ммоль) в EtOH (95 мл) добавляли в смесь EtOH и серной кислоты при 0°C. Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Смесь регулировали до pH 9, используя 5 M NaOH при 0°C, и продукт экстрагировали EtOAc (5×500 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая желтое масло (45 г). Желтое масло чистили с использованием колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя петролейным эфиром/EtOAc (вид 10:1 до 5:1), получая названное соединение (37 г, 82%) в виде желтого масла. MS(APCl): 260,1 (M+H).

Стадия 4: этил (1R,5S,6s)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-илацетат.

В раствор этил [(1R,5S,6s)-3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]ацетата (37 г, 140 ммоль) в EtOH (1500 мл) добавляли 10% гидроксид палладия на угле (5 г, 4 ммоль). Смесь дегазировали и снова наполняли три раза азотом и дегазировали, и затем опять три раза наполняли газообразным водородом. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (50 фунтов на кв.дюйм) при 50°C в течение 16 ч. Охлажденную

реакционную смесь продували азотом, фильтровали, и осадок на фильтре промывали MeOH (500 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме, получая этил (1R,5S,6s)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-илацетат (22 г, 91%) в виде желтого масла. МС(ЕС+): 170,1 (М+Н).

Соль этил (1R,5S,6s)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-илацетата и трифторуксусной кислоты



Стадия 1: трет-бутил (1R,5S,6s)-6-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат.

В раствор [(1R,5S,6s)-3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусной кислоты (400 мг, 1,66 ммоль, MFCD12198681) в ДХМ (12 мл) добавляли этанол (0,4 мл), 4-диметиламинопиридин (203 мг, 1,66 ммоль) и N,N'-дициклогексилкарбодиимид (342 мг, 1,66 ммоль) при к.т. Полученную в результате бесцветную суспензию перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (15 мл) и водным аммония хлоридом (10 мл). Продукт экстрагировали ДХМ (3×25 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, получая остаток (650 мг) в виде белого твердого вещества, которое чистили, применяя флеш колоночную хроматографию, элюируя EtOAc/петролейным эфиром (от 1 до 11% EtOAc), получая названное соединение (350 мг, 78%) в виде бесцветного масла.

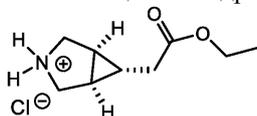
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 4,15 (кв, 2H), 3,53-3,64 (м, 2H), 3,29-3,37 (м, 2H), 2,17-2,32 (м, 2H), 1,44 (с, 9H), 1,35-1,38 (м, 2H), 1,27 (т, 3H), 0,88-0,92 (м, 1H).

Стадия 2.

В раствор трет-бутил (1R,5S,6s)-6-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (340 мг, 1,26 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавляли ТФО (5 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали досуха, получая соль этил (1R,5S,6s)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-илацетата и трифторуксусной кислоты (400 мг, 99%) в виде коричневой жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 4,13 (кв, 2H), 3,37-3,45 (м, 4H), 2,35 (д, 2H), 1,72-1,77 (м, 2H), 1,25 (т, 3H), 1,06-1,12 (м, 1H).

Этил (1R,5S,6s)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-илацетата гидрохлорид



Стадия 1: трет-бутил (1R,5S,6s)-6-(бромметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат.

В раствор трет-бутил (1R,5S,6r)-6-(гидроксиэтил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (5,1 г, 23,91 ммоль, MFCD14525755) в ДХМ (180 мл) добавляли углерода тетрабромид (11,9 г, 35,9 ммоль) и трифенилфосфин (9,41 г, 35,9 ммоль) при 5°C. Реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха и чистили с использованием колоночной хроматографии, элюируя петролейным эфиром/EtOAc (от 100:1 до 10:1) получая названное соединение (5,6 г, 85%) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 3,54 (д, 2H), 3,32-3,43 (м, 4H), 1,61-1,64 (м, 2H), 1,46 (с, 9H), 1,03-1,05 (м, 1H).

Стадия 2: трет-бутил (1R,5S,6s)-6-(цианометил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат.

В раствор трет-бутил (1R,5S,6r)-6-(бромметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (6000 мг, 21,73 ммоль) в ДМФ (150 мл) добавляли натрия цианид (1600 мг, 32,6 ммоль) при к.т., и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при к.т. Желтую смесь разбавляли EtOAc (100 мл), промывали насыщенным соевым раствором (100 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали, получая желтое масло, которое чистили с использованием колоночной хроматографии, элюируя петролейным эфиром/EtOAc (от 100:1 до 5:1), получая названное соединение (4,0 г, 83%) в виде желтого масла.

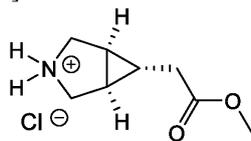
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 3,58 (дд, 2H), 3,30-3,35 (м, 2H), 2,45-2,51 (м, 1H), 2,31-2,36 (м, 1H), 1,49-1,52 (м, 2H), 1,41 (с, 9H), 0,88-0,91 (м, 1H).

Стадия 3.

Ацетилхлорид (300 мг, 3,82 ммоль) добавляли в сухой этанол (2,5 мл) при 0°C и перемешивали при к.т. в течение 1 ч в герметичной колбе. В раствор добавляли трет-бутил (1R,5S,6s)-6-(цианометил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат (85 мг, 0,38 ммоль), и смесь перемешивали при 70°C в течение 68 ч. Раствор охлаждали до к.т. и концентрировали, получая этил (1R,5S,6s)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-илацетата гидрохлорид (80 мг, >99%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 4,15-4,18 (м, 2H), 3,44-3,47 (м, 4H), 2,36-2,38 (м, 2H), 1,74-1,78 (м, 2H), 1,25-1,30 (м, 3H), 1,14-1,17 (м, 1H).

Метил (1R,5S,6s)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-илацетата гидрохлорид



Стадия 1: (1R,5S,6r)-3-бензил-6-(хлорметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан.

Получение [(1R,5S,6r)-3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]метанола описано в Berliner, M. A.; et al. *Org. Process Res. Dev.* 2011, 15, 1052-1062.

В перемешиваемый раствор [(1R,5S,6r)-3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]метанола (620 г, 3,05 моль) в метаноле (600 мл) добавляли 4 М HCl в метаноле (6,2 л) при 10°C в течение 45 мин, и смесь перемешивали в течение 15 мин. Реакционную смесь медленно нагревали до 25-30°C в течение 2 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Сырой продукт растирали с эфиром (1,5 л), получая [(1R,5S,6r)-3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]метанола гидрохлорид (703 г, 96% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

В перемешиваемый раствор [(1R,5S,6r)-3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]метанола гидрохлорида (699 г, 2,91 моль) в толуоле (1,4 л) добавляли тионилхлорид (693 г, 5,83 моль) при от 5 до 10°C в течение 30 мин. и перемешивали в течение 15 мин. Температуру реакции медленно повышали до 45°C и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт растворяли в EtOAc (5 л) и добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ (3 л, pH ~8) и перемешивали в течение 1 ч, затем слои разделяли. Водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (2×2 л). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (2,0 л), сушили над безводным Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении, получая названное соединение (611 г, 95%) в виде жидкости коричневого цвета.

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ: 7,30 (т, 2H), 7,20-7,25 (м, 3H), 3,51-3,56 (м, 4H), 2,87 (д, 2H), 2,29 (д, 2H), 1,54-1,57 (м, 1H), 1,43 (с, 2H).

Стадия 2: [(1R,5S,6s)-3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]ацетонитрил.

В перемешиваемый раствор (1R,5S,6r)-3-бензил-6-(хлорметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексана (664 г, 2,99 моль) в ДМФ (2,9 л) добавляли натрия цианид (191 г, 3,89 моль) при к.т., и смесь медленно нагревали до 50°C в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., гасили водой (10 л) и экстрагировали EtOAc (3×4 л). Объединенные органические слои промывали водой (5 л), насыщенным соевым раствором (3 л), сушили над безводным Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении. Сырой продукт чистили с использованием колоночной хроматографии, элюируя 20% EtOAc в петролейном эфире, получая названное соединение (593 г, 93,2%) в виде жидкости коричневого цвета.

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ: 7,27-7,32 (м, 2H), 7,19-7,26 (м, 3H), 3,54 (с, 2H), 2,87 (д, 2H), 2,45 (д, 2H), 2,28 (д, 2H), 1,33-1,41 (м, 3H).

Стадия 3: метил [(1R,5S,6s)-3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]ацетат.

Ацетилхлорид (2,21 кг, 28,3 моль) добавляли в метанол (3,77 л) при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь медленно нагревали до температуры 45°C в течение 30 мин. Реакционную смесь снова охлаждали до 0°C, и добавляли раствор [(1R,5S,6s)-3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]ацетонитрила (400 г, 1,88 моль) в метаноле (700 мл) в течение 2 ч при 0°C. Полученный в результате раствор медленно нагревали до 65°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт растворяли в EtOAc (6 л) и добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ (4 л, pH ~8) и перемешивали в течение 1 ч. Слои разделяли, и водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (2×1 л). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (2,0 л), сушили над безводным Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении, получая названное соединение (377 г, 82%) в виде жидкости коричневого цвета.

¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ: 7,19-7,31 (м, 5H), 3,67 (с, 3H), 3,56 (с, 2H), 2,99 (д, 2H), 2,34 (д, 2H), 2,18 (д, 2H), 1,50-1,54 (м, 1H), 1,23 (с, 2H).

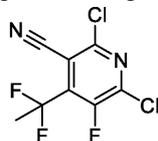
Стадия 4.

В раствор метил [(1R,5S,6s)-3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]ацетата (542 г, 2,21 моль) в метаноле (550 мл) добавляли 4 М HCl в метаноле (5,4 л) при 10°C в течение 30 мин. Реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 2 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Сырой продукт растирали с эфиром (1,5 л) получая почти белое твердое вещество (545 г, 87,7% выход), которое использовали непосредственно на следующей стадии. Сырой продукт (420 г, 149 моль) растворяли в метаноле (4 л) в автоклаве и обрабатывали 10% Pd(OH)₂/C (41,4 г, 50% влажный) в атмосфере азота, автоклав дважды откачивали азотом, и заполняли в атмосфере газообразного водорода (100 фунтов на кв.дюйм), и нагревали до 70°C в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и перемешивали в

течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite®, промывая метанолом (2×1 л). Фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Сырой продукт растирали с эфиром (1 л), и твердые вещества собирали фильтрацией, получая метил (1R,5S,6s)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-илацетата гидрохлорид (345 г, 99% выход) в виде почти белого твердого вещества.

¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,25-9,80 (ш с, 2H), 4,05-4,44 (ш с, 1H), 3,2-3,4 (ш с, 1H), 3,21 (с, 3H), 3,15 (с, 2H), 2,30 (д, 2H), 1,60 (с, 2H), 1,20-1,27 (м, 1H).

2,6-дихлор-4-(1,1-дифторэтил)-5-фторпиридин-3-карбонитрил



Стадия 1: 4-(1,1-дифторэтил)-5-фтор-2,6-дигидроксипиридин-3-карбонитрил.

В раствор этил 2,2-дифторпропаноата (10,0 г, 72,4 ммоль) в ТГФ (10,0 мл) добавляли натрия гидрид (60% в минеральном масле, 3,19 г, 79,6 ммоль), и смесь нагревали до 50°C. Этилфторацетат (15,4 г, 145 ммоль) добавляли по каплям в течение 1 мин, и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Раствор выливали в водный аммония хлорид (100 мл) при 0°C. Смесь экстрагировали EtOAc (3×150 мл), промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая желтое масло (13 г). Сырой продукт растворяли в этаноле (200 мл) и обрабатывали 2-цианоацетамидом (5,52 г, 65,6 ммоль) и пиперидином (5,59 г, 65,6 ммоль). Полученный в результате бесцветный раствор перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Продукт осаждался из раствора и его собирали фильтрацией, получая названное соединение (10 г, 70%) в виде белого твердого вещества.

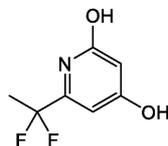
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,20 (ш с, 2H), 1,89 (т, 3H).

Стадия 2.

Смесь 4-(1,1-дифторэтил)-5-фтор-2,6-дигидроксипиридин-3-карбонитрила (10,0 г, 45,8 ммоль) и фосфора пентахлорида (95,5 г, 458 ммоль) перемешивали при 130°C в течение 32 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и выливали в водный NaHCO₃ (750 мл) при 0°C. Продукт экстрагировали EtOAc (3×150 мл), промывали насыщенным соевым раствором (150 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая желтое масло. Сырой продукт чистили с использованием колоночной хроматографии (EtOAc/петролейный эфир от 0:100 до 3:97), получая 2,6-дихлор-4-(1,1-дифторэтил)-5-фторпиридин-3-карбонитрил (6,0 г, 51%) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 2,10 (т, 3H).

2,4-Дихлор-6-(1,1-дифторэтил)пиридин



Стадия 1: 6-(1,1-дифторэтил)пиридин-2,4-диол.

Суспензию этил 6-(1,1-дифторэтил)-2,4-дигидроксипиридин-3-карбоксилата (10,5 г, 42,5 ммоль) в 6N HCl (100 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и выпаривали при пониженном давлении, получая названное соединение (8,0 г, 90%) в виде белого твердого вещества.

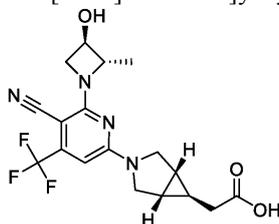
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 7,9-8,6 (м, 2H), 6,62 (с, 1H), 6,27 (с, 1H), 1,95 (т, 3H).

Стадия 2: 2,4-дихлор-6-(1,1-дифторэтил)пиридин.

Смесь из 6-(1,1-дифторэтил)пиридин-2,4-диола (7,0 г, 33 ммоль) и фосфора пентахлорида (34,4 г, 165 ммоль) перемешивали при 125°C в течение 20 ч. Смесь гасили льдом с водой (200 мл), и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт чистили с использованием колоночной хроматографии, элюируя петролейным эфиром, получая 2,4-дихлор-6-(1,1-дифторэтил)пиридин (2,5 г, 36% выход) в виде светло-желтого масла. МС (ЕС⁺): 211,6 (M+H).

Примеры

Пример 1: [(1R,5S,6R)-3-{5-циано-6-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)пиридин-2-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусная кислота



Стадия 1: этил $\{(1R,5S,6s)\text{-}3\text{-}[6\text{-хлор-}5\text{-циано-}4\text{-}(\text{трифторметил})\text{пиридин-}2\text{-ил}]\text{-}3\text{-азабикакло}[3.1.0]\text{гекс-}6\text{-ил}\}$ ацетат.

Суспензию 2,6-дихлор-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрила (2,4 г, 9,8 ммоль), этил (1R,5S,6s)-3-азабикакло[3.1.0]гекс-6-илацетата (1,7 г, 9,8 ммоль) и NaHCO_3 (2,6 г, 31 ммоль) в этаноле (25 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Объединенные органические фазы промывали водой, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Сырой продукт чистили, используя силикагелевую хроматографию (10-35% EtOAc в н-гептане), получая названное соединение в виде почти белого твердого вещества (2,2 г, 57%).

МС (E^+): 374,2 (M+H),

^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ : 6,90 (с, 1H), 4,07 (кв, 2H), 3,79 (м, 2H), 3,67-3,53 (м, 2H), 2,43-2,21 (м, 2H), 1,75-1,57 (м, 2H), 1,19 (т, 3H), 0,81 (дт, 1H).

Стадия 2: этил $[(1R,5S,6R)\text{-}3\text{-}\{5\text{-циано-}6\text{-}[(2S,3R)\text{-}3\text{-гидрокси-}2\text{-метилазетидин-}1\text{-ил}]\text{-}4\text{-}(\text{трифторметил})\text{пиридин-}2\text{-ил}\}\text{-}3\text{-азабикакло}[3.1.0]\text{гекс-}6\text{-ил}\}$ ацетат.

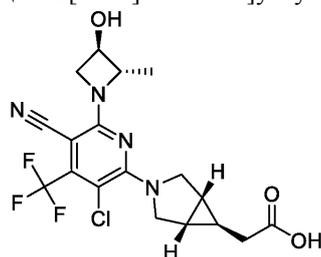
Этил $\{(1R,5S,6s)\text{-}3\text{-}[6\text{-хлор-}5\text{-циано-}4\text{-}(\text{трифторметил})\text{пиридин-}2\text{-ил}]\text{-}3\text{-азабикакло}[3.1.0]\text{гекс-}6\text{-ил}\}$ ацетат (2,1 г, 5,7 ммоль), (2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ия $[(1R,4S)\text{-}7,7\text{-диметил-}2\text{-оксобицикло}[2.2.1]\text{гепт-}1\text{-ил}]\text{метансульфонат}$ (2,0 г, 6,2 ммоль), NaHCO_3 (1,7 г, 20 ммоль) суспендировали в этаноле и перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором NaHCO_3 (200 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученное в результате белое твердое вещество перенесли на следующую стадию без очистки. МС (E^+): 447,0 (M+Na).

Стадия 3.

Натрия гидроксид (40 мл, 1 М водн.) добавляли в суспензию этил $[(1R,5S,6R)\text{-}3\text{-}\{5\text{-циано-}6\text{-}[(2S,3R)\text{-}3\text{-гидрокси-}2\text{-метилазетидин-}1\text{-ил}]\text{-}4\text{-}(\text{трифторметил})\text{пиридин-}2\text{-ил}\}\text{-}3\text{-азабикакло}[3.1.0]\text{гекс-}6\text{-ил}\}$ ацетата (2,5 г, 5,9 ммоль) в этаноле (80 мл), и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли водой (25 мл), подкисляли 1 N HCl до pH 2, и экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая белое твердое вещество. Белое твердое вещество объединяли с продуктом из другого получения с использованием таких же условий, получая 1,1 г для очистки. Белое твердое вещество суспендировали при кипячении с обратным холодильником в течение 3 ч. в МТВЕ/н-гептане и затем при к.т. в течение 5 дней. Жидкую суспензию затем фильтровали и осадок на фильтре промывали н-гептаном, получая пример 1 в виде белого твердого вещества (2,4 г, 73%). (MP=193,2-195,8°C). Твердое вещество затем растворяли в кипящем EtOAc и фильтровали горячим. Фильтрат концентрировали и перекристаллизовывали из этилацетата/н-гептана. Твердое вещество собирали с применением вакуумной фильтрации и сушили в вакуумном шкафу при 50°C в течение 2 ч, получая пример 1 в виде белого твердого вещества (1,4 г, 44%). MP=189,9-196,8°C. МС (E^+): 397,1 (M+H).

^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ : 12,10 (ш с, 1H), 6,22 (с, 1H), 5,63 (ш с, 1H), 4,54 (т, 1H), 4,20 (квин, 1H), 4,06 (ш с, 1H), 3,94-3,60 (м, 3H), 3,51 (ш с, 2H), 2,24 (д, 2H), 1,60 (ш д, 2H), 1,40 (д, 3H), 0,74 (ш с, 1H).

Пример 2: $[(1R,5S,6R)\text{-}3\text{-}\{3\text{-хлор-}5\text{-циано-}6\text{-}[(2S,4R)\text{-}3\text{-гидрокси-}2\text{-метилазетидин-}1\text{-ил}]\text{-}4\text{-}(\text{трифторметил})\text{пиридин-}2\text{-ил}\}\text{-}3\text{-азабикакло}[3.1.0]\text{гекс-}6\text{-ил}\}$ уксусная кислота



Стадия 1: этил $[(1R,5S,6R)\text{-}3\text{-}\{3\text{-хлор-}5\text{-циано-}6\text{-}[(2S,3R)\text{-}3\text{-гидрокси-}2\text{-метилазетидин-}1\text{-ил}]\text{-}4\text{-}(\text{трифторметил})\text{пиридин-}2\text{-ил}\}\text{-}3\text{-азабикакло}[3.1.0]\text{гекс-}6\text{-ил}\}$ ацетат.

Этил $[(1R,5S,6R)\text{-}3\text{-}\{5\text{-циано-}6\text{-}[(2S,3R)\text{-}3\text{-гидрокси-}2\text{-метилазетидин-}1\text{-ил}]\text{-}4\text{-}(\text{трифторметил})\text{пиридин-}2\text{-ил}\}\text{-}3\text{-азабикакло}[3.1.0]\text{гекс-}6\text{-ил}\}$ ацетат (60 мг, 0,14 ммоль) в ДМФ (2,5 мл) обрабатывали N-хлорсукцинимидом (28,3 мг, 0,212 ммоль) при к.т., и смесь перемешивали в течение 16 ч при 25°C. Смесь разбавляли водой (15 мл) и насыщенным водным раствором аммония хлорида (5 мл), затем экстрагировали EtOAc (15 мл ×3). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме, получая названное соединение (80 мг, количественный) в виде почти желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 2.

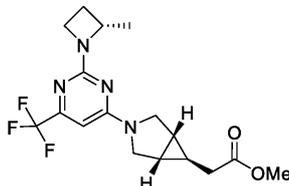
Пример 2 получали способом, аналогичным примеру 1, стадии 3, с использованием этил $[(1R,5S,6R)\text{-}3\text{-}\{3\text{-хлор-}5\text{-циано-}6\text{-}[(2S,3R)\text{-}3\text{-гидрокси-}2\text{-метилазетидин-}1\text{-ил}]\text{-}4\text{-}(\text{трифторметил})\text{пиридин-}$

2-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]ацетата и чистили, применяя препаративную ВЭЖХ с обращенной фазой, получая пример 2 (30 мг, 49%) в виде белого твердого вещества.

МС (ЕС⁺): 431,1 (М+Н).

¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 4,70 (дд, 1H), 4,39-4,25 (м, 2H), 4,24-4,08 (м, 2H), 3,86-3,67 (м, 3H), 2,30 (д, 2H), 1,59 (ш с, 2H), 1,48 (д, 3H), 0,90-0,74 (м, 1H).

Пример 3: метил [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]ацетат



Стадия 1: метил {(1R,5S,6s)-3-[2-хлор-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}ацетат.

В раствор метил (1R,5S,6s)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-илацетата гидрохлорида (120,2 г, 627,2 ммоль) в ДХМ (1250 мл) по каплям добавляли 2,4-дихлор-6-(трифторметил)пиримидин (145,7 г, 671,5 ммоль) в ДХМ (50 мл) при -72°C; капельную воронку промывали ДХМ (50 мл), и промывные добавляли в колбы с реакционной смесью. ДИПЭА (273 мл, 1570 ммоль) добавляли в течение 10 мин, при этом температуру реакции удерживали от -70 до -60°C. Смесью перемешивали при от -65 до -63°C в течение 1 ч и затем нагревали до 25°C в течение 3 ч. Полученный в результате прозрачный раствор концентрировали до ~1/5 от изначального объема. В полученную тяжелую суспензию добавляли МТВЕ (700 мл) и гептан (700 мл), и полученную в результате жидкую суспензию перемешивали при 25°C в течение 10 мин, затем твердые вещества отфильтровывали и промывали МТВЕ-гептаном (4:1). Объединенный маточный раствор концентрировали в вакууме до масла, которое объединяли с гептаном (1200 мл). Полученную гетерогенную смесь перемешивали при 25°C в течение 2,5 дней. Образовывалось белое твердое вещество. Жидкость декантировали, и твердое вещество промывали гептаном (200 мл), и сушили в токе азота.

Полученный названный продукт использовали для следующей стадии без дополнительной очистки.

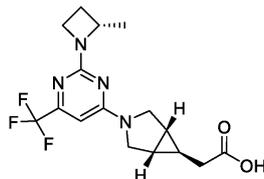
¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 6,47 (с, 1H), 4,07 (д, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,53-3,68 (м, 3H), 2,36-2,49 (м, 1H), 2,21-2,34 (м, 1H), 1,60-1,73 (м, 2H), 0,88-0,97 (м, 1H).

Стадия 2.

Метил {(1R,5S,6s)-3-[2-хлор-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}ацетат со стадии 1 растворяли в ацетонитриле (1500 мл), и добавляли (2S)-2-метилазетидиния [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гепт-1-ил]метансульфонат (223,0 г, 735 ммоль). Смесью перемешивали при 60°C, и добавляли ДИПЭА (77,0 мл, 442 ммоль) в течение 3 ч. Смесью перемешивали в течение 3 ч, и затем добавляли ДИПЭА (180 мл, 1,03 моль) в течение 3 ч, и смесь перемешивали при 60°C в течение 18 ч. Добавляли дополнительный (2S)-2-метилазетидиния [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гепт-1-ил]метансульфонат (18,0 г, 59 ммоль), и смесь перемешивали при 60°C в течение дополнительных 18 ч. Смесью концентрировали до ~1/4 от изначального объема, и полученное в результате желтое масло распределяли между 500 мл воды, 400 мл гептана и 400 мл МТВЕ. Водную фазу отделяли и снова экстрагировали смесью МТВЕ-гептан (1:1) (2×150 мл). Объединенный органический экстракт промывали 120 мл насыщенного раствора NaHCO₃ (120 мл), и затем перемешивали с SiO₂ (70 г) и безводным MgSO₄ (70 г). Твердые вещества отфильтровывали, и прозрачный раствор концентрировали, получая 216,6 г примера 3 в виде бесцветного масла. МС (ЕС⁺): 371,1 (М+Н).

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 5,91 (с, 1H), 4,37-4,48 (м, 1H), 3,87-4,05 (м, 3H), 3,70 (с, 3H), 3,50-3,64 (м, 1H), 3,41-3,50 (м, 2H), 2,33-2,42 (м, 1H), 2,31 (д, 2H), 1,88-1,99 (м, 1H), 1,52-1,59 (м, 2H), 1,49 (д, 3H), 0,88-0,96 (м, 1H).

Пример 4: [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусная кислота



В перемешиваемый раствор неочищенного метил [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]ацетата в метаноле (650 мл) добавляли раствор натрия гидроксида (35,1 г, 877 ммоль) в воде (70 мл) небольшими порциями при перемешивании при от 5 до 15°C. Смесью становилась прозрачной через 30 мин. Прозрачный раствор перемешивали при к.т. в течение 3 ч, затем концентрировали до ~1/3 от изначального объема и остаток разбавляли водой (750 мл) и насыщенным соевым раствором (250 мл), затем промывали смесью из МТВЕ (260 мл) и геп-

тана (130 мл). Органические промывные отбрасывали. Водную фазу промывали смесью МТВЕ-гептан (2:1) (2×300 мл), и органические слои отбрасывали. Водный слой затем объединяли с МТВЕ (250 мл) и гептаном (250 мл) и охлаждали до 0°C. Медленно при перемешивании при от 0 до 4°C, добавляли 6 М водн. HCl (130 мл), с последующим добавлением 1 М водн. KHSO₄ (150 мл), и полученную смесь перемешивали в течение 15 мин. Органическую фазу отделяли, и водную фазу дополнительно экстрагировали смесью из МТВЕ (170 мл) и гептана (170 мл). Объединенный органический экстракт промывали смесью вода-насыщенный солевой раствор (1:1) (150 мл), сушили над безводным MgSO₄ (60 г) и SiO₂ (60 г), фильтровали, и концентрировали, получая бесцветное масло. Полученное объединяли (в виде концентрированного раствора в МТВЕ) с другой серией, которую получали с использованием идентичных условий в том же масштабе. Объединенный МТВЕ раствор концентрировали в вакууме, затем добавляли гептан (2000 мл), и суспензию концентрировали снова, с постепенным повышением вакуума, получая желаемый продукт (406,0 г). Часть данного материала (196 г) растворяли в МТВЕ (220 мл) при от 60 до 63°C, медленно перемешивали и добавляли гептан (1500 мл) при от 55 до 60°C. В смесь добавляли затравку из кристаллического названного соединения (50 мг). Смесь перемешивали при 60°C в течение 30 мин, затем добавляли дополнительный гептан (1700 мл) в течение 20 мин. Гетерогенную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч и затем медленно охлаждали до 25°C и перемешивали в течение 20 ч. Небольшое количество твердого вещества налипало на стенки колбы и легко двигалась в жидкую фазу со шпатилем, и смесь дополнительно перемешивали при 25°C в течение 24 ч. Твердые вещества отфильтровывали, промывали 5% МТВЕ в гептане, и сушили в вакууме при 50°C в течение 48 ч, получая пример 4 в виде белого кристаллического твердого вещества (178,2 г, 73% в течение 3 стадий). Кристаллическое твердое вещество из примера 4 также получали с использованием аналогичных условий очистки без добавления затравки.

T плавления: 122-123°C, $[\alpha]_D^{25} +86,3^\circ$ (CDCl₃, c=1,37). МС (ЕС⁺): 357,3 (М+Н).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 10,84 (ш с, 1H), 5,92 (с, 1H), 4,38-4,51 (м, 1H), 3,89-4,10 (м, 3H), 3,53-3,66 (м, 1H), 3,41-3,53 (м, 2H), 2,30-2,46 (м, 3H), 1,94 (ддт, 1H), 1,55-1,63 (м, 2H), 1,50 (д, 3H), 0,94 (м, 1H).

Порошковый рентгеновский дифракционный анализ проводили, используя дифрактометр Bruker AXS D4 Endeavor, оснащенный источником Cu излучения. Расхождение щели было установлено на уровне 0,6 мм, в то время как вторичные оптики использовали переменные щели. Дифрагированное излучение детектировали, применяя

PSD-Lynx Eye детектор. Напряжение и сила тока рентгеновской трубки были установлены на 40 кВ и 40 мА соответственно. Данные собирали в тета-2тета гониометр на длине волны Cu Kα₁=1,54056 Å от 3,0 до 40,0° 2-тета, используя размер шага 0,020° и время шага 0,3 с. Образцы готовили путем расположения их на силиконовом низкофоновом держателе образцов и вращали во время сбора. Данные собирали с использованием программного обеспечения Bruker DIFFRAC Plus, и анализ осуществляли, применяя программное обеспечение EVA дифракция плюс.

Файл данных ПРД не обрабатывали до поиска пиков. Используя алгоритм поиска пиков в программном обеспечении EVA, пики отбирали с пороговым значением 1 и значение ширины 0,3 использовали для предварительного отнесения пиков. Вывод автоматизированных отнесений визуально проверяли, для гарантии достоверности и, при необходимости, корректировки вручную. В основном отбирались пики с относительной интенсивностью ≥3%. Пики, которые не разделялись или были сопоставимы с шумом, также отбрасывались. Типичная погрешность, связанная с положением ПРД, установленная в USP и JP, составляла вплоть до ±0,2°.

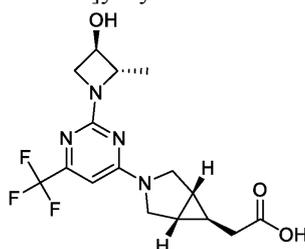
Характеристические пики для кристаллической свободной кислоты из примера 4 включают значения углов 2θ (°) приблизительно 9,0, 10,4, 15,0 и 21,4 ±0,2°. Еще другой вариант осуществления кристаллической свободной кислоты из примера 4 является таким, когда характеристические пики включают значения углов 2θ (°) приблизительно 9,0, 15,0, 19,6, 21,4 и 26,5 ±0,2°. Еще другой вариант осуществления кристаллической свободной кислоты из примера 4 является таким, когда характеристические пики включают значения углов 2θ (°) приблизительно 9,0, 10,4, 11,5, 15,0, 16,5, 19,6, 21,4 и 26,5 ±0,2°. Еще другой вариант осуществления кристаллической свободной кислоты из примера 4 является таким, когда характеристические пики включают значения углов 2θ (°) приблизительно 10,4, 11,5, 15,0, 19,6 и 26,5 ±0,2°. Табл. 1 представляет перечень пиков ПРД для кристаллической свободной кислоты из примера 4, ±0,2° следует применять к указанным пикам. Фиг. 1 предусматривает рентгеновскую порошковую дифрактограмму кристаллической свободной кислоты из примера 4.

Таблица 1

Перечень пиков ПРД для кристаллической свободной кислоты из примера 4

Угол 2 θ (°)*	Интенсивность (%)	Угол 2 θ (°)*	Интенсивность (%)	Угол 2 θ (°)*	Интенсивность (%)
9,0	37	18,3	85	25,9	20
10,4	17	18,8	17	26,5	30
11,5	16	18,9	7	27,1	9
13,5	10	19,6	100	27,6	5
13,9	5	21,4	36	28,1	9
15,0	45	22,8	22	29,1	6
16,5	23	22,9	15	30,1	10
17,3	4	23,3	55	30,5	6
17,7	14	23,7	6	31,6	4
18,1	40	25,7	7		

Пример 5: [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)-пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусная кислота



Стадия 1: метил [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]ацетат.

Раствор метил [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]ацетата (1,55 г, 4,60 ммоль), (2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ия [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гепт-1-ил]метансульфоната (1,62 г, 5,10 ммоль), триэтиламина (1,6 мл, 12,0 ммоль) и ацетонитрила (15,4 мл) нагревали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали. Добавляли воду (15 мл), и реакционную смесь экстрагировали EtOAc (10 мл \times 3). Объединенные органические слои концентрировали и чистили, используя флэш-хроматографию (EtOAc/гептане, от 0 до 100%) на силикагелевой колонке, получая названное соединение (1,3 г, 73%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 5,98 (с, 1H), 4,31 (ддд, 1H), 4,23 (т, 1H), 4,21-4,11 (м, 1H), 4,09-3,89 (м, 1H), 3,76 (дд, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,67-3,54 (м, 1H), 3,53-3,41 (м, 2H), 2,34 (д, 2H), 1,61-1,58 (м, 2H), 1,54 (д, 3H), 0,98-0,88 (м, 1H).

Стадия 2.

В раствор метил [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]ацетата (1,30 г, 3,36 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли 2 М водный NaOH (4,2 мл, 8,4 ммоль). Через 3 ч при к.т. реакционную смесь гасили 1 М водным раствором калия гидросульфата (10 мл), экстрагировали трет-бутил-метиловым простым эфиром (10 мл \times 3) и концентрировали, получая пример 5 (1,2 г, 96%). Кристаллическую форму натриевой соли получали путем смешивания примера 5 (500 мг, 1,34 ммоль) с 1 М NaOH (1,34 мл, 1,34 ммоль). Раствор перемешивали при к.т. в течение 5 мин, затем сушили при пониженном давлении, получая белое твердое вещество. Добавляли EtOAc (3 мл), гептан (0,5 мл) и воду (0,1 мл), и суспензию перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Выделяли полученное в результате белое твердое вещество и сушили, получая пример 5 в виде кристаллической натриевой соли.

МС (AP+): 373,4 (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 5,96 (с, 1H), 4,34-4,25 (м, 1H), 4,25-4,17 (м, 1H), 4,17-4,10 (м, 1H), 4,06-3,88 (м, 1H), 3,74 (дд, 1H), 3,65-3,53 (с, 1H), 3,53-3,43 (м, 2H), 2,45-2,27 (м, 2H), 1,62-1,55 (м, 2H), 1,52 (д, 3H), 0,97-0,87 (м, 1H).

Порошковый рентгеновский дифракционный анализ проводили, используя дифрактометр Bruker AXS D4 Endeavor, оснащенный источником Cu излучения. Расхождение щели было установлена на уровне 0,6 мм, в то время как вторичные оптики использовали переменные щели. Дифрагированное излучение детектировали, применяя PSD-Lynx Eye детектор. Напряжение и сила тока рентгеновской трубки были установлены на 40 кВ и 40 мА соответственно. Данные собирали в тета-2тета гониометр на длине волны $\text{Cu K}\alpha_1=1,54056 \text{ \AA}$ от 3,0 до 40,0° 2-тета, используя размер шага 0,020° и время шага 0,3 с. Образцы готовили путем расположения их на силиконовом низкофоновом держателе образцов и вращали во время сбора. Данные собирали с использованием программного обеспечения Bruker DIFFRAC Plus, и анализ осуществляли, применяя программное обеспечение EVA дифракция плюс.

Файл данных ПРД не обрабатывали до поиска пиков. Используя алгоритм поиска пиков в программном обеспечении EVA, пики отбирали с пороговым значением 1 и значение ширины 0,3 использо-

вали для предварительного отнесения пиков. Вывод автоматизированных отнесений визуально проверяли, для гарантии достоверности и, при необходимости, корректировки вручную. В основном отбирались пики с относительной интенсивностью $\geq 3\%$. Пики, которые не разделялись или были сопоставимы с шумом, также отбрасывались. Типичная погрешность, связанная с положением ПРД, установленная в USP и JP, составляла вплоть до $\pm 0,2^\circ$.

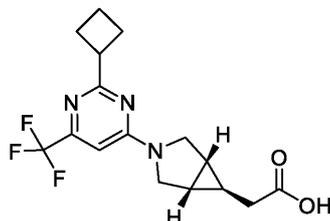
Характеристические пики для кристаллической натриевой соли из примера 5 включают значения углов 2θ ($^\circ$) приблизительно 5,9, 11,5, 11,8, 13,3, 21,5 $\pm 0,2^\circ$. Еще другой вариант осуществления кристаллической натриевой соли из примера 5 является таким, когда характеристические пики включают значения углов 2θ ($^\circ$) приблизительно 5,9, 10,3, 11,5, 11,8, 13,3, 16,5, 21,5 и 22,6 $\pm 0,2^\circ$. Еще другой вариант осуществления кристаллической натриевой соли из примера 5 является таким, когда характеристические пики включают значения углов 2θ ($^\circ$) приблизительно 5,9, 10,3, 11,8, 16,5 и 21,5 $\pm 0,2^\circ$. Табл. 2 представляет перечень пиков ПРД для кристаллической натриевой соли из примера 5, $\pm 0,2^\circ$ следует применять к указанным пикам. Фиг. 2 предусматривает рентгеновскую порошковую дифрактограмму кристаллической натриевой соли из примера 5.

Таблица 2

Перечень пиков ПРД для кристаллической натриевой соли из примера 5

Угол 2θ ($^\circ$)*	Интенсивность (%)	Угол 2θ ($^\circ$)*	Интенсивность (%)	Угол 2θ ($^\circ$)*	Интенсивность (%)
5,9	81	17,7	6	23,7	11
6,8	27	18,3	11	23,9	20
7,6	11	19,0	5	25,0	3
10,3	26	19,2	4	25,8	4
11,5	92	19,9	15	26,7	6
11,8	100	20,4	7	27,0	8
13,3	48	20,7	28	28,6	3
13,7	5	21,1	4	30,8	8
15,3	20	21,5	21	31,5	3
16,5	33	22,6	18	34,3	3
17,0	22	23,1	4	36,0	3

Пример 6: $\{(1R,5S,6s)\text{-}3\text{-}[2\text{-циклобутил-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]}\text{-}3\text{-азабцикло[3.1.0]гекс-6-ил}\}$ уксусная кислота



Стадия 1: этил $\{(1R,5S,6s)\text{-}3\text{-}[2\text{-циклобутил-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]}\text{-}3\text{-азабцикло[3.1.0]гекс-6-ил}\}$ ацетат.

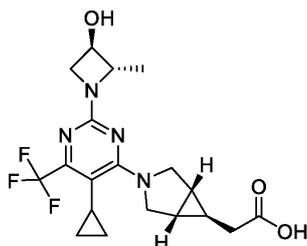
В раствор этил $\{(1R,5S,6s)\text{-}3\text{-}[2\text{-хлор-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]}\text{-}3\text{-азабцикло[3.1.0]гекс-6-ил}\}$ ацетата (50 мг, 0,14 ммоль; который получали способом, аналогичным способу получения соединения со стадии 1 примера 3) в сухом ДМФ (3 мл) добавляли $(t\text{Bu}_3\text{P})_2\text{Pd}$ (7,3 мг, 0,014 ммоль). Смесь продували азотом, и добавляли 0,5 М раствор циклобутилцинка бромида в ТГФ (0,86 мл, 0,43 ммоль). Полученную в результате серую суспензию продували азотом и затем перемешивали в закрытой емкости при 100°C в течение 1 ч. Смесь выливали в насыщенный водный раствор NH_4Cl (15 мл) и экстрагировали EtOAc (3×15 мл). Объединенный органический экстракт промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали. Остаток чистили, используя препаративную ТСХ, элюируя смесь EtOAc -петролейный эфир (1:5), получая названное соединение в виде бесцветной смолы (45 мг, 85% выход). $\text{MC}(\text{EC}^+)$: 369,9 (M+H).

Стадия 2.

Пример 6 синтезировали способом, аналогичным примеру 1, стадии 3, с использованием этил $\{(1R,5S,6s)\text{-}3\text{-}[2\text{-циклобутил-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]}\text{-}3\text{-азабцикло[3.1.0]гекс-6-ил}\}$ ацетата, и чистили, используя препаративную ВЭЖХ с обращенной фазой, получая 15 мг (36% выход) в виде белого твердого вещества. $\text{MC}(\text{EC}^+)$: 342,1 (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 6,57 (с, 1H), 4,04-4,18 (м, 1H), 3,46-3,76 (м, 4H), 2,20-2,50 (м, 6H), 1,98-2,14 (м, 1H), 1,85-1,96 (м, 1H), 1,57-1,76 (м, 2H), 0,79-0,94 (м, 1H).

Пример 7: $[(1R,5S,6R)\text{-}3\text{-}\{5\text{-циклопропил-2-}[(2S,3R)\text{-}3\text{-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил}]\text{-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}\}\text{-}3\text{-азабцикло[3.1.0]гекс-6-ил}\}$ уксусная кислота



Стадия 1: этил [(1R,5S,6R)-3-{5-циклопропил-2-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]ацетат.

В смесь этил [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]ацетата (100 мг, 0,250 ммоль; синтезированного способом, аналогичным способу получения соединения на стадии 1 из примера 5) добавляли калия циклопропилтрифторборат (185 мг, 1,25 ммоль), AgNO_3 (8,5 мг, 0,050 ммоль), $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (338 мг, 1,25 ммоль), ДХЭ (5,0 мл) и воду (5,0 мл), затем добавляли ТФО (57 мг, 0,50 ммоль). Реакционную емкость накрывали, и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водным раствором аммония хлорида (10 мл), экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали, получая сырой продукт в виде желтого масла, которое чистили, используя препаративную ТСХ с 10% MeOH в ДХМ, получая названное соединение (30 мг, 27%) в виде бесцветного масла. $\text{MC} (\text{E}^+)$: 441,1 (M+H).

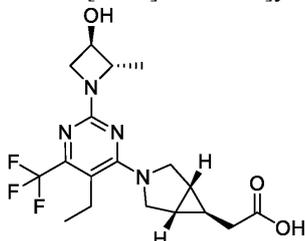
Стадия 2.

Пример 7 синтезировали способом, аналогичным примеру 1, стадии 3, с использованием этил [(1R,5S,6R)-3-{5-циклопропил-2-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]ацетата, и чистили, используя препаративную ВЭЖХ с обращенной фазой, получая 10 мг (36% выход) в виде белого твердого вещества.

$\text{MC} (\text{E}^+)$: 413,1 (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 4,30-4,19 (м, 3H), 4,15-4,07 (м, 2H), 3,70-3,56 (м, 3H), 2,31 (д, 2H), 1,90-1,81 (м, 1H), 1,58-1,53 (м, 2H), 1,47 (д, 3H), 1,02-0,95 (м, 2H), 0,93-0,84 (м, 1H), 0,49-0,41 (м, 2H).

Пример 8: [(1R,5S,6R)-3-{5-этил-2-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусная кислота



Стадия 1: этил [(1R,5S,6R)-3-{5-бром-2-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]ацетат.

В охлажденный до 0°C раствор этил [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]ацетата (100 мг, 0,259 ммоль; полученного способом, аналогичным метил [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]ацетата) в сухом ацетонитриле (10 мл) добавляли N-бромсукцинимид (60 мг, 0,29 ммоль, 85% чистота), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Смесь разбавляли водным раствором натрия бикарбоната, экстрагировали EtOAc (30 мл ×3), и объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая сырой материал, который чистили, используя силикагелевую хроматографию (EtOAc в петролейном эфире, от 0 до 40%), получая названное соединение (110 мг, 91% выход) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 2: этил [(1R,5S,6R)-3-{5-этил-2-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]ацетат.

В смеси этил [(1R,5S,6R)-3-{5-бром-2-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]ацетата (50 мг, 0,11 ммоль), трибутилвинилолова (51 мг, 0,16 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (11 мг, 0,015 ммоль) в сухом диоксане (5,0 мл) добавляли тетрабутиламмония бромид (35 мг, 0,11 ммоль). Красную реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Черную реакционную смесь разбавляли водн. NH_4Cl , экстрагировали EtOAc (20 мл) три раза. Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали, получая сырой продукт в виде красного масла. Остаток чистили, используя препаративную ТСХ (петролейный эфир: EtOAc =1:1), получая сырой продукт, и снова чистили в тех же условиях, используя препаративную ТСХ (петролейный эфир: EtOAc =1:1), полу-

чая названное соединение в виде белого твердого вещества (15 мг). МС (ЕС⁺): 427,1 (M+H).

Стадия 3: этил [(1R,5S,6R)-3-{5-этил-2-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]ацетат.

В смесь этил [(1R,5S,6R)-3-{5-этил-2-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]ацетата (50 мг, 0,020 ммоль, 17% чистота) в сухом этаноле (10,0 мл) добавляли Pd/C (2,1 мг, 0,0020 ммоль). Черную суспензию перемешивали при 25°C в течение 16,0 ч в атмосфере водорода (30 фунтов на кв.дюйм). Катализатор отфильтровывали, и фильтрат концентрировали, получая желаемый продукт 35 мг, в виде белого твердого вещества.

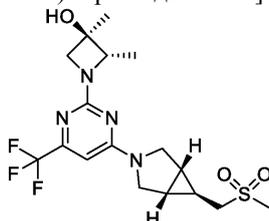
Стадия 4.

Пример 8 синтезировали способом, аналогичным примеру 1, стадии 3 с использованием этил [(1R,5S,6R)-3-{5-этил-2-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]ацетата и чистили, используя препаративную хроматографию с обращенной фазой, получая 6 мг в виде белого твердого вещества.

МС (ЕС⁺): 401,0 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 4,22 (дд, 1H), 4,16-4,08 (м, 2H), 4,03 (т, 2H), 3,75-3,64 (м, 2H), 3,45-3,48 (м, 1H), 2,73 (кв, 2H), 2,36-2,29 (д, 2H), 1,63-1,59 (ш м, 2H), 1,49 (д, 3H), 1,03 (т, 3H), 0,91-0,83 (м, 1H).

Пример 9: (2S,3R)-2,3-диметил-1-[4-[(1R,5S,6S)-6-[(метилсульфонил)метил]-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]азетидин-3-ол



Стадия 1: (1R,5S,6r)-3-бензил-6-(йодметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан.

[(1R,5S,6r)-3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]метилметансульфонат (600 мг, 2,13 ммоль) и NaI (639, 4,26 ммоль) суспендировали в MeCN (5 мл) и перемешивали в течение 16 ч. Белую суспензию разбавляли NH₄Cl (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл ×3). Объединенные органические фазы концентрировали, получая красное масло, которое чистили, используя флэш-хроматографию (петролейный эфир/EtOAc от 0 до 40%) на силикагелевой колонке, выделяя названное соединение (500 мг, 75%) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,36-7,18 (м, 5H), 3,57 (с, 2H), 3,12 (д, 2H), 2,98 (д, 2H), 2,37-2,24 (м, 2H), 1,87-1,76 (м, 1H), 1,36-1,29 (м, 2H).

Стадия 2: (1R,5S,6r)-3-бензил-6-[(метилсульфонил)метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан.

(1R,5S,6r)-3-Бензил-6-(йодметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан (500 мг, 1,60 ммоль) растворяли в EtOH (10 мл). Порциями добавляли натрия метансульфонат (489 мг, 4,79 ммоль). Желтый раствор перемешивали при 80°C в течение 16 ч, затем при к.т. в течение 48 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл ×3). Объединенные органические фазы концентрировали, получая бесцветное масло, которое чистили, используя флэш-хроматографию (петролейный эфир/EtOAc от 50 до 80%) на силикагелевой колонке, выделяя названное соединение (310 мг, 73%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,41-7,10 (м, 5H), 3,59 (с, 2H), 3,04 (д, 2H), 2,96-2,86 (м, 5H), 2,44-2,33 (м, 2H), 1,75-1,65 (м, 1H), 1,53-1,41 (м, 2H).

Стадия 3: (1R,5S,6r)-6-[(метилсульфонил)метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан.

(1R,5S,6r)-3-Бензил-6-[(метилсульфонил)метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан (310 мг, 1,17 ммоль) растворяли в EtOH (10 мл) и добавляли 10 мас.% Pd/C (249 мг, 0,234 ммоль). Суспензию перемешивали под давлением 50 фунтов на кв.дюйм H₂ в течение 48 ч. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали, получая белое твердое вещество (200 мг, 98%) и использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

Стадия 4.

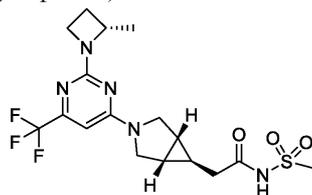
Пример 9 получали аналогично примеру 1, стадий 1-2, исходя из (1R,5S,6r)-6-[(метилсульфонил)метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексана (40 мг, 0,11 ммоль). При завершении, реакционную смесь гасили нас. водн. раствором NH₄Cl и экстрагировали EtOAc. Органические фазы концентрировали и чистили, используя препаративную ВЭЖХ (Phenomenex Gemini C18 250×50 10 мкм от 26% MeCN в воде (0,225% муравьиной кислоты) до 46% MeCN в воде (0,225% муравьиной кислоты)), выделяя пример 9 (30 мг, 25% выход общий за две стадии) в виде белого твердого вещества.

МС (ЕС⁺): 420,9 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 6,13 (с, 1H), 4,16 (кв, 1H), 4,09-3,87 (м, 1H), 3,87-3,75 (м, 2H), 3,75-3,62 (м, 1H), 3,61-3,46 (м, 2H), 3,16 (д, 2H), 2,99 (с, 3H), 1,87 (с, 2H), 1,42 (д, 3H), 1,39 (с, 3H), 0,98 (тт,

1H).

Пример 10: 2-[(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]-N-(метилсульфонил)ацетамид

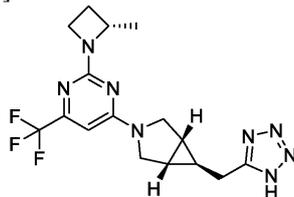


[(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-Метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусную кислоту (75 мг, 0,21 ммоль) растворяли в ДХМ (6 мл). Добавляли карбонилдимидазол (34 мг, 0,21 ммоль). Через 2 ч метансульфонамид (22 мг, 0,23 ммоль), и добавляли 1,8-диазабициклоундек-7-ен (38 мг, 0,25 ммоль). После перемешивания в течение 16 ч, реакционную смесь разбавляли раствором NH₄Cl (15 мл) и экстрагировали ДХМ (15 мл ×3). Объединенные органические фазы концентрировали и сырой материал чистили, используя препаративную ВЭЖХ (Agela Dugashell C18 150×255 мкм), подвижная фаза: от 43% MeCN в воде (0,225% муравьиной кислоты) до 63% MeCN в воде (0,225% муравьиной кислоты), выделяя пример 10 в виде белого твердого вещества (32 мг, 35%).

МС (ЕС⁺): 434,0 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 6,05 (с, 1H), 4,50-4,35 (м, 1H), 4,04-3,83 (м, 3H), 3,71-3,40 (м, 3H), 3,24 (с, 3H), 2,45-2,36 (м, 1H), 2,34 (д, 2H), 2,00-1,86 (м, 1H), 1,69-1,57 (м, 2H), 1,48 (д, 3H), 0,90-0,79 (м, 1H).

Пример 11: (1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-6-(1H-тетразол-5-илметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан



Стадия 1: трет-бутил (1R,5S,6s)-6-(1H-тетразол-5-илметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат.

трет-Бутил (1R,5S,6s)-6-(цианометил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат (50 мг, 0,22 ммоль) растворяли в толуоле (2 мл) и добавляли трибутилолова азид (224 мг, 0,675 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч, затем охлаждали до к.т. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водн. раствором Na₂CO₃ (5 мл) и водой (5 мл) и промывали ДХМ (15 мл ×2). Водн. слой затем подкисляли до pH 5 и экстрагировали 10:1 CH₂Cl₂:MeOH (15 мл ×3). Объединенные органические фазы концентрировали, получая названное соединение (50 мг, 84%) в виде бесцветного масла. Данное соединение использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 3,60-3,48 (м, 2H), 3,46-3,29 (м, 2H), 3,08 (дд, 1H), 2,90 (дд, 1H), 1,65-1,50 (м, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,13-1,02 (м, 1H).

Стадия 2: соль (1R,5S,6s)-6-(1H-тетразол-5-илметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексана и трифторуксусной кислоты.

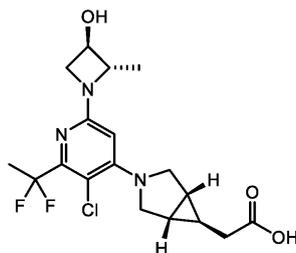
трет-Бутил (1R,5S,6s)-6-(1H-тетразол-5-илметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат (45 мг, 0,10 ммоль) растворяли в ДХМ (3 мл), и добавляли ТФО (1,5 мл). Через 2 ч при к.т. реакционную смесь концентрировали досуха, получая названное соединение, которое использовали без дополнительной очистки.

Стадия 3.

Пример 11 получали аналогично примеру 1, стадий 1 и 2 из (1R,5S,6s)-6-(1H-тетразол-5-илметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексана (трифторацетатной соли, 70 мг, 0,12 ммоль). При завершении, реакционную смесь гасили нас. водн. раствором NH₄Cl (20 мл), подкисляли до pH 5, и экстрагировали EtOAc (20 мл ×3). Органические фазы концентрировали и чистили, используя препаративную ВЭЖХ (Daiso 150×25 5 мкм, от 36% MeCN в воде (0,225% муравьиной кислоты) до 66% MeCN в воде (0,225% муравьиной кислоты)), выделяя пример 11 (9 мг, 19%) в виде белого твердого вещества. МС (ЕС⁺): 381,0 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 6,07 (с, 1H), 4,50-4,35 (м, 1H), 4,09-3,84 (м, 3H), 3,72-3,56 (м, 1H), 3,56-3,44 (м, 2H), 3,00 (д, 2H), 2,46-2,34 (м, 1H), 2,02-1,86 (м, 1H), 1,82-1,67 (м, 2H), 1,49 (д, 3H), 1,04-0,94 (м, 1H).

Пример 12: [(1R,5S,6R)-3-{3-хлор-2-(1,1-дифторэтил)-6-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусная кислота



Стадия 1: этил-3-амино-4,4-дифторпент-2-еноат.

В двух отдельных сериях, в раствор EtOAc (6,0 г, 70 ммоль) в ТГФ (50 мл) порционно добавляли натрия гидрид (60% в минеральном масле, 2,72 г, 68,1 ммоль). После того, как добавление завершилось, по каплям добавляли этил 2,2-дифторпропаноат (11,3 г, 81,7 ммоль) в течение 15 мин. Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 4 ч, затем перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в 10% раствор серной кислоты (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырые продукты объединяли и чистили с использованием колоночной хроматографии, элюируя EtOAc/петролейным эфиром (1:5), получая желтое масло. Продукт растворяли в этаноле (150 мл) и обрабатывали аммония ацетатом (42,8 г, 555 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток разбавляли водным раствором NaHCO₃ (100 мл) и экстрагировали ДХМ (2×100 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая названное соединение (22,5 г, 90,5%) в виде коричневого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 4,89 (с, 1H), 4,16 (кв, 2H), 1,81 (т, 3H), 1,28 (т, 3H).

Стадия 2: этил-3-[(3-этокси-3-оксoproпаноил)амино]-4,4-дифторпент-2-еноат.

В раствор этил-3-амино-4,4-дифторпент-2-еноата (22,5 г, 126 ммоль) и пиридина (11,9 г, 151 ммоль) в ДХМ (250 мл) по каплям добавляли этил 3-хлор-3-оксoproпаноат (18,9 г, 126 ммоль) при 0°C. Раствор перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь промывали 1N HCl (250 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO₃ (250 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт чистили с использованием колоночной хроматографии, элюируя EtOAc/петролейным эфиром (1:10), получая названное соединение (18,9 г, 51,3% выход) в виде светло-желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 10,53 (ш с, 1H), 5,77 (с, 1H), 4,18-4,28 (м, 4H), 3,45 (с, 2H), 1,99 (т, 3H), 1,23-1,39 (м, 6 час).

Стадия 3: этил 6-(1,1-дифторэтил)-2,4-дигидроксипиридин-3-карбоксилат.

Суспензию этил-3-[(3-этокси-3-оксoproпаноил)амино]-4,4-дифторпент-2-еноата (18,9 г, 64,4 ммоль) и калия трет-бутоксид (8,68 г, 77,3 ммоль) в EtOH (100 мл) перемешивали при 80°C в течение 4 ч, затем при 10°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток выливали в лед с водой (150 мл). Полученный в результате раствор подкисляли до pH 2 водным 2N раствором HCl. Продукт экстрагировали EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические слои фильтровали, и белый осадок на фильтре (13,0 г) собирали. Фильтрат концентрировали досуха и промывали MeOH, получая дополнительные белые твердые вещества (1,5 г), которые объединяли с отфильтрованными твердыми веществами, получая названное соединение (14,5 г, 91% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 11,82 (ш с, 2H), 6,30 (с, 1H), 4,23 (кв, 2H), 1,92 (т, 3H), 1,28 (т, 3H).

Стадия 4: этил 6-(1,1-дифторэтил)-2,4-диэтоксипиридин-3-карбоксилат.

В смесь этил 6-(1,1-дифторэтил)-2,4-дигидроксипиридин-3-карбоксилата (2,00 г, 8,09 ммоль) и твердого калия карбоната (2,80 г, 20,2 ммоль) в ДМФ (35 мл) по каплям добавляли йодэтан (2,52 г, 16,2 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 30°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×35 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (2×40 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая сырой продукт (2,51 г, >100%) в виде желтого масла, который непосредственно использовали на следующей стадии.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 6,87 (с, 1H), 4,36-4,44 (м, 4H), 4,15 (кв, 2H), 1,94 (т, 3H), 1,41 (т, 3H), 1,33-1,39 (м, 6 час).

Стадия 5: этил 5-хлор-6-(1,1-дифторэтил)-2,4-диэтоксипиридин-3-карбоксилат.

В раствор этил 6-(1,1-дифторэтил)-2,4-дигидроксипиридин-3-карбоксилата (2,50 г, 8,24 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) добавляли N-хлорсукцинимид (2,20 г, 16,5 ммоль). Безцветную реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (120 мл) и водным насыщенным раствором NaHCO₃ (30 мл). Продукт экстрагировали EtOAc (3×40 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт чистили с использованием колоночной хроматографии, элюируя EtOAc/петролейным эфиром (от 0:100 до 96:4), получая названное соединение (2,1 г, 75%) в виде светло-желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 4,33-4,34 (м, 4H), 4,21 (кв, 2H), 2,02 (т, 3H), 1,35-1,46 (м, 9H).

Стадия 6: 5-хлор-6-(1,1-дифторэтил)пиридин-2,4-диол.

Раствор этил 5-хлор-6-(1,1-дифторэтил)-2,4-диэтоксипиридин-3-карбоксилата (2,10 г, 6,21 ммоль) в 48% водном растворе гидробромидной кислоты (25 мл) перемешивали при 110°C в течение 48 ч. Реакционную смесь концентрировали и обрабатывали аммония гидроксидом (6 мл). Реакционную смесь концентрировали, получая названное соединение (3,1 г, >100%, 30% чистота) в виде светло-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 6,36 (с, 1H), 1,93 (т, 3H).

Стадия 7: 3,4,6-трихлор-2-(1,1-дифторэтил)пиридин.

Смесь 5-хлор-6-(1,1-дифторэтил)пиридин-2,4-диола (1,80 г, 2,6 ммоль, 30% чистота) в фосфора оксихлорида (18 мл) и ДМФ (4,5 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в лед с водой (80 мл) и экстрагировали EtOAc (3×40 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (2×50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт чистили с использованием колоночной хроматографии элюируя EtOAc/петролейным эфиром (от 0:100 до 0,5:99,5), получая названное соединение (540 мг, 85%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,56 (с, 1H), 2,08 (т, 3H).

Стадия 8: этил {(1R,5S,6s)-3-[3,6-дихлор-2-(1,1-дифторэтил)пиридин-4-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}ацетат.

Смесь из 3,4,6-трихлор-2-(1,1-дифторэтил)пиридина (50 мг, 0,2 ммоль), этил (1R,5S,6s)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-илацетата (34 мг, 0,20 ммоль) и триэтиламина (62 мг, 0,61 ммоль) в ДМФ (2 мл) перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (15 мл) и водным раствором аммония хлорида (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт чистили с использованием колоночной хроматографии, элюируя EtOAc/петролейным эфиром (от 0:100 до 7:93), получая названное соединение (70 мг) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 6,84 (с, 1H), 4,13 (кв, 2H), 4,02-4,08 (м, 2H), 3,45-3,54 (м, 2H), 2,33 (д, 2H), 1,97 (т, 3H), 1,57-1,62 (м, 2H), 1,25 (т, 3H), 0,99-1,06 (м, 1H).

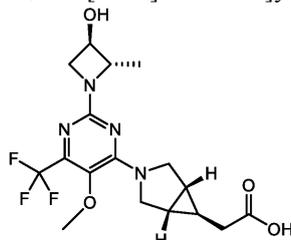
Стадия 9.

В раствор этил {(1R,5S,6s)-3-[3,6-дихлор-2-(1,1-дифторэтил)пиридин-4-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}ацетата (70 мг, 0,18 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли (2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ия [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гепт-1-ил]метансульфонат (64,3 мг, 0,200 ммоль), натрия трет-бутоксид (71,0 мг, 0,738 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2-аминоэтилфенил)]палладия (II) (6,73 мг, 0,00923 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил (4,31 мг, 0,00923 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч, затем при 80°C в течение 40 ч. Охлажденную реакционную смесь разбавляли водой, подкисляли до pH 5 2N HCl, и экстрагировали EtOAc (3×25 мл), объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт чистили с использованием препаративной тонкослойной хроматографии и затем чистили с использованием препаративной ВЭЖХ, получая пример 12 (10,5 мг, 14%) в виде белого твердого вещества.

МС (ЕС⁺): 401,9 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 5,78 (с, 1H), 4,09-4,15 (м, 2H), 3,88-3,96 (м, 3H), 3,41-3,47 (м, 1H), 3,18-3,24 (м, 2H), 2,26 (д, 2H), 1,92 (т, 3H), 1,49-1,51 (м, 2H), 1,46 (д, 3H), 1,14-1,18 (м, 1H).

Пример 13: [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-5-метокси-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусная кислота



В раствор этил [(1R,5S,6R)-3-{5-бром-2-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}ацетата (50 мг, 0,13 ммоль) в метаноле (5,0 мл) добавляли натрия метоксид (16,9 мг, 0,313 ммоль) и меди (I) бромид (2,2 мг, 0,016 ммоль) и нагревали до 60°C в течение 16 ч. Добавляли дополнительный меди (I) бромид (2,2 мг, 0,016 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водн. раствором аммония хлорида и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая сырой

продукт, который чистили с использованием препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой, получая 20 мг (48% выход) примера 13 в виде белого твердого вещества.

МС (ЕС⁺): 403,0 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 4,19-3,97 (м, 5H), 3,64-3,57 (м, 3H), 3,57 (с, 3H), 2,30 (ш д, 2H), 1,57 (ш с, 2H), 1,46 (с, 3H), 0,91-0,81 (м, 1H).

Биологические данные

Скрининговый анализ был разработан для КНК, включающий сопряженную ферментную систему, которая использовала продукт реакции КНК для управления сигналом поглощения в кинетическом режиме. КНК принимает фруктозу и АТФ, и преобразует его в F1P и АДФ. После этого АДФ служит субстратом для пируваткиназы, которая преобразует PEP в пируват, который затем восстанавливается до лактата с использованием лактатдегидрогеназы с одновременным окислением NADH в NAD⁺. Полученное в результате истощение NADH контролировали за счет измерения поглощения при 340 нм.

Рекомбинантные человеческие КНК-С и КНК-А экспрессировали в E.coli в качестве His-меченного слитого протеина и очищали с использованием Ni-NTA-хроматографии. кДНК синтезировали на основе NCBI refseq NP_006479,1 вместе с последовательностями для N-терминальной His-метки и участка расщепления тромбина и клонировали в вектор pET28a(+). Протеин экспрессировали в BL-21 (DE3) с использованием IPTG индукции и чистили с использованием Ni-NTA колонки с последующей Superdex 75. Очищенные КНК-С и КНК-А обрабатывали тромбином для удаления His-метки, и окончательная очистка была проведена с использованием очистки Ni-NTA/страповидиновой аффинностью. Препарат протеина имел ~95% чистоту по SDS-PAGE, и молекулярная масса, как было подтверждено масс-спектрометрией, составляла 32663 Да (ожидаемая 32667 Да).

В одном исследовании, которое называется Анализ А, используют 384-луночный формат на аналитическом планшете Corning 3653 и контролируют применяя электронную УФ-видимую спектроскопию поглощения в непрерывном режиме при к.т. Соединения получали в ДМСО в виде 4 мМ исходного раствора, разбавляли с использованием 11-точечной полулогарифмической схемы Biomek FX (Beckman Coulter), и инкубировали при к.т. в течение 30 мин с реакционной смесью, содержащей 50 мМ HEPES, pH 7,4, 140 мМ KCl, 3,5 мМ MgCl₂, 0,8 мМ фруктозы, 2 мМ TCEP, 0,8 мМ PEP, 0,7 мМ NADH, 0,01% Тритона X-100, 30 ед./мл пируваткиназы - лактатдегидрогеназы, и 10 нМ очищенного КНК-С. Концентрация соединения в каждой лунке находилась в диапазоне от 1 нМ до 100 мкМ. Реакция была инициирована добавлением 0,2 мМ АТФ. Поглощение измеряли в течение 30 мин на ридере SpectraMax (Molecular Devices) после того, как добавляли АТФ. Указанные концентрации основываются на конечном объеме смеси 40 мкл (названная как конечная концентрация).

Контроли: N8-(циклопропилметил)-N4-(2-(метилтио)фенил)-2-(пиперазин-1-ил)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4,8-диамин в конечной концентрации 2 мкМ использовали в качестве контроля с высоким процентным эффектом (HPE), и 2,5% ДМСО, который присутствовал во всех реакционных лунках использовали в качестве контроля с нулевым процентным эффектом (ZPE). Показатели реакции получали для временного окна 300-1800 с в единицах 1000* ед. погл./мин (единицы поглощения в минуту), и рассчитывали средние значения для ZPE и HPE контроля каждой из 16 лунок, AveZPE и AveHPE соответственно.

Процентное ингибирование (% ингибирование) рассчитывали для каждой лунки с использованием данного уравнения:

$$100 - 100 \times \frac{\text{значение коэффициента поглощения соединения} - \text{Ave}_{\text{HPE}}}{\text{Ave}_{\text{ZPE}} - \text{Ave}_{\text{HPE}}}$$

% ингибирование затем было нанесено на график относительно log концентрации соединения с использованием GraphPad Prism, и данные были адаптированы к уравнению "log [соединения] по отношению к ответу - вариабельный наклон" с использованием нелинейного регрессионного анализа, получая значения IC₅₀. Для каждого исследуемого соединения, указанные IC₅₀ представляют собой средние значения на основе по меньшей мере двух отдельных анализов, проведенных в отдельные дни.

Соединения, имеющие значения IC₅₀, меньше чем 20 нМ были исследованы во втором анализе КНК, который называется анализом В, с использованием в 10 раз меньшего фермента и, измеряя поглощение в течение 3 ч, получая значения IC₅₀ ниже нижнего предела 10 нМ анализа А. Соединения получали в ДМСО в качестве исходных растворов 4 мкМ, разбавляли с использованием 11-точечной 2-кратной схемы разбавления на Biomek FX, которая охватывает диапазон концентрации от 97 пМ до 100 нМ, и инкубировали с реакционной смесью, которую получали аналогичным способом, как и в анализе А, но который содержит 1 нМ КНК-С. Реакция была инициирована путем добавления 0,2 мМ АТФ, и поглощение контролировали в течение 3 ч при 340 нм. Показатели реакции и значения IC₅₀ рассчитывали, как описано выше.

Третий анализ КНК, который называется анализом С, проводился при высоких концентрациях фруктозы и АТФ, условиями, которые будут более согласованными с физиологическими концентрациями природных субстратов фермента КНК. Анализ С проводили, как описано выше для анализа В за исключением использования 8 мМ фруктозы и 2 мМ АТФ, и концентрация соединения находится в диапазоне от 10 пМ до 1 мкМ или от 50 пМ до 5 мкМ с использованием полулогарифмической схемы разбав-

ления.

Четвертый анализ, который называется анализом D, проводился с использованием человеческого КНК-А, для оценки эффективности соединений относительно активности ингибирования данного фермента. Соединения получали в ДМСО в качестве исходных растворов 4 мкМ, разбавляли с использованием 11-точечной 2-кратной схемы разбавления на Biomek FX, которая охватывает конечный диапазон концентрации от 0,25 до 250 нМ, и инкубировали с реакционной смесью, которую получали аналогичным способом, как и в анализе А, но который содержит 8 мМ фруктозы и 1 нМ КНК-А. Реакция была инициирована путем добавления 0,2 мМ АТФ, и поглощение контролировали в течение 3 ч при 340 нм. Показатели реакции и значения IC_{50} рассчитывали, как описано выше.

Таблица 3

Биологические данные для анализов А, В, С и D⁺

Пример №	IC_{50} (нМ)			
	Анализ А 10 нМ КНК-С	Анализ В 1 нМ КНК-С	Анализ С 1 нМ КНК-С	Анализ D 1 нМ КНК-А
1	5,5 (6)	1,5 (2)	3,3 (6)	7,3 (2)
2	6,8 (2)	1,5 (2)	3,6 (2)	
3	3,508 (2)			
4	14,2 (16)	8,4 (2)	37,3 (10)	66,0 (2)
5	24,7 (6)	13,6 (6)	58,8 (10)	95,5 (2)
6	169,5 (2)			
7	110,9 (2)			
8	53,8 (3)			
9	14,361 (2)			
10	682,1 (2)			
11	866,1 (2)			
12	288,8 (2)			
13	33,9 (2)			
24	9,7 (4)	3,3 (2)	11,0 (4)	12,1 (2)
40	11,1 (4)	3,7 (2)		37,9 (2)
42	8,8 (4)	2,4 (4)		10,5 (2)
43	17,8 (4)	8,0 (4)		48,6 (2)
50	4,4 (2)	1,5 (2)	2,6 (2)	

⁺ Сер. IC_{50} основываясь на (#) количестве прогонов на пример.

Следующие примеры, представленные в табл. 4, были получены с использованием условий, аналогичных тем, которые представлены в примерах, перечисленных в колонке, идентифицированной как "Пример ссылки #", делая не критические изменения способа. Табл. 4 также включает биологические данные из анализа А для данных примеров. Структуры данных примеров из табл. 4 приведены на фиг. 3.

Примеры и биологические данные для анализа А

Пр. #	Название	Данные ЯМР/Данные ЖХ-МС	Пример ссылки #	IC ₅₀ (нМ) анализ А ⁺
Пр. 14	[(1R,5S,6R)-3- <i>β</i> -(дифторметил)-2-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]пиримидин-4-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусная кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 6,30 (т, 1H), 6,03 (с, 1H), 4,21 (дд, 1H), 4,15-4,03 (м, 2H), 3,90 (ш с, 1H) 3,68-3,55 (м, 2H), 3,54-3,41 (м, 2H), 2,32 (д, 2H), 1,61 (ш с, 2H), 1,49 (д, 3H), 0,86-0,79 (м, 1H). МС (ЕС+): 355,0 (M+H).	Пр. 1	152,2 (2)
Пр. 15	[(1R,5S,6R)-3- <i>β</i> -(5-хлор-6-(дифторметил)-2-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]пиримидин-4-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусная кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 6,75 (т, 1H), 4,26 (дд, 2H), 4,19 (дд, 1H), 4,13-4,00 (м, 2H), 3,72 (т, 2H), 3,64 (дд, 1H), 2,26 (д, 2H), 1,56 (ш с, 2H), 1,47 (д, 3H), 0,91-0,74 (м, 1H). МС (ЕС+): 389,0 (M+H).	Пр. 2	19,1 (2)
Пр. 16	[(1R,5S,6R)-3- <i>β</i> -(5-хлор-2-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусная кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 4,27 (т, 2H), 4,21-4,14 (м, 1H), 4,14-4,00 (м, 2H), 3,74 (ш т, 2H), 3,65 (дд, 1H), 2,29 (д, 2H), 1,57 (ш с, 2H), 1,47 (д, 3H), 0,87-0,78 (м, 1H). МС (ЕС+): 406,9 (M+H).	Пр. 2	6,4 (4)
Пр. 17	[(1R,5S,6R)-3- <i>β</i> -(1,1-дифторэтил)-2-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]пиримидин-4-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусная кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 6,00 (с, 1H), 4,26-4,15 (м, 1H), 4,14-3,99 (м, 2H), 3,88 (ш с, 1H), 3,62 (дд, 2H), 3,52-3,41 (м, 2H), 2,30 (д, 2H), 1,82 (т, 3H), 1,59 (ш с, 2H), 1,49 (д, 3H), 0,88 -0,78 (м, 1H). МС (ЕС+): 369,1 (M+H).	Пр. 1	131,4 (2)

Пр. 18	[(1R,5S,6R)-3-{5-хлор-6-(1,1-дифторэтил)-2-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусная кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 4,27 (т, 2H), 4,20 - 3,94 (м, 3H), 3,73-3,65 (м, 2H), 3,62 (дд, 1H), 2,29 (д, 2H), 1,90 (т, 3H), 1,55 (ш с, 2H), 1,47 (д, 3H), 0,87 -0,79 (м, 1H). МС (ЕС+): 403,2 (M+H).	Пр. 2	16,7 (2)
Пр. 19	[(1R,5S,6R)-3-{5-циано-4-(дифторметил)-6-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]пиримидин-2-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусная кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 6,86 (т, 1H), 6,02 (с, 1H), 4,68-4,53 (м, 1H), 4,39 (дт, 1H), 4,12-4,01 (м, 1H), 3,90-3,60 (ш м, 2H), 3,57-3,41 (д, 2H), 2,51-2,36 (м, 1H), 2,31 (д, 2H), 2,05-1,93 (м, 1H), 1,61 (ш с, 2H), 1,49 (д, 3H), 0,86-0,79 (м, 1H). МС (ЕС+): 363,1 (M+H)	Пр. 1	7,2 (4)
Пр. 20	[(1R,5S,6R)-3-{6-(дифторметил)-2-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-5-метилпиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусная кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 7,03 (т, 1H), 4,53-4,43 (м, 1H), 4,41-4,29 (м, 1H), 4,29-4,15 (м, 3H), 4,00-3,87 (м, 2H), 3,85 (дд, 1H), 2,37 -2,30 (м, 5H), 1,70-1,64 (ш с, 2H), 1,52 (д, 3H), 0,88-0,80 (м, 1H). МС (ЕС+): 368,9 (M+H).	Пр. 1	33,4 (2)
Пр. 21	[(1R,5S,6R)-3-{3-хлор-5-циано-4-(дифторметил)-6-[(2S,3R)-3-гидрокси-2,3-диметилазетидин-1-ил]пиримидин-2-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусная кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 7,11 (т, 1H), 4,38-4,21 (м, 4H), 3,85 (д, 1H), 3,75 (дд, 2H), 2,29 (д, 2H), 1,61 - 1,55 (м, 2H), 1,41 (с, 3H), 1,40 (д, 3H), 0,88-0,81 (м, 1H). МС (ЕС+): 427,0 (M+H).	Пр. 2	8,7 (2)

Пр. 22	[(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S,3R)-3-гидрокси-2,3-диметилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусная кислота	МС (ЕС+): 387,1 (М+Н). Время удержания: 2,190 мин.; Колонка: Waters Atlantis dC18 4,6x50 мм, 5 мкм. Модификатор: ТФО 0,05%. Градиент: 95% воды/5% ацетонитрила линейно до 5% воды / 95% ацетонитрила более 4,0 мин., удержание при 5% воды/95% ацетонитрила для общего времени прогона 5,0 мин. Поток: 2,0 мл/мин..	Пр. 1	702,8 (2)
Пр. 23	[(1R,5S,6R)-3-{5-циано-6-[(2S,4S)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-ил]-4-(трифторметил)пиримидин-2-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусная кислота	МС (АР+): 411,1 (М+Н); Время удержания = 1,62 мин.; Колонка: Waters XBridge C18 4,6x50, 5 мкм Подвижная фаза А: 0,03% NH ₄ ОН в Н ₂ О (об./об.); Подвижная фаза В: 0,03% NH ₄ ОН в ацетонитриле (об./об.) Градиент: 95,0% Н ₂ О/5,0% Ацетонитрила линейно до 5% Н ₂ О/95% Ацетонитрила на 4,0 мин., удержание при 5% Н ₂ О/95% Ацетонитрила для общего времени прогона 5,0 мин. Поток: 2 мл/мин.	Пр. 1	11,6 (2)
Пр. 24	[(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-5-метил-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусная кислота	¹ Н ЯМР (600 МГц, CD ₃ OD) δ: 4,15-4,22 (м, 1Н), 4,02-4,14 (м, 4Н), 3,56-3,67 (м, 3Н), 2,32 (ш д, 2Н), 2,20-2,23 (м, 3Н), 1,54-1,57 (м, 2Н), 1,50 (д, 3Н), 0,87-0,94 (м, 1Н). МС (ЕС+): 387,8 (М+Н).	Пр. 1	9,7 (4)

Пр. 25	[(1R,5S,6R)-3-{6-(дифторметил)-2-[(2S,3R)-3-гидрокси-2,3-диметилазетидин-1-ил]-5-метилпиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусная кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 6,46 (м, 1H), 4,17-3,98 (м, 3H), 3,79 (д, 1H), 3,72 (д, 1H), 3,59 (дд, 2H), 2,29 (д, 2H), 2,23 (с, 3H), 1,53 (ш с, 2H), 1,46-1,31 (м, 6 час), 0,93-0,84 (м, 1H). МС (ЕС+): 382,9 (M+H).	Пр. 1	258,9 (2)
Пр. 26	[(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S,3R)-3-гидрокси-2,3-диметилазетидин-1-ил]-5-метил-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусная кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 4,17-3,98 (м, 3H), 3,76 (дд, 2H), 3,58 (т, 2H), 2,28 (д, 2H), 2,19 (д, 3H), 1,53 (ш с, 2H), 1,45-1,30 (м, 6 час), 0,94-0,81 (м, 1H). МС (ЕС+): 401,0 (M+H).	Пр. 1	63,6 (2)
Пр. 27	[(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиридин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусная кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 6,30 (д, 1H), 5,46 (с, 1H), 4,23-4,16 (м, 1H), 4,16-4,08 (м, 1H), 4,00-3,90 (м, 1H), 3,57 (дд, 2H), 3,50 (дд, 1H), 3,41 - 3,32 (м, 2H), 2,31 (д, 2H), 1,67-1,62 (м, 2H), 1,48 (д, 3H), 0,93 - 0,82 (м, 1H). МС (ЕС+): 371,9 (M+H)	Пр. 1	109,4 (2)
Пр. 28	[(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-метилпирролидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусная кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 5,97 (с, 1H), 4,26-4,18 (м, 1H), 3,93 (ш с, 1H), 3,72 - 3,40 (м, 5H), 2,32 (д, 2H), 2,15 - 1,94 (м, 2H), 1,94 - 1,81 (м, 1H), 1,74 - 1,64 (м, 1H), 1,60 (ш с, 2H), 1,24 (д, 3H), 0,87-0,79 (м, 1H). МС (ЕС+): 371,0 (M+H)	Пр. 1	119,8 (2)

Пр. 29	[(1R,5S,6R)-3-{6-(дифторметил)-2-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-5-метоксипиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}уксусная кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 6,71 (т, 1H), 4,23-3,97 (м, 5H), 3,61-3,54 (м, 3H), 3,58 (с, 3H), 2,30 (ш д, 2H), 1,56 (ш с, 2H), 1,47 (с, 3H), 0,90-0,82 (м, 1H). МС (ЕС+): 384,9(М+Н)	Пр. 13	264,9 (2)
Пр. 30	[(1R,5S,6R)-3-{4-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)-1,3,5-триазин-2-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}уксусная кислота	¹ H ЯМР (400МГц, CD ₃ OD) δ: 4,32 - 4,22 (м, 1H), 4,22 - 4,10 (м, 2H), 3,97-3,85 (м, 2H), 3,73 (дд, 1H), 3,55 - 3,42 (м, 2H), 2,41 - 2,21 (м, 2H), 1,56 (ш с, 2H), 1,50 (д, 3H), 0,85 - 0,68 (м, 1H). МС (ЕС+): 373,9 (М+Н)	Пр. 1	509,2 (2)
Пр. 31	{(1R,5S,6s)-3-[5-циано-6-циклобутил-4-(трифторметил)пиридин-2-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}уксусная кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 6,59 (с, 1H), 4,26-4,05 (м, 1H), 4,02-3,88 (м, 1H), 3,81-3,53 (м, 3H), 2,39-2,52 (м, 2H) 2,39-2,28 (м, 4H), 2,16-2,03 (м, 1H), 1,99-1,86 (м, 1H), 1,75-1,62 (м, 2H), 0,92-0,83 (м, 1H). МС (ЕС+): 365,9 (М+Н).	Пр. 6	30,0 (2)
Пр. 32	[(1R,5S,6R)-3-{6-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}уксусная кислота	¹ H ЯМР (400МГц, CD ₃ OD) δ: 5,18 (с, 1H), 4,25 - 4,18 (м, 1H), 4,18 - 4,12 (м, 1H), 4,11 - 4,03 (м, 1H), 3,73 (ш м., 2H), 3,57 (дд, 1H), 3,42 (ш д, 2H), 2,31 (д, 2H), 1,59 (ш с, 2H), 1,48 (д, 3H), 0,86-0,79 (м, 1H). МС (ЕС+): 372,9 (М+Н)	Пр. 1	1,760,4 (2)
Пр. 33	[(1R,5S,6R)-3-{6-(1,1-дифторэтил)-2-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-5-метилпиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}уксусная кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 4,24-3,91 (м, 5H), 3,68-3,44 (м, 3H), 2,27 (д, 2H), 2,20 (ш с, 3H), 1,90 (т, 3H), 1,58-1,41 (м, 5H), 0,91 (ш с, 1H). МС (ЕС+): 382,9 (М+Н).	Пр. 1	113,6 (4)

Пр. 34	[(1R,5S,6R)-3-{2-(1,1-дифторэтил)-6-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]пиридин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусная кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 6,27 (с, 1H), 5,40 (с, 1H), 4,19 (т, 1H), 4,09-4,14 (м, 1H), 3,91-3,98 (м, 1H), 3,54-3,58 (м, 2H), 3,48 (дд, 1H), 3,32-3,36 (м, 2H), 2,30 (д, 2H), 1,86 (т, 3H), 1,61-1,64 (м, 2H), 1,47 (т, 3H), 0,85-0,89 (м, 1H). МС (ЕС+): 368,0 (M+H).	Пр. 12	331,4 (2)
Пр. 35	[(1R,5S,6R)-3-{5-хлор-2-[(2S,4S)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусная кислота	МС (ЕС+): 421,32 (M+H). Время удержания = 4,1336; SFC Колонка: Lux Cell 3 4,6 x 100 мм 5 мкм. Модификатор А: СО ₂ , Модификатор В: Метанол с 0,2% NH ₄ ОН. Градиент: 85:15 А:В, удержание на 6 минуте. Колонка Темп. = 40 °С. Обратное давление: 120 бар. Поток: 1,5 мл/мин.	Пр. 2	187,5 (2)
Пр. 36	[(1R,5S,6R)-3-{5-хлор-6-(дифторметил)-2-[(2S,3R)-3-гидрокси-2,3-диметилазетидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусная кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 6,75 (т, 1H), 4,25 (дд, 2H), 4,14 (кв, 1H), 3,88-3,65 (м, 4H), 2,30 (д, 2H), 1,57 (ш с, 2H), 1,47-1,31 (м, 6 час), 0,88-0,78 (м, 1 H). МС (ЕС+): 402,9 (M+H).	Пр. 2	102,8 (2)
Пр. 37	{(1R,5S,6s)-3-[5-циано-4-(дифторметил)-6-(пирролидин-1-ил)пиридин-2-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусная кислота	МС (API+): 363 (M+H). Время удержания: 3,218. Способ 1*	Пр. 1	58,3 (4)

Пр. 38	{{(1R,5S,6s)-3-[5-циано-4-(дифторметил)-6-(2-метилпирролидин-1-ил)пиримидин-2-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}уксусная кислота	МС (API+): 377 (M+N). Время удержания: 3,325. Способ 1*	Пр. 1	25,3 (4)
Пр. 39	{{(1R,5S,6s)-3-[2-(2-метилпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}уксусная кислота	МС (API+): 385 (M+N). Время удержания = 3,528. Способ 2**	Пр. 1	24,8 (2)
Пр. 40	[(1R,5S,6R)-3-{5-хлор-6-(дифторметил)-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}уксусная кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 6,74 (т, 1H), 4,45-4,35 (м, 1H), 4,25 (т, 2H), 3,98 (дт, 1H), 3,89 (кв, 1H), 3,72 (ш т, 2H), 2,45-2,33 (м, 1H), 2,30 (д, 2H), 2,00-1,89 (м, 1H), 1,61-1,53 (м, 2H), 1,47 (д, 3H), 0,87-, 0,80 (м, 1H). МС (ЕС+): 373,1 (M+N).	Пр. 2	11,1 (4)
Пр. 41	[(1R,5S,6R)-3-{6-(дифторметил)-5-этил-2-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}уксусная кислота	¹ H ЯМР (400МГц, CD ₃ OD) δ: 6,52 (т, 1H), 4,20 - 4,14 (м, 1H), 4,09 (кв, 1H), 4,05 - 3,93 (м, 3H), 3,66 - 3,56 (м, 3H), 2,75 (кв, 2H), 2,34-2,27 (ш м, 2H), 1,57 (ш с, 2H), 1,48 (д, 3H), 1,03 (т, 3H), 0,93 - 0,85 (м, 1H). МС (ЕС+): 382,9 (M+N).	Пр. 8	110,7 (2)
Пр. 42	[(1R,5S,6R)-3-{5-метил-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}уксусная кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 4,34-4,43 (м, 1H), 3,95-4,09 (м, 3H), 3,86-3,95 (м, 1H), 3,48-3,61 (м, 2H), 2,30-2,40 (м, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,89-2,00 (м, 1H), 1,45-1,54 (м, 5H), 0,95-1,04 (м, 1H). МС (ЕС+): 371,1 (M+N).	Пр. 1	8,8 (4)

Пр. 43	[(1R,5S,6R)-3-{6-(дифторметил)-5-метил-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}уксусная кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 6,45 (т, 1H), 4,43-4,28 (м, 1H), 4,06 (дд, 2H), 3,94 (дт, 1H), 3,85 (кв, 1H), 3,64-3,50 (м, 2H), 2,36 (дтд, 1H), 2,28 (д, 2H), 2,21 (т, 3H), 2,00-1,88 (м, 1H), 1,51 (ш с, 2H), 1,47 (д, 3H), 0,99-0,81 (м, 1H). МС (ЕС+): 353,1 (M+H).	Пр. 1	17,8 (4)
Пр. 44	[(1R,5S,6R)-3-{6-(1,1-дифторэтил)-5-метил-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}уксусная кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 4,43-4,21 (м, 1H), 4,02 (т, 2H), 3,94-3,77 (м, 2H), 3,49 (т, 2H), 2,40-2,29 (м, 1H), 2,26 (д, 2H), 2,19 (ш с, 3H), 1,93 (м, 4H), 1,47 (м, 5H), 0,98-0,87 (м, 1H). МС (ЕС+): 367,3 (M+H).	Пр. 1	51,4 (4)
Пр. 45	[(1R,5S,6R)-3-{5-циклопропил-6-(дифторметил)-2-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}уксусная кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 7,04 (т, 1H), 4,27-4,18 (м, 3H), 4,11-4,03 (м, 2H), 3,65-3,51 (м, 3H), 2,30 (д, 2H), 1,86-1,75 (м, 1H), 1,54-1,50 (м, 2H), 1,47 (д, 3H), 1,04-0,97 (м, 2H), 0,95-0,87 (м, 1H), 0,47-0,41 (м, 2H). МС (ЕС+): 395,0 (M+H).	Пр. 7	237,8 (2)
Пр. 46	{(1R,5S,6s)-3-[6-(азетидин-1-ил)-5-циано-4-(трифторметил)пиридин-2-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}уксусная кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 6,07 (с, 1H), 4,29 (т, 4H), 4,04 - 3,56 (ш м., 2H), 3,51 (дд, 2H), 2,41 - 2,27 (м, 4H), 1,62 (ш с, 2H), 0,87 - 0,74 (м, 1H). МС (ЕС+): 366,8 (M+H).	Пр. 1	21,5 (2)
Пр. 47	{(1R,5S,6s)-3-[2-(азетидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}уксусная кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 6,30 (с, 1H), 4,18 (т, 4H), 4,05-3,93 (м, 1H), 3,79-3,70 (м, 1H), 3,65-3,50 (м, 2H), 2,43-2,34 (м, 2H), 2,33 (д, 2H), 1,70-1,59 (м, 2H), 0,87-0,79 (м, 1H). МС (ЕС+): 342,9 (M+H).	Пр. 1	619,1 (2)

Пр. 48	(2S,3R)-1-[5-хлор-4- {(1R,5S,6S)-6- [(метилсульфонил)метил]-3- азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил}- 6- (трифторметил)пиримидин- 2-ил]-2,3-диметилазетидин- 3-ол	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 4,42- 4,27 (м, 2H), 4,21-4,10 (м, 1H), 3,89- 3,70 (м, 4H), 3,17 (д, 2H), 3,01 (с, 3H), 1,86 (д, 2H), 1,50-1,33 (м, 6 час), 1,06-0,93 (м, 1H). МС (ЕС+): 455,0 (M+H).	Пр. 1	1,359 (2)
Пр. 49	[(1R,5S,6S)-3-{2-[(2S)-2- метилазетидин-1-ил]-6- (трифторметил)пиримидин- 4-ил]-3- азабицикло[3.1.0]гекс-6- ил}уксусная кислота	¹ H ЯМР (400МГц, CD ₃ OD) δ: 6,05 (с, 1H), 4,49 - 4,37 (м, 1H), 4,00 (дт, 1H), 3,95 - 3,85 (м, 1H), 3,77 - 3,54 (м, 3H), 3,42 (ш д, 1H), 2,40 (ддд, 1H), 2,12 (д, 2H), 2,01 - 1,79 (м, 3H), 1,48 (д, 3H), 1,38-1,29 (м, 1H). МС (ЕС+): 356,9 (M+H).	Пр. 1	2084 (4)
Пр. 50	[(1R,5S,6R)-3-{5-циано-4- (1,1-дифторэтил)-3-фтор-6- [(2S,3R)-3-гидрокси-2- метилазетидин-1- ил]пиридин-2-ил]-3- азабицикло[3.1.0]гекс-6- ил}уксусная кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 4,71- 4,64 (м, 1H), 4,24-4,30 (м, 1H), 4,16- 4,11 (м, 1H), 4,09-3,98 (м, 2H), 3,78- 3,62 (м, 3H), 2,35 (д, 2H), 1,99 (т, 3H), 1,66-1,60 (м, 2H), 1,47 (д, 3H), 0,92-0,87 (м, 1H). МС (ЕС+): 411,1 (M+H).	Пр. 1	4,4 (2)
Пр. 51	{(1R,5S,6s)-3-[5-циано-6- (циклобутиламино)-4- (дифторметил)пиридин-2- ил]-3-азабицикло[3.1.0]гекс- 6-ил}уксусная кислота	МС (API+): 363 (M+H). Время удержания = 3,226. Способ 2**	Пр. 1	150,4 (4)
Пр. 52	3-[(1R,5S,6R)-3-{5-циано-6- [(2S,3R)-3-гидрокси-2- метилазетидин-1-ил]-4- (трифторметил)пиридин-2- ил]-3-азабицикло[3.1.0]гекс- 6-ил]пропионовая кислота	¹ H ЯМР (400МГц, CD ₃ OD) δ: 6,13 (с, 1H), 4,66 (ддд, 1H), 4,34 - 4,23 (м, 1H), 4,14 (дт, 1H), 4,01-3,78 (ш м., 1H), 3,78 (дд, 1H), 3,68 - 3,40 (м, 3H), 2,40 (т, 2H), 1,65 - 1,52 (м, 4H), 1,49 (д, 3H), 0,60 (тт, 1H). МС (ЕС+): 411,0 (M+H).	Пр. 1;	82,5 (2)

Пр. 53	[(1R,5S,6R)-3-{5-циано-2-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусная кислота	МС (ЕС+): 398,3 (М+Н); Время удержания: 2,1964. Способ 3***	Пр. 1	21,0 (2)
Пр. 54	[(1R,5S,6R)-3-{5-циано-4-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусная кислота	МС (ЕС+): 398,2 (М+Н); Время удержания: 2,6397. Способ 3***	Пр. 1	19,0 (2)
Пр. 55	[(1R,5S,6R)-3-{5-циано-4-(дифторметил)-6-[(2S,3R)-3-гидрокси-2,3-диметилазетидин-1-ил]пиримидин-2-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусная кислота	¹ Н ЯМР (600 МГц, CD ₃ OD) δ: 6,69 (т, 1Н), 6,08 (с, 1Н), 4,35 (кв, 1Н), 4,26 (д, 1Н), 4,10-3,93 (ш с, 1Н), 3,87 (д, 1Н), 3,74 - 3,43 (м, 3Н), 2,32 (д, 2Н), 1,69 - 1,55 (м, 2Н), 1,44-1,38 (м, 6 час), 0,87 - 0,81 (м, 1Н). МС (ЕС+): 392,9 (М+Н).	Пр. 1	13,7 (2)

⁺ Сер. IC₅₀ основываясь на (#) количестве прогонов на пример.

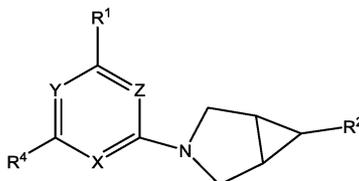
* Примеры 37 и 38 применяют способ 1: колонка: Xbridge C18 2,1×50 мм 5 мкм. Температура: 40°C. Подвижная фаза А: 0,0375% ТФО в Н₂О. Подвижная фаза В: 0,01875% ТФО в ацетонитриле. Первоначальные условия: В: 1%, А: 99%. Градиент: В: 1%, А: 99% до В: 5%, А: 95% от t=0,00 до 0,60 мин, затем до В: 100% от t=0,60 до 4,00 мин, затем до В: 1%, А: 99% от t=4,00 до 4,30 мин, удержание до t=4,70 мин. Скорость потока=0,8 мл/мин, объем введенной пробы -2 мл.

** Примеры 39 и 51 применяют способ 2: колонка: Xbridge C18 2,1×50 мм 5 мкм. Температура: 40°C. Подвижная фаза А: 0,0375% ТФО в Н₂О. Подвижная фаза В: 0,01875% ТФО в ацетонитриле. Первоначальные условия: В: 10%, А: 90%. Удержание от t=0,00 до 0,50 мин. Градиент: от В: 10%, А: 90% до В: 100%, А: 0% от t=0,50 до 4,00 мин, затем до В: 10%, А: 90% от t=4,00 до 4,30 мин, удержание до t=4,70 мин. Скорость потока=0,8 мл/мин, объем введенной пробы -2 мл.

*** Примеры 53 и 54 применяют способ 3: колонка: OJ-H 4,6×100 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: метанол (об./об.); подвижная фаза В: СО₂ (об./об.). Градиент: 80,0% СО₂/20,0% метанол изократический более 5 мин. Поток: 1,5 мл/мин. Обратное давление: 100 Бар.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль,
в которой Y представляет собой N или C-CN;

Z представляет собой N или CH;

X представляет собой N или CR³;

при условии, что по меньшей мере один из Y, Z или X представляет собой N;

R¹ представляет собой C₃₋₇-циклоалкил или 4-7-членный гетероциклический фрагмент, причем гете-

роциклический фрагмент содержит от 1 до 2 атомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и где циклоалкильный или гетероциклический фрагмент содержит от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из $-C_{1-3}$ алкила и $-OH$, при условии, что существует не более чем один $-OH$ заместитель; или $N(C_{1-3}алкил)_2$, $NH(C_{1-3}алкил)$ или $NH(C_{3-4}циклоалкил)$, причем каждый C_{1-3} алкил замещен от 0 до 1 OH ;

R^2 представляет собой $-(L)_m-CON(R^N)_2$, $-(L)_m-SO_2R^S$, $-L-(CH_2)_nSO_2R^S$, $-L-(CH_2)_nCO_2H$, $-L-(CH_2)_nC(O)R^C$, $-L-(CH_2)_nCONHSO_2R^S$, $-L-(CH_2)_nSO_2NHCOR^S$, $-L-(CH_2)_nSO_2NHCONH_2$ или $-L-(CH_2)_n$ -тетразол-5-ил;

m равен 0 или 1;

n равен 0 или 1;

R^N представляет собой H или $-C_{1-3}$ алкил;

R^S представляет собой H или $-C_{1-3}$ алкил;

L представляет собой CH_2 , CHF или CF_2 ;

R^C представляет собой $-C_{1-4}$ алкилокси, $-C_{1-4}$ алкилоксикарбонилокси- C_{1-4} алкилокси или $-C_{1-4}$ алкилкарбонилокси- C_{1-4} алкилокси;

R^3 представляет собой H , галоген, $-CN$, $-C_{1-3}$ алкил, $-OC_{1-3}$ алкил, $-C_{1-3}$ алкил, замещенный от 1 до 3 атомами галогена, или $-C_{3-4}$ циклоалкил; и

R^4 представляет собой циклопропил, циклобутил или $-C_{1-3}$ алкил, замещенный от 0 до 5 атомами галогена, как позволяет валентность.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором

Y представляет собой N или $C-CN$;

Z представляет собой N или CH ;

X представляет собой CR^3 ;

при условии, что по меньшей мере один из Y или Z представляет собой N ;

R^1 представляет собой C_{3-7} циклоалкил или 4-7-членный гетероциклический фрагмент, причем гетероциклический фрагмент содержит от 1 до 2 атомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и где циклоалкильный или гетероциклический фрагмент содержит от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из $-C_{1-3}$ алкила и $-OH$, при условии, что существует не более чем один $-OH$ заместитель; или $N(C_{1-3}алкил)_2$, $NH(C_{1-3}алкил)$ или $NH(C_{3-4}циклоалкил)$, причем каждый C_{1-3} алкил замещен от 0 до 1 OH ;

R^2 представляет собой $-(L)_m-CON(R^N)_2$, $-(L)_m-SO_2R^S$, $-L-(CH_2)_nSO_2R^S$, $-L-(CH_2)_nCO_2H$, $-L-(CH_2)_nC(O)R^C$, $-L-(CH_2)_nCONHSO_2R^S$, $-L-(CH_2)_nSO_2NHCOR^S$, $-L-(CH_2)_nSO_2NHCONH_2$ или $-L-(CH_2)_n$ -тетразол-5-ил;

m равен 0 или 1;

n равен 0 или 1;

R^N представляет собой H или $-C_{1-3}$ алкил;

R^S представляет собой H или $-C_{1-3}$ алкил;

L представляет собой CH_2 , CHF или CF_2 ;

R^C представляет собой $-C_{1-4}$ алкилокси, $-C_{1-4}$ алкилоксикарбонилокси- C_{1-4} алкилокси или $-C_{1-4}$ алкилкарбонилокси- C_{1-4} алкилокси;

R^3 представляет собой H , галоген, $-CN$, $-C_{1-3}$ алкил, $-OC_{1-3}$ алкил, $-C_{1-3}$ алкил, замещенный от 1 до 3 атомами галогена, или $-C_{3-4}$ циклоалкил; и

R^4 представляет собой $-C_{1-3}$ алкил, замещенный от 0 до 5 атомами галогена, как позволяет валентность.

3. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором

Y представляет собой $C-CN$;

Z представляет собой N ;

X представляет собой CR^3 ;

R^1 представляет собой C_{3-7} циклоалкил или 4-7-членный гетероциклический фрагмент, причем гетероциклический фрагмент содержит от 1 до 2 атомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и где циклоалкильный или гетероциклический фрагмент содержит от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из $-C_{1-3}$ алкила и $-OH$, при условии, что существует не более чем один $-OH$ заместитель;

R^2 представляет собой $-(L)_m-CON(R^N)_2$, $-(L)_m-SO_2R^S$, $-L-(CH_2)_nSO_2R^S$, $-L-(CH_2)_nCO_2H$, $-L-(CH_2)_nC(O)R^C$, $-L-(CH_2)_nCONHSO_2R^S$, $-L-(CH_2)_nSO_2NHCOR^S$ или $-L-(CH_2)_n$ -тетразол-5-ил;

m равен 0 или 1;

n равен 0 или 1;

R^N представляет собой H или $-C_{1-3}$ алкил;

R^S представляет собой H или $-C_{1-3}$ алкил;

L представляет собой CH_2 , CHF или CF_2 ;

R^C представляет собой $-C_{1-4}$ алкилокси, $-C_{1-4}$ алкилоксикарбонилокси- C_{1-4} алкилокси или $-C_{1-4}$ алкилкарбонилокси- C_{1-4} алкилокси;

R^3 представляет собой H , галоген, $-CN$, $-C_{1-3}$ алкил, $-OC_{1-3}$ алкил, $-C_{1-3}$ алкил, замещенный от 1 до 3 атомами галогена, или $-C_{3-4}$ циклоалкил; и

R^4 представляет собой $-C_{1-3}$ алкил, замещенный от 0 до 5 атомами галогена, как позволяет валент-

ность.

4. Соединение по какому-либо одному из пп.1, 2 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором

Y представляет собой N;

Z представляет собой N;

X представляет собой CR³;

R¹ представляет собой C₃₋₇-циклоалкил или 4-7-членный гетероциклический фрагмент, причем гетероциклический фрагмент содержит от 1 до 2 атомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и где циклоалкильный или гетероциклический фрагмент содержит от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из -C₁₋₃-алкила и -ОН, при условии, что существует не более чем один -ОН заместитель;

R² представляет собой -(L)_m-CON(R^N)₂, -(L)_m-SO₂R^S, -L-(CH₂)_nSO₂R^S, -L-(CH₂)_nCO₂H, -L-(CH₂)_nC(O)R^C, -L-(CH₂)_nCONHSO₂R^S, -L-(CH₂)_nSO₂NHCOR^S или -L-(CH₂)_n-тетразол-5-ил;

m равен 0 или 1;

n равен 0 или 1;

R^N представляет собой H или -C₁₋₃-алкил;

R^S представляет собой H или -C₁₋₃-алкил;

L представляет собой CH₂, CHF или CF₂;

R^C представляет собой -C₁₋₄-алкилокси, -C₁₋₄-алкилоксикарбонилокси-C₁₋₄-алкилокси или -C₁₋₄-алкилкарбонилокси-C₁₋₄-алкилокси;

R³ представляет собой H, галоген, -CN, -C₁₋₃-алкил, -OC₁₋₃-алкил, -C₁₋₃-алкил, замещенный от 1 до 3 атомами галогена, или -C₃₋₄-циклоалкил; и

R⁴ представляет собой -C₁₋₃-алкил, замещенный от 0 до 5 атомами галогена, как позволяет валентность.

5. Соединение по какому-либо одному из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^S представляет собой H или -CH₃.

6. Соединение по какому-либо одному из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R² представляет собой -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂CH₃ или -CH₂CO₂CH₂CH₃.

7. Соединение по какому-либо одному из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R³ представляет собой H, -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -O-CH₃, циклопропил или CN.

8. Соединение по какому-либо одному из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R⁴ представляет собой -CF₃, -CHF₂ или -CF₂CH₃.

9. Соединение по какому-либо одному из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R¹ представляет собой 4-7-членный гетероциклический фрагмент, выбранный из азетидин-1-ила, пирролидин-1-ила и пиперидин-1-ила, имеющий от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из -CH₃ и -ОН, при условии, что существует не более чем один -ОН заместитель.

10. Соединение по какому-либо одному из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R¹ представляет собой азетидин-1-ил, имеющий от 1 до 2 -CH₃ заместителей и имеющий от 0 до 1 -ОН заместителя, и в котором Y представляет собой C-CN и Z представляет собой N или Y и Z, каждый, представляют собой N.

11. Соединение по какому-либо одному из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R¹ представляет собой циклобутил, имеющий от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из -CH₃ и -ОН, при условии, что существует не более чем один -ОН заместитель.

12. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из:

[(1R,5S,6R)-3-{5-циано-6-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)пиридин-2-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусной кислоты;

[(1R,5S,6R)-3-{3-хлор-5-циано-6-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)пиридин-2-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусной кислоты;

метил[(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]ацетата;

[(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусной кислоты;

[(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусной кислоты;

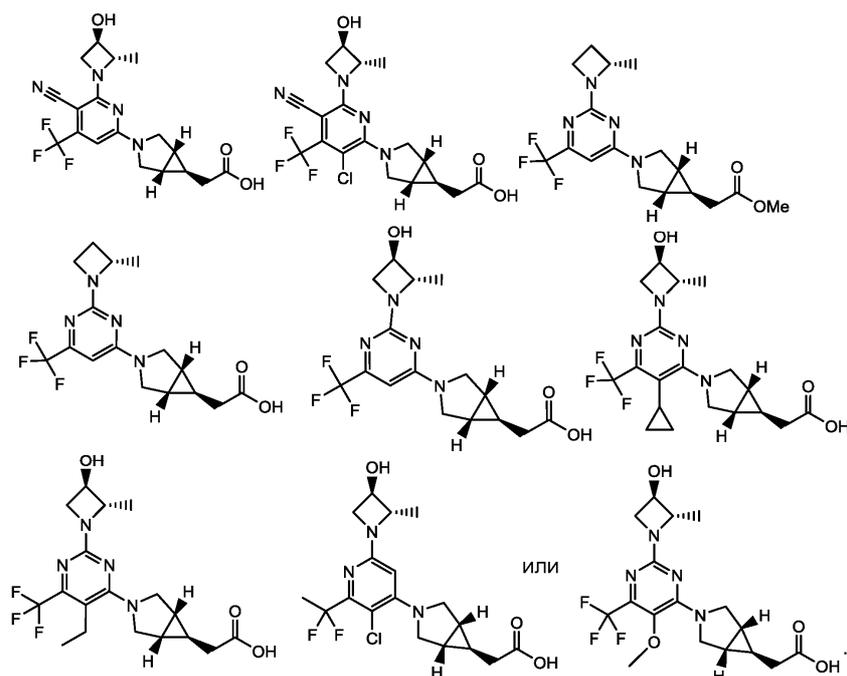
[(1R,5S,6R)-3-{5-циклопропил-2-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусной кислоты;

[(1R,5S,6R)-3-{5-этил-2-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусной кислоты;

[(1R,5S,6R)-3-{3-хлор-2-(1,1-дифторэтил)-6-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]пиридин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусной кислоты и

[(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-5-метокси-6-(трифторметил)-пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусной кислоты.

13. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из:



14. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из:

(2S,3R)-2,3-диметил-1-[4-{(1R,5S,6S)-6-[(метилсульфонил)метил]-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил}-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]азетидин-3-ола;

2-[(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]-N-(метилсульфонил)ацетамида и

(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-6-(1H-тетразол-5-илметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексана.

15. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из:

[(1R,5S,6R)-3-{5-циано-6-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)пиримидин-2-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусной кислоты;

[(1R,5S,6R)-3-{3-хлор-5-циано-6-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)пиримидин-2-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусной кислоты;

[(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусной кислоты;

[(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусной кислоты;

[(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-5-метил-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусной кислоты и

[(1R,5S,6R)-3-{5-циано-4-(1,1-дифторэтил)-3-фтор-6-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]пиримидин-2-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусной кислоты.

16. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусную кислоту.

17. Соединение по п.16, причем соединение находится в кристаллической форме [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусной кислоты.

18. Соединение по п.17, где кристаллическая форма характеризуется фактически следующими основными пиками порошковой рентгеновской дифрактограммы, выраженными через углы 2θ , как измерено с использованием медного излучения, выбранными из 9,0, 10,4, 15,0 и $21,4 \pm 0,2^\circ$.

19. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусную кислоту.

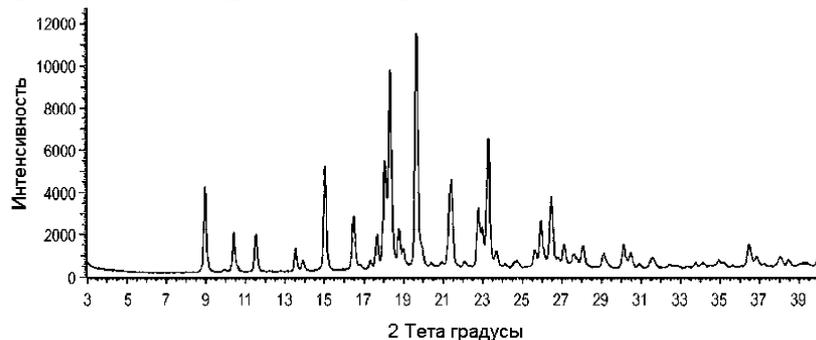
20. Соединение по п.19, где соединение представляет собой кристаллическую форму натриевой соли [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусной кислоты.

21. Соединение по п.20, где кристаллическая форма характеризуется фактически следующими основными пиками порошковой рентгеновской дифрактограммы, выраженными через углы 2θ , как измерено с использованием медного излучения, выбранными из 5,9, 11,5, 11,8, 13,3 и $21,5 \pm 0,2^\circ$.

22. Фармацевтическая композиция для лечения заболевания, для которого показан ингибитор КНК, содержащая соединение формулы (I) по какому-либо из пп.1-21 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

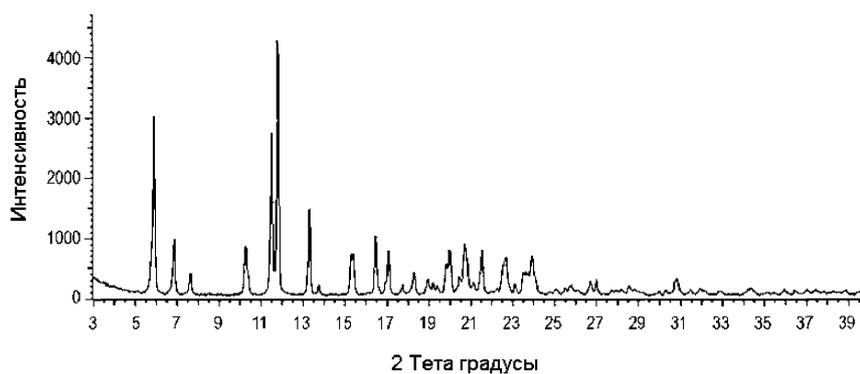
23. Способ лечения заболевания, для которого показан ингибитор КНК, где способ включает введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) по какому-либо одному из пп.1-21 или его фармацевтически приемлемой соли.

Порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической свободной кислоты из примера 4



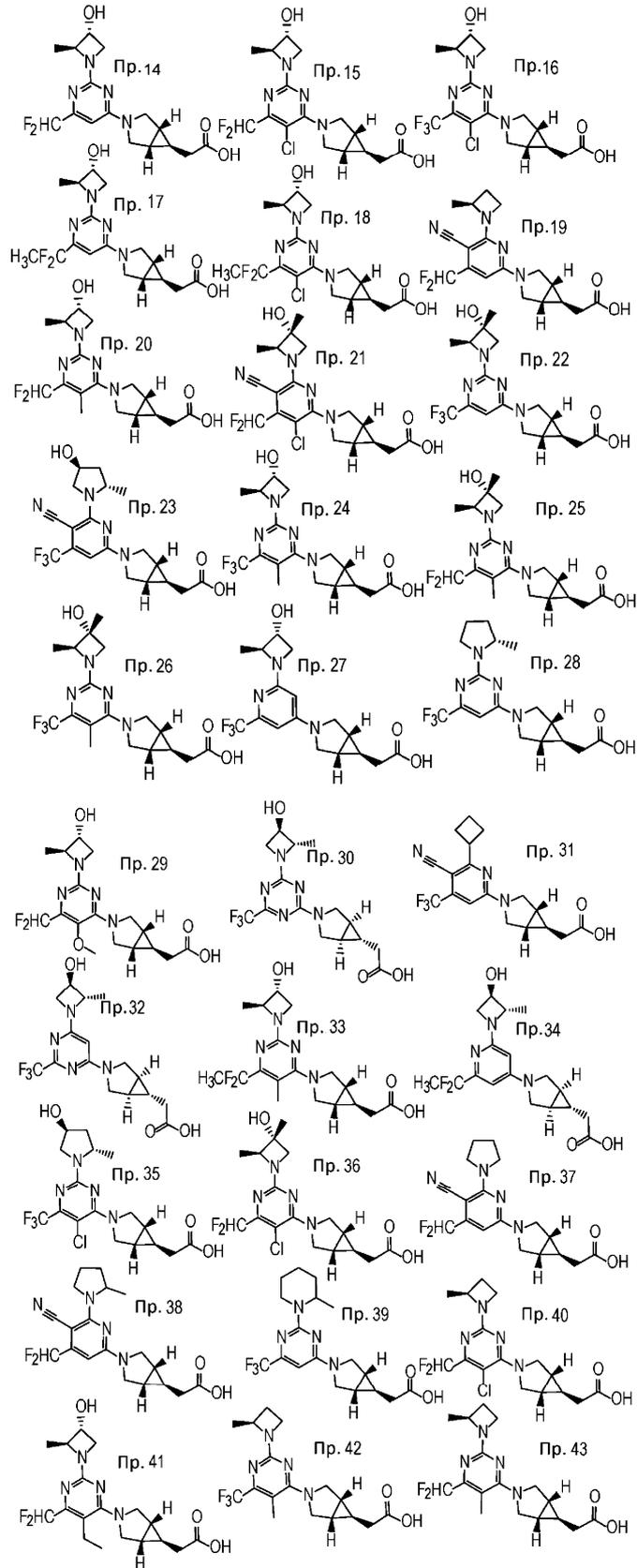
Фиг. 1

Порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической натриевой соли из примера 5

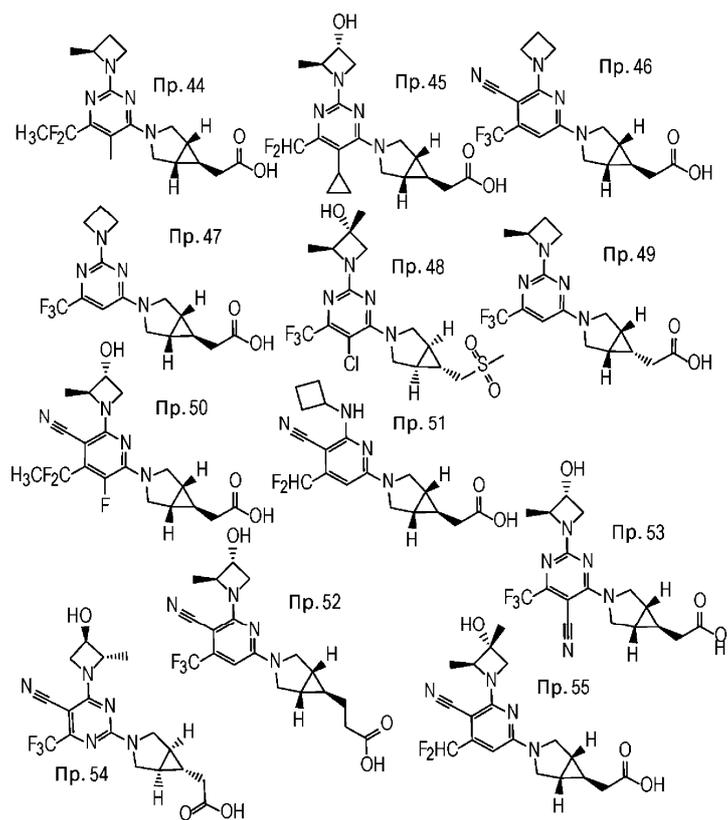


Фиг. 2

Структуры из примеров в табл. 4



Фиг. 3



Фиг. 3 (продолжение)

