

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036630**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.12.02

(21) Номер заявки
201590534

(22) Дата подачи заявки
2013.09.23

(51) Int. Cl. **C07D 487/04** (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)

(54) БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ(31) **12185941.7**(32) **2012.09.25**(33) **EP**(43) **2015.07.30**(86) **PCT/EP2013/069679**(87) **WO 2014/048865 2014.04.03**

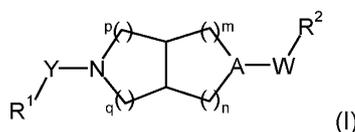
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)

(72) Изобретатель:
**Херт Жером, Хунцикер Даниэль,
Маттей Патрицио, Маузер Харальд
(CH), Тан Гочжи (CN), Ван Лиша (CH)**

(74) Представитель:
**Хмара М.В., Рыбаков В.М., Липатова
И.И., Новоселова С.В., Дощечкина
В.В., Осипов К.В., Ильмер Е.Г.,
Пантелеев А.С. (RU)**

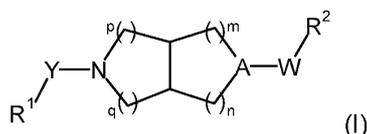
(56) **WO-A1-2011006569**

(57) В изобретении предложены новые соединения, имеющие общую формулу (I), где R¹, Y, A, W, R², m, n, p и q являются такими, как раскрыто в изобретении, композиции, включающие эти соединения, и способы применения этих соединений

**B1****036630****036630****B1**

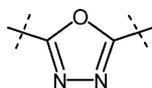
Изобретение относится к органическим соединениям, полезным для терапии или профилактики у млекопитающего, и, в частности, к ингибиторам аутотаксина (АТХ; от англ. "autotaxin"), которые являются ингибиторами продуцирования лизофосфатидной кислоты (ЛФК) и, следовательно, модуляторами уровней ЛФК и ассоциированной передачи сигнала, для лечения или профилактики патологических состояний почек, патологических состояний печени, воспалительных состояний, патологических состояний нервной системы, патологических состояний дыхательной системы, сосудистых и сердечно-сосудистых патологических состояний, фибротических заболеваний, рака, глазных патологических состояний, метаболических патологических состояний, холестатического зуда и других форм хронического зуда, а также остро и хронического отторжения трансплантата органа.

В настоящем изобретении предложены новые соединения формулы (I)



где R¹ представляет собой C₃-C₁₀-циклоалкил, C₃-C₁₀-циклоалкил-C₁-C₄-алкил, пиперазинил, пиперидинил, фенил, фенил-C₁-C₄-алкил, фенокси-C₁-C₄-алкил, фенил-C₃-C₁₀-циклоалкил, фенил-C₂-C₄-алкенил, пиридинил, пиридинил-C₁-C₄-алкил, пиридинил-C₂-C₄-алкенил, нафтил, хинолинил, изохинолинил или 1Н-индол-2-ил, которые замещены R⁸, R⁹ и R¹⁰;

Y представляет собой -OC(O)-, -C(O)-, -S(O)₂-, -CH=CH-C(O)- или



A представляет собой -N- или CH;

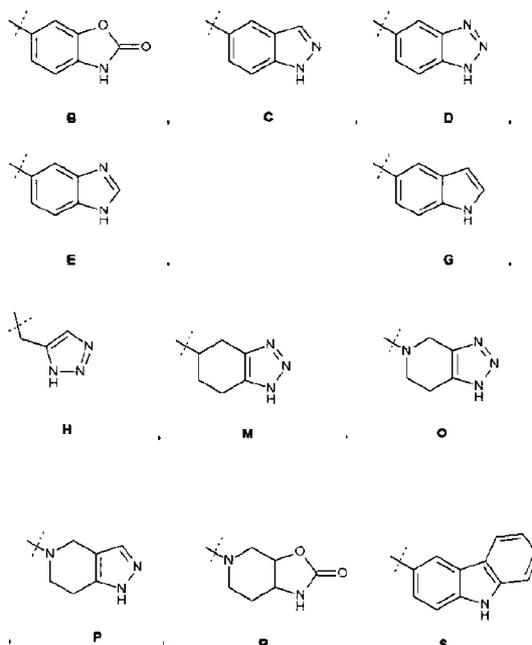
W представляет собой -NR⁶-, -C(O)-, -S(O)₂-, -C(O)-NR⁶- или -CH₂-;

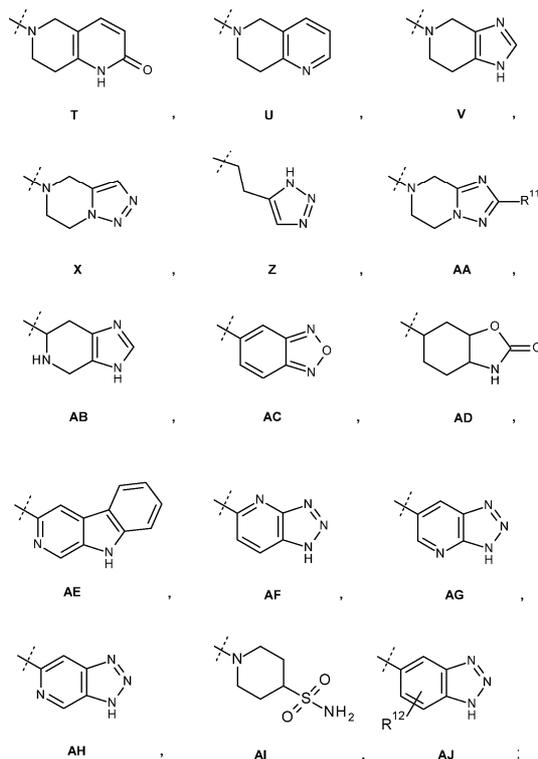
R⁶ представляет собой H или C₁-C₄-алкил;

R⁸, R⁹ и R¹⁰ независимо выбраны из H, C₁-C₄-алкила, галоген-C₁-C₄-алкила, гидроксигалоген-C₁-C₄-алкила, C₃-C₁₀-циклоалкила, C₃-C₁₀-циклоалкил-C₁-C₄-алкокси, C₃-C₁₀-циклоалкокси, C₁-C₄-алкокси, галоген-C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкоксигалоген-C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкокси, фенила, замещенного фенила, пиридинила, замещенного пиридинила, пирролила, замещенного пирролила, пирролидинила, замещенного пирролидинила, тетрагидрофуранила, атома галогена, гидрокси, циано, галоген-C₁-C₄-алкилсульфанила, галоген-C₁-C₄-алкилсульфинила, C₁-C₄-алкилкарбонила, C₁-C₄-алкилсульфонила, галоген-C₁-C₄-алкилсульфонила, ди-C₁-C₄-алкиламиносульфонила, где замещенный фенил, замещенный пирролил, замещенный пирролидинил и замещенный пиридинил замещены заместителями в количестве от одного до трех, независимо выбранными из C₁-C₄-алкила, атома галогена, галоген-C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-алкокси и галоген-C₁-C₄-алкокси;

m, n, p и q независимо выбраны из 1 или 2;

R² выбран из кольцевых систем B, C, D, E, G, H, M, O, P, R, S, T, U, V, X, Z, AA, AB, AC, AD, AE, AF, AG, AH, AI и AJ





R¹¹ представляет собой галоген-С₁-С₄-алкил;

R¹² представляет собой С₁-С₄-алкил, атом галогена, галоген-С₁-С₄-алкил или С₁-С₄-алкокси; и их фармацевтически приемлемые соли.

Аутотаксин (АТХ) представляет собой секретируемый фермент, также называемый эктонуклеотид-пирофосфатазой/фосфодиэстеразой 2 или лизофосфолипазой D, важный для преобразования лизофосфатидилхолина (ЛФХ) в биологически активную сигнальную молекулу лизофосфатидной кислоты (ЛФК). Показано, что уровни ЛФК в плазме хорошо согласуются с активностью АТХ, и, следовательно, АТХ считают важным источником внеклеточной ЛФК. Ранние эксперименты с прототипным ингибитором АТХ показали, что такое соединение способно ингибировать активность синтеза ЛФК в плазме мышей. Работа, проведенная в 1970-е и ранние 1980-е годы, продемонстрировала, что ЛФК может вызывать широкое разнообразие клеточных ответов, включая сокращение гладкомышечных клеток, активацию тромбоцитов, пролиферацию клеток, хемотаксис и другие ответы. Действия ЛФК опосредованы передачей сигнала на несколько рецепторов, сопряженных с G-белком (GPCR; от англ. "G protein coupled receptors"); первые члены этого семейства рецепторов были первоначально обозначены как рецепторы Edg (рецепторы гена дифференцировки эндотелиальных клеток; от англ. "endothelial cell differentiation gene") или гена-1 вентрикулярной зоны (vzg-1; от англ. "ventricular zone gene-1"), но в настоящее время их называют рецепторами ЛФК (LPA; от англ. "lysophosphatidic acid"). Прототипная группа теперь состоит из LPA1/Edg-2/VZG-1, LPA2/Edg-4 и LPA3/Edg-7. Недавно описано три дополнительных рецептора ЛФК LPA4/p2y9/GPR23, LPA5/GPR92 и LPA6/p2Y5, обладающие более близким родством с нуклеотид-селективными пуринергическими рецепторами, чем с прототипными рецепторами LPA1-3. Ось передачи сигнала АТХ-ЛФК вовлечена в широкий ряд физиологических и патофизиологических функций, включающих, например, функцию нервной системы, развитие кровеносных сосудов, сердечно-сосудистую физиологию, репродуктивную функцию, функцию иммунной системы, хронические воспаления, метаболизм и прогрессирование опухолей, фиброз органов, а также ожирение и/или другие метаболические заболевания, такие как сахарный диабет. Таким образом, повышенная активность АТХ и/или повышенные уровни ЛФК, измененная экспрессия рецептора ЛФК и измененные ответы на ЛФК могут вносить вклад в возникновение, прогрессирование и/или результат ряда различных патофизиологических состояний, связанных с осью АТХ/ЛФК.

В соответствии с изобретением соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли можно применять для лечения или профилактики заболеваний, расстройств или состояний, связанных с активностью аутоtakсина и/или с биологической активностью лизофосфатидной кислоты (ЛФК).

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли в данном изобретении ингибируют активность аутоtakсина и, следовательно, ингибируют продуцирование ЛФК и модулируют уровни ЛФК и ассоциированную передачу сигнала. Ингибиторы аутоtakсина, раскрытые в данном изобретении, полезны в качестве средств для лечения или предупреждения заболеваний или патологических состояний, при которых активность АТХ и/или передача сигнала LPA участвует, вовлечена в этиологию или

патологию заболевания или иначе связана по меньшей мере с одним симптомом этого заболевания. Ось АТХ-ЛФК вовлечена, например, в ангиогенез, хроническое воспаление, аутоиммунные заболевания, фибротические заболевания, рак, а также метастазы и прогрессирование опухоли, глазные патологические состояния, метаболические патологические состояния, такие как ожирение и/или сахарный диабет, такие состояния, как холестатический зуд или другие формы хронического зуда, а также острое и хроническое отторжение трансплантата органа.

Объектами настоящего изобретения являются соединения формулы (I) и их упомянутые выше соли, а также их применение в качестве терапевтически активных веществ, являющихся ингибиторами активности аутотаксина, способ получения этих соединений, промежуточные соединения, фармацевтические композиции, ингибирующие активность аутотаксина, лекарственные средства, содержащие данные соединения или их фармацевтически приемлемые соли, применение этих соединений или солей для лечения или профилактики расстройств или патологических состояний, связанных с активностью АТХ и/или с биологической активностью лизофосфатидной кислоты (LPA).

Термин "алкенил" означает одновалентную нормальную или разветвленную углеводородную группу из атомов углерода в количестве от 2 до 7 по меньшей мере с одной двойной связью. В конкретных воплощениях изобретения алкенил имеет от 2 до 4 атомов углерода по меньшей мере с одной двойной связью. Примеры алкенила включают этенил, пропенил, проп-2-енил, изопропенил, н-бутенил и изобутенил. Конкретная алкенильная группа представляет собой этенил.

Термин "алкокси" означает группу формулы $-O-R'$, где R' представляет собой алкильную группу. Примеры алкоксигруппы включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси и трет-бутокси. Конкретная алкоксигруппа включает метокси.

Термин "алкоксиалкокси" означает алкоксигруппу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкоксигруппы замещен другой алкоксигруппой. Примеры алкоксиалкоксигруппы включают метоксиметокси, этоксиметокси, метоксиэтокси, этоксиэтокси, метоксипропокси и этоксипропокси. Конкретные алкоксиалкоксигруппы включают метоксиметокси и метоксиэтокси.

Термин "алкоксиалкоксиалкил" означает алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен алкоксиалкоксигруппой. Примеры алкоксиалкоксиалкильной группы включают метоксиметоксиметил, этокси метокси метил, метоксиэтоксиметил, этоксиэтокси метил, метоксипропоксиметил, этоксипропоксиметил, метоксиметоксиэтил, этоксиметоксиэтил, метоксиэтоксиэтил, этоксиэтоксиэтил, метоксипропоксиэтил и этоксипропоксиэтил.

Термин "алкоксиалкил" означает алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен алкоксигруппой. Иллюстративные алкоксиалкильные группы включают метоксиметил, этоксиметил, метоксиэтил, этоксиэтил, метоксипропил, этоксипропил и изопропоксиметил. Конкретная алкоксиалкильная группа включает метоксиметил, метоксиэтил и изопропоксиметил.

Термин "алкоксигалогеналкил" означает галогеналкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода галогеналкильной группы замещен алкоксигруппой. Иллюстративные алкоксигалогеналкильные группы включают метокситрифторэтил, этокситрифторэтил, метокситрифторпропил, этокситрифторпропил и изопропокситрифторэтил. Конкретная алкоксигалогеналкильная группа включает метокситрифторэтил.

Термин "алкил" означает одновалентную нормальную или разветвленную насыщенную углеводородную группу из атомов углерода в количестве от 1 до 12. В конкретных воплощениях изобретения алкил имеет от 1 до 7 атомов углерода, и в более конкретных воплощениях изобретения от 1 до 4 атомов углерода. Примеры алкила включают метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил и втор-бутил, пентил. Конкретные алкильные группы включают метил, этил, пропил и изопропил. Более конкретные алкильные группы представляют собой метил и изопропил.

Термин "алкилкарбонил" означает группу формулы $-C(O)-R'$, где R' представляет собой алкильную группу. Примеры алкилкарбонильных групп включают группы формулы $-C(O)-R'$, где R' представляет собой метил или этил. Конкретные алкилкарбонильные группы включают группы формулы $-C(O)-R'$, где R' представляет собой метил.

Термин "алкилсульфанил" означает группу формулы $-S-R'$, где R' представляет собой алкильную группу. Примеры алкилсульфанильных групп включают группы формулы $-S-R'$, где R' представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил или трет-бутил. Конкретные алкилсульфанильные группы включают группу формулы $-S-R'$, где R' представляет собой метил.

Термин "алкилсульфинил" означает группу формулы $-S(O)-R'$, где R' представляет собой алкильную группу. Примеры алкилсульфинильных групп включают группы формулы $-S(O)-R'$, где R' представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил или трет-бутил. Конкретные алкилсульфинильные группы включают группу формулы $-S(O)-R'$, где R' представляет собой метил.

Термин "алкилсульфонил" означает группу формулы $-S(O)_2-R'$, где R' представляет собой алкильную группу. Примеры алкилсульфонильных групп включают группы формулы $-S(O)_2-R'$, где R' представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил или трет-бутил. Конкретные алкилсульфонильные группы включают группу формулы $-S(O)_2-R'$, где R' представляет собой метил.

Термин "алкинил" означает одновалентную нормальную или разветвленную насыщенную углево-

дородную группу из атомов углерода в количестве от 2 до 7, содержащую одну, две или три тройные связи. В конкретных воплощениях изобретения алкинил имеет от 2 до 4 атомов углерода и содержит одну или две тройные связи. Примеры алкинила включают этинил, пропирил, проп-2-инил, изопропирил и н-бутирил.

Термин "амино" означает группу $-NH_2$.

Термин "аминоалкил" означает алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен аминогруппой. Примеры аминоалкила включают аминотетил, аминопентил, амино-1-метилэтил, аминопропил, аминотетилпропил и аминопропил. Конкретными примерами являются аминотетил и аминопентил.

Термин "аминосульфони́л" означает группу $-S(O)_2-NH_2$. Термин "карбонил" означает группу $-C(O)-$. Термин "циано" означает группу $-C\equiv N$.

Термин "циклоалкокси" означает группу формулы $-O-R'$, где R' представляет собой циклоалкильную группу. Примеры циклоалкоксигруппы включают циклопропокси, циклобутокси, циклопентилокси, циклогексилокси, циклогептилокси и циклооктилокси. Конкретная циклоалкоксигруппа представляет собой циклопропокси.

Термин "циклоалкоксиалкил" означает алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен циклоалкоксигруппой. Примеры циклоалкоксиалкильных групп включают циклопропоксиметил, циклопропоксиэтил, циклобутокси метил, циклобутоксиэтил, циклопентилоксиметил, циклопентилоксиэтил, циклогексилоксиметил, циклогексилоксиэтил, циклогептилоксиметил, циклогептилоксиэтил, циклооктилоксиметил и циклооктилоксиэтил.

Термин "циклоалкил" означает одновалентную насыщенную моноциклическую или бициклическую углеводородную группу из кольцевых атомов углерода в количестве от 3 до 10. В конкретных воплощениях изобретения циклоалкил означает одновалентную насыщенную моноциклическую углеводородную группу из кольцевых атомов углерода в количестве от 3 до 8.

Бициклическая кольцевая система означает кольцевую систему, состоящую из двух насыщенных карбоциклов, имеющих два общих атома углерода. Примерами моноциклического циклоалкила являются циклопропил, циклобутанол, циклопентил, циклогексил или циклогептил. Примерами бициклического циклоалкила являются бицикло[2.2.1]гептанол или бицикло[2.2.2]октанол. Конкретные моноциклические циклоалкильные группы представляют собой циклопропил, циклобутанол, циклопентил и циклогексил. Более конкретная моноциклическая циклоалкильная группа представляет собой циклопропил.

Термин "циклоалкилалкокси" означает алкоксигруппу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкоксигруппы замещен циклоалкильной группой. Примеры циклоалкилалкокси включают циклопропилметокси, циклобутилметокси, циклопентилметокси, циклогексилметокси, циклогептилметокси и циклооктилметокси.

Термин "циклоалкилалкоксиалкил" означает алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен циклоалкилалкоксигруппой. Примеры циклоалкилалкоксиалкила включают циклопропилметоксиметил, циклопропилметоксиэтил, циклобутилметоксиметил, циклобутилметоксиэтил, циклопентилметоксиэтил, циклопентилметоксиэтил, циклогексилметоксиметил, циклогексилметоксиэтил, циклогептилметоксиметил, циклогептилметоксиэтил, циклооктилметоксиметил и циклооктилметоксиэтил.

Термин "циклоалкилалкил" означает алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен циклоалкильной группой. Примеры циклоалкилалкила включают циклопропилметил, циклопропилэтил, циклопропилбутил, циклобутилпропил, 2-циклопропилбутил, циклопентилбутил, циклогексилметил, циклогексилэтил, бицикло[4.1.0]гептанолметил, бицикло[4.1.0]гептанолэтил, бицикло[2.2.2]октанолметил, бицикло[2.2.2]октанолэтил, адамантанолметил и адамантанолэтил. Конкретными примерами циклоалкилалкила являются циклогексилметил, циклогексилэтил, бицикло[4.1.0]гептанолметил, бицикло[4.1.0]гептанолэтил, бицикло[2.2.2]октанолметил, бицикло[2.2.2]октанолэтил, адамантанолметил и адамантанолэтил. Следующими конкретными примерами циклоалкилалкила являются циклогексилметил, циклогексилэтил, бицикло[4.1.0]гептанолметил, бицикло[2.2.2]октанолметил, адамантанолметил и адамантанолэтил.

Термин "циклоалкилкарбонил" формулы $-C(O)-R'$, где R' представляет собой циклоалкильную группу. Примеры циклоалкилкарбонильных групп включают группы формулы $-C(O)-R'$, где R' представляет собой циклопропил.

Термин "циклоалкилсульфанил" означает группу формулы $-S-R'$, где R' представляет собой циклоалкильную группу. Примеры циклоалкилсульфанильных групп включают группы формулы $-S-R'$, где R' представляет собой циклопропил.

Термин "циклоалкилсульфинил" означает группу формулы $-S(O)-R'$, где R' представляет собой циклоалкильную группу. Примеры циклоалкилсульфинильных групп включают группы формулы $-S(O)-R'$, где R' представляет собой циклопропил.

Термин "циклоалкилсульфонил" означает группу формулы $-S(O)_2-R'$, где R' представляет собой циклоалкильную группу. Примеры циклоалкилсульфонильных групп включают группы формулы $-S(O)_2-R'$, где R' представляет собой циклопропил.

Термин "галогеналкокси" означает алкоксигруппу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкоксигруппы замещен одинаковыми или разными атомами галогена. Термин "пергалогеналкокси" означает алкоксигруппу, где все атомы водорода алкоксигруппы замещены одинаковыми или разными атомами галогена. Примеры галогеналкокси включают фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, трифторэтокси, трифторметилэтокси, трифтордиметилэтокси и пентафторэтокси. Конкретная галогеналкоксигруппа представляет собой трифторметокси.

Термин "галогеналкил" означает алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен одинаковыми или разными атомами галогена. Термин "пергалогеналкил" означает алкильную группу, где все атомы водорода алкильной группы замещены одинаковыми или разными атомами галогена. Примеры галогеналкила включают фторметил, дифторметил, трифторметил, трифторэтил, трифторметилэтил и пентафторэтил. Конкретная галогеналкильная группа представляет собой трифторметил.

Термин "галогеналкилсульфанил" означает группу формулы $-S-R'$, где R' представляет собой галогеналкильную группу. Примеры галогеналкилсульфанильных групп включают группы формулы $-S-R'$, где R' представляет собой трифторметил.

Термин "галогеналкилсульфинил" означает группу формулы $-S(O)-R'$, где R' представляет собой галогеналкильную группу. Примеры галогеналкилсульфинильных групп включают группы формулы $-S(O)-R'$, где R' представляет собой трифторметил.

Термин "галогеналкилсульфонил" означает группу формулы $-S(O)_2-R'$, где R' представляет собой галогеналкильную группу. Примеры галогеналкилсульфонильных групп включают группы формулы $-S(O)_2-R'$, где R' представляет собой трифторметил.

Термины "атом галогена" и "галогено" в данном описании используют взаимозаменяемо, и они означают атом фтора, хлора, брома или йода. Конкретные атомы галогена представляют собой атомы хлора, фтора и брома. Более конкретные атомы галогена представляют собой атомы хлора и фтора.

Термин "гидрокси" означает группу $-OH$.

Термин "гидроксиалкил" означает алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен гидроксигруппой. Примеры гидроксиалкила включают гидроксиметил, гидроксипропил, гидроксизетил, гидроксипропил, гидроксипропил и дигидроксипропил. Конкретными примерами являются гидроксиметил и гидроксизетил.

Термин "гидроксигалогеналкил" означает галогеналкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода галогеналкильной группы замещен гидроксигруппой. Иллюстративные гидроксигалогеналкильные группы включают гидрокситрифторэтил и гидрокситрифторпропил. Конкретные гидроксигалогеналкильные группы включают гидрокситрифторэтил.

Термин "инданилокси" означает группу формулы $-O-R'$, где R' представляет собой инданил.

Термин "инданилоксиалкил" означает алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен инданилоксигруппой. Иллюстративные инданилоксиалкильные группы включают инданилоксиметил, инданилоксизетил и инданилоксипропил. Конкретная инданилоксиалкильная группа представляет собой инданилоксиметил.

Термин "фенокси" означает группу формулы $-O-R'$, где R' представляет собой фенил.

Термин "феноксиалкил" означает алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен феноксигруппой. Иллюстративные феноксиалкильные группы включают феноксиметил, феноксизетил и феноксипропил. Конкретная феноксиалкильная группа представляет собой феноксиметил.

Термин "фенилалкенил" означает алкенильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкенильной группы замещен фенилом. Конкретная фенилалкенильная группа представляет собой фенилэтилен.

Термин "фенилалкил" означает алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен фенилом. Конкретные фенилалкильные группы представляют собой бензил, фенетил и фенилпропил. Более конкретные фенилалкильные группы представляют собой бензил и фенетил. Более конкретная фенилалкильная группа представляет собой бензил.

Термин "фенилалкинил" означает алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен фенилом. Конкретная фенилалкильная группа представляет собой фенилэтилен.

Термин "фенилциклоалкил" означает циклоалкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода циклоалкильной группы замещен фенилом. Конкретная фенилциклоалкильная группа представляет собой фенилциклопропил.

Термин "пиридинилалкенил" означает алкенильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкенильной группы замещен пиридином. Конкретная пиридинилалкенильная группа представляет собой пиридинилэтилен.

Термин "пиридинилалкил" означает алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен пиридином. Конкретные пиридинилалкильные группы представляют собой пиридинилметил, пиридинилэтил и пиридинилпропил. Более конкретная пиридинилалкильная

группа представляет собой пиридинилэтил.

Термин "пиридинилалкинил" означает алкинильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкинильной группы замещен пиридином. Конкретная пиридинилалкинильная группа представляет собой пиридинилэтинил.

Термин "тиофенилалкенил" означает алкенильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкенильной группы замещен тиофенилом. Конкретная тиофенилалкенильная группа представляет собой тиофенилэтенил.

Термин "тиофенилалкил" означает алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен тиофенилом. Конкретные тиофенилалкильные группы представляют собой тиофенилметил, тиофенилэтил и тиофенилпропил. Более конкретная тиофенилалкильная группа представляет собой тиофенилметил.

Термин "тиофенилалкинил" означает алкинильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкинильной группы замещен тиофенилом. Конкретная тиофенилалкинильная группа представляет собой тиофенилэтинил.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, сохраняющим биологическую эффективность и свойства свободных оснований или свободных кислот и не являющимся ни биологически, ни иначе нежелательными. Эти соли образуют с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и тому подобное, в частности соляная кислота, и с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, пара-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, N-ацетилцистеин и тому подобное. Кроме того, эти соли могут быть получены путем присоединения неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. Соли, образованные из неорганического основания, включают, но не ограничены ими, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния и тому подобное. Соли, образованные из органических оснований, включают, но не ограничены ими, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклических аминов и основных ионообменных смол, таких как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, лизин, аргинин, N-этилпиперидин, пиперидин, полииминные смолы и тому подобное. Конкретные фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) представляют собой соли гидрохлориды, соли метансульфоновой кислоты и соли лимонной кислоты.

"Фармацевтически приемлемые сложные эфиры" означают, что соединения общей формулы (I) могут быть дериватизированы по функциональным группам таким образом, чтобы получить производные, способные к обратному преобразованию в исходные соединения *in vivo*. Примеры таких соединений включают физиологически приемлемые и метаболически лабильные сложноэфирные производные, такие как метоксиметиловые эфиры, метилтиометиловые эфиры и пивалоилоксиметиловые эфиры. Кроме того, любые соединения, физиологически эквивалентные соединениям общей формулы (I), подобные метаболически лабильным сложным эфирам, способные к образованию исходных соединений общей формулы (I) *in vivo*, находятся в пределах объема данного изобретения.

Термин "защитная группа" (PG; от англ. "protecting group") означает группу, селективно блокирующую реакционный сайт в многофункциональном соединении, так что химическую реакцию можно проводить селективно на другом незащищенном реакционном сайте, в значении, традиционно связанном с данным значением в химии органического синтеза. Защитные группы могут быть удалены в соответствующий момент. Иллюстративными защитными группами являются аминозащитные группы, карбокси-защитные группы или гидроксизащитные группы. Конкретные защитные группы представляют собой следующие группы: трет-бутоксикарбонил (Boc), бензилоксикарбонил (Cbz), флуоренилметоксикарбонил (Fmoc) и бензил (Bn). Более конкретные защитные группы представляют собой трет-бутоксикарбонильную (Boc) и флуоренилметоксикарбонильную (Fmoc) группу. Более конкретная защитная группа представляет собой трет-бутоксикарбонильную (Boc) группу.

Сокращение мкМ означает микромолярный и эквивалентно символу μM . Сокращение мкл означает микролитр и эквивалентно символу μL . Сокращение мкг означает микрограмм и эквивалентно символу μg .

Соединения формулы (I) могут содержать несколько асимметрических центров и могут быть представлены в форме оптически чистых энантиомеров, смесей энантиомеров, таких как, например, рацематы, оптически чистых диастереоизомеров, смесей диастереоизомеров, диастереоизомерных рацематов или смесей диастереоизомерных рацематов.

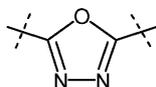
Согласно правилу Кана-Ингольда-Прелога асимметрический атом углерода может иметь "R" или "S" конфигурацию.

Воплощение настоящего изобретения также представляет собой соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, и их фармацевтически приемлемые соли, более конкретно соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении.

Другое воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, где

R^1 представляет собой C_3 - C_{10} -циклоалкил, C_3 - C_{10} -циклоалкил- C_1 - C_4 -алкил, фенил, фенил- C_1 - C_4 -алкил, феноксид- C_1 - C_4 -алкил, фенил- C_3 - C_{10} -циклоалкил, фенил- C_2 - C_4 -алкенил, пиридинил, пиридинил- C_1 - C_4 -алкил, пиридинил- C_2 - C_4 -алкенил или 1H-индол-2-ил, которые замещены R^8 , R^9 и R^{10} ;

Y представляет собой $-OC(O)-$, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$ или



A представляет собой -N- или CH;

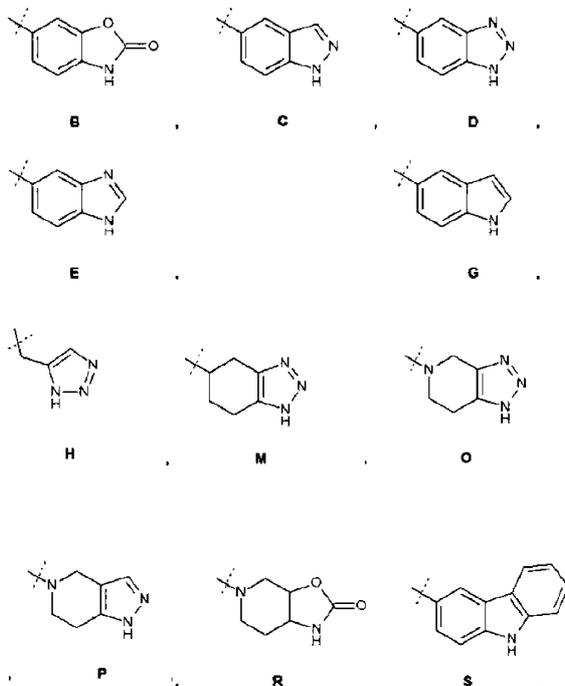
W представляет собой $-NR^6-$, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-NR^6-$ или $-CH_2-$;

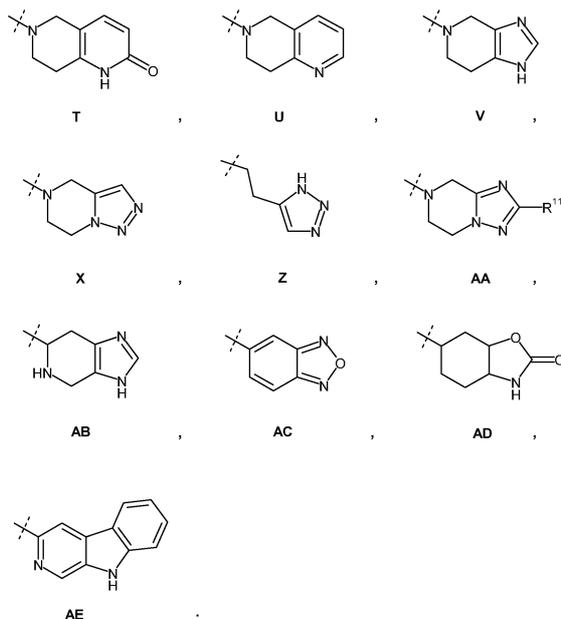
R^6 представляет собой H или C_1 - C_4 -алкил;

R^8 , R^9 и R^{10} независимо выбраны из H, C_1 - C_4 -алкила, галоген- C_1 - C_4 -алкила, гидроксигалоген- C_1 - C_4 -алкила, C_3 - C_{10} -циклоалкила, C_3 - C_{10} -циклоалкил- C_1 - C_4 -алкокси, C_3 - C_{10} -циклоалкокси, C_1 - C_4 -алкокси, галоген- C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -алкоксигалоген- C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкокси, фенила, замещенного фенила, пиридинила, замещенного пиридинила, атома галогена, гидрокси, циано, галоген- C_1 - C_4 -алкилсульфанила, галоген- C_1 - C_4 -алкилсульфинила, C_1 - C_4 -алкилсульфонила, галоген- C_1 - C_4 -алкилсульфонила, ди- C_1 - C_4 -алкиламиносульфонила, где замещенный фенил и замещенный пиридинил замещены заместителями в количестве от одного до трех, независимо выбранными из C_1 - C_4 -алкила, атома галогена, галоген- C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -алкокси и галоген- C_1 - C_4 -алкокси;

m, n, p и q независимо выбраны из 1 или 2;

R^2 выбран из кольцевых систем B, C, D, E, G, H, M, O, P, R, S, T, U, V, X, Z, AA, AB, AC, AD и AE





R^{11} представляет собой галоген- C_1 - C_4 -алкил; и их фармацевтически приемлемые соли.

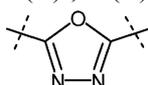
Следующее воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, где R^1 представляет собой C_3 - C_{10} -циклоалкил- C_1 - C_4 -алкил, пиперазинил, пиперидинил, фенил, фенил- C_1 - C_4 -алкил, фенокси- C_1 - C_4 -алкил, фенил- C_3 - C_{10} -циклоалкил, фенил- C_2 - C_4 -алкенил, пиридинил- C_1 - C_4 -алкил, пиридинил- C_2 - C_4 -алкенил, нафтил, хинолинил, изохинолинил или 1H-индол-2-ил, замещенные R^8 , R^9 и R^{10} .

Следующее воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, где R^1 представляет собой C_3 - C_{10} -циклоалкил- C_1 - C_4 -алкил, фенил, фенил- C_1 - C_4 -алкил, фенокси- C_1 - C_4 -алкил, фенил- C_3 - C_{10} -циклоалкил, фенил- C_2 - C_4 -алкенил, пиридинил- C_1 - C_4 -алкил, пиридинил- C_2 - C_4 -алкенил или 1H-индол-2-ил, замещенные R^8 , R^9 и R^{10} .

Конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, где R^1 представляет собой фенил- C_1 - C_4 -алкил или фенил- C_2 - C_4 -алкенил, замещенные R^8 , R^9 и R^{10} .

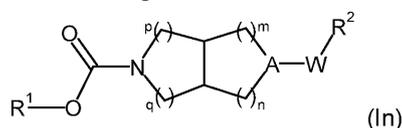
Следующее воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, где R^1 представляет собой фенил- C_1 - C_4 -алкил, замещенный R^8 , R^9 и R^{10} .

Настоящее изобретение также относится к соединениям согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, где Y представляет собой $-OC(O)-$, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$ или



Следующее конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, где Y представляет собой $-OC(O)-$ или $-C(O)-$.

Следующее воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, где Y представляет собой $-OC(O)-$, и имеющие формулу (In)



Другое воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, где Y представляет собой $-C(O)-$.

Более конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, где A представляет собой $-N-$.

Воплощение настоящего изобретения также представляет собой соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, где W представляет собой NR^6- , $-C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-NR^6-$ или $-CH_2-$.

Другое воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, где W представляет собой $-C(O)-$, $-C(O)-NR^6-$ или $-CH_2-$.

Другое воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, где W представляет собой $-C(O)-$.

Следующее конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения со-

Воплощение настоящего изобретения также представляет собой соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, где R^{10} представляет собой H, C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -алкокси или атом галогена.

Воплощение настоящего изобретения также представляет собой соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, где R^{10} представляет собой H или C_1 - C_4 -алкил.

Другое воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, где R^{10} представляет собой H.

Воплощение настоящего изобретения также представляет собой соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, где R^{11} представляет собой галоген- C_1 - C_4 -алкил.

Конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, где m равно 1.

Следующее конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, где n равно 1.

Более конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, где m и n равны 1.

Конкретное воплощение настоящего изобретения также представляет собой соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, где p и q равны 1.

Настоящее изобретение также относится к соединениям согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, где m, n, p и q равны 1.

Еще более конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, где

R^1 представляет собой фенил- C_1 - C_4 -алкил или фенил- C_2 - C_4 -алкенил, которые замещены R^8 , R^9 и R^{10} ;

Y представляет собой -OC(O)- или -C(O)-;

A представляет собой -N-;

W представляет собой -C(O)-;

R^8 представляет собой галоген- C_1 - C_4 -алкил, галоген- C_1 - C_4 -алкокси, атом галогена или C_1 - C_4 -алкилсульфонил;

R^9 представляет собой H, C_1 - C_4 -алкил или атом галогена;

R^{10} представляет собой H или C_1 - C_4 -алкил;

m и n равны 1;

p и q независимо выбраны из 1 или 2;

R^2 выбран из кольцевых систем B, D, H, M, O, R и AJ;

R^{12} представляет собой атом галогена,

и их фармацевтически приемлемые соли.

Еще более конкретное воплощение настоящего изобретения также представляет собой соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, где

R^1 представляет собой фенил- C_1 - C_4 -алкил или фенил- C_2 - C_4 -алкенил, которые замещены R^8 , R^9 и R^{10} ;

Y представляет собой -OC(O)- или -C(O)-;

A представляет собой -N-;

W представляет собой -C(O)-;

R^8 представляет собой галоген- C_1 - C_4 -алкил, галоген- C_1 - C_4 -алкокси, атом галогена или C_1 - C_4 -алкилсульфонил;

R^9 представляет собой H, C_1 - C_4 -алкил или атом галогена;

R^{10} представляет собой H или C_1 - C_4 -алкил;

m и n равны 1;

p и q независимо выбраны из 1 или 2;

R^2 выбран из кольцевых систем B и D;

и их фармацевтически приемлемые соли.

Конкретные примеры соединений формулы (I), как раскрыто в данном изобретении, выбраны из следующих соединений:

036630

(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-3-(4-трифторметокси-фенил)-проп-2-ен-1-он;

1-((3aR,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-(3,5-дихлорфенил)пропан-1-он;

6-((3aR,6aS)-5-(3-(3,5-дихлорфенил)пропаноил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(9H-пиридо[3,4-b]индол-3-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(1H-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(9H-карбазол-3-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(1H-индазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

транс-3,5-дихлорбензил-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6H)-карбоксилат;

цис-3,5-дихлорбензил-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6H)-карбоксилат;

(3aR,8aS)-3,5-дихлорбензил-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-карбоксилат;

(1H-бензотриазол-5-ил)-{(3aS,6aR)-5-[2-(3-хлор-фенил)-этансульфонил]-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил}-метанон;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(3-хлорфенил)-2,2-диметилпропан-1-он;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(3-фтор-4-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-он;

(3aSR,6SR,7aSR)-6-((3aS,8aR)-6-[(E)-3-(4-трифторметокси-фенил)-акрилоил]-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-2-карбонил)-гексагидро-бензооксазол-2-он;

(E)-1-((3aS,8aR)-2-(бензо[с][1,2,5]оксадиазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-6-ил)-3-(4-трифторметокси-фенил)-проп-2-ен-1-он;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(2-метил-4-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-((3aS,8aR)-2-((S)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-6-ил)-3-(4-трифторметокси-фенил)-проп-2-ен-1-он;

(E)-1-((3aS,8aR)-2-((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-6-ил)-3-(4-трифторметокси-фенил)-проп-2-ен-1-он;

(E)-1-((3aS,8aR)-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-6-ил)-3-(2-изопропил-фенил)-проп-2-ен-1-он;

транс-3,5-дихлорбензил-2-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-6-карбонил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6H)-карбоксилат;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-6-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

6-((3aS,8aR)-6-[(E)-3-(4-трифторметокси-фенил)-акрилоил]-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-2-карбонил)-3H-бензооксазол-2-он;
 (3aR,5s,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-6-илокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;
 (3aR,5R,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-6-илокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;
 (3aS,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;
 транс-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-2-карбоновой кислоты 3-метансульфонил-5-трифторметил-бензиловый эфир;
 (3aR,6aR)-3,5-дихлорбензил-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;
 (3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 3-хлор-5-метансульфонил-бензиловый эфир;
 (3aS,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 3-хлор-5-метансульфонил-бензиловый эфир;
 (3aS,8aR)-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-6-карбоновой кислоты 3-метансульфонил-5-трифторметил-бензиловый эфир;
 (3aS,8aR)-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-6-карбоновой кислоты 3-хлор-5-метансульфонил-бензиловый эфир;
 (3aS,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 3-метансульфонил-5-трифторметил-бензиловый эфир;
 цис-3,5-дихлорбензил 5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-2(3H)-карбоксилат;
 (3aS,7aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-2-карбоновой кислоты 3-хлор-5-метансульфонил-бензиловый эфир;
 транс-3,5-дихлорбензил-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-2(3H)-карбоксилат;
 (3aR,8aS)-3,5-дихлорбензил-6-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-карбоксилат;
 (3aS,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 1-(3-хлор-фенил)-циклопропиловый эфир;
 (3aS,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты бицикло[4.1.0]гепт-7-илметиловый эфир;

(3aS,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты адамантан-2-илметилловый эфир;

(3aS,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты 1-фтор-циклогексилметилловый эфир;

(3aS,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты 2-адамантан-2-ил-этиловый эфир;

(3aS,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты 2-адамантан-1-ил-этиловый эфир;

(3aS,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты адамантан-1-илметилловый эфир;

(3aS,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты циклогексилметилловый эфир;

цис-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты 3-(2,2,2-трифтор-1-метокси-этил)-бензилловый эфир;

цис-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты 3-(2,2,2-трифтор-1-гидрокси-этил)-бензилловый эфир;

(3aR,6aS)-2-циклогексилэтил-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

(3aS,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты 3-фтор-5-трифторметокси-бензилловый эфир;

(3aR,6aS)-3-хлор-5-цианобензил-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

(3aS,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты 3-трифторметокси-бензилловый эфир;

(3aS,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты 3-фтор-5-трифторметил-бензилловый эфир;

(3aS,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты 3-хлор-5-трифторметокси-бензилловый эфир;

(3aS,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-фтор-3-трифторметокси-бензилловый эфир;

(3aR,6aS)-3-циано-5-фторбензил-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

(3aR,6aS)-3-хлор-5-метоксибензил-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

(3aS,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты (1S,4R)-3-метил-бицикло[2.2.1]гепт-2-илметилловый эфир;

(3aS,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты (1R,4S)-1-бицикло[2.2.1]гепт-2-илметилловый эфир;

(3aR,5S,6aS)-5-[(3H-[1,2,3]триазол-4-илметил)-карбамоил]-гексагидро-циклопента[с]пиррол-2-карбоновой кислоты 3,5-дихлор-бензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(1,4,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 3-хлор-5-метансульфонил-бензиловый эфир;

(3aS,6aR)-5-[(1H-[1,2,3]триазол-4-илметил)-карбамоил]-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 3,5-дихлор-бензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир;

(3aR,5R,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-6-иламино)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-((1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

1-((3aR,6aS)-5-((1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-(3,5-дихлорфенил)пропан-1-он;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-((1H-индазол-5-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-((2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-6-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

6-(((3aR,6aS)-5-(3-(3,5-дихлорфенил)пропаноил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он;

4-((E)-3-[(3aS,8aR)-2-(1H-бензотриазол-5-илметил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-3-оксо-пропенил)-бензонитрил;

(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(1H-бензотриазол-5-илметил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-3-(4-трифторметокси-фенил)-проп-2-ен-1-он;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-6-илсульфонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(1,4,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-3-(4-трифторметокси-фенил)-проп-2-ен-1-он;

(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(1,4,6,7-тетрагидро-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-3-(4-трифторметокси-фенил)-проп-2-ен-1-он;

цис-5-((3aR,8aS)-6-((E)-3-(4-(трифторметокси)фенил)акрилоил)декагидропирроло[3,4-d]азепин-2-карбонил)гексагидрооксазоло[5,4-с]пиридин-2(1H)-он;

6-((3aS,8aR)-6-((E)-3-(4-трифторметокси-фенил)-акрилоил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-2-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1H-[1,6]нафтиридин-2-он;

(3aR,7aR)-5-((3aS,8aR)-6-((E)-3-(4-трифторметокси-фенил)-акрилоил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-2-карбонил)-гексагидро-оксазоло[5,4-с]пиридин-2-он;

(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(7,8-дигидро-5H-[1,6]нафтиридин-6-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-3-(4-трифторметокси-фенил)-проп-2-ен-1-он;

(E)-3-(4-трифторметокси-фенил)-1-[(3aS,8aR)-2-(2-трифторметил-5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-7-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-проп-2-ен-1-он;

(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-6-((E)-3-(4-(трифторметокси)фенил)акрилоил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-карбоксамид;

(3aS,6aR)-5-((E)-3-(4-трифторметокси-фенил)-акрилоил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты (1H-[1,2,3]триазол-4-илметил)-амид;

(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-6-((E)-3-(3-фтор-4-(трифторметокси)фенил)акрилоил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-карбоксамид;

(3aS,8aR)-6-((E)-3-(4-трифторметокси-фенил)-акрилоил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-2-карбоновой кислоты (4H-[1,2,4]триазол-3-илметил)-амид;

(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(6,7-дигидро-4H-[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиразин-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-3-(4-трифторметокси-фенил)-проп-2-ен-1-он;

(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(1,4,6,7-тетрагидро-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-3-(4-трифторметокси-фенил)-проп-2-ен-1-он;

(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-N-метил-6-((E)-3-(4-(трифторметокси)фенил)акрилоил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-карбоксамид;

(3aS,8aR)-6-[3-(3-хлор-фенил)-2,2-диметил-пропионил]-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2-карбоновой кислоты (3H-[1,2,3]триазол-4-илметил)-амид;

(3aR,8aS)-N-(2-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)этил)-6-((E)-3-(4-(трифторметокси)фенил)акрилоил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-карбоксамид;

(3aR,7aS)-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидропирроло[3,4-c]пиридин-5-карбоновой кислоты 3,5-дихлор-бензиловый эфир;

(3aS,7aR)-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидропирроло[3,4-c]пиридин-5-карбоновой кислоты 3,5-дихлор-бензиловый эфир;

(+)-транс-3,5-дихлорбензил-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-5(6H)-карбоксилат;

(-)-транс-3,5-дихлорбензил-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-5(6H)-карбоксилат;

(-)-транс-3,5-дихлорбензил-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-2(3H)-карбоксилат;

(+)-транс-3,5-дихлорбензил-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-2(3H)-карбоксилат;

(E)-1-[транс-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидропирроло[3,4-c]пиридин-5-ил]-3-(3,5-дихлор-фенил)-проп-2-ен-1-он;

(1H-бензотриазол-5-ил)-{транс-2-[5-(4-хлор-фенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-октагидропирроло[3,4-c]пиридин-5-ил}-метанон;

(E)-1-((3aR,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-он;

(1H-бензотриазол-5-ил)-[(3aR,6aS)-5-(5-хлор-1H-индол-2-карбонил)-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2-ил]-метанон;

(E)-1-[(3aR,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2-ил]-3-(3-фтор-5-трифторметил-фенил)-проп-2-ен-1-он;

1-[(3aR,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2-ил]-3-(3-фтор-5-трифторметил-фенил)-пропан-1-он;

(1H-бензотриазол-5-ил)-[(3aR,6aS)-5-(6-хлор-1H-индол-2-карбонил)-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2-ил]-метанон;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-(трифторметилсульфонил)фенил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-хлорфенил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-пара-толуилпроп-2-ен-1-он;

4-((E)-3-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-оксопроп-1-енил)-N,N-диметилбензолсульфонамид;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-метоксифенил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-((3aR,8aS)-6-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-он;

4-((E)-3-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-оксопроп-1-енил)бензонитрил;

(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-он;

1-((3aR,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)пропан-1-он;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-фторфенил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-фенилпроп-2-ен-1-он;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(пиридин-2-ил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(пиридин-3-ил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(3-хлорфенил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-((3aR,8aS)-6-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)-3-(4-хлорфенил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-((3aR,8aS)-6-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)-3-(3-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-(дифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)-3-(3-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-он;

4-((E)-3-((3aR,6aR)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)-3-оксопроп-1-енил)бензонитрил;

(E)-1-((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-он;

(-)-(E)-1-[транс-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-c]пиридин-2-ил]-3-(4-трифторметокси-фенил)-проп-2-ен-1-он;

(+)-(E)-1-[транс-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-c]пиридин-2-ил]-3-(4-трифторметокси-фенил)-проп-2-ен-1-он;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(3,5-дихлорфенил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(пиридин-4-ил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(2,4-дифторфенил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(2,4-дихлорфенил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(3,4-дихлорфенил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-((3aS,7aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-2-ил)-3-(4-дифторметокси-фенил)-проп-2-ен-1-он;

4-((E)-3-((3aS,7aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-2-ил)-3-оксо-пропенил)-бензонитрил;

4-((E)-3-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-оксопроп-1-енил)-3-фторбензонитрил;

4-((E)-3-((3aR,6aR)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-оксопроп-1-енил)-3-фторбензонитрил;

(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-(4-(дифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-[(цис-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-5-ил)-3-(4-трифторметокси-фенил)-проп-2-ен-1-он];

3-((E)-3-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-оксопроп-1-енил)бензонитрил;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-(4-хлор-2-фторфенил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-(3,5-дихлорфенил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-((3aR,6aS)-5-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-он;

1-((3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил)-3-(4-трифторметокси-фенил)-пропан-1-он;

(E)-1-((3aS,6aR)-5-(1,4,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил)-3-(4-трифторметокси-фенил)-проп-2-ен-1-он;

(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил)-3-(3-хлор-5-метансульфонил-фенил)-проп-2-ен-1-он;

(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил)-3-(3,5-диметокси-фенил)-проп-2-ен-1-он;

(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил)-3-(3-хлор-5-трифторметокси-фенил)-проп-2-ен-1-он;

(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил)-3-(3-хлор-5-метокси-фенил)-проп-2-ен-1-он;

3-((E)-3-((3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил)-3-оксо-пропенил)-5-хлор-бензонитрил;

(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил)-3-(3-метокси-5-трифторметокси-фенил)-проп-2-ен-1-он;

(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1,4,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил)-3-(4-трифторметокси-фенил)-проп-2-ен-1-он;

1-((3aR,6aR)-5-(1,4,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил)-3-(4-трифторметокси-фенил)-пропан-1-он;

(3aR,7aR)-5-((3aR,6aR)-5-((E)-3-(4-трифторметокси-фенил)-акрилоил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-гексагидро-оксазоло[5,4-с]пиридин-2-он;

(3aR,7aR)-5-((3aR,6aR)-5-[3-(4-трифторметокси-фенил)-пропионил]-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-гексагидро-оксазоло[5,4-с]пиридин-2-он;

(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-фенил-проп-2-ен-1-он;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-фенил-пропан-1-он;

(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(4-трифторметил-фенил)-проп-2-ен-1-он;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(4-трифторметил-фенил)-пропан-1-он;

(3aR,6aS)-N-((1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-N-метил-5-(3-(4-трифторметокси)фенил)пропаноил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксамид;

(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-6-((E)-3-(3-фтор-4-трифторметокси)фенил)акрилоил)-N-метилоктагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-карбоксамид;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(6-трифторметил-пиридин-3-ил)-пропан-1-он;

1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(4-трифторметокси-фенокси)-этанон;

1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(4-хлор-2-изопропил-5-метил-фенокси)-этанон;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-дифенил-4-ил-пропан-1-он;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-фтор-2-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он;

1-[(3aS,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(4-хлор-2-изопропил-5-метил-фенокси)-этанон;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-(метилсульфонил)фенил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-(трифторметилтио)фенил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-он;

1-((3aR,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенокси)этанон;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(3-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-[транс-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-2-ил]-3-(3-трифторметокси-фенил)-проп-2-ен-1-он;

(E)-1-[транс-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-2-ил]-3-(4-трифторметокси-фенил)-проп-2-ен-1-он;

(E)-1-[транс-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-2-ил]-3-(3-хлор-5-трифторметокси-фенил)-проп-2-ен-1-он;

(E)-1-[транс-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-2-ил]-3-(3,5-дихлор-фенил)-проп-2-ен-1-он;

(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(6-фенил-пиридин-3-ил)-проп-2-ен-1-он;

(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-проп-2-ен-1-он;

(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(4-пиридин-4-ил-фенил)-проп-2-ен-1-он;

(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(4-пиридин-3-ил-фенил)-проп-2-ен-1-он;

(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(4-пиридин-2-ил-фенил)-проп-2-ен-1-он;

1-((3aS,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил)-2-(4-хлор-3-метил-фенокси)-этанон;

1-((3aS,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил)-2-(4-хлор-2-метил-фенокси)-этанон;

(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил)-3-(5-фенил-пиридин-2-ил)-проп-2-ен-1-он;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-(трифторметилсульфинил)фенил)проп-2-ен-1-он;

1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(3-фтор-4-(трифторметокси)фенил)пропан-1-он;

(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-N-метил-6-(3-(4-(трифторметокси)фенил)пропаноил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-карбоксамид;

(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-6-(3-(3-фтор-4-(трифторметокси)фенил)пропаноил)-N-метилоктагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-карбоксамид;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-ил]-3-(4-дифторметокси-фенил)-пропан-1-он;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-ил]-3-(2-фтор-4-трифторметокси-фенил)-пропан-1-он;

1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-фтор-2-(трифторметил)фенил)пропан-1-он;

1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(2-метил-4-(трифторметокси)фенил)пропан-1-он;

1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)пропан-1-он;

1-[(3aS,8aR)-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-3-(2-изопропил-фенил)-пропан-1-он;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-ил]-3-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пропан-1-он;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-ил]-3-(5-фенил-пиридин-2-ил)-пропан-1-он;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-ил]-3-(4-пиридин-4-ил-фенил)-пропан-1-он;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-ил]-3-(4-пиридин-3-ил-фенил)-пропан-1-он;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-ил]-3-(4-пиридин-2-ил-фенил)-пропан-1-он;

(3aS,8aR)-6-[3-(4-трифторметокси-фенил)-пропионил]-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-2-карбоновой кислоты [2-(3H-[1,2,3]триазол-4-ил)-этил]-амид;

(E)-3-[4-(трифтор-метокси)-фенил]-1-[(3aS,8aR)-2-((S)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-проп-2-ен-1-она гидрохлорид;

и их фармацевтически приемлемые соли.

Конкретные примеры соединений формулы (I), как раскрыто в данном изобретении, также выбраны из следующих соединений:

транс-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-5-карбоновой кислоты 3-хлор-5-метансульфонил-бензиловый эфир;

транс-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-5-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир;

1-[транс-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-5-ил]-2-(4-трифторметокси-фенокси)-этанон;

(E)-1-[транс-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-5-ил]-3-(4-трифторметокси-фенил)-пропенон;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(3-хлор-5-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-метокси-2-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(2-циклопропилфенил)проп-2-ен-1-он;

транс-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-5-карбоновой кислоты 4-фтор-2-трифторметил-бензиловый эфир;

транс-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-5-карбоновой кислоты 2-циклопропил-4-трифторметил-бензиловый эфир;

1-[(3aS,8aR)-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-2-(2-трифторметокси-фенокси)-этанон;

транс-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-5-карбоновой кислоты 2-метокси-4-трифторметокси-бензиловый эфир;

4-{2-[(3aS,8aR)-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-2-оксо-этокси}-3-трифторметил-бензонитрил;

1-[(3aS,8aR)-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-2-(4-хлор-2-изопропил-5-метил-фенокси)-этанон;

1-[(3aS,8aR)-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-2-[4-метил-2-(1-метил-пирролидин-3-ил)-фенокси]-этанон;

1-[(3aS,8aR)-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-2-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-этанон;

1-[(3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил]-2-(2-хлор-4-(трифторметил)фенокси)этанон;

1-[(3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил]-2-(6-изопропил-3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-5-илокси)этанон;

(3aS,8aR)-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-6-карбоновой кислоты 2-фтор-4-трифторметокси-бензиловый эфир;

1-[(3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил]-2-(5-хлор-2-(трифторметил)фенокси)этанон;

1-[(3aS,8aR)-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-1,3,3a,4,5,7,8,8a-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-2-(2-трет-бутил-4-метоксифенокси)этанон;

4-[2-[(3aS,8aR)-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-1,3,3a,4,5,7,8,8a-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-2-оксоэтокси]-3-пропан-2-илбензонитрил;

1-[(3aS,8aR)-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-1,3,3a,4,5,7,8,8a-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-3-[3-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]пропан-1-он;

1-[(3aS,8aR)-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-1,3,3a,4,5,7,8,8a-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-3-[2-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]пропан-1-он;

(3aS,8aR)-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-6-карбоновой кислоты 3-фтор-4-(2,2,2-трифтор-этокси)-бензиловый эфир;

(3aS,8aR)-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-6-карбоновой кислоты 2-фтор-4-(2,2,2-трифтор-этокси)-бензиловый эфир;

(3aS,8aR)-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-6-карбоновой кислоты 4-(2,2,2-трифтор-этокси)-бензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-6-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-триазоло[4,5-b]пиридин-5-карбонил)-1,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2-ил]-3-[4-(трифторметокси)фенил]пропан-1-он;
 (3aS,6aS)-5-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]пиридин-6-карбонил)-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир;
 (3aS,6aS)-5-(4-фтор-1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир;
 (3aS,6aS)-5-(7-фтор-1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир;
 (3aS,6aS)-5-(6-фтор-1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир;
 (3aS,6aS)-5-(4-хлор-1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир;
 (3aS,6aS)-5-(6-трифторметил-1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир;
 (3aS,6aS)-5-(4-метил-1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир;
 (3aS,6aS)-5-(6-метил-1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир;
 1-[(3aR,6aR)-5-(4-фтор-1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2-ил]-3-(4-трифторметокси-фенил)-пропан-1-он;
 (4-этоксихинолин-2-ил)((3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)метанон;
 (4-этоксихинолин-2-ил)((3aS,6aS)-5-(4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)метанон;
 6-[(3aR,6aR)-2-[3-[4-(трифторметокси)фенил]пропаноил]-1,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-5-карбонил]-3H-1,3-бензоксазол-2-он;
 (3aS,6aS)-5-(2-оксо-2,3-дигидро-бензооксазол-6-карбонил)-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир;
 (3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-циано-бензиловый эфир;
 (3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-(1,1,2,2-тетрафтор-этокси)-бензиловый эфир;
 (3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-дифторметокси-3-фтор-бензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты 3-фтор-4-трифторметокси-бензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-дифторметокси-бензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты 3-фтор-4-трифторметокси-бензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-(2,2,2-трифтор-этокси)-бензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты 5-трифторметокси-пиридин-2-илметиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-циано-2-изопропил-бензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-циано-2-изопропил-5-метил-бензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты 2-фтор-4-трифторметокси-бензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты 2-фтор-4-трифторметокси-бензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-циано-2-этокси-бензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты 3-фтор-4-трифторметокси-бензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-циано-2-изопропил-бензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-циано-2-изопропил-5-метил-бензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(1,4,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[4,5-c]пиридин-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир;

(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты 2-фтор-4-трифторметил-бензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметил-бензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметил-бензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты 3-хлор-5-метансульфонил-бензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-циано-2-метансульфонил-бензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-циано-2-этокси-5-фтор-бензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(4-метокси-1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-циано-2-циклобутокси-бензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-циано-2-изопропокси-бензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-циано-2-(2,2,2-трифтор-этокси)-бензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-хлор-2-этокси-5-фтор-бензиловый эфир;

(E)-1-[транс-2-(1H-бензотриазол-5-илметил)-октагидро-пирроло[3,4-c]пиридин-5-ил]-3-(4-трифторметокси-фенил)-пропенон;

(3aS,6aS)-5-(4-сульфамоил-пиперидин-1-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-ил]-3-(6-фенил-пиридин-3-ил)-пропан-1-он;

1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(2-изопропил-фенокси)-этанон;

1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(2-трифторметил-фенокси)-этанон;

1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(дифенил-2-илокси)-этанон;

(E)-1-[(3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(4-трифторметокси-фенил)-пропенон;

1-[(3aR,6aR)-5-((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил]-3-(4-(трифторметокси)фенил)пропан-1-он;

1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(2-хлор-4-трифторметокси-фенокси)-этанон;

1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(2-пиррол-1-ил-фенокси)-этанон;

4-{2-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-оксо-этокси}-3-метокси-бензонитрил;

4-{2-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-оксо-этокси}-бензонитрил;

1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-фенокси-этанон;

2-{2-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-оксо-этокси}-5-трифторметокси-бензонитрил;

1-[(3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил]-2-(2-изопропил-5-метилфенокси)этанон;

(1H-бензотриазол-5-ил)-[(3aS,6aS)-5-(6-трифторметокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-метанон;

(1H-бензотриазол-5-ил)-[(3aS,6aS)-5-(5-трифторметокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-метанон;

1-[транс-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-5-ил]-3-(4-трифторметокси-фенил)-пропан-1-он;

1-[транс-2-(1H-бензотриазол-5-илметил)-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-5-ил]-3-(4-трифторметокси-фенил)-пропан-1-он;

1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(3-хлор-5-(трифторметил)фенил)пропан-1-он;

1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-метокси-2-(трифторметил)фенил)пропан-1-он;

1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(2-циклопропилфенил)пропан-1-он;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-1,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-[3-метокси-5-(трифторметокси)фенил]пропан-1-он;

1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(2-изопропил-5-метил-фенокси)-этанон;

1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(2-бром-4-трифторметокси-фенокси)-этанон;

(1H-бензотриазол-5-ил)-[(3aR,6aR)-5-(4'-хлор-дифенил-4-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-метанон;

4-{2-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-оксо-этокси}-3-изопропил-бензонитрил;

2-(2-Ацетил-фенокси)-1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-этанон;

4-{2-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-оксо-этокси}-5-изопропил-2-метил-бензонитрил;

(1H-бензотриазол-5-ил)-[(3aR,6aR)-5-(нафталине-2-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-метанон;

(1H-бензотриазол-5-ил)-[(3aS,6aS)-5-(4-метокси-нафталине-2-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-метанон;

4-{2-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-оксо-этокси}-3-этокси-бензонитрил;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(3-фтор-4-трифторметокси-фенил)-пропан-1-он;

1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(4-хлор-2-изопропил-фенокси)-этанон;

[(3aS,6aS)-5-(4'-хлор-дифенил-4-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-(R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-ил-метанон;

1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(4-трифторметокси-фенил)-пропан-1-он;
 (1H-бензотриазол-5-ил)-[(3aS,6aS)-5-(4'-хлор-дифенил-4-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-метанон;
 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-[2-(тетрагидро-фуран-2-ил)-фенокси]-этанон;
 (1H-бензотриазол-5-ил)-[(3aR,6aR)-5-(4-метокси-нафталине-2-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-метанон;
 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(2-трет-бутил-фенокси)-этанон;
 [(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-[транс-4-(4-хлор-фенил)-циклогексил]-метанон;
 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(3-фтор-4-трифторметил-фенил)-пропан-1-он;
 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(2-фтор-4-трифторметил-фенил)-пропан-1-он;
 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-1,3,3а,4,6,6а-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(2-пиридин-3-илфенокси)этанон;
 4-[3-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-1,3,3а,4,6,6а-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-оксопропил]-2-метил-5-пропан-2-илбензонитрил;
 4-[3-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-1,3,3а,4,6,6а-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-оксопропил]-3-пропан-2-илбензонитрил;
 [(3aR,6aR)-5-[1-(4-хлорфенил)пиперидин-4-карбонил]-1,3,3а,4,6,6а-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-(1H-бензотриазол-5-ил)метанон;
 [(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил]-1,3,3а,4,6,6а-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-(4-пропан-2-илоксинафталин-2-ил)метанон;
 [(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил]-1,3,3а,4,6,6а-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-(4-пропан-2-илоксихинолин-2-ил)метанон;
 1-[(3aR,6aR)-5-[(5R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил]-1,3,3а,4,6,6а-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]пропан-1-он;

4-[2-[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил]-1,3,3а,4,6,6а-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-оксоэтокси]-2-метил-5-пропан-2-илбензонитрил;

[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил]-1,3,3а,4,6,6а-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-[1-(2,2,2-трифторэтокси)изохинолин-3-ил]метанон;

1-[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил]-1,3,3а,4,6,6а-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(4-бром-2-трет-бутилфенокси)этанон;

1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-1,3,3а,4,6,6а-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(4-бром-2-трет-бутилфенокси)этанон;

4-[2-[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил]-1,3,3а,4,6,6а-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-оксоэтокси]-3-трет-бутилбензонитрил;

4-[2-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-1,3,3а,4,6,6а-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-оксоэтокси]-3-трет-бутилбензонитрил;

[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил]-1,3,3а,4,6,6а-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-[1-метил-5-(трифторметокси)индол-2-ил]метанон;

1-[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил]-1,3,3а,4,6,6а-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-[4-(трифторметокси)фенокси]этанон;

[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил]-1,3,3а,4,6,6а-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-[1-этоксиизохинолин-3-ил]метанон;

1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-1,3,3а,4,6,6а-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(2-трет-бутил-4-метоксифенокси)этанон;

((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(4-этоксихинолин-2-ил)метанон;

((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(4-(2,2,2-трифторэтокси)хинолин-2-ил)метанон;

((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(6-циклобутокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)метанон;

((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(5-бром-6-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-ил)метанон;

((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(5-бром-6-(циклопропилметокси)пиридин-3-ил)метанон;

((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(5-циклопропил-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил)метанон;

((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(6-(2,2,2-трифторэтокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)метанон;

(1H-бензотриазол-5-ил)-{(3aS,6aS)-5-[4-(4-хлор-фенил)-пиперидин-1-карбонил]-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил}-метанон;

(1H-бензотриазол-5-ил)-{(3aS,6aS)-5-[4-(4-хлор-фенил)-пиперазин-1-карбонил]-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил}-метанон;

и их фармацевтически приемлемые соли.

Более конкретные примеры соединений формулы (I), как раскрыто в данном изобретении, выбраны из следующих соединений:

транс-3,5-дихлорбензил-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6H)-карбоксилат;
 транс-3,5-дихлорбензил-2-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-6-карбонил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6H)-карбоксилат;
 (3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 3-хлор-5-метансульфонил-бензиловый эфир;
 (3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир;
 (E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-он;
 1-((3aR,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)пропан-1-он;
 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(4-трифторметокси-фенил)-пропан-1-он;
 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(4-трифторметил-фенил)-пропан-1-он;
 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(4-хлор-2-изопропил-5-метил-фенокси)-этанон;
 и их фармацевтически приемлемые соли.

Более конкретные примеры соединений формулы (I), как раскрыто в данном изобретении, также выбраны из следующих соединений:

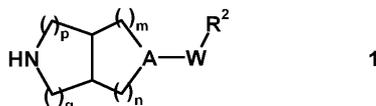
транс-3,5-дихлорбензил-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6H)-карбоксилат;
 транс-3,5-дихлорбензил-2-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-6-карбонил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6H)-карбоксилат;
 (3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 3-хлор-5-метансульфонил-бензиловый эфир;
 (3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир;
 (E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-он;
 1-((3aR,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)пропан-1-он;
 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(4-трифторметокси-фенил)-пропан-1-он;
 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(4-трифторметил-фенил)-пропан-1-он;
 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(4-хлор-2-изопропил-5-метил-фенокси)-этанон;
 и их фармацевтически приемлемые соли.

Способы получения соединений формулы (I), как раскрыто в данном изобретении, являются объектом изобретения.

Получение соединений формулы (I) по настоящему изобретению может быть выполнено последовательными или конвергентными путями синтеза. Синтезы по изобретению представлены на приведенных ниже общих схемах. Навыки, необходимые для проведения реакции и очистки полученных в результате продуктов, известны специалистам в данной области техники. В том случае, когда в процессе реакции получают смесь энантиомеров или диастереоизомеров, эти энантиомеры или диастереоизомеры можно разделить способами, раскрытыми в данном изобретении, или известными специалистам в данной области техники, такими как, например, (хиральная) хроматография или кристаллизация. Заместители и

индексы, используемые в описании способов, имеют значение, приведенное в данном описании.

Соединения общей формулы (I) можно синтезировать из аминного предшественника 1 и соответствующих реагентов, используя способы, хорошо известные в данной области техники



Например, амин 1 подвергают взаимодействию с подходящим сложным эфиром хлорформиатом формулы $R^1-O-C(O)-Cl$ (2) или со сложным эфиром имидазол-1-карбоксилатом формулы (3А), либо с производным сукцинимидилкарбоната формулы (3В) с получением соединения формулы (I), где Y представляет собой $-OC(O)-$.



Эту реакцию проводят в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, ацетонитрил, ацетон, вода или их смеси, в присутствии или в отсутствие основания, например триэтиламина, диизопропилэтиламина, пиридина, гидрокарбоната калия, карбоната калия, при температурах от 0°C до температуры кипения растворителя или смеси растворителей.

Сложные эфиры хлорформиаты 2 имеются в продаже, или их можно синтезировать из соответствующего спирта формулы R^1-OH путем взаимодействия с фосгеном или эквивалентом фосгена (например, с дифосгеном, трифосгеном), как описано в литературе.

Сложные эфиры имидазол-1-карбоксилаты 3А синтезируют из соответствующих спиртов формулы R^1-OH путем взаимодействия с 1,1'-карбонилдиимидазолом. Эту реакцию проводят при комнатной температуре в растворителе, таком как дихлорметан, тетрагидрофуран или ацетонитрил. Сложные эфиры имидазол-1-карбоксилаты 3А в характерном случае не выделяют, а непосредственно подвергают взаимодействию с амином 1, как описано выше.

Производные сукцинимидилкарбоната 3В синтезируют из соответствующих спиртов формулы R^1-OH путем взаимодействия с N,N'-дисукцинимидилкарбонатом. Эту реакцию проводят при комнатной температуре в растворителе, таком как дихлорметан, тетрагидрофуран или ацетонитрил, необязательно в присутствии основания, например триэтиламина. Производные сукцинимидилкарбоната 3В в характерном случае не выделяют, а непосредственно подвергают взаимодействию с амином 1, как описано выше.

Спирты формулы R^1-OH имеются в продаже или могут быть получены способами, раскрытыми в данном изобретении или известными в данной области техники.

Альтернативно амин 1 подвергают взаимодействию с подходящим N-(хлоркарбонил)амином формулы $R^1-N(R^7)-C(O)-Cl$ (4), или в случае, где R^7 представляет собой H, с изоцианатом формулы R^1-NCO (5) с получением соединений формулы (I), где Y представляет собой $-NR^7C(O)-$.

N-(Хлоркарбонил)амины (4) синтезируют из соответствующих аминов формулы $R^1-N(R^7)H$ путем взаимодействия с фосгеном или эквивалентом фосгена, как описано в литературе.

Изоцианаты 5 имеются в продаже или могут быть получены из соответствующих аминов формулы R^1-NH_2 путем взаимодействия с фосгеном или эквивалентом фосгена (например, с дифосгеном, трифосгеном, 1,1'-карбонилдиимидазолом), как описано в литературе.

Альтернативно амин 1 подвергают взаимодействию с подходящей карбоновой кислотой формулы R^1-COOH (6) с получением соединения формулы (I), где Y представляет собой $-C(O)-$. Эту реакцию проводят в присутствии агента сочетания, такого как 1,1'-карбонилдиимидазол, N,N'-дициклогексилкарбодиимид, 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид, O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат, O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат или бром-трис-пирролидинофосфония гексафторфосфат, в апротонных растворителях, таких как дихлорметан, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, N-метилпирролидин и их смеси, при температурах от -40 до 80°C в присутствии или в отсутствие основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, 4-метилморфолин и/или 4-(диметиламино)пиридин.

Амин 1 можно также подвергать взаимодействию с подходящими ацилирующими реагентами, такими как хлорангидриды формулы R^1-COCl (7) с получением соединений формулы (I), где Y представляет собой $-C(O)-$. Эту реакцию проводят в растворителе, таком как дихлорметан, тетрагидрофуран или N,N-диметилформамид, в присутствии основания, такого как триэтиламин или 4-метилморфолин, при температурах от 0 до 80°C.

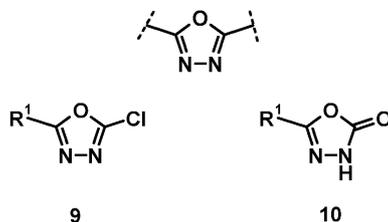
Карбоновые кислоты (6) и ацилгалогениды (7) имеются в продаже или могут быть получены, как раскрыто в данном изобретении или описано в литературе.

Альтернативно амин 1 подвергают взаимодействию с подходящим сульфонилхлоридом формулы R^1-SO_2Cl (8) с получением соединений формулы (I), где Y представляет собой $-S(O_2)-$. Эту реакцию проводят в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид,

ацетонитрил, ацетон, вода или их смеси, в присутствии основания, например триэтиламина, диизопропиламина, пиридина, гидрокарбоната калия, карбоната калия, при температурах от 0°C до температуры кипения растворителя или смеси растворителей.

Сульфонилхлориды (8) имеются в продаже, или их можно синтезировать, как раскрыто в данном изобретении или описано в литературе.

Альтернативно амин 1 подвергают взаимодействию с подходящим хлороксадиазольным реагентом общей формулы 9, или с оксадиазолоновым реагентом 10, с получением соединения формулы (I), где Y представляет собой



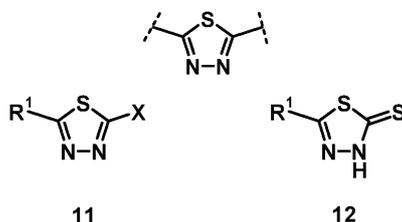
В случае, где соединения формулы (I) получают из амина 1 и хлор-оксадиазола 9, эту реакцию проводят в присутствии основания, например карбоната калия, триэтиламина или 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена, в растворителе, таком как толуол, этанол, N,N-диметилформамид или 1,4-диоксан, при температурах от 20 до 150°C.

В случае, где соединения формулы (I) получают из амина 1 и оксадиазолона 10, эту реакцию проводят в присутствии агента сочетания, например бензотриазол-1-ил-окси-трис-(диметиламино)фосфония гексафторфосфата, и основания, например, диизопропилэтиламина или 4-метилморфолина, в растворителе, таком как N,N-диметилформамид, при температурах от 20 до 100°C, как описано в литературе.

Оксадиазолоны 10 имеются в продаже или могут быть получены, как описано в литературе.

Хлороксадиазолы 9 имеются в продаже или могут быть получены из соответствующих оксадиазолонов путем взаимодействия с подходящим галогенирующим реагентом, например с оксихлоридом фосфора и/или пентахлоридом фосфора, при температурах от 60 до 120°C.

Альтернативно амин 1 подвергают взаимодействию с подходящим галоген-тиадиазольным реагентом общей формулы 11 (X = Cl или Br) или с тиазолтионом 12 с получением соединений (I), где Y представляет собой



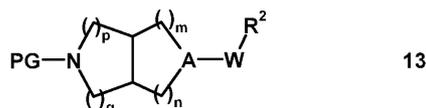
В случае, где соединения формулы (I) получают из амина 1 и галоген-тиадиазола 11, эту реакцию проводят в присутствии основания, например карбоната калия, триэтиламина или 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена, в растворителе, таком как толуол, этанол, N,N-диметилформамид или 1,4-диоксан, при температурах от 20 до 150°C.

В случае, где соединения формулы (I) получают из амина 1 и тиадиазолтиона 12, эту реакцию проводят в растворителе, таком как этанол или N,N-диметилформамид, при температурах от 20 до 100°C, как описано в литературе.

Тиадиазолтионы 12 имеются в продаже или могут быть получены, как описано в литературе.

Галоген-тиадиазолы 11 имеются в продаже или могут быть получены, как описано в литературе.

Амины общей формулы 1 синтезируют из соответствующим образом защищенных предшественников 13

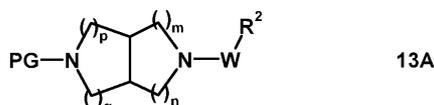


Подходящими защитными группами (PG; от англ. "protective groups") являются следующие группы: трет-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил и замещенный бензилоксикарбонил, такой как 3,5-дихлорбензилоксикарбонил. Удаление защиты промежуточных соединений 13 может быть выполнено, используя способы и реагенты, известные в данной области техники.

Например, в случае, где PG представляет собой необязательно замещенный бензилоксикарбонил, удаление защиты может быть выполнено путем гидрогенизации при давлениях от 1 до 100 бар в присутствии подходящего катализатора, такого как палладий на активированном угле, при температурах от 20 до 150°C в растворителях, таких как метанол или этанол.

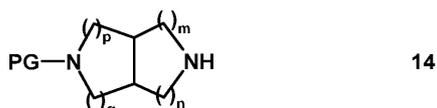
Альтернативно в случае, где PG представляет собой трет-бутоксикарбонил, удаление защиты может быть выполнено в присутствии подходящей кислоты, например соляной кислоты или трифторуксусной кислоты, в растворителе, таком как вода, 2-пропанол, дихлорметан или 1,4-диоксан, при температурах от 0 до 30°C.

Карбаматы 13, где A представляет собой N, представлены общей структурой 13A



PG представляет собой подходящую защитную группу, например трет-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил и замещенный бензилоксикарбонил, такой как 3,5-дихлорбензилоксикарбонил.

Карбаматы 13A могут быть получены из аминных предшественников общей формулы 14 путем взаимодействия с подходящими реагентами, используя способы, хорошо известные в данной области техники



Например, соединение 14 подвергают взаимодействию с алкилирующими агентами общей формулы $X-CR^3R^4-R^2$ (15), где X представляет собой уходящую группу, такую как Cl, Br, I или OSO_2CH_3 , с получением соединения 13A, где W представляет собой $-CR^3R^4-$. Эту реакцию проводят в растворителе, таком как тетрагидрофуран или N,N-диметилформамид, в присутствии основания, например триэтиламина или карбоната калия, при температурах от 0 до 100°C.

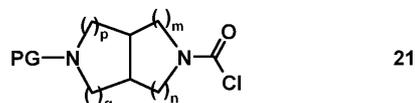
Альтернативно для соединений формулы 13A, где W представляет собой $-CR^3R^4-$, R^4 представляет собой атом водорода, алкил или циклоалкил, и R^3 представляет собой H, амин 14 подвергают взаимодействию с альдегидами или кетонами общей формулы $R^4-C(O)-R^2$ (16) в реакции восстановительного аминирования с получением 13A. Эту реакцию проводят в присутствии подходящего восстанавливающего агента, например боргидрида натрия или триацетоксиборгидрида натрия, в растворителе, таком как метанол, уксусная кислота, тетрагидрофуран, 1,2-дихлорэтан или их смеси, при температурах от 0 до 50°C.

Альтернативно амин 14 подвергают взаимодействию с подходящей карбоновой кислотой формулы R^2-COOH (17) с получением соединений формулы 13A, где W представляет собой $-C(O)-$. Эту реакцию проводят в присутствии агента сочетания, такого как 1,1'-карбонилдиимидазол, N,N'-дициклогексилкарбодиимид, 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид, O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфат, O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфат или бром-трис-пирролидинофосфония гексафторфосфат, в апротонных растворителях, таких как дихлорметан, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, N-метилпирролидинон и их смеси, при температурах от -40 до 80°C в присутствии или в отсутствие основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, 4-метилморфолин и/или 4-(диметиламино)пиридин.

Альтернативно амин 14 подвергают взаимодействию с подходящим сульфонилхлоридом формулы R^2-SO_2Cl (18) с получением соединений формулы 13A, где W представляет собой $-S(O)_2-$. Эту реакцию проводят в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, ацетонитрил, ацетон, вода или их смеси, в присутствии основания, например триэтиламина, диизопропилэтиламина, пиридина, гидрокарбоната калия, карбоната калия, при температурах от 0°C до температуры кипения растворителя или смеси растворителей.

Альтернативно амин 14 подвергают взаимодействию с подходящим N-(хлоркарбонил)амином формулы $R^2-N(R^6)-C(O)-Cl$ (19) с получением соединений формулы 13A, где W представляет собой $-C(O)-NR^6-$, или с изоцианатом формулы R^2-NCO (20) с получением соединений формулы 13A, где W представляет собой $-C(O)-NR^6-$, и R^6 представляет собой H.

Альтернативно амин 14 подвергают взаимодействию с фосгеном или эквивалентом фосгена (дифосгеном, трифосгеном) в присутствии основания (например, пиридина, триэтиламина) в растворителе, таком как дихлорметан или тетрагидрофуран, с получением соответствующего N-(хлоркарбонил)амин формулы 21, который затем подвергают взаимодействию с амином формулы $HN(R^6)R^2$ (22) в присутствии основания, такого как триэтиламин или диизопропилэтиламин, в растворителе, таком как дихлорметан, тетрагидрофуран или N,N-диметилформамид, с получением соединений формулы 13A, где W представляет собой $-C(O)-NR^6-$



Альтернативно амин 14 подвергают взаимодействию с фосгеном или эквивалентом фосгена (дифосгеном, трифосгеном) в присутствии основания (например, пиридина, триэтиламина), в растворителе,

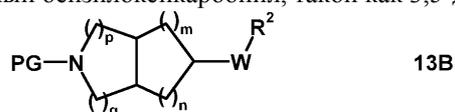
таким как дихлорметан или тетрагидрофуран, с получением соответствующего N-(хлоркарбонил)амин формулы 21, который затем подвергают взаимодействию с аминами формулы H-O, H-P, H-Q, H-R, H-T, H-U, H-V, H-X, H-AA или H-AF в присутствии основания, такого как триэтиламин или диизопропилэтиламин, в растворителе, таком как дихлорметан, тетрагидрофуран или N,N-диметилформамид, с получением соединений формулы 13A, где W представляет собой -C(O)-, и R² представляет собой O, P, Q, R, T, U, V, X, AA или AF.

N-(Хлоркарбонил)амины 19 синтезируют из соответствующего амина 22 путем взаимодействия с фосгеном или эквивалентом фосгена (дифосгеном, трифосгеном), как описано в литературе.

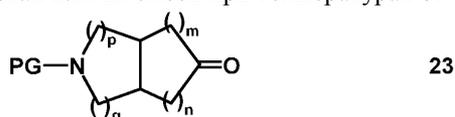
Изоцианаты 20 имеются в продаже или могут быть получены из соответствующих аминов формулы R²-NH₂ путем взаимодействия с фосгеном или эквивалентом фосгена (например, дифосгеном, трифосгеном, 1,1'-карбонилдиимидазолом), как описано в литературе.

Амины 14, алкилирующие агенты 15, альдегиды/кетоны 16, карбоновые кислоты 17, сульфонилхлориды 18 и амины 22 имеются в продаже, или их можно синтезировать, как описано в литературе.

Карбаматы 13, где A представляет собой CR⁵ и R⁵ представляет собой H, представлены общей формулой 13B, где PG представляет собой подходящую защитную группу, например трет-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил и замещенный бензилоксикарбонил, такой как 3,5-дихлорбензилоксикарбонил

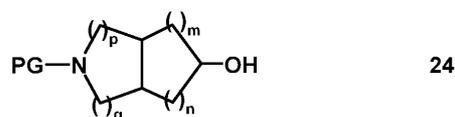


Соединение 13B, где W представляет собой -NR⁶, получают из кетона 23 путем взаимодействия с амином формулы HN(R⁶)R² (22) в присутствии подходящего восстанавливающего агента, например боргидрида натрия или триацетоксиборгидрида натрия, в растворителе, таком как метанол, уксусная кислота, тетрагидрофуран, 1,2-дихлорэтан или их смеси при температурах от 0 до 50°C



Кетоны 23 и амины 22 имеются в продаже или могут быть получены, как описано в литературе.

Соединение 13B, где W представляет собой -O- или -S-, получают из спирта 24, используя способы и реагенты, известные в данной области техники



Например, спирт 24 подвергают взаимодействию при комнатной температуре с фенолом HO-R² или тиофенолом HS-R² в присутствии трифенилфосфина и диалкилазодикарбоксилата, например диизопропилазодикарбоксилата или диэтилазодикарбоксилата, в растворителе, таком как толуол, дихлорметан или тетрагидрофуран, с получением 13B, где W представляет собой -O- или -S-.

В случае, где W представляет собой -O- и R² представляет собой B, соединения формулы 13B могут быть также получены из спирта 24 в трехстадийной последовательности. Таким образом, 24 подвергают взаимодействию на стадии 1 при комнатной температуре с 2,4-дигидроксibenзойной кислоты алкиловым эфиром в присутствии трифенилфосфина и диалкилазодикарбоксилата, например диизопропилазодикарбоксилата или диэтилазодикарбоксилата, в растворителе, таком как толуол, дихлорметан или тетрагидрофуран, с преобразованием гидроксигруппы в заместитель 3-гидрокси-4-(алкоксикарбонил)фениловый эфир. Этот заместитель подвергают гидролизу на стадии 2 до соответствующей 3-гидрокси-4-карбоксифенильной группы, используя основание, такое как гидроксид натрия в воде, и в присутствии соразтворителей, таких как тетрагидрофуран и/или метанол или этанол. На стадии 3 промежуточное соединение, представляющее собой 3-гидрокси-4-карбоксифениловый эфир, можно подвергать перегруппировке Курциуса, как описано в литературе, например, путем использования дифенилфосфорилзида, в растворителе, таком как толуол, в присутствии основания, например, триэтиламина, при температурах от 60 до 110°C, с получением соответствующего 2-оксо-2,3-дигидробензооксазол-6-илового эфира 13B, где W представляет собой -O-, и R² представляет собой B.

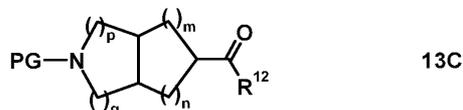
Альтернативно преобразование спирта 24 в соответствующий метансульфонат, используя метансульфонилхлорид в присутствии основания, например триэтиламина, в растворителе, таком как дихлорметан или тетрагидрофуран, при температурах от -20 до +30°C, и обработку метансульфонатного промежуточного соединения фенолом HO-R² или тиофенолом HS-R² в присутствии основания, например карбоната калия, в растворителе, таком как N,N-диметилформамид или ацетонитрил, при температурах от 20 до 100°C получают 13B, где W представляет собой -O- или -S-.

Соединение 13B, где W представляет собой -SO₂-, получают из соединения 13B, где W представляет собой -S-, путем окисления подходящим реагентом, например, пероксидом водорода или 3-хлорпер-

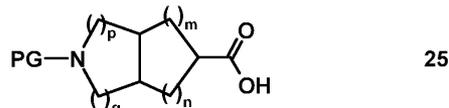
бензойной кислотой, в растворителе, таком как муравьиная кислота, уксусная кислота или дихлорметан, при температурах от 0 до 50°C.

Спирты 24 получают из кетонов 23, используя подходящий восстанавливающий агент, например, боргидрид натрия, в растворителе, таком как метанол, при температурах от 0 до 50°C.

Карбаматы 13, где А представляет собой CR⁵, R⁵ представляет собой H, и W представляет собой -C(O)-N(R⁶)-, представлены общей формулой 13С, где R¹² представляет собой N(R⁶)R², O, P, Q, R, T, U, V, X, AA или AF



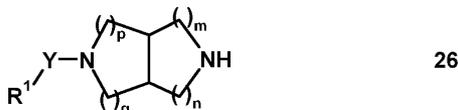
Амид 13С получают из карбоновой кислоты 25 путем реакции сочетания с амином формулы HN(R⁶)R² (22), H-O, H-P, H-Q, H-R, H-T, H-U, H-V, H-X, H-AA или H-AF



Эту реакцию проводят в присутствии агента сочетания, такого как 1,1'-карбонилдиимидазол, N,N'-дициклогексилкарбодиимид, 1-(3-диметиламинопропил)-3-этил-карбодиимида гидрохлорид, O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат, O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат или бром-трис-пирролидинофосфония гексафторфосфат, в апротонных растворителях, таких как дихлорметан, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, N-метилпирролидинон и их смеси, при температурах от -40 до 80°C в присутствии или в отсутствие основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, 4-метилморфолин и/или 4-(диметиламино)пиридин.

Карбоновые кислоты 25 имеются в продаже или могут быть получены, как описано в литературе.

Соединения формулы (I), где А представляет собой N, могут быть получены из аминных предшественников общей формулы 26 путем взаимодействия с соответствующими реагентами, используя способы, известные в данной области техники



Например, амин формулы 26 подвергают взаимодействию с алкилирующими агентами общей формулы X-CR³R⁴-R² (15), где X представляет собой уходящую группу, такую как Cl, Br, I или OSO₂CH₃, с получением соединений формулы (I), где А представляет собой N, и W представляет собой -CR³R⁴-. Эту реакцию проводят в растворителе, таком как тетрагидрофуран или N,N-диметилформамид, в присутствии основания, например триэтиламин или карбонат калия, при температурах от 0 до 100°C.

Альтернативно амин формулы 26 подвергают взаимодействию с альдегидами или кетонами общей формулы R⁴-C(O)-R² (16) в реакции восстановительного аминирования с получением соединений формулы (I), где А представляет собой N, W представляет собой -CR³R⁴-, R⁴ представляет собой атом водорода, алкил или циклоалкил, и R³ представляет собой H. Эту реакцию проводят в присутствии подходящего восстанавливающего агента, например боргидрида натрия или триацетоксиборгидрида натрия, в растворителе, таком как метанол, уксусная кислота, тетрагидрофуран, 1,2-дихлорэтан или их смеси, при температурах от 0 до 50°C.

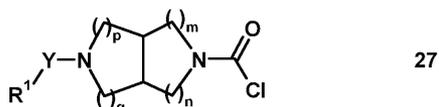
Альтернативно амин 26 подвергают взаимодействию с подходящей карбоновой кислотой формулы R²-COOH (17) с получением соединений формулы (I), где А представляет собой N, и W представляет собой -C(O)-. Эту реакцию проводят в присутствии агента сочетания, такого как 1,1'-карбонилдиимидазол, N,N'-дициклогексилкарбодиимид, 1-(3-диметиламинопропил)-3-этил-карбодиимида гидрохлорид, O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат, O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат или бром-трис-пирролидинофосфония гексафторфосфат, в апротонных растворителях, таких как дихлорметан, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, N-метилпирролидинон и их смеси, при температурах от -40 до 80°C в присутствии или в отсутствие основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, 4-метилморфолин и/или 4-(диметиламино)пиридин.

Альтернативно амин 26 подвергают взаимодействию с подходящим сульфонилхлоридом формулы R²-SO₂Cl (18) с получением (I), где А представляет собой N, и W представляет собой -S(O₂)-. Эту реакцию проводят в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, ацетонитрил, ацетон, вода или их смеси, в присутствии основания, например триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, гидрокарбонат калия, карбонат калия, при температурах от 0°C до температуры кипения растворителя или смеси растворителей.

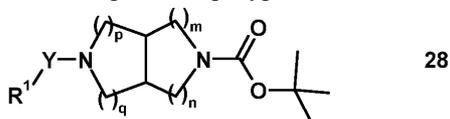
Альтернативно амин формулы 26 подвергают взаимодействию с подходящим N-(хлоркарбо-

нил)амином формулы $R^2-N(R^6)-C(O)-Cl$ (19) с получением соединений формулы (I), где А представляет собой N, и W представляет собой $C(O)-NR^6$, или с изоцианатом R^2-NCO (20) с получением соединений формулы (I), где А представляет собой N, W представляет собой $-C(O)-NR^6$, и R^6 представляет собой H.

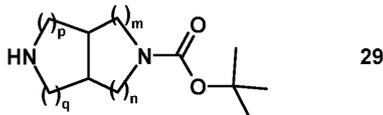
Альтернативно амин 26 подвергают взаимодействию с фосгеном или эквивалентом фосгена (дифосгеном, трифосгеном) в присутствии основания (например, пиридина, триэтиламина) в растворителе, таком как дихлорметан или тетрагидрофуран, с получением соответствующего N-(хлоркарбонил)амин формулы 27, который затем подвергают взаимодействию с амином формулы H-O, H-P, H-Q, H-R, H-T, H-U, H-V, H-X, H-AA или H-AF в присутствии основания, такого как триэтиламин или диизопропилэтиламин, в растворителе, таком как дихлорметан, тетрагидрофуран или N,N-диметилформамид, с получением соединений формулы (I), где А представляет собой N, W представляет собой $-C(O)-$, и R^2 представляет собой O, P, Q, R, T, U, V, X, AA или AF



Амины 26 можно синтезировать из их трет-бутилкарбаматных производных формулы 28 путем удаления защиты карбамата. Это удаление защиты может быть выполнено в присутствии подходящей кислоты, например соляной кислоты или трифторуксусной кислоты в растворителе, таком как вода, 2-пропанол, дихлорметан или 1,4-диоксан, при температурах от 0 до 30°C



трет-Бутилкарбаматы 28 можно синтезировать из аминных предшественников формулы 29 и подходящих реагентов, используя способы, хорошо известные в данной области техники



Например, амин формулы 29 подвергают взаимодействию с подходящим сложным эфиром хлорформиатом формулы $R^1-O-C(O)-Cl$ (2), либо со сложным эфиром имидазол-1-карбоксилатом формулы (3А), либо с сукцинимидилкарбаматным производным формулы (3В) с получением соединений формулы 28, где Y представляет собой $-OC(O)-$. Эту реакцию проводят в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, ацетонитрил, ацетон, вода или их смеси, в присутствии или в отсутствие основания, например триэтиламина, диизопропилэтиламина, пиридина, гидрокарбоната калия, карбоната калия, при температурах от 0°C до температуры кипения растворителя или смеси растворителей.

Альтернативно амин формулы 29 подвергают взаимодействию с подходящим N-(хлоркарбонил)амином формулы $R^1-N(R^7)-C(O)-Cl$ (4) с получением соединений формулы 28, где Y представляет собой $-NR^7C(O)-$, или с изоцианатом формулы R^1-NCO (5) с получением соединений формулы 28, где Y представляет собой $-NR^7C(O)-$, и R^7 представляет собой H.

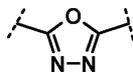
Альтернативно амин 29 подвергают взаимодействию с подходящей карбоновой кислотой формулы R^1-COOH (6) с получением соединений формулы 28, где Y представляет собой $-C(O)-$. Эту реакцию проводят в присутствии агента сочетания, такого как 1,1'-карбонилдиимидазол, N,N'-дициклогексилкарбодиимид, 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид, O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат, O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат или бром-трис-пирролидинофосфония гексафторфосфат, в апротонных растворителях, таких как дихлорметан, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, N-метилпирролидинон и их смеси, при температурах от -40 до 80°C в присутствии или в отсутствие основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, 4-метилморфолин и/или 4-(диметиламино)пиридин.

Амин 29 можно также подвергать взаимодействию с подходящими ацилирующими агентами, такими как хлорангидриды формулы R^1-COCl (7), с получением соединений формулы 28, где Y представляет собой $-C(O)-$. Эту реакцию проводят в растворителе, таком как дихлорметан, тетрагидрофуран или N,N-диметилформамид, в присутствии основания, такого как триэтиламин или 4-метилморфолин, при температурах от 0 до 80°C.

Альтернативно амин 29 подвергают взаимодействию с подходящим сульфонилхлоридом формулы R^1-SO_2Cl (8) с получением соединений формулы 28, где Y представляет собой $-S(O_2)-$. Эту реакцию проводят в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, ацетонитрил, ацетон, вода или их смеси, в присутствии основания, например триэтиламина, диизопропилэтиламина, пиридина, гидрокарбоната калия, карбоната калия, при температурах от 0°C до температуры

кипения растворителя или смеси растворителей.

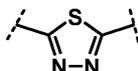
Альтернативно амин 29 подвергают взаимодействию с подходящим хлороксидазольным реагентом общей формулы 9 или с оксадиазолоновым реагентом 10 с получением соединений формулы 28, где Y представляет собой



В случае, где соединение 28 получают из амина 29 и хлороксидазола 9, эту реакцию проводят в присутствии основания, например карбоната калия, триэтиламин или 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен, в растворителе, таком как толуол, этанол, N,N-диметилформамид или 1,4-диоксан, при температурах от 20 до 150°C.

В случае, где соединение 28 получают из амина 29 и оксадиазолона 10, эту реакцию проводят в присутствии агента сочетания, например бензотриазол-1-ил-окси-трис-(диметиламино)фосфония гексафторфосфата, и основания, например диизопропилэтиламина или 4-метилморфолина, в растворителе, таком как N,N-диметилформамид, при температурах от 20 до 100°C, как описано в литературе.

Альтернативно амин 29 подвергают взаимодействию с подходящим галоген-тиадиазольным реагентом общей формулы 11 (X представляет собой Cl или Br) или с тиазолтионовым реагентом 12 с получением соединений формулы 28, где Y представляет собой



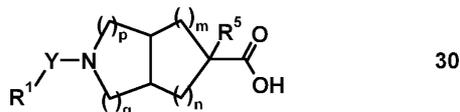
В случае, где соединение 28 получают из амина 29 и галоген-тиадиазола 11, эту реакцию проводят в присутствии основания, например карбоната калия, триэтиламина или 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ена, в растворителе, таком как толуол, этанол, N,N-диметилформамид или 1,4-диоксан, при температурах от 20 до 150°C.

В случае, где соединение 28 получают из амина 29 и тиазолтиона 12, эту реакцию проводят в растворителе, таком как этанол или N,N-диметилформамид, при температурах от 20 до 100°C, как описано в литературе.

Альтернативно амин 29 ацилируют галогеналканоилгалогенидом, например бромацетилхлоридом, в присутствии основания, например триэтиламина, в растворителе, таком как дихлорметан или тетрагидрофуран, при температурах от -78 и +20°C с получением соответствующего галогеналканамидного промежуточного соединения, которое в присутствии основания, например карбоната калия или карбоната цезия, в растворителе, таком как N,N-диметилформамид, претерпевает реакцию нуклеофильного замещения с замещенным фенолом с получением соединений формулы 28, где Y представляет собой -C(O)-, и R¹ представляет собой замещенный феноксиалкил.

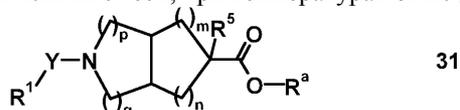
Амины формулы 29 имеются в продаже или могут быть получены, как описано в литературе.

Соединения формулы (I), где A представляет собой CR⁵, и W представляет собой -C(O)-N(R⁶)-, могут быть получены из карбоново-кислотных предшественников общей формулы 30 путем взаимодействия с соответствующими аминными реагентами общей формулы HN(R⁶)R², H-O, H-P, H-Q, H-R, H-T, H-U, H-V, H-X, H-AA или H-AF, используя способы, известные в данной области техники



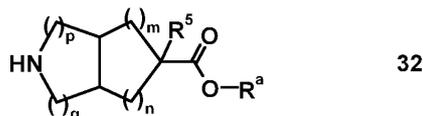
Например, эту реакцию проводят в присутствии агента сочетания, такого как 1,1'-карбонилдиимидазол, N,N'-дициклогексилкарбодиимид, 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид, O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфат, O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфат или бром-трис-пирролидинофосфония гексафторфосфат, в апротонных растворителях, таких как дихлорметан, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, N-метилпирролидинон и их смеси, при температурах от -40 до 80°C в присутствии или в отсутствие основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, 4-метилморфолин и/или 4-(диметиламино)пиридин.

Карбоновые кислоты 30 могут быть получены из соответствующих сложнэфирных предшественников 31, где R^a представляет собой низший алкил, например метил или этил, используя способы и реагенты, известные в данной области техники. Например, эту реакцию проводят в присутствии основания, например гидроксида калия, гидроксида натрия или гидроксида лития, в растворителях, таких как вода, метанол, этанол, тетрагидрофуран или их смеси, при температурах от 20 до 100°C



Соединения формулы 31 можно синтезировать из аминных предшественников формулы 32 и соот-

ветствующих реагентов, используя способы, хорошо известные в данной области техники



Например, амин формулы 32 подвергают взаимодействию с подходящим сложным эфиром хлорформиадом формулы $R^1-O-C(O)-Cl$ (2) или со сложным эфиром имидазол-1-карбоксилатом формулы 3 с получением соединений формулы 31, где Y представляет собой $-C(O)-$. Эту реакцию проводят в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, ацетонитрил, ацетон, вода или их смеси в присутствии основания, например триэтиламина, диизопропилэтиламина, пиридина, гидрокарбоната калия, карбоната калия, при температурах от $0^\circ C$ до температуры кипения растворителя или смеси растворителей.

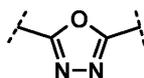
Альтернативно амин формулы 32 подвергают взаимодействию с подходящим N-(хлоркарбонил)амином формулы $R^1-N(R^7)-C(O)-Cl$ (4) с получением соединений формулы 31, где Y представляет собой $-NR^7C(O)-$, или с изоцианатом формулы R^1-NCO (5) с получением соединений формулы 31, где Y представляет собой $-NR^7C(O)-$, и R^7 представляет собой H.

Альтернативно амин 32 подвергают взаимодействию с подходящей карбоновой кислотой формулы R^1-COOH (6) с получением соединений формулы 31, где Y представляет собой $-C(O)-$. Эту реакцию проводят в присутствии агента сочетания, такого как 1,1'-карбонилдиимидазол, N,N'-дициклогексилкарбодиимид, 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид, O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат, O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат или бром-трис-пирролидинофосфония гексафторфосфат, в апротонных растворителях, таких как дихлорметан, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, N-метилпирролидинон и их смеси, при температурах от -40 до $80^\circ C$ в присутствии или в отсутствие основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, 4-метилморфолин и/или 4-(диметиламино)пиридин.

Амин 32 можно также подвергать взаимодействию с подходящими ацилирующими реагентами, такими как хлорангидриды формулы R^1-COCl (7), с получением соединений формулы 31, где Y представляет собой $-C(O)-$. Эту реакцию проводят в растворителе, таком как дихлорметан, тетрагидрофуран или N,N-диметилформамид, в присутствии основания, такого как триэтиламин или 4-метилморфолин, при температурах от 0 до $80^\circ C$.

Альтернативно амин 32 подвергают взаимодействию с подходящим сульфонилхлоридом формулы R^1-SO_2Cl (8) с получением соединений формулы 31, где Y представляет собой $-S(O)_2-$. Эту реакцию проводят в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, ацетонитрил, ацетон, вода или их смеси, в присутствии основания, например триэтиламина, диизопропилэтиламина, пиридина, гидрокарбоната калия, карбоната калия, при температурах от $0^\circ C$ до температуры кипения растворителя или смеси растворителей.

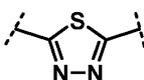
Альтернативно амин 32 подвергают взаимодействию с подходящим хлороксадиазольным реагентом общей формулы 9 или с оксадиазолоновым реагентом 10 с получением соединений формулы 31, где Y представляет собой



В случае, где соединение 31 получают из амина 32 и хлороксадиазола 9, эту реакцию проводят в присутствии основания, например карбоната калия, триэтиламина или 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена, в растворителе, таком как толуол, этанол, N,N-диметилформамид или 1,4-диоксан, при температурах от 20 до $150^\circ C$.

В случае, где соединение 31 получают из амина 32 и оксадиазолона 10, эту реакцию проводят в присутствии агента сочетания, например бензотриазол-1-ил-окси-трис-(диметиламино)фосфония гексафторфосфата, и основания, например диизопропилэтиламина или 4-метилморфолина, в растворителе, таком как N,N-диметилформамид, при температурах от 20 до $100^\circ C$, как описано в литературе.

Альтернативно амин 32 подвергают взаимодействию с подходящим галогендиазольным реагентом общей формулы 11 (X представляет собой Cl или Br), или с тиазолтионовым реагентом 12 с получением соединений формулы 31, где Y представляет собой

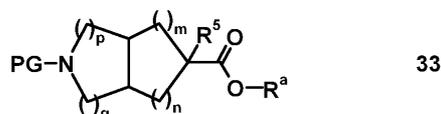


В случае, где соединение 31 получают из амина 32 и галоген-тиадиазола 11, эту реакцию проводят в присутствии основания, например карбоната калия, триэтиламина или 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена, в растворителе, таком как толуол, этанол, N,N-диметилформамид или 1,4-диоксан, при температурах от 20 до $150^\circ C$.

В случае, где соединение 31 получают из амина 32 и тиадиазолтиона 12, эту реакцию проводят в

растворителе, таком как этанол или N,N-диметилформамид, при температурах от 20 до 100°C, как описано в литературе.

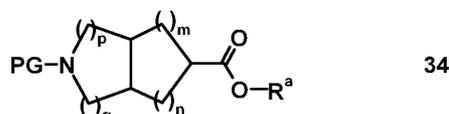
Амины общей формулы 32 синтезируют из соответствующим образом защищенных предшественников 33



Подходящими защитными группами (PG) являются следующие группы: трет-бутоксикарбонил или бензилоксикарбонил. Удаление защиты промежуточных соединений 33 может быть выполнено, используя способы и реагенты, известные в данной области техники.

Например, в случае, где PG представляет собой бензилоксикарбонил, удаление защиты может быть выполнено путем гидрогенизации при давлениях от 1 до 100 бар в присутствии подходящего катализатора, такого как палладий на активированном угле, при температурах от 20 до 150°C, в растворителях, таких как метанол или этанол.

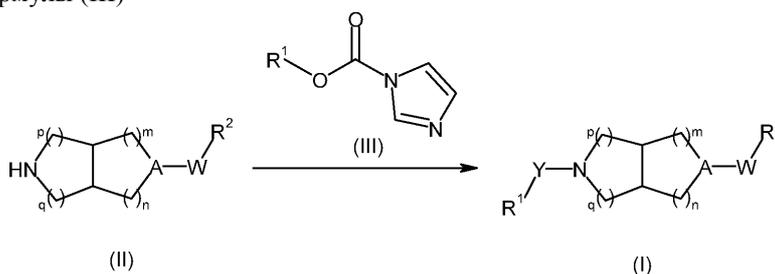
Альтернативно в случае, где PG представляет собой трет-бутоксикарбонил, удаление защиты может быть выполнено в присутствии подходящей кислоты, например соляной кислоты или трифторуксусной кислоты, в растворителе, таком как вода, 2-пропанол, дихлорметан или 1,4-диоксан, при температурах от 0 до 30°C.



Заместители R⁵ можно вводить, начиная со сложноэфирного предшественника 34, используя подходящие реагенты и способы, известные в данной области техники. Например, соединение 34 подвергают взаимодействию с алкилирующими агентами общей формулы R⁵-X, где R⁵ представляет собой алкил или циклоалкил, и X представляет собой уходящую группу, такую как Cl, Br, I или OSO₂CH₃, с получением соединения 33, где R⁵ представляет собой алкил или циклоалкил. Эту реакцию проводят в присутствии подходящего основания, например гидроксида натрия, диизопропиламида лития, бис(триметилсил)амида лития или пирролидида лития, в растворителе, таком как тетрагидрофуран или толуол, при температурах от -78 до +50°C.

Сложные эфиры 34, где R^a представляет собой метил или этил, получают из карбоновых кислот 25, используя способы и реагенты, известные в данной области техники. Например, соединение 25 алкилируют метилиодидом или этилбромидом в присутствии основания, например карбоната калия, в растворителе, таком как N,N-диметилформамид, при температуре от -20 до +30°C с получением метилового или этилового эфира 34 соответственно.

Воплощение настоящего изобретения также представляет собой способ получения соединения формулы (I), как определено выше, включающий взаимодействие соединения формулы (II) в присутствии соединения формулы (III)



где R¹, R², A, W, m, n, p и q являются такими, как определено выше, Y представляет собой -OC(O)-.

В частности, в присутствии агента сочетания, такого как O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат, в растворителе, таком как N,N-диметилформамид, в присутствии основания, такого как 4-метилморфолин, и при температуре, составляющей от -78°C до температуры образования флегмы, в частности от -10°C до комнатной температуры.

Объектом настоящего изобретения также является соединение согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, применяемое в качестве терапевтически активного вещества, являющегося ингибитором активности аутоаксина.

Объектом настоящего изобретения также является фармацевтическая композиция, ингибирующая активность аутоаксина, содержащая соединение согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, и терапевтически инертный носитель.

Объектом изобретения является применение соединения согласно формуле (I), как раскрыто в дан-

ном изобретении, для лечения или профилактики патологических состояний почек, патологических состояний печени, воспалительных состояний, патологических состояний нервной системы, патологических состояний дыхательной системы, сосудистых и сердечно-сосудистых патологических состояний, фибротических заболеваний, рака, глазных патологических состояний, метаболических патологических состояний, холестатического зуда и других форм хронического зуда и острого и хронического отторжения трансплантата органа.

Патологические состояния почек включают, но не ограничены ими, острое повреждение почки и хроническое заболевание почек с протеинурией и без протеинурии, включающее терминальную стадию почечной недостаточности (ESRD; от англ. "end-stage renal disease"). Более подробно эти состояния включают сниженный клиренс креатинина и сниженную скорость клубочковой фильтрации, микроальбуминурию, альбуминурию и протеинурию, гломерулосклероз с расширением ретикулярного мезангиального матрикса со значительным повышенным содержанием паренхиматозных клеток или без повышенного содержания паренхиматозных клеток (в частности, диабетическую нефропатию и амилоидоз), фокальный тромбоз клубочковых капилляров (в частности, тромботические микроангиопатии), обширный фибриноидный некроз, ишемические повреждения, злокачественный нефросклероз (такой как ишемическая ретракция, сниженное почечное кровообращение и почечная артериопатия), набухание и пролиферацию интракапиллярных (эндотелиальных и мезангиальных) и/или экстракапиллярных клеток (серповидных клеток), как при нозологических формах гломерулонефрита, фокальном сегментарном гломерулосклерозе, IgA-нефропатии, васкулитах/системных заболеваниях, а также острое и хроническое отторжение трансплантата почки.

Патологические состояния печени включают, но не ограничены ими, цирроз печени, застойную гепатопатию, холестатическое заболевание печени, включающее зуд, неалкогольный стеатогепатит, а также острое и хроническое отторжение трансплантата печени.

Воспалительные состояния включают, но не ограничены ими, артрит, остеоартрит, рассеянный склероз, системную красную волчанку, воспалительное кишечное заболевание, расстройство, представляющее собой аномальную эвакуацию, и тому подобное, а также воспалительные заболевания дыхательных путей, такие как идиопатический легочный фиброз (IPF; от англ. "idiopathic pulmonary fibrosis"), хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) или хроническую бронхиальную астму.

Кроме того, патологические состояния дыхательной системы включают, но не ограничены ими, другие диффузные заболевания легочной паренхимы различных этиологии, включающие ятрогенный фиброз, вызванный лекарственными средствами, профессиональный фиброз и/или фиброз, вызванный внешними условиями, системные заболевания и васкулиты, гранулематозные заболевания (саркоидоз, аллергический альвеолит), коллагеноз сосудов, альвеолярный протеиноз, гранулематоз клеток Лангерганса, лимфангиолейомиоматоз, наследственные заболевания (синдром Германского-Пудлака, туберозный склероз, нейрофиброматоз, расстройства метаболического накопления, семейное интерстициальное заболевание легких), фиброз, вызванный облучением, силикоз, легочный фиброз, вызванный асбестозом, или острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС).

Патологические состояния нервной системы включают, но не ограничены ими, нейропатическую боль, шизофрению, воспаление нервов (например, астроглиоз), периферические и/или автономные (диабетические) нейропатии и тому подобное.

Сосудистые патологические состояния включают, но не ограничены ими, атеросклероз, тромботическое сосудистое заболевание, а также тромботические микроангиопатии, пролиферативную артериопатию (такую как набухшие миоинтимальные клетки, окруженные слизеобразующим внеклеточным матриксом и узелковыми утолщениями), атеросклероз, сниженную податливость сосудов (такую как ригидность, сниженную податливость желудочков и сниженную податливость сосудов), эндотелиальную дисфункцию и тому подобное.

Сердечно-сосудистые патологические состояния включают, но не ограничены ими, острый коронарный синдром, коронарную болезнь сердца, инфаркт миокарда, артериальную и легочную гипертензию, сердечную аритмию, такую как фибрилляция предсердий, удар и другое повреждение сосудов.

Фибротические заболевания включают, но не ограничены ими, фиброз миокарда и сосудов, фиброз почки, фиброз печени, фиброз легких, фиброз кожи, склеродерму и инкапсулирующий перитонит.

В конкретном воплощении изобретения соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли можно применять для лечения или профилактики фиброза органа или кожи.

В другом воплощении изобретения фибротическое заболевание представляет собой тубулоинтерстициальный фиброз или гломерулосклероз почки.

В другом воплощении изобретения фибротическое заболевание представляет собой неалкогольный стеатоз печени, фиброз печени или цирроз печени.

В другом воплощении изобретения фибротическое заболевание представляет собой идиопатический легочный фиброз.

Рак и метастазы рака включают, но не ограничены ими, рак молочной железы, рак яичника, рак легкого, рак простаты, мезотелиому, глиому, печеночно-клеточный рак, желудочно-кишечные раки и их прогрессирование и метастатическую агрессивность.

Глазные патологические состояния включают, но не ограничены ими, пролиферативную и не пролиферативную (диабетическую) ретинопатию, сухую и влажную возрастную макулярную дегенерацию (ВМД), отек макулы, центральную артериальную/венозную окклюзию, травматическое повреждение, глаукому и тому подобное.

Метаболические патологические состояния включают, но не ограничены ими, ожирение и диабет.

В другом воплощении изобретения соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли можно применять для лечения или профилактики холестатического или не холестатического хронического зуда.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, для лечения или профилактики патологических состояний почек, патологических состояний печени, воспалительных состояний, патологических состояний нервной системы, фибротических заболеваний и остро и хронического отторжения трансплантата органа.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, для лечения или профилактики патологических состояний почек, патологических состояний печени и фибротических заболеваний.

Конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединение согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, для лечения или профилактики патологических состояний почек, патологических состояний печени, воспалительных состояний, патологических состояний нервной системы, фибротических заболеваний и остро и хронического отторжения трансплантата органа.

Конкретное воплощение настоящего изобретения представляет собой соединение согласно формуле (I) для лечения или профилактики патологических состояний почек, патологических состояний печени и фибротических заболеваний.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики патологических состояний почек, патологических состояний печени, воспалительных состояний, патологических состояний нервной системы, фибротических заболеваний и остро и хронического отторжения трансплантата органа.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики патологических состояний почек, патологических состояний печени и фибротических заболеваний.

Объектом изобретения также является способ лечения или профилактики патологических состояний почек, патологических состояний печени, воспалительных состояний, патологических состояний нервной системы, фибротических заболеваний и остро и хронического отторжения трансплантата органа, где данный способ включает введение эффективного количества соединения согласно формуле (I), как раскрыто в данном изобретении.

Объектом изобретения также является способ лечения или профилактики патологических состояний почек, патологических состояний печени и фибротических заболеваний, где данный способ включает введение эффективного количества соединения согласно формуле (I), как раскрыто в изобретении.

В конкретном воплощении изобретения патологическое состояние почек выбрано из группы, состоящей из острого повреждения почек, хронического заболевания почек, диабетической нефропатии, острого отторжения трансплантата почки и хроническую аллотрансплантантную нефропатию.

В другом конкретном воплощении изобретения патологическое состояние почек представляет собой острое повреждение почек.

В другом конкретном воплощении изобретения патологическое состояние почек представляет собой хроническое заболевание почек.

В следующем конкретном воплощении изобретения патологическое состояние почек представляет собой диабетическую нефропатию.

В другом конкретном воплощении изобретения патологическое состояние почек представляет собой острое отторжение трансплантата почки.

В другом конкретном воплощении изобретения патологическое состояние почек представляет собой хроническую аллотрансплантантную нефропатию.

В конкретном воплощении изобретения патологическое состояние печени представляет собой острое и хроническое отторжение трансплантата печени.

В конкретном воплощении изобретения воспалительное состояние представляет собой артрит.

В конкретном воплощении изобретения патологическое состояние нервной системы представляет собой нейропатическую боль.

В другом воплощении изобретения фибротическое заболевание представляет собой инкапсулирующий перитонит.

В другом воплощении изобретения фибротическое заболевание представляет собой идиопатический легочный фиброз.

В другом воплощении изобретения фибротическое заболевание представляет собой неалкогольный стеатоз печени, фиброз печени или цирроз печени.

Воплощение настоящего изобретения также представляет собой соединения формулы (I), как раскрыто в данном изобретении, полученное согласно любому из раскрытых способов.

Методы анализа.

Получение полноразмерного АТХ человека с His-меткой и без His-метки.

Клонирование аутоактина (АТХ - ENPP2): кДНК получали из коммерческой суммарной РНК гепатоэпителиальных клеток человека и использовали в качестве матрицы при перекрывающейся ПЦР для получения полноразмерной открытой рамки считывания (ОРС) ENPP2 человека, включающей или не включающей метку 3'-6xHis. Эти полноразмерные вставки клонировали в векторе pcDNA3.1V5-His TOPO (Invitrogen). Были проверены последовательности ДНК нескольких отдельных клонов. ДНК из корректного полноразмерного клона использовали для трансфекции клеток Hek293 для проверки экспрессии белка. Последовательность кодируемого белка ENPP2 соответствует последовательности из базы данных Swissprot, номер входа Q13822, включающей или не включающей дополнительную C-концевую метку 6xHis.

Ферментация АТХ: рекомбинантный белок продуцировали путем крупномасштабной транзитной трансфекции в биореакторах с контролируемым механическим перемешиванием объемом 20 л (Sartorius). В процессе роста и трансфекции клеток температуру, скорость мешалки, pH и концентрацию растворенного кислорода поддерживали при 37°C, 120 об/мин, 7,1 и 30% DO соответственно. Клетки Freestyle 293-F (Invitrogen) культивировали в суспензии в среде Freestyle 293 (Invitrogen) и трансфицировали приблизительно при 1-1,5×10⁶ клеток/мл описанными выше плазмидными ДНК, используя XtremeGENE Ro-1539 (коммерческий препарат, Roche Diagnostics) в качестве агента комплексообразования. Клетки подпитывали концентрированным питательным раствором (J. Immunol. Methods 194 (1996), 19, 1-199 (page 193)), индуцировали бутиратом натрия (2 мМ) через 72 ч после трансфекции и собирали через 96 ч после трансфекции. Экспрессию анализировали с помощью Вестерн-блоттинга, ферментативного анализа и/или аналитической аффинной хроматографии на иммобилизованных ионах металлов (IMAC; от англ. "Immobilized Metal Affinity Chromatography"). После охлаждения суспензии клеток до 4°C в проточном теплообменнике отделение клеток и стерильное фильтрование супернатанта проводили путем фильтрования через фильтрующие устройства Zeta Plus 60M02 E16 (Cuno) и Sartopore 2 XLG (Sartorius). Супернатант хранили при 4°C перед его очисткой.

Очистка АТХ: 20 л супернатанта культуры кондиционировали для ультрафильтрации путем добавления Бридж 35 до конечной концентрации 0,02% и путем доведения pH до 7,0, используя 1М HCl. Затем супернатант сначала подвергали микрофильтрации через полиэфирсульфоновый (ПЭС) фильтр с открытыми каналами 0,2 мкм Ultran-Pilot (Whatman), а затем концентрировали до 1 л через сетчатый ПЭС фильтр Ultran-Pilot Screen Channel PES с порогом отсеивания молекулярной массы 30 кДа (Whatman). Перед хроматографией IMAC добавляли NiSO₄ до конечной концентрации 1 мМ. Затем осветленный супернатант наносили на колонку HisTrap (GE Healthcare), предварительно уравновешенную в следующем буфере: 50 мМ Na₂HPO₄ pH 7,0, 0,5М NaCl, 10% глицерин, 0,3% 3-[(3-холандипропил)диметиламмоний]-1-пропансульфонат (CHAPS; от англ. "3-[(3-cholandiopropyl)dimethylammonio]-1-propanesulphonate"), 0,02% NaN₃. Колонку промывали ступенчато тем же буфером, содержащим 20, 40 и 50 мМ имидазола соответственно. Белок последовательно элюировали, используя линейный градиент до 0,5М имидазола в 15 объемах колонки. Фракции, содержащие АТХ, объединяли и концентрировали, используя ячейку Amicon, оборудованную фильтрационной ПЭС мембраной 30 кДа. Белок дополнительно очищали эксклюзионной хроматографией на препаративной колонке Superdex S-200 (ХК 26/100) (GE Healthcare) в следующем буфере: 20 мМ бисин pH 8,5, 0,15М NaCl, 10% глицерин, 0,3% CHAPS, 0,02% NaN₃. Конечный выход белка после очистки составлял 5-10 мг АТХ на литр супернатанта культуры. Белок хранили при -80°C.

Анализ ингибирования фермента АТХ человека.

Ингибирование АТХ измеряли с помощью анализа с тушением флуоресценции, используя специфично меченый аналог субстрата (субстрат MR121). Для получения данного субстрата MR121 ВОС- и ТБС-защищенный 6-аминогексановой кислоты (R)-3-({2-[3-(2-{2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этоксипропиониламино]этоксигидроксифосфорилокси)-2-гидроксипропиловый эфир (Ferguson et al., Org Lett 2006, 8 (10), 2023) метили флуорофором MR121 (CAS 185308-24-1, 1-(3-карбоксыпропил)-11-этил-1,2,3,4,8,9,10,11-октагидро-дипиридо[3,2-b:2',3'-i]феноксазин-13-иум) на стороне свободного амина этаноламина, а затем после удаления защиты последовательно метили триптофаном на стороне аминоксановой кислоты.

Рабочие растворы для анализа готовили, как описано ниже: аналитический буфер (50 мМ Трис-HCl, 140 мМ NaCl, 5 мМ KCl, 1 мМ CaCl₂, 1 мМ MgCl₂, 0,01% Тритон-X-100, pH 8,0;

раствор АТХ: исходный раствор АТХ (человека, His-меченый) (1,08 мг/мл в буфере: 20 мМ бисин, pH 8,5, 0,15М NaCl, 10% глицерин, 0,3% CHAPS, 0,02% NaN₃), разведенный до 1,4-2,5× конечной концентрации в аналитическом буфере;

раствор субстрата MR121: исходный раствор субстрата MR121 (800 мкМ субстрат MR121 в диметилсульфоксиде (ДМСО)), разведенный до 1,4-2,5× конечной концентрации в аналитическом буфере.

Тестируемые соединения (10 мМ исходный раствор в ДМСО, 8 мкл) получали в 384-луночных планшетах для образцов (Corning Costar #3655) и разводили 8 мкл ДМСО. Серийные разведения по рядам готовили путем перенесения 8 мкл раствора соединения в следующий ряд до ряда О. Растворы соединения и контроля перемешивали пять раз и 2 мкл переносили в 384-луночные аналитические планшеты (Corning Costar # 3702). Затем добавляли 15 мкл 41,7 нМ раствора АТХ (конечная концентрация 30 нМ), перемешивали пять раз, а затем инкубировали в течение 15 мин при 30°C. Добавляли 10 мкл раствора субстрата MR121 (конечная концентрация 1 мкМ), перемешивали 30 раз, а затем инкубировали в течение 15 мин при 30°C. Затем измеряли флуоресценцию каждые 2 мин в течение 1 ч (мультимодальное считывающее устройство видимого света для планшетов Perkin Elmer); интенсивность света: 2,5%; время экспозиции: 1,4 с, фильтр: Fluor_630/690 нм), и значения IC₅₀ вычисляли на основании этих данных

Пример	IC ₅₀ (мкМ)
1	0,008
1.01	0,035
1.02	0,077
1.03	0,025
1.04	0,127
1.05	0,09
1.06	0,255
1.07	1,034
1.08	0,503
1.09	0,009
1.10	0,078
1.11	0,004

Пример	IC ₅₀ (мкМ)
1.12	9,26
1.13	0,226
1.14	0,81
1.15	0,001
1.16	0,382
1.17	0,651
1.18	0,01
1.19	0,012
1.20	0,083
1.21	0,005
1.22	0,009
2	0,01

Пример	IC ₅₀ (мкМ)
2.01	0,005
2.02	0,006
3	0,036
3.01	1,093
4	0,008
4.01	0,041
4.02	0,011
4.03	0,011
4.04	0,046
4.05	0,011
4.06	0,012
4.07	0,016

036630

4.08	0,047
4.09	0,049
4.10	0,004
4.11	0,007
4.12	1,476
4.13	2,907
4.14	4,194
4.15	17,63
4.16	0,398
4.17	0,799
4.18	5,617
4.19	1,583
4.20	0,722
4.21	3,48
4.22	1,381
4.23	0,017
4.24	0,056
4.25	0,122
4.26	0,051
4.27	0,004
4.28	0,123
4.29	0,643
4.30	0,05
4.31	1,817
4.32	3,854
4.33	0,036
4.34	0,019
4.35	0,98
4.36	0,009
5	0,248
6	10,42
6.01	0,077

6.02	2,809
6.03	0,531
6.04	0,282
6.05	0,179
6.06	0,008
7	0,022
8	0,108
8.01	0,002
8.02	0,186
8.03	0,911
8.04	0,192
8.05	0,149
8.06	0,192
8.07	1,845
9	0,709
9.01	0,038
9.02	1,6
9.03	0,042
9.04	0,713
9.05	0,406
9.06	0,247
9.07	0,074
9.08	3,402
9.09	0,162
10A	0,036
10B	0,118
11A	0,022
11B	0,009
12A	0,011
12B	0,005
13	0,057
14	0,926

15	0,026
15.01	1,615
15.02	0,096
15.03	0,362
15.04	2,019
15.05	0,015
15.06	0,012
15.07	0,021
15.08	0,977
15.09	0,042
15.10	0,034
15.11	0,013
15.12	0,006
15.13	0,114
15.14	0,062
15.15	0,156
15.16	5,786
15.17	3,953
15.18	0,02
15.19	0,009
15.20	0,049
15.21	0,005
15.22	0,053
15.23	0,032
15.24	0,01
15.25	0,044
15.26	0,008
15.27	0,002
15.28	4,42
15.29	0,034
15.30	0,014
15.31	0,038

036630

15.32	0,019
15.33	0,328
15.34	0,003
15.35	0,031
15.36	0,003
15.37	0,093
15.38	0,05
15.39	0,005
15.40	0,005
15.41	0,017
15.42	0,006
15.43	0,13
15.44	0,006
15.45	0,039
15.46	0,018
15.47	0,096
15.48	0,006
15.49	0,016
15.50	0,006
15.51	0,006
15.52	0,003
15.53	0,007
15.54	0,28
15.55	0,478
15.56	0,655
15.57	0,494
15.58	0,005
15.59	0,011
15.60	1,037
15.61	0,054
15.62	0,068
15.63	0,012

15.64	0,005
15.65	0,003
15.66	0,013
15.67	0,014
15.68	0,171
15.69	0,008
15.70	0,007
15.71	1,365
15.72	0,015
15.73	0,116
15.74	0,012
15.75	0,005
15.76	0,013
15.77	0,008
15.78	0,009
15.79	0,135
15.80	0,06
15.81	0,019
15.82	1,995
15.83	6,859
15.84	0,012
16	0,015
17	0,004
17.01	0,085
17.02	0,101
17.03	0,016
17.04	0,008
17.05	0,006
17.06	0,01
17.07	0,043
17.08	0,016
17.09	0,058

17.10	0,021
17.11	0,028
17.12	0,032
17.13	0,031
17.14	0,464
18	6,735
1.23	0,058
1.24	0,013
1.25	0,114
1.26	0,009
1.27	0,008
1.28	0,006
1.29	0,008
1.30	0,02
1.31	0,021
1.32	0,04
1.33	0,021
1.34	0,013
1.35	0,01
1.36	7,455
1.37	0,025
1.38	0,01
1.39	0,007
1.40	0,007
1.41	0,002
1.42	0,007
1.43	0,014
1.44	0,003
1.45	0,007
1.46	0,002
1.47	0,002
1.48	0,0075

1.49	0,218	4.54	0,014	17.16	0,309
1.50	0,017	4.55	0,005	17.17	0,004
1.51	0,041	4.56	0,009	17.18	0,014
1.52	0,016	4.57	0,011	17.19	0,012
1.53	0,052	4.58	0,0052	17.20	0,002
1.54	0,022	4.59	0,009	19	0,007
1.55	0,014	4.60	0,005	19.01	0,012
1.56	0,2	4.61	0,239	19.02	0,007
1.57	0,025	4.62	0,012	19.03	0,008
1.58	0,057	4.63	0,037	19.04	1,708
1.59	0,006	4.64	0,019	19.05	0,005
1.60	0,012	4.65	0,014	19.06	0,25
1.61	0,021	4.66	0,04	19.07	0,024
2.03	0,005	4.67	0,008	19.08	0,036
2.04	0,008	6.07	0,207	19.09	0,01
4.37	0,132	9.10	0,007	19.10	0,006
4.38	0,024	15.85	0,029	19.11	0,008
4.39	0,006	15.86	0,019	19.12	0,01
4.40	0,016	15.87	0,103	19.13	0,01
4.41	0,009	15.88	0,027	19.14	0,273
4.42	0,024	15.89	0,007	19.15	0,02
4.43	0,004	15.90	0,007	19.16	0,031
4.44	0,006	15.91	0,012	19.17	0,01
4.45	0,007	15.92	0,249	19.18	0,011
4.46	0,005	15.93	0,921	19.19	0,005
4.47	0,004	15.94	1,018	19.20	0,459
4.48	0,003	15.95	1,896	19.21	0,003
4.49	0,003	15.96	0,074	19.22	0,002
4.50	0,006	15.97	0,009	19.23	0,025
4.51	0,002	15.98	0,013	19.24	0,007
4.52	0,01	15.99	0,012	19.25	0,015
4.53	0,005	17.15	0,047	19.26	0,005
19.27	0,006	19.34	0,003	19.41	0,685
19.28	0,002	19.35	0,002	19.42	0,01
19.29	0,001	19.36	0,005	19.43	0,014
19.30	0,005	19.37	0,015	20	0,029
19.31	0,002	19.38	0,005	20.01	0,305
19.32	0,002	19.39	0,007		
19.33	0,006	19.40	0,1		

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, как раскрыто в данном изобретении, имеют значения IC_{50} от 0,00001 до 1000 мкМ, конкретные соединения имеют значения IC_{50} от 0,0005 до 500 мкМ, более конкретные соединения имеют значения IC_{50} от 0,0005 до 50 мкМ, более конкретные соединения имеют значения IC_{50} от 0,0005 до 5 мкМ. Эти результаты получены путем использования описанного выше ферментативного анализа.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли можно применять в качестве лекарственных средств (например, в форме фармацевтических препаратов). Эти фармацевтические препараты можно вводить внутрь, как, например, перорально (например, в форме таблеток, таблеток с покрытием, драже, твердых и мягких желатиновых капсул, растворов, эмульсий или суспензий), назально (например, в форме назальных спреев) или ректально (например, в форме суппозитория). Тем не менее, введение может быть также выполнено парентерально, например внутримышечно или внутривенно (на-

пример, в форме инъекционных растворов).

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли можно обрабатывать с фармацевтически инертными, неорганическими или органическими адьювантами для получения таблеток, таблеток с покрытием, драже и твердых желатиновых капсул. В качестве таких адьювантов для таблеток, драже и твердых желатиновых капсул можно использовать, например, лактозу, кукурузный крахмал или его производные, тальк, стеариновую кислоту или ее соли и т.д.

Подходящими адьювантами для мягких желатиновых капсул являются, например, растительные масла, воски, жиры, полутвердые и жидкие полиолы и т.д.

Подходящими адьювантами для получения растворов и сиропов являются, например, вода, полиолы, сахароза, инвертный сахар, глюкоза и т.д.

Подходящими адьювантами для инъекционных растворов являются, например, вода, спирты, полиолы, глицерин, растительные масла и т.д.

Подходящими адьювантами для суппозиторий являются, например, натуральные или отвержденные масла, воски, жиры, полутвердые или жидкие полиолы и т.д.

Кроме того, фармацевтические препараты могут содержать консерванты, солибилизаторы, вещества, увеличивающие вязкость, стабилизаторы, увлажняющие агенты, эмульгаторы, подсластители, красители, корригенты, соли для варьирования осмотического давления, буферы, маскирующие агенты или антиоксиданты. Эти препараты могут также содержать другие терапевтически ценные вещества.

Дозировка может варьировать в широких пределах и будет, конечно, отрегулирована по индивидуальным потребностям в каждом конкретном случае. Как правило, в случае перорального введения целесообразна суточная дозировка от приблизительно 0,1 до 20 мг на кг массы тела, предпочтительно от приблизительно 0,5 до 4 мг на кг массы тела (например, приблизительно 300 мг на человека), предпочтительно разделенная на 1-3 отдельные дозы, которые могут состоять, например, из одинаковых количеств. Тем не менее, понятно, что верхний предел, приведенный в настоящем изобретении, может быть превышен, когда это считают показанным.

Далее изобретение проиллюстрировано примерами, не имеющими ограничивающего характера.

В том случае, когда препаративные примеры получают в виде смеси энантиомеров, чистые энантиомеры можно разделить способами, раскрытыми в настоящем изобретении, или способами, известными специалистам в данной области техники, такими как, например, хиральная хроматография или кристаллизация.

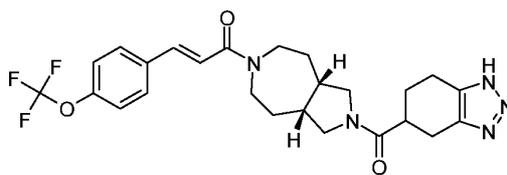
Примеры осуществления изобретения

Все примеры и промежуточные соединения были получены в атмосфере аргона, если не указано иное.

Сокращения: водн. - водный; CAS-RN - регистрационный номер в журнале Кемикал Абстрактс (от англ. "Chemical Abstracts Service Registry Number"); МС - масс-спектр; нас. - насыщенный.

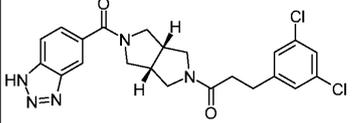
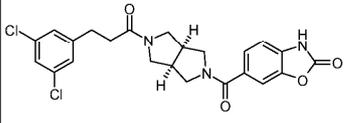
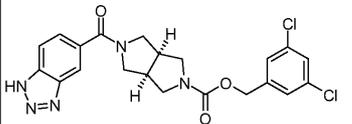
Пример 1.

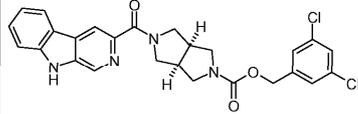
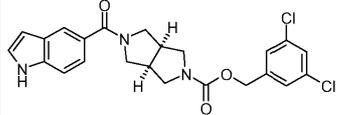
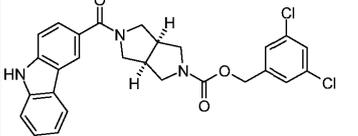
(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(4,5,6,7-Тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-3-(4-трифторметокси-фенил)проп-2-ен-1-он

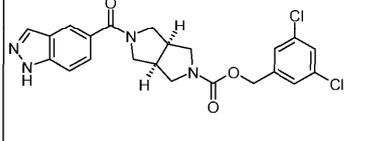
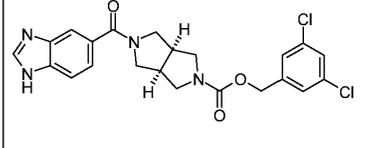
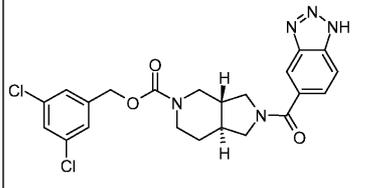


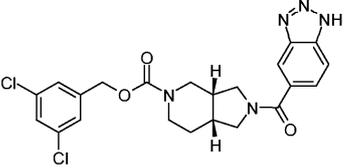
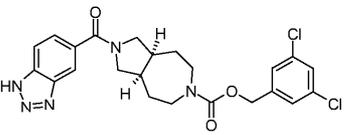
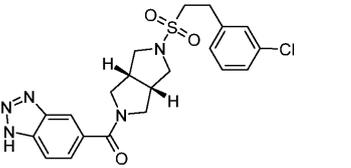
К раствору (E)-1-((3aR,8aS)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-она гидрохлорида (промежуточное соединение 5; 40 мг, 102 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) добавляли N-метилморфолин (51,8 мг, 512 мкмоль), 4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбоновую кислоту (CAS-RN 33062-47-4; 17,1 мг, 102 мкмоль) и O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфат (42,8 мг, 113 мкмоль) при комнатной температуре, затем через 16 ч реакционную смесь распределяли между этилацетатом и нас. водн. раствором хлорида аммония. Органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. В результате хроматографии (силикагель; градиент дихлорметан - дихлорметан/метанол/25% водн. раствор аммиака 90:10:0,25) получили соединение, указанное в заголовке (41 мг, 80%). Бесцветная смола, МС: 504,7 (M+H)⁺.

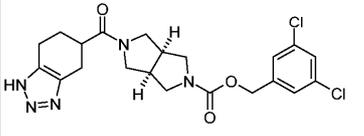
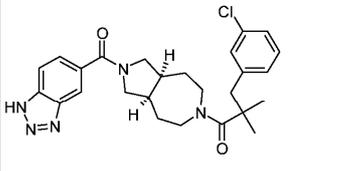
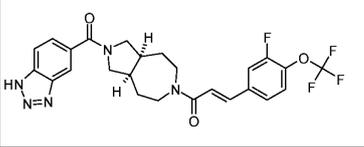
Следующие примеры были получены согласно примеру 1, заменяя (E)-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-он гидрохлорид и 4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбоновую кислоту подходящими аминными и карбоновыми кислотными реагентами соответственно

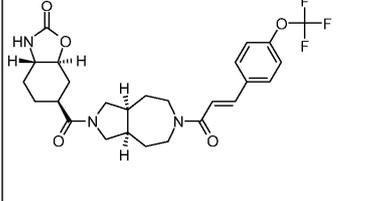
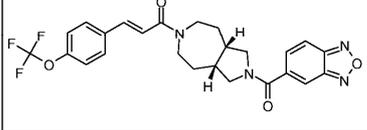
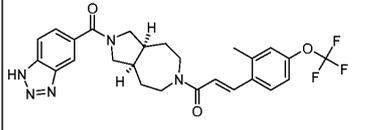
№	Систематическое название	Амин	Карбоновая кислота	МС, m/e
1.01	1-((3aR,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-(3,5-дихлорфенил)пропан-1-он 	3-(3,5-дихлорфенил)-1-((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)пропан-1-он гидрохлорид (промежуточное соединение 3)	1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота	458,3 (M+H) ⁺
1.02	6-((3aR,6aS)-5-(3-(3,5-дихлорфенил)пропаноил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он 	3-(3,5-дихлорфенил)-1-((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)пропан-1-он гидрохлорид (промежуточное соединение 3)	2-оксо-2,3-дигидро-бензо[d]-оксазол-6-карбоновая кислота	474,1 (M+H) ⁺
1.03	(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил 5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат 	(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат гидрохлорид (промежуточное соединение 1)	1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота	460,3 (M+H) ⁺

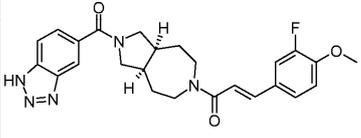
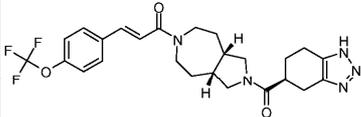
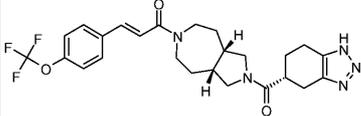
1.04	<p>(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил 5-(9H-пиридо[3,4-b]индол-3-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат</p> 	<p>(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата гидрохлорид (промежуточное соединение 1)</p>	<p>9H-пиридо[3,4-b]индол-3-карбоновая кислота (CAS-RN 74214-63-4)</p>	<p>509,2 (M+H)⁺</p>
1.05	<p>(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил 5-(1H-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат</p> 	<p>(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата гидрохлорид (промежуточное соединение 1)</p>	<p>1H-индол-5-карбоновая кислота</p>	<p>458,3 (M+H)⁺</p>
1.06	<p>(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил 5-(9H-карбазол-3-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат</p> 	<p>(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата гидрохлорид (промежуточное соединение 1)</p>	<p>9H-карбазол-3-карбоновая кислота (CAS-RN 51035-17-7)</p>	<p>508,3 (M+H)⁺</p>

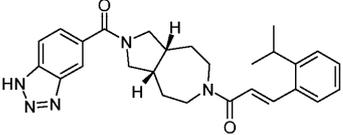
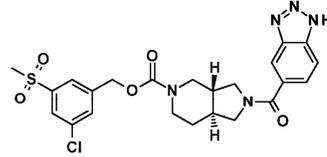
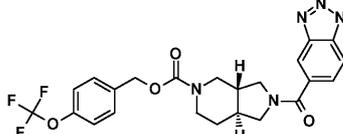
1.07	<p>(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил 5-(1H-индазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат</p> 	<p>(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата гидрохлорид (промежуточное соединение 1)</p>	<p>1H-индазол-5-карбоновая кислота</p>	<p>459,2 (M+H)⁺</p>
1.08	<p>(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил 5-(1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат</p> 	<p>(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата гидрохлорид (промежуточное соединение 1)</p>	<p>1H-бензо[d]-имидазол-5-карбоновая кислота</p>	<p>459,3 (M+H)⁺</p>
1.09	<p>транс-3,5-дихлорбензил 2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6H)-карбоксилат</p> 	<p>транс-3,5-дихлорбензил гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6H)-карбоксилата гидрохлорид (промежуточное соединение 1.1)</p>	<p>1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота</p>	<p>474,4 (M+H)⁺</p>

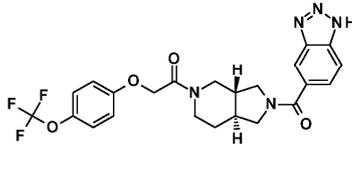
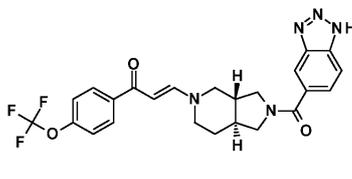
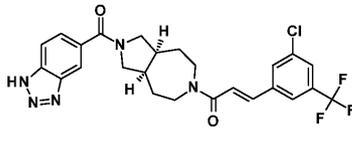
1.10	<p>цис-3,5-дихлорбензил 2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6H)-карбоксилат</p> 	<p>цис-3,5-дихлорбензил гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6H)-карбоксилата гидрохлорид (промежуточное соединение 1.2)</p>	<p>1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота</p>	<p>474,4 (M+H)⁺</p>
1.11	<p>(3aR,8aS)-3,5-дихлорбензил 2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-карбоксилат</p> 	<p>(3aR,8aS)-3,5-дихлорбензил октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-карбоксилата гидрохлорид (промежуточное соединение 1.3)</p>	<p>1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота</p>	<p>488,4 (M+H)⁺</p>
1.12	<p>(1H-бензотриазол-5-ил)-{(3aS,6aR)-5-[2-(3-хлор-фенил)-этансульфонил]-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-метанон</p> 	<p>(3aR,6aS)-2-(3-хлорфенетил-сульфонил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол (промежуточное соединение 21)</p>	<p>1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота</p>	<p>460,5 (M+H)⁺</p>

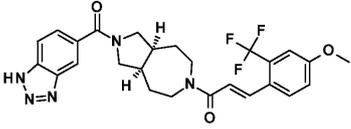
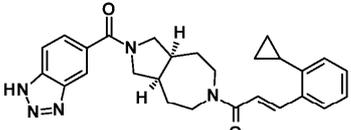
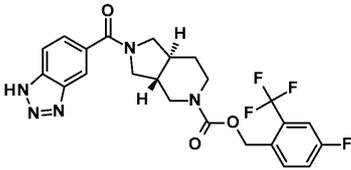
1.13	<p>(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил 5-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат</p> 	<p>(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата гидрохлорид (промежуточное соединение 1)</p>	<p>4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота (CAS-RN 33062-47-4)</p>	<p>464,5 (M+H)⁺</p>
1.14	<p>1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(3-хлорфенил)-2,2-диметилпропан-1-он</p> 	<p>3-(3-хлорфенил)-2,2-диметил-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)пропан-1-он (промежуточное соединение 26.02)</p>	<p>1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота</p>	<p>480,6 (M+H)⁺</p>
1.15	<p>(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(3-фтор-4-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-он</p> 	<p>(E)-3-(3-фтор-4-(трифторметокси)-фенил)-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 26.03)</p>	<p>1H-бензо[d]-имидазол-5-карбоновая кислота</p>	<p>518,6 (M+H)⁺</p>

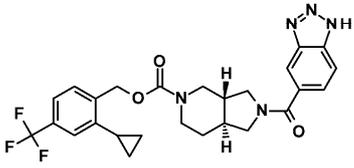
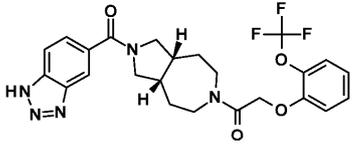
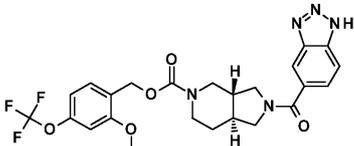
1.16	<p>(3aSR,6SR,7aSR)-6-((3aR,8aS)-6-[(E)-3-(4-трифторметокси-фенил)-акрилоил]-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-2-карбонил)-гексагидро-бензооксазол-2-он</p> 	<p>(E)-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-(трифторметокси)-фенил)проп-2-ен-1-она гидрохлорид (промежуточное соединение 5)</p>	<p>(3aSR,6SR,7aSR)-2-оксооктагидробензо[d]оксазол-6-карбоновая кислота (промежуточное соединение 29)</p>	<p>522,7 (M+H)⁺</p>
1.17	<p>(E)-1-((3aS,8aR)-2-(бензо[c][1,2,5]оксадиазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-6-ил)-3-(4-трифторметокси-фенил)-проп-2-ен-1-он</p> 	<p>(E)-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-(трифторметокси)-фенил)проп-2-ен-1-она гидрохлорид (промежуточное соединение 5)</p>	<p>бензо[c]-[1,2,5]оксадиазол-5-карбоновая кислота</p>	<p>501,5 (M+H)⁺</p>
1.18	<p>(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(2-метил-4-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-он</p> 	<p>(E)-3-(2-метил-4-(трифторметокси)-фенил)-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 26.05)</p>	<p>1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота</p>	<p>514,7 (M+H)⁺</p>

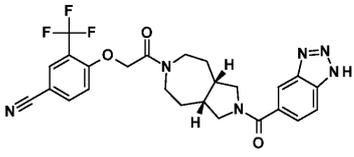
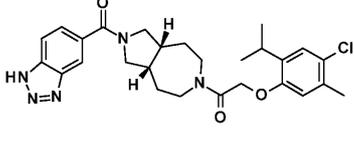
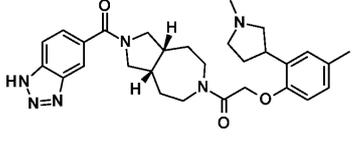
1.19	<p>(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)проп-2-ен-1-он</p> 	<p>(E)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 26.06)</p>	<p>1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота</p>	<p>464,4 (M+H)⁺</p>
1.20	<p>(E)-1-((3aS,8aR)-2-((S)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-6-ил)-3-(4-трифторметокси-фенил)-проп-2-ен-1-он</p> 	<p>(E)-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-(трифторметокси)-фенил)проп-2-ен-1-она гидрохлорид (промежуточное соединение 5)</p>	<p>(-)-(S)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота</p>	<p>504,6 (M+H)⁺</p>
1.21	<p>(E)-1-((3aS,8aR)-2-((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-6-ил)-3-(4-трифторметокси-фенил)-проп-2-ен-1-он</p> 	<p>(E)-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-(трифторметокси)-фенил)проп-2-ен-1-она гидрохлорид (промежуточное соединение 5)</p>	<p>(+)-(R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота</p>	<p>504,6 (M+H)⁺</p>

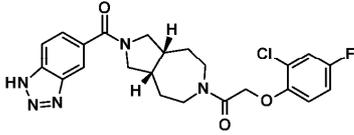
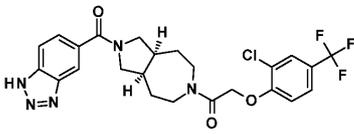
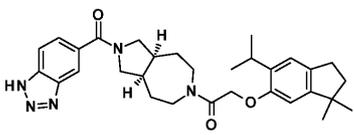
1.22	<p>(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-3-(2-изопропил-фенил)-проп-2-ен-1-он</p> 	<p>(E)-3-(2-изопропилфенил)-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 26.07)</p>	<p>(+)-(R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота</p>	<p>458,3 (M+H)⁺</p>
1.23	<p>транс-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-5-карбоновой кислоты 3-хлор-5-метансульфонил-бензиловый эфир</p> 	<p>транс-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-5-карбоновой кислоты 3-хлор-5-метансульфонил-бензилового эфира гидрохлорид (промежуточное соединение 1.5)</p>	<p>1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота</p>	<p>518,6 (M+H)⁺</p>
1.24	<p>транс-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-5-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир</p> 	<p>транс-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-5-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензилового эфира гидрохлорид (промежуточное соединение 1.4)</p>	<p>1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота</p>	<p>490,6 (M+H)⁺</p>

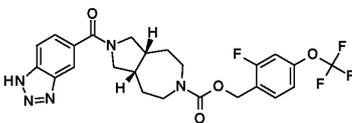
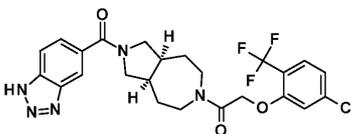
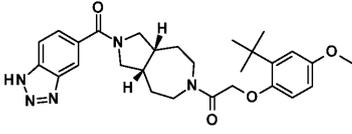
1.25	<p>1-[транс-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-5-ил]-2-(4-трифторметокси-фенокси)-этанон</p> 	<p>1-(транс-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-5-ил)-2-(4-(трифторметокси)фенокси)-этанона гидрохлорид (промежуточное соединение 5.4)</p>	<p>1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота</p>	<p>490,6 (M+H)⁺</p>
1.26	<p>(E)-1-[транс-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-5-ил]-3-(4-трифторметокси-фенил)-пропенон</p> 	<p>(E)-1-(транс-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-5-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-она гидрохлорид (промежуточное соединение 5.3)</p>	<p>1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота</p>	<p>486,7 (M+H)⁺</p>
1.27	<p>(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(3-хлор-5-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он</p> 	<p>(E)-3-(3-хлор-5-(трифторметил)-фенил)-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 26.10)</p>	<p>1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота</p>	<p>518,6 (M+H)⁺</p>

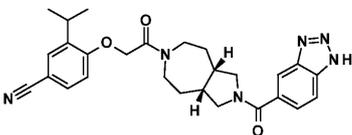
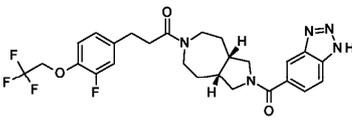
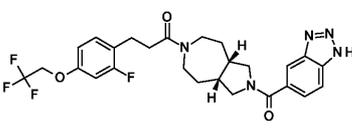
1.28	<p>(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-метокси-2-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он</p> 	<p>(E)-3-(4-метокси-2-(трифторметил)-фенил)-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 26.09)</p>	<p>1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота</p>	<p>514,7 (M+H)⁺</p>
1.29	<p>(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(2-циклопропилфенил)проп-2-ен-1-он</p> 	<p>(E)-3-(2-циклопропилфенил)-1-(транс-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 26.08)</p>	<p>1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота</p>	<p>456,7 (M+H)⁺</p>
1.30	<p>транс-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-5-карбоновой кислоты 4-фтор-2-трифторметил-бензиловый эфир</p> 	<p>транс-(4-фтор-2-(трифторметил)-бензил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6H)-карбоксилат (промежуточное соединение 32.3)</p>	<p>1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота</p>	<p>492.6 (M+H)⁺</p>

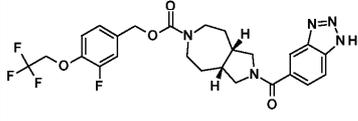
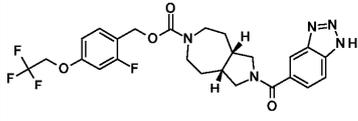
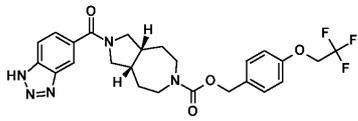
1.31	<p>транс-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-5-карбоновой кислоты 2-циклопропил-4-трифторметил-бензиловый эфир</p> 	<p>транс-(2-циклопропил-4-(трифторметил)-бензил) гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6H)-карбоксилат (промежуточное соединение 32.2)</p>	<p>1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота</p>	<p>514,6 (M+H)⁺</p>
1.32	<p>1-[(3aS,8aR)-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-2-(2-трифторметокси-фенокси)-этанон</p> 	<p>1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-2-(2-(трифторметокси)-фенокси)этанон (промежуточное соединение 36.07)</p>	<p>1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота</p>	<p>504,2 (M+H)⁺</p>
1.33	<p>транс-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-5-карбоновой кислоты 2-метокси-4-трифторметокси-бензиловый эфир</p> 	<p>транс-(2-метокси-4-(трифторметокси)-бензил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6H)-карбоксилат (промежуточное соединение 32.1)</p>	<p>1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота</p>	<p>520,6 (M+H)⁺</p>

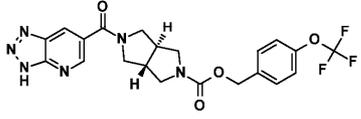
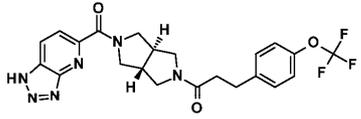
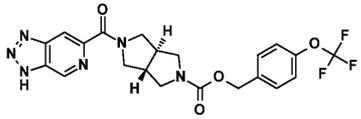
1.34	<p>4-{2-[(3aS,8aR)-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-2-оксо-этокси}-3-трифторметил-бензонитрил</p> 	<p>4-(2-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-2-оксоэтокси)-3-(трифторметил)-бензонитрил (промежуточное соединение 36.05)</p>	<p>1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота</p>	<p>511,1 (M-H)⁻</p>
1.35	<p>1-[(3aS,8aR)-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-2-(4-хлор-2-изопропил-5-метил-фенокси)-этанон</p> 	<p>2-(4-хлор-2-изопропил-5-метилфенокси)-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)этанон (промежуточное соединение 36.06)</p>	<p>1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота</p>	<p>510,2 (M+H)⁺</p>
1.36	<p>1-[(3aS,8aR)-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-2-[4-метил-2-(1-метил-пирролидин-3-ил)-фенокси]-этанон</p> 	<p>2-(4-метил-2-(1-метилпирролидин-3-ил)фенокси)-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)этанон (промежуточное соединение 36.04)</p>	<p>1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота</p>	<p>517,3 (M+H)⁺</p>

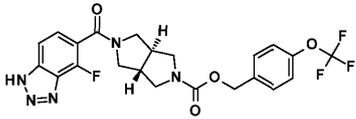
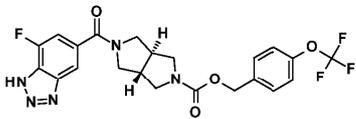
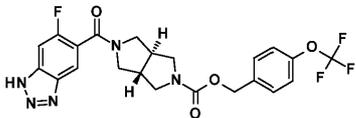
1.37	<p>1-[(3aS,8aR)-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-2-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-этанон</p> 	<p>2-(2-хлор-4-фторфенокси)-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)этанон (промежуточное соединение 36.03)</p>	<p>1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота</p>	<p>470,1 (M-H)⁻</p>
1.38	<p>1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-2-(2-хлор-4-(трифторметил)фенокси)этанон</p> 	<p>2-(2-хлор-4-(трифторметил)-фенокси)-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)этанон (промежуточное соединение 36.10)</p>	<p>1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота</p>	<p>522,6 (M+H)⁺</p>
1.39	<p>1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-2-(6-изопропил-3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-5-илокси)этанон</p> 	<p>2-(6-изопропил-3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-5-илокси)-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)этанон (промежуточное соединение 36.01)</p>	<p>1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота</p>	<p>530,7 (M+H)⁺</p>

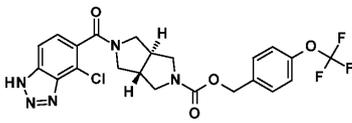
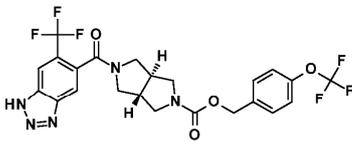
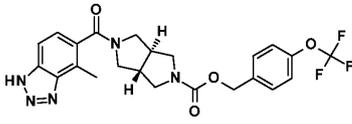
1.40	<p>(3aS,8aR)-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-6-карбоновой кислоты 2-фтор-4-трифторметокси-бензиловый эфир</p> 	<p>2-(2-фтор-4-(трифторметокси)-фенокси)-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)этанон</p>	<p>1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота</p>	<p>520,6 (M-H)⁻</p>
1.41	<p>1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-2-(5-хлор-2-(трифторметил)фенокси)этанон</p> 	<p>2-(5-хлор-2-(трифторметил)-фенокси)-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)этанон (промежуточное соединение 36)</p>	<p>1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота</p>	<p>522,5 (M+H)⁺</p>
1.42	<p>1-[(3aS,8aR)-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-1,3,3a,4,5,7,8,8a-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-2-(2-трет-бутил-4-метоксифенокси)этанон</p> 	<p>2-(2-трет-бутил-4-метоксифенокси)-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)этанон (промежуточное соединение 36.08)</p>	<p>1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота</p>	<p>506,6 (M+H)⁺</p>

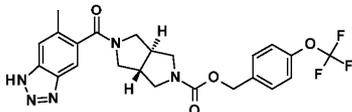
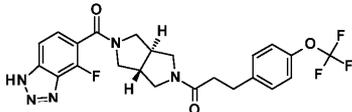
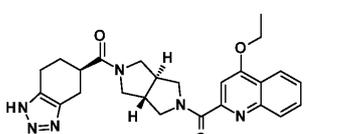
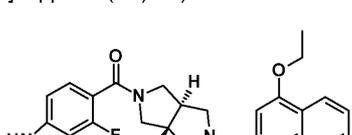
1.43	<p>4-[2-[(3aS,8aR)-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-1,3,3a,4,5,7,8,8a-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-2-оксоэтокси]-3-пропан-2-илбензонитрил</p> 	<p>3-изопропил-4-(2-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-2-оксоэтокси)бензонитрил (промежуточное соединение 36.09)</p>	<p>1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота</p>	<p>487,6 (M+H)⁺</p>
1.44	<p>1-[(3aS,8aR)-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-1,3,3a,4,5,7,8,8a-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-3-[3-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]пропан-1-он</p> 	<p>3-(3-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)-фенил)-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)пропан-1-он (промежуточное соединение 35.2)</p>	<p>1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота</p>	<p>532,2 (M+H)⁺</p>
1.45	<p>1-[(3aS,8aR)-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-1,3,3a,4,5,7,8,8a-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-3-[2-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]пропан-1-он</p> 	<p>3-(2-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)-фенил)-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)пропан-1-он (промежуточное соединение 26.12)</p>	<p>1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота</p>	<p>534,2 (M+H)⁺</p>

1.46	<p>(3aS,8aR)-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-6-карбоновой кислоты 3-фтор-4-(2,2,2-трифтор-этокси)-бензиловый эфир</p> 	<p>(3aR,8aS)-3-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)-бензил октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-карбоксилат (промежуточное соединение 32.4)</p>	<p>1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота</p>	<p>536,2 (M+H)⁺</p>
1.47	<p>(3aS,8aR)-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-6-карбоновой кислоты 2-фтор-4-(2,2,2-трифтор-этокси)-бензиловый эфир</p> 	<p>(3aR,8aS)-2-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)-бензил-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-карбоксилата гидрохлорид (промежуточное соединение 1.7)</p>	<p>1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота</p>	<p>536,6 (M+H)⁺</p>
1.48	<p>(3aS,8aR)-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-6-карбоновой кислоты 4-(2,2,2-трифтор-этокси)-бензиловый эфир</p> 	<p>(3aR,8aS)-4-(2,2,2-трифторэтокси)-бензил октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-карбоксилата гидрохлорид (промежуточное соединение 1.6)</p>	<p>1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота</p>	<p>518,6 (M+H)⁺</p>

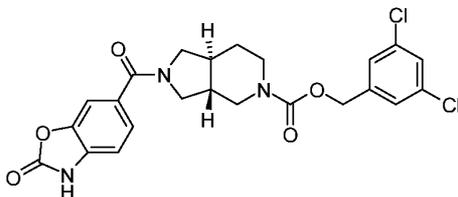
1.49	<p>(3aS,6aS)-5-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-6-карбонил)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир</p> 	<p>(3aS,6aS)-4-(трифтор-метокси)бензил-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата гидрохлорид (промежуточное соединение 1.8)</p>	<p>3H-1,2,3-триазоло[4,5-с]пиридин-6-карбоновая кислота (CAS-RN 1260385-82-7)</p>	<p>475,5 (M-H)⁻</p>
1.50	<p>1-[(3aR,6aR)-5-(1H-триазоло[4,5-b]пиридин-5-карбонил)-1,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-[4-(трифторметокси)фенил]-пропан-1-он</p> 	<p>1-((3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-(4-(трифторметокси)-фенил)пропан-1-она дигидрохлорид (промежуточное соединение 5.5)</p>	<p>1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-5-карбоновая кислота (CAS-RN 1216149-55-1)</p>	<p>475,4 (M+H)⁺</p>
1.51	<p>(3aS,6aS)-5-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-карбонил)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир</p> 	<p>(3aS,6aS)-4-(трифтор-метокси)бензил-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата гидрохлорид (промежуточное соединение 1.8)</p>	<p>3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-карбоновая кислота (промежуточное соединение 45)</p>	<p>477,4 (M+H)⁺</p>

1.52	(3aS,6aS)-5-(4-фтор-1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир 	(3aS,6aS)-4-(трифторметокси)бензил гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата гидрохлорид (промежуточное соединение 1.8)	4-фтор-1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота (промежуточное соединение 43.2)	494,4 (M+H) ⁺
1.53	(3aS,6aS)-5-(7-фтор-1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир 	(3aS,6aS)-4-(трифторметокси)бензил гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата гидрохлорид (промежуточное соединение 1.8)	7-фтор-1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота (промежуточное соединение 43.1)	494,6 (M+H) ⁺
1.54	(3aS,6aS)-5-(6-фтор-1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир 	(3aS,6aS)-4-(трифторметокси)-бензил гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата гидрохлорид (промежуточное соединение 1.8)	6-фтор-1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота (промежуточное соединение 43)	494,5 (M+H) ⁺

1.55	<p>(3aS,6aS)-5-(4-хлор-1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир</p> 	<p>(3aS,6aS)-4-(трифторметокси)бензилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата гидрохлорид (промежуточное соединение 1.8)</p>	<p>4-хлор-1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота (промежуточное соединение 43.5)</p>	<p>510,4 (M+H)⁺</p>
1.56	<p>(3aS,6aS)-5-(6-трифторметил-1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир</p> 	<p>(3aS,6aS)-4-(трифторметокси)бензилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата гидрохлорид (промежуточное соединение 1.8)</p>	<p>6-(трифторметил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота (промежуточное соединение 43.4)</p>	<p>542,4 (M-H)⁻</p>
1.57	<p>(3aS,6aS)-5-(4-метил-1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир</p> 	<p>(3aS,6aS)-4-(трифторметокси)бензилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата гидрохлорид (промежуточное соединение 1.8)</p>	<p>4-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота (промежуточное соединение 43.3)</p>	<p>488,2 (M-H)⁻</p>

1.58	(3aS,6aS)-5-(6-метил-1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир 	(3aS,6aS)-4-(трифторметокси)бензилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата гидрохлорид (промежуточное соединение 1.8)	6-метил-1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота (промежуточное соединение 43.6)	488,2 (M-H) ⁻
1.59	1-[(3aR,6aR)-5-(4-фтор-1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(4-трифторметокси-фенил)-пропан-1-он 	1-((3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-(4-(трифторметокси)-фенил)пропан-1-она дигидрохлорид (промежуточное соединение 5.5)	4-фтор-1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота (промежуточное соединение 43.2)	492,2 (M+H) ⁺
1.60	(4-этоксихинолин-2-ил)((3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанон 	(4-этоксихинолин-2-ил)((3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 5.6)	(R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота (промежуточное соединение 30A)	461,3 (M+H) ⁺
1.61	(4-этоксихинолин-2-ил)((3aS,6aS)-5-(4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанон 	(4-этоксихинолин-2-ил)((3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 5.6)	4-фтор-1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота (промежуточное соединение 43.2)	475,3 (M+H) ⁺

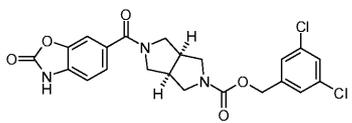
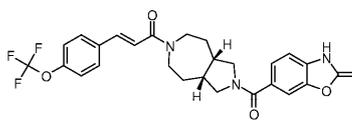
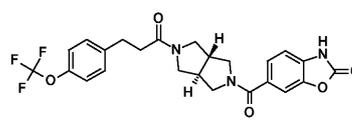
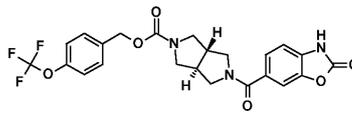
Пример 2. транс-3,5-Дихлорбензил-2-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-6-карбонил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-d]пиридин-5(6H)-карбоксилат



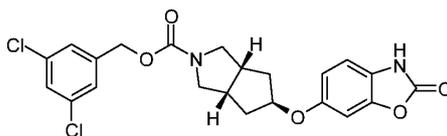
К раствору транс-3,5-дихлорбензилгексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6H)-карбоксилата гидрохлорида (промежуточное соединение 1.1; 50 мг, 137 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) добав-

ляли 4-метилморфолин (69,1 мг, 684 мкмоль), 4-амино-3-гидроксибензойную кислоту (20,9 мг, 137 мкмоль) и O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфат (62,4 мг, 164 мкмоль) при комнатной температуре, затем через 18 ч добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (50,3 мг, 301 мкмоль). Через 1 ч реакционную смесь распределяли между этилацетатом и 1M водн. Раствором соляной кислоты. Органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали в вакууме. В результате хроматографии (силикагель, градиент дихлорметан - дихлорметан/метанол/25% водн. раствор аммиака 90:10:0,25) получили соединение, указанное в заголовке (35 мг, 52%). Светло-желтая смола, МС: 490,5 (M+H)⁺.

Следующие примеры были получены согласно примеру 2, заменяя транс-3,5-дихлорбензил-гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6H)-карбоксилата гидрохлорид соответствующим исходным веществом

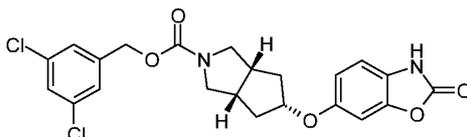
Пр.	Систематическое название	Исходное вещество	МС, м/е
2.01	(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил 5-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-6-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат 	(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата гидрохлорид (промежуточное соединение 1)	476,2 (M+H) ⁺
2.02	6-((3aS,8aR)-6-((E)-3-(4-трифторметокси-фенил)-акрилоил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-2-карбонил)-3H-бензооксазол-2-он 	(E)-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-(трифторметокси)-фенил)проп-2-ен-1-она гидрохлорид (промежуточное соединение 5)	514,6 (M-H) ⁻
2.03	6-((3aR,6aR)-2-[3-[4-(трифторметокси)фенил]пропаноил]-1,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-5-карбонил]-3H-1,3-бензоксазол-2-он 	1-((3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-(4-(трифторметокси)-фенил)пропан-1-она дигидрохлорид (промежуточное соединение 5.5)	490,4 (M+H) ⁺
2.04	(3aS,6aS)-5-(2-оксо-2,3-дигидробензооксазол-6-карбонил)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир 	(3aS,6aS)-4-(трифторметокси)бензил гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата гидрохлорид (промежуточное соединение 1.8)	492,6 (M+H) ⁺

Пример 3. (3aR,5s,6aS)-3,5-Дихлорбензил-5-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-6-илокси)гексагидроиндолпента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат



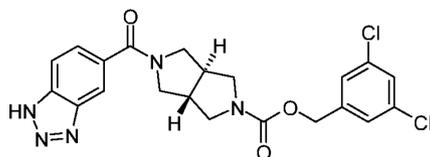
Смесь 4-((3aR,5s,6aS)-2-((3,5-дихлорбензилокси)карбонил)октагидроцикло-пента[с]пиррол-5-илокси)-2-гидроксибензойной кислоты (промежуточное соединение 12.1; 63 мг, 135 мкмоль), триэтиламина (13,7 мг, 135 мкмоль) и дифенилфосфорилиазида (37,2 мг, 135 мкмоль) в толуоле (2 мл) нагревали при 110°C в течение 20 ч. После выпаривания растворителя остаток очищали хроматографией (силикагель; градиент гептан - этилацетат) с получением соединения, указанного в заголовке (19 мг, 30%). Белое твердое вещество, МС: 463,2 (M+H)⁺.

Пример 3.01. (3aR,5R,6aS)-3,5-Дихлорбензил 5-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-6-илокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат



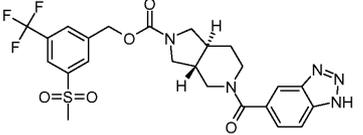
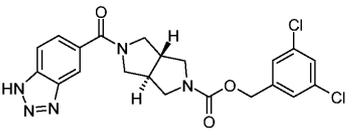
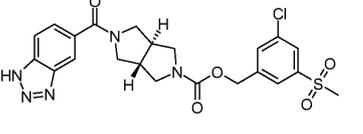
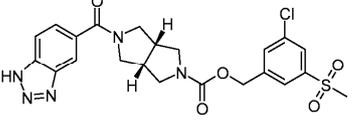
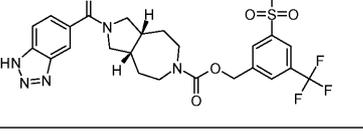
Соединение, указанное в заголовке, получили по аналогии с примером 3 из 4-((3aR,5r,6aS)-2-((3,5-дихлорбензилокси)карбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-5-илокси)-2-гидроксибензойной кислоты (промежуточное соединение 12). Белое твердое вещество, МС: 463,2 (M+H)⁺.

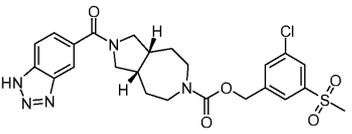
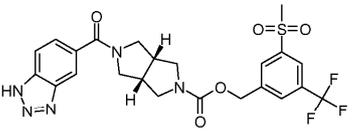
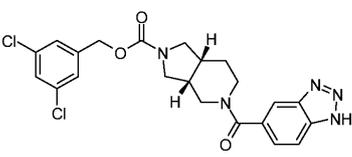
Пример 4. (3aS,6aS)-3,5-Дихлорбензил 5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат

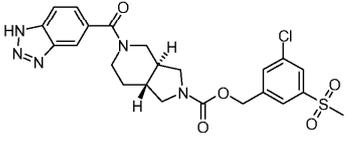
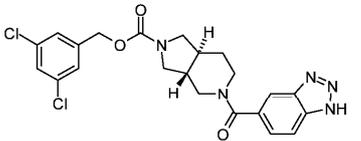
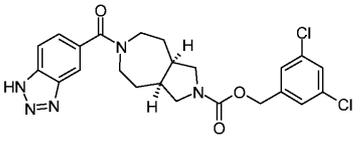


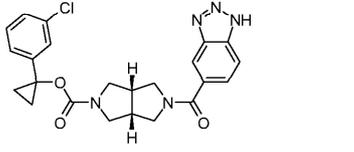
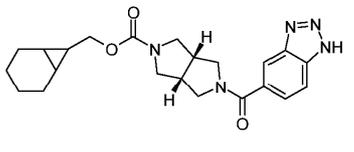
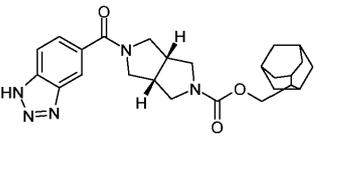
К раствору (3,5-дихлорфенил)метанола (21,4 мг, 121 мкмоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли N,N'-карбонилдиимидазол (20,6 мг, 127 мкмоль) при комнатной температуре, затем через 3 ч добавляли триэтиламин (61,3 мг, 606 мкмоль) и (1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанола дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4; 40 мг, 121 мкмоль), и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником. Через 16 ч реакционную смесь распределяли между этилацетатом и нас. водн. раствором хлорида аммония, органический слой промывали нас. водн. раствором карбоната натрия и соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. В результате хроматографии (силикагель; градиент дихлорметан - дихлорметан/метанол/25% водн. раствор аммиака 90:10:0,25) получили соединение, указанное в заголовке (38 мг, 68%). Светло-желтая пена, МС: 460,4 (M+H)⁺.

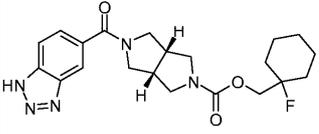
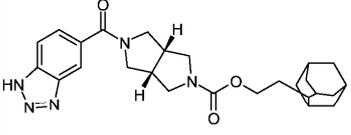
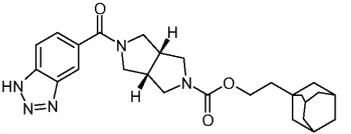
Следующие соединения получили по аналогии с примером 4, заменяя (1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанола дигидрохлорид и (3,5-дихлорфенил)метанол соответствующими аминными и спиртовыми предшественниками соответственно

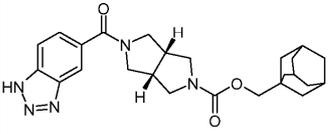
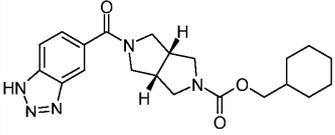
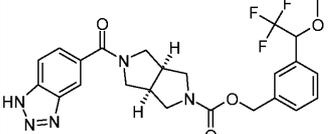
№	Систематическое название	Амин	Спирт	МС, m/e
4.01	транс-5-(1Н-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-2-карбоновой кислоты 3-метансульфонил-5-трифторметил-бензиловый эфир 	(1Н-бензотриазол-5-ил)-транс-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-5-ил-метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.1)	(3-(метилсульфонил)-5-(трифторметил)фенил) метанол (CAS-RN 1003843-94-4)	552,5 (M+H) ⁺
4.02	(3aR,6aR)-3,5-дихлорбензил 5-(1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-карбоксилат 	(1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 8)	(3,5-дихлорфенил)-метанол	460,5 (M+H) ⁺
4.03	(3aS,6aS)-5-(1Н-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 3-хлор-5-метансульфонил-бензиловый эфир 	(1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)	(3-хлор-5-(метилсульфонил)-фенил)-метанол (промежуточное соединение 17)	504,4 (M+H) ⁺
4.04	(3aS,6aR)-5-(1Н-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 3-хлор-5-метансульфонил-бензиловый эфир 	(1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.2)	(3-хлор-5-(метилсульфонил)-фенил)-метанол (промежуточное соединение 17)	504,4 (M+H) ⁺
4.05	(3aS,8aR)-2-(1Н-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-6-карбоновой кислоты 3-метансульфонил-5-трифторметил-бензиловый эфир 	(1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1Н)-ил)метанон (промежуточное соединение 6.1)	(3-(метилсульфонил)-5-(трифторметил)-фенил)-метанол (CAS-RN 1003843-94-4)	566,2 (M+H) ⁺

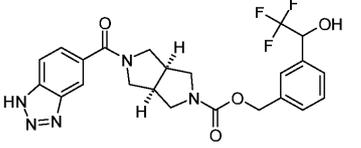
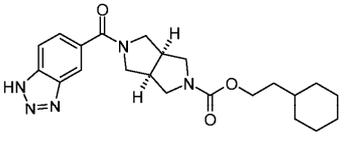
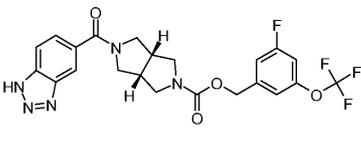
4.06	<p>(3aS,8aR)-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-6-карбоновой кислоты 3-хлор-5-метансульфонил-бензиловый эфир</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)метанон (промежуточное соединение 6.1)</p>	<p>(3-хлор-5-(метилсульфонил)-фенил)-метанол (промежуточное соединение 17)</p>	<p>532,3 (M+H)⁺</p>
4.07	<p>(3aS,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 3-метансульфонил-5-трифторметил-бензиловый эфир</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.2)</p>	<p>(3-(метилсульфонил)-5-(трифторметил)-фенил)-метанол (CAS-RN 1003843-94-4)</p>	<p>538,4 (M+H)⁺</p>
4.08	<p>цис-3,5-дихлорбензил 5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-2(3H)-карбоксилат</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)(цис-тетрагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6H,7H,7aH)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2)</p>	<p>(3,5-дихлорфенил)-метанол</p>	<p>474,5 (M+H)⁺</p>

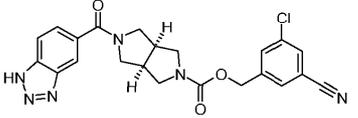
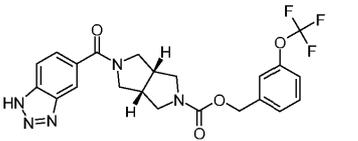
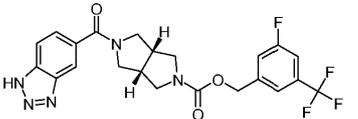
4.09	<p>(3aS,7aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-2-карбоновой кислоты 3-хлор-5-метансульфонил-бензиловый эфир</p> 	<p>(1H-бензотриазол-5-ил)-транс-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-5-ил-метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.1)</p>	<p>(3-хлор-5-(метилсульфонил)-фенил)-метанол (промежуточное соединение 17)</p>	<p>518,4 (M+H)⁺</p>
4.10	<p>транс-3,5-дихлорбензил 5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-2(3H)-карбоксилат</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)(транс-тетрагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6H,7H,7aH)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.1)</p>	<p>(3,5-дихлор-фенил)-метанол</p>	<p>474,4 (M+H)⁺</p>
4.11	<p>(3aR,8aS)-3,5-дихлорбензил 6-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-карбоксилат</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.3)</p>	<p>(3,5-дихлор-фенил)-метанол</p>	<p>486,4 (M-H)⁻</p>

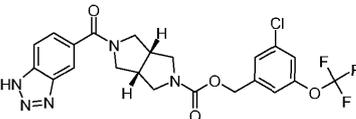
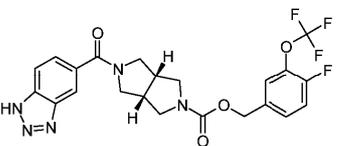
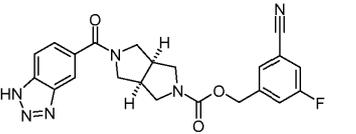
4.12	<p>(3aS,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 1-(3-хлор-фенил)-циклопропилвый эфир</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3] триазол-5-ил)((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.2)</p>	<p>1-(3-хлор-фенил)циклопропанол (CAS-RN 43187-67-3)</p>	<p>452,5 (M+H)⁺</p>
4.13	<p>(3aS,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты бицикло[4.1.0]гепт-7-илметилвый эфир</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3] триазол-5-ил)((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.2)</p>	<p>бицикло[4.1.0]гептан-7-илметанол</p>	<p>410,5 (M+H)⁺</p>
4.14	<p>(3aS,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты адамантан-2-илметилвый эфир</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3] триазол-5-ил)((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.2)</p>	<p>2-адамантан-метанол (CAS-RN 22635-61-6)</p>	<p>450,5 (M+H)⁺</p>

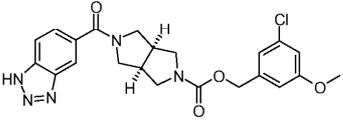
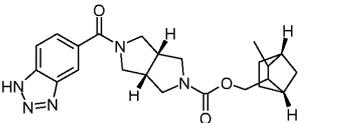
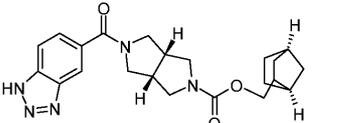
4.15	<p>(3aS,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 1-фтор-циклогексилметилловый эфир</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.2)</p>	<p>(1-фторциклогексил)-метанол (CAS-RN 117169-30-9)</p>	<p>414,4 (M-H)⁻</p>
4.16	<p>(3aS,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 2-адамантан-2-ил-этиловый эфир</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.2)</p>	<p>2-(2-адамантил)-этанол (CAS-NR 39555-28-7)</p>	<p>464,5 (M+H)⁺</p>
4.17	<p>(3aS,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 2-адамантан-1-ил-этиловый эфир</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.2)</p>	<p>1-адамантан-этанол</p>	<p>464,5 (M+H)⁺</p>

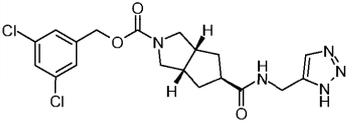
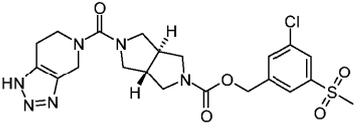
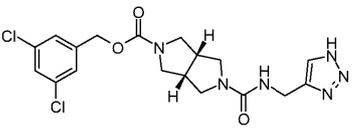
4.18	<p>(3aS,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты адамантан-1-илметилловый эфир</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3] триазол-5-ил)((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.2)</p>	<p>1-адамантан-метанол</p>	<p>450,5 (M+H)⁺</p>
4.19	<p>(3aS,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты циклогексилметилловый эфир</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3] триазол-5-ил)((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.2)</p>	<p>циклогексил-метанол</p>	<p>398,5 (M+H)⁺</p>
4.20	<p>цис-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 3-(2,2,2-трифтор-1-метокси-этил)-бензиловый эфир</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3] триазол-5-ил)((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.2)</p>	<p>(3-(2,2,2-трифтор-1-метокси-этил)фенил)-метанол (промежуточное соединение 19)</p>	<p>504,5 (M+H)⁺</p>

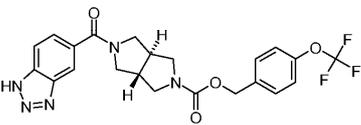
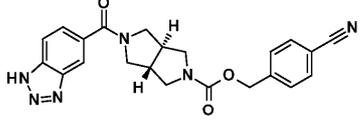
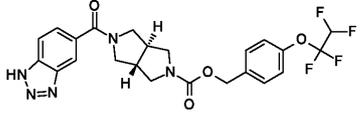
4.21	<p>цис-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 3-(2,2,2-трифтор-1-гидрокси-этил)-бензиловый эфир</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.2)</p>	<p>2,2,2-трифтор-1-(3-(гидрокси-метил)-фенил)этанол (промежуточное соединение 18)</p>	<p>490,5 (M+H)⁺</p>
4.22	<p>(3aR,6aS)-2-циклогексилэтил 5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.2)</p>	<p>2-циклогексил-этанол</p>	<p>412,5 (M+H)⁺</p>
4.23	<p>(3aS,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 3-фтор-5-трифторметокси-бензиловый эфир</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.2)</p>	<p>(3-фтор-5-(трифтор-метокси)-фенил)-метанол</p>	<p>494,4 (M+H)⁺</p>

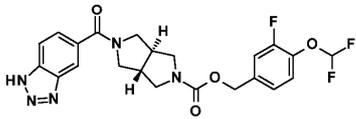
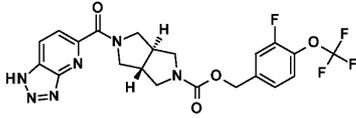
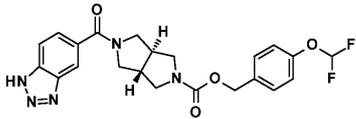
4.24	<p>(3aR,6aS)-3-хлор-5-цианобензил 5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.2)</p>	<p>3-хлор-5-(гидроксиметил)-бензонитрил (CAS-RN 1021871-35-1)</p>	<p>451,4 (M+H)⁺</p>
4.25	<p>(3aS,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 3-трифторметокси-бензиловый эфир</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.2)</p>	<p>(3-(трифторметокси)-фенил)-метанол</p>	<p>476,4 (M+H)⁺</p>
4.26	<p>(3aS,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 3-фтор-5-трифторметил-бензиловый эфир</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.2)</p>	<p>(3-фтор-5-(трифторметил)-фенил)-метанол</p>	<p>478,5 (M+H)⁺</p>

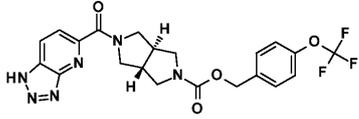
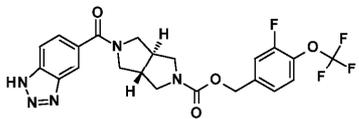
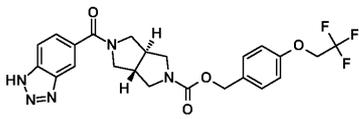
4.27	<p>(3aS,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 3-хлор-5-трифторметокси-бензиловый эфир</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.2)</p>	<p>(3-хлор-5-(трифторметокси)-фенил)-метанол</p>	<p>510,4 (M+H)⁺</p>
4.28	<p>(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-фтор-3-трифторметокси-бензиловый эфир</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)(транс-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.2)</p>	<p>(4-фтор-3-(трифторметокси)-фенил)-метанол (CAS-RN 86256-18-0)</p>	<p>494,5 (M+H)⁺</p>
4.29	<p>(3aR,6aS)-3-циано-5-фторбензил 5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)(транс-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.2)</p>	<p>3-фтор-5-(гидроксиметил)-бензонитрил (CAS-RN 1021871-34-0)</p>	<p>435,4 (M+H)⁺</p>

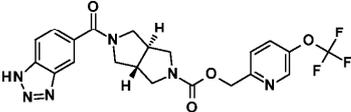
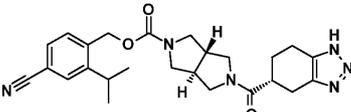
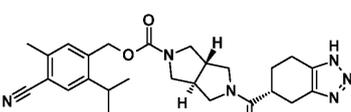
4.30	<p>(3aR,6aS)-3-хлор-5-метоксибензил 5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5- карбонил)гексагидропирроло[3,4- с]пиррол-2(1H)-карбоксилат</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3] триазол-5-ил)(транс- гексагидропирроло[3, 4-с]пиррол-2(1H)- ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.2)</p>	<p>(3-хлор-5- метокси- фенил)- метанол (CAS-RN 82477-68-7)</p>	<p>456,5 (M+H)⁺</p>
4.31	<p>(3aS,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5- карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4- с]пиррол-2-карбоновой кислоты (1S,4R)-3-метил-бицикло[2.2.1]гепт- 2-илметилловый эфир</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3] триазол-5-ил)(транс- гексагидропирроло[3, 4-с]пиррол-2(1H)- ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.2)</p>	<p>2-норборнан- метанол (CAS-RN 6968-75-8)</p>	<p>423,2 (M+H)⁺</p>
4.32	<p>(3aS,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5- карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4- с]пиррол-2-карбоновой кислоты (1R,4S)-1-бицикло[2.2.1]гепт-2- илметилловый эфир</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3] триазол-5-ил)(транс- гексагидропирроло[3, 4-с]пиррол-2(1H)- ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.2)</p>	<p>(1R,4S)- бицикло[2.2.1] гептан-2- илметанол</p>	<p>410,2 (M+H)⁺</p>

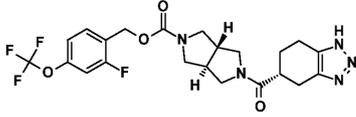
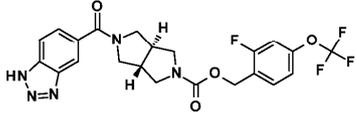
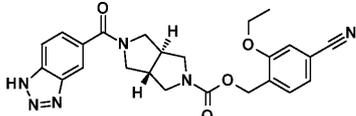
4.33	<p>(3aR,5s,6aS)-5-[(3H-[1,2,3]триазол-4-илметил)-карбамоил]-гексагидроциклопента[с]пиррол-2-карбоновой кислоты 3,5-дихлор-бензиловый эфир</p> 	<p>(3aR,5s,6aS)-N-((1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)октагидроциклопента[с]пиррол-5-карбоксамид 2,2,2-трифторацетат (промежуточное соединение 4)</p>	<p>(3,5-дихлор-фенил)-метанол</p>	<p>438,4 (M+H)⁺</p>
4.34	<p>(3aS,6aS)-5-(1,4,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 3-хлор-5-метансульфонил-бензиловый эфир</p> 	<p>(6,7-дигидро-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-5(4H)-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанола гидрохлорид (промежуточное соединение 25)</p>	<p>(3-хлор-5-(метилсульфонил)-фенил)-метанол (промежуточное соединение 17)</p>	<p>509,5 (M+H)⁺</p>
4.35	<p>(3aS,6aR)-5-[(1H-[1,2,3]триазол-4-илметил)-карбамоил]-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 3,5-дихлор-бензиловый эфир</p> 	<p>(3aR,6aS)-N-((1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксамид 2,2,2-трифторацетат (промежуточное соединение 20)</p>	<p>(3,5-дихлор-фенил)-метанол</p>	<p>440,3 (M+H)⁺</p>

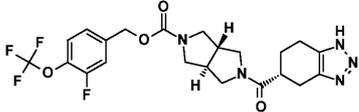
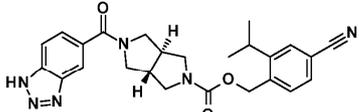
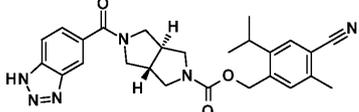
4.36	<p>(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3] триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>(4-(трифторметокси)-фенил)-метанол</p>	<p>476,5 (M+H)⁺</p>
4.37	<p>(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-циано-бензиловый эфир</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3] триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>4-(гидроксиметил)-бензонитрил</p>	<p>415,5 (M-H)⁻</p>
4.38	<p>(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-(1,1,2,2-тетрафтор-этокси)-бензиловый эфир</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3] триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>(4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)-фенил)-метанол (CAS-RN 773868-39-6)</p>	<p>508,4 (M+H)⁺</p>

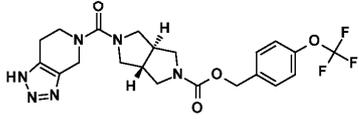
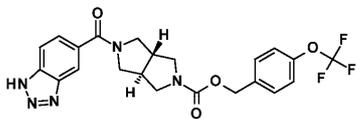
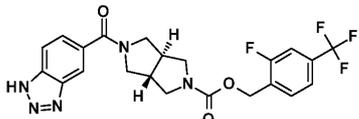
4.39	<p>(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-дифторметокси-3-фтор-бензиловый эфир</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>(4-(дифторметокси)-3-фторфенил)-метанол (CAS-RN 1242252-59-0)</p>	<p>476,4 (M+H)⁺</p>
4.40	<p>(3aS,6aS)-5-(1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 3-фтор-4-трифторметокси-бензиловый эфир</p> 	<p>(1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.6)</p>	<p>(3-фтор-4-(трифторметокси)-фенил)-метанол (CAS-RN 886498-99-3)</p>	<p>495,3 (M+H)⁺</p>
4.41	<p>(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-дифторметокси-бензиловый эфир</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>(4-(дифторметокси)-фенил)-метанол (CAS-RN 170924-50-2)</p>	<p>458,6 (M+H)⁺</p>

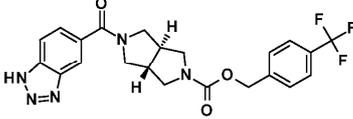
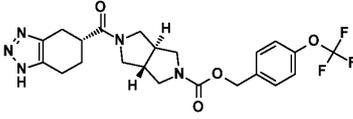
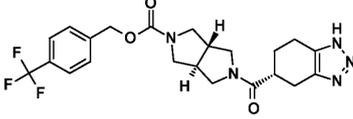
4.42	<p>(3aS,6aS)-5-(1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-5-карбонил)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир</p> 	<p>(1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.6)</p>	<p>(4-(трифторметокси)-фенил)-метанол</p>	<p>477,6 (M+H)⁺</p>
4.43	<p>(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 3-фтор-4-трифторметокси-бензиловый эфир</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>(3-фтор-4-(трифторметокси)-фенил)-метанол (CAS-RN 886498-99-3)</p>	<p>494,4 (M+H)⁺</p>
4.44	<p>(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-(2,2,2-трифтор-этокси)-бензиловый эфир</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>(4-(2,2,2-трифторэтокси)-фенил)-метанол (CAS-RN 1020949-12-5)</p>	<p>490,4 (M+H)⁺</p>

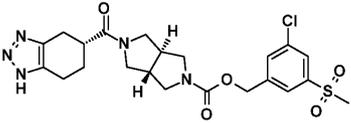
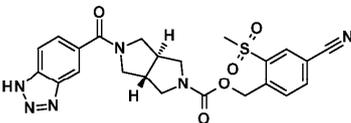
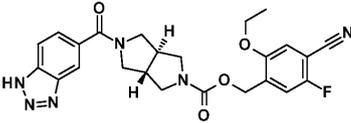
4.45	<p>(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 5-трифторметокси-пиридин-2-илметилловый эфир</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>(5-(трифторметокси)-пиридин-2-ил)метанол (CAS-RN 31181-85-8)</p>	<p>477,4 (M+H)⁺</p>
4.46	<p>(3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-циано-2-изопропил-бензильовый эфир</p> 	<p>((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.5)</p>	<p>4-(гидроксиметил)-3-изопропил-бензонитрил (промежуточное соединение 41)</p>	<p>463,5 (M+H)⁺</p>
4.47	<p>(3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-циано-2-изопропил-5-метил-бензильовый эфир</p> 	<p>((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.5)</p>	<p>4-(гидроксиметил)-5-изопропил-2-метил-бензонитрил (промежуточное соединение 41.1)</p>	<p>477,5 (M+H)⁺</p>

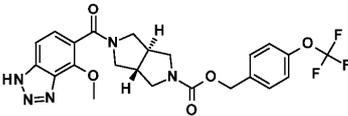
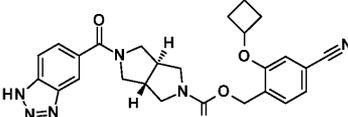
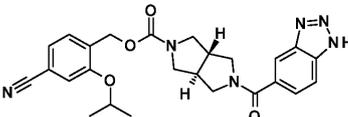
4.48	<p>(3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 2-фтор-4-трифторметокси-бензиловый эфир</p> 	<p>((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.5)</p>	<p>(2-фтор-4-(трифторметокси)-фенил)-метанол (CAS-RN 1240257-07-1)</p>	<p>498,4 (M+H)⁺</p>
4.49	<p>(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 2-фтор-4-трифторметокси-бензиловый эфир</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>(2-фтор-4-(трифторметокси)-фенил)-метанол (CAS-RN 1240257-07-1)</p>	<p>494,6 (M+H)⁺</p>
4.50	<p>(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-циано-2-этокси-бензиловый эфир</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>3-этокси-4-(гидроксиметил)-бензонитрил (промежуточное соединение 41.2)</p>	<p>459,6 (M+H)⁺</p>

4.51	<p>(3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 3-фтор-4-трифторметокси-бензиловый эфир</p> 	<p>((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.5)</p>	<p>(3-фтор-4-(трифторметокси)-фенил)-метанол (CAS-RN 886498-99-3)</p>	<p>496,4 (M-H)⁻</p>
4.52	<p>(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-циано-2-изопропил-бензиловый эфир</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>4-(гидроксиметил)-3-изопропилбензонитрил (промежуточное соединение 41)</p>	<p>459,5 (M+H)⁺</p>
4.53	<p>(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-циано-2-изопропил-5-метил-бензиловый эфир</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>4-(гидроксиметил)-5-изопропил-2-метилбензонитрил (промежуточное соединение 41.1)</p>	<p>473,5 (M+H)⁺</p>

4.54	<p>(3aS,6aS)-5-(1,4,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пирдин-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир</p> 	<p>(6,7-дигидро-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пирдин-5(4H)-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 25)</p>	<p>(4-(трифторметокси)-фенил)-метанол</p>	<p>481,6 (M+H)⁺</p>
4.55	<p>(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 8)</p>	<p>(4-(трифторметокси)-фенил)-метанол</p>	<p>476,4 (M+H)⁺</p>
4.56	<p>(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 2-фтор-4-трифторметил-бензиловый эфир</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>(2-фтор-4-(трифторметил)-фенил)-метанол</p>	<p>478,4 (M+H)⁺</p>

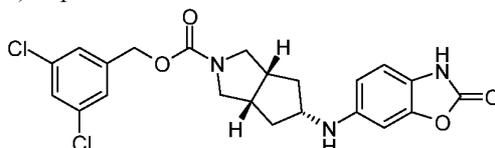
4.57	<p>(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметил-бензиловый эфир</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3] триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>(4-(трифторметил)-фенил)-метанол</p>	<p>460,5 (M+H)⁺</p>
4.58	<p>(3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир</p> 	<p>((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3] триазол-5-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.5)</p>	<p>(4-(трифторметокси)-фенил)-метанол</p>	<p>480,5 (M+H)⁺</p>
4.59	<p>(3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметил-бензиловый эфир</p> 	<p>((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3] триазол-5-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.5)</p>	<p>(4-(трифторметил)-фенил)-метанол</p>	<p>464,5 (M+H)⁺</p>

4.60	<p>(3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 3-хлор-5-метансульфонил-бензиловый эфир</p> 	<p>((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.5)</p>	<p>(3-хлор-5-(метилсульфонил)-фенил)-метанол (промежуточное соединение 17)</p>	<p>508,4 (M+H)⁺</p>
4.61	<p>(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-циано-2-метансульфонил-бензиловый эфир</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>4-(гидроксиметил)-3-(метилсульфонил)бензонитрил (промежуточное соединение 48)</p>	<p>493,2 (M-H)⁻</p>
4.62	<p>(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-циано-2-этокси-5-фтор-бензиловый эфир</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>5-этокси-2-фтор-4-(гидроксиметил)-бензонитрил (промежуточное соединение 49)</p>	<p>477,3 (M-H)⁻</p>

4.63	<p>(3aS,6aS)-5-(4-метокси-1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензилестер</p> 	<p>(3aS,6aS)-4-бензил гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата гидрохлорид (промежуточное соединение 1.8)</p>	<p>4-метокси-1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота (промежуточное соединение 45.1)</p>	<p>504,3 (M-H)⁻</p>
4.64	<p>(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-циано-2-циклобутокси-бензиловый эфир</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>3-циклобутокси-4-(гидроксиметил)-бензонитрил (промежуточное соединение 46)</p>	<p>487,3 (M+H)⁺</p>
4.65	<p>(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-циано-2-изопропокси-бензиловый эфир</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>4-(гидроксиметил)-3-изопропокси-бензонитрил (промежуточное соединение 46.1)</p>	<p>475,3 (M+H)⁺</p>

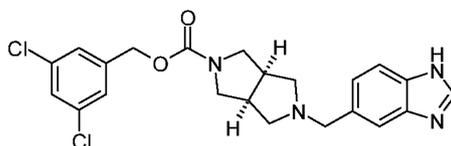
4.66	(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-циано-2-(2,2,2-трифтор-этокси)-бензиловый эфир	(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)	4-(гидроксиметил)-3-(2,2,2-трифторэтокси)-бензонитрил (промежуточное соединение 47.1)	515,3 (M+H) ⁺
4.67	(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-хлор-2-этокси-5-фтор-бензиловый эфир	(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)	(4-хлор-2-этокси-5-фторфенил)метанол (промежуточное соединение 47)	488,2 (M+H) ⁺

Пример 5. (3aR,5r,6aS)-3,5-Дихлорбензил 5-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-6-иламино)гексагидроинклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат



Триацетоксиборгидрид натрия (121 мг, 556 мкмоль) добавляли при комнатной температуре к раствору (3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-оксогексагидроинклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (промежуточное соединение 13; 128 мг, 371 мкмоль), 6-аминобензо[d]оксазол-2(3H)-она (CAS-RN 22876-17-1; 57,3 мг, 371 мкмоль) и уксусной кислоты (134 мг, 2,22 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (2,5 мл), затем через 16 ч добавляли другую порцию триацетоксиборгидрида натрия (39,3 мг, 185 мкмоль). Еще через 6 ч реакционную смесь распределяли между этилацетатом и нас. водн. раствором гидрокарбоната натрия. Органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. В результате хроматографии (силикагель; дихлорметан - дихлорметан/метанол/25% водн. раствор аммиака 95:5:0,25), с последующей высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ) (Reprosil Chiral-NR, гептан/этанол 3:2) получили соединение, указанное в заголовке (70 мг, 41%). Белое твердое вещество, МС: 462,2 (M+H)⁺.

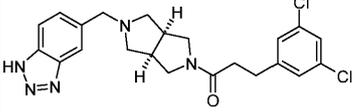
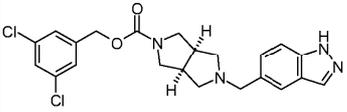
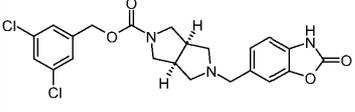
Пример 6. (3aR,6aS)-3,5-Дихлорбензил 5-((1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат

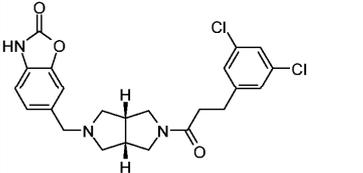
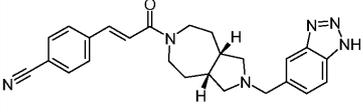
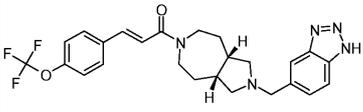
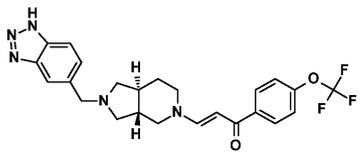


К белой суспензии (3aR,6aS)-3,5-дихлорбензилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата гидрохлорида (промежуточное соединение 1; 35 мг, 99,5 мкмоль) и 1H-бензо[d]имидазол-5-карбальдегида (15,0 мг, 99,5 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (31,6 мг, 149 мкмоль) и уксусную кислоту (9,0 мг, 150 мкмоль), затем через 3 ч реакционную смесь распределяли между этилацетатом и нас. водн. раствором гидрокарбоната натрия. Органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. В результате хроматографии (силикагель; градиент дихлорметан - дихлорметан/метанол/25% водн. раствор аммиака 90:10:0,25) получили соединение, указанное в заголовке (42 мг, 95%). Белая пена, МС: 445,3 (M+H)⁺.

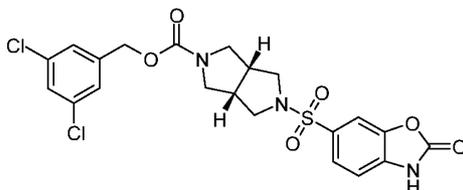
Следующие соединения получили по аналогии с примером 6, заменяя (3aR,6aS)-3,5-дихлорбензилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата гидрохлорид и 1H-бензо[d]имидазол-5-

карбальдегид соответствующими аминными и альдегидными реагентами соответственно

№	Систематическое название	Амин	Альдегид	МС, m/e
6.01	1-((3aR,6aS)-5-((1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-(3,5-дихлорфенил)пропан-1-он 	3-(3,5-дихлорфенил)-1-((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)пропан-1-она гидрохлорид (промежуточное соединение 3)	1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбальдегид (CAS-RN 70938-42-0)	444,5 (M+H) ⁺
6.02	(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил 5-((1H-индазол-5-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат 	(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата гидрохлорид (промежуточное соединение 1)	1H-индазол-5-карбальдегид	445,2 (M+H) ⁺
6.03	(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил 5-((2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-6-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат 	(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата гидрохлорид (промежуточное соединение 1)	2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-6-карбальдегид (CAS-RN 54903-15-0)	462,2 (M+H) ⁺

6.04	6-(((3aR,6aS)-5-(3-(3,5-дихлорфенил)пропаноил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он 	3-(3,5-дихлорфенил)-1-((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)пропан-1-она гидрохлорид (промежуточное соединение 3)	2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-6-карбальдегид (CAS-RN 54903-15-0)	460,3 (M+H) ⁺
6.05	4-((E)-3-((3aS,8aR)-2-(1H-бензотриазол-5-илметил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-6-ил)-3-оксо-пропенил)-бензонитрил 	4-((E)-3-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-оксопроп-1-енил)бензонитрила гидрохлорид (промежуточное соединение 5.1)	1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбальдегид (CAS-RN 70938-42-0)	427,6 (M+H) ⁺
6.06	(E)-1-((3aS,8aR)-2-(1H-бензотриазол-5-илметил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-6-ил)-3-(4-трифторметокси-фенил)-проп-2-ен-1-он 	(E)-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-(трифторметокси)-фенил)проп-2-ен-1-она гидрохлорид (промежуточное соединение 5)	1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбальдегид (CAS-RN 70938-42-0)	485,5 (M+H) ⁺
6.07	(E)-1-[транс-2-(1H-бензотриазол-5-илметил)-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-5-ил]-3-(4-трифторметокси-фенил)-пропенон 	(E)-1-(транс-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-5-ил)-3-(4-(трифторметокси)-фенил)проп-2-ен-1-она гидрохлорид (промежуточное соединение 5.3)	1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбальдегид (CAS-RN 70938-42-0)	472,7 (M+H) ⁺

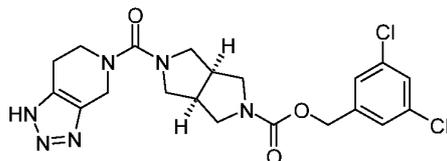
Пример 7. (3aR,6aS)-3,5-Дихлорбензил 5-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-6-илсульфонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат



К суспензии (3aR,6aS)-3,5-дихлорбензилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата гидрохлорида (промежуточное соединение 1; 40 мг, 114 мкмоль) и пиридина (45,0 мг, 569 мкмоль) в ацетоне (2 мл) добавляли 2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-6-сульфонилхлорид (25,2 мг, 108 мкмоль) при комнатной температуре, затем через 40 ч реакционную смесь распределяли между нас. водн. раствором гидрокарбоната натрия и этилацетатом. Органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. Остаток растворяли в этилацетате, затем через 40 мин образовавшуюся суспензию обрабатывали этилацетатом/гептаном 1:1 и осадок собирали фильтрованием с получением соединения, указанного в заголовке (24 мг, 41%). Белое твердое вещество, МС: 512,2

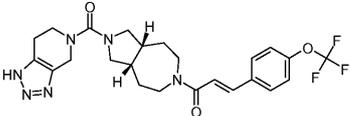
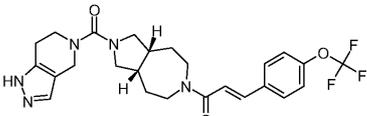
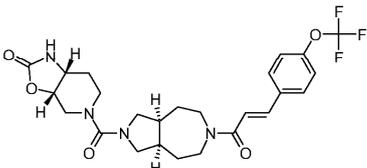
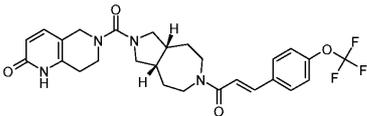
(M+H)⁺.

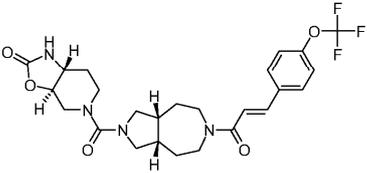
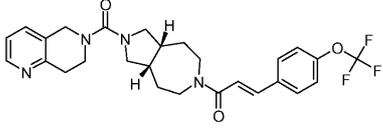
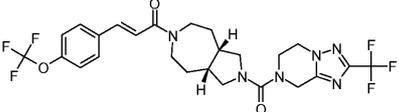
Пример 8. (3aR,6aS)-3,5-Дихлорбензил 5-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат



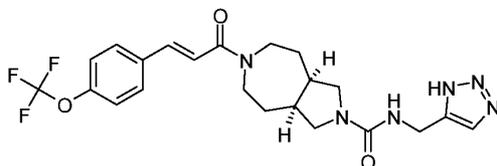
К суспензии 4,5,6,7-тетрагидро-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридина (CAS-RN 706757-05-3; 52,5 мг, 423 мкмоль) в дихлорметане (8 мл) добавляли по каплям раствор (3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(хлоркарбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (промежуточное соединение 9; 168 мг, 423 мкмоль) в дихлорметане (2 мл) при комнатной температуре, затем через 1 ч добавляли N,N-диметилформамид (1 мл). Через 96 ч реакционную смесь промывали нас. водн. раствором хлорида аммония и соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. В результате хроматографии (силикагель; градиент дихлорметан - дихлорметан/метанол/25% водн. раствор аммиака 90:10:0,25) получили соединение, указанное в заголовке (136 мг, 69%). Бесцветное масло, МС: 465,5 (M+H)⁺.

Следующие примеры получили по аналогии с примером 8, заменяя (3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил 5-(хлоркарбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (3aR,8aS)-6-((E)-3-(4-(трифторметокси)фенил)акрилоил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-карбонилхлоридом (промежуточное соединение 9.1) и 4,5,6,7-тетрагидро-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин соответствующим аминным предшественником

Пр.	Систематическое название	Амин	МС, m/e
8.01	(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(1,4,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-3-(4-трифторметокси-фенил)-проп-2-ен-1-он 	4,5,6,7-тетрагидро-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин (CAS-RN 706757-05-3)	505,7 (M+H) ⁺
8.02	(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(1,4,6,7-тетрагидро-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-3-(4-трифторметокси-фенил)-проп-2-ен-1-он 	4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина дигидрохлорид (CAS-RN 157327-44-1)	504,7 (M+H) ⁺
8.03	цис-5-((3aR,8aS)-6-((E)-3-(4-трифторметокси)фенил)акрилоил)декагидро-пирроло[3,4-d]азепин-2-карбонил)-гексагидрооксазоло[5,4-с]пиридин-2(1H)-он 	цис-гексагидро-оксазоло[5,4-с]пиридин-2(1H)-она гидрохлорид (промежуточное соединение 28)	523,5 (M+H) ⁺
8.04	6-((3aS,8aR)-6-((E)-3-(4-трифторметокси-фенил)-акрилоил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-2-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1H-[1,6]нафтиридин-2-он 	5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-2(1H)-она гидрохлорид (CAS-RN 1211505-91-7)	531,6 (M+H) ⁺

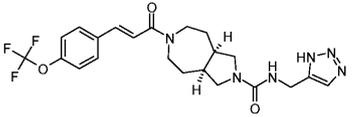
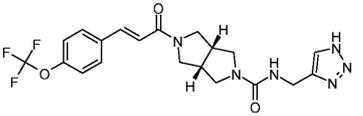
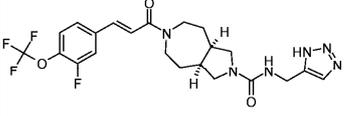
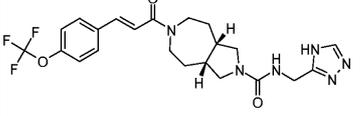
8.05	(3aR,7aR)-5-((3aS,8aR)-6-[(E)-3-(4-трифторметокси-фенил)-акрилоил]-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-2-карбонил)-гексагидро-оксазоло[5,4-с]пиридин-2-он 	(3aR,7aR)-гексагидро-оксазоло[5,4-с]пиридин-2(1H)-она гидрохлорид (промежуточное соединение 27)	523,6 (M+H) ⁺
8.06	(E)-1-((3aS,8aR)-2-(7,8-дигидро-5H-[1,6]нафтиридин-6-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-6-ил)-3-(4-трифторметокси-фенил)-проп-2-ен-1-он 	5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридина дигидрохлорид (CAS-RN 348623-30-3)	515,5 (M+H) ⁺
8.07	(E)-3-(4-трифторметокси-фенил)-1-((3aS,8aR)-2-(2-трифторметил-5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-7-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-6-ил)-проп-2-ен-1-он 	2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин (CAS-RN 681249-57-0)	573,7 (M+H) ⁺

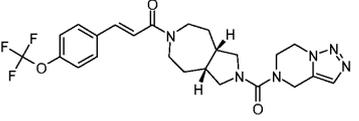
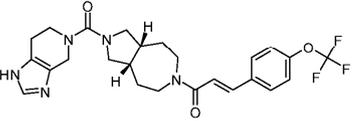
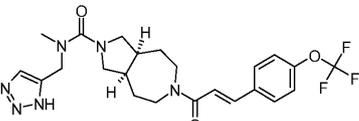
Пример 9. (3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-Триазол-5-ил)метил)-6-((E)-3-(4-(трифторметокси)фенил)акрилоил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-карбоксамид

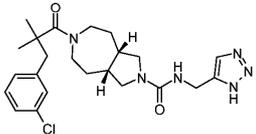
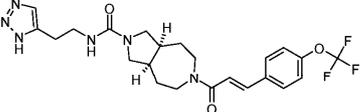
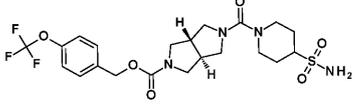


Раствор бис(трихлорметил)карбоната (73,7 мг, 248 мкмоль) в этилацетате (10 мл) добавляли по каплям при 0°C в течение периода 5 мин к раствору (E)-1-((3aR,8aS)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-она (промежуточное соединение 5; 176 мг, 497 мкмоль) в тетрагидрофуране (5 мл). Ледяную баню удаляли, затем через 30 мин реакцию смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. После концентрирования в вакууме остаток растворяли в тетрагидрофуране (7 мл), затем после добавления (1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанамина гидрохлорида (66,8 мг, 497 мкмоль) и триэтиламина (251 мг, 2,48 ммоль) реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч, а затем распределяли между нас. водн. раствором гидрокарбоната натрия и этилацетатом. Органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. В результате хроматографии (силикагель; гептан/этилацетат 4:1, затем дихлорметан/метанол 95:5) получили соединение, указанное в заголовке (68 мг, 28%). Белое твердое вещество, MS: 479,5 (M+H)⁺.

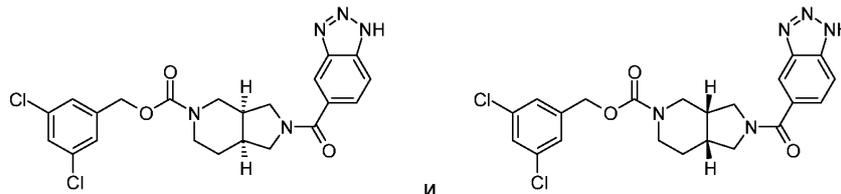
Следующие примеры получили по аналогии с примером 8, заменяя (E)-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-он соответствующим исходным веществом и (1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанамина гидрохлорид соответствующим аминным реагентом

Пр.	Систематическое название	Исходное вещество	Аминный реагент	МС, m/e
9.01	(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-6-((E)-3-(4-(трифторметокси)фенил)акрилоил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-карбоксамид 	(E)-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-(трифторметокси)-фенил)проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 5)	(1H-1,2,3-триазол-4-ил)-метанамина гидрохлорид	479,5 (M+H) ⁺
9.02	(3aS,6aR)-5-[(E)-3-(4-трифторметокси-фенил)-акрилоил]-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты (1H-[1,2,3]триазол-4-илметил)-амид 	(E)-1-((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-(4-(трифторметокси)-фенил)проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 26.01)	(1H-1,2,3-триазол-4-ил)-метанамина гидрохлорид	451,5 (M+H) ⁺
9.03	(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-6-((E)-3-(3-фтор-4-(трифторметокси)фенил)акрилоил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-карбоксамид 	(E)-3-(3-фтор-4-(трифторметокси)фенил)-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 26.03)	(1H-1,2,3-триазол-4-ил)-метанамина гидрохлорид	497,6 (M+H) ⁺
9.04	(3aS,8aR)-6-[(E)-3-(4-трифторметокси-фенил)-акрилоил]-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-2-карбоновой кислоты (4H-[1,2,4]триазол-3-илметил)-амид 	(E)-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-(трифторметокси)-фенил)проп-2-ен-1-она гидрохлорид (промежуточное соединение 5)	1H-1,2,4-триазол-5-метанамина дигидрохлорид (CAS-RN 859791-21-2)	479,2 (M+H) ⁺

9.05	<p>(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(6,7-дигидро-4H-[1,2,3]триазоло[1,5-a]пиразин-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-3-(4-трифторметокси-фенил)-проп-2-ен-1-он</p> 	<p>(E)-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-(трифторметокси)-фенил)проп-2-ен-1-она гидрохлорид (промежуточное соединение 5)</p>	<p>4,5,6,7-тетрагидро- [1,2,3] триазоло[1,5-а]пиразина гидрохлорид (CAS-RN 123308-28-1)</p>	<p>549,2 (M+HCOO)⁻</p>
9.06	<p>(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(1,4,6,7-тетрагидро-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-3-(4-трифторметокси-фенил)-проп-2-ен-1-он</p> 	<p>(E)-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-(трифторметокси)-фенил)проп-2-ен-1-она гидрохлорид (промежуточное соединение 5)</p>	<p>4,5,6,7-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин (CAS-RN 6882-74-2)</p>	<p>504,2 (M+H)⁺</p>
9.07	<p>(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-N-метил-6-((E)-3-(4-(трифторметокси)фенил)акрилоил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-карбоксамид</p> 	<p>(E)-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-(трифторметокси)-фенил)проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 5)</p>	<p>N-метил-1H-1,2,3-триазол-5-метанамин (CAS-RN 1248059-33-7)</p>	<p>493,7 (M+H)⁺</p>

9.08	(3aS,8aR)-6-[3-(3-хлор-фенил)-2,2-диметил-пропионил]-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-2-карбоновой кислоты (3H-[1,2,3]триазол-4-илметил)-амид 	3-(3-хлорфенил)-2,2-диметил-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)пропан-1-он (промежуточное соединение 26.03)	(1H-1,2,3-триазол-4-ил)-метанамина гидрохлорид	459,5 (M+H) ⁺
9.09	(3aR,8aS)-N-(2-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)этил)-6-((E)-3-(4-(трифторметокси)фенил)акрилоил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-карбоксамид 	(E)-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 5)	2-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)этанамин (CAS-RN 52845-67-7)	493,6 (M+H) ⁺
9.10	(3aS,6aS)-5-(4-сульфамойл-пиперидин-1-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензиловый эфир 	(3aS,6aS)-4-(трифторметокси)-бензил-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата гидрохлорид (промежуточное соединение 1.8)	пиперидин-4-сульфонамид гидрохлорид (CAS-RN 1251923-46-2)	521,6 (M+H) ⁺

Примеры 10А и 10В. (3aR,7aS)-2-(1H-Бензотриазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-с]пиридин-5-карбоновой кислоты 3,5-дихлорбензиловый эфир и (3aS,7aR)-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-с]пиридин-5-карбоновой кислоты 3,5-дихлорбензиловый эфир

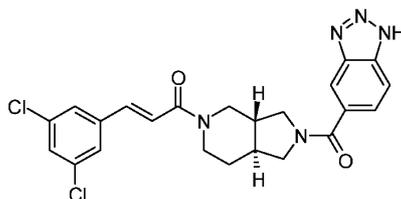


Рацемический *цис*-3,5-дихлорбензил 2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6H)-карбоксилат (пример 1.02; 616 мг, 1,30 ммоль) разделяли препаративной ВЭЖХ, используя колонку Reprosil Chiral-NR в качестве стационарной фазы и гептан/этанол 3:2 в качестве подвижной фазы. В результате получили энантиомер, элюирующий быстрее (пример 10А; 227 мг, 37%; оранжевая пена, МС: 474,5 (M+H)⁺), и энантиомер, элюирующий медленнее (пример 10В; 211 мг, 34%; оранжевая пена, МС: 474,5 (M+H)⁺).

Следующие примеры получили по аналогии с примерами 10А и 10В разделением их рацематов с помощью ВЭЖХ

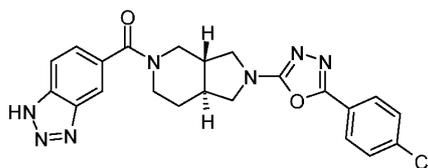
№	Исходное вещество	Знак оптического вращения	МС, m/e
11А	транс-3,5-дихлорбензил 2-(1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)-	(+)	474,4 (M+H) ⁺
11В	гексагидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6Н)-карбоксилат (Пример 1.08)	(-)	474,4 (M+H) ⁺
12А	транс-3,5-дихлорбензил 5-(1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)-	(+)	474,5 (M+H) ⁺
12В	гексагидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-2(3Н)-карбоксилат (Пример 4.10)	(-)	474,5 (M+H) ⁺

Пример 13. (Е)-1-[транс-2-(1Н-Бензотриазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-с]пиридин-5-ил]-3-(3,5-дихлорфенил)проп-2-ен-1-он



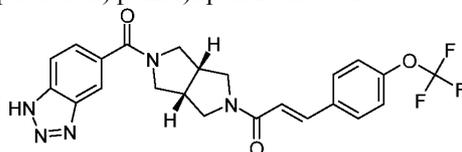
Раствор транс-3,5-дихлорбензил-2-(1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6Н)-карбоксилата (пример 1.08; 105 мг, 221 мкмоль) в этаноле (2 мл) перемешивали в течение 72 ч в атмосфере водорода (1 бар) в присутствии палладия (10% на углероде, 100 мг, 94 мкмоль), затем нерастворимое вещество удаляли фильтрованием через диатомовую землю. Фильтрат выпаривали, растворяли в растворе соляной кислоты (5-6М в 2-пропанол, 1 мл), затем через 1 ч концентрировали в вакууме и остаток растирали в этилацетате с получением беловатого твердого вещества (32 мг). Это вещество растворяли в N,N-диметилформамиде (1 мл), затем добавляли 4-метилморфолин (44,8 мг, 443 мкмоль), 3,5-дихлоркоричную кислоту (19,2 мг, 88,5 мкмоль) и O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (50,5 мг, 133 мкмоль) при комнатной температуре, затем через 18 ч реакционную смесь распределяли между нас. водн. раствором хлорида аммония и этилацетатом. Органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. В результате хроматографии (силикагель, градиент дихлорметан - дихлорметан/метанол/25% водн. раствор аммиака 90:10:0,25) получили соединение, указанное в заголовке (9 мг, 9%). Бесцветная смола, МС: 470,5 (M+H)⁺.

Пример 14. (1Н-Бензотриазол-5-ил)-{транс-2-[5-(4-хлорфенил)[1,3,4]оксадиазол-2-ил]октагидропирроло[3,4-с]пиридин-5-ил}метанон



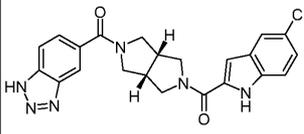
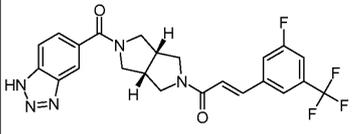
К раствору 5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-она (CAS-RN 1711-61-1; 30 мг, 153 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламина (98,6 мг, 763 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (3,00 мл) добавляли (1Н-бензотриазол-5-ил)-транс-октагидропирроло[3,4-с]пиридин-5-ил-метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.1; 51,7 мг, 168 мкмоль) при комнатной температуре, затем через 10 мин добавляли бензотриазол-1-ил-окси-трис-(диметиламино)фосфония гексафторфосфат (75,8 мг, 168 мкмоль). Через 16 ч реакционную смесь распределяли между водой и этилацетатом. Органический слой промывали нас. водн. раствором хлорида аммония и соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. В результате хроматографии (силикагель; градиент дихлорметан - дихлорметан/метанол/25% водн. раствор аммиака 90:10:0,25) получили соединение, указанное в заголовке (42 мг, 61%). Белое твердое вещество, МС: 450,4 (M+H)⁺.

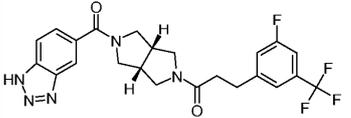
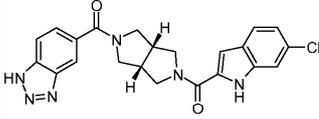
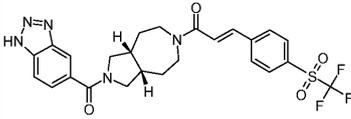
Пример 15. (Е)-1-((3aR,6aS)-5-(1Н-Бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-он

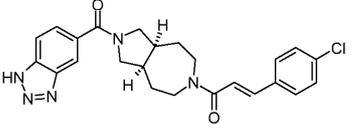
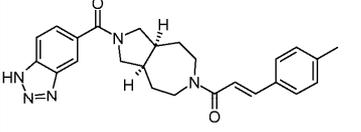
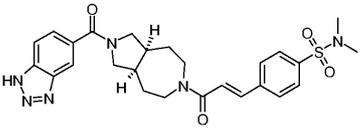


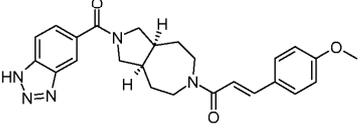
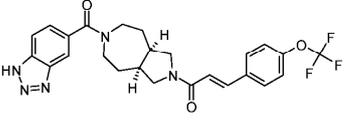
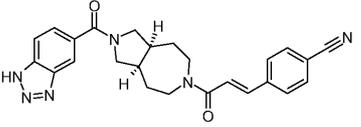
К раствору (1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aS)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорида (промежуточное соединение 2.2; 30 мг, 102 мкмоль), 4-метилморфолин (51,6 мг, 511 мкмоль) и (E)-3-(4-(трифторметокси)фенил)акриловой кислоты (23,7 мг, 102 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (1,5 мл) добавляли O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуриония гексафторфосфат (38,8 мг, 102 мкмоль) при 0°C, затем реакционной смеси давали достичь комнатной температуры в течение периода 16 ч. После распределения между этилацетатом и нас. водн. раствором гидрокарбоната натрия органический слой промывали водой и соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. В результате хроматографии (силикагель; градиент дихлорметан дихлорметан/метанол/25% водн. раствор аммиака 90:10:0,25) получили соединение, указанное в заголовке (38 мг, 79%). Белая пена, МС: 472,4 (M+H)⁺.

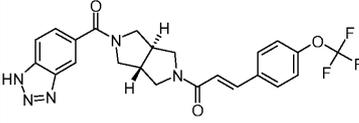
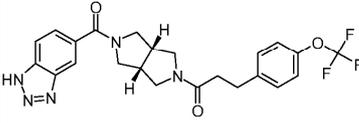
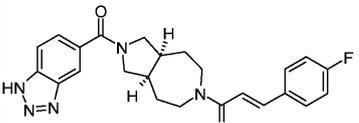
Следующие соединения получили по аналогии с примером 15, заменяя (1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aS)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид и (E)-3-(4-(трифторметокси)фенил)акриловую кислоту соответствующими амином и карбоновой кислотой соответственно

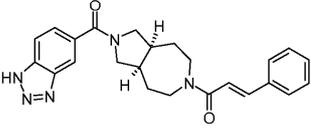
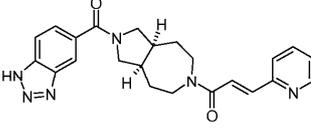
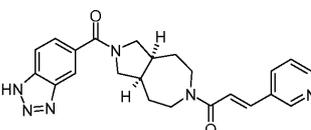
Пр.	Систематическое название	Амин	Карбоновая кислота	МС, m/e
15.01	(1H-бензотриазол-5-ил)-[(3aR,6aS)-5-(5-хлор-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-метанон 	(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.2)	5-хлор-1H-индол-2-карбоновая кислота	435,5 (M+H) ⁺
15.02	(E)-1-[(3aR,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(3-фтор-5-трифторметил-фенил)-проп-2-ен-1-он 	(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.2)	(E)-3-(3-фтор-5-(трифторметил)-фенил)акриловая кислота	472,5 (M-H) ⁻

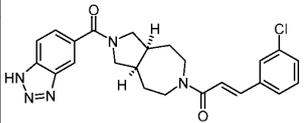
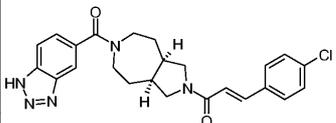
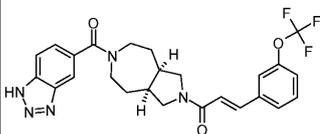
15.03	<p>1-[(3aR,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(3-фтор-5-трифторметил-фенил)-пропан-1-он</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.2)</p>	<p>3-(3-фтор-5-(трифторметил)-фенил)-пропановая кислота</p>	<p>474,5 (M-H)⁻</p>
15.04	<p>(1H-бензотриазол-5-ил)-[(3aR,6aS)-5-(6-хлор-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-метанон</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.2)</p>	<p>6-хлор-1H-индол-2-карбоновая кислота</p>	<p>435,5 (M+H)⁺</p>
15.05	<p>(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-(трифторметилсульфонил)фенил)пропан-2-ен-1-он</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)метанон (промежуточное соединение 6.1)</p>	<p>(E)-3-(4-(трифторметилсульфонил)-фенил)акриловая кислота (CAS-RN 910654-44-3)</p>	<p>548,4 (M+H)⁺</p>

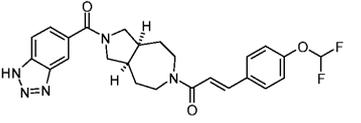
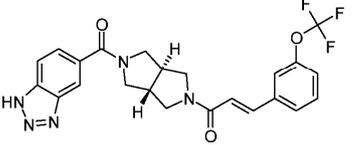
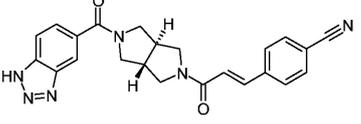
15.06	<p>(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-хлорфенил)проп-2-ен-1-он</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)метанон (промежуточное соединение 6.1)</p>	<p>(E)-3-(4-хлорфенил)-акриловая кислота</p>	<p>450,4 (M+H)⁺</p>
15.07	<p>(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-пара-толуилпроп-2-ен-1-он</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)метанон (промежуточное соединение 6.1)</p>	<p>(E)-3-пара-толуилакриловая кислота</p>	<p>430,5 (M+H)⁺</p>
15.08	<p>4-((E)-3-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-оксопроп-1-енил)-N,N-диметилбензолсульфонамид</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)метанон (промежуточное соединение 6.1)</p>	<p>(E)-3-(4-(N,N-диметилсульфамоил)-фенил)акриловая кислота</p>	<p>523,4 (M+H)⁺</p>

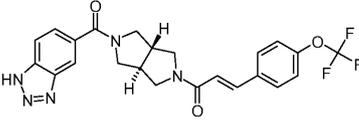
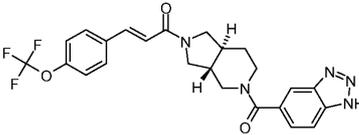
15.09	<p>(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-метоксифенил)проп-2-ен-1-он</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)метанон (промежуточное соединение 6.1)</p>	<p>(E)-3-(4-метокси-фенил)акриловая кислота</p>	<p>446,6 (M+H)⁺</p>
15.10	<p>(E)-1-((3aR,8aS)-6-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-он</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.3)</p>	<p>(E)-3-(4-(трифтор-метокси)-фенил)акриловая кислота</p>	<p>500,4 (M+H)⁺</p>
15.11	<p>4-((E)-3-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-оксопроп-1-енил)бензонитрил</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)метанон (промежуточное соединение 6.1)</p>	<p>(E)-3-(4-цианофенил)-акриловая кислота</p>	<p>441,5 (M+H)⁺</p>

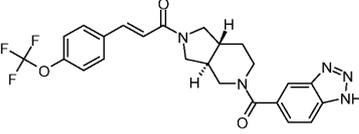
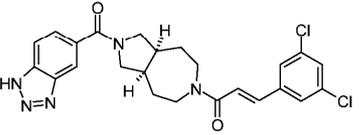
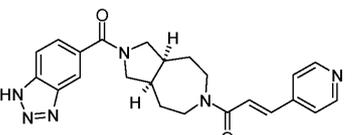
15.12	<p>(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-он</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>(E)-3-(4-(трифторметокси)-фенил)акриловая кислота</p>	<p>472,5 (M+H)⁺</p>
15.13	<p>1-((3aR,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)пропан-1-он</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.2)</p>	<p>3-(4-(трифторметокси)-фенил)-пропановая кислота</p>	<p>474,4 (M+H)⁺</p>
15.14	<p>(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-фторфенил)проп-2-ен-1-он</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)метанон (промежуточное соединение 6.1)</p>	<p>(E)-3-(4-фторфенил)-акриловая кислота</p>	<p>434,4 (M+H)⁺</p>

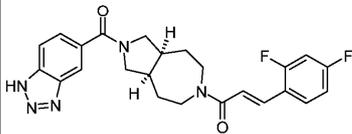
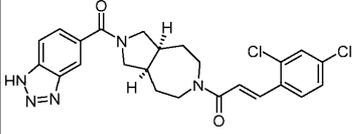
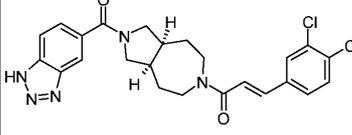
15.15	<p>(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-фенилпроп-2-ен-1-он</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)метанон (промежуточное соединение 6.1)</p>	<p>коричная кислота</p>	<p>416,5 (M+H)⁺</p>
15.16	<p>(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(пиридин-2-ил)проп-2-ен-1-он</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)метанон (промежуточное соединение 6.1)</p>	<p>(E)-3-(пиридин-2-ил)акриловая кислота</p>	<p>417,5 (M+H)⁺</p>
15.17	<p>(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(пиридин-3-ил)проп-2-ен-1-он</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)метанон (промежуточное соединение 6.1)</p>	<p>(E)-3-(пиридин-3-ил)акриловая кислота</p>	<p>417,5 (M+H)⁺</p>

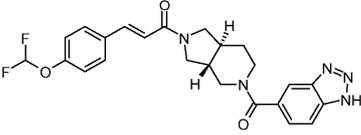
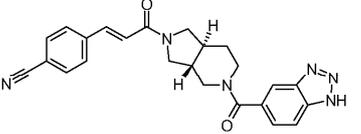
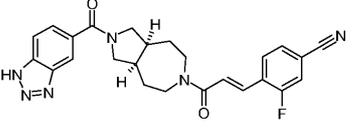
15.18	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(3-хлорфенил)проп-2-ен-1-он 	(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)метанон (промежуточное соединение 6.1)	(E)-3-(3-хлорфенил)-акриловая кислота	448,4 (M-H) ⁻
15.19	(E)-1-((3aR,8aS)-6-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)-3-(4-хлорфенил)проп-2-ен-1-он 	(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.3)	(E)-3-(4-хлорфенил)-акриловая кислота	450,4 (M+H) ⁺
15.20	(E)-1-((3aR,8aS)-6-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)-3-(3-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-он 	(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.3)	(E)-3-(3-(трифторметокси)-фенил)акриловая кислота	500,4 (M+H) ⁺

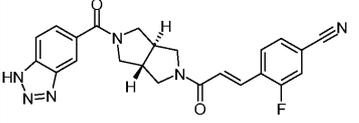
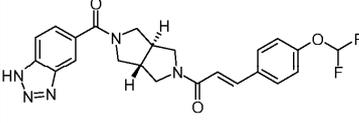
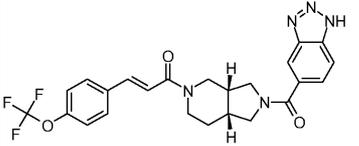
15.21	<p>(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-(дифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-он</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)метанон (промежуточное соединение 6.1)</p>	<p>3-(4-(дифторметокси)-фенил)акриловая кислота</p>	<p>482,4 (M+H)⁺</p>
15.22	<p>(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)-3-(3-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-он</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>(E)-3-(4-(трифторметокси)-фенил)акриловая кислота</p>	<p>470,6 (M-H)⁻</p>
15.23	<p>4-((E)-3-((3aR,6aR)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)-3-оксопроп-1-енил)бензонитрил</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>(E)-3-(4-цианофенил)-акриловая кислота</p>	<p>413,6 (M+H)⁺</p>

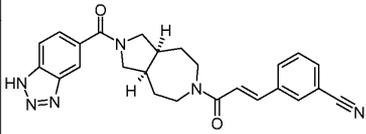
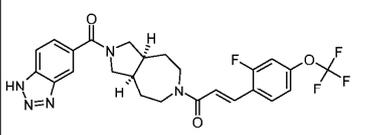
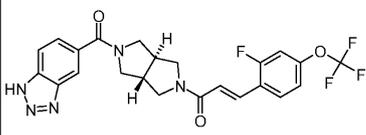
15.24	<p>(E)-1-((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-он</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 8)</p>	<p>(E)-3-(4-(трифторметокси)-фенил)акриловая кислота</p>	<p>472,5 (M+H)⁺</p>
15.25	<p>(-)-(E)-1-[транс-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-2-ил]-3-(4-трифторметокси-фенил)проп-2-ен-1-он</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)(транс-тетрагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6H,7H,7aH)-ил)метанона гидрохлорид, энантиомер А (промежуточное соединение 7A)</p>	<p>(E)-3-(4-(трифторметокси)-фенил)акриловая кислота</p>	<p>486,4 (M+H)⁺</p>

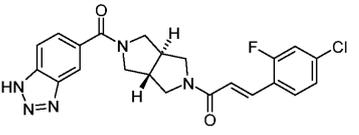
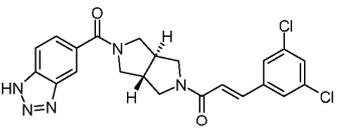
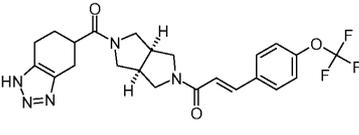
15.26	<p>(+)-(E)-1-[транс-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-2-ил]-3-(4-трифторметокси-фенил)-проп-2-ен-1-он</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aS,7aS)-тетрагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6H,7H,7aH)-ил)метанона гидрохлорид, энантиомер В (промежуточное соединение 7B)</p>	<p>(E)-3-(4-(трифторметокси)-фенил)акриловая кислота</p>	<p>486,4 (M+H)⁺</p>
15.27	<p>(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(3,5-дихлорфенил)проп-2-ен-1-он</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)метанон (промежуточное соединение 6.1)</p>	<p>(E)-3-(3,5-дихлорфенил)акриловая кислота</p>	<p>484,5 (M+H)⁺</p>
15.28	<p>(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(пиридин-4-ил)проп-2-ен-1-он</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)метанон (промежуточное соединение 6.1)</p>	<p>(E)-3-(пиридин-4-ил)акриловая кислота</p>	<p>417,5 (M+H)⁺</p>

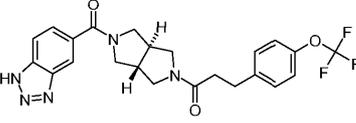
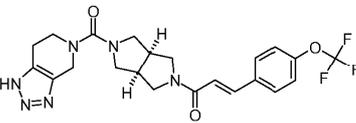
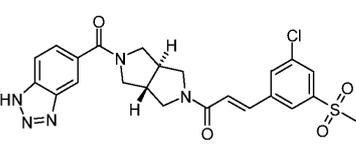
15.29	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(2,4-дифторфенил)проп-2-ен-1-он 	(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)метанон (промежуточное соединение 6.1)	(E)-3-(2,4-дифторфенил)акриловая кислота	452,6 (M+H) ⁺
15.30	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(2,4-дихлорфенил)проп-2-ен-1-он 	(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)метанон (промежуточное соединение 6.1)	(E)-3-(2,4-дихлорфенил)акриловая кислота	484,5 (M+H) ⁺
15.31	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(3,4-дихлорфенил)проп-2-ен-1-он 	(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)метанон (промежуточное соединение 6.1)	(E)-3-(3,4-дихлорфенил)акриловая кислота	484,3 (M+H) ⁺

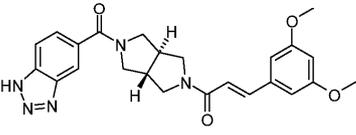
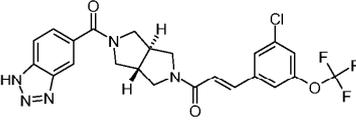
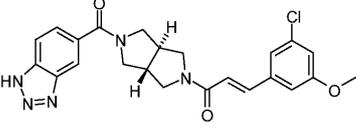
15.32	<p>(E)-1-[транс-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-2-ил]-3-(4-дифторметокси-фенил)-проп-2-ен-1-он, энантиомер В</p> 	<p>(1H-бензотриазол-5-ил)-транс-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-5-ил-метанона гидрохлорид, энантиомер В (промежуточное соединение 7B)</p>	<p>(E)-3-(4-(дифторметокси)-фенил)акриловая кислота</p>	<p>468,4 (M+H)⁺</p>
15.33	<p>4-((E)-3-[транс-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-2-ил]-3-оксо-пропенил)-бензонитрил, энантиомер В</p> 	<p>(1H-бензотриазол-5-ил)-транс-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-5-ил-метанона гидрохлорид, энантиомер В (промежуточное соединение 7B)</p>	<p>(E)-3-(4-цианофенил)-акриловая кислота</p>	<p>427,6 (M+H)⁺</p>
15.34	<p>4-((E)-3-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-оксопроп-1-енил)-3-фторбензонитрил</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)метанон (промежуточное соединение 6.1)</p>	<p>(E)-3-(4-циано-2-фторфенил)-акриловая кислота (CAS-RN 669002-88-4)</p>	<p>459,6 (M+H)⁺</p>

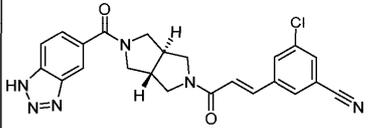
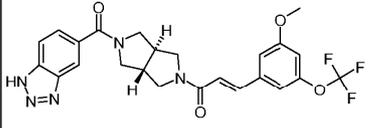
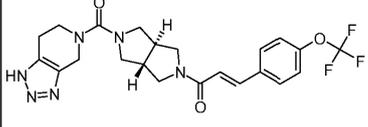
15.35	<p>4-((E)-3-((3aR,6aR)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-оксипроп-1-енил)-3-фторбензонитрил</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)метанон (промежуточное соединение 6.1)</p>	<p>(E)-3-(4-циано-2-фторфенил)-акриловая кислота (CAS-RN 669002-88-4)</p>	<p>431,5 (M+H)⁺</p>
15.36	<p>(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-(4-(дифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-он</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)метанон (промежуточное соединение 6.1)</p>	<p>(E)-3-(4-(дифторметокси)-фенил)акриловая кислота</p>	<p>454,6 (M+H)⁺</p>
15.37	<p>(E)-1-[цис-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-5-ил]-3-(4-трифторметокси-фенил)-проп-2-ен-1-он</p> 	<p>(1H-бензотриазол-5-ил)-цис-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-2-ил-метанон (промежуточное соединение 6)</p>	<p>(E)-3-(4-(трифторметокси)-фенил)акриловая кислота</p>	<p>486,3 (M+H)⁺</p>

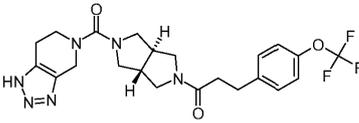
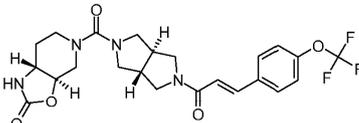
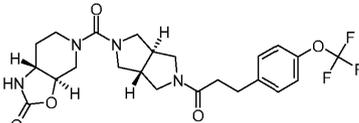
15.38	<p>3-((E)-3-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-оксопроп-1-енил)бензонитрил</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)метанон (промежуточное соединение 6.1)</p>	<p>(E)-3-(3-цианофенил)акриловая кислота</p>	<p>441,6 (M+H)⁺</p>
15.39	<p>(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-он</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)метанон (промежуточное соединение 6.1)</p>	<p>(E)-3-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)акриловая кислота (CAS-RN 1240261-81-7)</p>	<p>518,5 (M+H)⁺</p>
15.40	<p>(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)-3-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-он</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>(E)-3-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)акриловая кислота (CAS-RN 1240261-81-7)</p>	<p>490,2 (M+H)⁺</p>

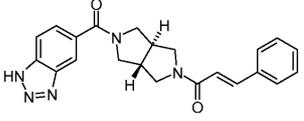
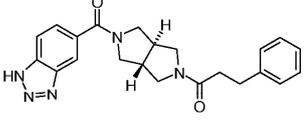
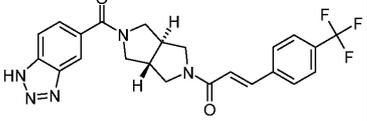
15.41	<p>(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-(4-хлор-2-фторфенил)проп-2-ен-1-он</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>(E)-3-(4-хлор-2-фторфенил)-акриловая кислота</p>	<p>440,1 (M+H)⁺</p>
15.42	<p>(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-(3,5-дихлорфенил)проп-2-ен-1-он</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>(E)-3-(3,5-дихлорфенил)акриловая кислота</p>	<p>456,1 (M+H)⁺</p>
15.43	<p>(E)-1-((3aR,6aS)-5-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-он</p> 	<p>((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанон (промежуточное соединение 6.3)</p>	<p>(E)-3-(4-(трифторметокси)-фенил)акриловая кислота</p>	<p>476,4 (M+H)⁺</p>

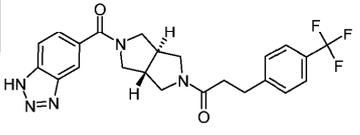
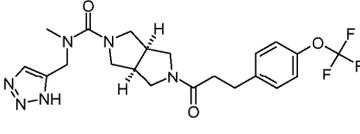
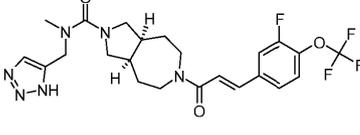
15.44	<p>1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(4-трифторметокси-фенил)-пропан-1-он</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>3-(4-(трифторметокси)-фенил)-пропановая кислота</p>	<p>474,6 (M+H)⁺</p>
15.45	<p>(E)-1-[(3aS,6aR)-5-(1,4,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(4-трифторметокси-фенил)-проп-2-ен-1-он</p> 	<p>(6,7-дигидро-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-5(4H)-ил)((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанон (промежуточное соединение 6.2)</p>	<p>(E)-3-(4-(трифторметокси)-фенил)акриловая кислота</p>	<p>477,5 (M+H)⁺</p>
15.46	<p>(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(3-хлор-5-метансульфонил-фенил)-проп-2-ен-1-он</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>(E)-3-(3-хлор-5-(метилсульфонил)-фенил)акриловая кислота (промежуточное соединение 23)</p>	<p>500,5 (M+H)⁺</p>

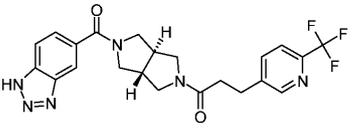
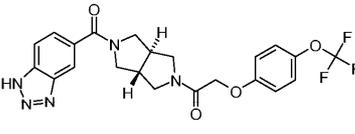
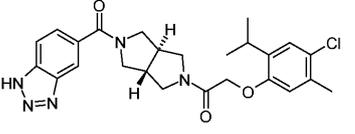
15.47	<p>(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(3,5-диметокси-фенил)-проп-2-ен-1-он</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>(E)-3-(3,5-диметокси-фенил)акриловая кислота</p>	<p>448,5 (M+H)⁺</p>
15.48	<p>(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(3-хлор-5-трифторметокси-фенил)-проп-2-ен-1-он</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>(E)-3-(3-хлор-5-(трифторметокси)-фенил)акриловая кислота</p>	<p>506,4 (M+H)⁺</p>
15.49	<p>(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(3-хлор-5-метокси-фенил)-проп-2-ен-1-он</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>(E)-3-(3-хлор-5-метокси-фенил)акриловая кислота (промежуточное соединение 23.1)</p>	<p>452,5 (M+H)⁺</p>

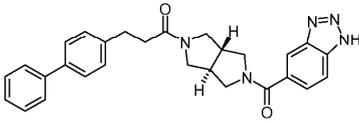
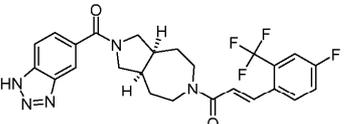
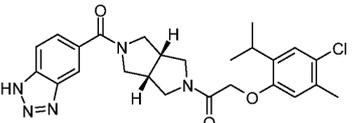
15.50	<p>3-[(E)-3-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-оксо-пропенил]-5-хлор-бензонитрил</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>(E)-3-(3-хлор-5-цианофенил)-акриловая кислота (промежуточное соединение 24.1)</p>	<p>447,5 (M+H)⁺</p>
15.51	<p>(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(3-метокси-5-трифторметокси-фенил)-проп-2-ен-1-он</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>(E)-3-(3-метокси-5-(трифторметокси)-фенил)акриловая кислота (промежуточное соединение 24)</p>	<p>502,5 (M+H)⁺</p>
15.52	<p>(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1,4,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(4-трифторметокси-фенил)-проп-2-ен-1-он</p> 	<p>(6,7-дигидро-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-5(4H)-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 25)</p>	<p>(E)-3-(4-(трифторметокси)-фенил)акриловая кислота</p>	<p>477,6 (M+H)⁺</p>

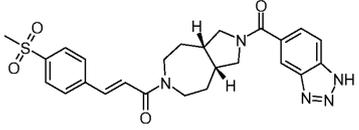
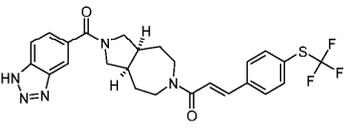
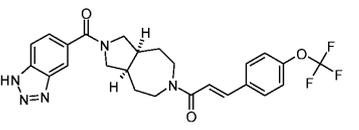
15.53	<p>1-[(3aR,6aR)-5-(1,4,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(4-трифторметокси-фенил)-пропан-1-он</p> 	<p>(6,7-дигидро-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-5(4H)-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 25)</p>	<p>3-(4-(трифтор-метокси)-фенил)-пропановая кислота</p>	<p>479,6 (M+H)⁺</p>
15.54	<p>(3aR,7aR)-5-((3aR,6aR)-5-[(E)-3-(4-трифторметокси-фенил)-акрилоил]-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-гексагидро-оксазоло[5,4-с]пиридин-2-он</p> 	<p>(3aR,7aR)-5-((3aR,6aR)-октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)гексагидро-оксазоло[5,4-с]пиридин-2(1H)-она гидрохлорид (промежуточное соединение 25.1)</p>	<p>(E)-3-(4-(трифтор-метокси)-фенил)акрило-вая кислота</p>	<p>495,6 (M+H)⁺</p>
15.55	<p>(3aR,7aR)-5-((3aR,6aR)-5-[3-(4-трифторметокси-фенил)-пропионил]-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-гексагидро-оксазоло[5,4-с]пиридин-2-он</p> 	<p>(3aR,7aR)-5-((3aR,6aR)-октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)гексагидро-оксазоло[5,4-с]пиридин-2(1H)-она гидрохлорид (промежуточное соединение 25.1)</p>	<p>3-(4-(трифтор-метокси)-фенил)-пропановая кислота</p>	<p>497,7 (M+H)⁺</p>

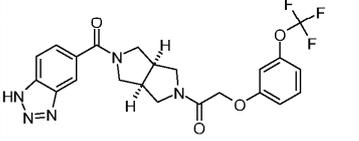
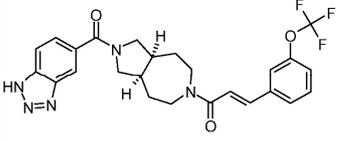
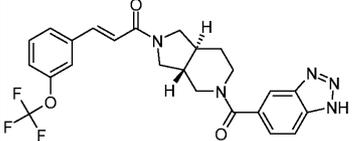
15.56	<p>(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-фенил-проп-2-ен-1-он</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3] триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>коричная кислота</p>	<p>388,6 (M+H)⁺</p>
15.57	<p>1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-фенил-пропан-1-он</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3] триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>3-фенил-пропановая кислота</p>	<p>390,6 (M+H)⁺</p>
15.58	<p>(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(4-трифторметил-фенил)-проп-2-ен-1-он</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3] триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>(E)-3-(4-(трифторметил)-фенил)акриловая кислота</p>	<p>456,7 (M+H)⁺</p>

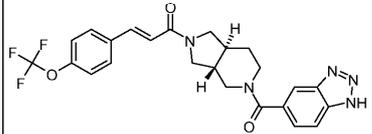
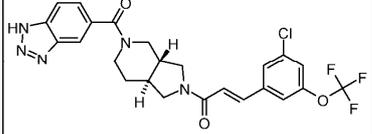
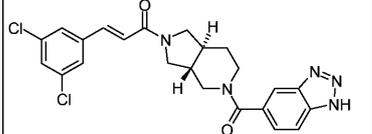
15.59	<p>1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(4-трифторметил-фенил)-пропан-1-он</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3] триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>3-(4-(трифторметил)-фенил)-пропановая кислота</p>	<p>458,7 (M+H)⁺</p>
15.60	<p>(3aR,6aS)-N-((1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-N-метил-5-(3-(4-(трифторметокси)фенил)пропанойл)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксамид</p> 	<p>(3aR,6aS)-N-((1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-N-метилгексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксамид 2,2,2-трифторацетат (промежуточное соединение 20.1)</p>	<p>3-(4-(трифторметокси)-фенил)-пропановая кислота</p>	<p>467,6 (M+H)⁺</p>
15.61	<p>(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-6-((E)-3-(3-фтор-4-(трифторметокси)фенил)акрилоил)-N-метилоктагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-карбоксамид</p> 	<p>(E)-3-(3-фтор-4-(трифторметокси)-фенил)-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)проп-2-ен-1-она (промежуточное соединение 26.03)</p>	<p>N-метил-1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанамин (CAS-RN 1248059-33-7)</p>	<p>511,6 (M+H)⁺</p>

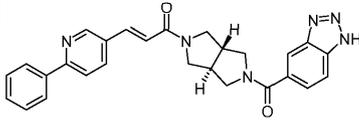
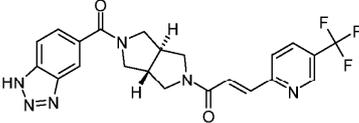
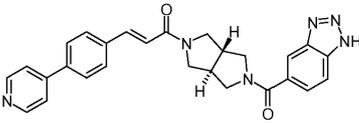
15.62	<p>1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(6-трифторметил-пиридин-3-ил)-пропан-1-он</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3] триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>3-(6-(трифторметил)-пиридин-3-ил)пропановая кислота (CAS-RN 539855-70-4)</p>	<p>459,5 (M+H)⁺</p>
15.63	<p>1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(4-трифторметокси-фенокси)-этанон</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3] триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>2-(4-(трифторметокси)-фенокси)уксусная кислота</p>	<p>476,5 (M+H)⁺</p>
15.64	<p>1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(4-хлор-2-изопропил-5-метил-фенокси)-этанон</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3] триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>2-(4-хлор-2-изопропил-5-метил-фенокси)уксусная кислота (CAS-RN 5411-11-0)</p>	<p>482,6 (M+H)⁺</p>

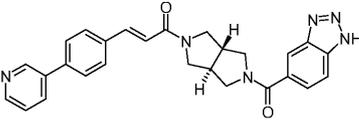
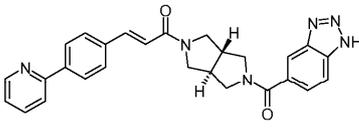
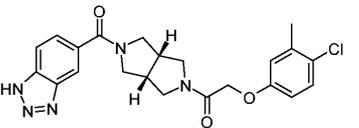
15.65	<p>1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-дифенил-4-ил-пропан-1-он</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>3-(дифенил-4-ил)пропановая кислота</p>	<p>466,6 (M+H)⁺</p>
15.66	<p>(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-фтор-2-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он</p> 	<p>(E)-3-(4-фтор-2-(трифторметил)-фенил)-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 26.04)</p>	<p>1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота</p>	<p>502,6 (M+H)⁺</p>
15.67	<p>1-[(3aS,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(4-хлор-2-изопропил-5-метил-фенокси)-этанон</p> 	<p>2-(4-хлор-2-изопропил-5-метилфенокси)-1-((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)этанона гидрохлорид (промежуточное соединение 5.2)</p>	<p>1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота</p>	<p>482,7 (M+H)⁺</p>

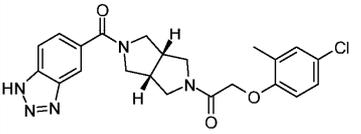
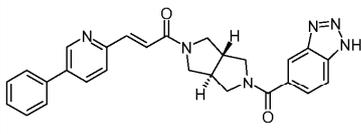
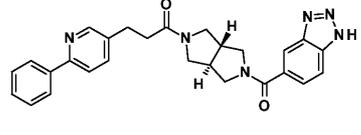
15.68	<p>(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-(метилсульфонил)фенил)проп-2-ен-1-он</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)метанон (промежуточное соединение 6.1)</p>	<p>(E)-3-(4-(метилсульфонил)-фенил)акриловая кислота</p>	<p>494,4 (M+H)⁺</p>
15.69	<p>(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-(трифторметилтио)фенил)проп-2-ен-1-он</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)метанон (промежуточное соединение 6.1)</p>	<p>(E)-3-(4-(трифторметилтио)-фенил)акриловая кислота</p>	<p>516,4 (M+H)⁺</p>
15.70	<p>(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-(трифторметокси)-фенил)проп-2-ен-1-он</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)метанон (промежуточное соединение 6.1)</p>	<p>(E)-3-(4-(трифторметокси)-фенил)акриловая кислота</p>	<p>500,4 (M+H)⁺</p>

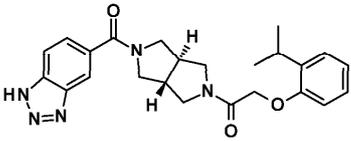
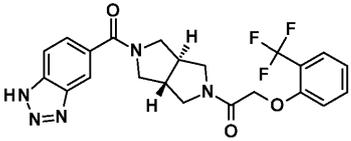
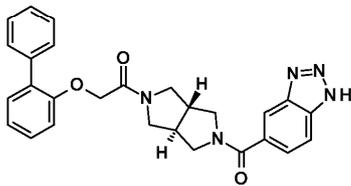
15.71	<p>1-((3aR,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенокси)этанон</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)(транс-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.2)</p>	<p>2-(3-(трифторметокси)-фенокси)уксусная кислота (CAS-RN 836-33-9)</p>	<p>476,5 (M+H)⁺</p>
15.72	<p>(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(3-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-он</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)метанон (промежуточное соединение 6.1)</p>	<p>(E)-3-(3-(трифторметокси)-фенил)акриловая кислота</p>	<p>500,4 (M+H)⁺</p>
15.73	<p>(E)-1-[транс-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-2-ил]-3-(3-трифторметокси-фенил)-проп-2-ен-1-он</p> 	<p>(1H-бензотриазол-5-ил)-транс-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-5-ил-метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.1)</p>	<p>(E)-3-(3-(трифторметокси)-фенил)акриловая кислота</p>	<p>486,4 (M+H)⁺</p>

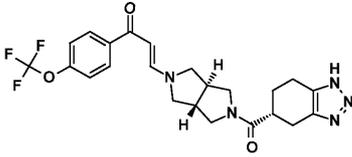
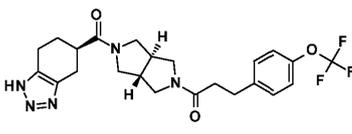
15.74	<p>(E)-1-[транс-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-2-ил]-3-(4-трифторметокси-фенил)-проп-2-ен-1-он</p> 	<p>(1H-бензотриазол-5-ил)-транс-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-5-ил-метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.1)</p>	<p>(E)-3-(4-(трифторметокси)-фенил)акриловая кислота</p>	<p>486,5 (M+H)⁺</p>
15.75	<p>(E)-1-[транс-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-2-ил]-3-(3-хлор-5-трифторметокси-фенил)-проп-2-ен-1-он</p> 	<p>(1H-бензотриазол-5-ил)-транс-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-5-ил-метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.1)</p>	<p>(E)-3-(3-хлор-5-(трифторметокси)-фенил)акриловая кислота</p>	<p>520,4 (M+H)⁺</p>
15.76	<p>(E)-1-[транс-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-2-ил]-3-(3,5-дихлор-фенил)-проп-2-ен-1-он</p> 	<p>(1H-бензотриазол-5-ил)-транс-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-5-ил-метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.1)</p>	<p>(E)-3-(3,5-дихлор-фенил)акриловая кислота</p>	<p>470,4 (M+H)⁺</p>

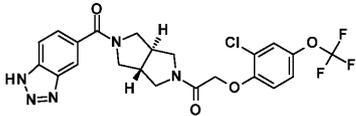
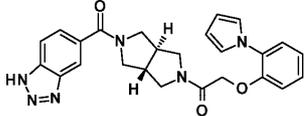
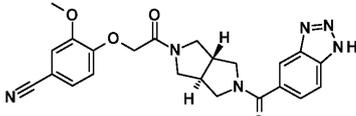
15.77	<p>(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(6-фенил-пиридин-3-ил)-проп-2-ен-1-он</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.04)</p>	<p>(E)-3-(6-фенилпиридин-3-ил)акриловая кислота (промежуточное соединение 23.05)</p>	<p>465,5 (M+H)⁺</p>
15.78	<p>(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-проп-2-ен-1-он</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.04)</p>	<p>(E)-3-(5-(трифторметил)-пиридин-2-ил)акриловая кислота (CAS-RN 910654-24-9)</p>	<p>457,5 (M+H)⁺</p>
15.79	<p>(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(4-пиридин-4-ил-фенил)-проп-2-ен-1-он</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>(E)-3-(4-(пиридин-4-ил)фенил)-акриловая кислота (промежуточное соединение 23.07)</p>	<p>465,6 (M+H)⁺</p>

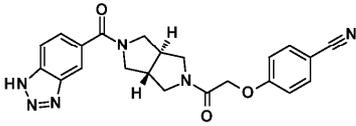
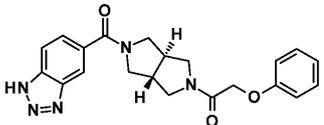
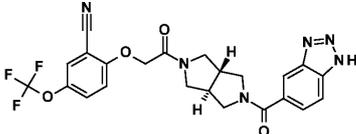
15.80	<p>(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(4-пиридин-3-ил-фенил)-проп-2-ен-1-он</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>(E)-3-(4-(пиридин-3-ил)фенил)-акриловая кислота (промежуточное соединение 23.08)</p>	465,6 (M+H) ⁺
15.81	<p>(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(4-пиридин-2-ил-фенил)-проп-2-ен-1-он</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>(E)-3-(4-(пиридин-2-ил)фенил)-акриловая кислота (промежуточное соединение 23.09)</p>	465,5 (M+H) ⁺
15.82	<p>1-[(3aS,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(4-хлор-3-метилфенокси)-этанон</p> 	<p>2-(4-хлор-3-метилфенокси)-1-((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)этанона гидрохлорид (промежуточное соединение 31.1)</p>	<p>1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота</p>	440,7 (M+H) ⁺

15.83	<p>1-[(3aS,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(4-хлор-2-метилфенокси)-этанон</p> 	<p>2-(4-хлор-2-метилфенокси)-1-((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)этанона гидрохлорид (промежуточное соединение 31)</p>	<p>1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота</p>	<p>440,7 (M+H)⁺</p>
15.84	<p>(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(5-фенил-пиридин-2-ил)-пропан-2-ен-1-он</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>(E)-3-(5-фенилпиридин-2-ил)акриловая кислота (промежуточное соединение 23.06)</p>	<p>465,5 (M+H)⁺</p>
15.85	<p>1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(6-фенилпиридин-3-ил)-пропан-1-он</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>3-(6-фенилпиридин-3-ил)пропановая кислота (промежуточное соединение 35.1)</p>	<p>467,6 (M+H)⁺</p>

15.86	<p>1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(2-изопропил-фенокси)-этанон</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3] триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>2-(2-изопропил-фенокси)уксусная кислота</p>	<p>434,6 (M+H)⁺</p>
15.87	<p>1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(2-трифторметил-фенокси)-этанон</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3] триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>2-(2-(трифтор-метил)-фенокси)уксусная кислота</p>	<p>460,5 (M+H)⁺</p>
15.88	<p>1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(дифенил-2-илокси)-этанон</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3] триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>2-(дифенил-2-илокси)уксусная кислота</p>	<p>468,5 (M+H)⁺</p>

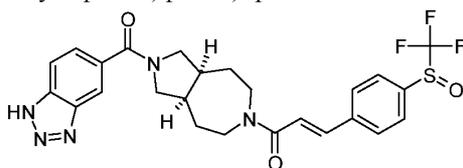
15.89	<p>(E)-1-[(3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(4-трифторметокси-фенил)-пропенон</p> 	<p>((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.5)</p>	<p>(E)-3-(4-(трифторметокси)-фенил)акриловая кислота</p>	<p>476,6 (M+H)⁺</p>
15.90	<p>1-((3aR,6aR)-5-((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)пропан-1-он</p> 	<p>((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.5)</p>	<p>3-(4-(трифторметокси)-фенил)-пропановая кислота</p>	<p>478,5 (M+H)⁺</p>

15.91	<p>1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(2-хлор-4-трифторметокси-фенокси)-этанон</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>2-(2-хлор-4-(трифторметокси)-фенокси)уксусная кислота (промежуточное соединение 33.3)</p>	<p>510,6 (M+H)⁺</p>
15.92	<p>1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(2-пиррол-1-ил-фенокси)-этанон</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>2-(2-(1H-пиррол-1-ил)фенокси)уксусная кислота (промежуточное соединение 33.2)</p>	<p>457,6 (M+H)⁺</p>
15.93	<p>4-{2-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-оксо-этокси}-3-метокси-бензонитрил</p> 	<p>(1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>2-(4-циано-2-метокси-фенокси)уксусная кислота (CAS-RN 115109-49-4)</p>	<p>447,5 (M+H)⁺</p>

15.94	<p>4-{2-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-оксо-этокси}-бензонитрил</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3] триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>2-(4-циано-фенокси)уксусная кислота</p>	<p>417,5 (M+H)⁺</p>
15.95	<p>1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-фенокси-этанон</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3] триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>2-фенокси-уксусная кислота</p>	<p>392,6 (M+H)⁺</p>
15.96	<p>2-{2-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-оксо-этокси}-5-трифторметокси-бензонитрил</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3] триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>2-(2-циано-4-(трифторметокси)-фенокси)уксусная кислота (промежуточное соединение 34.2)</p>	<p>501,5 (M+H)⁺</p>

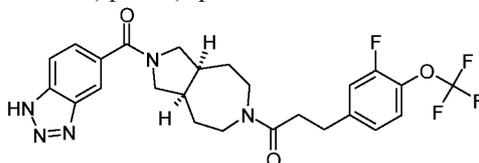
15.97	1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-2-(2-изопропил-5-метилфенокси)этанон 	2-(2-изопропил-5-метилфенокси)-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)этанон (промежуточное соединение 36.02)	1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота	476,7 (M+H) ⁺
15.98	(1H-бензотриазол-5-ил)-((3aS,6aS)-5-(6-трифторметокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил)-метанон 	(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)	6-(трифторметокси)-1H-индол-2-карбоновая кислота	485,4 (M+H) ⁺
15.99	(1H-бензотриазол-5-ил)-((3aS,6aS)-5-(5-трифторметокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил)-метанон 	(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)	5-(трифторметокси)-1H-индол-2-карбоновая кислота	485,4 (M+H) ⁺

Пример 16. (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-Бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-(трифторметилсульфинил)фенил)проп-2-ен-1-он



К раствору (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-(трифторметилтио)фенил)проп-2-ен-1-она (пример 15.69; 25 мг, 48,5 мкмоль) в уксусной кислоте (1 мл) добавляли 35% водн. раствор пероксида водорода (9,43 мг, 97,0 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при 95°C, затем через 3 ч добавляли другую порцию 35% водн. раствора пероксида водорода (18,9 мг, 194 мкмоль). Еще через 15 ч реакционную смесь распределяли между этилацетатом и нас. водн. раствором гидрокарбоната натрия. Органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. В результате хроматографии (силикагель; градиент дихлорметан - дихлорметан/метанол/25% водн. раствор аммиака 90:10:0,25) получили соединение, указанное в заголовке (11 мг, 43%). Белая пена, МС: 532,4 (M+H)⁺.

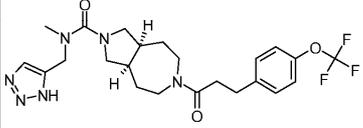
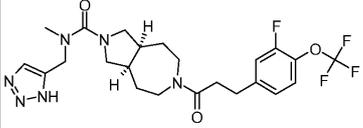
Пример 17. 1-((3aR,8aS)-2-(1H-Бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(3-фтор-4-(трифторметокси)фенил)пропан-1-он

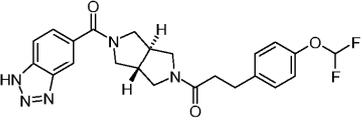
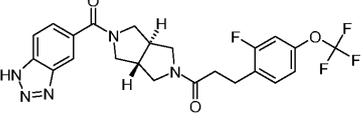
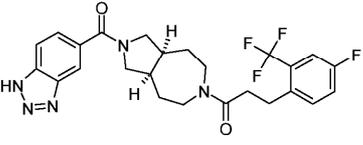
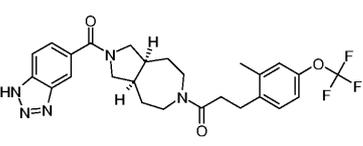


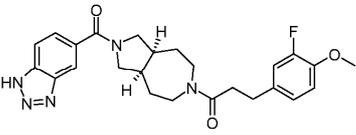
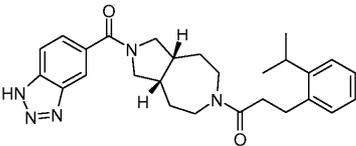
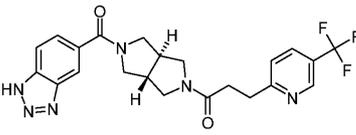
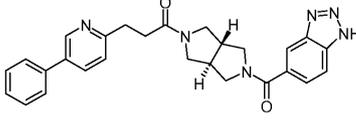
Раствор (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-

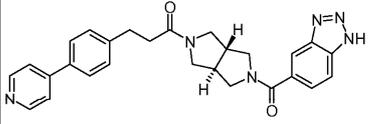
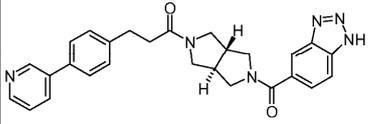
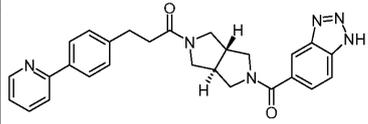
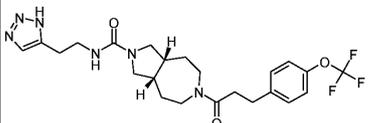
6(7H)-ил)-3-(3-фтор-4-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-она (пример 1.15; 63 мг, 122 мкмоль) в метаноле (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода (1 бар) в присутствии палладия (10% на активированном угле, 39 мг, 0,37 ммоль), затем через 18 ч нерастворимое вещество удаляли фильтрованием через диатомовую землю. Фильтрат выпаривали и очищали хроматографией (силикагель; градиент гептан - этилацетат) с получением соединения, указанного в заголовке (48 мг, 74%). Белая пена, МС: 520,7 (M+H)⁺.

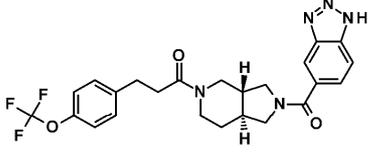
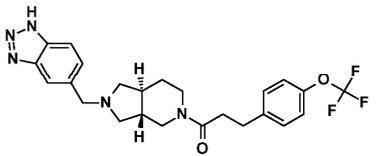
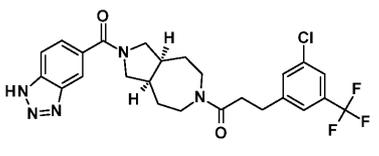
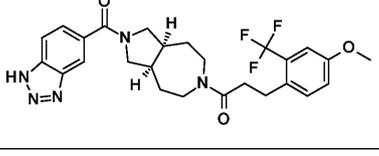
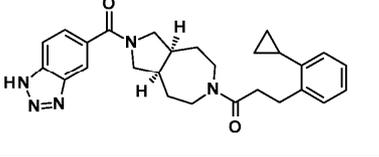
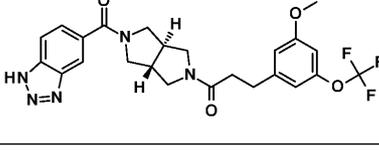
Следующие примеры получили по аналогии с примером 17, заменяя (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(3-фтор-4-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-он соответствующим исходным веществом

Пр.	Систематическое название	Исходное вещество	МС
17.01	(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-N-метил-6-(3-(4-(трифторметокси)фенил)пропаноил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-карбоксамид 	(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-N-метил-6-((E)-3-(4-(трифторметокси)фенил)акрилоил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-карбоксамид (Пример 9.07)	495,6 (M+H) ⁺
17.02	(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-6-(3-(3-фтор-4-(трифторметокси)фенил)пропаноил)-N-метилоктагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-карбоксамид 	(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-6-((E)-3-(3-фтор-4-(трифторметокси)фенил)акрилоил)-N-метилоктагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-карбоксамид (Пример 15.61)	513,6 (M+H) ⁺

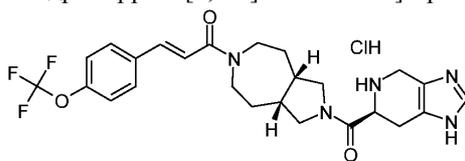
17.03	<p>1-((3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил)-3-(4-дифторметокси-фенил)-пропан-1-он</p> 	<p>(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-(4-(дифторметокси)фенил)-проп-2-ен-1-он (Пример 15.36)</p>	<p>456,5 (M+H)⁺</p>
17.04	<p>1-((3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил)-3-(2-фтор-4-трифторметокси-фенил)-пропан-1-он</p> 	<p>(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)-проп-2-ен-1-он (Пример 15.40)</p>	<p>492,7 (M+H)⁺</p>
17.05	<p>1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-фтор-2-(трифторметил)фенил)пропан-1-он</p> 	<p>(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-фтор-2-(трифторметил)фенил)-проп-2-ен-1-он (Пример 15.66)</p>	<p>504,6 (M+H)⁺</p>
17.06	<p>1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(2-метил-4-(трифторметокси)фенил)пропан-1-он</p> 	<p>(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(2-метил-4-(трифторметокси)фенил)-проп-2-ен-1-он (Пример 1.18)</p>	<p>516,7 (M+H)⁺</p>

17.07	<p>1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)пропан-1-он</p> 	<p>(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)проп-2-ен-1-он (Пример 1.19)</p>	<p>466,7 (M+H)⁺</p>
17.08	<p>1-((3aS,8aR)-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-6-ил)-3-(2-изопропил-фенил)-пропан-1-он</p> 	<p>(E)-1-((3aS,8aR)-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6-ил)-3-(2-изопропил-фенил)-проп-2-ен-1-он (Пример 1.22)</p>	<p>460,7 (M+H)⁺</p>
17.09	<p>1-((3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил)-3-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-пропан-1-он</p> 	<p>(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил)-3-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)-проп-2-ен-1-он (Пример 15.78)</p>	<p>459,5 (M+H)⁺</p>
17.10	<p>1-((3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил)-3-(5-фенил-пиридин-2-ил)-пропан-1-он</p> 	<p>(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил)-3-(5-фенил-пиридин-2-ил)-проп-2-ен-1-он (Пример 15.84)</p>	<p>467,6 (M+H)⁺</p>

17.11	1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(4-пиридин-4-ил-фенил)-пропан-1-он 	(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(4-пиридин-4-ил-фенил)-проп-2-ен-1-он (Пример 15.79)	467,5 (M+H) ⁺
17.12	1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(4-пиридин-3-ил-фенил)-пропан-1-он 	(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(4-пиридин-3-ил-фенил)-проп-2-ен-1-он (Пример 15.80)	467,6 (M+H) ⁺
17.13	1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(4-пиридин-2-ил-фенил)-пропан-1-он 	(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(4-пиридин-2-ил-фенил)-проп-2-ен-1-он (Пример 15.81)	467,5 (M+H) ⁺
17.14	(3aS,8aR)-6-[3-(4-трифторметокси-фенил)-пропионил]-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-2-карбоновой кислоты [2-(3H-[1,2,3]триазол-4-ил)-этил]-амид 	(3aR,8aS)-N-(2-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)этил)-6-((E)-3-(4-(трифторметокси)-фенил)акрилоил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-карбоксамид (Пример 9.09)	495,2 (M+H) ⁺

17.15	1-[транс-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-5-ил]-3-(4-трифторметокси-фенил)-пропан-1-он 	(E)-1-[транс-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-5-ил]-3-(4-трифторметокси-фенил)-пропенон (Пример 1.26)	488,7 (M+H) ⁺
17.16	1-[транс-2-(1H-бензотриазол-5-илметил)-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-5-ил]-3-(4-трифторметокси-фенил)-пропан-1-он 	(E)-1-[транс-2-(1H-бензотриазол-5-илметил)-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-5-ил]-3-(4-трифторметокси-фенил)-пропенон (Пример 6.07)	474,4 (M+H) ⁺
17.17	1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(3-хлор-5-(трифторметил)фенил)пропан-1-он 	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(3-хлор-5-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он (Пример 1.27)	520,6 (M+H) ⁺
17.18	1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-метокси-2-(трифторметил)фенил)пропан-1-он 	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-метокси-2-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он (Пример 1.28)	516,7 (M+H) ⁺
17.19	1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(2-циклопропилфенил)пропан-1-он 	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(2-циклопропилфенил)проп-2-ен-1-он (Пример 1.29)	458,7 (M+H) ⁺
17.20	1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-1,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-[3-метокси-5-(трифторметокси)фенил]пропан-1-он 	(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(3-метокси-5-трифторметокси-фенил)-проп-2-ен-1-он (Пример 15.51)	504,4 (M+H) ⁺

Пример 18. (E)-3-[4-(Трифтор-метокси)фенил]-1-[(3aS,8aR)-2-((S)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-d]пиридин-6-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-проп-2-ен-1-она гидрохлорид



Стадия 1. (S)-ди-трет-Бутил-6-((3aR,8aS)-6-((E)-3-(4-(трифторметокси)фенил)акрилоил)декагидропирроло[3,4-d]азепин-2-карбонил)-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-d]пиридин-1,5(4H)-дикарбоксилат.

Соединение, указанное в заголовке, получили по аналогии с примером 15 из (E)-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-она гидрохлорида (промежуточное соединение 5) и (S)-1,5-бис(трет-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-карбоновой кислоты (CAS-RN 175289-42-6). Белая пена, МС: 704,3 (M+H)⁺.

Стадия 2. (E)-3-[4-(трифтор-Метокси)фенил]-1-[(3aS,8aR)-2-((S)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-проп-2-ен-1-она гидрохлорид.

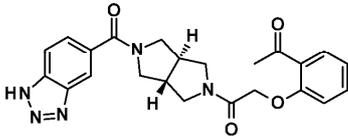
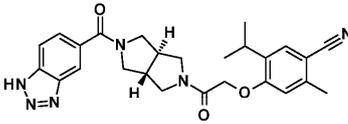
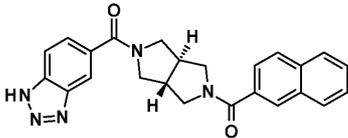
Соединение, указанное в заголовке, получили по аналогии с промежуточным соединением 1, стадия 2, из (S)-ди-трет-бутил-6-((3aR,8aS)-6-((E)-3-(4-(трифторметокси)фенил)акрилоил)декагидропирроло[3,4-d]азепин-2-карбонил)-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-1,5(4H)-дикарбоксилата. Белое твердое вещество, МС: 504,2 (M+H)⁺.

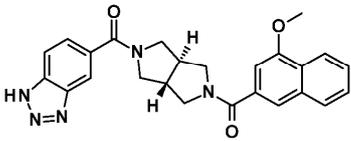
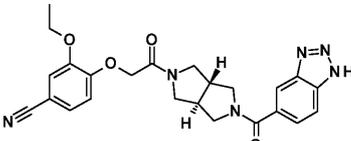
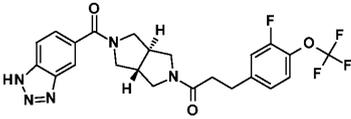
Пример 19. 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-Бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2-ил]-2-(2-изопропил-5-метилфеноксид)этанон.

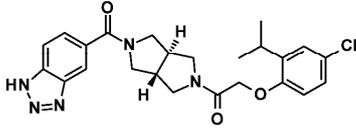
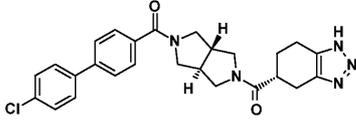
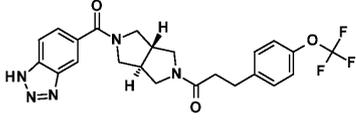
К суспензии (1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорида (промежуточное соединение 2.04; 25 мг, 85,1 мкмоль, экв.: 1,00), N-метилморфолина (43,0 мг, 426 мкмоль) и 2-(2-изопропил-5-метилфеноксид)уксусной кислоты (17,7 мг, 85,1 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (4 мл) добавляли O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурионий гексафторфосфат (32,4 мг, 85,1 мкмоль) при 0°C, затем реакционной смеси давали достичь комнатной температуры в течение периода 16 ч. После распределения между этилацетатом и нас. водн. раствором гидрокарбоната натрия органический слой промывали водой и соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. В результате хроматографии (силикагель; градиент дихлорметан - дихлорметан/метанол/25% водн. раствор аммиака 90:10:0,25) получили соединение, указанное в заголовке (37 мг, 97%). Белая пена, МС: 448,6 (M+H)⁺.

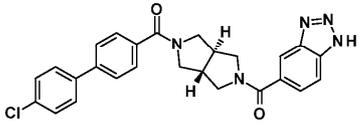
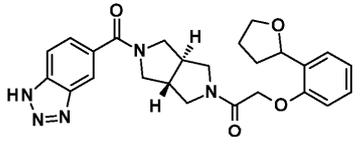
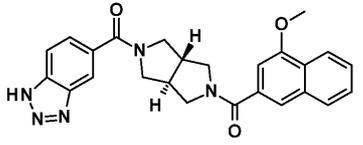
Следующие соединения получили по аналогии с примером 19, заменяя (1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид и 2-(2-изопропил-5-метилфеноксид)уксусную кислоту соответствующим амином и карбоновой кислотой соответственно

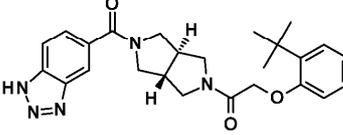
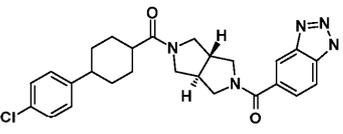
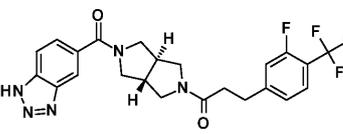
Пр.	Систематическое название	Амин	Карбоновая кислота	МС, m/e
19.01	1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(2-бром-4-трифторметокси-фенокси)-этанон	(1H-бензо[d][1,2,3] триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)	2-(2-бром-4-(трифторметокси)-фенокси)уксусная кислота (промежуточное соединение 33.1)	554,3 (M+H) ⁺
19.02	(1H-бензотриазол-5-ил)-[(3aR,6aR)-5-(4'-хлор-дифенил-4-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-метанон	(1H-бензо[d][1,2,3] триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)	4'-хлордифенил-4-карбоновая кислота	472,5 (M+H) ⁺
19.03	4-{2-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-оксо-этокси}-3-изопропил-бензонитрил	(1H-бензо[d][1,2,3] триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)	2-(4-циано-2-изопропил-фенокси)уксусная кислота (промежуточное соединение 34.1)	459,6 (M+H) ⁺

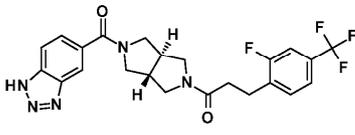
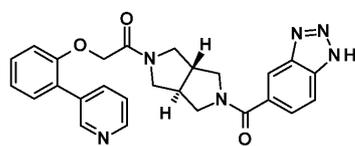
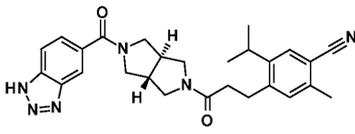
19.04	<p>2-(2-ацетил-фенокси)-1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-этанон</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>2-(2-ацетил-фенокси)уксусная кислота (CAS-RN 1878-62-2)</p>	<p>434,6 (M+H)⁺</p>
19.05	<p>4-{2-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-оксо-этокси}-5-изопропил-2-метил-бензонитрил</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>2-(4-циано-2-изопропил-5-метил-фенокси)уксусная кислота (промежуточное соединение 34)</p>	<p>473,7 (M+H)⁺</p>
19.06	<p>(1H-бензотриазол-5-ил)-[(3aR,6aR)-5-(нафталине-2-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-метанон</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>2-нафтойная кислота</p>	<p>410,6 (M-H)⁻</p>

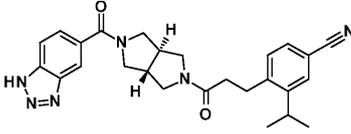
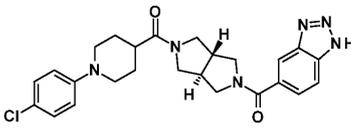
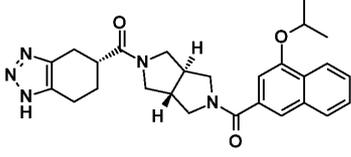
19.07	<p>(1H-бензотриазол-5-ил)-[(3aS,6aS)-5-(4-метокси-нафталине-2-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-метанон</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>4-метокси-2-нафтойная кислота (CAS-RN 5773-93-3)</p>	<p>442,6 (M+H)⁺</p>
19.08	<p>4-{2-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-оксо-этокси}-3-этокси-бензонитрил</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>2-(4-циано-2-этокси-фенокси)уксусная кислота (CAS-RN 835888-68-1)</p>	<p>461,7 (M+H)⁺</p>
19.09	<p>1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(3-фтор-4-трифторметокси-фенил)-пропан-1-он</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>3-(3-фтор-4-(трифторметокси)-фенил)-пропановая кислота (промежуточное соединение 35)</p>	<p>492,4 (M+H)⁺</p>

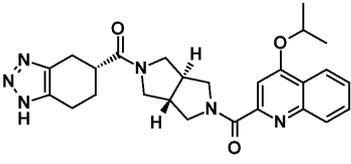
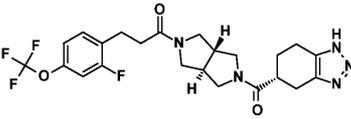
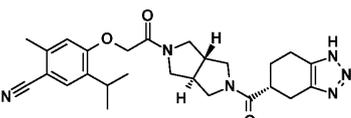
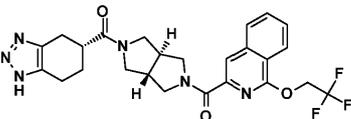
19.10	<p>1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(4-хлор-2-изопропил-фенокси)-этанон</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3] триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>2-(4-хлор-2-изопропил-фенокси) уксусная кислота (CAS-RN 109042-01-5)</p>	<p>468,5 (M+H)⁺</p>
19.11	<p>[(3aS,6aS)-5-(4'-хлор-дифенил-4-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-(R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-ил-метанон</p> 	<p>((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3] триазол-5-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.5)</p>	<p>4'-хлордифенил-4-карбоновая кислота</p>	<p>476,5 (M+H)⁺</p>
19.12	<p>1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(4-трифторметокси-фенил)-пропан-1-он</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3] триазол-5-ил)((3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 8)</p>	<p>3-(4-(трифтор-метокси)-фенил)-пропановая кислота</p>	<p>474,4 (M+H)⁺</p>

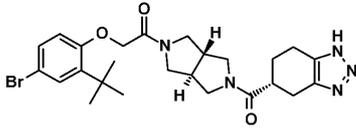
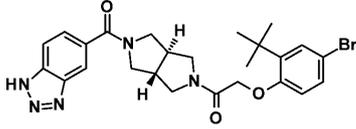
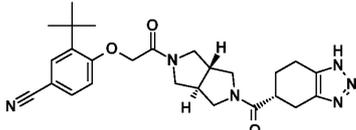
19.13	<p>(1H-бензотриазол-5-ил)-[(3aS,6aS)-5-(4'-хлор-дифенил-4-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-метанон</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 8)</p>	<p>4'-хлор-дифенил-4-карбоновая кислота</p>	<p>472,6 (M+H)⁺</p>
19.14	<p>1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-[2-(тетрагидрофуран-2-ил)-фенокси]-этанон</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>2-(2-(тетрагидрофуран-2-ил)-фенокси)уксусная кислота (промежуточное соединение 33)</p>	<p>462,5 (M+H)⁺</p>
19.15	<p>(1H-бензотриазол-5-ил)-[(3aR,6aR)-5-(4-метокси-нафталине-2-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-метанон</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 8)</p>	<p>4-метокси-2-нафтойная кислота (CAS-RN 5773-93-3)</p>	<p>442,6 (M+H)⁺</p>

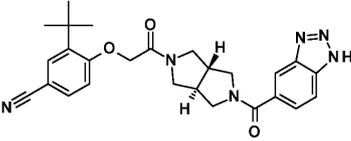
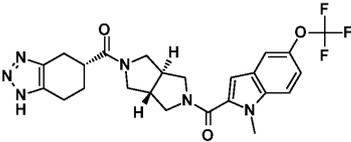
19.16	<p>1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(2-трет-бутил-фенокси)-этанон</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3] триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>2-(2-трет-бутил-фенокси)уксусная кислота (CAS-RN 19271-90-0)</p>	<p>448,5 (M+H)⁺</p>
19.17	<p>[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-[транс-4-(4-хлор-фенил)-циклогексил]-метанон</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3] триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>транс-4-(4-хлорфенил)-циклогексан-карбоновая кислота</p>	<p>478,2 (M+H)⁺</p>
19.18	<p>1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(3-фтор-4-трифторметил-фенил)-пропан-1-он</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3] триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>3-(3-фтор-4-(трифтор-метил)-фенил)-пропановая кислота</p>	<p>474,5 (M-H)⁻</p>

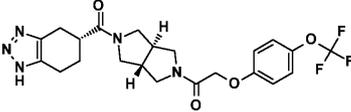
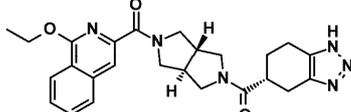
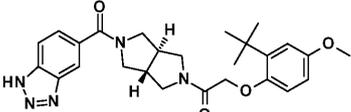
19.19	<p>1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(2-фтор-4-трифторметил-фенил)-пропан-1-он</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3] триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>3-(2-фтор-4-(трифторметил)-фенил)-пропановая кислота</p>	<p>474,5 (M-H)⁻</p>
19.20	<p>1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-1,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(2-пиридин-3-илфенокси)этанон</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3] триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>2-(2-(пиридин-3-ил)фенокси)-уксусная кислота (промежуточное соединение 34.3)</p>	<p>467,6 (M-H)⁻</p>
19.21	<p>4-[3-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-1,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-оксипропил]-2-метил-5-пропан-2-илбензонитрил</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3] триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>3-(4-циано-2-изопропил-5-метилфенил)-пропановая кислота (промежуточное соединение 42.1)</p>	<p>471,7 (M+H)⁺</p>

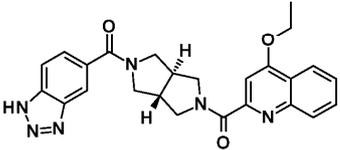
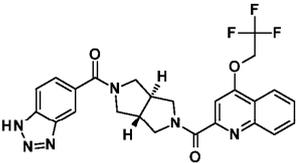
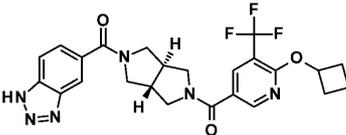
19.22	<p>4-[3-((3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-1,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил)-3-оксипропил]-3-пропан-2-илбензонитрил</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3] триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>3-(4-циано-2-изопропил-фенил)-пропановая кислота (промежуточное соединение 42)</p>	<p>457,7 (M+H)⁺</p>
19.23	<p>[(3aR,6aR)-5-[1-(4-хлорфенил)пиперидин-4-карбонил]-1,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил)-(1H-бензотриазол-5-ил)метанон</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3] триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>1-(4-хлорфенил)-пиперидин-4-карбоновая кислота (CAS-RN 845645-46-7)</p>	<p>479,6 (M+H)⁺</p>
19.24	<p>[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил]-1,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил)-(4-пропан-2-илоксинафталин-2-ил)метанон</p> 	<p>((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3] триазол-5-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.5)</p>	<p>4-изопропокси-2-нафтойная кислота (CAS-RN 1368865-02-4)</p>	<p>474,5 (M+H)⁺</p>

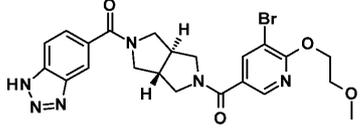
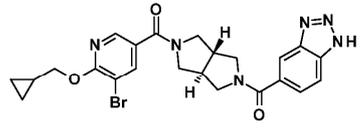
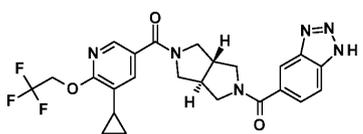
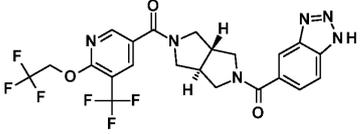
19.25	<p>[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил]-1,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-4-пропан-2-илоксихинолин-2-ил)метанол</p> 	<p>((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.5)</p>	<p>4-изопропокси-хинолин-2-карбоновая кислота (CAS-RN 1406553-19-2)</p>	<p>475,5 (M+H)⁺</p>
19.26	<p>1-[(3aR,6aR)-5-[(5R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил]-1,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]-пропан-1-он</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>3-(2-фтор-4-(трифторметокси)-фенил)-пропановая кислота (промежуточное соединение 35.4)</p>	<p>496,4 (M+H)⁺</p>
19.27	<p>4-[2-[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил]-1,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-оксоэтокси]-2-метил-5-пропан-2-илбензонитрил</p> 	<p>((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.5)</p>	<p>2-(4-циано-2-изопропил-5-метил-фенокси)уксусная кислота (промежуточное соединение 34)</p>	<p>477,5 (M+H)⁺</p>
19.28	<p>[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил]-1,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-[1-(2,2,2-трифторэтокси)изохинолин-3-ил]метанол</p> 	<p>((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.5)</p>	<p>1-(2,2,2-трифторэтокси)-изохинолин-3-карбоновая кислота (CAS-RN 1096982-79-4)</p>	<p>515,4 (M+H)⁺</p>

19.29	<p>1-[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил]-1,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(4-бром-2-трет-бутилфенокси)этанон</p> 	<p>((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.5)</p>	<p>2-(4-бром-2-трет-бутилфенокси)уксусная кислота (CAS-RN 425372-86-7)</p>	<p>530,4 (M+H)⁺</p>
19.30	<p>1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-1,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(4-бром-2-трет-бутилфенокси)этанон</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>2-(4-бром-2-трет-бутилфенокси)уксусная кислота (CAS-RN 425372-86-7)</p>	<p>526,6 (M+H)⁺</p>
19.31	<p>4-[2-[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил]-1,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-оксоэтокси]-3-трет-бутилбензонитрил</p> 	<p>((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.5)</p>	<p>2-(2-трет-бутил-4-цианофенокси)уксусная кислота (промежуточное соединение 40)</p>	<p>477,7 (M+H)⁺</p>

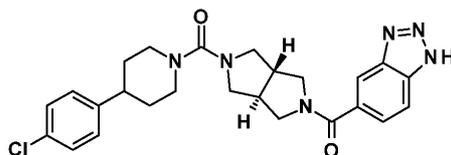
19.32	<p>4-[2-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-1,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-оксоэтокси]-3-трет-бутилбензонитрил</p> 	<p>((1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>2-(2-трет-бутил-4-циано-фенокси)уксусная кислота (промежуточное соединение 40)</p>	<p>471,7 (M-H)⁻</p>
19.33	<p>[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил]-1,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-[1-метил-5-(трифторметокси)индол-2-ил]метанон</p> 	<p>((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.5)</p>	<p>1-метил-5-(трифторметокси)-1H-индол-2-карбоновая кислота (CAS-RN 1257122-42-1)</p>	<p>501,5 (M-H)⁻</p>

19.34	<p>1-[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил]-1,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-[4-(трифторметокси)фенокси]этанон</p> 	<p>((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.5)</p>	<p>2-(4-(трифторметокси)фенокси)уксусная кислота</p>	<p>478,5 (M-H)⁻</p>
19.35	<p>[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил]-1,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-(1-этоксиизохиолин-3-ил)метанон</p> 	<p>((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанона гидрохлорид (промежуточное соединение 2.5)</p>	<p>1-этокси-изохиолин-3-карбоновая кислота (CAS-39-0)</p>	<p>461,5 (M+H)⁺</p>
19.36	<p>1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-1,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(2-трет-бутил-4-метоксифенокси)этанон</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>2-(2-трет-бутил-4-метокси-фенокси)уксусная кислота</p>	<p>476,5 (M+H)⁺</p>

19.37	<p>((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(4-этоксихинолин-2-ил)метанон</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>4-этоксихинолин-2-карбоновая кислота (CAS-RN 40609-78-7)</p>	<p>457,6 (M+H)⁺</p>
19.38	<p>((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(4-(2,2,2-трифторэтоксихинолин-2-ил)метанон</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>4-(2,2,2-трифторэтоксихинолин-2-карбоновая кислота (CAS-RN 1281584-65-3)</p>	<p>511,6 (M+H)⁺</p>
19.39	<p>((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(6-циклобутокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)метанон</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>6-циклобутокси-5-(трифторметил)-никотиновая кислота</p>	<p>501,2 (M+H)⁺</p>

19.40	<p>((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(5-бром-6-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-ил)метанон</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>5-бром-6-(2-метокси-этокси)-никотиновая кислота (CAS-RN 912454-34-3)</p>	<p>515,2 (M+H)⁺</p>
19.41	<p>((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(5-бром-6-(циклопропилметокси)пиридин-3-ил)метанон</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>5-бром-6-(циклопропил метокси)-никотиновая кислота (CAS-RN 912454-38-7)</p>	<p>511,1 (M+H)⁺</p>
19.42	<p>((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(5-циклопропил-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил)метанон</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>5-циклопропил-6-(2,2,2-трифтор-этокси)-никотиновая кислота (CAS-RN 1427064-90-1)</p>	<p>501,5 (M+H)⁺</p>
19.43	<p>((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(6-(2,2,2-трифторэтокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)метанон</p> 	<p>(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид (промежуточное соединение 2.4)</p>	<p>6-(2,2,2-трифтор-этокси)-5-(трифторметил)-никотиновая кислота</p>	<p>529,5 (M+H)⁺</p>

Пример 20. (1H-Бензотриазол-5-ил){(3aS,6aS)-5-[4-(4-хлорфенил)пиперидин-1-карбонил]гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил}метанон



К белой суспензии (1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорида (промежуточное соединение 2.4; 40 мг, 136 мкмоль) и триэтиламина (68,9 мг, 681 мкмоль) в дихлорметане (4 мл) добавляли раствор 4-(4-хлорфенил)пиперидин-1-карбонилхлорида (промежуточное соединение 9.3; 44,9 мг, 163 мкмоль) в дихлорметане (2 мл) при комнатной температуре, затем через 19 реакцию смесь распределяли между нас. водн. раствором гидрокарбоната натрия и дихлорметаном. Органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. В результате хроматографии (силикагель, градиент дихлорметан - дихлорметан/метанол/25% водн. раствор аммиака 90:10:0,25) получили соединение, указанное в заголовке (50 мг, 77%). Белая пена, МС: 479,6 (M+H)⁺.

Следующий пример получили по аналогии с примером 20, заменяя 4-(4-хлорфенил)пиперидин-1-карбонилхлорид соответствующим реагентом

Пр.	Систематическое название	Реагент	МС
20.01	(1H-бензотриазол-5-ил)-{(3aS,6aS)-5-[4-(4-хлор-фенил)-пиперазин-1-карбонил]-гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-метанон	4-(4-хлорфенил)пиперазин-1-карбонилхлорид (CAS-RN 64985-84-8)	480,4 (M+H) ⁺

Промежуточные соединения.

Промежуточное соединение 1. (3aR,6aS)-3,5-ди-Хлорбензилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата гидрохлорид.

Стадия 1. (3aR,6aS)-2-трет-Бутил 5-(3,5-дихлорбензил)тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2,5(1H,3H)дикарбоксилат.

К светло-коричневому раствору (3,5-дихлорфенил)метанола (425 мг, 2,35 ммоль) в дихлорметане (7 мл) добавляли N,N'-карбонилдиимидазол (401 мг, 2,47 ммоль). Этот раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем добавляли (3aR,6aS)-трет-бутилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (CAS-RN 250275-15-1; 526 мг, 2,35 ммоль), затем через 15 ч реакцию смесь распределяли между 1M водн. раствором соляной кислоты и дихлорметаном. Органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали с получением соединения, указанного в заголовке (972 мг, 99%). Светло-коричневое вязкое масло, МС: 359,2 (M+H-изобутен)⁺.

Стадия 2. (3aR,6aS)-3,5-ди-Хлорбензилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата гидрохлорид.

К раствору (3aR,6aS)-2-трет-бутил-5-(3,5-дихлорбензил)тетрагидропирроло[3,4-с]пиррол-2,5(1H,3H)дикарбоксилата (962 мг, 2,32 ммоль) в 2-пропаноле (4 мл) добавляли соляную кислоту (5-6M в 2-пропаноле) (11,6 мл, 57,9 ммоль), затем через 3 ч реакцию смесь выпаривали. Остаток растворяли в этилацетате и нескольких каплях этанола, затем осадок собирали фильтрованием с получением соединения, указанного в заголовке (738 мг, 91%). Белое твердое вещество, МС: 315,3 (M+H)⁺.

Следующие промежуточные соединения получили соответственно промежуточному соединению 1, заменяя (3aR,6aS)-трет-бутилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат и (3,5-дихлорфенил)метанол соответствующим амином и спиртом соответственно

№	Систематическое название	Амин	Спирт	МС, m/e
1.1	(3aS,7aS)-3,5-дихлорбензил гексагидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6Н)-карбоксилата гидрохлорид	транс-трет-бутил-гексагидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-2(3Н)-карбоксилат (CAS-RN 1251014-37-5)	(3,5-дихлор-фенил)метанол	329,4 (M+H) ⁺
1.2	цис-3,5-дихлорбензил гексагидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6Н)-карбоксилата гидрохлорид	цис-трет-бутил-гексагидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-2(3Н)-карбоксилат (промежуточное соединение 14)	(3,5-дихлор-фенил)метанол	329,4 (M+H) ⁺
1.3	(3aR,8aS)-3,5-дихлорбензил октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7Н)-карбоксилата гидрохлорид	цис-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-2-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (CAS-RN 1251013-07-6)	(3,5-дихлор-фенил)метанол	343,4 (M+H) ⁺
1.4	транс-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-5-карбоновой кислоты 4-трифторметокси-бензилового эфира гидрохлорид	транс-трет-бутил-гексагидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-2(3Н)-карбоксилат (CAS-RN 1251014-37-5)	(4-(трифтор-метокси)фенил)-метанол	345,6 (M+H) ⁺
1.5	транс-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-5-карбоновой кислоты 3-хлор-5-метансульфонил-бензилового эфира гидрохлорид	транс-трет-бутил гексагидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-2(3Н)-карбоксилат (CAS-RN 1251014-37-5)	(3-хлор-5-(метилсульфонил)-фенил)метанол (промежуточное соединение 17)	373,6 (M+H) ⁺
1.6	(3aR,8aS)-4-(2,2,2-трифторэтокси)бензил октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7Н)-карбоксилата гидрохлорид	цис-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-2-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (CAS-RN 1251013-07-6)	(4-(2,2,2-трифторэтокси)-фенил)метанол (CAS-RN 1020949-12-5)	НО

1.7	(3aR,8aS)-2-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)бензил октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-карбоксилата гидрохлорид	цис-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (CAS-RN 1251013-07-6)	(2-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)-фенил)метанол (промежуточное соединение 38)	НО
1.8	(3aS,6aS)-4-(трифторметокси)бензил гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-карбоксилата гидрохлорид	(3aR,6aR)-трет-бутил-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-карбоксилат (промежуточное соединение 15.1)	(4-(трифторметокси)-фенил)метанол	331,5 (M+H) ⁺

Промежуточное соединение 2. (1H-Бензотриазол-5-ил)-цис-октагидропирроло[3,4-d]пиридин-5-ил-метанола гидрохлорид.

Стадия 1. цис-трет-Бутил-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-2(3H)-карбоксилат.

К раствору цис-трет-бутилгексагидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-2(3H)-карбоксилата (промежуточное соединение 14; 50 мг, 210 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) добавляли 4-метилморфолин (84,9 мг, 840 мкмоль), 1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбоновую кислоту (36,0 мг, 220 мкмоль) и O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (120 мг, 315 мкмоль) при комнатной температуре, затем через 16 ч реакционную смесь распределяли между этилацетатом и нас. водн. раствором хлорида аммония. Органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. В результате хроматографии (силикагель; градиент дихлорметан - дихлорметан/метанол/25% водн. раствор аммиака 90:10:0,25) получили соединение, указанное в заголовке (52 мг, 67%). Светло-желтая смола, МС: 370,5 (M-H)⁻.

Стадия 2. (1H-Бензотриазол-5-ил)-цис-октагидропирроло[3,4-c]пиридин-5-ил-метанола гидрохлорид.

Соединение, указанное в заголовке, получили по аналогии с промежуточным соединением 1, стадия 2, из (3aS,7aS)-трет-бутил-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-2(3H)-карбоксилата. Белое твердое вещество, МС: 272,5 (M+H)⁺.

Следующие промежуточные соединения получили в соответствии с промежуточным соединением 2, заменяя (3aR,6aS)-трет-бутилгексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-карбоксилат и 1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбоновую кислоту соответствующими амином и карбоновой кислотой соответственно

№	Систематическое название	Амин	Карбоновая кислота	МС, m/e
2.1	(1H-бензотриазол-5-ил)-транс-октагидропирроло[3,4-c]пиридин-5-ил-метанола гидрохлорид	транс-трет-бутил-гексагидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-2(3H)-карбоксилат (CAS-RN 1251014-37-5)	1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота	272,5 (M+H) ⁺
2.2	(1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-ил)(транс-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)метанола гидрохлорид	(3aR,6aS)-трет-бутил-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-карбоксилат (CAS-RN 250275-15-1)	1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота	258,5 (M+H) ⁺

2.3	(1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-ил)-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)метанона гидрохлорид	цис-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (CAS-RN 1251013-07-6)	1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота	286,5 (M+H) ⁺
2.4	(1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона дигидрохлорид	(3aS,6aS)-трет-бутил-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (промежуточное соединение 15)	1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота	258,5 (M+H) ⁺
2.5	((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-ил)-метанона гидрохлорид	(3aS,6aS)-трет-бутил-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (промежуточное соединение 15)	(+)-(R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]-[1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота (промежуточное соединение 30A)	262,6 (M+H) ⁺
2.6	(1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид	(3aS,6aS)-трет-бутил-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (промежуточное соединение 15)	1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота (CAS-RN 1216149-55-1)	257,5 (M-H) ⁻

Промежуточное соединение 3. 3-(3,5-ди-Хлорфенил)-1-((3aR,6aS)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)пропан-1-она гидрохлорид.

Стадия 1. (3aR,6aS)-трет-Бутил-5-(3-(3,5-дихлорфенил)пропаноил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат.

К раствору 3-(3,5-дихлорфенил)пропановой кислоты (103 мг, 470 мкмоль), (3aR,6aS)-трет-бутилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (CAS-RN 250275-15-1; 100 мг, 471 мкмоль) и 4-метилморфолина (238 мг, 2,35 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) добавляли O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (268 мг, 705 мкмоль) при комнатной температуре, затем через 16 ч реакционную смесь распределяли между этилацетатом и нас. водн. раствором гидрокарбоната натрия. Органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. В результате хроматографии (силикагель; градиент гептан - этилацетат) получили соединение, указанное в заголовке (161 мг, 83%). Бесцветное масло, МС: 357,1 (M-изобутен+H)⁺.

Стадия 2. 3-(3,5-Дихлорфенил)-1-((3aR,6aS)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)пропан-1-она гидрохлорид.

Соединение, указанное в заголовке, получили по аналогии с промежуточным соединением 1, стадия 2, из (3aR,6aS)-трет-бутил-5-(3-(3,5-дихлорфенил)пропаноил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата. Белое твердое вещество, МС: 313,1 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 4. (3aR,5s,6aS)-N-((1H-1,2,3-Триазол-4-ил)этил)октагидроциклопента[с]пиррол-5-карбоксамид 2,2,2-трифторацетат.

Стадия 1. (3aR,5s,6aS)-трет-Бутил 5-((1H-1,2,3-триазол-4-ил)метилкарбамоил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат.

К раствору (3aR,5s,6aS)-2-(трет-бутоксикарбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-5-карбоновой ки-

слоты (WuXi AppTec (Wuhan) Co., Ltd.; № по каталогу WX110047; 100 мг, 392 мкмоль) и (1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанамина гидрохлорида (52,7 мг, 392 мкмоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли при 0°C диизопропилэтиламин (127 мг, 979 мкмоль) и бензотриазол-1-ил-окси-трис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат (182 мг, 411 мкмоль), затем через 15 ч при комнатной температуре реакционную смесь выпаривали и остаток распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. В результате хроматографии (силикагель, градиент этилацетат-метанол) получили соединение, указанное в заголовке (100 мг, 75%). Белая пена, МС: 334,5 (M-H)⁻.

Стадия 2. (3aR,5s,6aS)-N-((1H-1,2,3-Триазол-4-ил)метил)октагидроинклопента[с]пиррол-5-карбоксамид 2,2,2-трифторацетат.

Трифторуксусную кислоту (340 мг, 2,98 ммоль) добавляли при комнатной температуре к раствору (3aR,5s,6aS)-трет-бутил-5-((1H-1,2,3-триазол-4-ил)метилкарбамоил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (100 мг, 298 мкмоль) в дихлорметане, затем через 4 ч реакционную смесь выпаривали с получением соединения, указанного в заголовке, которое использовали непосредственно в следующей стадии. Светло-желтое масло, МС: 236,5 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 5.

(E)-1-((3aR,8aS)-Октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-он гидрохлорид.

Стадия 1. (3aR,8aS)-трет-Бутил-6-((E)-3-(4-(трифторметокси)фенил)акрилоил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-карбоксилат.

К раствору (3aR,8aS)-трет-бутилоктагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-карбоксилата гидрохлорида (CAS-RN 1251013-07-6; 1,50 г, 5,42 ммоль), 4-метилморфолина (2,19 г, 21,7 ммоль) и (E)-3-(4-(трифторметокси)фенил)акриловой кислоты (1,26 г, 5,42 ммоль) в N,N-диметилформамиде (30 мл) добавляли O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (2,06 г, 5,42 ммоль) при 0°C. Через 60 мин ледяную баню удаляли, затем через 16 ч реакционную смесь распределяли между этилацетатом и нас. водн. насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Органический слой промывали нас. водн. раствором хлорида аммония, водой и соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. Остаток растирали в гептане/этилацетате 9:1 с получением соединения, указанного в заголовке (2,20 г, 89%). Белое твердое вещество, МС: 399,5 (M+H-изобутен)⁺.

Стадия 2. (E)-1-((3aR,8aS)-Октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-она гидрохлорид.

Соединение, указанное в заголовке, получили по аналогии с промежуточным соединением 1, стадия 2, из (3aR,8aS)-трет-бутил-6-((E)-3-(4-(трифторметокси)фенил)акрилоил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-карбоксилата. Белое твердое вещество, МС: 355,5 (M+H)⁺.

Следующие промежуточные соединения получили в соответствии с промежуточным соединением 5, заменяя (3aR,8aS)-трет-бутилоктагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-карбоксилата гидрохлорид и (E)-3-(4-(трифторметокси)фенил)акриловую кислоту соответствующими аминными и карбоново-кислотными предшественниками соответственно

№	Систематическое название	Амин	Карбоновая кислота	МС
5.1	4-((E)-3-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-оксопроп-1-енил)бензонитрила гидрохлорид	(3aR,8aS)-трет-бутилоктагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-карбоксилата гидрохлорид (CAS-RN 1251013-07-6)	(E)-3-(4-цианофенил)-акриловая кислота	296,5 (M+H) ⁺
5.2	2-(4-хлор-2-изопропил-5-метилфенокси)-1-((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)этанола гидрохлорид	(3aR,6aS)-трет-бутилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (CAS-RN 250275-15-1)	2-[4-хлор-5-метил-2-(1-метилэтил)-фенокси]-уксусная кислота (CAS-RN 5411-11-0)	337,6 (M+H) ⁺

5.3	(E)-1-(транс-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-5-ил)-3-(4-(трифторметокси)-фенил)проп-2-ен-1-она гидрохлорид	транс-трет-бутил-гексагидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-2(3Н)-карбоксилат (CAS-RN 1251014-37-5)	(E)-3-(4-(трифторметокси)фенил)акриловая кислота	341,6 (M+H) ⁺
5.4	1-(транс-октагидро-пирроло[3,4-с]пиридин-5-ил)-2-(4-(трифторметокси)-феноксид)этанона гидрохлорид	транс-трет-бутил-гексагидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-2(3Н)-карбоксилат (CAS-RN 1251014-37-5)	2-(4-(трифторметокси)-феноксид)уксусная кислота	345,6 (M+H) ⁺
5.5	1-((3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)-3-(4-(трифторметокси)-фенил)пропан-1-она дигидрохлорид	(3aR,6aR)-трет-бутил-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-карбоксилат (промежуточное соединение 15.1)	3-(4-(трифторметокси)фенил)пропановая кислота	329,5 (M+H) ⁺
5.6	(4-этоксидхинолин-2-ил)((3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)метанона гидрохлорид	(3aR,6aR)-трет-бутил-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-карбоксилат (промежуточное соединение 15.1)	4-этоксидхинолин-2-карбоновая кислота (CAS-RN 40609-78-7)	329,5 (M+H) ⁺

Промежуточное соединение 6. цис-3,5-Дихлорбензил-2-(1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидро-1Н-пирроло[3,4-d]пиридин-5(6Н)-карбоксилат.

Раствор цис-3,5-дихлорбензил-2-(1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6Н)-карбоксилата (пример 1.02; 100 мг, 211 мкмоль) в метаноле (3 мл) перемешивали в течение 20 ч при 100°C в атмосфере водорода (10 бар) в присутствии палладия (10% на углероде, 10 мг), затем нерастворимое вещество удаляли фильтрованием через диатомовую землю и фильтрат выпаривали с получением соединения, указанного в заголовке (62 мг), которое использовали непосредственно в следующей стадии. Светло-желтая пена, МС: 272,5 (M+H)⁺.

Следующие промежуточные соединения получили в соответствии с промежуточным соединением 6, заменяя цис-3,5-дихлорбензил-2-(1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6Н)-карбоксилат соответствующим исходным веществом

№	Систематическое название	Исходное вещество	МС, m/e
6.1	(1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1Н)-ил)метанон	(3aR,8aS)-3,5-дихлорбензил-2-(1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7Н)-карбоксилат (Пример 1.04)	286,5 (M+H) ⁺
6.2	(6,7-дигидро-1Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-5(4Н)-ил)((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)метанон	(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил 5-(4,5,6,7-тетрагидро-1Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-карбоксилат (Пример 8)	263,5 (M+H) ⁺
6.3	((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)(4,5,6,7-тетрагидро-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метанон	(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил 5-(4,5,6,7-тетрагидро-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-карбоксилат (Пример 1.01)	262,4 (M+H) ⁺

Промежуточное соединение 7А. (1Н-Бензотриазол-5-ил)-транс-октагидропирроло[3,4-*d*]пиридин-5-ил-метанона гидрохлорид, энантиомер А.

Стадия 1. транс-трет-Бутил-5-(1Н-бензо[*d*][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидро-1Н-пирроло[3,4-*c*]пиридин-2(3Н)-карбоксилат.

Соединение, указанное в заголовке, получили по аналогии с промежуточным соединением 2, стадия 1, из транс-трет-бутилгексагидро-1Н-пирроло[3,4-*c*]пиридин-2(3Н)-карбоксилата (CAS-RN 1251014-37-5) и 1Н-бензо[*d*][1,2,3]триазол-5-карбоновой кислоты. Светло-желтая пена, МС: 370,4 (М-Н)⁻.

Стадия 2. (-)-транс-трет-Бутил-5-(1Н-бензо[*d*][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидро-1 Н-пирроло[3,4-*d*]пиридин-2(3Н)-карбоксилат и (+)-транс-трет-бутил-5-(1Н-бензо[*d*][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидро-1Н-пирроло[3,4-*c*]пиридин-2(3Н)-карбоксилат.

В результате разделения рацемического транс-трет-бутил-5-(1Н-бензо[*d*][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидро-1Н-пирроло[3,4-*c*]пиридин-2(3Н)-карбоксилата (668 мг, 1,80 ммоль) с помощью ВЭЖХ, используя колонку Reprosil Chiral-NR в качестве стационарной фазы и гептан/этанол 3:2 в качестве элюента, получили (-)-энантиомер (251 мг, 37%; бесцветная смола, МС: 370,6 (М-Н)⁻), элюирующий быстрее, а затем (+)-энантиомер (212 мг, 32%; бесцветная смола, МС: 370,6 (М-Н)⁻), элюирующий медленнее.

Стадия 3. (1Н-Бензотриазол-5-ил)-транс-октагидропирроло[3,4-*c*]пиридин-5-ил-метанона гидрохлорид, энантиомер А.

Соединение, указанное в заголовке, получили по аналогии с промежуточным соединением 1, стадия 2, из (-)-транс-трет-бутил-5-(1Н-бензо[*d*][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидро-1Н-пирроло[3,4-*c*]пиридин-2(3Н)-карбоксилата. Белое твердое вещество, МС: 272,5 (М+Н)⁺.

Промежуточное соединение 7В. (1Н-Бензотриазол-5-ил)-транс-октагидропирроло[3,4-*d*]пиридин-5-ил-метанона гидрохлорид, энантиомер В.

Следующее промежуточное соединение было получено в соответствии с промежуточным соединением 7А, стадия 3, из (+)-транс-трет-бутил-5-(1Н-бензо[*d*][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидро-1Н-пирроло[3,4-*c*]пиридин-2(3Н)-карбоксилата (промежуточное соединение 7А, стадия 2). Белое твердое вещество, МС: 272,5 (М+Н)⁺.

Промежуточное соединение 8. (1Н-Бензо[*d*][1,2,3]триазол-5-ил)((3аS,6аS)гексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2(1Н)-ил)метанона дигидрохлорид.

Стадия 1. транс-трет-Бутил-5-(1Н-бензо[*d*][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2(1Н)-карбоксилат.

Соединение, указанное в заголовке, получили по аналогии с промежуточным соединением 2, стадия 1, из транс-трет-бутилгексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2(1Н)-карбоксилата (промежуточное соединение 16) и 1Н-бензо[*d*][1,2,3]триазол-5-карбоновой кислоты. Светло-желтая пена, МС: 358,5 (М+Н)⁺.

Стадия 2. (+)-(3аR,6аR)-трет-Бутил-5-(1Н-бензо[*d*][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2(1Н)-карбоксилат и (-)-(3аS,6аS)-трет-бутил-5-(1Н-бензо[*d*][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2(1Н)-карбоксилат.

В результате разделения рацемического транс-трет-бутил-5-(1Н-бензо[*d*][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2(1Н)-карбоксилата (790 мг, 2,21 ммоль), используя колонку Chiralpak AD в качестве стационарной фазы и гептан/этанол 7:3 в качестве элюента, получили (+)-(R,R)-энантиомер (350 мг, 44%; светло-желтая пена, МС: 358,5 (М+Н)⁺; энантиомерный избыток 100:0), элюирующий быстрее, а затем (-)-(S,S)энантиомер (388 мг, 49%; светло-желтая пена, МС: 358,5 (М+Н)⁺; энантиомерный избыток 4:96), элюирующий медленнее.

Стадия 3. (1Н-Бензо[*d*][1,2,3]триазол-5-ил)((3аS,6аS)гексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2(1Н)-ил)метанона дигидрохлорид.

Соединение, указанное в заголовке, получили по аналогии с промежуточным соединением 1, стадия 2, из (3аR,6аR)-трет-бутил-5-(1Н-бензо[*d*][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2(1Н)-карбоксилата. Белое твердое вещество, МС: 258,5 (М+Н)⁺.

Промежуточное соединение 9. (3аR,6аS)-3,5-Дихлорбензил-5-(хлоркарбонил)гексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2(1Н)-карбоксилат.

К бесцветному раствору (3аR,6аS)-3,5-дихлорбензилгексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2(1Н)-карбоксилата гидрохлорида (промежуточное соединение 1; 152 мг, 432 мкмоль) и пиридина (106 мг, 1,34 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли по каплям раствор трифосгена (57,7 мг, 195 мкмоль) в дихлорметане (2 мл) при 0°С, затем через 30 мин ледяную баню удаляли. Через 16 ч реакционную смесь распределяли между 1М водн. раствором соляной кислоты и дихлорметаном. Органический слой промывали водой и соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали с получением соединения, указанного в заголовке (172 мг), которое использовали непосредственно в следующей стадии. Бесцветное масло, МС: 401,3 (М+Na)⁺.

Следующие промежуточные соединения получили в соответствии с промежуточным соединением 9, заменяя (3аR,6аS)-3,5-дихлорбензилгексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2(1Н)-карбоксилата гидрохлорид соответствующим исходным веществом

№	Систематическое название	Исходное вещество	МС, м/е
9.1	(3aR,8aS)-6-((E)-3-(4-(трифторметокси)фенил)акрилоил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-карбонилхлорид	(E)-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-она гидрохлорид (промежуточное соединение 5)	416 (M) ⁺
9.2	(3aR,6aR)-трет-бутил 5-(хлоркарбонил)гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-карбоксилат	(3aS,6aS)-трет-бутил гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-карбоксилат (промежуточное соединение 15)	274 (M) ⁺
9.3	4-(4-хлорфенил)пиперидин-1-карбонилхлорид	4-(4-хлорфенил)пиперидина гидрохлорид	257,0 (M) ⁺

Промежуточное соединение 10. (3aR,5r,6aS)-3,5-Дихлорбензил 5-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат.

Стадия 1. (3aR,5r,6aS)-трет-Бутил-5-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат.

К раствору (3aR,6aS)-трет-бутил-5-оксогексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (CAS-RN 146231-54-1; 4,3 г, 19,1 ммоль) в метаноле (100 мл) добавляли боргидрид натрия (1,44 г, 38,2 ммоль) при 0°C, затем через 1 ч реакционную смесь обрабатывали ледяной водой и метанол удаляли при пониженном давлении. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и соляным раствором. Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали с получением соединения, указанного в заголовке (4,38 г, 100%). Беловатое твердое вещество, МС: 228,3 (M+H)⁺.

Стадия 2. (3aR,5r,6aS)-Октагидроциклопента[с]пиррол-5-ола гидрохлорид (3aR,5r,6aS)-трет-бутил-5-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (4,37 г, 19,0 ммоль) объединяли с раствором соляной кислоты (5-6M в 2-пропанол) (49 мл, 245 ммоль), затем через 2 ч реакционную смесь выпаривали и остаток растирала в этилацетате с получением соединения, указанного в заголовке, в виде беловатого твердого вещества (2,84 г, 91%).

Стадия 3. (3aR,5r,6aS)-3,5-Дихлорбензил-5-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат.

К раствору (3,5-дихлорфенил)метанола (541 мг, 3,06 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли 1,1'-карбонилдимидазол (520 мг, 3,21 ммоль) при комнатной температуре. Затем через 3 ч добавляли (3aR,5r,6aS)октагидроциклопента[с]пиррол-5-ола гидрохлорид (500 мг, 3,06 ммоль) и триэтиламин (309 мг, 3,06 ммоль), затем через 18 ч реакционную смесь распределяли между дихлорметаном и водой. Органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. В результате хроматографии (силикагель; градиент гептан - этилацетат) получили соединение, указанное в заголовке (847 мг, 84%). Бесцветное масло, МС: 330,1 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 11. (3aR,5s,6aS)-3,5-Дихлорбензил 5-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат.

Стадия 1. (3aR,5s,6aS)-3,5-Дихлорбензил-5-(4-нитробензоилокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат.

Раствор диэтилазодикарбоксилата (40% в толуоле; 168 мкл, 424 мкмоль) добавляли при комнатной температуре к раствору (3aR,5r,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (промежуточное соединение 10; 140 мг, 424 мкмоль), 4-нитробензойной кислоты (85,0 мг, 509 мкмоль) и трифенилфосфина (111 мг, 424 мкмоль) в толуоле (10 мл), затем через 16 ч добавляли другую порцию трифенилфосфина (33,4 мг, 127 мкмоль) и раствора диэтилазодикарбоксилата (40% в толуоле; 50 мкл, 127 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали еще в течение 5 ч при комнатной температуре, выпаривали и остаток очищали хроматографией (силикагель; градиент гептан - этилацетат) с получением соединения, указанного в заголовке (167 мг, 82%). Бесцветное масло, МС 479,0 (M+H)⁺.

Стадия 2. (3aR,5s,6aS)-3,5-Дихлорбензил-5-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат.

Смесь (3aR,5s,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(4-нитробензоилокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (163 мг, 340 мкмоль) и 2M водн. раствора гидроксида натрия (1 мл, 2 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. После выпаривания летучих веществ остаток распределяли между 1M водн. раствором соляной кислоты и этилацетатом. Органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке (109 мг, 97%). Бесцветное масло, МС: 330,1 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 12. 4-((3aR,5r,6aS)-2-((3,5-Дихлорбензилокси)карбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-5-илокси)-2-гидроксibenзойная кислота.

Стадия 1. (3aR,5s,6aS)-3,5-Дихлорбензил-5-(3-гидрокси-4-(метоксикарбонил)фенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат.

Раствор диэтилазодикарбоксилата (40% в толуоле, 157 мкл, 398 мкмоль) добавляли при комнатной температуре к раствору (3aR,5s,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (101 мг, 306 мкмоль), метил-2,4-дигидроксибензоата (68,9 мг, 398 мкмоль) и трифенилфосфина (104 мг, 398 мкмоль) в толуоле (2 мл). Затем через 18 ч реакционную смесь концентрировали и остаток очищали хроматографией (силикагель; градиент гептан - этилацетат) с получением соединения, указанного в заголовке (144 мг, 98%). Бесцветная смола, МС: 480,1 (M+H)⁺.

Стадия 2. 4-((3aR,5r,6aS)-2-((3,5-Дихлорбензилокси)карбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-5-илокси)-2-гидроксibenзойная кислота.

Соединение, указанное в заголовке, получили по аналогии с промежуточным соединением 11, стадия 2, из (3aR,5r,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(3-гидрокси-4-(метоксикарбонил)фенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата. Бесцветная смола, МС: 466,2 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 12.1. 4-((3aR,5s,6aS)-2-((3,5-Дихлорбензилокси)карбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-5-илокси)-2-гидроксibenзойная кислота.

Соединение, указанное в заголовке, получили по аналогии с промежуточным соединением 12 из (3aR,5r,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (промежуточное соединение 10). Бесцветная смола, МС: 466,2 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 13. (3aR,6aS)-3,5-Дихлорбензил 5-оксогексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат.

К перемешанному раствору (3aR,5r,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (промежуточное соединение 10; 144 мг, 436 мкмоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли раствор 1,1,1-триацетокси-1,1-дигидро-1,2-бензодиоксол-3(1H)-она (15% в дихлорметане; 1,48 г, 523 мкмоль) при 0°C. Затем через 2,5 ч добавляли твердый бикарбонат натрия (256 мг, 3,05 ммоль) и реакционную смесь перемешивали еще в течение 5 мин, а затем фильтровали через диатомовую землю. Фильтрат выпаривали и очищали хроматографией (силикагель; градиент гептан - этилацетат) с получением соединения, указанного в заголовке (132 мг, 88%). Бесцветное масло, МС: 328,2 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 14. цис-трет-Бутил-гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-2(3H)-карбоксилат.

Стадия 1. цис-трет-Бутил-6-оксогексагидропирано[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат.

(3aR,6aS)-трет-Бутил-5-оксогексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (CAS-RN 146231-54-1; 5,00 г, 17,8 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (250 мл), а затем добавляли двузамещенный фосфорнокислый натрий (63,0 г, 444 ммоль) и 3-хлорпербензойную кислоту (10,9 г, 44,4 ммоль). Эту суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч, затем добавляли 2M водн. раствор сульфата натрия (200 мл). После перемешивания в течение еще 30 мин органический слой промывали нас. водн. насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали с получением смеси (4,66 г), содержащей соединение, указанное в заголовке (МС: 264,5 (M+Na)⁺) в качестве основного продукта, параллельно с некоторым количеством непрореагировавшего исходного вещества.

Стадия 2. цис-трет-Бутил-3-(2-гидроксиэтил)-4-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат.

цис-трет-Бутил-6-оксогексагидропирано[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (неочищенная смесь со стадии 1; 4,46 г) растворяли в этаноле (300 мл), затем добавляли свежемельченый безводный хлорид кальция (3,69 г, 33,3 ммоль) одной порцией, затем добавляли порциями боргидрид натрия (2,52 г, 66,5 ммоль) при комнатной температуре. Через 1 ч реакционную смесь наливали на ледяную воду (800 мл) и этилацетат (800 мл). Две фазы насыщали твердым хлоридом натрия и перемешивали в течение 15 мин, затем органический слой отделяли, промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. В результате хроматографии (силикагель; градиент гептан - этилацетат) получили соединение, указанное в заголовке (2,57 г, выход приблизительно 60% за 2 стадии). Бесцветное масло, МС: 268,5 (M+Na)⁺.

Стадия 3. цис-трет-Бутил-3-(2-(метилсульфонилокси)этил)-4-((метилсульфонилокси)метил)пирролидин-1-карбоксилат.

Раствор метансульфонилхлорида (3,60 г, 31,4 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли при 0°C к раствору цис-трет-бутил-3-(2-гидроксиэтил)-4-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (2,57 г, 10,5 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (8,12 г, 62,9 ммоль) в дихлорметане (70 мл), затем через 1 ч смесь распределяли между этилацетатом и нас. водн. раствором хлорида аммония. Органический слой промывали нас. водн. раствором гидрокарбоната натрия, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. В результате хроматографии (силикагель; градиент гептан - этилацетат) получили соединение, указанное в заголовке (3,47 г, 83%). Светло-желтое масло, МС: 424,5 (M+Na)⁺.

Стадия 4. цис-трет-Бутил-5-бензилгексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-2(3H)-карбоксилат.

К раствору цис-трет-бутил-3-(2-(метилсульфонилокси)этил)-4-((метилсульфонилокси)метил)пирролидин-1-карбоксилата (3,05 г, 7,60 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) добавляли фенилметанамин (2,44 г,

22,8 ммоль) и карбонат калия (5,25 г, 38,0 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 95°C в течение 22 ч, а затем распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали нас. водн. раствором хлорида аммония и соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. В результате хроматографии (силикагель, градиент дихлорметан - дихлорметан/метанол/25% водн. раствор аммиака 95:5:0,25) получили соединение, указанное в заголовке (1,63 г, 64%). Светло-желтое масло, МС: 317,6 (M+H)⁺.

Стадия 5. цис-трет-Бутил-гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-2(3H)-карбоксилат.

К раствору цис-трет-бутил-5-бензилгексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-2(3H)-карбоксилата (1,63 г, 4,89 ммоль) в метаноле (33 мл) добавляли палладий (10% на углероде; 260 мг, 245 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (1 бар) при комнатной температуре в течение 24 ч, затем нерастворимое вещество удаляли фильтрованием через диатомовую землю.

Фильтрат концентрировали и остаток подвергали хроматографии (силикагель, градиент дихлорметан - дихлорметан/метанол/25% водн. раствор аммиака 95:5:0,25) с получением соединения, указанного в заголовке (895 мг, 81%). Светло-желтое масло, МС: 227,5 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 15. (3aS,6aS)-трет-Бутил-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат.

Стадия 1. (3R,4R)-трет-Бутил-3,4-бис((метилсульфонилокси)метил)пирролидин-1-карбоксилат.

Соединение, указанное в заголовке, получили по аналогии с промежуточным соединением 14, стадия 3, из (3R,4R)-3,4-бис-гидроксиметилпирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира (CAS-RN 895245-32-6). Светло-желтое масло, МС: 332,4 (M-изобутен+H)⁺.

Стадия 2. (3aS,6aS)-трет-Бутил-5-бензилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат.

Соединение, указанное в заголовке, получили по аналогии с промежуточным соединением 14, стадия 4, из (3R,4R)-трет-бутил-3,4-бис((метилсульфонилокси)метил)пирролидин-1-карбоксилата. Светло-желтое твердое вещество, МС: 303,5 (M+H)⁺.

Стадия 3. (3aS,6aS)-трет-Бутилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат.

К раствору (3aS,6aS)-трет-бутил-5-бензилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (2,22 г, 7,34 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли палладий (10% на углероде, 220 мг, 7,34 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (1 бар) при комнатной температуре в течение 24 ч, затем нерастворимое вещество удаляли фильтрованием через диатомовую землю. Фильтрат концентрировали с получением соединения, указанного в заголовке (1,60 г, 100%). Белое восковое твердое вещество, МС: 213,5 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 15.1. (3aR,6aR)-трет-Бутилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат.

Соединение, указанное в заголовке, получили по аналогии с промежуточным соединением 15, заменяя (3R,4R)-3,4-бис-гидроксиметилпирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (3S,4S)-3,4-бис-гидроксиметилпирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловым эфиром (CAS-RN 895245-30-4). Белое восковое твердое вещество, МС: 213,3 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 16. транс-трет-Бутилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат.

Соединение, указанное в заголовке, получили по аналогии с промежуточным соединением 15 из транс-3,4-бис(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира (CAS-RN 895245-31-5). Белое восковое твердое вещество, МС: 213,5 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 17. (3-Хлор-5-(метилсульфонил)фенил)метанол.

К раствору 3-хлор-5-(метилсульфонил)бензойной кислоты (CAS-RN 151104-63-1; 500 мг, 2,13 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) медленно добавляли раствор комплекса боран-тетрагидрофуран (1M раствор в тетрагидрофуране, 5,33 мл, 5,33 ммоль) при 0°C, затем через 3 ч ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь осторожно обрабатывали метанолом (3 мл) и выпаривали. Остаток распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. В результате хроматографии (силикагель; градиент гептан - этилацетат) получили соединение, указанное в заголовке (428 мг, 91%). Белое твердое вещество, МС: 221,3 (M+H)⁺.

Следующее промежуточное соединение получили в соответствии с промежуточным соединением 17, заменяя 3-хлор-5-(метилсульфонил)бензойную кислоту соответствующей карбоновой кислотой

№	Систематическое название	Исходное вещество	МС, m/e
17.1	(2-циклопропил-4-(трифторметил)фенил)метанол	2-циклопропил-4-трифторметил-бензойная кислота (CAS-RN 1236303-04-0)	216,0 (M) ⁺

Промежуточное соединение 18. 2,2,2-Трифтор-1-(3-(гидроксиметил)фенил)этанол.

Раствор боргидрида лития (2M в тетрагидрофуране, 1,15 мл, 2,31 ммоль) добавляли по каплям при 0°C к раствору метил-3-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензоата (CAS-RN 1188323-28-5; 180 мг, 769

мкмоль) в тетрагидрофуране (6 мл), затем через 15 мин ледяную баню удаляли и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 21 ч. Затем добавляли другую порцию раствора боргидрида натрия (2М в тетрагидрофуране, 0,77 мл, 1,54 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником еще в течение 5 ч. После охлаждения реакционную смесь распределяли между 1М водн. раствором соляной кислоты и этилацетатом. Органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. В результате хроматографии (силикагель; градиент гептан - этилацетат) получили соединение, указанное в заголовке (86 мг, 53%). Белое твердое вещество, МС: 206,0 (M⁺).

Промежуточное соединение 19. (3-(2,2,2-Трифтор-1-метоксиэтил)фенил)метанол.

Стадия 1. Метил 3-(2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)бензоат.

Дисперсию гидрида натрия (60% в минеральном масле, 93,2 мг, 2,33 ммоль) добавляли при -5°C к раствору метил-3-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензоата (303 мг, 1,29 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл), затем через 30 мин добавляли по каплям йодметан (643 мг, 4,53 ммоль) в течение периода 5 мин. Через 1 ч ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали еще в течение 90 мин. Затем реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой, органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением соединения, указанного в заголовке (чистота приблизительно 90%; 263 мг, 74%). Светло-желтая жидкость, МС: 248,0 (M⁺).

Стадия 2. (3-(2,2,2-Трифтор-1-метоксиэтил)фенил)метанол.

Соединение, указанное в заголовке, получили по аналогии с промежуточным соединением 18 из метил-3-(2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)бензоата. Бесцветная жидкость, МС: 220,0 (M⁺).

Промежуточное соединение 20. (3aR,6aS)-N-((1H-1,2,3-Триазол-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксамид, 2,2,2-трифторацетат.

Стадия 1. (3aR,6aS)-трет-Бутил-5-((1H-1,2,3-триазол-4-ил)метилкарбамоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат.

Раствор трифосгена (140 мг, 471 мкмоль) в этилацетате (12 мл) добавляли при 0°C к раствору (3aR,6aS)-трет-бутил-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (CAS-RN 250275-15-1; 200 мг, 942 мкмоль) в тетрагидрофуране (5 мл), ледяную баню удаляли, затем через 30 мин реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч, а затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в тетрагидрофуране (20 мл), затем после добавления триэтиламина (286 мг, 2,83 ммоль) и (1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанамина гидрохлорида (127 мг, 942 мкмоль) реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. После распределения между водой и этилацетатом органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. В результате хроматографии (силикагель; градиент дихлорметан - метанол) получили соединение, указанное в заголовке (110 мг, 34%). Белая пена, МС: 337,5 (M+H)⁺.

Стадия 2. (3aR,6aS)-N-((1H-1,2,3-Триазол-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксамид, 2,2,2-трифторацетат.

Соединение, указанное в заголовке, получили по аналогии с промежуточным соединением 4, стадия 2, из (3aR,6aS)-трет-бутил-5-((1H-1,2,3-триазол-4-ил)метилкарбамоил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата. Светло-желтое масло, МС: 237,5 (M+H)⁺.

Следующее промежуточное соединение получили в соответствии с промежуточным соединением 20, заменяя (1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанамина гидрохлорид соответствующим амином

№	Систематическое название	Исходное вещество	МС, m/e
20.1	(3aR,6aS)-N-((1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-N-метилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксамид, 2,2,2-трифторацетат	N-метил-1H-1,2,3-триазол-5-метанамин (CAS-RN 1248059-33-7)	251,5 (M+H) ⁺

Промежуточное соединение 21. (3aR,6aS)-2-(3-Хлорфенетилсульфонил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол.

Стадия 1. (3aR,6aS)-трет-Бутил 5-(3-хлорфенетилсульфонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат.

К раствору (3aR,6aS)-трет-бутилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (CAS-RN 250275-15-1; 300 мг, 1,34 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл) добавляли 2-(3-хлорфенил)этансульфонилхлорид (321 мг, 1,34 ммоль), триэтиламин (291 мг, 2,87 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридин, затем через 16 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток распределяли между нас. водн. раствором гидрокарбоната натрия и этилацетатом. Органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали с получением соединения, указанного в заголовке (520 мг, 93%), которое использовали непосредственно в следующей стадии.

Стадия 2. (3aR,6aS)-2-(3-Хлорфенетилсульфонил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол.

К раствору (3aR,6aS)-трет-бутил-5-(3-хлорфенетилсульфонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-

2(1H)-карбоксилата (520 мг, 1,25 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли раствор хлорида водорода (4M в 1,4-диоксане, 6,3 мл), затем через 1 ч добавляли несколько капель 37% водн. раствора соляной кислоты, затем еще через 2 ч реакционную смесь концентрировали до 1/3 объема. Смесь подкисляли до pH 7 2M водн. раствором гидроксида натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соляным раствором и высушивали над сульфатом магния с получением соединения, указанного в заголовке (320 мг, 81%). Бесцветное масло, МС: 315,4 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 22. 3-Хлор-5-(метилсульфонил)бензальдегид.

К прозрачному бесцветному раствору (3-хлор-5-(метилсульфонил)фенил)метанола (промежуточное соединение 17; 505 мг, 2,29 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли раствор 1,1,1-триацетокси-1,1-дигидро-1,2-бензодиоксол-3(1H)-она (15% в дихлорметане; 5,7 мл, 2,75 ммоль) при 0°C, затем через 1 ч реакционной смеси давали возможность достичь комнатной температуры в течение 1 ч. После распределения между дихлорметаном и 1M водн. раствором тиосульфата натрия органический слой промывали водой и соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. В результате хроматографии (силикагель; дихлорметан) получили соединение, указанное в заголовке (376 мг, 75%). Белое твердое вещество, МС: 218 (M⁺).

Следующее промежуточное соединение получили в соответствии с промежуточным соединением 20, заменяя (1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанамина гидрохлорид соответствующим амином

№	Систематическое название	Исходное вещество	МС, m/e
22.1	4-формил-3-изопропилбензонитрил	4-(гидроксиметил)-3-изопропилбензонитрил (промежуточное соединение 41)	173 (M) ⁺
22.2	4-формил-5-изопропил-2-метилбензонитрил	4-(гидроксиметил)-5-изопропил-2-метилбензонитрил (промежуточное соединение 41.1)	187 (M) ⁺

Промежуточное соединение 23. (E)-3-(3-Хлор-5-(метилсульфонил)фенил)акриловая кислота.

К прозрачному желтому раствору 3-хлор-5-(метилсульфонил)бензальдегида (промежуточное соединение 22; 370 мг, 1,69 ммоль) и малоновой кислоты (352 мг, 3,38 ммоль) в пиридине (3 мл) добавляли пиперидин (28,8 мг, 338 мкмоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения реакционную смесь обрабатывали 4M водн. раствором соляной кислоты. Осадок собирали фильтрованием, промывали водой и высушивали с получением соединения, указанного в заголовке (352 мг, 78%). Белое твердое вещество, МС: 259,5 (M-H)⁻.

Следующие промежуточные соединения получили в соответствии с промежуточным соединением 23, заменяя 3-хлор-5-(метилсульфонил)бензальдегид соответствующим альдегидом

№	Систематическое название	Альдегид	МС, m/e
23.01	(Е)-3-(3-хлор-5-метоксифенил)акриловая кислота	3-хлор-5-метоксибензальдегид (CAS-RN 164650-68-4)	211,1 (M+H) ⁺
23.02	(Е)-3-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)акриловая кислота	2-фтор-4-(трифторметокси)бензальдегид (CAS-RN 1227628-83-2)	249,1 (M-H) ⁻
23.03	(Е)-3-(3-фтор-4-(трифторметокси)фенил)акриловая кислота	3-фтор-4-(трифторметокси)бензальдегид (CAS-RN 473917-15-6)	249,5 (M-H) ⁻
23.04	(Е)-3-(4-фтор-2-(трифторметил)фенил)акриловая кислота	4-фтор-2-(трифторметил)бензальдегид	224,3 (M-H) ⁻
23.05	(Е)-3-(6-фенилпиридин-3-ил)акриловая кислота	6-фенилникотинальдегид	224,3 (M-H) ⁻
23.06	(Е)-3-(5-фенилпиридин-2-ил)акриловая кислота	5-фенилпиколинальдегид	224,3 (M-H) ⁻
23.07	(Е)-3-(4-(пиридин-4-ил)фенил)акриловая кислота	4-(пиридин-4-ил)бензальдегид	224,3 (M-H) ⁻
23.08	(Е)-3-(4-(пиридин-3-ил)фенил)акриловая кислота	4-(пиридин-3-ил)бензальдегид	224,3 (M-H) ⁻
23.09	(Е)-3-(4-(пиридин-2-ил)фенил)акриловая кислота	4-(пиридин-2-ил)бензальдегид	224,3 (M-H) ⁻
23.10	(Е)-3-(2-циклопропилфенил)акриловая кислота	2-циклопропилбензальдегид	187,4 (M-H) ⁻
23.11	(Е)-3-(2-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)акриловая кислота	2-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)бензальдегид	263,0 (M-H) ⁻

Промежуточное соединение 24. (Е)-3-(3-Метокси-5-(трифторметокси)фенил)акриловая кислота.

Стадия 1. (Е)-трет-Бутил 3-(3-метокси-5-(трифторметокси)фенил)акрилат.

К бесцветному раствору 1-бром-3-метокси-5-(трифторметокси)бензола (CAS-RN 1330750-28-1; 1,00 г, 3,62 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляли триэтиламин (1,1 г, 10,8 ммоль), трет-бутилакрилат (567 мг, 4,34 ммоль), ацетат палладия(II) (16,2 мг, 72,3 мкмоль) и три-орто-толуилфосфин (88 мг, 289 мкмоль). Из светло-желтой реакционной смеси откачивали воздух и снова заполняли аргоном три раза. Реакционную смесь нагревали при 120°C, затем через 16 ч распределяли между этилацетатом и нас. водн. раствором гидрокарбоната натрия. Органический слой промывали водой, нас. водн. раствором хлорида аммония и соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. В результате хроматографии (силикагель; градиент гептан - этилацетат) получили соединение, указанное в заголовке (984 мг, 85%). Бесцветное масло, МС: 318 (M⁺).

Стадия 2. (Е)-3-(3-Метокси-5-(трифторметокси)фенил)акриловая кислота.

К раствору (Е)-трет-бутил 3-(3-метокси-5-(трифторметокси)фенил)акрилата (966 мг, 3,03 ммоль) в дихлорметане (9 мл) добавляли трифторуксунную кислоту (3,5 мл), затем через 2 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растирали в гептане с получением соединения, указанного в заголовке (752 мг, 95%). Белое твердое вещество, МС: 261,2 (M-H)⁻.

Следующее промежуточное соединение получили в соответствии с промежуточным соединением 24, заменяя 1-бром-3-метокси-5-(трифторметокси)бензол соответствующим исходным веществом.

№	Систематическое название	Исходное вещество	МС, m/e
24.1	(Е)-3-(3-хлор-5-метоксифенил)акриловая кислота	3-хлор-5-йодбензонитрил (CAS-RN 289039-30-1)	206,1 (M-H) ⁻

Промежуточное соединение 25. (6,7-Дигидро-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиридин-5(4H)-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)метанона гидрохлорид.

Стадия 1. (3aS,6aS)-трет-Бутил-5-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиридин-5-карбо-

нил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат.

К бесцветному раствору 4,5,6,7-тетрагидро-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридина (CAS-RN 706757-05-3; 102 мг, 819 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламина (222 мг, 1,72 ммоль) в N,N-диметилформамиде (4 мл) добавляли раствор (3aR,6aR)-трет-бутил-5-(хлоркарбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (промежуточное соединение 9,2; 225 мг, 819 мкмоль) в дихлорметане (8 мл), затем через 70 ч реакционную смесь распределяли между дихлорметаном и нас. водн. раствором хлорида аммония. Органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. В результате хроматографии (силикагель; градиент дихлорметан дихлорметан/метанол/25% водн. раствор аммиака 90:10:0,25) получили соединение, указанное в заголовке (225 мг, 76%). Белая пена, МС: 363,6 (M+H)⁺.

Стадия 2. (6,7-Дигидро-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиридин-5(4H)-ил)((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанола гидрохлорид.

Соединение, указанное в заголовке, получили по аналогии с промежуточным соединением 1, стадия 2, из (3aS,6aS)-трет-бутил-5-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата. Белое твердое вещество, МС: 263,5 (M+H)⁺.

Следующее промежуточное соединение получили в соответствии с промежуточным соединением 25, заменяя 4,5,6,7-тетрагидро-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин соответствующим амином

№	Систематическое название	Амин	МС, м/е
25.1	(3aR,7aR)-5-((3aR,6aR)-октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)гексагидрооксазоло[5,4-с]пиридин-2(1H)-она гидрохлорид	(3aR,7aR)-гексагидрооксазоло[5,4-с]пиридин-2(1H)-она гидрохлорид (промежуточное соединение 27)	281,1 (M+H) ⁺

Промежуточное соединение 26. (E)-1-((3aR,8aS)-Октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(3-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-он.

Стадия 1. (3aR,8aS)-трет-Бутил 6-((E)-3-(3-(трифторметокси)фенил)акрилоил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-карбоксилат.

К раствору (3aR,8aS)-трет-бутилоктагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-карбоксилата (CAS-RN 1251013-07-6; 353 мг, 1,47 ммоль) и (E)-3-(3-(трифторметокси)фенил)акриловой кислоты (341 мг, 1,47 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляли по каплям N-этилдиизопропиламин (570 мг, 4,41 ммоль) в течение периода 2 мин при комнатной температуре в атмосфере аргона. Смесь охлаждали до 0°С и добавляли O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (563 мг, 1,47 ммоль), затем через 1 ч ледяную баню удаляли. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре, затем распределяли между этилацетатом и нас. водн. раствором гидрокарбоната натрия. Органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. В результате хроматографии (силикагель; градиент гептан - этилацетат) получили соединение, указанное в заголовке (768 мг, 87%). Белая пена, МС: 399,5 (M+H-изобутен)⁺.

Стадия 2. (E)-1-((3aR,8aS)-Октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(3-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-он.

Трифторуксусную кислоту (1,1 мл, 15 ммоль) добавляли в течение 5 мин к раствору (3aR,8aS)-трет-бутил-6-((E)-3-(3-(трифторметокси)фенил)акрилоил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-карбоксилата (768 мг, 1,49 ммоль) в дихлорметане (12 мл) при комнатной температуре, затем через 5 ч реакционную смесь наливали на ледяную воду, подщелачивали до pH 10 2 М водн. раствором гидроксида натрия и экстрагировали хлороформом. Органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. В результате хроматографии (силикагель; дихлорметан/метанол 9:1) получили соединение, указанное в заголовке (526 мг, 95%). Желтая смола, МС: 355,5 (M+H)⁺.

Следующее промежуточное соединение получили в соответствии с промежуточным соединением 26, заменяя (3aR,8aS)-трет-бутилоктагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-карбоксилат соответствующим амином и (E)-3-(3-(трифторметокси)фенил)акриловую кислоту соответствующей карбоновой кислотой.

№	Систематическое название	Амин	Карбоновая кислота	МС, m/e
26.01	(E)-1-((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-он	(3aR,6aS)-трет-бутилгексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-карбоксилат (CAS-RN 250275-15-1)	(E)-3-(4-(трифторметокси)-фенил)акриловая кислота	327,5 (M+H) ⁺
26.02	3-(3-хлорфенил)-2,2-диметил-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)пропан-1-он	цис-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир гидрохлорид (CAS-RN 1251013-07-6)	3-(3-хлорфенил)-2,2-диметилпропановая кислота (CAS-RN 1225505-29-2)	335,6 (M+H) ⁺
26.03	(E)-3-(3-фтор-4-(трифторметокси)фенил)-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)проп-2-ен-1-он	цис-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир гидрохлорид (CAS-RN 1251013-07-6)	(E)-3-(3-фтор-4-(трифторметокси)-фенил)акриловая кислота (промежуточное соединение 23.3)	373,6 (M+H) ⁺
26.04	(E)-3-(4-фтор-2-(трифторметил)фенил)-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)проп-2-ен-1-он	цис-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира гидрохлорид (CAS-RN 1251013-07-6)	(E)-3-(4-фтор-2-(трифторметил)-фенил)акриловая кислота (промежуточное соединение 23.4)	357,6 (M+H) ⁺
26.05	(E)-3-(2-метил-4-(трифторметокси)фенил)-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)проп-2-ен-1-он	цис-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир гидрохлорид (CAS-RN 1251013-07-6)	(E)-3-(2-метил-4-(трифторметокси)фенил)-акриловая кислота (CAS-RN 1262012-31-6)	369,6 (M+H) ⁺
26.06	(E)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)проп-2-ен-1-он	цис-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир гидрохлорид (CAS-RN 1251013-07-6)	(E)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)-акриловая кислота (CAS-RN 147906-08-9)	319,6 (M+H) ⁺
26.07	(E)-3-(2-изопропилфенил)-1-(3aS,8aR)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6-ил-проп-2-ен-1-он	цис-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира гидрохлорид (CAS-RN 1251013-07-6)	(E)-3-(2-изопропилфенил)-акриловая кислота (CAS-RN 1379383-70-6)	313,2 (M+H) ⁺

26.08	(E)-3-(2-циклопропилфенил)-1-(транс-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)проп-2-ен-1-он	цис-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира гидрохлорид (CAS-RN 1251013-07-6)	(E)-3-(2-циклопропилфенил)акриловая кислота (промежуточное соединение 23.10)	311,6 (M+H) ⁺
26.09	(E)-3-(4-метокси-2-(трифторметил)фенил)-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)проп-2-ен-1-он	цис-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира гидрохлорид (CAS-RN 1251013-07-6)	(E)-3-(4-метокси-2-(трифторметил)фенил)-акриловая кислота (CAS-RN 773131-66-1)	369,6 (M+H) ⁺
26.10	(E)-3-(3-хлор-5-(трифторметил)фенил)-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)проп-2-ен-1-он	цис-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира гидрохлорид (CAS-RN 1251013-07-6)	(E)-3-(3-хлор-5-(трифторметил)фенил)акриловая кислота (CAS-RN 886761-69-9)	373,6 (M+H) ⁺
26.11	3-(3-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)пропан-1-он	цис-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира гидрохлорид (CAS-RN 1251013-07-6)	3-(3-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)-пропановая кислота	389,2 (M+H) ⁺
26.12	3-(2-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)пропан-1-он	цис-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (CAS-RN 1251013-07-6)	3-(2-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)пропановая кислота (промежуточное соединение 35.3)	389,2 (M+H) ⁺

Промежуточное соединение 27. (3aR,7aR)-Гексагидрооксазоло[5,4-d]пиридин-2(1H)-она гидрохлорид.

Стадия 1. (3aR,7aR)-трет-Бутил-2-оксогексагидрооксазоло[5,4-с]пиридин-5(6H)-карбоксилат.

К раствору (3R,4R)-трет-бутил-4-амино-3-гидроксиперидин-1-карбоксилата (CAS-RN 1007596-95-3; 500 мг, 2,31 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5,00 мл) добавляли имидазол (157 мг, 2,31 ммоль) и 1,1'-карбонилдиимидазол (375 мг, 2,31 ммоль) при комнатной температуре, затем через 18 ч реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. Остаток подвергали хроматографией (силикагель; градиент дихлорметан - дихлорметан/метанол/25% водн. раствор аммиака 95:5:0,25) с получением соединения, указанного в заголовке (401 мг, 72%), в виде белого твердого вещества.

Стадия 2. (3aR,7aR)-Гексагидрооксазоло[5,4-d]пиридин-2(1H)-она гидрохлорид.

Соединение, указанное в заголовке, получили по аналогии с промежуточным соединением 1, стадия 2, из (3aR,7aR)-трет-бутил-2-оксогексагидрооксазоло[5,4-с]пиридин-5(6H)-карбоксилата. Белое твердое вещество, МС: 143,2 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 28. цис-Гексагидрооксазоло[5,4-с]пиридин-2(1H)-она гидрохлорид.

Стадия 1. цис-трет-Бутил-2-оксогексагидрооксазоло[5,4-d]пиридин-5(6H)-карбоксилат.

К светло-желтому раствору 1-(трет-бутоксикарбонил)-3-гидроксиперидин-4-карбоновой кислоты (CAS-RN 1260876-51-4; 196 мг, 799 мкмоль) в толуоле (2 мл) добавляли триэтиламин (97 мг, 0,96 ммоль) и дифенилфосфорилазид (269 мг, 959 мкмоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч, а затем распределяли между этилацетатом и нас. водн. раствором гидрокарбоната натрия. Органический слой промывали водой и соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. В результате хроматографии (силикагель; градиент этилацетат-метанол) получили соединение, указанное в заголовке (66 мг, 34%). Белое твердое вещество, МС: 241,4 (M-H).

Стадия 2. цис-Гексагидрооксазол[5,4-с]пиридин-2(1H)-она гидрохлорид.

Соединение, указанное в заголовке, получили по аналогии с промежуточным соединением 1, стадия 2, из цис-трет-бутил-2-оксогексагидрооксазол[5,4-с]пиридин-5(6H)-карбоксилата. Белое твердое вещество, МС: 142,1 (M⁺).

Промежуточное соединение 29. (3aSR,6SR,7aSR)-2-Оксооктагидробензо[d]оксазол-6-карбоновая кислота.

Стадия 1. (1SR,3SR,4RS)-Метил-4-бром-3-(феноксикарбонилокси)циклогексанкарбоксилат.

К раствору (1SR,3SR,4RS)-метил-4-бром-3-гидроксициклогексанкарбоксилата (CAS 38361-11-4; 500 мг, 2,11 ммоль) и пиридина (175 мг, 2,21 ммоль) в дихлорметане (8 мл) добавляли раствор фенолкарбонхлоридата (347 мг, 2,21 ммоль) в дихлорметане (1 мл) при -5°C, затем через 1 ч реакционную смесь распределяли между дихлорметаном и водой. Органический слой промывали нас. водн. раствором хлорида аммония и соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. В результате хроматографии (силикагель; градиент гептан - этилацетат) получили соединение, указанное в заголовке (545 мг, 72%). Бесцветное масло, МС: 357,4 (M+H)⁺.

Стадия 2. (1SR,3SR,4SR)-Метил-4-азидо-3-(феноксикарбонилокси)циклогексанкарбоксилат.

К раствору (1SR,3SR,4SR)-метил-4-бром-3-(феноксикарбонилокси)циклогексанкарбоксилата (533 мг, 1,49 ммоль) и 15-краун-5 (23,0 мг, 104 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (4 мл) добавляли азид натрия (437 мг, 6,71 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 72 ч, а затем распределяли между водой и этилацетатом. Органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. В результате хроматографии (силикагель; дихлорметан) получили соединение, указанное в заголовке (60 мг, 13%). Бесцветное масло, МС: 337,2 (M+NH₄)⁺.

Стадия 3. (3aSR,6SR,7aSR)-Метил-2-оксооктагидробензо[d]оксазол-6-карбоксилат.

К бесцветному раствору (1R,3R,4R)-метил-4-азидо-3-(феноксикарбонилокси)циклогексанкарбоксилата (56 мг, 175 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл) и воде (50 мкл) добавляли трифенилфосфин (138 мг, 526 мкмоль). Этот раствор нагревали до 50°C в течение 3 ч, а затем распределяли между этилацетатом и соляным раствором. Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. В результате хроматографии (силикагель; градиент дихлорметан - дихлорметан/метанол/25% водн. раствор аммиака 95:5:0,25) получили соединение, указанное в заголовке (49 мг), содержащее оксид трифенилфосфина в виде неотделимой примеси.

Стадия 4. (3aSR,6SR,7aSR)-2-Оксооктагидробензо[d]оксазол-6-карбоновая кислота.

Соединение, указанное в заголовке, получили по аналогии с промежуточным соединением 11, стадия 2, из (3aSR,6SR,7aSR)-метил-2-оксооктагидробензо[d]оксазол-6-карбоксилата. Белое твердое вещество, МС: 184,3 (M-H)⁻.

Промежуточное соединение 30А и 30В. (+)-(R)-4,5,6,7-Тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота и (-)-(S)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота.

Рацемическую 4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбоновую кислоту (CAS-RN 33062-47-4; 1,10 г, 6,58 ммоль) разделяли препаративной ВЭЖХ, используя колонку Chiralpak AD в качестве стационарной фазы и гептан/этанол 3:2 в виде подвижной фазы. В результате получили (+)-(R)-энантиомер (452 мг, 41%), элюирующий быстрее, а затем (-)-(S)-энантиомер (381 мг, 35%), элюирующий медленнее.

Промежуточное соединение 31.

2-(4-Хлор-2-метилфенокси)-1-((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)этанона гидрохлорид.

Стадия 1. (3aR,6aS)-трет-Бутил 5-(2-бромацетил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат.

К раствору (3aR,6aS)-трет-бутилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (CAS-RN 250275-15-1; 400 мг, 1,88 ммоль) и триэтиламина (191 мг, 1,88 ммоль) добавляли 2-бромацетилхлорид (297 мг, 1,88 ммоль) при -40°C, затем через 2 ч реакционную смесь промывали водой при 0°C. Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали с получением соединения, указанного в заголовке (628 мг, 100%), которое использовали непосредственно в следующей стадии.

Стадия 2. (3aR,6aS)-трет-Бутил-5-(2-(4-хлор-2-метилфенокси)ацетил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат.

К раствору (3aR,6aS)-трет-бутил-5-(2-бромацетил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (100,6 мг, 302 мкмоль) и 4-хлор-2-метилфенол (64,6 мг, 453 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл) добавляли карбонат цезия (197 мг, 604 мкмоль) при комнатной температуре, затем через 16 ч реакционную смесь распределяли между водой и этилацетатом. Органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. В результате хроматографии (силикагель; градиент гептан - этилацетат) получили соединение, указанное в заголовке (57 мг, 48%). Бесцветное масло, МС: 339,5 (M+H-изобутен)⁺.

Стадия 3. 2-(4-Хлор-2-метилфенокси)-1-((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)этанона гидрохлорид.

Соединение, указанное в заголовке, получили по аналогии с промежуточным соединением 1, стадия 2, из (3aR,6aS)-трет-бутил-5-(2-(4-хлор-2-метилфенокси)ацетил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата. Светло-коричневое твердое вещество, МС: 295,5 (M+H)⁺.

Следующее промежуточное соединение получили по аналогии с промежуточным соединением 31, заменяя 4-хлор-2-метилфенол на стадии 2 соответствующим фенолом

№	Систематическое название	Фенол	МС, m/e
31.1	2-(4-хлор-3-метилфенокси)-1-((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)этанола гидрохлорид	4-хлор-3-метилфенол	295,5 (M+H) ⁺

Промежуточное соединение 32. (3aR,8aS)-2-Фтор-4-(трифторметокси)бензилгексагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-карбоксилат.

Стадия 1. (3aR,8aS)-2-трет-Бутил-6-(2-фтор-4-(трифторметокси)бензил)гексагидропирроло[3,4-d]азепин-2,6(1H,7H)-дикарбоксилат.

Соединение, указанное в заголовке, получили по аналогии с промежуточным соединением 1, стадия 1, из цис-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира гидрохлорида (CAS-RN 1251013-07-6) и (2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)метанола (CAS-RN 1240257-07-1).

Стадия 2. (3aR,8aS)-2-Фтор-4-(трифторметокси)бензилгексагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-карбоксилат.

Соединение, указанное в заголовке, получили по аналогии с промежуточным соединением 4, стадия 2, из (3aR,8aS)-2-трет-бутил-6-(2-фтор-4-(трифторметокси)бензил)гексагидропирроло[3,4-d]азепин-2,6(1H,7H)-дикарбоксилата. Светло-коричневая смола, МС: 377,6 (M+H)⁺.

Следующие промежуточные соединения получили в соответствии с промежуточным соединением 32, заменяя цис-октагидропирроло[3,4-d]азепин-2-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира гидрохлорид и (2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)метанол соответствующими амином и спиртом соответственно.

№	Систематическое название	Амин	Спирт	МС, m/e
32.1	транс-(2-метокси-4-(трифторметокси)бензил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6H)-карбоксилат	транс-трет-бутил-гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-2(3H)-карбоксилат (CAS-RN 1251014-37-5)	(2-метокси-4-(трифторметокси)фенил)-метанол (CAS-RN 886500-30-7)	375,6 (M+H) ⁺
32.2	транс-(2-циклопропил-4-(трифторметил)бензил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6H)-карбоксилат	транс-трет-бутил-гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-2(3H)-карбоксилат (CAS-RN 1251014-37-5)	(2-циклопропил-4-(трифторметил)-фенил)метанол (промежуточное соединение 17.1)	369,3 (M+H) ⁺
32.3	транс-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6H)-карбоксилат	транс-трет-бутил-гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-2(3H)-карбоксилат (CAS-RN 1251014-37-5)	(4-фтор-2-(трифторметил)-фенил)метанол	347,6 (M+H) ⁺
32.4	(3aR,8aS)-3-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)бензил октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-карбоксилат	цис-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-2-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (CAS-RN 1251013-07-6)	[3-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)-фенил]метанол (CAS-RN 1039931-47-9)	390,2 (M+)

Промежуточное соединение 33.

2-(2-(Тетрагидрофуран-2-ил)фенокси)уксусная кислота.

Стадия 1. Этил-2-(2-(тетрагидрофуран-2-ил)фенокси)ацетат.

К раствору 2-(тетрагидрофуран-2-ил)фенола (CAS-RN 40324-49-0; 510 мг, 3,11 ммоль) в ацетоне (4 мл) добавляли карбонат калия (859 мг, 6,21 ммоль) и этил-2-бромацетат (545 мг, 3,26 ммоль) при комнатной температуре, затем через 3 ч реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали с получением соединения, указанного в заголовке (754 мг, 97%). Светло-желтое масло, МС: 251,5 (M+H)⁺.

Стадия 2. 2-(2-(Тетрагидрофуран-2-ил)фенокси)уксусная кислота.

К раствору этил-2-(2-(тетрагидрофуран-2-ил)фенокс)ацетата (754 мг, 3,01 ммоль) в метаноле (2,5 мл) и тетрагидрофуране (12 мл) добавляли 1М водн. раствор гидроксида лития (5,12 мл, 5,12 ммоль), затем через 90 мин реакционную смесь подкисляли 2М водн. раствором соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали с получением соединения, указанного в заголовке (650 мг, 97%). Белое твердое вещество, МС: 221,2 (М-Н)⁻.

Следующие промежуточные соединения получили в соответствии с промежуточным соединением 33, заменяя 2-(тетрагидрофуран-2-ил)фенол соответствующим фенолом

№	Систематическое название	Фенол	МС, m/e
33.1	2-(2-бром-4-(трифторметокси)-фенокс)уксусная кислота	2-бром-4-(трифторметокси)-фенол (CAS-RN 200956-13-4)	313,3 (M-H) ⁻
33.2	2-(2-(1Н-пиррол-1-ил)фенокс)уксусная кислота	2-(1Н-пиррол-1-ил)фенол (CAS-RN 32277-91-1)	216,5 (M-H) ⁻
33.3	2-(2-хлор-4-(трифторметокси)фенокс)уксусная кислота	2-хлор-4-(трифторметокси)фенол (CAS-RN 70783-75-4)	269,5 (M-H) ⁻

Промежуточное соединение 34.

2-(4-Циано-2-изопропил-5-метилфенокс)уксусная кислота.

Стадия 1. трет-Бутил-2-(4-циано-2-изопропил-5-метилфенокс)ацетат.

К раствору 4-гидрокси-5-изопропил-2-метилбензонитрила (CAS-RN 858026-56-9; 156 мг, 890 мкмоль) в ацетоне (4 мл) добавляли карбонат калия (246 мг, 1,78 ммоль) и трет-бутил-2-бромацетат (188 мг, 935 мкмоль) при комнатной температуре, затем через 3 ч реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали с получением соединения, указанного в заголовке (253 мг, 98%). Белое твердое вещество, МС: 290,5 (M+H)⁺.

Стадия 2. 2-(4-Циано-2-изопропил-5-метилфенокс)уксусная кислота.

К бесцветному раствору трет-бутил-2-(4-циано-2-изопропил-5-метилфенокс)ацетата (248 мг, 857 мкмоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,95 г, 17,1 ммоль), затем через 3 ч реакционную смесь концентрировали и остаток растирали в гептане. Неочищенный продукт очищали хроматографией (силикагель; градиент дихлорметан - метанол) с получением соединения, указанного в заголовке (179 мг, 90%). Белое твердое вещество, МС: 232,5 (M-H)⁻.

Следующие промежуточные соединения получили в соответствии с промежуточным соединением 34, заменяя 4-гидрокси-5-изопропил-2-метилбензонитрил соответствующим фенолом

№	Систематическое название	Фенол	МС, m/e
34.1	2-(4-циано-2-изопропилфенокс)уксусная кислота	3-изопропил-4-гидрокси-бензонитрил (CAS-RN 46057-54-9)	218,3 (M-H) ⁻
34.2	2-(2-циано-4-(трифторметокси)фенокс)уксусная кислота	2-гидрокси-5-(трифторметокси)-бензонитрил	260,5 (M-H) ⁻
34.3	2-(2-(пиридин-3-ил)фенокс)уксусная кислота	2-(3-пиридинил)-фенол (CAS-RN 54168-07-9)	230,2 (M+H) ⁺

Промежуточное соединение 35.

3-(3-Фтор-4-(трифторметокси)фенил)пропановая кислота.

Раствор (E)-3-(3-фтор-4-(трифторметокси)фенил)акриловой кислоты (промежуточное соединение 23,3; 500 мг, 2,00 ммоль) в метаноле (7 мл) перемешивали в атмосфере водорода (1 бар) в присутствии палладия (10% на активированном угле; 50 мг), затем через 20 ч нерастворимое вещество удаляли фильтрованием через диатомовую землю. Фильтрат концентрировали с получением соединения, указанного в заголовке (485 мг, 96%). Белое твердое вещество, МС: 251,2 (M-H)⁻.

Следующие промежуточные соединения получили в соответствии с промежуточным соединением 35, заменяя (E)-3-(3-фтор-4-(трифторметокси)фенил)акриловую кислоту соответствующим исходным веществом

№	Систематическое название	Исходное вещество	МС, m/e
35.1	3-(6-фенилпиридин-3-ил)пропановая кислота	(E)-3-(6-фенилпиридин-3-ил)акриловая кислота (промежуточное соединение 23.05)	226,3 (M-H) ⁻
35.2	3-(3-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)пропановая кислота	(E)-3-(3-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)акриловая кислота (CAS-RN 1087780-94-6)	265,1 (M-H) ⁻
35.3	3-(2-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)пропановая кислота	(E)-3-(2-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)акриловая кислота (промежуточное соединение 23.11)	265,1 (M-H) ⁻
35.4	3-(2-фтор-4-(трифторметокси)-фенил)пропановая кислота	(E)-3-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)акриловая кислота (промежуточное соединение 23.02)	251,2 (M-H) ⁻

Промежуточное соединение 36. 2-(5-Хлор-2-(трифторметил)фенокси)-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)этанон.

Стадия 1. (3aR,8aS)-трет-Бутил-6-(2-(5-хлор-2-(трифторметил)фенокси)ацетил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-карбоксилат.

Карбонат цезия (132 мг, 404 мкмоль) добавляли к раствору 5-хлор-2-(трифторметил)фенола (47,7 мг, 242 мкмоль) и (3aR,8aS)-трет-бутил-6-(2-бромацетил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-карбоксилата (промежуточное соединение 37; 73 мг, 202 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл) при комнатной температуре, затем через 18 ч реакционную смесь распределяли между ледяной водой и этилацетатом. Органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. В результате хроматографии (силикагель; градиент гептан - этилацетат) получили соединение, указанное в заголовке (82 мг, 83%). Белая пена, МС: 421,5 (M+H)⁺.

Стадия 2. 2-(5-Хлор-2-(трифторметил)фенокси)-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)этанон.

Соединение, указанное в заголовке, получили по аналогии с промежуточным соединением 26, стадия 2, из (3aR,8aS)-трет-бутил-6-(2-(5-хлор-2-(трифторметил)фенокси)ацетил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-карбоксилата. Светло-желтая пена, МС: 377,5 (M+H)⁺.

Следующие промежуточные соединения получили в соответствии с промежуточным соединением 36, заменяя 5-хлор-2-(трифторметил)фенол соответствующим фенолом

№	Систематическое название	Фенол	МС, m/e
36.01	2-(6-изопропил-3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-5-илокси)-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)этанон	6-изопропил-3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-5-ол	385,7 (M+H) ⁺
36.02	2-(2-изопропил-5-метилфенокси)-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)этанон	2-изопропил-5-метилфенол	331,6 (M+H) ⁺
36.03	2-(2-хлор-4-фторфенокси)-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)этанон	2-хлор-4-фторфенол	327,1 (M+H) ⁺
36.04	2-(4-метил-2-(1-метилпирролидин-3-ил)фенокси)-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)этанон	4-метил-2-(1-метилпирролидин-3-ил)фенол	372,3 (M+H) ⁺

36.05	4-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-2-оксоэтокси)-3-(трифторметил)бензонитрил	4-гидрокси-3-(трифторметил)бензонитрил	368,1 (M+H) ⁺
36.06	2-(4-хлор-2-изопропил-5-метилфеноксид)-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)этанон	4-хлор-2-изопропил-5-метилфенол	365,2 (M+H) ⁺
36.07	1-(3aS,8aR)-октагидро-пирроло[3,4-d]азепин-6-ил-2-(2-трифторметокси-феноксид)-этанон	2-(трифторметокси)фенол	359,6 (M+H) ⁺
36.08	2-(2-трет-бутил-4-метоксифеноксид)-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)этанон	2-трет-бутил-4-метоксифенол	361,6 (M+H) ⁺
36.09	3-изопропил-4-(2-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-2-оксоэтокси)бензонитрил	4-гидрокси-3-изопропилбензонитрил (CAS-RN CAS-RN 46057-54-9)	342,6 (M+H) ⁺
36.10	2-(2-хлор-4-(трифторметил)феноксид)-1-((3aR,8aS)-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)этанон	2-хлор-4-(трифторметил)фенол	НО

Промежуточное соединение 37. (3aR,8aS)-трет-Бутил-6-(2-бромацетил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-карбоксилат.

К суспензии (3aR,8aS)-трет-бутилоктагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-карбоксилата гидрохлорида (CAS-RN 1251013-07-6; 600 мг, 2,17 ммоль) и триэтиламина (439 мг, 4,34 ммоль) в дихлорметане (40 мл) добавляли по каплям 2-бромацетилхлорид (341 мг, 2,17 ммоль) при -40°C, затем реакционной смеси давали достичь комнатной температуры в течение 2 ч и распределяли между водой и дихлорметаном. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением соединения, указанного в заголовке (600 мг, 69%; коричневое масло), которое использовали непосредственно в следующей стадии.

Промежуточное соединение 38. [2-Фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]метанол.

Боргидрид натрия добавляли порциями при 0°C к раствору 2-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)бензальдегида (промежуточное соединение 39; 500 мг, 2,25 ммоль) в метаноле (3 мл), затем реакционной смеси давали достичь комнатной температуры в течение 3 ч. После добавления воды (5 мл) и выпаривания метанола реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением соединения, указанного в заголовке (450 мг, 87%). Бесцветное масло, МС: 224 (M⁺).

Промежуточное соединение 39. 2-Фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)бензальдегид.

К раствору 2-фтор-4-гидроксибензальдегида (1,00 г, 7,14 ммоль) в N,N-диметилформамиде (6 мл) добавляли карбонат калия (1,48 г, 10,7 ммоль) и 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (1,99 г, 8,56 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 2 ч, затем распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением соединения, указанного в заголовке (1,30 г, 80%). Белое твердое вещество, МС: 222 (M⁺).

Промежуточное соединение 40. 2-(2-трет-Бутил-4-цианофеноксид)уксусная кислота.

Смесь 2-(4-бром-2-трет-бутилфеноксид)уксусной кислоты (CAS-RN 425372-86-7; 453 мг, 1,58 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфлсфино)ферроцена (26,2 мг, 47,3 мкмоль), трис(добензилиденацетон)дипалладий(0) (14,4 мг, 15,8 мкмоль), цианида цинка (102 мг, 868 мкмоль), порошка цинка (4,13 мг, 63,1 мкмоль) и ацетата цинка (11,6 мг, 63,1 мкмоль), N,N-диметилформамида (4,5 мл) и воды (45 мкл) нагревали при 180°C в течение 15 мин при микроволновом облучении, затем выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в этилацетате, затем нерастворимое вещество удаляли фильтрованием через диатомовую землю. Фильтрат выпаривали и остаток очищали хроматографией (силикагель; градиент этилацетат - метанол, затем градиент дихлорметан - метанол) с получением соединения, указанного в заголовке (64 мг, 22%). Темно-коричневое твердое вещество. МС: 232,5 (M-H)⁻.

Промежуточное соединение 41. 4-(Гидроксиметил)-3-изопропилбензонитрил.

Стадия 1. 4-Циано-2-изопропилфенилтрифторметансульфонат.

К раствору пиридина (895 мг, 11,3 ммоль) в дихлорметане (70 мл) добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (2,93 г, 10,4 ммоль) при 0°C, затем через 10 мин к образовавшейся белой суспензии добавляли по каплям раствор 4-гидрокси-3-изопропилбензонитрила (CAS-RN 46057-54-9; 1,52 г, 9,43 ммоль) в дихлорметане (40 мл). Ледяную баню удаляли, затем через 75 мин реакционную смесь распределяли между дихлорметаном и водой. Органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. В результате хроматографии (силикагель; градиент гептан - дихлорметан) получили соединение, указанное в заголовке, (2,63 г, 95%). Желтая жидкость, МС: 292,1 (M-H)⁻.

Стадия 2. Метил-4-циано-2-изопропилбензоат.

Раствор 4-циано-2-изопропилфенилтрифторметансульфоната (2,62 г, 8,93 ммоль), триэтиламина (2,26 г, 22,3 ммоль) и комплекс бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) с дихлорметаном (365 мг, 447 мкмоль) перемешивали в течение 20 ч в атмосфере монооксида углерода (50 бар) при 110°C. После охлаждения реакционную смесь выпаривали и остаток очищали хроматографией (силикагель; дихлорметан/гептан 1:1) с получением соединения, указанного в заголовке (1,40 г, 77%). Светло-желтое масло, МС: 218,5 (M+H)⁺.

Стадия 3. 4-(Гидроксиметил)-3-изопропилбензонитрил.

Раствор боргидрида лития (2М в тетрагидрофуране, 9,06 мл, 18,1 ммоль) добавляли при комнатной температуре к раствору метил-4-циано-2-изопропилбензоата (1,227 г, 6,04 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл).

Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч, затем распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. В результате хроматографии (силикагель; градиент дихлорметан - дихлорметан/метанол/25% водн. раствор аммиака 95:5:0,25) получили соединение, указанное в заголовке (802 мг, 76%). Светло-желтое масло, МС: 176,2 (M+H)⁺.

Следующие промежуточные соединения получили в соответствии с промежуточным соединением 41, заменяя 4-гидрокси-3-изопропилбензонитрил соответствующим фенолом

№	Систематическое название	Фенол	МС, m/e
41.1	4-(гидроксиметил)-5-изопропил-2-метилбензонитрил	4-гидрокси-5-изопропил-2-метилбензонитрил (CAS-RN 858026-56-9)	190,3 (M+H) ⁺
41.2	3-этокси-4-(гидроксиметил)бензонитрил	3-этокси-4-гидрокси-бензонитрил (CAS-RN 60758-79-4)	177 (M) ⁺

Промежуточное соединение 42. 3-(4-Циано-2-изопропилфенил)пропановая кислота.

Триэтиламин (1,22 г, 12,1 ммоль) добавляли по каплям к муравьиной кислоте (1,36 г, 29,6 ммоль) при 0°C. Эту смесь добавляли к 4-формил-3-изопропилбензонитрилу (190 мг, 1,1 ммоль) и 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диону (158 мг, 1,1 ммоль). Этот раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем наливали на ледяную воду, подкисляли 4М водн. раствором соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного 4-[(2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил)метил]-3-изопропилбензонитрила (334 мг) в виде светло-желтой пены, МС: 302,4 (M+H)⁺. Это соединение растворяли в смеси ацетонитрил/вода 100:1 (2 мл) и нагревали при 100°C в течение 30 мин при микроволновом облучении, затем концентрировали в вакууме. Остаток распределяли между 2М раствором соляной кислоты и этилацетатом. Органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали с получением соединения, указанного в заголовке (240 мг), которое использовали непосредственно в следующей стадии. Желтое масло, МС: 216,3 (M+H)⁺.

Следующее промежуточное соединение получили в соответствии с промежуточным соединением 42, заменяя 4-формил-3-изопропилбензонитрил соответствующим альдегидом

№	Систематическое название	Фенол	МС, m/e
42.1	3-(4-циано-2-изопропил-5-метилфенил)пропановая кислота	4-формил-5-изопропил-2-метилбензонитрил (промежуточное соединение 22.2)	230,2 (M-H) ⁻

Промежуточное соединение 43. 6-Фтор-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота.

Стадия 1. Метил-6-фтор-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбоксилат.

Раствор 5-бром-6-фтор-1Н-бензо[d][1,2,3]триазола (CAS-RN 1242336-69-1; 492 мг, 2,28 ммоль), триэтиламина (576 мг, 5,69 ммоль) и комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) с дихлорметаном (74,4 мг, 91,1 мкмоль) в метаноле (6 мл) перемешивали при 110°C в атмосфере монооксида углерода (70 бар) в течение 18 ч. После охлаждения нерастворимое вещество удаляли фильтрованием через диатомовую землю. Фильтрат выпаривали и очищали хроматографией (силикагель; градиент дихлорметан - метанол) с получением соединения, указанного в заголовке (281 мг, 63%). Светло-красное твердое вещество, МС: 194,2 (М-Н)⁻.

Стадия 2. 6-Фтор-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбоновой кислоты.

К раствору метил-6-фтор-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбоксилата (276 мг, 1,41 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) и метаноле (1,5 мл) добавляли 1М водн. раствор в гидроксиде лития, 1М в воде (4,24 мл, 4,24 ммоль). Через 5 ч большую часть органических растворителей удаляли концентрированием при пониженном давлении, затем водный раствор подкисляли 1М водн. раствором соляной кислоты. Осадок собирали фильтрованием и высушивали с получением соединения, указанного в заголовке (266 мг, 100%). Беловатое твердое вещество, МС: 180,2 (М-Н)⁻.

Следующие промежуточные соединения получили в соответствии с промежуточным соединением 43, заменяя 5-бром-6-фтор-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол соответствующим исходным веществом

№	Систематическое название	Исходное вещество	МС, m/e
43.1	7-фтор-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота	5-бром-7-фтор-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол (промежуточное соединение 44)	180,2 (М-Н) ⁻
43.2	4-фтор-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота	5-бром-4-фтор-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол (промежуточное соединение 44.1)	180,2 (М-Н) ⁻
43.3	4-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота	5-бром-4-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол (CAS-RN 1372795-26-0)	176,2 (М-Н) ⁻
43.4	6-(трифторметил)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота	5-бром-6-(трифторметил)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол (CAS-RN 157590-65-3)	230,1 (М-Н) ⁻
43.5	4-хлор-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота	5-бром-4-хлор-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол (CAS-RN 1388044-33-4)	196,2 (М-Н) ⁻
43.6	6-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота	5-бром-6-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол (CAS-RN 1388070-91-4)	176,4 (М-Н) ⁻

Пример 44. 5-Бром-7-фтор-1 Н-бензо[d][1,2,3]триазол.

Раствор нитрита натрия (185 мг, 2,68 ммоль) в воде (0,5 мл) добавляли по каплям при комнатной температуре к раствору 5-бром-3-фторбензол-1,2-диамина (500 мг, 2,44 ммоль) в воде (5 мл) и уксусной кислоте (1,8 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем нагревали при 85°C еще в течение часа, затем распределяли между водой и этилацетатом. Органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали с получением соединения, указанного в заголовке (498 мг, 94%). Светло-коричневое твердое вещество, МС: 214,1 (М-Н)⁻.

Следующее промежуточное соединение получили в соответствии с промежуточным соединением 44, заменяя 5-бром-6-фтор-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол соответствующим исходным веществом

№	Систематическое название	Исходное вещество	МС, m/e
44.1	5-бром-4-фтор-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол	4-бром-3-фторбензол-1,2-диамин	214,1 (М-Н) ⁻

Промежуточное соединение 45. 3Н-[1,2,3]Триазоло[4,5-d]пиридин-6-карбоновая кислота.

Стадия 1. Метил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-карбоксилат.

Раствор нитрита натрия (413 мг, 5,99 ммоль) в воде (1,5 мл) добавляли по каплям при 0°C к раствору метил-4,5-диаминопиколината (CAS-RN 850689-13-3; 910 мг, 5,44 ммоль) в воде (10 мл) и уксусной кислоте (2 мл) при 0°C, затем через 1 ч к образовавшейся суспензии добавляли уксусную кислоту (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 85°C и фильтровали горячей. Осадок растирали в метаноле с получением соединения, указанного в заголовке (758 мг, 78%). Красное твердое вещество,

МС: 177,2 (М-Н)⁻.

Стадия 2. 3Н-[1,2,3]Триазоло[4,5-с]пиридин-6-карбоновая кислота.

Соединение, указанное в заголовке, получили по аналогии с промежуточным соединением 43, стадия 2, из этил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-карбоксилата. Светло-коричневое твердое вещество, МС: 163,1 (М-Н)⁻.

Следующее промежуточное соединение получили в соответствии с промежуточным соединением 45, заменяя метил-4,5-диаминопиколинат соответствующим исходным веществом

№	Систематическое название	Исходное вещество	МС, м/е
45.1	4-метокси-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбоновая кислота	Метил-3,4-диамино-2-метокси-бензоат (CAS-RN 538372-37-1)	192,3 (М-Н)⁻

Промежуточное соединение 46. 3-Циклобутокси-4-(гидроксиметил)бензонитрил.

Стадия 1. 4-Циано-2-циклобутоксибензойная кислота.

К суспензии гидроксида натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 545 мг, 13,6 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли по каплям циклобутанол (1,05 г, 13,9 ммоль) при температуре ниже 30°C. Полученный прозрачный раствор перемешивали в течение 2 ч, затем добавляли по каплям раствор 4-циано-2-фторбензойной кислоты (1,00 г, 6,06 ммоль) в N,N-диметилформамиде (15 мл) при температуре ниже 35°C. Светло-желтую суспензию перемешивали в течение 66 ч при комнатной температуре, затем распределяли между водой и гептаном. Водный слой отделяли и подкисляли до pH 2,5 3М водн. раствором соляной кислоты. Осадок собирали фильтрованием, промывали водой и высушивали с получением соединения, указанного в заголовке (1,03 г, 79%). Белая пена, МС: 216,2 (М-Н)⁻.

Стадия 2. 3-Циклобутокси-4-(гидроксиметил)бензонитрил.

Комплекс борана с диметилсульфидом (429 мг, 5,64 ммоль) добавляли при 0°C к раствору 4-циано-2-циклобутоксибензойной кислоты (613 мг, 2,82 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл). Через 30 мин ледяную баню удаляли, затем через 3 ч реакцию останавливали осторожным добавлением воды. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, органический слой промывали нас. водн. раствором хлорида аммония и соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. В результате хроматографии (силикагель; дихлорметан) получили соединение, указанное в заголовке (452 мг, 79%). Белое твердое вещество, МС: 203 (М)⁺.

Следующее промежуточное соединение получили в соответствии с промежуточным соединением 46, заменяя циклобутанол соответствующим спиртом

№	Систематическое название	Спирт	МС, м/е
46.1	4-(гидроксиметил)-3-изопропоксибензонитрил	2-пропанол	191 (М)⁺

Промежуточное соединение 47. (4-Хлор-2-этокси-5-фторфенил)метанол.

Стадия 1. Этил 4-хлор-2-этокси-5-фторбензоат.

К раствору метил-4-хлор-2,5-дифторбензоата (CAS-RN 1214361-01-9; 848 мг, 4,11 ммоль) в N,N-диметилформамиде (8 мл) добавляли свежеприготовленный раствор этилата натрия (94,4 мг/4,11 ммоль натрия в 2 мл этанола) при 0°C. Реакционной смеси давали достичь комнатной температуры в течение 30 мин, затем распределяли между этилацетатом и 1М раствором соляной кислоты. Органический слой промывали водой и соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. В результате хроматографии (силикагель; градиент гептан - этилацетат) получили соединение, указанное в заголовке (484 мг, 48%), и метил-4-хлор-2-этокси-5-фторбензоат (192 мг, 20%). Белое твердое вещество, МС: 247,2 (М+Н)⁺.

Стадия 2. (4-Хлор-2-этокси-5-фторфенил)метанол.

Соединение, указанное в заголовке, получили по аналогии с промежуточным соединением 41, стадия 3, из этил-4-хлор-2-этокси-5-фторбензоата. Белое твердое вещество, МС: 204 (М)⁺.

Следующее промежуточное соединение получили в соответствии с промежуточным соединением 47, заменяя метил-4-хлор-2,5-дифторбензоата трет-бутилового эфира гидрохлорид и этанол соответствующим сложным эфиром и спиртом соответственно

№	Систематическое название	Сложный эфир	Спирт	МС, м/е
47.1	4-(гидроксиметил)-3-(2,2,2-трифторэтокси)бензонитрил	Метил-4-циано-2-фторбензоат	2,2,2-трифторэтанол	231 (М)⁺

Промежуточное соединение 48. 4-(Гидроксиметил)-3-(метилсульфонил)бензонитрил.

Стадия 1. 4-Циано-2-(метилтио)бензоат.

К раствору метил-4-циано-2-фторбензоата (500 мг, 2,79 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл) добавляли тиометилат натрия (293 мг, 4,19 ммоль, экв.: 1,5) при 0°C. Через 2 ч реакционную смесь рас-

пределяли между нас. водн. раствор гидрокарбоната натрия и этилацетатом 3 раза. Органический слой промывали водой и соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали с получением соединения, указанного в заголовке (434 мг, 75%). Белое твердое вещество, МС: 207 (M⁺).

Стадия 2. 4-Циано-2-(метилсульфонил)бензоат.

К метил-4-циано-2-(метилтио)бензоату (420 мг, 2,03 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли порциями суспензию 3-хлорпероксибензойной кислоты (1,82 г, 8,11 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 45 мин и при комнатной температуре в течение 45 мин, затем распределяли между дихлорметаном и 1М раствором сульфита натрия. Органический слой промывали нас. водн. раствором гидрокарбоната натрия и соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. Остаток растирали в гептане/этилацетате 7:3 с получением соединения, указанного в заголовке (453 г, 93%). Белое твердое вещество, МС: 239 (M⁺).

Стадия 3. 4-(Гидроксиметил)-3-(метилсульфонил)бензонитрил.

Раствор хлорида кальция (390 мг, 3,51 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли при комнатной температуре к раствору метил-4-циано-2-(метилсульфонил)бензоата (420 мг, 1,76 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл).

Затем добавляли порциями боргидрид натрия (266 мг, 7,02 ммоль) в течение 20 мин. Через 2 ч реакционную смесь распределяли между нас. водн. раствором хлорида аммония и этилацетатом. Органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. В результате хроматографии (силикагель, дихлорметан/этанол 19:1) получили соединение, указанное в заголовке (123 мг, 33%). Белое твердое вещество, МС: 211 (M⁺).

Промежуточное соединение 49. 5-Этокси-2-фтор-4-(гидроксиметил)бензонитрил.

Стадия 1. Этил 4-бром-2-этоксидифторбензоат.

Соединение, указанное в заголовке, получили по аналогии с промежуточным соединением 47, стадия 1, из метил-4-бром-2,5-дифторбензоата (CAS-RN 1193162-21-8). Белое твердое вещество, МС: 290 (M⁺).

Стадия 2. Этил-4-циано-2-этоксидифторбензоат.

Смесь этил-4-бром-2-этоксидифторбензоата (50 мг, 172 мкмоль), цианида цинка (11,1 мг, 94,5 мкмоль), порошка цинка (0,4 мг, 7 мкмоль, экв.: 0,04), ацетата цинка (1,3 мг, 7 мкмоль, экв.: 0,04), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена (2,9 мг, 5,2 мкмоль) и трис(добензилиденацетон)дипалладий(0) (1,6 мг, 1,8 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (500 мкл) и воде (5 мкл) нагревали при 120°C в течение 15 мин при микроволновом облучении, затем нерастворимое вещество удаляли фильтрованием через диатомовую землю, и фильтрат выпаривали. Остаток очищали хроматографией (силикагель; градиент гептан - дихлорметан) с получением соединения, указанного в заголовке (41 мг, количественно). Белое твердое вещество. МС: 237 (M⁺).

Стадия 3. 5-Этоксидифтор-4-(гидроксиметил)бензонитрил.

Соединение, указанное в заголовке, получили по аналогии с промежуточным соединением 41, стадия 3, из этил-4-циано-2-этоксидифторбензоата. Белое твердое вещество. МС: 195 (M⁺).

Пример А.

Соединение формулы (I) можно применять способом, который сам по себе известен, в качестве активного ингредиента для получения таблеток следующей композиции.

На таблетку

Активный ингредиент	200 мг
Микrokристаллическая целлюлоза	155 мг
Кукурузный крахмал	25 мг
Тальк	25 мг
Гидроксипропилметилцеллюлоза	<u>20 мг</u>
	425 мг

Пример В.

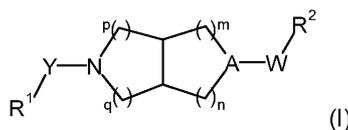
Соединение формулы (I) можно применять способом, который сам по себе известен, в качестве активного ингредиента для получения капсул следующей композиции.

На капсулу

Активный ингредиент	100,0 мг
Кукурузный крахмал	20,0 мг
Лактоза	95,0 мг
Тальк	4,5 мг
Стеарат магния	<u>0,5 мг</u>
	220,0 мг

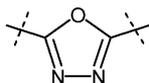
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



где R¹ представляет собой C₃-C₁₀-циклоалкил, C₃-C₁₀-циклоалкил-C₁-C₄-алкил, пиперазинил, пиперидинил, фенил, фенил-C₁-C₄-алкил, фенокси-C₁-C₄-алкил, фенил-C₃-C₁₀-циклоалкил, фенил-C₂-C₄-алкенил, пиридинил, пиридинил-C₁-C₄-алкил, пиридинил-C₂-C₄-алкенил, нафтил, хинолинил, изохинолинил или 1Н-индол-2-ил, которые замещены R⁸, R⁹ и R¹⁰;

Y представляет собой -OC(O)-, -C(O)-, -S(O)₂-, -CH=CH-C(O)- или



A представляет собой -N- или CH;

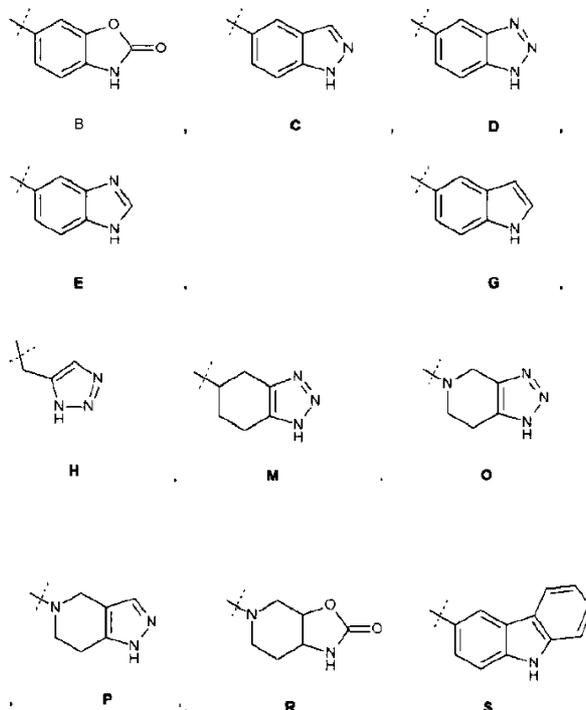
W представляет собой -NR⁶-, -C(O)-, -S(O)₂-, -C(O)-NR⁶- или -CH₂-;

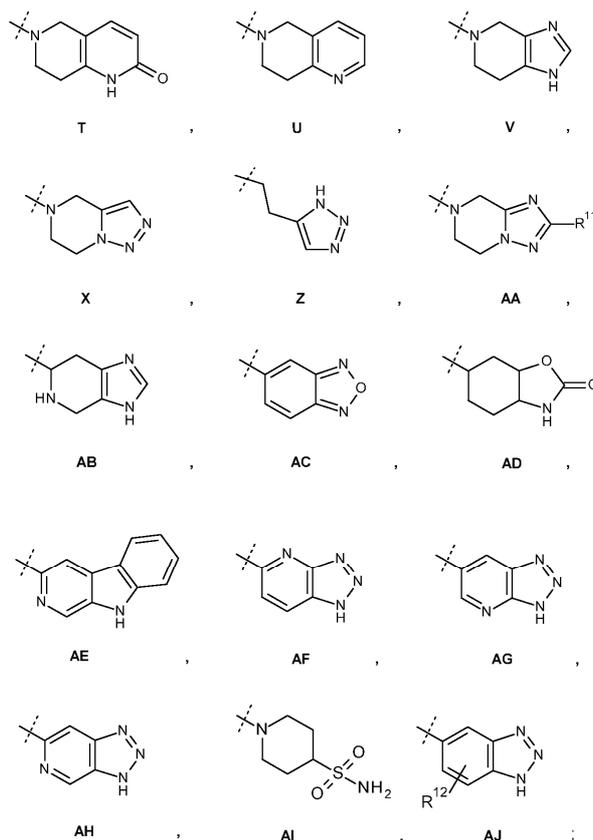
R⁶ представляет собой H или C₁-C₄-алкил;

R⁸, R⁹ и R¹⁰ независимо выбраны из H, C₁-C₄-алкила, галоген-C₁-C₄-алкила, гидроксигалоген-C₁-C₄-алкила, C₃-C₁₀-циклоалкила, C₃-C₁₀-циклоалкил-C₁-C₄-алкокси, C₃-C₁₀-циклоалкокси, C₁-C₄-алкокси, галоген-C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкоксигалоген-C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкокси, фенила, замещенного фенила, пиридинила, замещенного пиридинила, пирролила, замещенного пирролила, пирролидинила, замещенного пирролидинила, тетрагидрофуранила, атома галогена, гидрокси, циано, галоген-C₁-C₄-алкилсульфанила, галоген-C₁-C₄-алкилсульфинила, C₁-C₄-алкилкарбонила, C₁-C₄-алкилсульфонила, галоген-C₁-C₄-алкилсульфонила, ди-C₁-C₄-алкиламиносульфонила, где замещенный фенил, замещенный пирролил, замещенный пирролидинил и замещенный пиридинил замещены заместителями в количестве от одного до трех, независимо выбранными из C₁-C₄-алкила, атома галогена, галоген-C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-алкокси и галоген-C₁-C₄-алкокси;

m, n, p и q независимо выбраны из 1 или 2;

R² выбран из кольцевых систем B, C, D, E, G, H, M, O, P, R, S, T, U, V, X, Z, AA, AB, AC, AD, AE, AF, AG, AH, AI и AJ





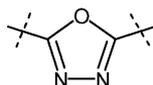
R^{11} представляет собой галоген- C_1 - C_4 -алкил;

R^{12} представляет собой C_1 - C_4 -алкил, атом галогена, галоген- C_1 - C_4 -алкил или C_1 - C_4 -алкокси; и их фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по п.1, где

R^1 представляет собой C_3 - C_{10} -циклоалкил, C_3 - C_{10} -циклоалкил- C_1 - C_4 -алкил, фенил, фенил- C_1 - C_4 -алкил, фенокси- C_1 - C_4 -алкил, фенил- C_3 - C_{10} -циклоалкил, фенил- C_2 - C_4 -алкенил, пиридинил, пиридинил- C_1 - C_4 -алкил, пиридинил- C_2 - C_4 -алкенил или 1H-индол-2-ил, которые замещены R^8 , R^9 и R^{10} ;

Y представляет собой -OC(O)-, -C(O)-, -S(O)₂- или



A представляет собой -N- или CH;

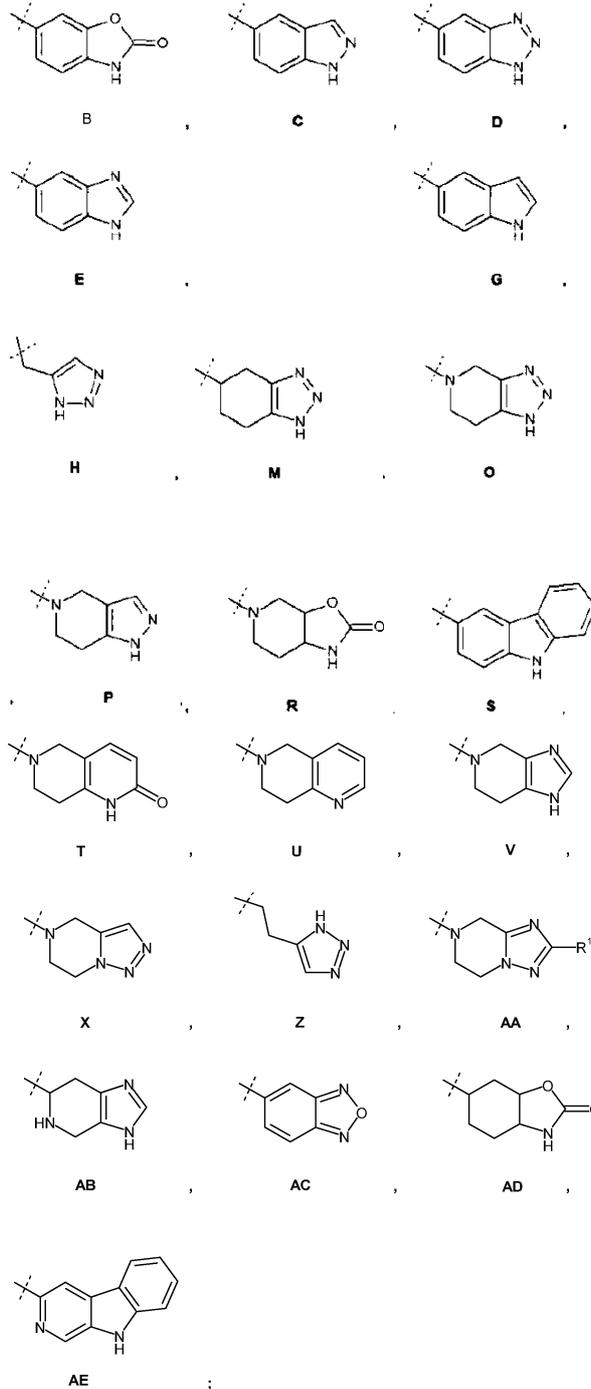
W представляет собой -NR⁶-, -C(O)-, -S(O)₂-, -C(O)-NR⁶- или -CH₂-;

R^6 представляет собой H или C_1 - C_4 -алкил;

R^8 , R^9 и R^{10} независимо выбраны из H, C_1 - C_4 -алкила, галоген- C_1 - C_4 -алкила, гидроксигалоген- C_1 - C_4 -алкила, C_3 - C_{10} -циклоалкила, C_3 - C_{10} -циклоалкил- C_1 - C_4 -алкокси, C_3 - C_{10} -циклоалкокси, C_1 - C_4 -алкокси, галоген- C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -алкоксигалоген- C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкокси, фенила, замещенного фенила, пиридинила, замещенного пиридинила, атома галогена, гидрокси, циано, галоген- C_1 - C_4 -алкилсульфанила, галоген- C_1 - C_4 -алкилсульфинила, C_1 - C_4 -алкилсульфонила, галоген- C_1 - C_4 -алкилсульфонила, ди- C_1 - C_4 -алкиламиносульфонила, где замещенный фенил и замещенный пиридинил замещены заместителями в количестве от одного до трех, независимо выбранными из C_1 - C_4 -алкила, атома галогена, галоген- C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -алкокси и галоген- C_1 - C_4 -алкокси;

m, n, p и q независимо выбраны из 1 или 2;

R^2 выбран из кольцевых систем B, C, D, E, G, H, M, O, P, R, S, T, U, V, X, Z, AA, AB, AC, AD и AE



R^{11} представляет собой галоген- C_1 - C_4 -алкил; и их фармацевтически приемлемые соли.

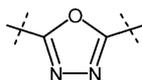
3. Соединение по п.1, где R^1 представляет собой C_3 - C_{10} -циклоалкил- C_1 - C_4 -алкил, пиперазинил, пиперидинил, фенил, фенил- C_1 - C_4 -алкил, фенокси- C_1 - C_4 -алкил, фенил- C_3 - C_{10} -циклоалкил, фенил- C_2 - C_4 -алкенил, пиридинил- C_1 - C_4 -алкил, пиридинил- C_2 - C_4 -алкенил, нафтил, хинолинил, изохинолинил или 1H-индол-2-ил, замещенные R^8 , R^9 и R^{10} .

4. Соединение по любому из пп.1-3, где R^1 представляет собой C_3 - C_{10} -циклоалкил- C_1 - C_4 -алкил, фенил, фенил- C_1 - C_4 -алкил, фенокси- C_1 - C_4 -алкил, фенил- C_3 - C_{10} -циклоалкил, фенил- C_2 - C_4 -алкенил, пиридинил- C_1 - C_4 -алкил, пиридинил- C_2 - C_4 -алкенил или 1H-индол-2-ил, замещенные R^8 , R^9 и R^{10} .

5. Соединение по любому из пп.1-4, где R^1 представляет собой фенил- C_1 - C_4 -алкил или фенил- C_2 - C_4 -алкенил, замещенные R^8 , R^9 и R^{10} .

6. Соединение по любому из пп.1-5, где R^1 представляет собой фенил- C_1 - C_4 -алкил, замещенный R^8 , R^9 и R^{10} .

7. Соединение по любому из пп.1-6, где Y представляет собой -OC(O)-, -C(O)-, -S(O)₂- или



8. Соединение по любому из пп.1-7, где Y представляет собой -OC(O)-или -C(O)-.
9. Соединение по любому из пп.1-8, где Y представляет собой -OC(O)-.
10. Соединение по любому из пп.1-8, где Y представляет собой -C(O)-.
11. Соединение по любому из пп.1-10, где A представляет собой -N-.
12. Соединение по любому из пп.1-11, где W представляет собой -NR⁶-, -C(O)-, -S(O)₂-, -C(O)-NR⁶- или -CH₂-.
13. Соединение по любому из пп.1-12, где W представляет собой -C(O)-, -C(O)-NR⁶- или -CH₂-.
14. Соединение по любому из пп.1-13, где W представляет собой -C(O)-.
15. Соединение по любому из пп.1 или 3-14, где R² выбран из кольцевых систем B, C, D, E, G, H, M, O, P, R, S, T, U, V, X, Z, AA, AB, AC, AD, AE, AF, AG, AH и AI.
16. Соединение по любому из пп.1-15, где R² выбран из кольцевых систем B, C, D, E, G, H, M, O, P, R, S, T, U, V, X, Z, AA, AB, AC, AD и AE.
17. Соединение по любому из пп.1, 3-14, где R² выбран из кольцевых систем B, D, H, M, O, R и AJ.
18. Соединение по любому из пп.1-17, где R² выбран из кольцевых систем B, D, H, O и R.
19. Соединение по любому из пп.1-18, где R² выбран из кольцевых систем B и D.
20. Соединение по любому из пп.1-19, где R² представляет собой кольцевую систему D.
21. Соединение по любому из пп.1-20, где R⁸, R⁹ и R¹⁰ независимо выбраны из H, C₁-C₄-алкила, галоген-C₁-C₄-алкила, гидроксигалоген-C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-алкокси, галоген-C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкоксигалоген-C₁-C₄-алкила, фенила, пиридинила, атома галогена, циано, галоген-C₁-C₄-алкилсульфанила, галоген-C₁-C₄-алкилсульфинила, C₁-C₄-алкилсульфонила, галоген-C₁-C₄-алкилсульфонила, пирролила, замещенного одним C₁-C₄-алкилом, пирролидинила, тетрагидрофуранила, C₁-C₄-алкилкарбонила и ди-C₁-C₄-алкиламиносульфонила.
22. Соединение по любому из пп.1-21, где R⁸, R⁹ и R¹⁰ независимо выбраны из H, C₁-C₄-алкила, галоген-C₁-C₄-алкила, гидроксигалоген-C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-алкокси, галоген-C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкоксигалоген-C₁-C₄-алкила, фенила, пиридинила, атома галогена, циано, галоген-C₁-C₄-алкилсульфанила, галоген-C₁-C₄-алкилсульфинила, C₁-C₄-алкилсульфонила, галоген-C₁-C₄-алкилсульфонила и ди-C₁-C₄-алкиламиносульфонила.
23. Соединение по любому из пп.1-22, где R⁸, R⁹ и R¹⁰ независимо выбраны из H, C₁-C₄-алкила, галоген-C₁-C₄-алкила, гидроксигалоген-C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-алкокси, галоген-C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкоксигалоген-C₁-C₄-алкила, фенила, пиридинила, атома галогена, циано, галоген-C₁-C₄-алкилсульфанила, галоген-C₁-C₄-алкилсульфинила, C₁-C₄-алкилсульфонила, галоген-C₁-C₄-алкилсульфонила и ди-C₁-C₄-алкиламиносульфонила.
24. Соединение по любому из пп.1-23, где R⁸, R⁹ и R¹⁰ независимо выбраны из H, C₁-C₄-алкила, галоген-C₁-C₄-алкила, галоген-C₁-C₄-алкокси, атома галогена и C₁-C₄-алкилсульфонила.
25. Соединение по любому из пп.1-24, где R⁸ представляет собой H, C₁-C₄-алкил, галоген-C₁-C₄-алкил, гидроксигалоген-C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-алкокси, галоген-C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкоксигалоген-C₁-C₄-алкил, фенил, пиридинил, атом галогена, циано, галоген-C₁-C₄-алкилсульфанил, галоген-C₁-C₄-алкилсульфинил, C₁-C₄-алкилсульфонил, галоген-C₁-C₄-алкилсульфонил, пирролил, замещенный одним C₁-C₄-алкилом, пирролидинил, тетрагидрофуранил, C₁-C₄-алкилкарбонил или ди-C₁-C₄-алкиламиносульфонил.
26. Соединение по любому из пп.1-25, где R⁸ представляет собой галоген-C₁-C₄-алкил, галоген-C₁-C₄-алкокси, атом галогена или C₁-C₄-алкилсульфонил.
27. Соединение по любому из пп.1-26, где R⁸ представляет собой галоген-C₁-C₄-алкокси или атом галогена.
28. Соединение по любому из пп.1-27, где R⁸ представляет собой атом галогена.
29. Соединение по любому из пп.1-28, где R⁹ представляет собой H, C₁-C₄-алкил, галоген-C₁-C₄-алкил, C₃-C₁₀-циклоалкил, C₃-C₁₀-циклоалкокси, C₁-C₄-алкокси, галоген-C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкокси, циано или атом галогена.
30. Соединение по любому из пп.1-29, где R⁹ представляет собой H, C₁-C₄-алкил, галоген-C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-алкокси или атом галогена.
31. Соединение по любому из пп.1-30, где R⁹ представляет собой H, C₁-C₄-алкил или атом галогена.
32. Соединение по любому из пп.1-31, где R⁸ и R⁹ представляют собой атом галогена.
33. Соединение по любому из пп.1-32, где R¹⁰ представляет собой H, C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-алкокси или атом галогена.
34. Соединение по любому из пп.1-33, где R¹⁰ представляет собой H или C₁-C₄-алкил.
35. Соединение по любому из пп.1-34, где R¹⁰ представляет собой H.
36. Соединение по любому из пп.1-35, где R¹¹ представляет собой галоген-C₁-C₄-алкил.
37. Соединение по любому из пп.1-36, где m равно 1.
38. Соединение по любому из пп.1-37, где n равно 1.

39. Соединение по любому из пп.1-38, где m и n равны 1.
40. Соединение по любому из пп.1-39, где p и q представляют собой 1.
41. Соединение по любому из пп.1-40, где m, n, p и q равны 1.
42. Соединение по любому из пп.1-41, выбранное из следующих соединений:
- (E)-1-[(3aS,8aR)-2-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-3-(4-трифторметоксифенил)проп-2-ен-1-он;
- 1-((3aR,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-(3,5-дихлорфенил)пропан-1-он;
- 6-((3aR,6aS)-5-(3-(3,5-дихлорфенил)пропаноил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он;
- (3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;
- (3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(9H-пиридо[3,4-b]индол-3-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;
- (3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(1H-индол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;
- (3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(9H-карбазол-3-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;
- (3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(1H-индазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;
- (3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;
- транс-3,5-дихлорбензил-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6H)-карбоксилат;
- цис-3,5-дихлорбензил-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6H)-карбоксилат;
- (3aR,8aS)-3,5-дихлорбензил-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-карбоксилат;
- (1H-бензотриазол-5-ил)-{(3aS,6aR)-5-[2-(3-хлорфенил)этансульфонил]гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил}метанон;
- (3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;
- 1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(3-хлорфенил)-2,2-диметилпропан-1-он;
- (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(3-фтор-4-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-он;
- (3aSR,6SR,7aSR)-6-((3aS,8aR)-6-[(E)-3-(4-трифторметоксифенил)акрилоил]октагидропирроло[3,4-d]азепин-2-карбонил)гексагидробензооксазол-2-он;
- (E)-1-[(3aS,8aR)-2-(бензо[с][1,2,5]оксадиазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-3-(4-трифторметоксифенил)проп-2-ен-1-он;
- (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(2-метил-4-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-он;
- (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)проп-2-ен-1-он;
- (E)-1-[(3aS,8aR)-2-((S)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-3-(4-трифторметоксифенил)-проп-2-ен-1-он;
- (E)-1-[(3aS,8aR)-2-((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-3-(4-трифторметоксифенил)-проп-2-ен-1-он;
- (E)-1-[(3aS,8aR)-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-3-(2-изопропилфенил)-проп-2-ен-1-он;
- транс-3,5-дихлорбензил-2-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-6-карбонил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6H)-карбоксилат;
- (3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-6-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;
- 6-((3aS,8aR)-6-[(E)-3-(4-трифторметоксифенил)акрилоил]октагидропирроло[3,4-d]азепин-2-карбонил)-3H-бензооксазол-2-он;
- (3aR,5s,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-6-илокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;
- (3aR,5r,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-6-илокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;
- (3aS,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

(3aS,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты (1R,4S)-1-бицикло[2.2.1]гепт-2-илметилловый эфир;

(3aR,5S,6aS)-5-[(3H-[1,2,3]триазол-4-илметил)карбамоил]гексагидроциклопента[с]пиррол-2-карбоновой кислоты 3,5-дихлорбензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(1,4,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 3-хлор-5-метансульфонилбензиловый эфир;

(3aS,6aR)-5-[(1H-[1,2,3]триазол-4-илметил)карбамоил]гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 3,5-дихлорбензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметоксибензиловый эфир;

(3aR,5R,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-6-иламино)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-((1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

1-((3aR,6aS)-5-((1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-(3,5-дихлорфенил)пропан-1-он;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-((1H-индазол-5-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-((2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-6-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

6-(((3aR,6aS)-5-(3-(3,5-дихлорфенил)пропаноил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он;

4-{(E)-3-[(3aS,8aR)-2-(1H-бензотриазол-5-илметил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-3-оксопропенил} бензонитрил;

(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(1H-бензотриазол-5-илметил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-3-(4-трифторметоксифенил)проп-2-ен-1-он;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-6-илсульфонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

(3aR,6aS)-3,5-дихлорбензил-5-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(1,4,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-3-(4-трифторметоксифенил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-3-(4-трифторметоксифенил)проп-2-ен-1-он;

цис-5-((3aR,8aS)-6-((E)-3-(4-(трифторметокси)фенил)акрилоил)декагидропирроло[3,4-d]азепин-2-карбонил)гексагидрооксазоло[5,4-с]пиридин-2(1H)-он;

6-{(3aS,8aR)-6-((E)-3-(4-трифторметоксифенил)акрилоил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2-карбонил}-5,6,7,8-тетрагидро-1H-[1,6]нафтиридин-2-он;

(3aR,7aR)-5-{(3aS,8aR)-6-[(E)-3-(4-трифторметоксифенил)акрилоил]октагидропирроло[3,4-d]азепин-2-карбонил} гексагидрооксазоло[5,4-с]пиридин-2-он;

(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(7,8-дигидро-5H-[1,6]нафтиридин-6-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-3-(4-трифторметоксифенил)проп-2-ен-1-он;

(E)-3-(4-трифторметоксифенил)-1-[(3aS,8aR)-2-(2-трифторметил-5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-7-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-проп-2-ен-1-он;

(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-6-((E)-3-(4-(трифторметокси)фенил)акрилоил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-карбоксамид;

(3aS,6aR)-5-[(E)-3-(4-трифторметоксифенил)акрилоил]гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты (1H-[1,2,3]триазол-4-илметил)амид;

(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-6-((E)-3-(3-фтор-4-(трифторметокси)фенил)акрилоил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-карбоксамид;

(3aS,8aR)-6-[(E)-3-(4-трифторметоксифенил)акрилоил]октагидропирроло[3,4-d]азепин-2-карбоновой кислоты (4H-[1,2,4]триазол-3-илметил)амид;

(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(6,7-дигидро-4H-[1,2,3]триазоло[1,5-a]пиразин-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-3-(4-трифторметоксифенил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(1,4,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-с]пиридин-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-3-(4-трифторметоксифенил)проп-2-ен-1-он;

(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-N-метил-6-((E)-3-(4-(трифторметокси)фенил)акрилоил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-карбоксамид;

(3aS,8aR)-6-[3-(3-хлорфенил)-2,2-диметилпропионил]октагидропирроло[3,4-d]азепин-2-карбоновой кислоты (3H-[1,2,3]триазол-4-илметил)амид;

(3aR,8aS)-N-(2-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)этил)-6-((E)-3-(4-(трифторметокси)фенил)акрилоил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-карбоксамид;

(3aR,7aS)-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-с]пиридин-5-карбоновой кислоты 3,5-дихлорбензиловый эфир;

(3aS,7aR)-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-с]пиридин-5-карбоновой кислоты 3,5-дихлорбензиловый эфир;

(+)-транс-3,5-дихлорбензил-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6H)-карбоксилат;

(-)-транс-3,5-дихлорбензил-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6H)-карбоксилат;

(-)-транс-3,5-дихлорбензил-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-2(3H)-карбоксилат;

(+)-транс-3,5-дихлорбензил-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-2(3H)-карбоксилат;

(E)-1-[транс-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-с]пиридин-5-ил]-3-(3,5-дихлорфенил)проп-2-ен-1-он;

(1H-бензотриазол-5-ил)-{транс-2-[5-(4-хлорфенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]октагидропирроло[3,4-с]пиридин-5-ил}метанон;

(E)-1-((3aR,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-он;

(1H-бензотриазол-5-ил)-[(3aR,6aS)-5-(5-хлор-1H-индол-2-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-метанон;

(E)-1-[(3aR,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(3-фтор-5-трифторметилфенил)проп-2-ен-1-он;

1-[(3aR,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(3-фтор-5-трифторметилфенил)пропан-1-он;

(1H-бензотриазол-5-ил)-[(3aR,6aS)-5-(6-хлор-1H-индол-2-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]метанон;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-(трифторметилсульфонил)фенил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-хлорфенил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-пара-толуилпроп-2-ен-1-он;

4-((E)-3-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-оксопроп-1-енил)-N,N-диметилбензолсульфонамид;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-метоксифенил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-((3aR,8aS)-6-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-он;

4-((E)-3-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-оксопроп-1-енил)бензонитрил;

(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-он;

1-((3aR,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)пропан-1-он;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-фторфенил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-фенилпроп-2-ен-1-он;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(пиридин-2-ил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(пиридин-3-ил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(3-хлорфенил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-((3aR,8aS)-6-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)-3-(4-хлорфенил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-((3aR,8aS)-6-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-ил)-3-(3-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-(дифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-(3-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-он;

(3aR,7aR)-5-[(3aR,6aR)-5-[(E)-3-(4-трифторметоксифенил)акрилоил]гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил]гексагидрооксазол[5,4-с]пиридин-2-он;

(3aR,7aR)-5-[(3aR,6aR)-5-[3-(4-трифторметоксифенил)пропионил]гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил]гексагидрооксазол[5,4-с]пиридин-2-он;

(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-фенилпроп-2-ен-1-он;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-фенилпропан-1-он;

(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(4-трифторметилфенил)проп-2-ен-1-он;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(4-трифторметил-фенил)пропан-1-он;

(3aR,6aS)-N-((1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-N-метил-5-(3-(4-(трифторметокси)фенил)пропаноил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксамид;

(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-6-((E)-3-(фтор-4-(трифторметокси)фенил)акрилоил)-N-метилоктагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-карбоксамид;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(6-трифторметилпиридин-3-ил)пропан-1-он;

1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(4-трифторметоксифенокси)этанон;

1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(4-хлор-2-изопропил-5-метилфенокси)этанон;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-дифенил-4-илпропан-1-он;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-фтор-2-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он;

1-[(3aS,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(4-хлор-2-изопропил-5-метилфенокси)этанон;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-(метилсульфонил)фенил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-(трифторметилтио)фенил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-он;

1-((3aR,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-2-(3-(трифторметокси)фенокси)этанон;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(3-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-[транс-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-с]пиридин-2-ил]-3-(3-трифторметоксифенил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-[транс-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-с]пиридин-2-ил]-3-(4-трифторметоксифенил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-[транс-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-с]пиридин-2-ил]-3-(3-хлор-5-трифторметоксифенил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-[транс-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-с]пиридин-2-ил]-3-(3,5-дихлорфенил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(6-фенилпиридин-3-ил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(5-трифторметилпиридин-2-ил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(4-пиридин-4-ил-фенил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(4-пиридин-3-ил-фенил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(4-пиридин-2-ил-фенил)проп-2-ен-1-он;

1-[(3aS,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(4-хлор-3-метилфенокси)этанон;

1-[(3aS,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(4-хлор-2-метилфенокси)этанон;

(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(5-фенилпиридин-2-ил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-(трифторметилсульфинил)фенил)проп-2-ен-1-он;
 1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(3-фтор-4-(трифторметокси)фенил)пропан-1-он;
 (3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-N-метил-6-(3-(4-(трифторметокси)фенил)пропаноил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-карбоксамид;
 (3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-6-(3-(3-фтор-4-(трифторметокси)фенил)пропаноил)-N-метилоктагидропирроло[3,4-d]азепин-2(1H)-карбоксамид;
 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(4-дифторметокси-фенил)пропан-1-он;
 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(2-фтор-4-трифторметоксифенил)пропан-1-он;
 1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-фтор-2-(трифторметил)фенил)пропан-1-он;
 1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(2-метил-4-(трифторметокси)фенил)пропан-1-он;
 1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)пропан-1-он;
 1-[(3aS,8aR)-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-3-(2-изопропилфенил)пропан-1-он;
 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(5-трифторметилпиридин-2-ил)пропан-1-он;
 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(5-фенилпиридин-2-ил)пропан-1-он;
 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(4-пиридин-4-ил-фенил)пропан-1-он;
 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(4-пиридин-3-ил-фенил)пропан-1-он;
 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(4-пиридин-2-ил-фенил)пропан-1-он;
 (3aS,8aR)-6-[3-(4-трифторметоксифенил)пропионил]октагидропирроло[3,4-d]азепин-2-карбоновой кислоты [2-(3H-[1,2,3]триазол-4-ил)этил]амид;
 (E)-3-[4-(трифторметокси)фенил]-1-[(3aS,8aR)-2-((S)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-проп-2-ен-1-он гидрохлорид;
 и их фармацевтически приемлемые соли.

43. Соединение по любому из пп. 1-41, выбранное из следующих соединений:
 транс-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-с]пиридин-5-карбоновой кислоты 3-хлор-5-метансульфонилбензиловый эфир;
 транс-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-с]пиридин-5-карбоновой кислоты 4-трифторметоксибензиловый эфир;
 1-[транс-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-с]пиридин-5-ил]-2-(4-трифторметоксифенокси)этанон;
 (E)-1-[транс-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-с]пиридин-5-ил]-3-(4-трифторметоксифенил)пропенон;
 (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(3-хлор-5-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он;
 (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-метокси-2-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-он;
 (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(2-циклопропилфенил)проп-2-ен-1-он;
 транс-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-с]пиридин-5-карбоновой кислоты 4-фтор-2-трифторметилбензиловый эфир;
 транс-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-с]пиридин-5-карбоновой кислоты 2-циклопропил-4-трифторметилбензиловый эфир;
 1-[(3aS,8aR)-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-2-(2-трифторметоксифенокси)этанон;
 транс-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-с]пиридин-5-карбоновой кислоты 2-метокси-4-трифторметоксибензиловый эфир;
 4-{2-[(3aS,8aR)-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-2-оксоэтокси}-3-трифторметилбензонитрил;
 1-[(3aS,8aR)-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-2-(4-хлор-2-изопропил-5-метилфенокси)этанон;

1-[(3aS,8aR)-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-2-[4-метил-2-(1-метилпирролидин-3-ил)фенокси]этанон;

1-[(3aS,8aR)-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-2-(2-хлор-4-фторфенокси)этанон;

1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-2-(2-хлор-4-(трифторметил)фенокси)этанон;

1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-2-(6-изопропил-3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-5-илокси)этанон;

(3aS,8aR)-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6-карбоновой кислоты 2-фтор-4-трифторметоксибензиловый эфир;

1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-2-(5-хлор-2-(трифторметил)фенокси)этанон;

1-[(3aS,8aR)-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-1,3,3a,4,5,7,8,8a-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-2-(2-трет-бутил-4-метоксифенокси)этанон;

4-[2-[(3aS,8aR)-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-1,3,3a,4,5,7,8,8a-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-2-оксоэтокси]-3-пропан-2-илбензонитрил;

1-[(3aS,8aR)-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-1,3,3a,4,5,7,8,8a-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-3-[3-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]пропан-1-он;

1-[(3aS,8aR)-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-1,3,3a,4,5,7,8,8a-октагидропирроло[3,4-d]азепин-6-ил]-3-[2-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]пропан-1-он;

(3aS,8aR)-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6-карбоновой кислоты 3-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)бензиловый эфир;

(3aS,8aR)-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6-карбоновой кислоты 2-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)бензиловый эфир;

(3aS,8aR)-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6-карбоновой кислоты 4-(2,2,2-трифторэтокси)бензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-6-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметоксибензиловый эфир;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-триазоло[4,5-b]пиридин-5-карбонил)-1,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-[4-(трифторметокси)фенил]пропан-1-он;

(3aS,6aS)-5-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-6-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметоксибензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(4-фтор-1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметоксибензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(7-фтор-1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметоксибензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(6-фтор-1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметоксибензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(4-хлор-1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметоксибензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(6-трифторметил-1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметоксибензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(4-метил-1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметоксибензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(6-метил-1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметоксибензиловый эфир;

1-[(3aR,6aR)-5-(4-фтор-1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(4-трифторметоксифенил)пропан-1-он;

(4-этоксихинолин-2-ил)((3aS,6aS)-5-(R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанон;

(4-этоксихинолин-2-ил)((3aS,6aS)-5-(4-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метанон;

6-[(3aR,6aR)-2-[3-[4-(трифторметокси)фенил]пропаноил]-1,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-5-карбонил]-3H-1,3-бензоксазол-2-он;

(3aS,6aS)-5-(2-оксо-2,3-дигидробензооксазол-6-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметоксибензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-цианобензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)бензиловый эфир;

(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-дифторметокси-3-фторбензиловый эфир;

1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(2-изопропилфенокси)этанон;
 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(2-трифторметил-фенокси)этанон;
 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(дифенил-2-илокси)этанон;
 (E)-1-[(3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(4-трифторметоксифенил)пропенон;
 1-((3aR,6aR)-5-((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)пропан-1-он;
 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(2-хлор-4-трифторметоксифенокси)этанон;
 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(2-пиррол-1-ил-фенокси)этанон;
 4-{2-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-оксоэтокси}-3-метоксибензонитрил;
 4-{2-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-оксоэтокси}-бензонитрил;
 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-феноксиэтанон;
 2-{2-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-оксоэтокси}-5-трифторметоксибензонитрил;
 1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-2-(2-изопропил-5-метилфенокси)этанон;
 (1H-бензотриазол-5-ил)-[(3aS,6aS)-5-(6-трифторметокси-1H-индол-2-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]метанон;
 (1H-бензотриазол-5-ил)-[(3aS,6aS)-5-(5-трифторметокси-1H-индол-2-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]метанон;
 1-[транс-2-(1H-бензотриазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-с]пиридин-5-ил]-3-(4-трифторметоксифенил)пропан-1-он;
 1-[транс-2-(1H-бензотриазол-5-илметил)октагидропирроло[3,4-с]пиридин-5-ил]-3-(4-трифторметоксифенил)пропан-1-он;
 1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(3-хлор-5-(трифторметил)фенил)пропан-1-он;
 1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(4-метокси-2-(трифторметил)фенил)пропан-1-он;
 1-((3aR,8aS)-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(7H)-ил)-3-(2-циклопропилфенил)пропан-1-он;
 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-1,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-[3-метокси-5-(трифторметокси)фенил]пропан-1-он;
 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(2-изопропил-5-метилфенокси)этанон;
 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(2-бром-4-трифторметоксифенокси)этанон;
 (1H-бензотриазол-5-ил)-[(3aR,6aR)-5-(4'-хлордифенил-4-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]метанон;
 4-{2-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-оксоэтокси}-3-изопропилбензонитрил;
 2-(2-ацетилфенокси)-1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]этанон;
 4-{2-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-оксоэтокси}-5-изопропил-2-метилбензонитрил;
 (1H-бензотриазол-5-ил)[(3aR,6aR)-5-(нафталине-2-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]метанон;
 (1H-бензотриазол-5-ил)[(3aS,6aS)-5-(4-метоксинафталине-2-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]метанон;
 4-{2-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-оксоэтокси}-3-этоксibenзонитрил;
 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(3-фтор-4-трифторметоксифенил)пропан-1-он;
 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(4-хлор-2-изопропилфенокси)этанон;

[(3aS,6aS)-5-(4'-хлордифенил-4-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-(R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-ил-метанон;
 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(4-трифторметоксифенил)пропан-1-он;
 (1H-бензотриазол-5-ил)[(3aS,6aS)-5-(4'-хлордифенил-4-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]метанон;
 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-[2-(тетрагидро-фуран-2-ил)феноксид]этанон;
 (1H-бензотриазол-5-ил)[(3aR,6aR)-5-(4-метоксинафталине-2-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]метанон;
 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(2-трет-бутилфеноксид)этанон;
 [(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил][транс-4-(4-хлорфенил)циклогексил]метанон;
 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(3-фтор-4-трифторметилфенил)пропан-1-он;
 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(2-фтор-4-трифторметилфенил)пропан-1-он;
 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-1,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(2-пиридин-3-илфеноксид)этанон;
 4-[3-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-1,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-оксопропил]-2-метил-5-пропан-2-илбензонитрил;
 4-[3-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-1,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-оксопропил]-3-пропан-2-илбензонитрил;
 [(3aR,6aR)-5-[1-(4-хлорфенил)пиперидин-4-карбонил]-1,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-(1H-бензотриазол-5-ил)метанон;
 [(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил]-1,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-(4-пропан-2-илоксинафталин-2-ил)метанон;
 [(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил]-1,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-(4-пропан-2-илоксихинолин-2-ил)метанон;
 1-[(3aR,6aR)-5-[(5R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил]-1,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]пропан-1-он;
 4-[2-[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил]-1,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-оксоэтокси]-2-метил-5-пропан-2-илбензонитрил;
 [(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил]-1,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-[1-(2,2,2-трифторэтокси)изохинолин-3-ил]метанон;
 1-[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил]-1,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(4-бром-2-трет-бутилфеноксид)этанон;
 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-1,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(4-бром-2-трет-бутилфеноксид)этанон;
 4-[2-[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил]-1,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-оксоэтокси]-3-трет-бутилбензонитрил;
 4-[2-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-1,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-оксоэтокси]-3-трет-бутилбензонитрил;
 [(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил]-1,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-[1-метил-5-(трифторметокси)индол-2-ил]метанон;
 1-[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил]-1,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-[4-(трифторметокси)феноксид]этанон;
 [(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил]-1,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-(1-этоксиизохинолин-3-ил)метанон;
 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)-1,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(2-трет-бутил-4-метоксифеноксид)этанон;
 ((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(4-этоксихинолин-2-ил)метанон;
 ((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(4-(2,2,2-трифторэтокси)хинолин-2-ил)метанон;
 ((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(6-циклобутокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)метанон;
 ((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(5-бром-6-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-ил)метанон;
 ((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(5-бром-6-(циклопропилметокси)пиридин-3-ил)метанон;

- ((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(5-циклопропил-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил)метанон;
- ((3aS,6aS)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(6-(2,2,2-трифторэтокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)метанон;
- (1H-бензотриазол-5-ил)-{(3aS,6aS)-5-[4-(4-хлорфенил)пиперидин-1-карбонил]гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил}метанон;
- (1H-бензотриазол-5-ил)-{(3aS,6aS)-5-[4-(4-хлорфенил)пиперазин-1-карбонил]гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил}метанон;
- и их фармацевтически приемлемые соли.
44. Соединение по любому из пп.1-42, выбранное из следующих соединений:
- транс-3,5-дихлорбензил-2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6H)карбоксилат;
- транс-3,5-дихлорбензил-2-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-6-карбонил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6H)-карбоксилат;
- (3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 3-хлор-5-метансульфонилбензиловый эфир;
- (3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметоксибензиловый эфир;
- (E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-он;
- 1-((3aR,6aR)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)пропан-1-он;
- 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(4-трифторметоксифенил)пропан-1-он;
- 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(4-трифторметилфенил)пропан-1-он;
- 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(4-хлор-2-изопропил-5-метилфеноксид)этанон;
- и их фармацевтически приемлемые соли.
45. Соединение по любому из пп.1-41 или 43, выбранное из следующих соединений:
- (3aS,6aS)-5-(4-фтор-1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметоксибензиловый эфир;
- 1-[(3aR,6aR)-5-(4-фтор-1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(4-трифторметоксифенил)пропан-1-он;
- (3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-дифторметокси-3-фторбензиловый эфир;
- (3aS,6aS)-5-(1,4,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметоксибензиловый эфир;
- (3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметоксибензиловый эфир;
- и их фармацевтически приемлемые соли.
46. Соединение по любому из пп.1-41, выбранное из следующих соединений:
- (3aS,6aS)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоновой кислоты 4-трифторметоксибензиловый эфир;
- 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-бензотриазол-5-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-3-(4-трифторметоксифенил)пропан-1-он;
- и их фармацевтически приемлемые соли.
47. Применение соединения по любому из пп.1-46 в качестве ингибитора активности аутоаксина.
48. Фармацевтическая композиция, ингибирующая активность аутоаксина, содержащая соединение по любому из пп.1-46 и терапевтически приемлемый носитель.

