

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202090138** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2020.07.01

(51) Int. Cl. *C07C 211/38* (2006.01)
C07C 217/52 (2006.01)
C07C 233/05 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.08.08

(54) **СОЕДИНЕНИЯ, СОСТАВЫ И СПОСОБЫ**

(31) 62/543,307; 62/553,728; 62/608,504
(32) 2017.08.09; 2017.09.01; 2017.12.20
(33) US
(86) PCT/US2018/045868
(87) WO 2019/032743 2019.02.14
(71) Заявитель:
ДЕНАЛИ ТЕРАПЬЮТИКС ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Крейг П Роберт А., Эстрада
Энтони А., Фэн Цзяньвэнь А., Фокс
Брайан, Хейл Кристофер Р.Х.,
Лекса Катрина В., Осипов Максим,
Ремарчук Трэвис, Суини Закари К., Де
Висенте Фидальго Хавьер (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Данное изобретение в целом относится к модуляторам эукариотического фактора инициации 2В или их фармацевтически приемлемой соли, стереоизомеру, смеси стереоизомеров или их пролекарствам и способам их получения и применения.

A1

202090138

202090138

A1

СОЕДИНЕНИЯ, СОСТАВЫ И СПОСОБЫ

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Данная заявка заявляет приоритет согласно 35 U.S.C. §119 (e) по предварительной заявке США № 62/543307, поданной 9 августа 2017 года, № 62/553728, поданной 1 сентября 2017 года, и № 62/608504, поданной 20 декабря 2017 года, каждая из которых включена в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Данный документ в целом относится к низкомолекулярным модуляторам эукариотического фактора инициации 2В и их применению в качестве терапевтических агентов, например, при лечении заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, Паркинсона, ALS и лобно-височная деменция.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Паркинсона (PD), боковой амиотрофический склероз (ALS), болезнь Альцгеймера (AD) и лобно-височная деменция (FTD), оказывают негативное влияние на жизнь миллионов людей.

[0004] Мультисубъединичные белковые комплексы эукариотического фактора инициации 2В и эукариотического фактора инициации 2 необходимы для инициации и регуляции синтеза белка в эукариотических клетках. Эукариотический фактор инициации 2В состоит из пяти субъединиц (α , β , γ , δ и ϵ), а эукариотический фактор инициации 2 состоит из трех субъединиц (α , β и γ). Эукариотический фактор инициации 2В функционирует в качестве фактора обмена гуаниновых нуклеотидов (GEF), который катализирует обмен гуанозин-5'-дифосфата (ГДФ) на гуанозин-5'-трифосфат (ГТФ) на эукариотическом факторе инициации 2, что позволяет ГТФ связанному эукариотическому фактору инициации 2 связываться с иницирующей метионин-переносящей РНК и иницировать синтез белка.

[0005] Эукариотический фактор инициации 2В активен в комплексе из десяти субъединиц димера. Эукариотический фактор инициации 2 активен, когда связан с ГТФ, и неактивен, когда связан с ГДФ. Более того, когда α субъединица эукариотического фактора инициации 2 фосфорилируется по серину 51, она ингибирует и регулирует активность обмена гуаниновых нуклеотидов в эукариотическом факторе инициации 2В. В своей фосфорилированной форме эукариотический фактор инициации 2 остается в неактивном состоянии, связанном с ГДФ, и инициация трансляции блокируется.

[0006] Взаимодействие между эукариотическим фактором инициации 2В и эукариотическим фактором инициации 2 играет важную роль в пути интегрированной реакции на стресс (ISR). Активация этого пути частично приводит к экспрессии ATF4 (активирующий фактор транскрипции 4) и образованию стрессовых гранул. Аберрантная активация ISR обнаруживается при множестве нейродегенеративных заболеваниях с сильной функциональной связью с патологией, характеризуемой РНК-связывающим/стресс-гранулярным TAR-ДНК-связывающим белком (TARDBP), также известным как TDP43. Активация eIF2В ингибирует ISR и ISR-зависимое образование гранул стресса и, как было установлено, является нейропротекторной в моделях многих заболеваний.

[0007] Нарушение активности эукариотического фактора инициации 2В коррелирует с активацией пути ISR, который связан с различными нейродегенеративными заболеваниями, включая болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз (ALS), болезнь Альцгеймера и лобно-височную деменцию. Мутации в TDP43 и других РНК-связывающих белках/стресс-гранулярных белках изменяют динамику стресс-гранул и вызывают

ALS. Ингибирование пути ISR может блокировать и способствовать растворению стресс-гранул. Кроме того, мутации в человеческих субъединицах эукариотического фактора инициации 2B были идентифицированы как вызывающие лейкоэнцефалопатию с исчезающим белым веществом (VWM) и детскую атаксию с гипомиелинизацией центральной нервной системы (CACH). У пациентов с VWM/CACH повреждения белого вещества сильно ухудшаются, а неврологические нарушения усугубляются после стрессов, и их активность по обмену гуаниновых нуклеотидов эукариотического фактора инициации 2B, как правило, ниже, чем обычно.

ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] В данном документе представлены соединения или фармацевтически приемлемая соль, изотопно-обогащенный аналог, стереоизомер, смесь стереоизомеров или их пролекарство, которые полезны для лечения и/или профилактики нейродегенеративных заболеваний (например, нейродегенерации при прионных заболеваниях).

[0009] В некоторых вариантах реализации предложены соединения, которые модулируют активность эукариотического фактора инициации 2B. В некоторых вариантах реализации соединения модулируют регуляцию эукариотического фактора инициации 2B. В некоторых аспектах соединения модулируют ингибирование эукариотического фактора инициации 2B фосфорилированным эукариотическим фактором инициации 2. В некоторых вариантах реализации соединения препятствуют взаимодействию между эукариотическим фактором инициации 2B и фосфорилированным эукариотическим фактором инициации 2. В некоторых вариантах реализации фосфорилированный эукариотический фактор инициации 2 фосфорилируется по его альфа-субъединице (фосфат эукариотического фактора инициации 2α).

[0010] В некоторых вариантах реализации предложены соединения, которые действуют как активаторы эукариотического фактора инициации 2B, повышая его активность обмена нуклеотидов ГДФ/ГТФ. В некоторых вариантах реализации соединения способствуют образованию димера эукариотического фактора инициации 2B. В других вариантах реализации соединения усиливают активность фактора обмена гуаниновых нуклеотидов (GEF) эукариотического фактора инициации 2B. В других вариантах реализации соединения увеличивают активность фактора обмена гуаниновых нуклеотидов (GEF) эукариотического фактора инициации 2B на его эукариотическом факторе инициации 2/ГДФ субстрате.

[0011] В некоторых вариантах реализации предложены соединения, которые десенсибилизируют клетки к вредным эффектам ингибирования эукариотического фактора инициации 2B. В некоторых вариантах реализации вредные эффекты включают экспрессию ATF4 и образование стрессовых гранул.

[0012] В другом варианте реализации предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, как описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, изотопно-обогащенный аналог, стереоизомер, смесь стереоизомеров или его пролекарство, и фармацевтически приемлемый носитель.

[0013] В другом варианте реализации предложен способ лечения заболевания или состояния, опосредованного, по меньшей мере частично, эукариотическим фактором инициации 2B, причем способ включает введение эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение, как описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, изотопно-обогащенного аналога, стереоизомера, смеси стереоизомеров или его пролекарства.

[0014] В другом варианте реализации предложен способ лечения заболевания или состояния, опосредованного, по меньшей мере частично, регуляцией эукариотического фактора инициации 2B, причем

способ включает введение эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение, как описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, изотопно-обогащенного аналога, стереоизомера, смеси стереоизомеров или его пролекарства и фармацевтически приемлемый носитель субъекту, нуждающемуся в этом.

[0015] В другом варианте реализации предложен способ стимулирования или стабилизации образования димера эукариотического фактора инициации 2В, причем способ включает введение эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение, как описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, изотопно-обогащенного аналога, стереоизомера, смеси стереоизомеров или его пролекарства, и фармацевтически приемлемый носитель, субъекту, нуждающемуся в этом.

[0016] В другом варианте реализации предложен способ стимулирования активности эукариотического фактора инициации 2В, причем способ включает введение эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение, как описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, изотопно-обогащенного аналога, стереоизомера, смеси стереоизомеров или его пролекарства, и фармацевтически приемлемый носитель, субъекту, нуждающемуся в этом.

[0017] В другом варианте реализации предложен способ десенсибилизации клеток к фосфорилированию эукариотического фактора инициации 2, причем способ включает введение эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение, как описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, изотопно-обогащенного аналога, стереоизомера, смеси стереоизомеров или его пролекарства, и фармацевтически приемлемый носитель, субъекту, нуждающемуся в этом.

[0018] В другом варианте реализации предложен способ ингибирования пути интегрированного ответа на стресс, причем способ включает введение эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение, как описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, изотопно-обогащенного аналога, стереоизомера, смеси стереоизомеров или его пролекарства, и фармацевтически приемлемый носитель, субъекту, нуждающемуся в этом.

[0019] В другом варианте реализации предложен способ ингибирования образования стрессовых гранул, причем способ включает введение эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение, как описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, изотопно-обогащенного аналога, стереоизомера, смеси стереоизомеров или его пролекарства, и фармацевтически приемлемый носитель, субъекту, нуждающемуся в этом.

[0020] В другом варианте реализации предложен способ ингибирования экспрессии ATF4, причем способ включает введение эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение, как описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, изотопно-обогащенного аналога, стереоизомера, смеси стереоизомеров или его пролекарства, и фармацевтически приемлемый носитель, субъекту, нуждающемуся в этом.

[0021] В данном документе также предложены композиции, включая фармацевтические композиции, наборы, которые включают соединения, и способы использования (или введения) и получения данных соединений. В данном документе дополнительно предложены соединения или их композиции для использования в способе лечения заболевания, расстройства или состояния, которое опосредуется по меньшей мере частично эукариотическим фактором инициации 2В. Кроме того, в данном документе предложены использования соединений или их композиций для изготовления лекарственного средства для

лечения заболевания, расстройства или состояния, которое опосредуется по меньшей мере частично эукариотическим фактором инициации 2В.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0022] В данном документе предлагаются иллюстративные варианты реализации данного изобретения. Однако следует признать, что данное описание не предназначено для ограничения объема настоящего раскрытия, а вместо этого представлено в качестве описания иллюстративных вариантов реализации данного изобретения.

1. Определения

[0023] Как используется в настоящем описании, следующие слова, фразы и символы, как правило, предназначены для того, чтобы иметь значения, изложенные ниже, за исключением того, что контекст, в котором они используются, указывает на иное.

[0024] Тире («-»), которое не находится между двумя буквами или символами, используется для обозначения точки присоединения заместителя. Например, $-C(O)NH_2$ присоединен через атом углерода. Тире спереди или конце химической группы является предметом удобства; химические группы могут быть изображены с одним или более тире или без них, не теряя своего обычного значения. Волнистая линия или пунктирная линия, проведенная через линию в структуре, указывает на указанное место присоединения группы. Если химически или структурно не требуется, то направление или стереохимия не указывается или не подразумевается порядком, в котором химическая группа написана или названа.

[0025] Приставка «C_{u-v}» указывает на то, что следующая группа содержит от *u* до *v* атомов углерода. Например, «C₁₋₆ алкил» указывает на то, что алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода.

[0026] Ссылка на значение «около» или параметр в данном документе включает (и описывает) варианты реализации изобретения, которые направлены на данное значение или параметр как таковой. В некоторых вариантах реализации изобретения, термин «около» включает указанное количество $\pm 10\%$. В других вариантах реализации изобретения, термин «около» включает указанное количество $\pm 5\%$. В других вариантах реализации изобретения, термин «около» включает указанное количество $\pm 1\%$. Также, термин «около X» включает описание «X». Кроме того, формы единственного числа включают формы множественного числа, если контекст явно не указывает на иное. Так, например, ссылка на «соединение» включает множество таких соединений, а ссылка на «анализ» включает ссылку на один или более анализов и их эквивалентов, известных специалистам в данной области техники.

[0027] Термин «алкил» относится к неразветвленной или разветвленной насыщенной углеводородной цепи. В контексте данного документа, алкил содержит от 1 до 20 атомов углерода (т.е., C₁₋₂₀ алкил), от 1 до 12 атомов углерода (т.е., C₁₋₁₂ алкил), от 1 до 8 атомов углерода (т.е., C₁₋₈ алкил), от 1 до 6 атомов углерода (т.е., C₁₋₆ алкил) или от 1 до 4 атомов углерода (т.е., C₁₋₄ алкил). Примеры алкильных групп включают, например, метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, *трет*-бутил, пентил, 2-пентил, изопентил, неопентил, гексил, 2-гексил, 3-гексил и 3-метилпентил. В случае, если алкильный остаток, имеющий определенное количество атомов углерода, назван по химическому названию или идентифицирован по молекулярной формуле, могут быть включены все позиционные изомеры, имеющие такое количество атомов углерода; таким образом, например, «бутил» включает н-бутил (то есть, $-(CH_2)_3CH_3$), втор-бутил (то есть, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), изобутил (то есть, $-CH_2CH(CH_3)_2$) и *трет*-бутил (то есть, $-C(CH_3)_3$); и «пропил» включает н-пропил (то есть, $-(CH_2)_2CH_3$) и изопропил (то есть, $-CH(CH_3)_2$).

[0028] Могут быть использованы некоторые общепринятые альтернативные химические названия. Например, двухвалентная группа, такая как двухвалентная «алкильная» группа, двухвалентная «арильная» группа, и т.д., может также упоминаться как «алкиленовая» группа или «алкиленильная» группа, «ариленовая» группа или «ариленильная» группа, соответственно. Кроме того, если явно не указано иное, в случаях, где комбинации групп упоминаются в данном документе как один фрагмент, например, арилалкил или аралкил, последняя упомянутая группа содержит атом, через который фрагмент присоединен к остальной части молекулы.

[0029] Термин «алкенил» относится к алкильной группе, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь и имеющую от 2 до 20 атомов углерода (т.е., C₂₋₂₀ алкенил), от 2 до 8 атомов углерода (т.е., C₂₋₈ алкенил), от 2 до 6 атомов углерода (т.е., C₂₋₆ алкенил) или от 2 до 4 атомов углерода (т.е., C₂₋₄ алкенил). Примеры алкенильных групп включают например, этенил, пропенил, бутадиенил (включая 1,2-бутадиенил и 1,3-бутадиенил).

[0030] Термин «алкинил» относится к алкильной группе, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь и имеющую от 2 до 20 атомов углерода (т.е., C₂₋₂₀ алкинил), от 2 до 8 атомов углерода (т.е., C₂₋₈ алкинил), от 2 до 6 атомов углерода (т.е., C₂₋₆ алкинил) или от 2 до 4 атомов углерода (т.е., C₂₋₄ алкинил). Термин «алкинил» также включает группы, имеющие одну тройную связь и одну двойную связь.

[0031] Термин «алкокси» относится к группе «алкил-О-». Примеры алкокси групп включают, например, метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси, *трет*-бутокси, втор-бутокси, *n*-пентокси, *n*-гексокси и 1,2-диметилбутокси.

[0032] Термин «алкоксиалкил» относится к группе «алкил-О-алкил».

[0033] Термин «алкилтио» относится к группе «алкил-S-». Термин «алкилсульфинил» относится к группе «алкил-S(O)-». Термин «алкилсульфонил» относится к группе «алкил-S(O)₂-». Термин «алкилсульфонилалкил» относится к -алкил-S(O)₂-алкилу.

[0034] Термин «ацил» относится к группе -C(O)R^y, где R^y представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как определено в данном документе. Примеры ацила включают, например, формил, ацетил, циклогексилкарбонил, циклогексилметилкарбонил и бензоил.

[0035] Термин «амидо» относится как к «C-амидо» группе, которая относится к группе -C(O)NR^yR^z и к «N-амидо» группе, которая относится к группе -NR^yC(O)R^z, где R^y и R^z независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как определено в данном документе, или R^y и R^z взятые вместе для образования циклоалкила или гетероциклила; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как определено в данном документе.

[0036] Термин «амино» относится к группе -NR^yR^z, где R^y и R^z независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как определено в данном документе.

[0037] Термин «аминоалкил» относится к группе «-алкил-NR^yR^z», где R^y и R^z независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как определено в данном документе.

[0038] Термин «амидино» относится к $-C(NR^y)(NR^z_2)$, где R^y и R^z независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как определено в данном документе.

[0039] Термин «арил» относится к ароматической карбоциклической группе, имеющей одно кольцо (например, моноциклическое) или более колец (например, бициклическое или трициклическое), в том числе к конденсированным системам. В контексте данного документа, арил содержит от 6 до 20 кольцевых атомов углерода (т.е., C_{6-20} арил), от 6 до 12 кольцевых атомов углерода (т.е., C_{6-12} арил) или от 6 до 10 кольцевых атомов углерода (т.е., C_{6-10} арил). Примеры арильных групп включают, например, фенил, нафтил, флуоренил и антрил. Арил, однако, не охватывает или не перекрывается каким-либо образом с гетероарилом, определенным ниже. Если одна или более арильных групп сконденсированы с гетероарилом, результирующая кольцевая система представляет собой гетероарил. Если одна или более арильных групп конденсированы с гетероциклилом, результирующая кольцевая система представляет собой гетероциклил.

[0040] Термин «арилалкил» или «аралкил» относится к группе «арил-алкил».

[0041] Термин «карбамоил» относится как к «О-карбамоил» группе, которая относится к группе $-O-C(O)NR^yR^z$, так и к «N-карбамоил» группе, которая относится к группе $-NR^yC(O)OR^z$, где R^y и R^z независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как определено в данном документе.

[0042] Термин «эфир карбоновой кислоты» или «сложный эфир» относится как к $-OC(O)R^x$, так и к $-C(O)OR^x$, где R^x представляет собой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как определено в данном документе.

[0043] Термин «цианоалкил» относится к алкильной группе, как определено выше, где один или более (например, от одного до трех) атомов водорода заменены на циано ($-CN$) группу.

[0044] Термин «циклоалкил» относится к насыщенной или частично ненасыщенной циклической алкильной группе, имеющей одно кольцо или более колец, включая конденсированные, мостиковые и спирокольцевые системы. Термин «циклоалкил» включает циклоалкенильные группы (то есть, циклическая группа, имеющая по меньшей мере одну двойную связь) и карбоциклические конденсированные кольцевые системы, имеющие по меньшей мере один sp^3 атом углерода (т.е., по меньшей мере одно неароматическое кольцо). В контексте данного документа, циклоалкил содержит от 3 до 20 кольцевых атомов углерода (т.е., C_{3-20} циклоалкил), от 3 до 12 кольцевых атомов углерода (т.е., C_{3-12} циклоалкил), от 3 до 10 кольцевых атомов углерода (т.е., C_{3-10} циклоалкил), от 3 до 8 кольцевых атомов углерода (т.е., C_{3-8} циклоалкил), или от 3 до 6 кольцевых атомов углерода (т.е., C_{3-6} циклоалкил). Моноциклические группы включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Полициклические группы включают, например, бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[2.2.2]октанил, адамантил, норборнил, декалинил, 7,7-диметил-бицикло[2.2.1]гептанил и тому подобное. Дополнительно, термин циклоалкил предназначен для охвата любого неароматического кольца, которое может быть сконденсировано с арильным кольцом, независимо от присоединения к остальной части молекулы. Кроме того, циклоалкил также включает «спироциклоалкил», когда имеется два положения для замещения на одном и том же атоме углерода, например спиро[2.5]октанил, спиро[4.5]деканил или спиро[5.5]ундеканил.

[0045] Термин «циклоалкокси» относится к «-О-циклоалкилу».

[0046] Термин «циклоалкилалкил» относится к группе «циклоалкил-алкил».

[0047] Термин «циклоалкилалкокси» относится к «-О-алкил-циклоалкилу».

[0048] Термин «гуанидино» относится к $-NR^yC(=NR^z)(NR^yR^z)$, где каждый R^y и R^z независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как определено в данном документе.

[0049] Термин «гидразино» относится к $-NHNH_2$.

[0050] Термин «имино» относится к группе $-C(NR^y)R^z$, где R^y и R^z каждый независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как определено в данном документе.

[0051] Термин «имидо» относится к группе $-C(O)NR^yC(O)R^z$, где R^y и R^z каждый независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как определено в данном документе.

[0052] Термин «галоген» относится к атомам, занимающим группу VIIA периодической таблицы, таким как фтор, хлор, бром или йод.

[0053] Термин «галогеналкил» относится к неразветвленной или разветвленной алкильной группе, как определено выше, где один или более (например, от одного до пяти или от одного до трех) атомов водорода заменены галогеном. Например, где остаток замещен более чем одним галогеном, его можно упомянуть, используя префикс, соответствующий количеству присоединенных галогенных составляющих. Дигалогеналкил и тригалогеналкил относятся к алкилу, замещенному двумя («ди») или тремя («три») галогенсодержащими группами, которые могут быть, но не обязательно, одним и теми же атомами галогена. Примеры галогеналкила включают, например, трифторметил, дифторметил, фторметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, 1,2-дифторэтил, 3-бром-2-фторпропил, 1,2-дибромэтил и тому подобное.

[0054] Термин «галогеналкокси» относится к алкоксигруппе, как определено выше, где один или более (например, от одного до пяти или от одного до трех) атомов водорода заменены галогеном.

[0055] Термин «гидроксиалкил» относится к алкильной группе, как определено выше, где один или более (например, от одного до пяти или от одного до трех) атомов водорода заменены гидроксигруппой.

[0056] Термин «гетероалкил» относится к алкильной группе, в которой один или более (например, от одного до пяти или от одного до трех) атомов углерода (и любые связанные атомы водорода) каждый независимо замещен той же или другой гетероатомной группой, при условии, что присоединение к остальной части молекулы осуществляется через атом углерода. Термин «гетероалкил» включает неразветвленную или разветвленную насыщенную цепь, содержащую атом углерода и гетероатомы. В качестве примера, 1, 2 или 3 атомов углерода могут быть независимо замещены той же или другой гетероатомной группой. Гетероатомные группы включают, но не ограничиваются ими, $-NR^y-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, и тому подобное, где R^y представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещен, как определено в данном документе. Примеры гетероалкильных групп включают, например, простые эфиры (например, $-CH_2OCH_3$, $-CH(CH_3)OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, и т. д.), тиоэфиры (например, $-CH_2SCH_3$, $-CH(CH_3)SCH_3$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CH_2SCH_2CH_2SCH_3$ и др.), сульфоны (например, $-CH_2S(O)_2CH_3$, $-CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $-CH_2CH_2S(O)_2CH_2CH_2OCH_3$, и т. д.) и амины (например, $-CH_2NR^yCH_3$, $-CH(CH_3)NR^yCH_3$, $-CH_2CH_2NR^yCH_3$, $-CH_2CH_2NR^yCH_2CH_2NR^yCH_3$, и т. д., где R^y представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещен, как определено в данном документе). В контексте данного документа,

гетероалкил включает от 1 до 10 атомов углерода, от 1 до 8 атомов углерода или от 1 до 4 атомов углерода; и от 1 до 3 гетероатомов, от 1 до 2 гетероатомов или 1 гетероатом.

[0057] Термин «гетероалкилен» относится к двухвалентной алкильной группе (то есть алкилену), в которой один или более (например, от одного до пяти или от одного до трех) атомов углерода (и любых связанных атомов водорода) каждый независимо замещены одинаковыми или разными гетероатомными группами. «Гетероалкиленовые» группы должны иметь по меньшей мере один атом углерода и по меньшей мере одну гетероатомную группу в цепи. Термин «гетероалкилен» включает неразветвленную или разветвленную насыщенную цепь, содержащую атом углерода и гетероатомы. В качестве примера, 1, 2 или 3 атомов углерода могут быть независимо замещены той же или другой гетероатомной группой. Гетероатомные группы включают, но не ограничиваются ими, $-NR^y-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, и тому подобное, где R^y представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как определено в данном документе. Примеры гетероалкиленовых групп включают, например, $-CH_2OCH_2-$, $-CH(CH_3)OCH_2-$, $-CH_2CH_2OCH_2-$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2-$, $-CH_2SCH_2-$, $-CH(CH_3)SCH_2-$, $-CH_2CH_2SCH_2-$, $-CH_2CH_2SCH_2CH_2SCH_2-$, $-CH_2S(O)_2CH_2-$, $-CH(CH_3)S(O)_2CH_2-$, $-CH_2CH_2S(O)_2CH_2-$, $-CH_2CH_2S(O)_2CH_2CH_2OCH_2-$, $-CH_2NR^yCH_2-$, $-CH(CH_3)NR^yCH_2-$, $-CH_2CH_2NR^yCH_2-$, $-CH_2CH_2NR^yCH_2CH_2NR^yCH_2-$, и т. д., где R^y представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещен, как определено в данном документе). В контексте данного документа, гетероалкилен включает от 1 до 10 атомов углерода, от 1 до 8 атомов углерода или от 1 до 4 атомов углерода; и от 1 до 3 гетероатомов, от 1 до 2 гетероатомов или 1 гетероатом. Используемый в данном документе термин «гетероалкилен» не включает группы, такие как амиды или другие функциональные группы, имеющие оксо группу, присутствующие на одном или более атомах углерода.

[0058] Термин «гетероарил» относится к ароматической группе, имеющей одно кольцо, несколько колец или несколько конденсированных колец, с одним или более кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В контексте данного документа, гетероарил включает от 1 до 20 кольцевых атомов углерода (т.е., C_{1-20} гетероарил), от 3 до 12 кольцевых атомов углерода (т.е., C_{3-12} гетероарил), или от 3 до 8 кольцевых атомов углерода (т.е., C_{3-8} гетероарил); и от 1 до 5 кольцевых гетероатомов, от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, от 1 до 3 кольцевых гетероатомов, от 1 до 2 кольцевых гетероатомов или 1 кольцевой гетероатом, независимо выбранных из атомов азота, кислорода и серы. В некоторых случаях, гетероарил включает 5-10 членные кольцевые системы, 5-7 членные кольцевые системы или 5-6 членные кольцевые системы, каждая независимо имеющая от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, от 1 до 3 кольцевых гетероатомов, от 1 до 2 кольцевых гетероатомов или 1 кольцевой гетероатом, независимо выбранных из атомов азота, кислорода и серы. Примеры гетероарильных групп включают, например, акридинил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензиндолил, бензофуранил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотриазолил, бензо[4,6]имидазо[1,2-а]пиридил, карбазолил, циннолинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, изотиазолил, имидазолил, индазолил, индолил, индазолил, изоиндолил, изохинолил, изоксазолил, нафтиридилил, оксадиазолил, оксазолил, 1-оксидопиридинил, 1-оксидопиримидинил, 1-оксидопиразинил, 1-оксидопиридазинил, феназинил, фталазинил, птеридинил, пуридил, пирролил, пиразолил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, хиनाзолинил, хиноксалинил, хинолинил, хинуклидинил, изохинолинил, тиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил и триазинил. Примеры конденсированных гетероарильных колец включают, но не ограничиваются ими, бензо[d]тиазолил, хинолинил, изохинолинил, бензо[b]тиофенил, индазолил,

бензо[d]имидазол, пиразоло[1,5-a]пиридинил и имидазо[1,5-a]пиридинил, где гетероарил может быть связан через любое кольцо конденсированной системы. Любое ароматическое кольцо, имеющее одно или более конденсированных колец, содержащих по меньшей мере один гетероатом, считается гетероарилом независимо от присоединения к остальной части молекулы (т.е. через любое из конденсированных колец). Гетероарил не охватывает или перекрывается с арилом, как определено выше.

[0059] Термин «гетероарилалкил» относится к группе «гетероарил-алкил».

[0060] Термин «гетероцикл» относится к насыщенной или частично ненасыщенной циклической алкилгруппе с одним или более кольцевыми гетероатомами независимо выбранными из атомов азота, кислорода и серы. Термин «гетероцикл» включает гетероциклоалкенильные группы (то есть, гетероциклильную группу, имеющую по меньшей мере одну двойную связь), мостиковые гетероциклильные группы, конденсированные гетероциклильные группы и спиро-гетероциклилиновые группы. Гетероцикл может представлять собой одно кольцо или более колец, в которых многократные кольца могут быть конденсированными, мостиковыми или спиро, и могут содержать одну или более (например, от одной до трех или от одной или двух) оксо (= O) или N-оксидных (-O-) фрагментов. Любое неароматическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, считается гетероциклом, независимо от прикрепления (т.е., может быть связано через атом углерода или гетероатом). Кроме того, термин гетероцикл предназначен для охвата любого неароматического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом, причем это кольцо может быть сконденсировано с арильным или гетероарильным кольцом независимо от прикрепления к остальной части молекулы. В контексте данного документа, гетероцикл содержит от 2 до 20 кольцевых атомов углерода (т.е., C₂₋₂₀ гетероцикл), от 2 до 12 кольцевых атомов углерода (т.е., C₂₋₁₂ гетероцикл), от 2 до 10 кольцевых атомов углерода (т.е., C₂₋₁₀ гетероцикл), от 2 до 8 кольцевых атомов углерода (т.е., C₂₋₈ гетероцикл), от 3 до 12 кольцевых атомов углерода (т.е., C₃₋₁₂ гетероцикл), от 3 до 8 кольцевых атомов углерода (т.е., C₃₋₈ гетероцикл) или от 3 до 6 кольцевых атомов углерода (т.е., C₃₋₆ гетероцикл); содержит 1 по 5 кольцевых гетероатомов, от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, от 1 до 3 кольцевых гетероатомов, от 1 до 2 кольцевых гетероатомов или 1 гетероатом, независимо выбранных из атома азота, серы или кислорода. Примеры гетероциклильных групп включают, например, азетидинил, азепинил, бензодиоксолил, бензо[b][1,4]диоксепинил, 1,4-бензодиоксанил, бензопиранил, бензодиоксинил, бензопиранонил, бензофуранонил, диоксоланил, дигидропиранил, гидропиранил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолинил, фуранонил, имидазолинил, имидазолидинил, индолинил, индолизинил, изоиндолинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, оксиранил, оксетанил, фенотиазинил, феноксазинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тритианил, тетрагидрохинолинил, тиофенил (то есть, тиенил), тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксотiomорфолинил и 1,1-диоксотiomорфолинил. Термин «гетероцикл» также включает «спирогетероцикл», в случае, если есть два положения для замещения на одном и том же атоме углерода. Примеры спиро-гетероциклильных колец включают, например, бициклические и трициклические кольцевые системы, такие как 2-окса-7-азаспиро[3,5]нонанил, 2-окса-6-азаспиро[3,4]октанил и 6-окса-1-азаспиро[3,3]гептанил. Примеры конденсированных-гетероциклильных колец включают, но не ограничиваются ими, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 4,5,6,7-тетрагидротieno[2,3-c]пиридинил, индолинил и изоиндолинил, где гетероцикл может быть связан через любое кольцо конденсированной системы.

[0061] Термин «гетероциклалкил» относится к группе «гетероцикл-алкил».

[0062] Термин «оксим» относится к группе $-CR^y(=NOH)$, где R^y представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как определено в данном документе.

[0063] Термин «сульфонил» относится к группе $-S(O)_2R^y$, где R^y представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как определено в данном документе. Примеры сульфонилла представляют собой метилсульфонил, этилсульфонил, фенилсульфонил и толуолсульфонил.

[0064] Термин «сульфинил» относится к группе $-S(O)R^y$, где R^y представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как определено в данном документе. Примеры сульфинилла представляют собой метилсульфинил, этилсульфинил, фенилсульфинил и толуолсульфинил.

[0065] Термин «сульфонамидо» относится к группам $-SO_2NR^yR^z$ и $-NR^ySO_2R^z$, где R^y и R^z каждый независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как определено в данном документе.

[0066] Термины «необязательный» или «необязательно» означают, что описанное впоследствии событие или обстоятельство может или не может произойти, и что описание включает случаи, когда произошло событие или обстоятельство, и случаи, когда это не происходит. Кроме того, термин «необязательно замещенный» относится к одному или более (например, от одного до пяти или от одного до трех) атомам водорода на обозначенном атоме или группе, который может быть заменен или не может быть заменен на остальную часть, отличную от водорода.

[0067] В некоторых вариантах реализации R^y и R^z , используемые в данном документе, являются необязательно замещенными. В некоторых вариантах реализации R^y и R^z , используемые в данном документе, являются незамещенными.

[0068] В контексте данного документа «замещенный» означает любую из вышеуказанных групп (например, алкил, алкенил, алкинил, алкилен, алкокси, галогеналкил, галогеналкокси, циклоалкил, арил, гетероциклил, гетероарил и/или гетероалкил), где по меньшей мере один атом водорода замещен связью не с атомом водорода, например с, но не ограничиваясь ими, алкилом, алкенилом, алкинилом, алкокси, алкилтио, ацилом, амидо, амино, амидино, арилом, аралкилом, азидо, карбамоилом, карбоксилем, карбоксильным эфиром, циано, циклоалкилом, циклоалкилалкилом, гуанадином, галогеном, галогеналкилом, галогеналкокси, гидроксилалкилом, гетероалкилом, гетероаклилом, гетероаклилкилом, гетероциклилом, гетероциклилалкилом, гидразином, гидразоном, имино, имидо, гидрокси, оксо, оксимом, нитро, сульфонилем, сульфинилом, алкилсульфонилем, алкилсульфинилом, тиоцианатом, сульфидной кислотой, сульфидной кислотой, сульфонамидом, тиолом, тиоксо, N-оксидом или $-Si(R^y)_3$, где каждый R^y независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил.

[0069] В некоторых вариантах реализации «замещенный» включает любую из указанных выше алкильных, алкенильных, алкинильных, циклоалкильных, гетероциклильных, арильных или гетероарильных групп, в которых один или более (например, от одного до пяти или от одного до трех) атомов водорода независимо замещены дейтерием, галогеном, циано, нитро, азидо, оксо, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, циклоалкилом, гетероциклилом, арилом, гетероарилом, $-NR^gR^h$, $-NR^gC(=O)R^h$, $-NR^gC(=O)NR^gR^h$, -

$\text{NR}^g\text{C}(=\text{O})\text{OR}^h$, $-\text{NR}^g\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{R}^h$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^g$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^g$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^g$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^g$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{OR}^g$, $-\text{SR}^g$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^g$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^g$, $-\text{OS}(=\text{O})_{1-2}\text{R}^g$, $-\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{OR}^g$, $-\text{NR}^g\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{NR}^g\text{R}^h$, $=\text{NSO}_2\text{R}^g$, $=\text{NOR}^g$, $-\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{SF}_5$, $-\text{SCF}_3$ или $-\text{OCF}_3$. В некоторых вариантах реализации «замещенный» также означает любую из вышеуказанных групп, в которой один или более (например, от одного до пяти или от одного до трех) атомов водорода заменены на $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^g$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^g$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}^g$, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NR}^g\text{R}^h$. В вышеизложенном R^g и R^h являются одинаковыми или разными и независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, тиоалкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, галогеналкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил и/или гетероарилалкил. В некоторых вариантах реализации «замещенный» также означает любую из вышеуказанных групп, в которых один или более (например, от одного до пяти или от одного до трех) атомов водорода заменены связью с амино, циано, гидроксилом, имино, нитро, оксо, тиоксо, галогеном, алкилом, алкокси, алкиламино, тиоалкилом, арилом, аралкилом, циклоалкилом, циклоалкилалкилом, галогеналкилом, гетероциклилом, N-гетероциклилом, гетероциклилалкилом, гетероарилом и/или гетероарилалкилом, или два из R^g и R^h и R^i взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное оксо, галогеном или алкилом, необязательно замещенным оксо, галогеном, амино, гидроксилом или алкокси.

[0070] Полимеры или подобные неопределенные структуры описываемые путем определения заместителей с дополнительными заместителями, с экстраполированием до бесконечности (например, замещенный арил, имеющий замещенный алкил, который сам замещен замещенной арильной группой, которая далее замещена замещенной гетероалкильной группой, и т.п.) не предназначены для включения в данный документ. Если не указано иное, максимальное число последовательных замещений в соединениях, описанных в данном документе, равно трем. Например, последовательные замены замещенных арильных групп двумя другими замещенными арильными группами ограничиваются ((замещенный арил)замещенный арил)замещенный арил. Аналогично, приведенные выше определения не предназначены для включения недопустимых схем замещения (например, метил, замещенный 5 атомами фтора или гетероарилгруппами, имеющими два соседних кольцевых атома кислорода). Такие недопустимые схемы замещения хорошо известны специалисту в данной области техники. При использовании для модификации химической группы, термин «замещенный» может описывать другие химические группы, определенные в данном документе.

[0071] В некоторых вариантах реализации, используемых в данном документе, фраза «один или более» относится к одному-пяти. В некоторых вариантах реализации, используемых в данном документе, фраза «один или более» относится к одному-трем.

[0072] Любое соединение или структура, приведенные в данном документе, также предназначены для обозначения немеченых форм, а также изотопно-меченых форм соединений. Эти формы соединений могут также называться «изотопно-обогащенными аналогами». Изотопно-меченые соединения имеют структуры, изображенные в данном документе, за исключением того, что один или более (например, от одного до пяти или от одного до трех) атомов замещаются атомом, имеющим заданную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть включены в раскрытые соединения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и йода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I , соответственно. В данном документе включены такие различные изотопно-меченые соединения по настоящему изобретению, в которые включены такие радиоактивные изотопы, как ^3H , ^{13}C и ^{14}C . Такие изотопно-меченые соединения могут быть полезны в метаболических исследованиях, кинетических исследованиях реакций, способах обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (СПЕКТ),

включая анализы распределения субстрата или лекарственного средства в ткани, или при лечении пациентов радиоактивными лекарственными средствами.

[0073] Термин «изотопно-обогащенные аналоги» включает «дейтерированные аналоги» соединений, описанных в данном документе, в которых один или более (например, от одного до пяти или от одного до трех) атомов водорода замещены дейтерием, таким как водород на атоме углерода. Такие соединения проявляют повышенную устойчивость к метаболизму и поэтому полезны для увеличения периода полураспада любого соединения при введении млекопитающему, особенно человеку. См., например, Foster, «Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism,» Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). Такие соединения синтезируют с помощью известных в данной области способов, например, с использованием исходных веществ, в которых один или более (например, от одного до пяти или от одного до трех) атомов водорода заменены дейтерием.

[0074] Меченные дейтерием или замещенные терапевтические соединения по данному изобретению могут иметь улучшенные свойства DMPK (метаболизм лекарственных веществ и фармакокинетика), относящиеся к поглощению, распределению, метаболизму и выведению (ADME). Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может придавать определенные терапевтические преимущества, связанные с большей метаболической стабильностью, например, увеличенным периодом полужизни *in vivo*, сниженными требованиями к дозировке и/или улучшением терапевтического индекса. Меченое ^{18}F , ^3H , ^{11}C соединение может быть полезно для ПЭТ или СПЕКТ, или других визуализирующих методов исследования. Изотопно-меченные соединения согласно данного изобретения и их пролекарства могут быть в общем случае получены посредством методик, описанных в схемах или в примерах и методиках, описанных ниже, путем замены неизотопно-меченного реагента легко доступным изотопно-меченым реагентом. Понятно, что дейтерий в данном контексте рассматривается как заместитель в соединении, описанном в данном документе.

[0075] Концентрация такого более тяжелого изотопа, в частности дейтерия, может быть определена с помощью коэффициента изотопного обогащения. В соединениях данного изобретения подразумевается, что любой атом, специально не обозначенный как конкретный изотоп, представляет собой любой стабильный изотоп этого атома. Если не указано иное, в случае, если позиция обозначена конкретно как «Н» или «водород», считается, что позиция имеет водород в изотопном составе природного изотопа. Соответственно, в соединениях данного изобретения предполагается, что любой атом, конкретно обозначенный как дейтерий (D), представляет собой дейтерий.

[0076] Во многих случаях соединения данного изобретения способны образовывать кислые и/или основные соли в силу присутствия аминогруппы и/или карбоксильных групп или групп, сходных с ними.

[0077] Также предлагаются или фармацевтически приемлемая соль, изотопно-обогащенный аналог, дейтерированный аналог, стереоизомер, смесь стереоизомеров и пролекарства соединений, описанных в данном документе. Термины «фармацевтически приемлемый» или «физиологически приемлемый» относятся к соединениям, солям, композициям, лекарственным формам и другим материалам, которые полезны при приготовлении фармацевтической композиции, которая подходит для применения в ветеринарии или фармацевтике.

[0078] Термин «фармацевтически приемлемая соль» данного соединения относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства данного соединения и которые не являются биологически или иным образом нежелательными. Термины «фармацевтически приемлемые соли» или «физиологически приемлемые соли» включают, например, соли с неорганическими кислотами и соли с

органической кислотой. Кроме того, если соединения, описанные в данном документе, получают в виде кислотно-аддитивной соли, свободное основание может быть получено путем подщелачивания раствора кислой соли. И наоборот, если продукт является свободным основанием, аддитивная соль, в частности фармацевтически приемлемая аддитивная соль, может быть получена путем растворения свободного основания в подходящем органическом растворителе и обработкой раствора кислотой в соответствии с обычными способами получения солей присоединения кислоты из основных соединений. Специалисты в данной области техники поймут различные подходы синтеза, которые могут быть использованы для получения нетоксичных фармацевтически приемлемых солей присоединения. Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты могут быть получены из неорганических и органических кислот. Соли, полученные из неорганических кислот, включают, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и тому подобное. Соли, полученные из органических кислот, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, глюконовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, шавелевую кислоту, яблочную кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, малиновую кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, *p*-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и тому подобное. Аналогично, фармацевтически приемлемые соли присоединения основания могут быть получены из неорганических и органических оснований. Соли, полученные из неорганических оснований, включают только в качестве примера соли натрия, калия, лития, алюминия, аммония, кальция и магния. Соли, полученные из органических оснований, включают, но не ограничиваются ими, соли первичных, вторичных и третичных аминов, такие как алкиламины (т.е., $\text{NH}_2(\text{алкил})$), диалкиламины (т.е., $\text{HN}(\text{алкил})_2$), триалкиламины (т.е., $\text{N}(\text{алкил})_3$), замещенные алкиламины (т.е., $\text{NH}_2(\text{замещенный алкил})$), ди(замещенные алкил)амины (т.е., $\text{HN}(\text{замещенный алкил})_2$), три(замещенный алкил)амины (т.е., $\text{N}(\text{замещенный алкил})_3$), алкениламины (т.е., $\text{NH}_2(\text{алкенил})$), диалкениламины (т.е., $\text{HN}(\text{алкенил})_2$), триалкениламины (т.е., $\text{N}(\text{алкенил})_3$), замещенные алкениламины (т.е., $\text{NH}_2(\text{замещенный алкенил})$), ди(замещенный алкенил)амины (т.е., $\text{HN}(\text{замещенный алкенил})_2$), три(замещенные алкенил)амины (т.е., $\text{N}(\text{замещенные алкенил})_3$), моно-, ди- или трициклоалкиламины (т.е., $\text{NH}_2(\text{циклоалкил})$, $\text{HN}(\text{циклоалкил})_2$, $\text{N}(\text{циклоалкил})_3$), моно-, ди- или триариламины (т.е., $\text{NH}_2(\text{арил})$, $\text{HN}(\text{арил})_2$, $\text{N}(\text{арил})_3$) или смешанные амины, и т.п. Конкретные примеры подходящих аминов включают только в качестве примера изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, три(изопропил)амин, три(*n*-пропил)амин, этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, пиперазин, пиперидин, морфолин, *N*-этилпиперидин и тому подобное.

[0079] Термин «гидрат» относится к комплексу, образованному объединением описанного в данном документе соединения и воды.

[0080] Термин «сольват» относится к ассоциату или комплексу одной или более молекул растворителя и соединения по данному изобретению. Примеры растворителей, которые образуют сольваты, включают, но не ограничиваются ими, воду, изопропанол, этанол, метанол, диметилсульфоксид, этилацетат, уксусную кислоту и этаноламин.

[0081] Некоторые из соединений существуют в виде таутомеров. Таутомеры находятся в равновесии друг с другом. Например, амидосодержащие соединения могут находиться в равновесии с таутомерами имидокислоты. Независимо от того, какой таутомер показан и независимо от природы равновесия между таутомерами, специалистам в данной области техники понятно, что они включают как таутомеры амида, так и имидокислоты. Таким образом, соединения, содержащие амид, понимаются как их таутомеры

имидокислоты. Аналогичным образом, подразумевается, что соединения, содержащие имидокислоту, включают их амидные таутомеры.

[0082] Соединения по данному изобретению или их фармацевтически приемлемые соли включают асимметричный центр и, таким образом, могут образовывать энантимеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые могут быть определены с точки зрения абсолютной стереохимии как (*R*)- или (*S*)- или, как (*D*)-или (*L*)- для аминокислот. Данное изобретение предназначено для включения всех таких возможных изомеров, а также их рацемических и оптически чистых форм. Оптически активные (+) и (-), (*R*)- и (*S*)-, или (*D*)- и (*L*)- изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов, или разделены с использованием обычных способов, например, хроматографии и фракционной кристаллизации. Обычные способы получения/выделения индивидуальных энантимеров включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого исходного вещества или разделения рацемата (или рацемата соли или производного) с использованием, например, хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (ВЭЖХ). В случае, если описанные в данном документе соединения содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, и, если не указано иное, предполагается, что соединения включают как геометрические изомеры *E*, так и *Z*.

[0083] Термин «стереоизомер» относится к соединению, состоящему из тех же атомов, связанных одними и теми же связями, но имеющему разные трехмерные структуры, которые не являются взаимозаменяемыми. Настоящее изобретение относится к различным стереоизомерам и их смесям и включает «энантимеры», которые относятся к двум стереоизомерам, молекулы которых являются несравнимыми зеркальными изображениями друг друга.

[0084] Термин «диастереомеры» относится к стереоизомерам, которые имеют по меньшей мере два асимметричных атома, но которые не являются зеркальными отображениями друг друга.

[0085] Относительные центры соединений, как изображено в данном документе, обозначены графически с использованием стиля «толстой связи» (жирные или параллельные линии), а абсолютная стереохимия изображена с использованием клиновых связей (жирные или параллельные линии).

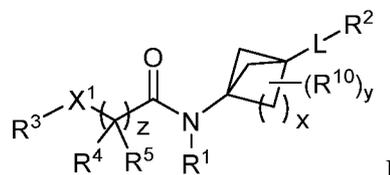
[0086] Термин «пролекарства» относится к любому соединению, которое высвобождает активное исходное лекарственное вещество в соответствии со структурой, описанной в данном документе *in vivo*, когда такое пролекарство вводится субъекту млекопитающему. Пролекарства соединения, описанного в данном документе, получают путем модификации функциональных групп, присутствующих в соединении, описанном в данном документе, таким образом, что модификации могут быть расщеплены *in vivo* для высвобождения исходного соединения. Пролекарства могут быть получены путем модификации функциональных групп, присутствующих в соединениях, таким образом, что модификации расщепляются либо с помощью рутинной манипуляции, либо *in vivo* до исходных соединений. Пролекарства включают соединения, описанные в данном документе, где гидроксильная, амино, карбоксильная или сульфгидрильная группа в соединении, описанном в данном документе, связаны с любой группой, которая может быть расщеплена *in vivo* для высвобождения свободной гидроксильной, амино или сульфгидрильной группы, соответственно. Примеры пролекарства включают, но не ограничиваются ими, сложные эфиры (например, ацетат, производные формиата и бензоата), амиды, гуанидины, карбаматы (например, *N,N*-диметиламинокарбонил)гидроксифункциональных групп в соединениях, описанных в данном документе и тому подобное. Подготовка, отбор и использование пролекарств обсуждается в работах T. Higuchi and V. Stella, «Pro-drugs as Novel Delivery Systems,» Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; «Design of Prodrugs,» ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985; и в Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American

Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, каждая из которых включена в настоящее описание посредством ссылки во всей их полноте.

2. Соединения

[0087] В данном документе представлены соединения, которые являются модуляторами эукариотического фактора инициации 2В.

[0088] В некоторых вариантах реализации предложено соединение Формулы I:



или его фармацевтически приемлемая соль, изотопно-обогащенный аналог, стереоизомер, смесь стереоизомеров или его пролекарство, где:

L представляет собой гетероалкилен, необязательно замещенный одним-шестью R^{10} , или L представляет собой необязательно замещенный гетероциклил или необязательно замещенный гетероарил, при условии, что когда L является необязательно замещенным гетероциклилом и связан с мостиковым циклоалкилом через атом азота кольца, атом углерода в L, соседний с точкой присоединения не замещен = O или = S;

x равен 1 или 2;

z равен 0 или 1, при условии, что когда z равен 0 и X^1 представляет собой O, тогда R^3 не является алкилом;

X^1 представляет собой O, NR^9 или связь;

R^1 представляет собой водород, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, C_{3-10} циклоалкил или гетероциклил, каждый из которых, кроме водорода, необязательно замещен одним или более атомами галогена, оксо, ацетилами, амина, гидроксилами или C_{1-12} алкилами или R^1 и R^5 вместе образуют гетероциклическое кольцо;

R^2 представляет собой водород, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, C_{1-12} алкокси, C_{3-10} циклоалкил, C_{3-10} циклоалкокси, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых, кроме водорода, необязательно замещен одним или более R^{11} , при условии, что когда L представляет собой гетероалкилен, R^2 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^{11} ;

R^3 представляет собой водород, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых, кроме водорода, необязательно замещен одним или более R^{11} ;

каждый из R^4 и R^5 независимо представляет собой водород, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил или C_{2-12} алкинил, каждый из которых, кроме водорода, независимо необязательно замещен одним или более атомами галогена, оксо, ацетилами, амина или гидроксилами;

или R^3 и R^4 вместе с атомами, к которым они присоединены, соединяются с образованием C_{3-10} циклоалкила, гетероциклила или гетероарила, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^{11} ;

или R^4 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, соединяются с образованием C_{3-10} циклоалкила или гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^{11} ;

каждый из R^6 , R^7 и R^8 независимо представляет собой водород, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)NR^{20}R^{21}$, $-S(O)_{1-2}R^{20}$ или $-S(O)_{1-2}NR^{20}$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил R^6 , R^7 и R^8 независимо необязательно замещен одним или более R^{12} ; или

два из R^6 , R^7 и R^8 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероцикл, независимо необязательно замещенный одним или более атомами галогена, оксо или C_{1-12} алкилом, независимо необязательно замещенного одним или более оксо, галогенами, гидроксилами или амина;

R^9 представляет собой водород, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, C_{3-10} циклоалкил или гетероцикл, каждый из которых, кроме водорода, необязательно замещен одним или более атомами галогена, оксо, ацетилами, амина, гидроксилами или C_{1-12} алкилами;

каждый R^{10} независимо представляет собой галоген, C_{1-12} алкил или C_{1-12} галогеналкил;

у равно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8;

каждый R^{11} независимо представляет собой галоген, циано, нитро, оксо, $-OR^6$, $-SR^6$, $-SF_5$, $-NR^6R^7$, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-C(O)NR^6R^7$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-NR^6C(O)NR^7R^8$, $-S(O)_{1-2}R^6$, $-S(O)_{1-2}NR^6$, $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$, $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$, $-NR^6C(O)R^7$ или $-NR^6C(O)OR^7$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил R^{11} независимо необязательно замещен одним или более R^{12} ;

каждый R^{12} независимо представляет собой галоген, циано, нитро, оксо, $-OR^{30}$, $-SR^{30}$, $-SF_5$, $-NR^{30}R^{31}$, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, $-C(O)R^{30}$, $-C(O)OR^{30}$, $-OC(O)OR^{30}$, $-OC(O)R^{30}$, $-C(O)NR^{30}R^{31}$, $-OC(O)NR^{30}R^{31}$, $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$, $-S(O)_{1-2}R^{30}$, $-S(O)_{1-2}NR^{30}$, $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$, $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$, $-NR^{30}C(O)R^{31}$ или $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил R^{12} независимо необязательно замещены одним или более атомами галогена или C_{1-12} алкилом, независимо необязательно замещенным одним или более оксо, галогенами, гидроксилами или амина;

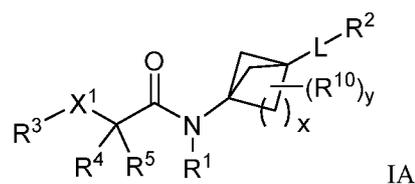
каждый R^{20} и R^{21} независимо представляет собой водород или C_{1-12} алкил, независимо необязательно замещенный одним или более оксо, галогенами, гидроксилами или амина; или

R^{20} и R^{21} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероцикл, независимо необязательно замещенный одним или более атомами галогена, оксо или C_{1-12} алкилом, независимо необязательно замещенного одним или более оксо, галогенами, гидроксилами или амина; и

каждый R^{30} и R^{31} независимо представляет собой водород или C_{1-12} алкил, независимо необязательно замещенный одним или более оксо, галогенами, гидроксилами или амина; или

R^{30} и R^{31} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероцикл, независимо необязательно замещенный одним или более атомами галогена, оксо или C_{1-12} алкилом, независимо необязательно замещенного одним или более оксо, галогенами, гидроксилами или амина.

[0089] В некоторых вариантах реализации предложено соединение Формулы IA:



или его фармацевтически приемлемая соль, изотопно-обогащенный аналог, стереоизомер, смесь стереоизомеров или его пролекарство, где:

L представляет собой гетероалкилен, необязательно замещенный одним-шестью R¹⁰, или L представляет собой необязательно замещенный гетероциклил или необязательно замещенный гетероарил, при условии, что когда L является необязательно замещенным гетероциклилом и связан с мостиковым циклоалкилом через атом азота кольца, атом углерода в L, соседний с точкой присоединения не замещен = O или = S;

x равен 1 или 2;

X¹ представляет собой O, NR⁹ или связь;

R¹ представляет собой водород, C₁₋₁₂ алкил, C₂₋₁₂ алкенил, C₂₋₁₂ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил или гетероциклил, каждый из которых, кроме водорода, необязательно замещен одним или более атомами галогена, оксо, ацетилами, амино, гидроксилами или C₁₋₁₂ алкилами, или R¹, и R⁵ вместе образуют гетероциклильное кольцо;

R² представляет собой водород, C₁₋₁₂ алкил, C₂₋₁₂ алкенил, C₂₋₁₂ алкинил, C₁₋₁₂ алкокси, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₃₋₁₀ циклоалкокси, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых, кроме водорода, необязательно замещен одним или более R¹¹, при условии, что когда L представляет собой гетероалкилен, R² представляет собой C₃₋₁₀ циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R¹¹;

R³ представляет собой водород, C₁₋₁₂ алкил, C₂₋₁₂ алкенил, C₂₋₁₂ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых, кроме водорода, необязательно замещен одним или более R¹¹;

каждый из R⁴ и R⁵ независимо представляет собой водород, C₁₋₁₂ алкил, C₂₋₁₂ алкенил или C₂₋₁₂ алкинил, каждый из которых, кроме водорода, независимо необязательно замещен одним или более атомами галогена, оксо, ацетилами, амино или гидроксилами;

или R³ и R⁴ вместе с атомами, к которым они присоединены, соединяются с образованием C₃₋₁₀ циклоалкила, гетероциклила или гетероарила, каждый из которых необязательно замещен одним или более R¹¹;

или R⁴ и R⁵ вместе с атомами, к которым они присоединены, соединяются с образованием C₃₋₁₀ циклоалкила или гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен одним или более R¹¹;

каждый из R⁶, R⁷ и R⁸ независимо представляет собой водород, C₁₋₁₂ алкил, C₂₋₁₂ алкенил, C₂₋₁₂ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, -C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -C(O)NR²⁰R²¹, -S(O)₁₋₂R²⁰ или -S(O)₁₋₂NR²⁰, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил R⁶, R⁷ и R⁸ независимо необязательно замещен одним или более R¹²; или

два из R⁶, R⁷ и R⁸ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклил, независимо необязательно замещенный одним или более атомами галогена, оксо или C₁₋₁₂ алкилом, независимо необязательно замещенного одним или более оксо, галогенами, гидроксилами или амино;

R⁹ представляет собой водород, C₁₋₁₂ алкил, C₂₋₁₂ алкенил, C₂₋₁₂ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил или гетероциклил, каждый из которых, кроме водорода, необязательно замещен одним или более атомами галогена, оксо, ацетилами, амино, гидроксилами или C₁₋₁₂ алкилами;

каждый R¹⁰ независимо представляет собой галоген, C₁₋₁₂ алкил или C₁₋₁₂ галогеналкил;

y равно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8;

каждый R¹¹ независимо представляет собой галоген, циано, нитро, оксо, -OR⁶, -SR⁶, -SF₃, -NR⁶R⁷, C₁₋₁₂ алкил, C₂₋₁₂ алкенил, C₂₋₁₂ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -OC(O)OR⁶, -OC(O)R⁶, -C(O)NR⁶R⁷, -OC(O)NR⁶R⁷, -NR⁶C(O)NR⁷R⁸, -S(O)₁₋₂R⁶, -S(O)₁₋₂NR⁶, -NR⁶S(O)₁₋₂R⁷, -

$\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ или $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикллил, арил и гетероарил R^{11} независимо необязательно замещен одним или более R^{12} ;

каждый R^{12} независимо представляет собой галоген, циано, нитро, оксо, $-\text{OR}^{30}$, $-\text{SR}^{30}$, $-\text{SF}_5$, $-\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, гетероцикллил, арил, гетероарил, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{30}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{30}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, $-\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^{30}$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}^{30}$, $-\text{NR}^{30}\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^{31}$, $-\text{NR}^{30}\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, $-\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$ или $-\text{NR}^{30}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{31}$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикллил, арил и гетероарил R^{12} независимо необязательно замещены одним или более атомами галогена или C_{1-12} алкилом, независимо необязательно замещенным одним или более оксо, галогенами, гидроксилами или амино;

каждый R^{20} и R^{21} независимо представляет собой водород или C_{1-12} алкил, независимо необязательно замещенный одним или более оксо, галогенами, гидроксилами или амино; или

R^{20} и R^{21} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероцикллил, независимо необязательно замещенный одним или более атомами галогена, оксо или C_{1-12} алкилом, независимо необязательно замещенного одним или более оксо, галогенами, гидроксилами или амино; и

каждый R^{30} и R^{31} независимо представляет собой водород или C_{1-12} алкил, независимо необязательно замещенный одним или более оксо, галогенами, гидроксилами или амино; или

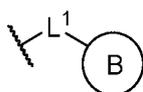
R^{30} и R^{31} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероцикллил, независимо необязательно замещенный одним или более атомами галогена, оксо или C_{1-12} алкилом, независимо необязательно замещенного одним или более оксо, галогенами, гидроксилами или амино.

[0090] В некоторых вариантах реализации, когда R^3 представляет собой необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил, z равен 1, X^1 представляет собой О и L представляет собой необязательно замещенный гетероарил, L не замещен $-\text{L}^1-\text{R}^{14}$, где L^1 представляет собой необязательно замещенный алкилен, необязательно замещенный гетероалкилен или -O-, и R^{14} представляет собой водород, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил.

[0091] В некоторых вариантах реализации, когда z равен 1, X^1 представляет собой О, R^3 не является необязательно замещенным арилом или необязательно замещенным гетероарилом.

[0092] В некоторых вариантах реализации, когда z равен 0 и X^1 представляет собой связь, тогда R^3 не является водородом или алкилом. В некоторых вариантах реализации, когда z равен 0 и X^1 представляет собой О, тогда R^3 не является водородом или алкилом. В некоторых вариантах реализации, когда z равен 0 и X^1 представляет собой О, тогда R^3 не является водородом или водородом. В некоторых вариантах реализации, когда z равен 0 и X^1 представляет собой связь, тогда R^3 не является водородом.

[0093] В некоторых вариантах реализации, когда R^3 представляет собой необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил, z равен 1, X^1 представляет собой О и L представляет собой необязательно замещенный гетероарил, L не замещен группой



в которой:

L^1 представляет собой C_{1-6} алкилен, 2-7-членный гетероалкилен или -O-, где каждый C_{1-6} алкилен или 2-7-членный гетероалкилен необязательно замещен 1-5 R^x ;

B представляет собой водород, фенил или 5-6-членный гетероарил, где каждый фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1-5 R^y ;

каждый R^x независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, гидрокси- C_1 - C_6 алкила, галоген- C_1 - C_6 алкила, amino- C_1 - C_6 алкила, циано- C_1 - C_6 алкила, оксо, галогена, циано, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, $-S(O)R^D$ и $-S(O)_2R^D$;

каждый R^Y независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 -алкила, гидрокси- C_1 - C_6 алкила, галоген- C_1 - C_6 алкила, галоген- C_1 - C_6 алкокси, amino- C_1 - C_6 алкила, циано- C_1 - C_6 алкила, оксо, галоген, циано, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$, $-S(R^F)_m$, $-S(O)R^D$, $-S(O)_2R^D$ и G^1 ;

или 2 группы R^Y на соседних атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный конденсированный циклоалкил, 3-7-членный конденсированный гетероцикл, арил или 5-6-членный конденсированный гетероарил, необязательно замещенный 1-5 R^x ;

каждый G^1 независимо представляет собой 3-7-членный циклоалкил, 3-7-членный гетероцикл, арил или 5-6-членный гетероарил, где каждый 3-7-членный циклоалкил, 3-7-членный гетероцикл, арил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 R^z ;

каждый R^Z независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, гидрокси- C_1 - C_6 алкила, галоген- C_1 - C_6 алкила, галогена, циано, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^D$ и $-S(O)_2R^D$; и

R^A в каждом случае независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, галоген- C_1 - C_6 алкил, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OH$ или $-C(O)OR^D$

каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил; или R^B и R^C вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное 1-3 R^z ;

каждый R^D независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил или галоген- C_1 - C_6 алкил;

каждый R^E независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или галоген- C_1 - C_6 алкил;

каждый R^F независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или галоген; и

m равен 1, 3 или 5.

[0094] В некоторых вариантах реализации L представляет собой необязательно замещенное гетероарильное кольцо.

[0095] В некоторых вариантах реализации L представляет собой необязательно замещенное пятичленное C_{2-4} гетероарильное кольцо.

[0096] В некоторых вариантах реализации L представляет собой необязательно замещенное пятичленное C_{2-4} гетероарильное кольцо, содержащее от 1 до 3 атомов азота.

[0097] В некоторых вариантах реализации L представляет собой необязательно замещенный триазол, оксазол, имидазол, оксадиазол или изоксазол.

[0098] В некоторых вариантах реализации L представляет собой необязательно замещенное гетероциклическое кольцо.

[0099] В некоторых вариантах реализации L представляет собой необязательно замещенный пятичленный C_{2-4} гетероцикл.

[0100] В некоторых вариантах реализации L представляет собой необязательно замещенное пятичленное C_{2-4} гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 3 атомов азота.

[0101] В некоторых вариантах реализации L представляет собой необязательно замещенный дигидроизоксазол или необязательно замещенный оксазолидин.

[0102] В некоторых вариантах реализации L дополнительно замещен одним-пятью R^{13} , где каждый R^{13} независимо выбран из галогена, циано, оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила или C_{1-6} галогеналкокси.

[0103] В некоторых вариантах реализации L представляет собой гетероалкилен, необязательно замещенный одним-шестью R^{10} .

[0104] В некоторых вариантах реализации L представляет собой гетероалкилен с прямой цепью с 2-4 атомами.

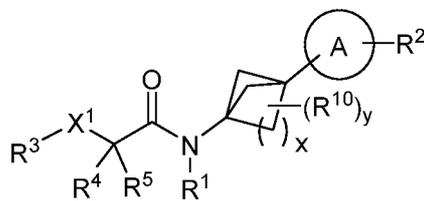
[0105] В некоторых вариантах реализации L представляет собой гетероалкилен с прямой цепью, содержащий от 1 до 3 атомов углерода в цепи и один гетероатом с одной цепью, выбранный из O, NR^y и S.

[0106] В некоторых вариантах реализации L представляет собой $-CH_2O-$, $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2CH_2O-$ или $-CF_2CH_2O-$.

[0107] В некоторых вариантах реализации, когда L представляет собой гетероалкилен, тогда точка присоединения гетероалкилена к мостиковому циклоалкилу является атомом углерода. В некоторых вариантах реализации, когда L представляет собой гетероалкилен, тогда точка присоединения гетероалкилена к мостиковому циклоалкилу может являться атомом углерода или гетероатомом. В некоторых вариантах реализации, когда L представляет собой гетероалкилен, тогда точка присоединения гетероалкилена к $-R^2$ может являться атомом углерода или гетероатомом.

[0108] В некоторых вариантах реализации, R^3 и R^4 вместе с атомами, к которым они соединяются, присоединены с образованием C_{3-10} циклоалкила или гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^{11} .

[0109] В некоторых вариантах реализации предложено соединение Формулы II:



или его фармацевтически приемлемая соль, изотопно-обогащенный аналог, стереоизомер, смесь стереоизомеров или его пролекарство, где:

кольцо A представляет собой необязательно замещенный гетероцикл или необязательно замещенный гетероарил, при условии, что когда кольцо A является необязательно замещенным гетероциклом и связано с мостиковым циклоалкилом через атом азота кольца, атом углерода в кольце A, соседний с точкой присоединения, не замещен = O или = S;

x равен 1 или 2;

X^1 представляет собой O, NR^9 или связь;

R^1 представляет собой водород, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, C_{3-10} циклоалкил или гетероцикл, каждый из которых, кроме водорода, необязательно замещен одним или более атомами галогена, оксо, ацетилами, амина, гидроксилами или C_{1-12} алкилами или R^1 и R^5 вместе образуют гетероциклическое кольцо;

R^2 представляет собой водород, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, C_{1-12} алкокси, C_{3-10} циклоалкил, C_{3-10} циклоалкокси, гетероцикл, арил или гетероарил, каждый из которых, кроме водорода, необязательно замещен одним или более R^{11} ;

R^3 представляет собой водород, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых, кроме водорода, необязательно замещен одним или более R^{11} ;

каждый из R^4 и R^5 независимо представляет собой водород, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил или C_{2-12} алкинил, каждый из которых, кроме водорода, независимо необязательно замещен одним или более атомами галогена, оксо, ацетилами, амино или гидроксилами;

или R^3 и R^4 вместе с атомами, к которым они присоединены, соединяются с образованием C_{3-10} циклоалкила или гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^{11} ;

или R^4 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, соединяются с образованием C_{3-10} циклоалкила или гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^{11} ;

каждый из R^6 , R^7 и R^8 независимо представляет собой водород, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)NR^{20}R^{21}$, $-S(O)_{1-2}R^{20}$ или $-S(O)_{1-2}NR^{20}$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил R^6 , R^7 и R^8 независимо необязательно замещен одним или более R^{12} ; или

два из R^6 , R^7 и R^8 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклил, независимо необязательно замещенный одним или более атомами галогена, оксо или C_{1-12} алкилом, независимо необязательно замещенного одним или более оксо, галогенами, гидроксилами или амино;

R^9 представляет собой водород, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, C_{3-10} циклоалкил или гетероциклил, каждый из которых, кроме водорода, необязательно замещен одним или более атомами галогена, оксо, ацетилами, амино, гидроксилами или C_{1-12} алкилами;

каждый R^{10} независимо представляет собой галоген, C_{1-12} алкил или C_{1-12} галогеналкил;

у равно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8;

каждый R^{11} независимо представляет собой галоген, циано, нитро, оксо, $-OR^6$, $-SR^6$, $-SF_5$, $-NR^6R^7$, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-C(O)NR^6R^7$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-NR^6C(O)NR^7R^8$, $-S(O)_{1-2}R^6$, $-S(O)_{1-2}NR^6$, $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$, $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$, $-NR^6C(O)R^7$ или $-NR^6C(O)OR^7$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил R^{11} независимо необязательно замещен одним или более R^{12} ;

каждый R^{12} независимо представляет собой галоген, циано, нитро, оксо, $-OR^{30}$, $-SR^{30}$, $-SF_5$, $-NR^{30}R^{31}$, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-C(O)R^{30}$, $-C(O)OR^{30}$, $-OC(O)OR^{30}$, $-OC(O)R^{30}$, $-C(O)NR^{30}R^{31}$, $-OC(O)NR^{30}R^{31}$, $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$, $-S(O)_{1-2}R^{30}$, $-S(O)_{1-2}NR^{30}$, $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$, $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$, $-NR^{30}C(O)R^{31}$ или $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил R^{12} независимо необязательно замещены одним или более атомами галогена или C_{1-12} алкилом, независимо необязательно замещенным одним или более оксо, галогенами, гидроксилами или амино;

каждый R^{20} и R^{21} независимо представляет собой водород или C_{1-12} алкил, независимо необязательно замещенный одним или более оксо, галогенами, гидроксилами или амино; или

R^{20} и R^{21} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклил, независимо необязательно замещенный одним или более атомами галогена, оксо или C_{1-12} алкилом, независимо необязательно замещенного одним или более оксо, галогенами, гидроксилами или амино; и

каждый R^{30} и R^{31} независимо представляет собой водород или C_{1-12} алкил, независимо необязательно замещенный одним или более оксо, галогенами, гидроксилами или амино; или

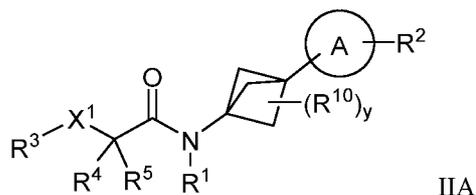
R^{30} и R^{31} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероцикл, независимо замещенный одним или более атомами галогена, оксо или C_{1-12} алкилом, независимо замещенного одним или более оксо, галогенами, гидроксилами или амино.

[0110] В некоторых вариантах реализации, R^3 представляет собой водород, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил, каждый из которых, кроме водорода, независимо замещен одним или более R^{11} ;

каждый из R^4 и R^5 независимо представляет собой водород, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил или C_{2-12} алкинил, каждый из которых, кроме водорода, независимо независимо замещен одним или более атомами галогена, оксо, ацетилами, амино или гидроксилами; и

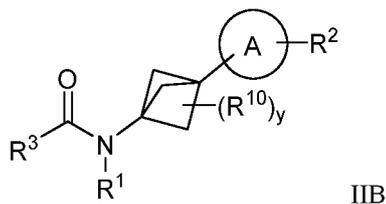
у равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

[0111] В некоторых вариантах реализации предложено соединение Формулы IIА:



или его фармацевтически приемлемая соль, изотопно-обогащенный аналог, стереоизомер, смесь стереоизомеров или его пролекарство.

[0112] В некоторых вариантах реализации предложено соединение Формулы IIВ:



или его фармацевтически приемлемая соль, изотопно-обогащенный аналог, стереоизомер, смесь стереоизомеров или его пролекарство.

[0113] В некоторых вариантах реализации Формулы II, IIА или IIВ R^2 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, независимо замещенный одним или более R^{11} . В некоторых вариантах реализации циклоалкил представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, каждый из которых независимо замещен одним или более R^{11} . В некоторых вариантах реализации Формулы II, IIА или IIВ каждый R^{11} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, $-OR^6$, $-SR^6$, $-SF_5$, $-NR^6R^7$, C_{1-12} алкил, C_{3-10} циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-C(O)NR^6R^7$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-NR^6C(O)NR^7R^8$, $-S(O)_{1-2}R^6$, $-S(O)_{1-2}NR^6$, $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$, $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$, $-NR^6C(O)R^7$ или $-NR^6C(O)OR^7$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил R^{11} независимо независимо замещен одним или более R^{12} . В некоторых вариантах реализации Формулы II, IIА или IIВ R^2 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, независимо замещенный $-OR^6$ и R^6 представляет собой C_{1-12} алкил, независимо замещенный галогеном.

[0114] В некоторых вариантах реализации Формулы II, IIА или IIВ R^3 представляет собой арил или гетероарил, каждый из которых независимо замещен одним или более R^{11} . В некоторых вариантах реализации Формулы II, IIА или IIВ R^3 представляет собой фенил, независимо замещенный одним или более атомами галогена, циано, нитро, оксо, $-OR^6$, $-SR^6$, $-SF_5$, $-NR^6R^7$, C_{1-12} алкилом, C_{2-12} алкенилом, C_{2-12}

алкинилом, C₃₋₁₀ циклоалкилом, гетероциклилом, арилом, гетероарилом, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -OC(O)OR⁶, -OC(O)R⁶, -C(O)NR⁶R⁷, -OC(O)NR⁶R⁷, -NR⁶C(O)NR⁷R⁸, -S(O)₁₋₂R⁶, -S(O)₁₋₂NR⁶, -NR⁶S(O)₁₋₂R⁷, -NR⁶S(O)₁₋₂NR⁷R⁸, -NR⁶C(O)R⁷ или -NR⁶C(O)OR⁷. В некоторых вариантах реализации Формулы II, ПА или ПБ R³ представляет собой фенил, необязательно замещенный галогеном. В некоторых вариантах реализации формулы II, ПА или ПБ R² представляет собой C₃₋₁₀ циклоалкил, необязательно замещенный -OR⁶, R⁶ представляет собой C₁₋₁₂ алкил, необязательно замещенный галогеном, и R³ представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более R¹¹.

[0115] В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой необязательно замещенное гетероарильное кольцо.

[0116] В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой необязательно замещенное пятичленное C₂₋₄ гетероарильное кольцо.

[0117] В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой необязательно замещенное пятичленное C₂₋₄ гетероарильное кольцо, содержащее от 1 до 3 атомов азота в кольце и, необязательно, 1 или 2 атома кислорода и/или серы. В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой необязательно замещенное пятичленное C₂₋₄ гетероарильное кольцо, содержащее от 1 до 3 атомов азота.

[0118] В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой необязательно замещенный триазол, оксазол, имидазол, оксадиазол, бензоксазол, пиразол, триазол, тиadiaзол, тетразол или изоксазол. В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой необязательно замещенный триазол, оксазол, имидазол, оксадиазол или изоксазол.

[0119] В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой необязательно замещенное гетероциклильное кольцо.

[0120] В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой необязательно замещенный пятичленный C₂₋₄ гетероциклил.

[0121] В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой необязательно замещенное пятичленное C₂₋₄ гетероциклильное кольцо, содержащее от 1 до 3 атомов азота в кольце и, необязательно, 1 или 2 атома кислорода и/или серы. В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой необязательно замещенное пятичленное C₂₋₄ гетероциклильное кольцо, содержащее от 1 до 3 атомов азота.

[0122] В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой необязательно замещенный пирролидин, имидазолидин, дигидропиррол, оксадиазолидин, дигидроизоксазол или оксазолидин. В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой необязательно замещенный дигидроизоксазол или необязательно замещенный оксазолидин.

[0123] В некоторых вариантах реализации кольцо А дополнительно замещено одним-пятью R¹³, где каждый R¹³ независимо выбран из галогена, циано, оксо, тиоксо, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкила или C₁₋₆ галогеналкокси. В некоторых вариантах реализации кольцо А дополнительно замещено одним-пятью R¹³, где каждый R¹³ независимо выбран из галогена, циано, оксо, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкила или C₁₋₆ галогеналкокси.

[0124] В некоторых вариантах реализации кольцо А является незамещенным (то есть не замещено дополнительно, кроме чем R²). В некоторых вариантах реализации кольцо А дополнительно не замещено, и R² представляет собой C₃₋₁₀ циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R¹¹. В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой незамещенное пятичленное C₂₋₄ гетероарильное кольцо, содержащее от 1 до 3 атомов азота в кольце и, необязательно, 1 или 2 атома кислорода и/или серы. В

некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой незамещенное пятичленное C₂₋₄ гетероарильное кольцо, содержащее от 1 до 3 атомов азота. В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой незамещенное пятичленное C₂₋₄ гетероарильное кольцо, содержащее от 1 до 3 атомов азота в кольце и, необязательно, 1 или 2 атома кислорода и/или серы. В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой незамещенное пятичленное C₂₋₄ гетероарильное кольцо, содержащее от 1 до 3 атомов азота.

[0125] В некоторых вариантах реализации R² представляет собой водород или галоген. В некоторых вариантах реализации R² представляет собой водород.

[0126] В некоторых вариантах реализации R² представляет собой C₁₋₁₂ алкил, C₁₋₁₂ алкокси, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₃₋₁₀ циклоалкокси, гетероцикл или арил, каждый из которых необязательно замещен одним-шестью R¹¹.

[0127] В некоторых вариантах реализации R² представляет собой C₃₋₁₀ циклоалкил, необязательно замещенный одним-шестью R¹¹.

[0128] В некоторых вариантах реализации R² представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, фенил, азетидинил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, метил, этил, пропил, метокси или циклобутокси, каждый из которых необязательно замещен одним-шестью R¹¹. В некоторых вариантах реализации R² представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, фенил, азетидинил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, метил, этил, пропил, метокси или циклобутокси, каждый из которых необязательно замещен одним-шестью R¹⁰.

[0129] В некоторых вариантах реализации R² замещен одним-шестью R¹¹. В некоторых вариантах реализации R² замещен по меньшей мере одним R¹¹.

[0130] В некоторых вариантах реализации R² представляет собой C₃₋₁₀ циклоалкил, замещенный C₁₋₆ галогеналкокси. В некоторых вариантах реализации R² представляет собой циклоалкил, замещенный трифторметокси. В некоторых вариантах реализации R² представляет собой 3-(трифторметокси)циклобутил.

[0131] В некоторых вариантах реализации R² представляет собой C₃₋₁₀ циклоалкил, замещенный (C₁₋₆ галогеналкокси)метилом. В некоторых вариантах реализации R² представляет собой циклоалкил, замещенный (трифторметокси)метилом. В некоторых вариантах реализации R² представляет собой 2-((трифторметокси)метил)циклопропил.

[0132] В некоторых вариантах реализации R¹¹ представляет собой гидроксил, галоген(C₁₋₆ алкокси), галоген, циклоалкил, циклоалкокси, фенил, C₁₋₆ алкоксикарбонил, циано, галоген(C₁₋₆ алкил), галоген(C₁₋₆ алкокси)циклоалкокси, галоген(C₁₋₆ алкокси)алкил, галоген(гетероцикл) или галогенфенокси.

[0133] В некоторых вариантах реализации R¹¹ представляет собой 1,1,1-трифторэтил, 1,1-дифторэтил, триазол-2-ил, трифторметилтио, трифторметокси, (3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил, 2,2,2-трифторо-1-метилэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2,2-дифторэтил, 3-(трифторметил)азетидин-1-ил, хлор, дифторметокси, дифторметил, фтор, метил, *трет*-бутоксикарбонил, трифторметоксиметил или циклопропил.

[0134] В некоторых вариантах реализации R² представляет собой (4-хлор-3-фторфенокси)метил, 1-фторциклопропил, 1,1,1-трифторэтил, 2-метилциклопропил, 2,2-дифторциклопропил, 3-(дифторметокси)циклобутил, 3-(трифторметокси)циклобутоксиметил, 3-(трифторметокси)циклобутил, 3-(трифторметокси)пропил, 3-(трифторметил)циклобутил, 3-цианоциклобутил, 3,3-дифтор-1-метилпропил, 4-хлор-3-фтор фенил, 4-хлорфенил, бензил, цианоциклобутил, циклобутоксиметил, циклобутил, циклобутилметил, циклопентил, циклопропил, циклопропилэтил, циклопропилметил, гидроксидциклобутил, метил, *N-трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил, *N-трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил,

тетрагидрофуранил, трифторэтил, трифторметокси, (трифторметокси)циклобутокси, трифторметоксиэтил или трифторметоксиметил.

[0135] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой (4-хлор-3-фторфеноксид)метил, 1-фторциклопропил, 1,1,1-трифторэтил, 2-метилциклопропил, 2,2-дифторциклопропил, 3-(дифторметокси)циклобутил, 3-(трифторметокси)циклобутксиметил, 3-(трифторметокси)циклобутил, 3-(трифторметокси)пропил, 3-(трифторметил)циклобутил, 3-цианоциклобутил, 3,3-дифтор-1-метилпропил, 4-хлор-3-фтор-фенил, 4-хлорфенил, бензил, цианоциклобутил, циклобутксиметил, циклобутил, циклобутилметил, циклопентил, циклопропил, циклопропилэтил, циклопропилметил, гидроксициклобутил, метил, *N-трет*-бутокси(карбонил)азетидин-3-ил, *N-трет*-бутокси(карбонил)пирролидин-3-ил, тетрагидрофуранил, трифторэтил, трифторметокси, (трифторметокси)циклобутокси, трифторметоксиэтил, трифторметоксиметил, 3-(1,1-дифторэтил)циклобутил, 3-(1,1,1-трифторэтил)азетидинил, 3-(триазол-2-ил)циклобутил, 3-(трифторметилтио)циклобутил или 3-(циклопропил)циклобутил.

[0136] В вариантах реализации R^2 представляет собой (4-хлор-3-фторфеноксид)метил, 1-фторциклопропил, 1,1,1-трифторэтил, 2-метилциклопропил, 2,2-дифторциклопропил, 3-(дифторметокси)циклобутил, 3-(трифторметокси)циклобутксиметил, 3-(трифторметокси)циклобутил, 3-(трифторметокси)пропил, 3-(трифторметил)циклобутил, 3-цианоциклобутил, 3,3-дифтор-1-метилпропил, 4-хлор-3-фторфенил, 4-хлорфенил, бензил, цианоциклобутил, циклобутксиметил, циклобутил, циклобутилметил, циклопентил, циклопропил, циклопропилэтил, циклопропилметил, гидроксициклобутил, метил, *N-трет*-бутокси(карбонил)азетидин-3-ил, *N-трет*-бутокси(карбонил)пирролидин-3-ил, тетрагидрофуранил, трифторэтил, трифторметокси, (трифторметокси)циклобутокси, трифторметоксиэтил, трифторметоксиметил, 3-(1,1-дифторэтил)циклобутил, 3-(1,1,1-трифторэтил)азетидинил, 3-(триазол-2-ил)циклобутил, 3-(трифторметилтио)циклобутил, 3-(циклопропил)циклобутил, (3,3-дифтораазетидин-1-ил)метил, (3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил, 1-(2,2,2-трифтор-1-метилэтил)азетидин-3-ил, 1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил, 1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-3-ил, 1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-ил, 1-(2,2-дифторэтил)азетидин-3-ил, 1-*трет*-бутоксикарбонил-2-метилазетидин-3-ил, 2-(4-хлор-3-фторфенил, 2-(дифторметил)циклопропил, 2-(трифторметоксиметил)циклопропил, 2,2-дифтор-1,1-диметилэтил, 2-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил, 3-(трифторметоксиметил)циклобутил, 3-(трифторметил)азетидин-1-ил, 3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил, 4-(2,2,2-трифторэтил)морфолин-2-ил, 4-*трет*-бутоксикарбонилморфолин-2-ил, 5-(трифторметоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил, 2-(((трифторметокси)метил)циклопропил или 5-фтор-3-пиридил.

[0137] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой (4-хлор-3-фторфеноксид)метил, 1-фторциклопропил, 1,1,1-трифторэтил, 2-метилциклопропил, 2,2-дифторциклопропил, 3-(дифторметокси)циклобутил, 3-(трифторметокси)циклобутксиметил, 3-(трифторметокси)циклобутил, 3-(трифторметокси)пропил, 3-(трифторметил)циклобутил, 3-цианоциклобутил, 3,3-дифтор-1-метилпропил, 4-хлор-3-фторфенил, фенил, 3-(трифторметил)фенил, 2-гидроксиметил-4-(трифторметил)фенил, 2-фтор-4-(трифторметил)фенил, 3-фтор-4-(трифторметил)фенил, 4-(трифторметил)фенил, 2,4-дифторфенил, 4-хлор-2,6-дифторфенил, 4-хлор-2,3-дифторфенил, 4-хлор-2,5-дифторфенил, 3,4-дифторфенил, 4-фторфенил, 3-фторфенил, 3,4-дифторфенил, 3-фтор-4-метилфенил, 3-фтор-2-метилфенил, 4-фтор-3-метилфенил, 4-хлор-2-фторфенил, 5-(трифторметил)-2-пиридил, 6-(трифторметил)-2-пиридил, 2-(трифторметил)пиримидин-5-ил, 5-фторпиримидин-3-ил, 1,2,3-триазол-2-ил)циклобут-3-ил, 1,2,3-триазол-2-ил)циклобут-1-ил, 2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил, 2-циано-4-(трифторметил)фенил, 2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил, 3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)циклобутил, 5-(трифторметил)-4,5-дигидрооксазол-2-ил, 2-метоксикарбонил-4-

(трифторметил)фенил, 2-(трифторметокси)этоксид, 4-хлорфенил, бензил, 2-цианоциклобутил, 2-гидроксициклобутил, циклобутоксиэтил, циклобутил, циклобутилметил, циклопентил, циклопропил, циклопропилэтил, циклопропилметил, гидроксициклобутил, метил, *N-трет*-бутоксид (карбонил)азетидин-3-ил, *N-трет*-бутоксид(карбонил)пирролидин-3-ил, тетрагидрофуранил, трифторэтил, трифторметокси, (трифторметокси)циклобутокси, трифторметоксиэтил, трифторметоксиметил, 3-(1,1-дифторэтил)циклобутил, 3-(1,1,1-трифторэтил)азетидинил, 3-(триазол-2-ил)циклобутил, 3-(трифторметилтио)циклобутил, 3-(циклопропил)циклобутил, (3,3-дифторазетидин-1-ил)метил, (3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил, 1-(2,2,2-трифтор-1-метилэтил)азетидин-3-ил, 1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил, 1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-3-ил, 1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-ил, 1-(2,2-дифторэтил)азетидин-3-ил, 1-*трет*-бутоксикарбонил-2-метилазетидин-3-ил, 2-(4-хлор-3-фторфенил), 2-(дифторметил)циклопропил, 2-(трифторметоксиметил)циклопропил, 2,2-дифтор-1,1-диметилэтил, 2-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил, 3-(трифторметоксиметил)циклобутил, 3-(трифторметил)азетидин-1-ил, 3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил, 4-(2,2,2-трифторэтил)морфолин-2-ил, 4-*трет*-бутоксикарбонилморфолин-2-ил, 5-(трифторметоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил, 2-((трифторметокси)метил)циклопропил или 5-фтор-3-пиридил.

[0138] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой 3-(1,1-дифторэтил)циклобутил, 3-(1,1,1-трифторэтил)азетидинил, 3-(триазол-2-ил)циклобутил, 3-(трифторметилтио)циклобутил или 3-(циклопропил) циклобутил.

[0139] В некоторых вариантах реализации L или кольцо A представляет собой (4-хлор-3-фторфенокси)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил, 1-(3-цианоциклобутил)триазол-4-ил, 1-(3-гидроксициклобутил)триазол-4-ил, 1-(4-хлорфенил)триазол-4-ил, 1-бензилтриазол-4-ил, 1-циклобутилтриазол-4-ил, 1*H*-1,2,3-триазол-4-ил, 2-(3-цианоциклобутил)триазол-4-ил, 2-(трифторметокси)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил, 2-циклобутилтриазол-4-ил, 3-[(трифторметокси)циклобутокси]имидазол-1-ил, 3-цианоциклобутил)триазол-4-ил, 3-циклобутилизоксазол-5-ил, 4-(циклобутилметил)имидазол-1-ил, 4-[3-(трифторметокси)циклобутил]имидазол-1-ил, 4-циклобутилимидазол-1-ил, 4-циклобутилоксазол-2-ил, 5-((4-хлор-3-фторфенокси)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил, 5-(1-фторциклопропил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил, 5-(2-циклопропилэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил, 5-(2,2-дифторциклопропил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил, 5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил, 5-(3-цианоциклобутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил, 5-(3,3-дифтор-1-метилпропил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил, 5-(4-хлор-3-фторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил, 5-(циклобутокси)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил, 5-(циклобутилметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил, 5-(циклопропилметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил, 5-(трифторметоксиметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил, 5-[(4-хлор-3-фторфенокси)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил, 5-[[3-(трифторметокси)циклобутокси]метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил, 5-[2-метилциклопропил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил, 5-[3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил, 5-[3-(трифторметокси)пропил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил, 5-[3-(трифторметил)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил, 5-[*N*-(1,1,1-трифторэтил)азетидин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил, 5-[*N*-(1,1,1-трифторэтил) пирролидин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил, 5-[*N-трет*-бутоксид (карбонил)азетидин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил, 5-[*N-трет*-бутоксид (карбонил)пирролидин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил, 5-циклобутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил, 5-циклобутил-4,5-дигидроизоксазол-3-ил, 5-циклобутилизоксазол-3-ил, 5-циклобутилоксазол-2-ил, 5-циклопентил-4,5-дигидроизоксазол-3-ил или оксазолидин-2-он-5-ил.

[0140] В некоторых вариантах реализации, когда R^2 замещен циклобутилом, заместитель в циклобутиле имеет конфигурацию *цис*-. В некоторых вариантах реализации, заместитель в циклобутиле имеет конфигурацию *транс*-.

[0141] В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой O. В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой связь.

[0142] В некоторых вариантах реализации z равен 0 и X^1 представляет собой связь.

[0143] В некоторых вариантах реализации z равен 0, X^1 представляет собой связь, и R^3 представляет собой C_{1-12} алкил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^{11} .

[0144] В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой C_{1-12} алкил, который необязательно замещен одним или более R^{11} .

[0145] В некоторых вариантах реализации z равен 0. В некоторых вариантах реализации z равен 1.

[0146] В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^{11} .

[0147] В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^{11} .

[0148] В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой циклобутил, триазолил или фенил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^{11} .

[0149] В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой циклобутил. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой циклобутил и R^{11} представляет собой трифторметокси.

[0150] В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой необязательно замещенный фенил.

[0151] В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, C_{1-12} алкила, необязательно замещенного одним или более галогенами, и C_{1-12} алкокси, необязательно замещенного одним или более галогенами.

[0152] В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой фенил, замещенный хлором, фтором или их комбинацией.

[0153] В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой 4-хлорфенил, 4-хлор-3-фторфенил или трифторметоксициклобут-2-ил.

[0154] В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой 4-хлорфенил, 4-хлор-3-фторфенил, трифторметоксициклобут-2-ил(5-хлор-3-пиридил)метил, 1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил, 2-(трифторметокси)этил, 2-спиро[2.3]гексан-5-ил, 3-(трифторметокси)циклобутил, 3-(трифторметокси)циклобутил]метил, 3-(трифторметокси)циклопентил, 3-(трифторметоксиметилцикло)циклобутил, 3-фторфенил, 4-циклопропилфенокси, 4-фторфенил или 6,6-дифтор-3-бицикло[3.1.0]гексанил.

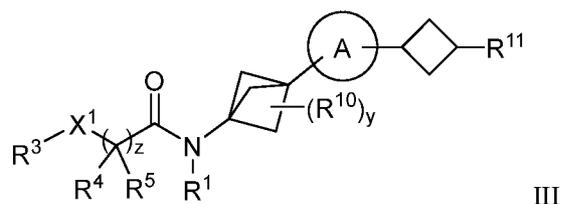
[0155] В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой 3,4-дифторфенил, 2-(трифторметил)пиридин-5-ил, 4-(трифторметил)фенил, 2-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)этил, 2-(трифторметокси)этил, 1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил, 4-хлорфенил, 3-хлорфенил, 4-бромфенил, 6-хлорхроман-2-ил, 6-фторхроман-2-ил, 5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил, 6-(трифторметил)хинолин-2-ил, 3-хлорхинолин-7-ил, 7-хлорхинолин-3-ил, 6-хлорхинолин-2-ил, 7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил, 6-

фторпиразоло [1,5-а] пиридин-2-ил, 3-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)циклобутил, 3-(трифторметокси)фенил, 5-хлорбензо[d]тиазол-2-ил, 7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил, 7-хлоримидазо[1,2-в]пиридазин-2-ил, 5-фторбензо[d]оксазол-2-ил, 7-бромимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил, 6-фторимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил, 7-хлорпирроло[1,2-с]пиримидин-3-ил, 7-хлоризохинолин-3-ил, 7-хлорциннолин-3-ил, 7-бромизохинолин-3-ил, 7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил, 6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил, хинолин -2-ил, хиноксалин-2-ил, 6-фторхинолин-2-ил, 6-бромхинолин-2-ил, хиназолин-2-ил, 6-хлорбензо[d]тиазол-2-ил, 5-бромбензо[d]оксазол-2-ил, 7-хлор-6-фторимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил, 6-хлорохиназолин-2-ил, 6-хлор-7-фторхинолин-2-ил, 5-(трифторметил)пиридин-2-ил, 1-(2-(трифторметокси)этил)-1Н-пиразол-3-ил, 3-(трифторметокси)циклобутилметил, 3-(2-(трифторметокси)этокси)циклобутил, 4-((трифторметокси)метил)циклогексанил, 1-(2,2,2-трифторэтил)азетидинил, 3-этоксициклобутанил, 3-цианоциклобутил, 2-(4-хлорфенил)-1-гидроксиэтил, 4-хлор-3-(гидроксиметил)фенил, 2-(4-хлорфенил)-2-гидроксиэтил, 3-(4-фтор-1Н-пиразол-1-ил)циклобутил, 1-(трифторметокси)пропан-2-ил, 6-хлор-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил, 2-(трифторметокси)пропил, 1-(2-(трифторметокси)этил)-1Н-имидазол-4-ил, 4-хлор-3-фторфенил или трифторметоксициклобут-2-ил.

[0156] В некоторых вариантах реализации R^4 и R^5 представляют собой Н. В некоторых вариантах реализации R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой Н, алкил, необязательно замещенный гидроксильной группой.

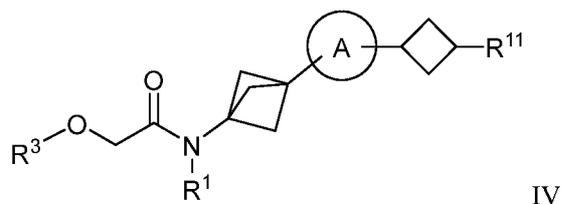
[0157] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой Н.

[0158] В определенных вариантах реализации предложено соединение Формулы III:



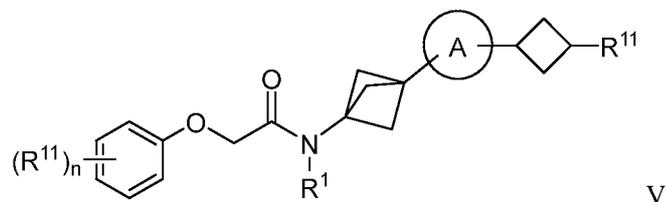
где А, X^1 , y , z , R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} и R^{11} являются такими, как определено в данном документе.

[0159] В некоторых вариантах реализации предложено соединение Формулы IV:



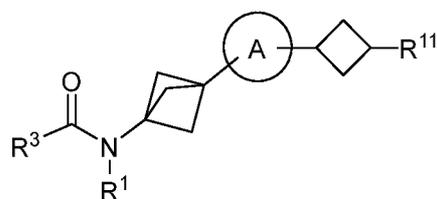
где А, R^1 , R^3 и R^{11} имеют значения, определенные в описании.

[0160] В некоторых вариантах реализации предложено соединение Формулы V:



где А, R^1 и R^{11} имеют значения, определенные в настоящем описании, и n равен 0, 1, 2 или 3.

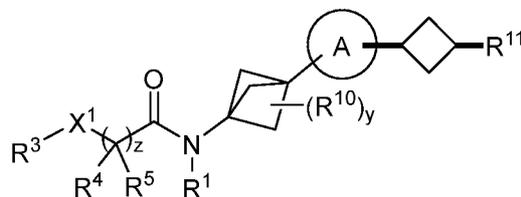
[0161] В определенных вариантах реализации предложено соединение Формулы VI:



VI

где A, R¹ и R¹¹ имеют значения, определенные в данном документе.

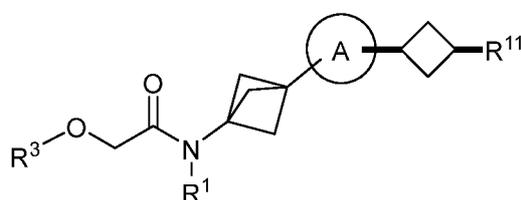
[0162] В некоторых вариантах реализации предложено соединение Формулы IIIA:



IIIA

где A, X¹, y, z, R¹, R³, R⁴, R⁵, R¹⁰ и R¹¹ являются такими, как определено в данном документе.

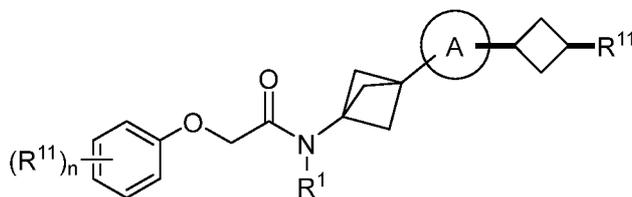
[0163] В некоторых вариантах реализации предложено соединение Формулы IVA:



IVA

где A, R¹, R³ и R¹¹ имеют значения, определенные в описании.

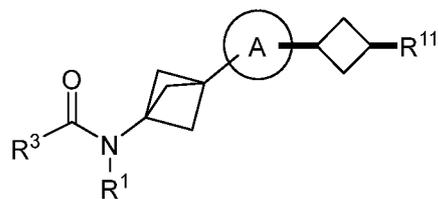
[0164] В некоторых вариантах реализации предложено соединение Формулы VA:



VA

где A, R¹ и R¹¹ имеют значения, определенные в настоящем описании, и n равен 0, 1, 2 или 3.

[0165] В определенных вариантах реализации предложено соединение Формулы VIA:

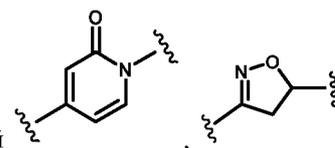


VIA

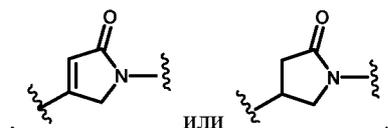
где A, R¹, R³ и R¹¹ имеют значения, определенные в описании.

[0166] В некоторых вариантах реализации Формулы III, IV, V, VI, IIIA, IVA, VA или VIA, каждый R¹¹ независимо представляет собой галоген, циано, оксо, -OR⁶, -SR⁶, -SF₅, -NR⁶R⁷, C₁₋₁₂ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -OC(O)OR⁶, -OC(O)R⁶, -C(O)NR⁶R⁷, -OC(O)NR⁶R⁷, -NR⁶C(O)NR⁷R⁸, -S(O)₁₋₂R⁶, -S(O)₁₋₂NR⁶, -NR⁶S(O)₁₋₂R⁷, -NR⁶S(O)₁₋₂NR⁷R⁸, -NR⁶C(O)R⁷ или -NR⁶C(O)OR⁷, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил R¹¹ независимо необязательно замещен одним или более R¹². В некоторых вариантах реализации Формулы III, IV, V, VI, IIIA, IVA, VA или VIA, R² представляет собой C₃₋₁₀ циклоалкил, необязательно замещенный -OR⁶ и R⁶ представляет собой C₁₋₁₂ алкил, необязательно замещенный галогеном.

[0167] В некоторых вариантах реализации Формулы III, IV, V, VI, IIIA, IVA, VA или VIA R³ представляет собой арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R¹¹. В некоторых вариантах реализации Формулы III, IV, V, VI, IIIA, IVA, VA или VIA R³ представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более атомами галогена, циано, нитро, оксо, -OR⁶, -SR⁶, -SF₅, -NR⁶R⁷, C₁₋₁₂ алкил, C₂₋₁₂ алкенил, C₂₋₁₂ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -OC(O)OR⁶, -OC(O)R⁶, -C(O)NR⁶R⁷, -OC(O)NR⁶R⁷, -NR⁶C(O)NR⁷R⁸, -S(O)₁₋₂R⁶, -S(O)₁₋₂NR⁶, -NR⁶S(O)₁₋₂R⁷, -NR⁶S(O)₁₋₂NR⁷R⁸, -NR⁶C(O)R⁷ или -NR⁶C(O)OR⁷. В некоторых вариантах реализации Формулы III, IV, V, VI, IIIA, IVA, VA или VIA R³ представляет собой фенил, необязательно замещенный галогеном.



[0168] В некоторых вариантах реализации L или кольцо A представляет собой



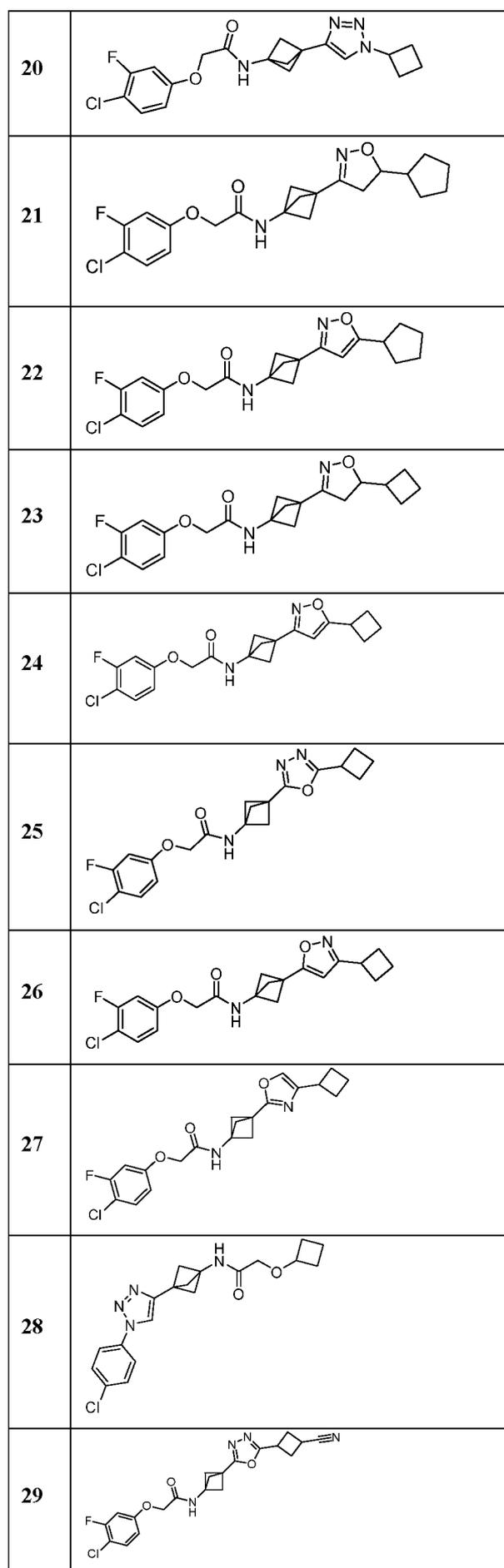
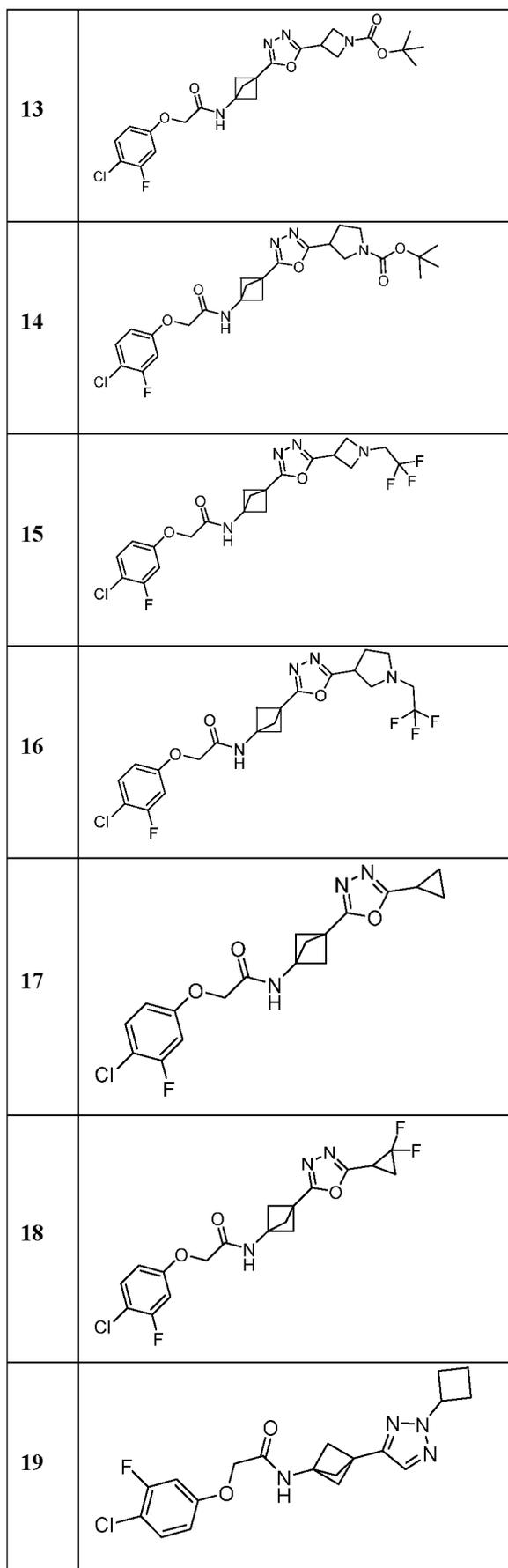
[0169] В некоторых вариантах реализации Формул I, IA или II кольцо A представляет собой необязательно замещенный гетероарил, а R² представляет собой необязательно замещенный циклоалкил.

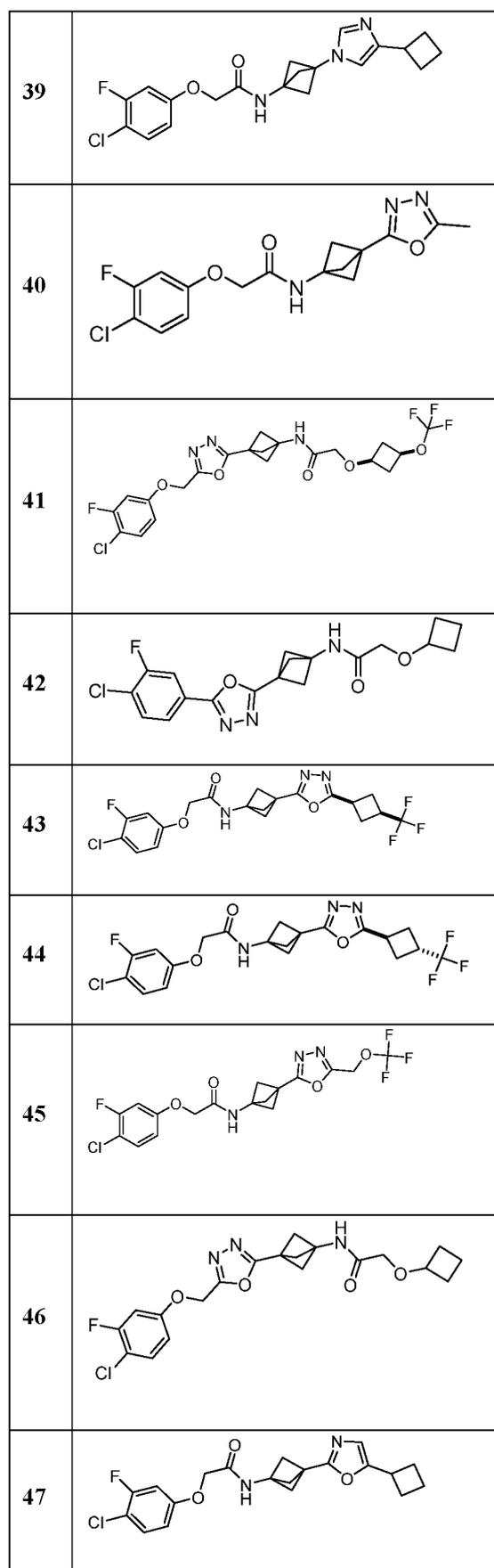
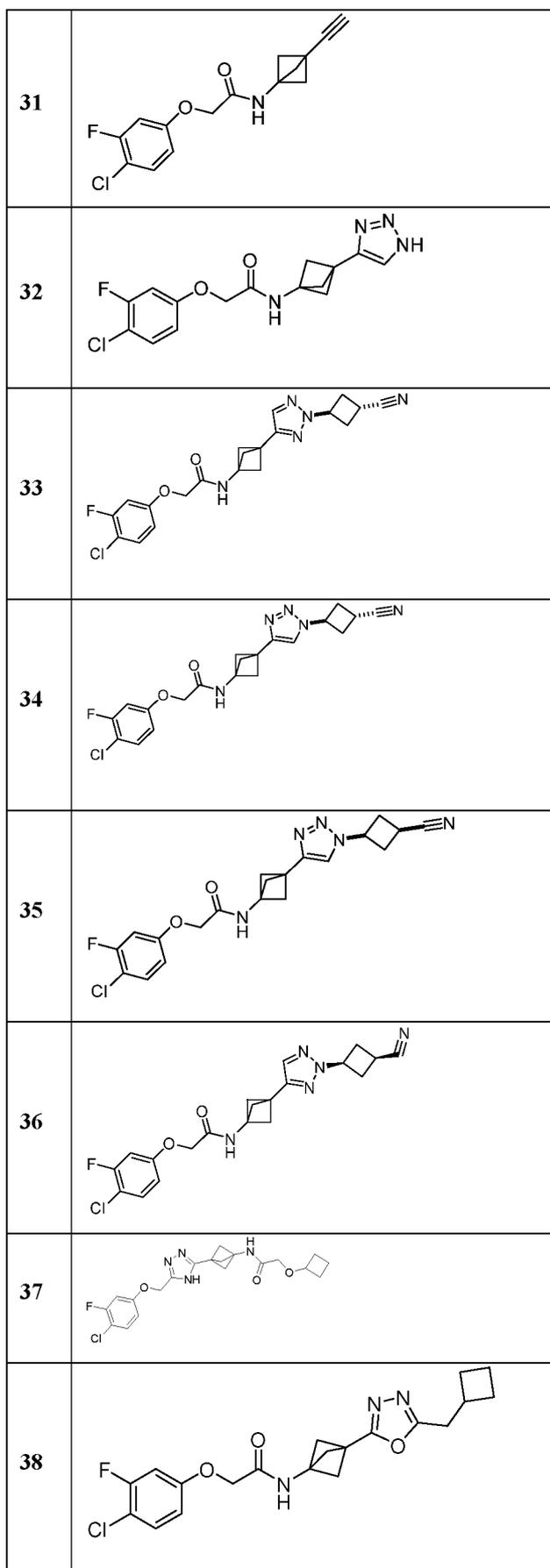
[0170] В некоторых вариантах реализации Формул I, IA или II кольцо A представляет собой необязательно замещенный гетероарил, а R² представляет собой циклопропил, циклобутил или циклопентил, необязательно замещенный галогеном, оксо, амино, гидроксилем, циано, алкилом, алкенилом, алкинилом или алкокси, где алкил, алкенил, алкинил и алкокси независимо необязательно замещены оксо, галогеном, амино или гидроксилем.

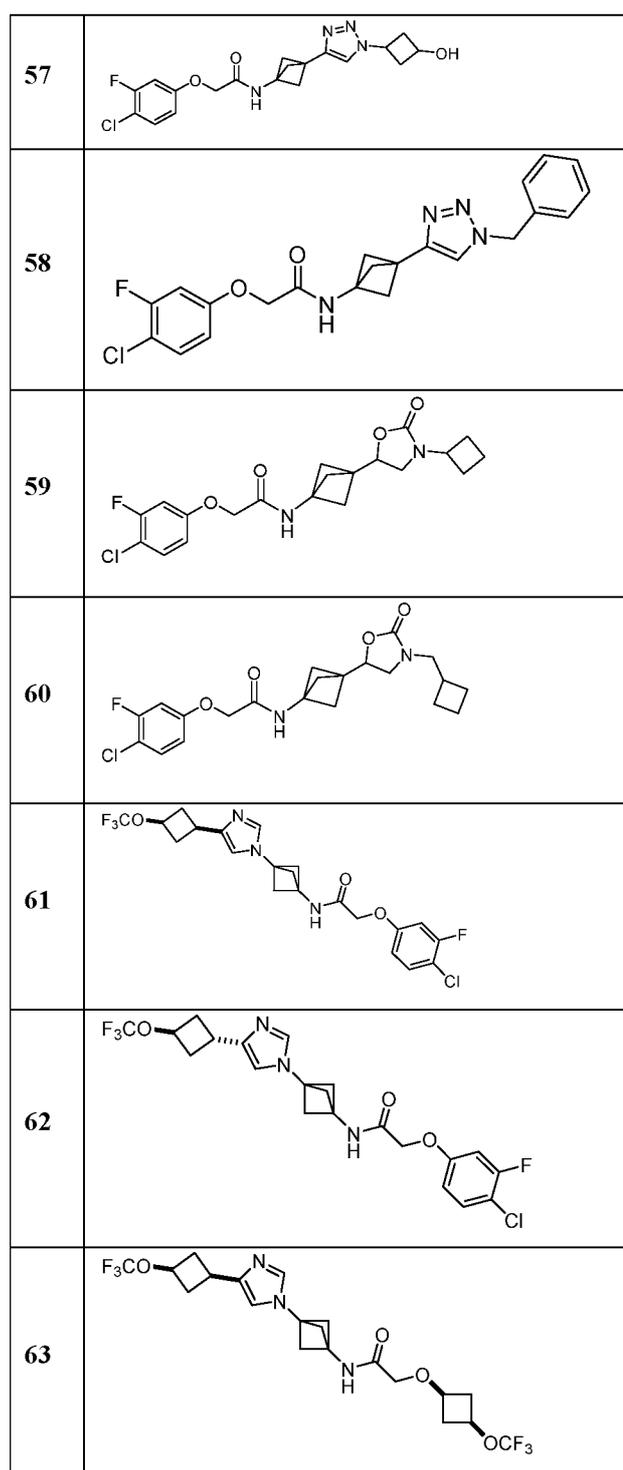
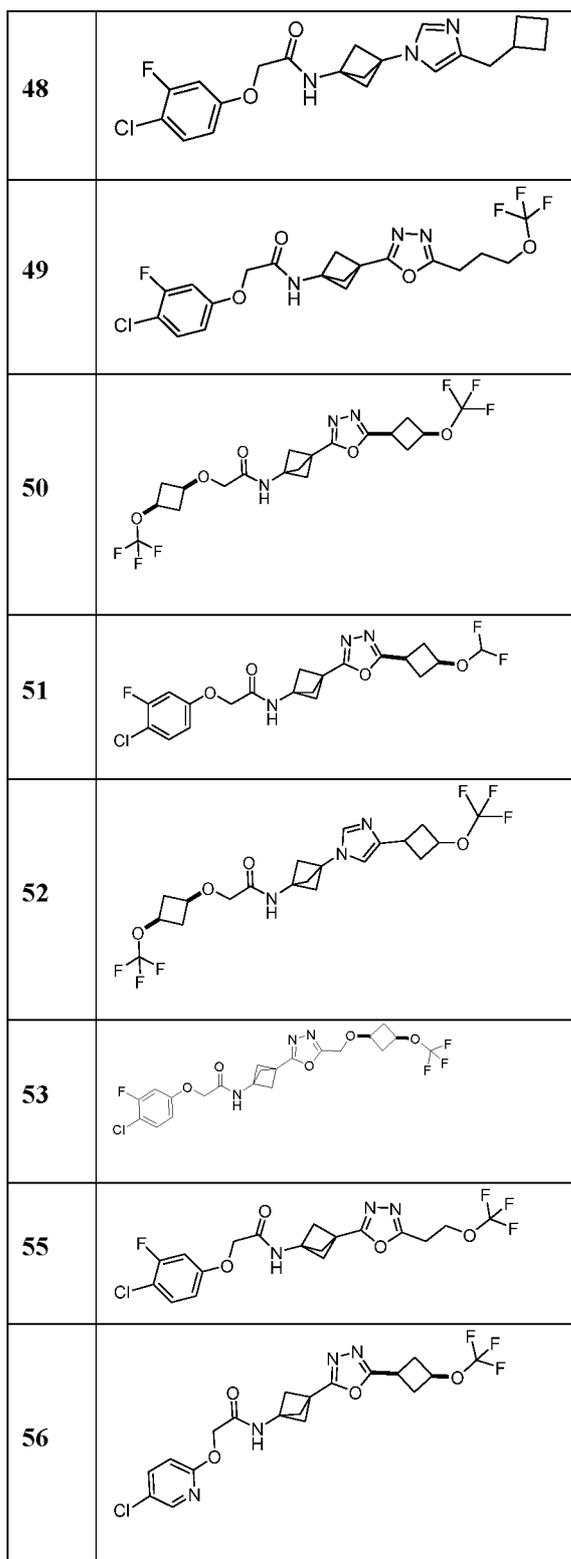
[0171] В некоторых вариантах реализации предложено соединение, выбранное из Таблицы 1:

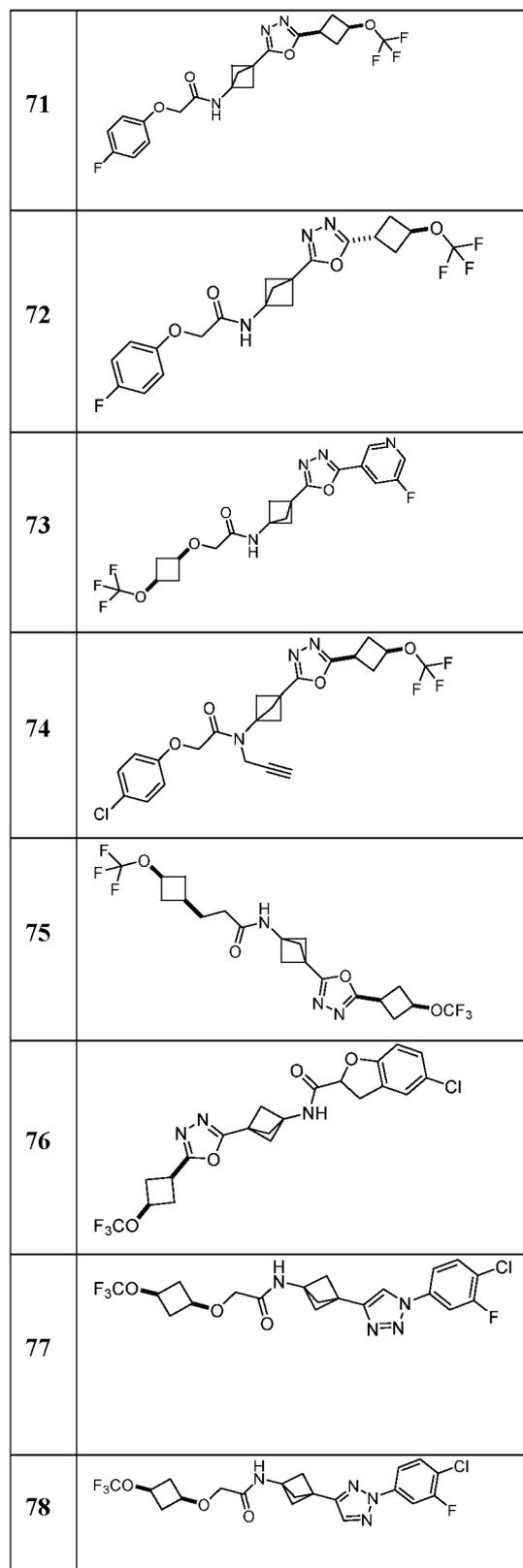
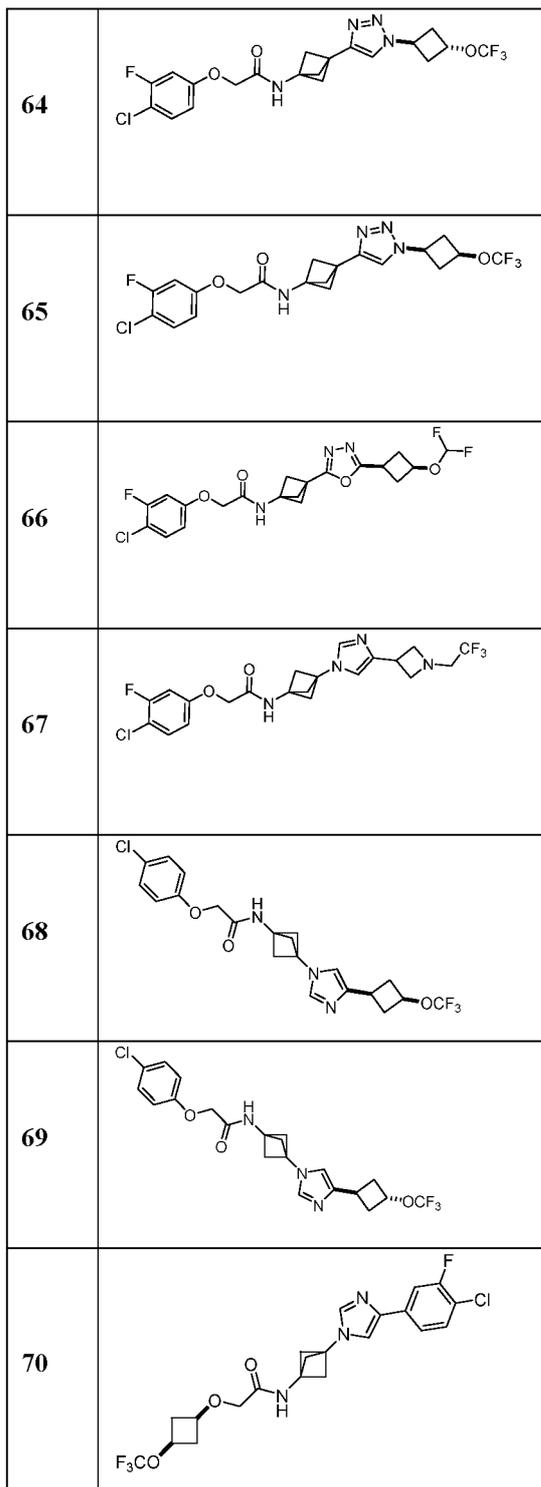
Таблица 1

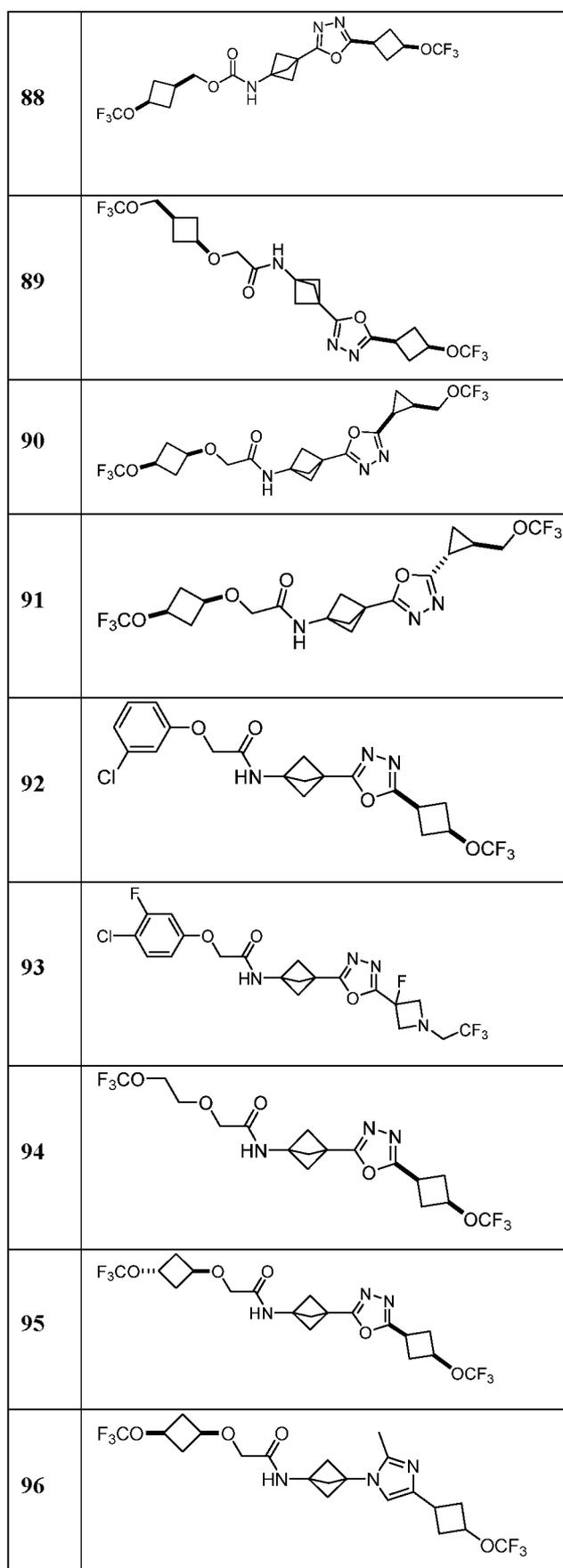
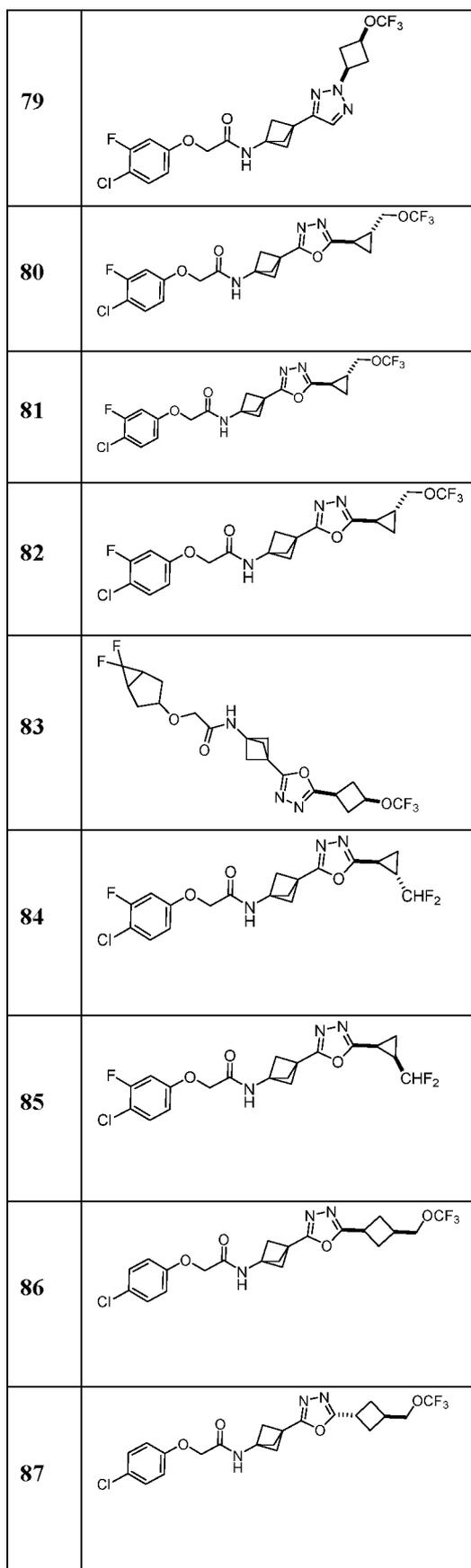
Ном ер	Соединение
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	

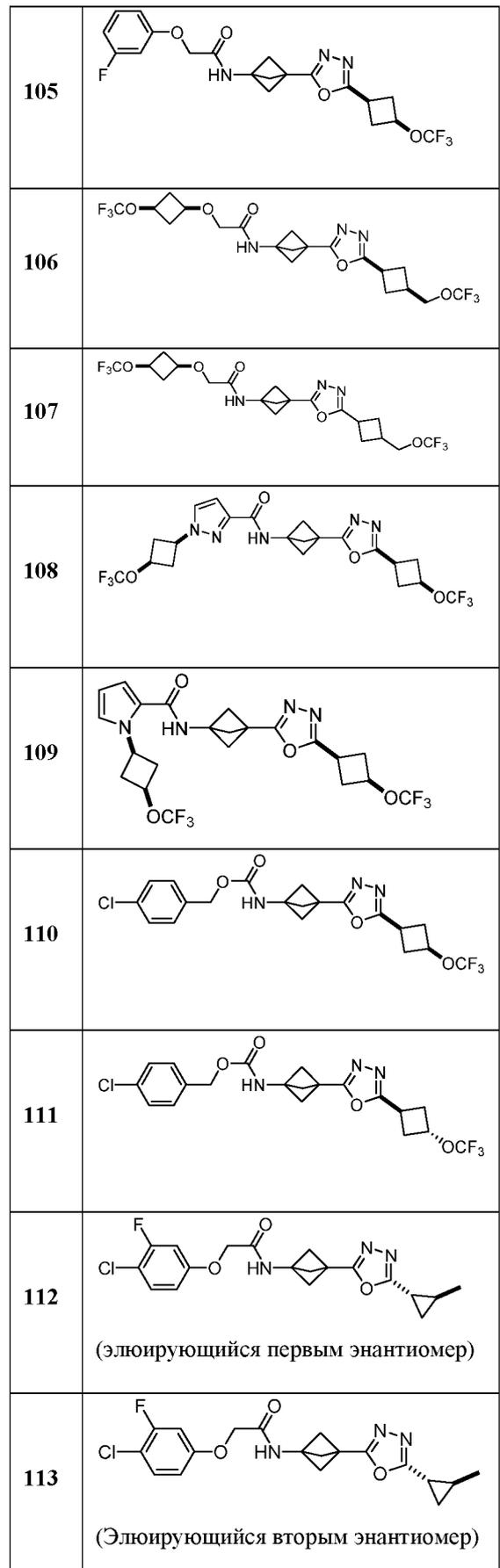
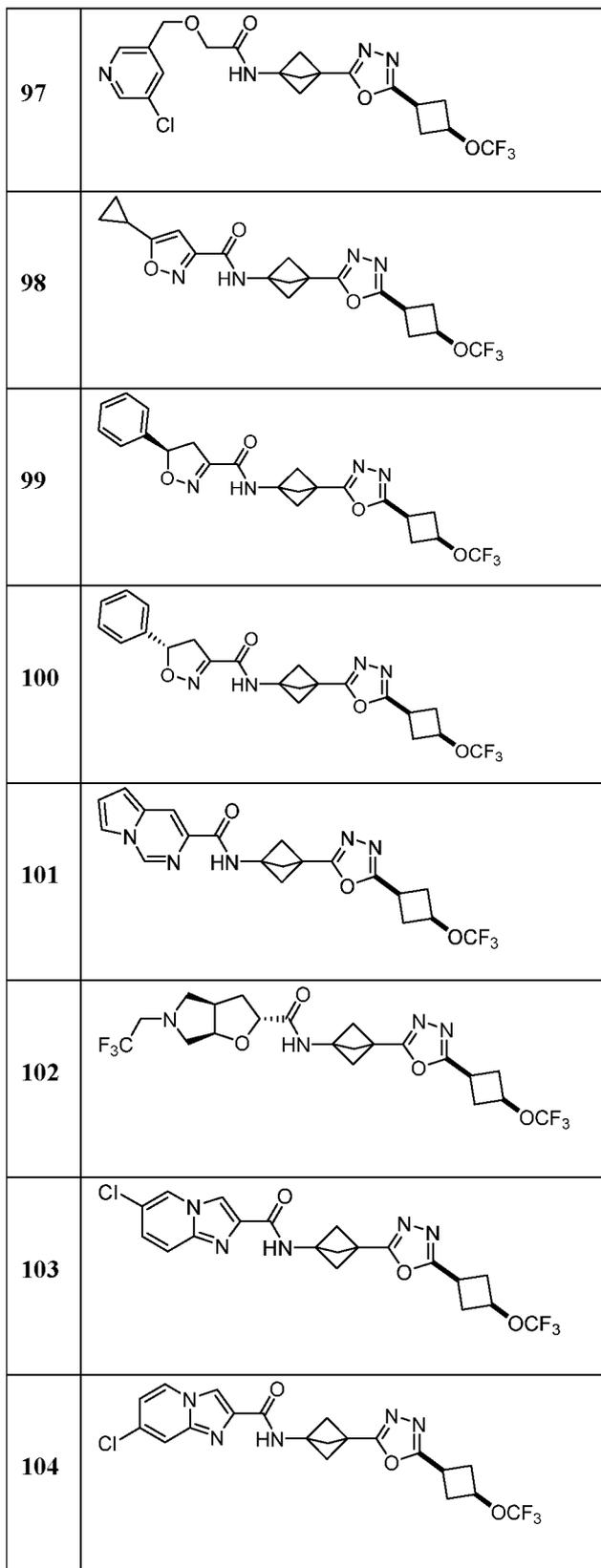


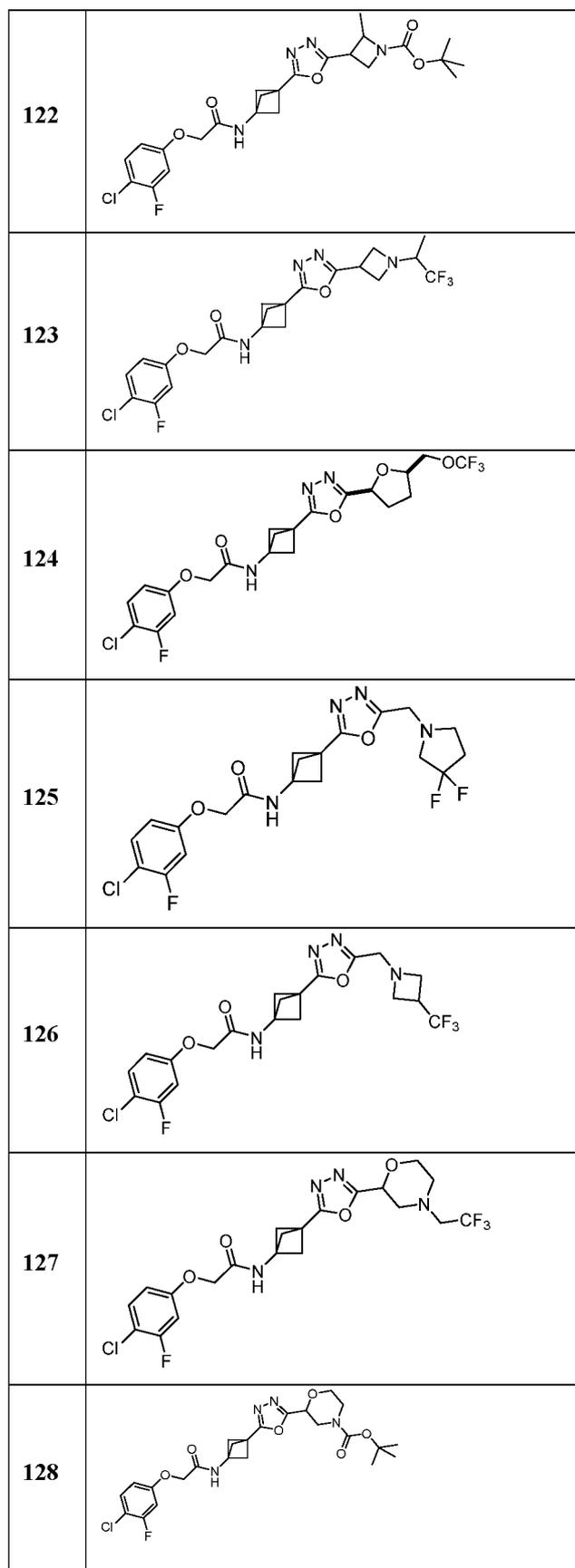
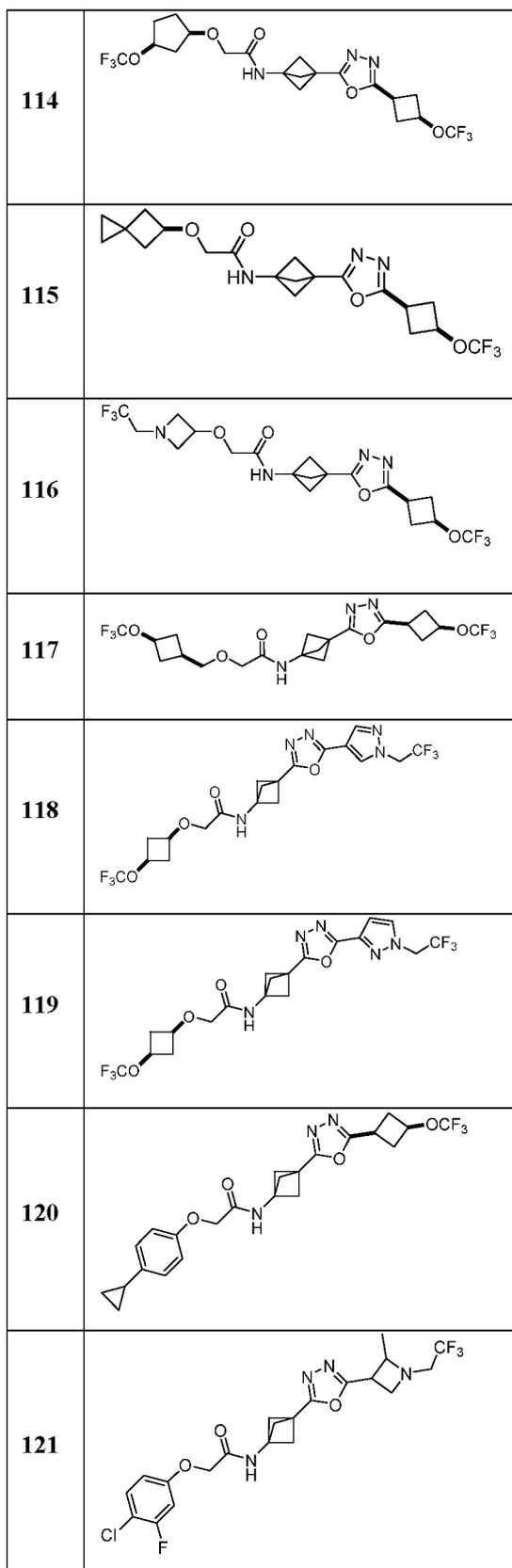


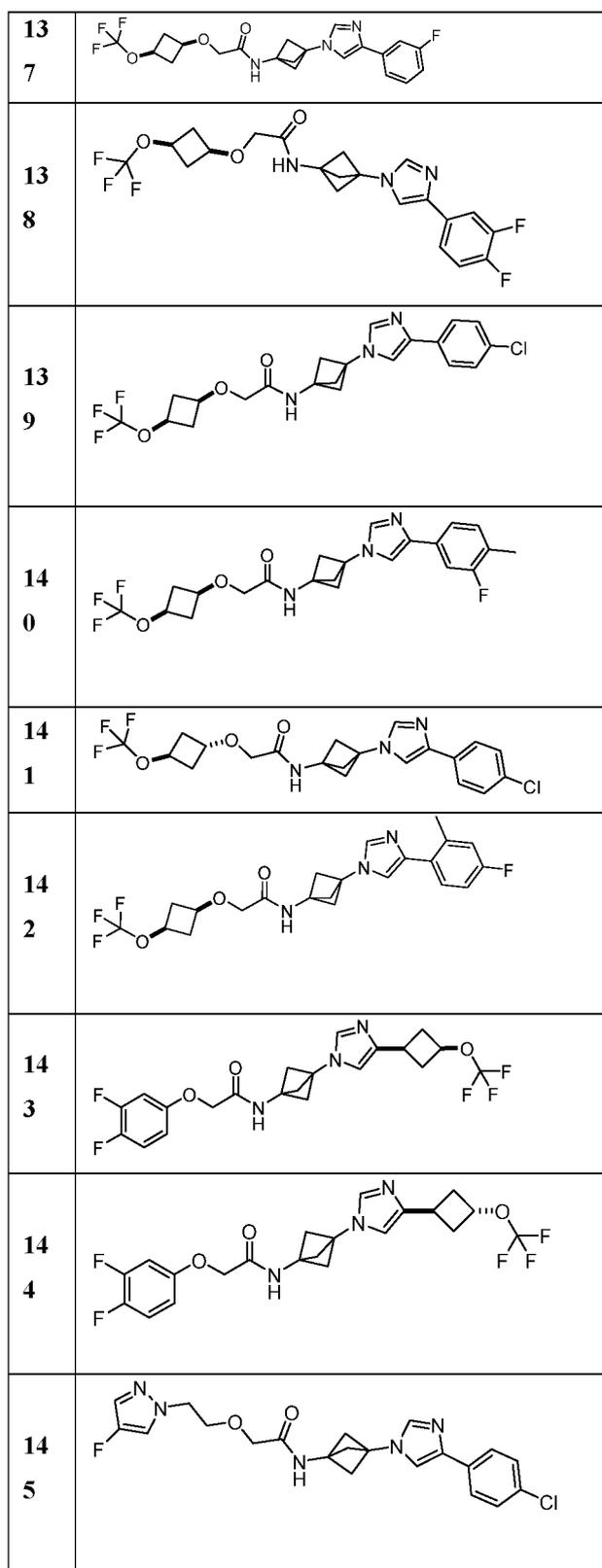
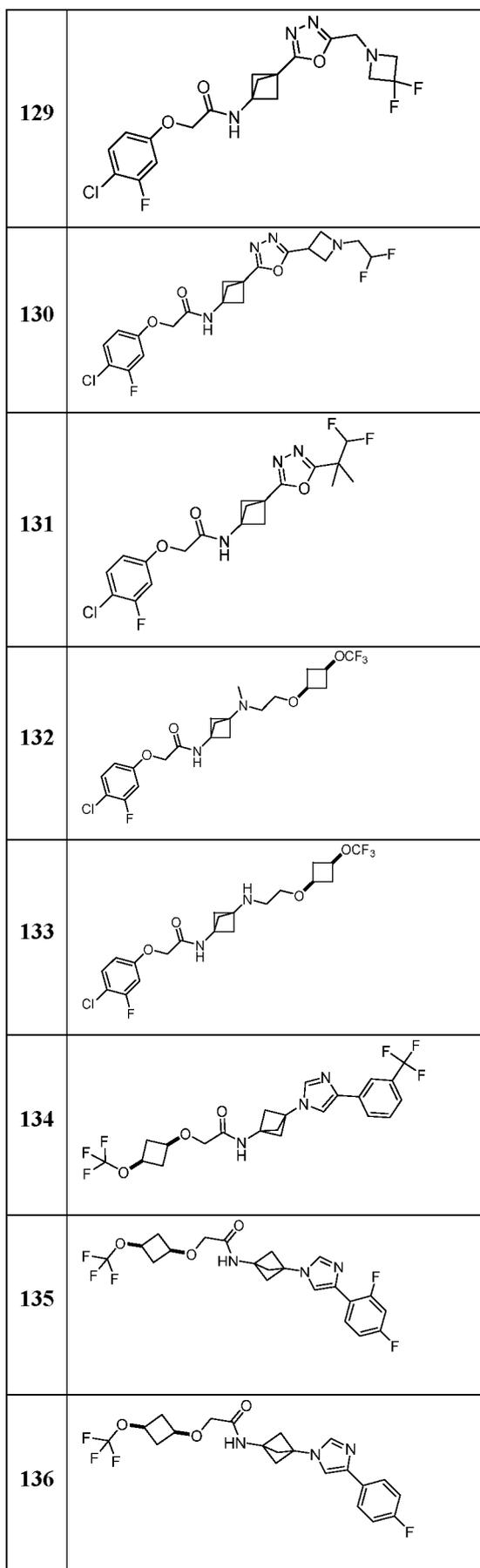


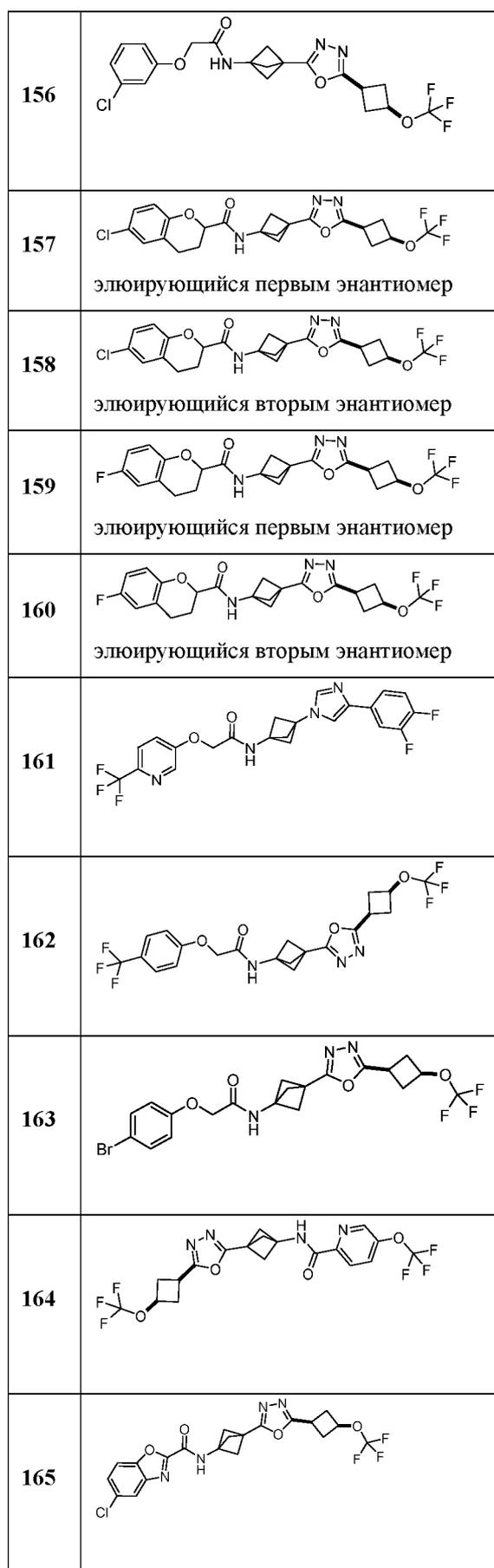
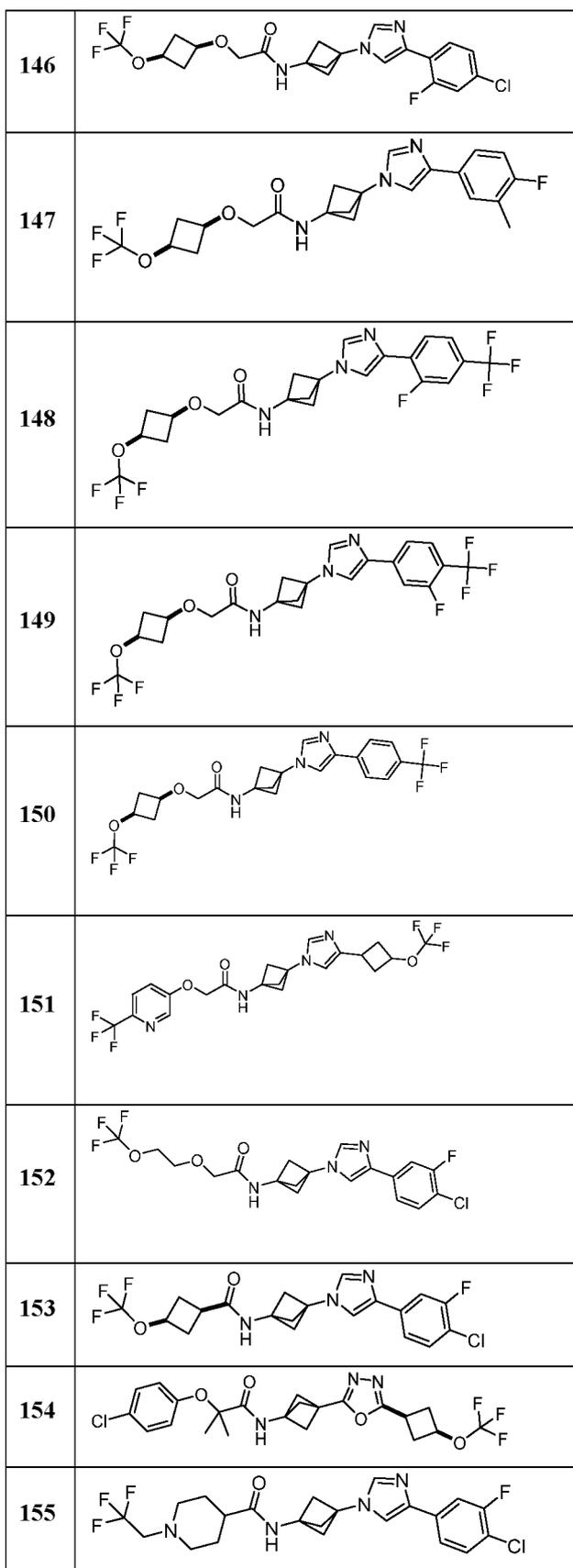


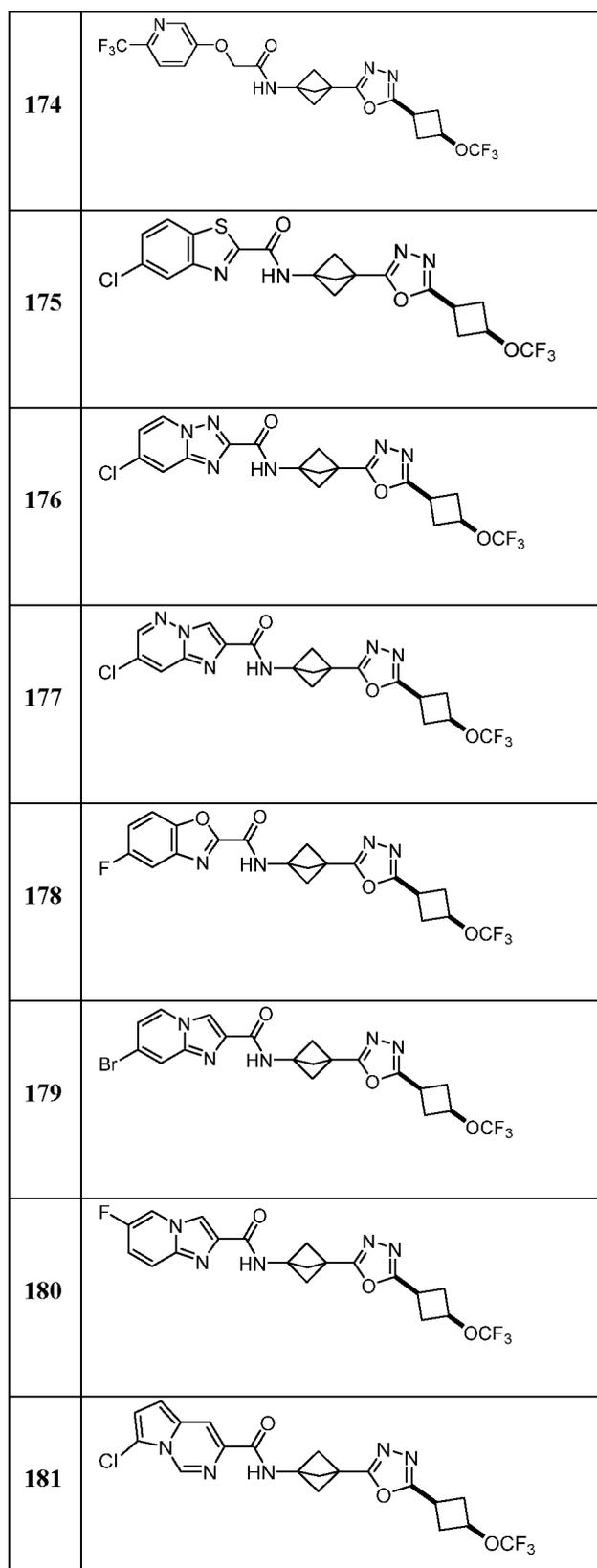
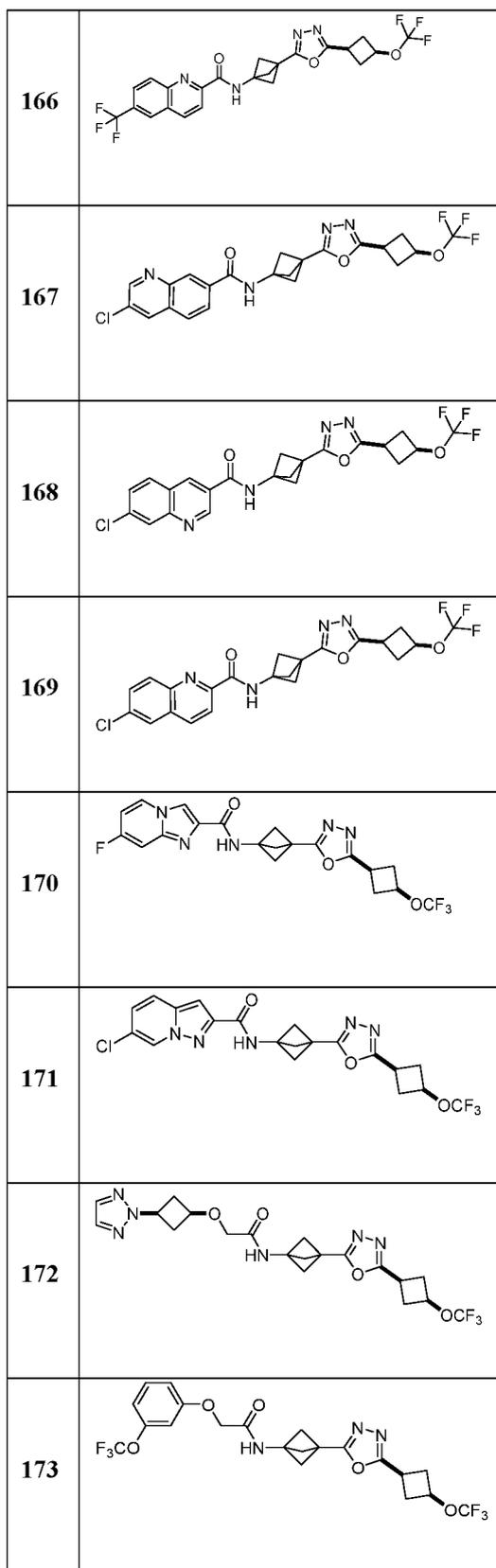


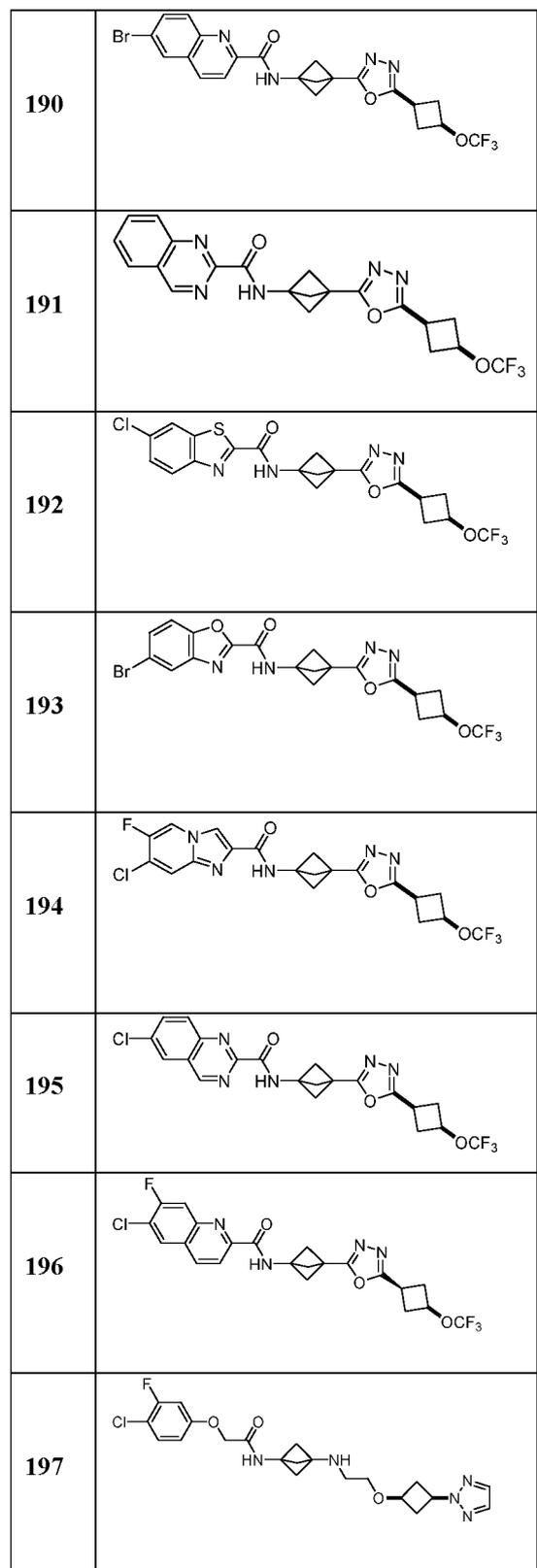
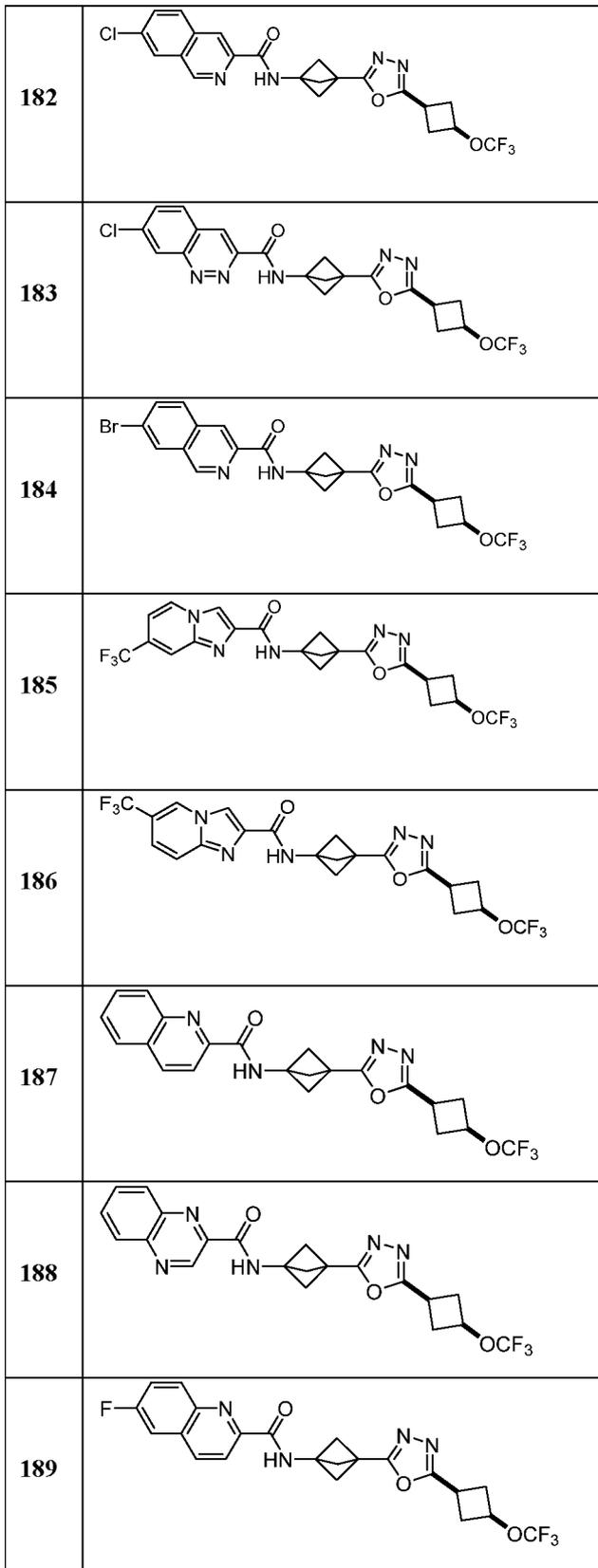










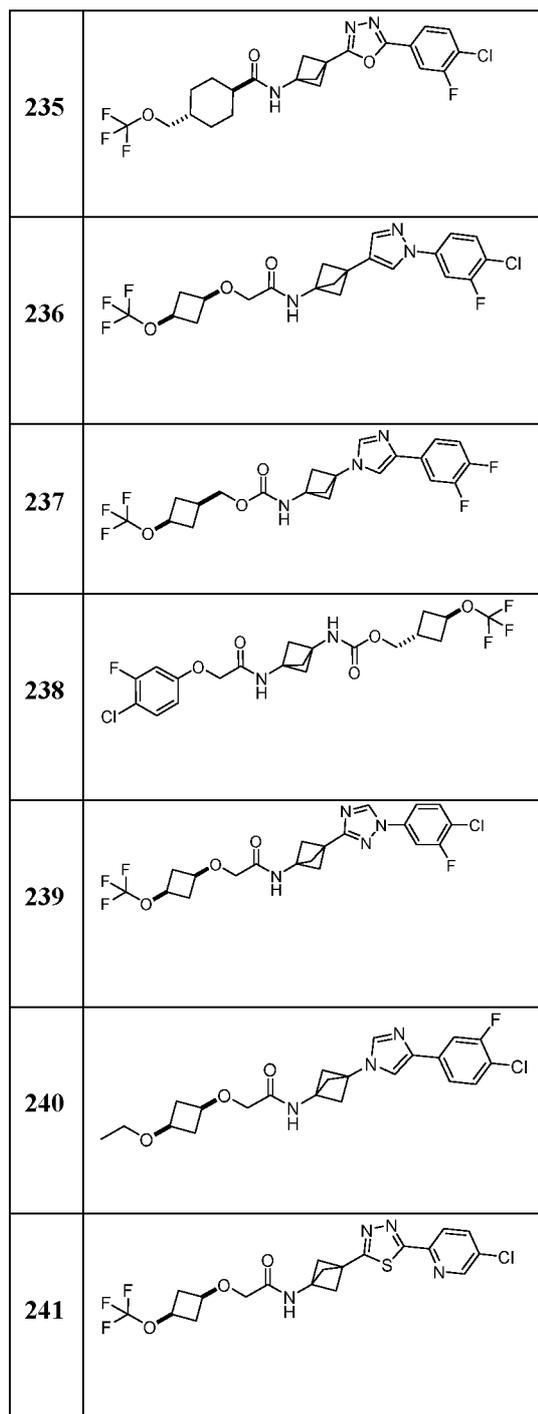
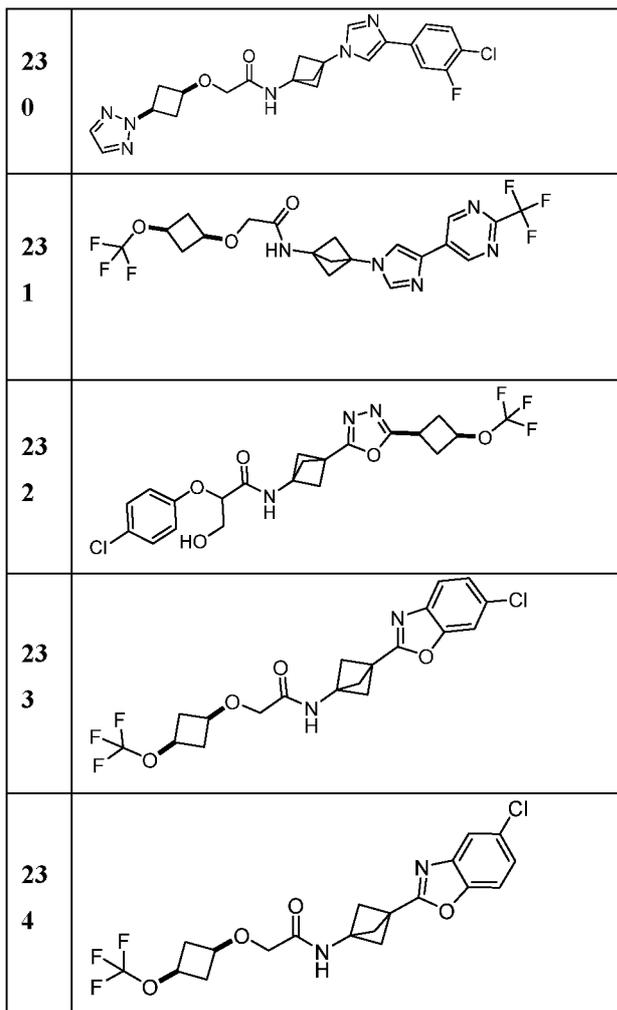


198	
199	
200	
201	
202	
203	
204	
205	

206	
	элюирующийся первым энантиомер
207	
	элюирующийся вторым энантиомер
208	
	элюирующийся первым энантиомер
209	
	элюирующийся вторым энантиомер
210	
211	
212	
213	

214	
215	
216	
217	
218	 элюирующийся вторым энантиомер
219	
220	
221	

222	
223	
224	
225	
226	
227	
228	
229	



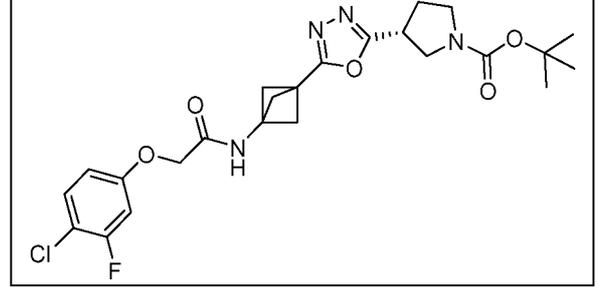
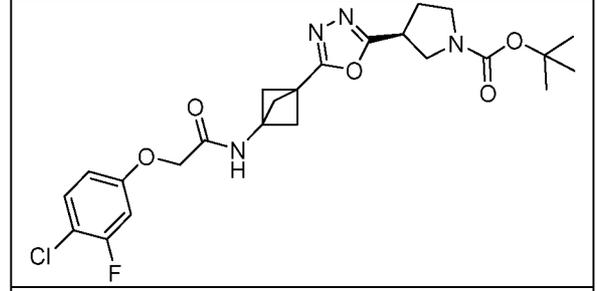
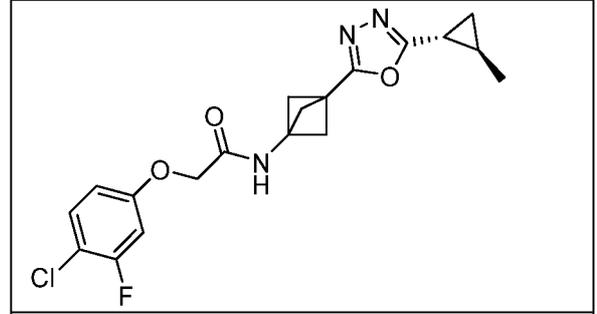
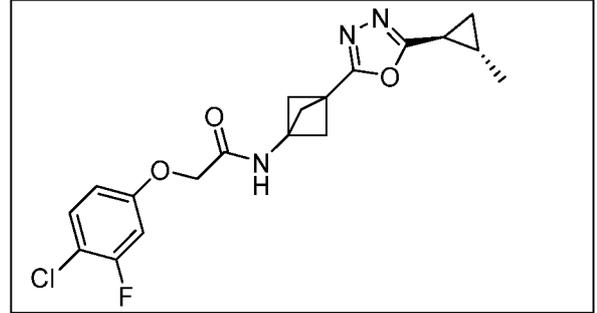
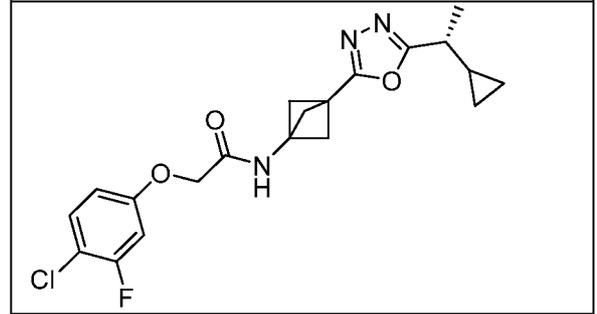
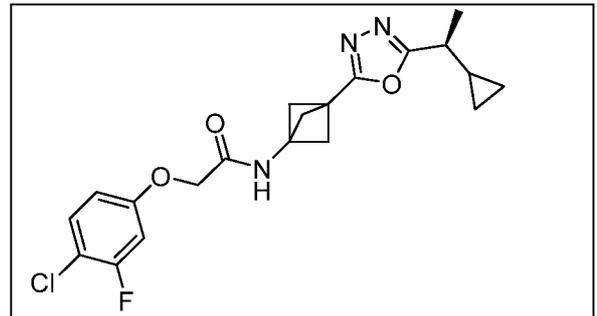
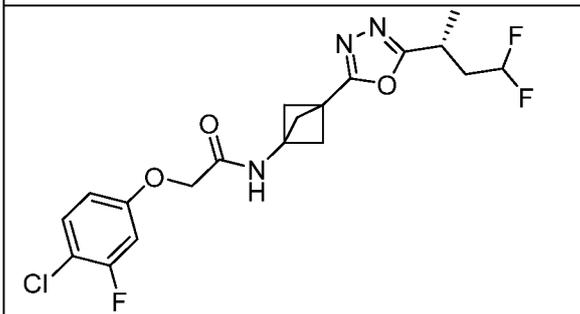
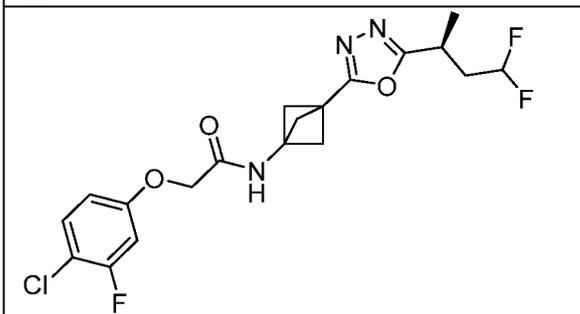
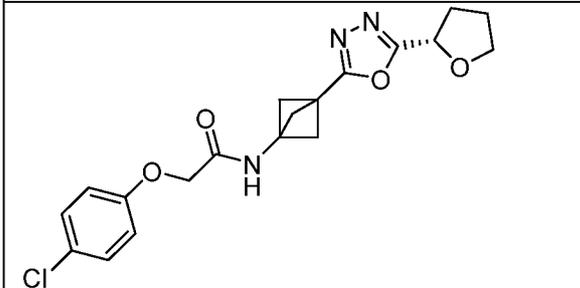
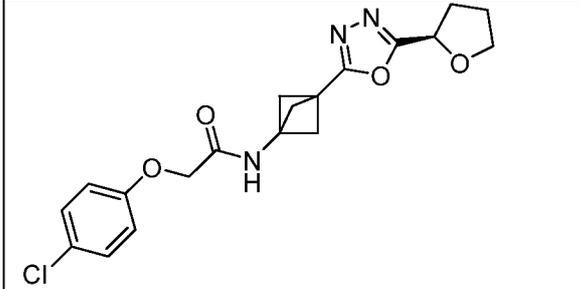
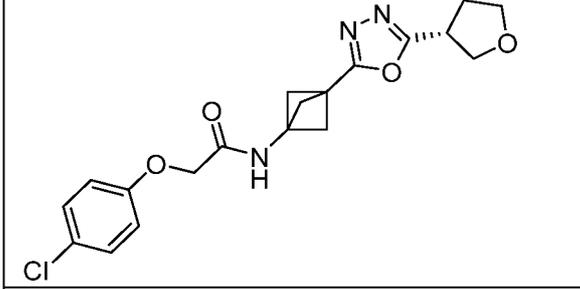
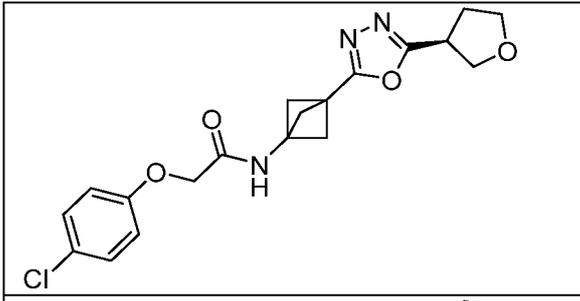
2 4 2		2 5 1	
2 4 3		2 5 2	
2 4 4		2 5 3	
2 4 5		2 5 4	
2 4 6		2 5 5	
2 4 7		2 5 6	
2 4 8		2 5 7	
2 4 9		2 5 8	
2 5 0		2 5 9	

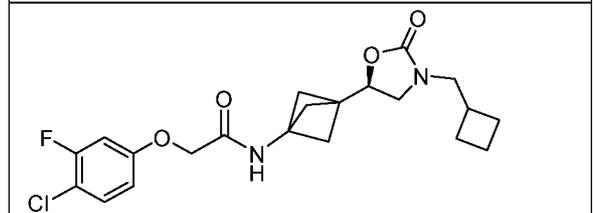
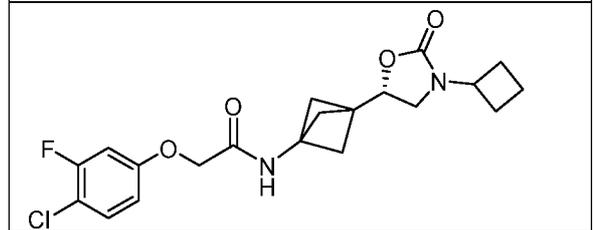
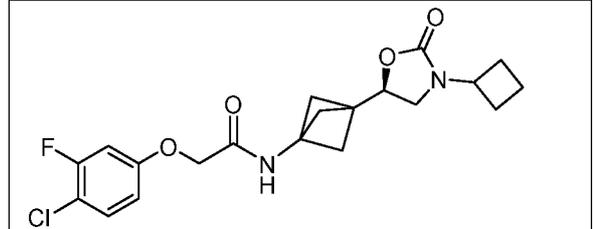
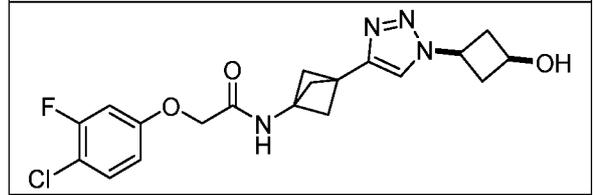
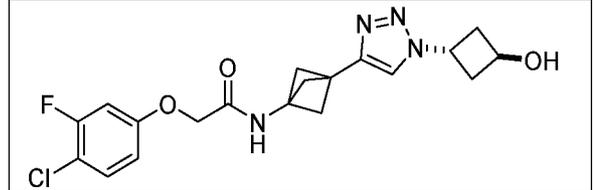
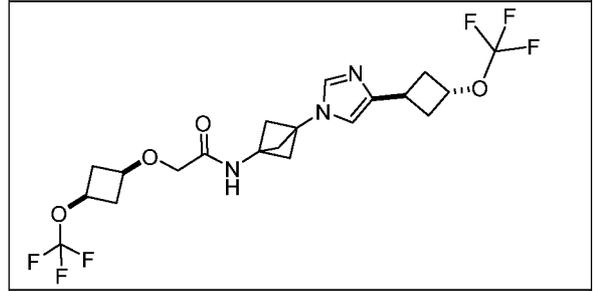
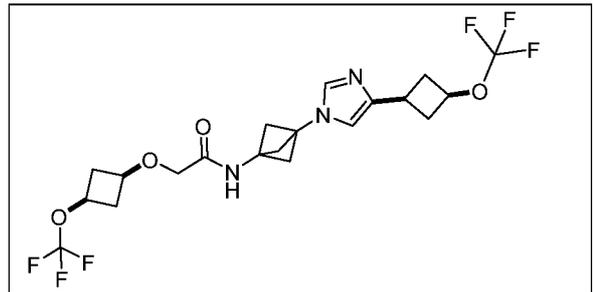
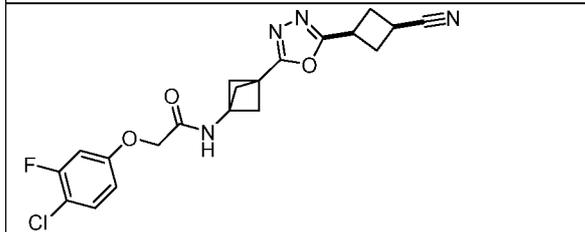
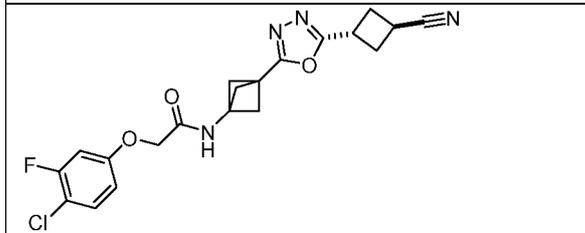
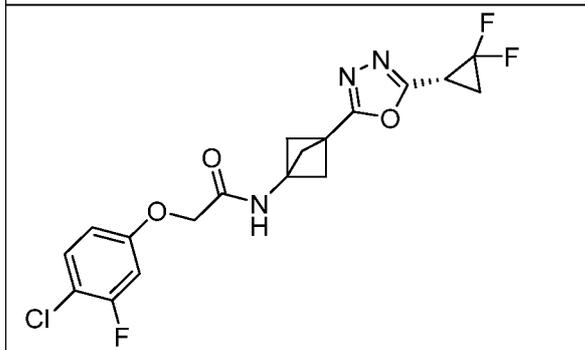
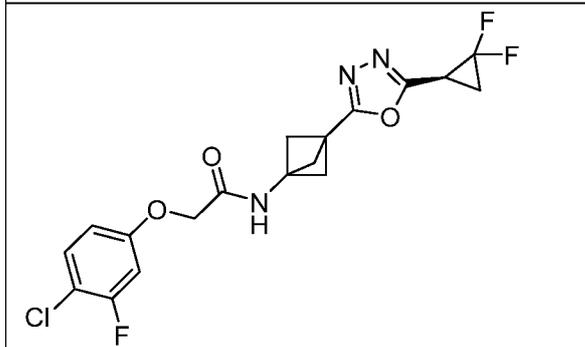
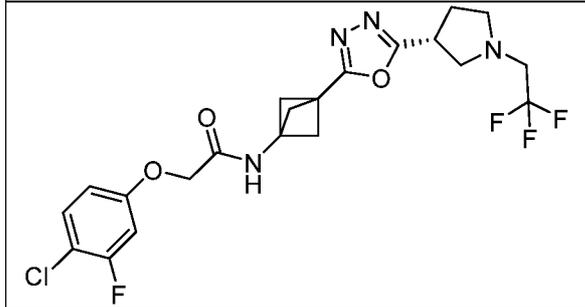
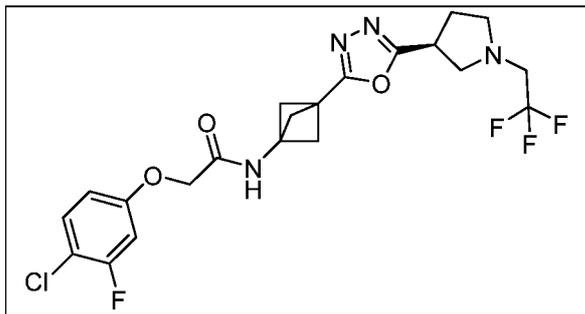
2 6 0		2 7 0	
2 6 1		2 7 1	
2 6 2		2 7 2	
2 6 3		2 7 3	
2 6 4		2 7 4	
2 6 5		2 7 5	
2 6 6		2 7 6	
2 6 7		2 7 7	
2 6 8		2 7 8	
2 6 9		2 7 9	

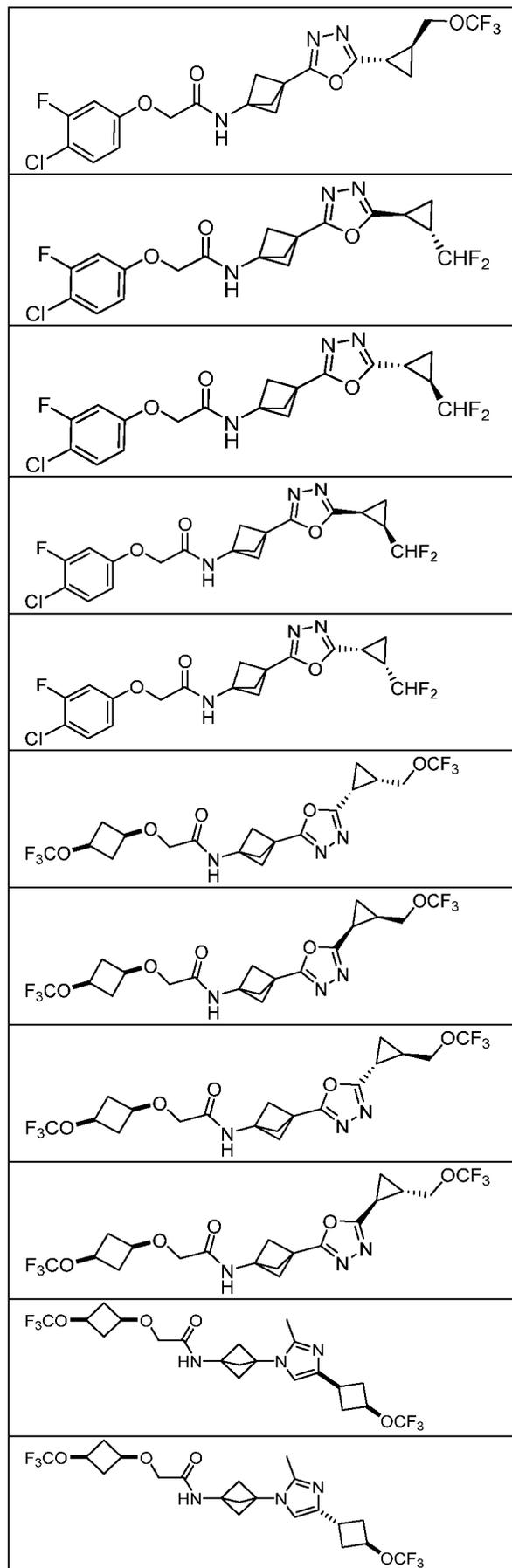
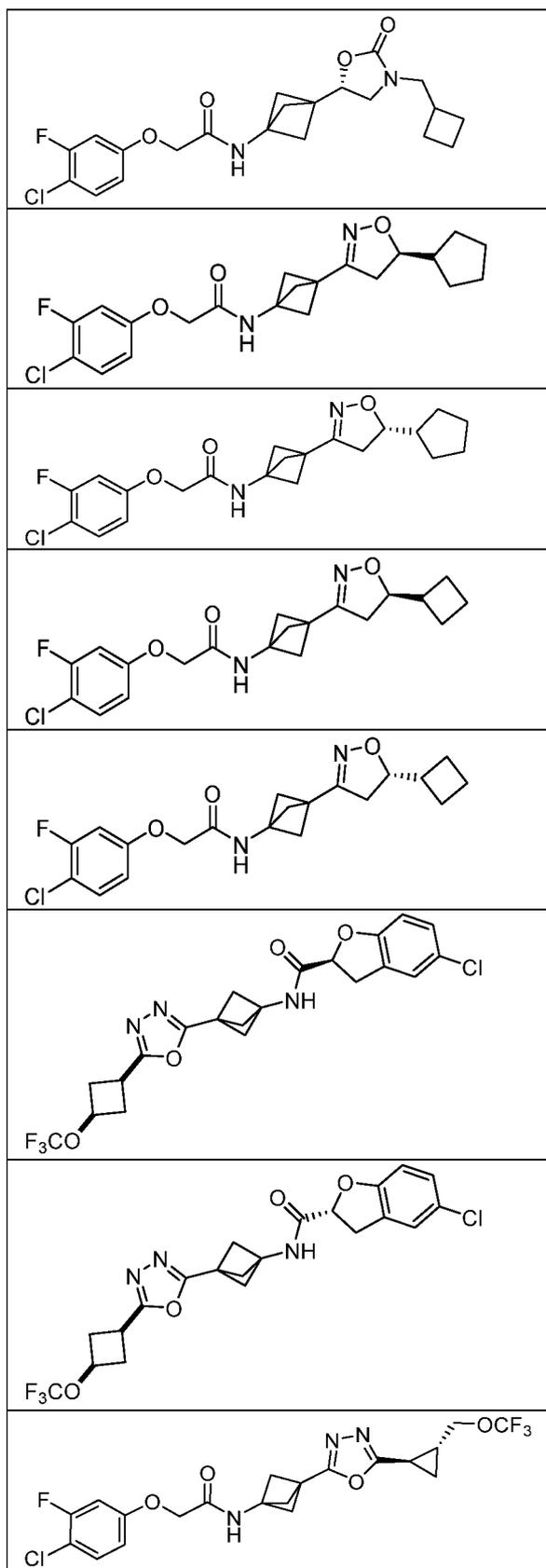
или его фармацевтически приемлемая соль, изотопно-обогащенный аналог, пролекарство, стереоизомер или смесь его стереоизомеров.

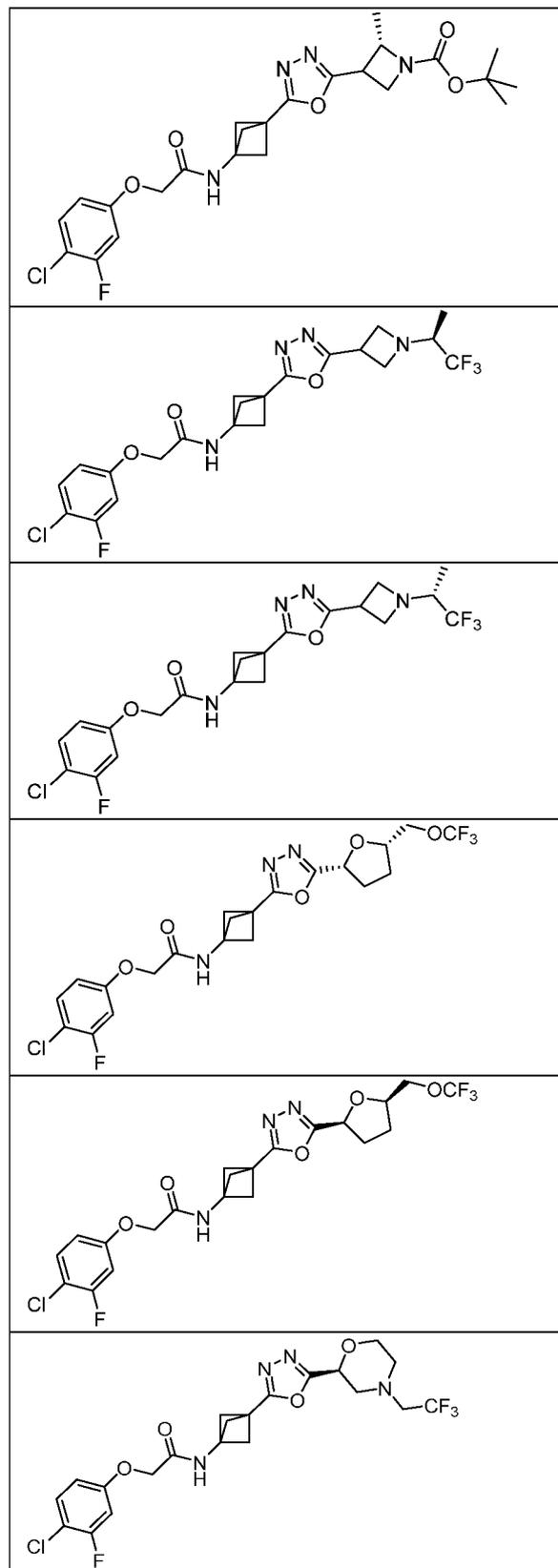
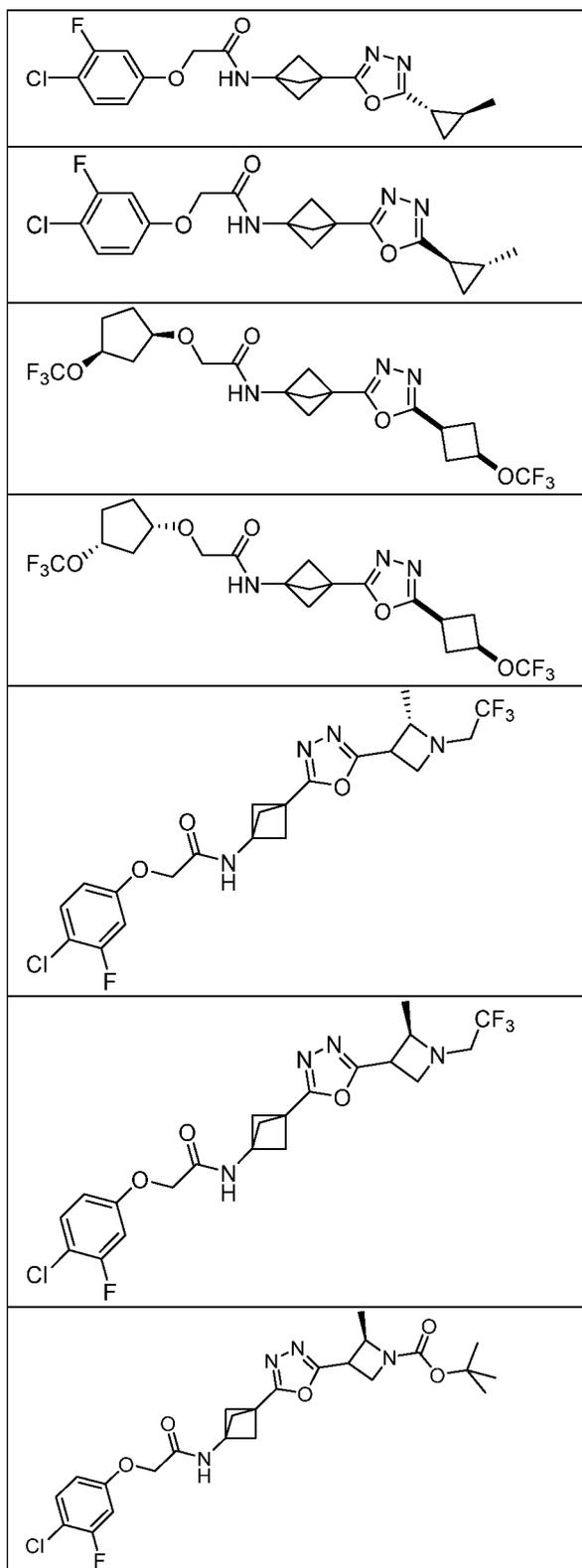
[0172] В некоторых вариантах реализации предложено соединение, выбранное из Таблицы 2:

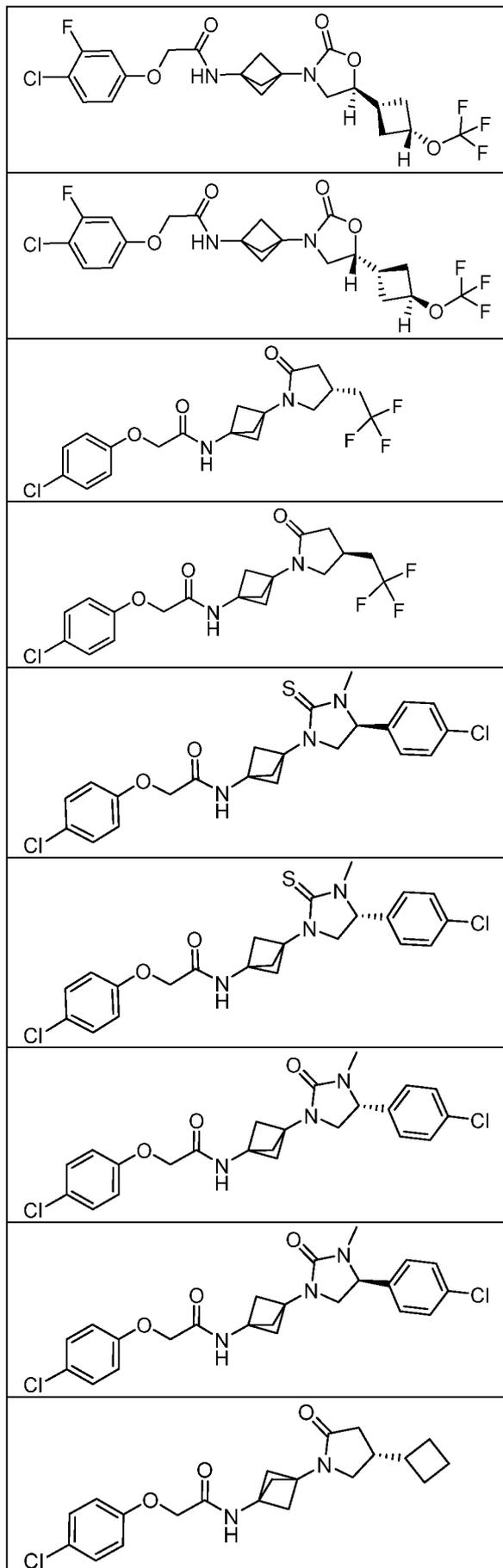
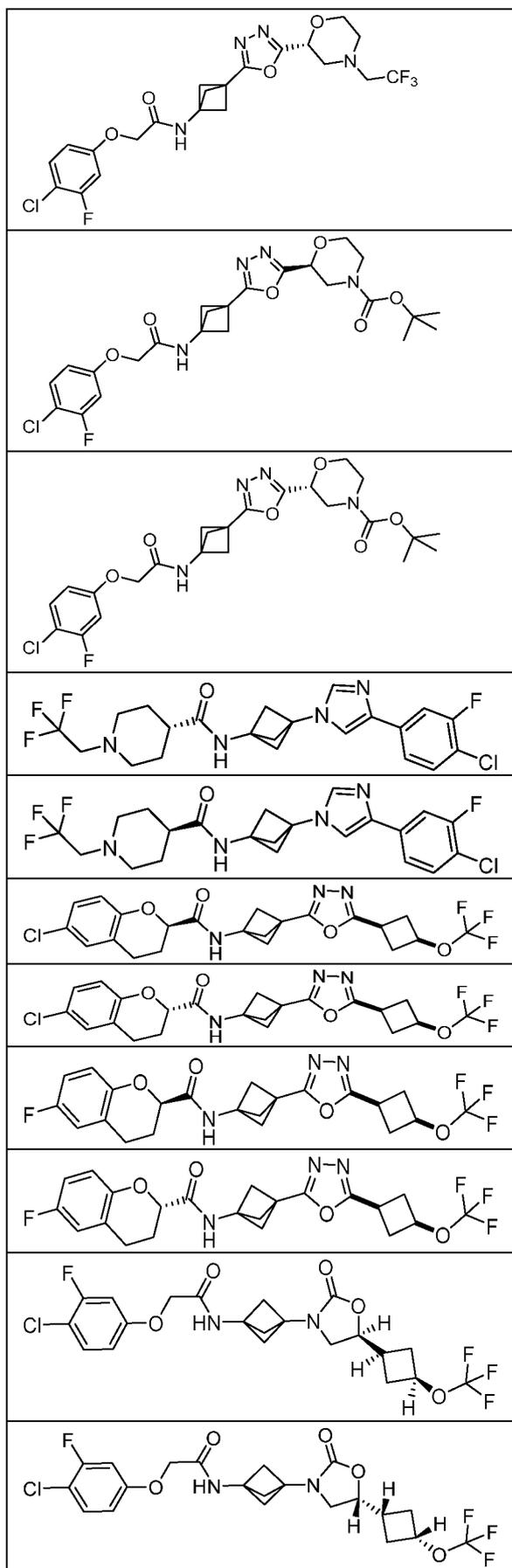
Таблица 2

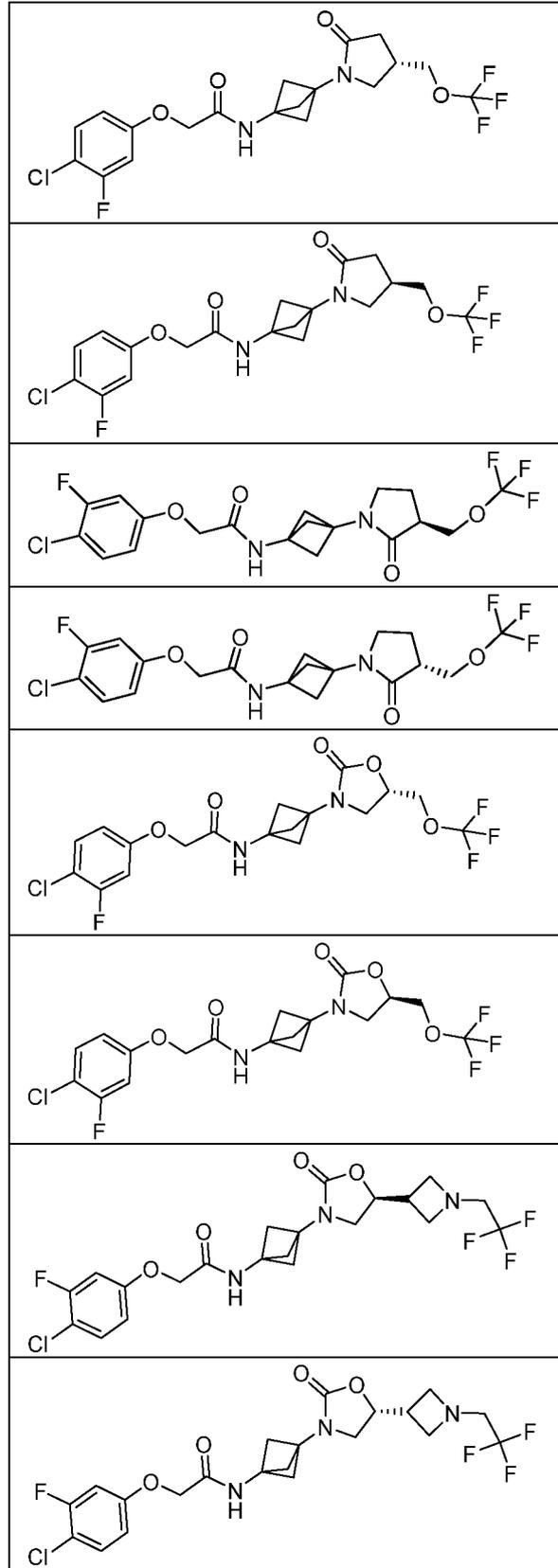
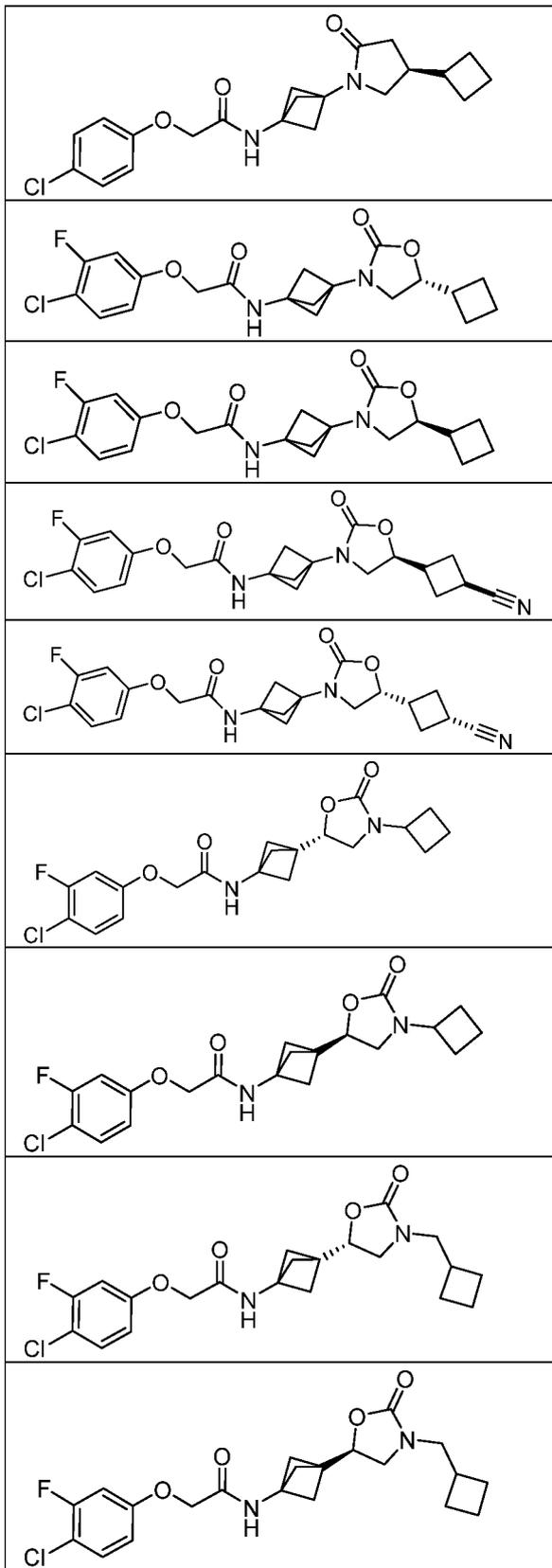


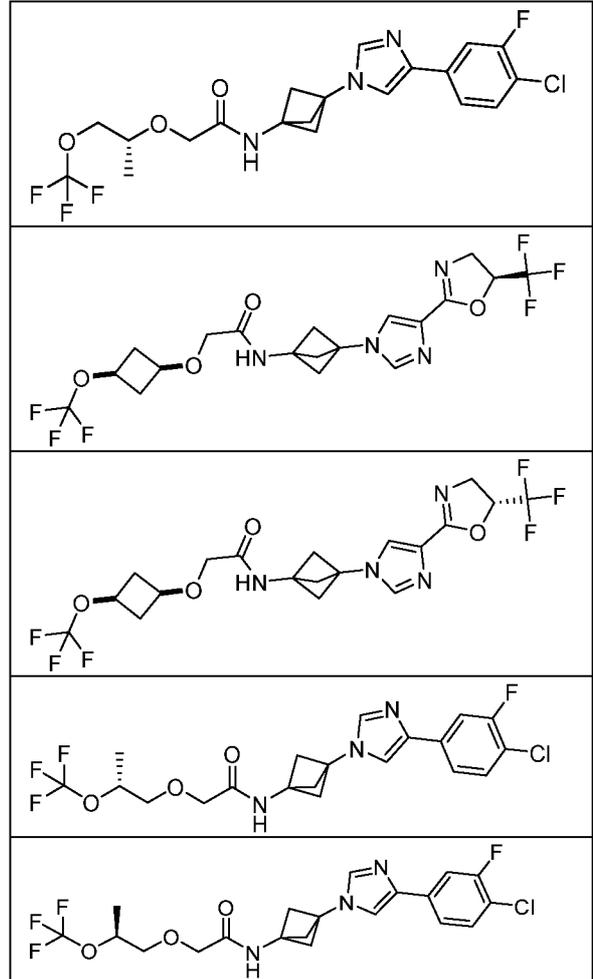
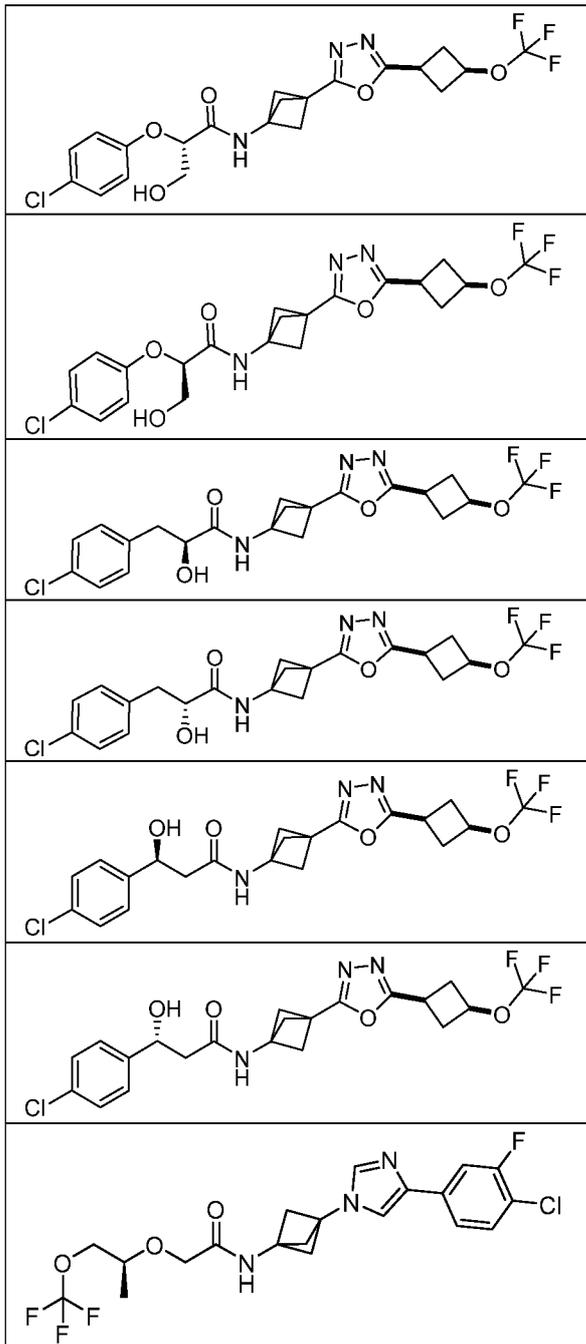






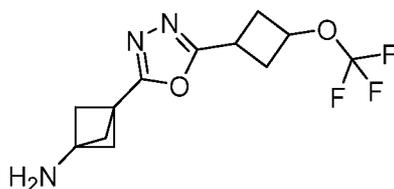






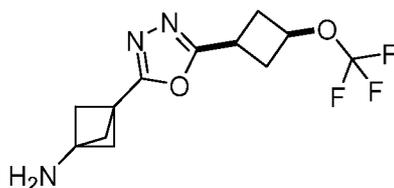
или его фармацевтически приемлемая соль, изотопно-обогащенный аналог или его пролекарство.

[0173] В некоторых вариантах реализации предложено соединение, имеющее структуру



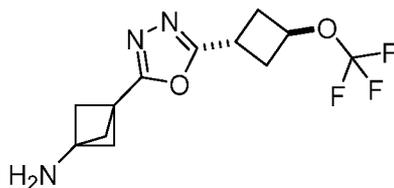
или соль, изотопно-обогащенный аналог, стереоизомер или смесь их стереоизомеров. В некоторых вариантах реализации соль представляет собой соль HCl.

[0174] В некоторых вариантах реализации предложено соединение, имеющее структуру



или его соль. В некоторых вариантах реализации соль представляет собой соль HCl.

[0175] В некоторых вариантах реализации предложено соединение, имеющее структуру



или его соль. В некоторых вариантах реализации соль представляет собой соль HCl.

3. Способы

[0176] Термин «лечение» представляет собой подход для получения полезных или желаемых результатов, включая клинические результаты. Полезные или желаемые клинические результаты могут включать одно или более из следующих: а) ингибирование заболевания или состояния (например, уменьшение одного или более симптомов, вызванных заболеванием или состоянием, и/или уменьшение степени заболевания или состояния); б) замедление или остановка развития одного или более клинических симптомов, связанных с заболеванием или состоянием (например, стабилизация заболевания или состояния, предотвращение или замедление ухудшения или прогрессирования заболевания или состояния, и/или предотвращение или замедление распространения (например, метастаз) заболевания или состояния); и/или с) облегчение заболевания, то есть регрессия клинических симптомов (например, улучшение состояния болезни, обеспечение частичной или полной ремиссии болезни или состояния, повышение эффекта другого лекарственного средства, задержка прогрессирования заболевания, повышая качество жизни и/или увеличивая выживаемость.

[0177] Термин «предотвращение» означает любое лечение заболевания или состояния, которое не приводит к появлению клинических симптомов заболевания или состояния. Соединения могут, в некоторых вариантах реализации данного изобретения, быть введены субъекту (включая человека), который подвергается риску или имеет семейный анамнез заболевания или состояния.

[0178] Термин «субъект» относится к животным, например, млекопитающему (включая человека), который был или будет объектом лечения, наблюдения или эксперимента. Способы, описанные в данном документе,

могут быть полезны при лечении человека и/или ветеринарных применениях. В некоторых вариантах реализации данного изобретения, субъект представляет собой млекопитающего. В некоторых вариантах реализации субъект является человеком.

[0179] Термин «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, изотопно-обогащенного аналога, стереоизомера, смеси стереоизомеров или его пролекарства означает количество, достаточное для осуществления лечения при введении субъекту, чтобы обеспечить терапевтический эффект, такой как улучшение симптомов или замедление прогрессирования заболевания. Например, терапевтически эффективное количество может быть количеством, достаточным для уменьшения симптома заболевания или состояния, как описано в данном документе. Терапевтически эффективное количество может варьироваться в зависимости от субъекта и заболевания, или состояния, подвергаемого лечению, от массы и возраста субъекта, от тяжести заболевания или состояния, и от способа введения, которое может быть легко определено специалистом данного уровня техники.

[0180] Способы, описанные в данном документе, могут быть применены к клеточным популяциям *in vivo* или *ex vivo*. «*in vivo*» означает внутри живого человека, как внутри животного или человека. В этом контексте описанные в данном документе способы могут терапевтически применяться к индивидууму. «*Ex vivo*» означает вне живого индивидуума. Примеры клеточной популяций *ex vivo* включают *in vitro* клеточные культуры и биологические образцы, включая образцы жидкости или ткани, полученные от индивидуумов. Такие образцы могут быть получены способами, хорошо известными в данной области техники. Примеры биологических жидкостей включают кровь, спинномозговую жидкость, мочу и слюну. В этом контексте описанные в данном документе соединения и композиции могут использоваться для различных целей, включая терапевтические и экспериментальные цели. Например, соединения и композиции, описанные в данном документе, могут быть использованы *ex vivo* для определения оптимального графика и/или дозирования введения соединения по настоящему изобретению для данного показателя, типа клетки, индивидуума и других параметров. Информация, полученная из такого использования, может использоваться для экспериментальных целей или в клинике для установления протоколов для лечения *in vivo*. Другое применение *ex vivo*, для которого могут быть пригодны соединения и композиции, описанные в данном документе, описаны ниже или станут очевидными для специалистов в данной области техники. Выбранные соединения могут быть дополнительно охарактеризованы для изучения безопасной или переносимой дозировки для человека или субъектов, не относящихся к человеку. Такие свойства могут быть исследованы с использованием способов, общеизвестных специалистам в данной области техники.

[0181] В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в данном документе, могут быть использованы для лечения клеточных пролиферативных нарушений, включая как раковые, так и не раковые клеточные пролиферативные нарушения. Лечение клеточных пролиферативных нарушений может включать, но не ограничивается ими, ингибирование клеточной пролиферации, включая быструю пролиферацию. Предполагается, что соединения, описанные в данном документе, могут быть использованы для лечения любого типа рака, включая, но не ограничиваясь этим, карциномы, саркомы, лимфомы, лейкемии и опухоли зародышевых клеток. Типичные раковые заболевания включают, но не ограничиваются ими, аденокарциному, анальный рак, рак червеобразного отростка, базально-клеточную карциному, холангиокарциному, рак мочевого пузыря, рак кости, остеосаркому или злокачественную фиброзную гистиоцитому, рак головного мозга (например, глиому ствола головного мозга, астроцитому (например, мозжечковая, церебральная и т. д.), атипичные тератоидные/рабдоидные опухоли, эмбриональные

опухоли центральной нервной системы, злокачественную глиому, краниофарингиому, эпендимобластому, эпендимому, медуллобластому, медуллоэпителиому, опухоли сосковых паренхиматозных клеток промежуточной дифференциации, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли и/или пинеалобластому, глиому зрительного пути и/или гипоталамическую глиому, опухоли головного и спинного мозга и т.д.), рак молочной железы, бронхиальные опухоли, карциноидную опухоль (например, желудочно-кишечного тракта и т. д.), рак неизвестного первичного происхождения, рак шейки матки, хордому, хронические миелолиферативные нарушения, рак толстой кишки, колоректальный рак, эмбриональные опухоли, рак центральной нервной системы, рак эндометрия, эпендимому, рак пищевода, семейство опухолей Юинга, рак глаз (например, внутриглазная меланома, ретинобластома и т. д.), рак желчного пузыря, рак желудка, опухоль желудочно-кишечного тракта (например, карциноидная опухоль, стромальная опухоль (гист), опухоль стромальных клеток и т. д.), опухоль зародышевой клетки (например, экстракраниальная, внегонадалия, яичниковая и т. д.), гестационную трофобластическую опухоль, рак головы и шеи, гепатоцеллюлярный рак, рак гипофарингеальной области, глиому гипоталамуса и зрительного пути, внутриглазную меланома, опухоли островковых клеток, саркому Капоши, рак почек, крупноклеточные опухоли, рак гортани (например, острый лимфобластный, острый миелоидный и т. д.), лейкоз (например, миелоидный, острый миелоидный, острый лимфобластный, хронический лимфоцитарный, хронический миелогенный, множественный миелогенный, волосистых клеток и т.д.), рак губ и/или рак полости рта, рак печени, рак легких (например, немелкоклеточный, мелкоклеточный и т. д.), лимфому (например, связанную со СПИДом, Беркитта, Т-клеточная, кожного покрова, Ходжкина, не-Ходжкина, первичной центральной нервной системы, кожных Т-клеток, макроглобулинемию Вальденстрёма и т. д.), злокачественную фиброзную гистиоцитому кости и/или остеосаркому, медуллобластому, медуллоэпителиому, меркеллоподобную карциному, мезотелиому, метастатический плоскоклеточный рак шеи, рак ротовой полости, синдром множественной эндокринной неоплазии, множественная миелома/плазма клеточная неоплазма, фунгоидный микоз, миелодиспластические синдромы, миелодиспластические/миелолиферативные заболевания (например, миелолиферативные заболевания, хронические и т. д.), рак полости носа и/или околоносовых пазух, рак носоглотки, нейробластома, рак ротовой полости; рак полости рта, рак ротоглотки; остеосаркому и/или злокачественную фиброзную гистиоцитому кости; рак яичников (например, рак эпителия яичников, опухоль зародышевых клеток яичников, опухоль с низким злокачественным потенциалом яичников и т. д.), рак поджелудочной железы (например, опухоли островковых клеток и т. д.), папилломатоз, рак околоносовых пазух и/или рак полости носа, рак парашитовидной железы, рак полового члена, рак глотки, феохромоцитому, паренхиматозные опухоли шишковидной железы средней дифференциации, пинеобластомы и супратенториальные первичные нейроэктодермальные опухоли, опухоль гипофиза, плазменную клеточную неоплазму/множественную миелому, плевропульмональную бластома, рак предстательной железы, рак прямой кишки, рак клеток почек, переходной рак клеток почек, карциному дыхательных путей, включающую ген pit на 15-й хромосоме, ретинобластому, рабдомиосаркому, рак слюнной железы, саркому (например, семейство опухолей Юинга, Капоши, мягких тканей, матки и т. д.), синдром Сезари, рак кожи (например, немеланому, меланому, меланому клеток меркель и др.), рак тонкой кишки, плоскоклеточный рак, плоскоклеточный рак шеи с occultным первичным, метастатическим раком желудка, супратенториальные первичные нейроэктодермальные опухоли, рак яичка, рак горла, тимому и/или рак тимуса, рак щитовидной железы, переходно-клеточный рак почек, таза и/или мочеочника (например, трофобластическая опухоль, рак неизвестного первичного происхождения, рак уретры, рак матки, эндометрия, саркома матки и т. д.), рак влагалища, зрительного пути и/или глиому гипоталамуса, рак вульвы,

опухоли Вильмса и тому подобное. Примеры нераковых клеточных пролиферативных нарушений включают, но не ограничиваются ими, фиброаденому, аденому, внутрисекторную папиллому, аденому соска, аденоз, фиброзно-кистозную болезнь или изменения молочной железы, пролиферативное расстройство плазматических клеток (PCPD), рестеноз, атеросклероз, ревматоидный артрит, миофиброматоз, фиброзную гамартому, гранулярные пролиферативные нарушения лимфоцитов, доброкачественную гиперплазию предстательной железы, заболевания тяжелых цепей (HCD), лимфолифферативные расстройства, псориаз, идиопатический фиброз легких, склеродермию, цирроз печени, IgA нефропатию, мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит, мембранолифферативный гломерулонефрит, гемангиомы, сосудистые и несосудистые внутриглазные пролиферативные расстройства и тому подобное.

[0182] В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в данном документе, можно использовать для лечения повреждения легких и/или воспаления легких.

[0183] В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в данном документе, могут быть использованы для лечения рака, предраковых синдромов и заболеваний/травм, связанных с путями ответа активированного развернутого белка, таких как болезнь Альцгеймера, невропатическая боль, повреждение спинного мозга, травматическое повреждение головного мозга, ишемический инсульт, инсульт, болезнь Паркинсона, диабет, метаболический синдром, метаболические расстройства, болезнь Хантингтона, болезнь Крейтцфельда-Якоба, фатальная семейная бессонница, синдром Герстмана-Штраусслера-Шейнкера и родственные прионные заболевания, боковой амиотрофический склероз, прогрессирующий надъядерный паралич, инфаркт миокарда, воспаление, фиброз органов, хронические и острые заболевания печени, жировые заболевания печени, стеатоз печени, фиброз печени, хронические и острые заболевания легких, фиброз легких, хронические и острые заболевания почек, фиброз почек, хроническая травматическая энцефалопатия (СТЕ), нейродегенерация, деменции, лобно-височные деменции, тауопатии, болезнь Пика, болезнь Неймана-Пика, амилоидоз, когнитивные нарушения, атеросклероз, глазные заболевания, аритмии, при трансплантации органов и при транспортировке органов для трансплантации.

[0184] В вариантах реализации соединения, раскрытые в данном документе, могут быть использованы для лечения или уменьшения тяжести рака, болезни Альцгеймера, инсульта, диабета I типа, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, бокового амиотрофического склероза, инфаркта миокарда, сердечно-сосудистых заболеваний, атеросклероза, аритмий или возрастной макулярной дегенерации.

[0185] В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в данном документе, могут быть использованы для лечения невропатической боли.

[0186] В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в данном документе, могут использоваться для лечения или уменьшения тяжести глазных заболеваний/ангиогенеза. В некоторых вариантах реализации глазное заболевание включает сосудистую утечку (например, отек или неоваскуляризацию при любом окклюзивном или воспалительном сосудистом заболевании сетчатки, таком как рубцовые ириды, неоваскулярная глаукома, птеригиум, васкуляризованные пузырьки фильтрующей глаукомы, конъюнктивальная папиллома), неоваскуляризация хориоидеи (например, неоваскуляризация возрастная макулярная дегенерация (AMD), миопия, предшествующий увеит, травма или идиопатическая), макулярный отек (например, послеоперационная макулярная эдема, макулярная эдема, вторичная к увеиту, включая воспаление сетчатки и/или хориоидеи, макулярная эдема, вторичная к диабету, и макулярная эдема, вторичная к окклюзионным заболеваниям сетчатки (т.е. окклюзия ветвей и центральной вены сетчатки)), неоваскуляризация сетчатки вследствие диабета (например, окклюзия вен сетчатки, увеит, глазной ишемический синдром из-за заболевания сонной артерии, окклюзия глазной или сетчатой артерии,

серповидноклеточная ретинопатия, другие ишемические или окклюзионные неоваскулярные ретинопатии, ретинопатия недоношенных или болезнь Эла) и генетические расстройства (например, синдром вон Хипель-Ландау). В некоторых вариантах реализации неоваскуляризация возрастная макулярная дегенерация, представляет собой влажную возрастную макулярную дегенерацию. В некоторых вариантах реализации возрастная макулярная дегенерация, представляет собой сухую возрастную макулярную дегенерацию, и пациент характеризуется повышенным риском развития влажной возрастной макулярной дегенерации.

[0187] В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в данном документе, могут быть использованы для лечения вирусных инфекций (например, для предотвращения инициации синтеза вирусного белка). Типичные вирусы, которые можно лечить с использованием соединений, описанных в данном документе, включают, но не ограничиваются ими, пикорнавирусы (например, полиовирусы), реовирусы (например, ротавирусы), тогавириды (например, вирусы энцефалита, вирус желтой лихорадки, вирус краснухи и т.д.), ортомиксовирусы (например, вирусы гриппа), парамиксовирусы (например, респираторно-синцитиальный вирус, вирус кори, эпидемический паротит, вирус парагриппа и т. д.), рабдовирусы (например, вирус бешенства), коронавирусы, буннавирусы, флавивирусы, филовирусы, бунниновирусы и ретровирусы (например, человеческие Т-клеточные лимфотропные вирусы (HTLV), вирусы иммунодефицита человека (ВИЧ) и т. д.), паповирусы (например, вирусы папилломы), аденовирусы (например, аденовирусы), герпесвирусы (например, вирусы простого герпеса) и поксивирусы (например, вирусы натуральной оспы). В некоторых вариантах реализации вирусная инфекция вызывается вирусом гепатита В, вирусом гепатита С и/или ВИЧ.

[0188] В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в данном документе, могут использоваться для лечения расстройств, связанных с вирусными инфекциями. Такие расстройства включают, но не ограничиваются ими, неврологические симптомы (например, энцефалит, менингоэнцефалит, паралич, миелопатия, невропатия, асептический менингит, гемипарез, деменция, дисфагия, отсутствие мышечной координации, нарушение зрения, кома и т.д.), симптомы истощения (например, инфильтрация воспалительных клеток, периваскулярное окружение кровеносных сосудов, демиелинизация, некроз, реактивный глиоз и т. д.), симптомы гастроэнтерита (например, диарея, рвота, судороги и т. д.), симптомы гепатита (тошнота, рвота, боль в правом верхнем квадранте, повышенный уровень ферментов печени (например, АСТ, АЛТ и т. д.), желтуха и т. д.), симптомы геморрагической лихорадки (например, головная боль, лихорадка, озноб, боли в теле, диарея, рвота, головокружение, спутанность сознания, ненормальное поведение, фарингит, конъюнктивит, покраснение лица, покраснение шеи, кровоизлияние, органная недостаточность и т. д.), онкогенные симптомы (например, саркомы, лейкемии и тому подобное, а также «редкие» злокачественные новообразования, например саркома Капоши, оральная ворсистой лейкоплазия, лимфомы и т. д.), симптомы иммунодефицита (например, оппортунистические инфекции, истощение, редкие злокачественные новообразования, неврологические заболевания, лихорадка, диарея, кожная сыпь и т. д.), поражения (например, бородавки (например, обыкновенная бородавка, плоская бородавка, глубокая гиперкератотическая пальмоплантариозная бородавка, поверхностная мозаичная палмоплантарная бородавка) и т. д.)), эпидермодисплазия, поражения слизистой оболочки, язвы и системные симптомы (например, лихорадка, озноб, головная боль, боль в мышцах, боль в костях, боль в суставах, фарингит, тонзиллит, синусит, отит, бронхит, пневмония, бронхопневмония, тошнота, рвота, повышенное слюноотделение, сыпь, пятна, лимфаденопатия, артрит, язвы, светочувствительность, потеря веса, раздражительность, беспокойство, кома, смерть и т. д.).

[0189] В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в данном документе, могут использоваться для лечения расстройств, характеризующихся нежелательным синтезом и/или аномальным накоплением одного или более мутантных и/или дикого типа белков. Предполагается, что раскрытые в данном документе соединения, которые могут ингибировать инициацию трансляции и, таким образом, могут снижать нагрузку на механизм фолдинга белка и, соответственно, могут снижать тяжесть расстройства. Нарушения, связанные с нежелательным синтезом и/или ненормальным накоплением одного или более мутантных и/или дикого типа белков, включают, но не ограничиваются ими, болезнь Тея-Сакса, муковисцидоз, фенилкетонурию, болезнь Фабри, болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, болезнь Паркинсона, лобно-височная деменция, конгофильная ангиопатия, прионовые расстройства (то есть трансмиссивные губчатые энцефалопатии, такие как болезнь Крейтцфельда-Якоба, куру, фатальная семейная бессонница, скрепи, губчатая энцефалопатия крупного рогатого скота и т.д.) и тому подобное.

[0190] Предполагается, что соединения и композиции, раскрытые в данном документе, способны ингибировать гибель нейрональных клеток, например, при прионном заболевании. Как правило, способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения или композиции, как описано в данном документе, пациенту, который нуждается в этом.

[0191] В некоторых вариантах реализации расстройство представляет собой нейродегенеративное заболевание. Термин «нейродегенеративное заболевание» относится к заболеванию или состоянию, при котором функция нервной системы субъекта нарушается. Примеры нейродегенеративных заболеваний включают, например, болезнь Александра, болезнь Альпера, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, атаксию-телеангиэктазию, болезнь Баттена (также известную как болезнь Шпильмейера-Фогта-Шегрена-Баттена), губчатую энцефалопатию крупного рогатого скота (BSE), болезнь Канавана, синдром Кокейна, кортикобазальную дегенерацию, болезнь Крейтцфельда-Якоба, лобно-височную деменцию, синдром Герстмана-Штраусслера-Шейнкера, болезнь Хантингтона, ВИЧ-ассоциированную деменцию, болезнь Кеннеди, болезнь Краббе, куру, деменцию с тельцами Леви, болезнь Мачадо-Джозефари (спиноцеребральную атаксию типа 3), рассеянный склероз, множественную системную атрофию, нарколепсию, нейроборрелиоз, болезнь Паркинсона, болезнь Пелизея-Мерцбахера, болезнь Пика, первичный боковой склероз, прионные болезни, болезнь Рефсума, болезнь Сандхоффа, болезнь Шилдера, подострую комбинированную дегенерацию позвоночника, шизофрению, спиноцеребеллярную атаксию (множественные типы с различными характеристиками), атрофию мышц позвоночника, болезнь Стила-Ричардсона-Ольшевского, резистентность к инсулину или сухотку спинного мозга.

[0192] Другие варианты реализации включают использование раскрытых в данном документе соединений при лечении. Некоторые варианты реализации включают их применение при лечении нейродегенеративного заболевания.

[0193] В других вариантах реализации предложены раскрытые в данном документе соединения для применения при лечении болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, деменции или ALS.

[0194] В других вариантах реализации предложено применение раскрытых в данном документе соединений для изготовления лекарственного средства для лечения нейродегенеративного заболевания.

[0195] В других вариантах реализации предложено применение раскрытых в данном документе соединений для изготовления лекарственного средства для лечения болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, деменции или ALS.

4. Наборы

[0196] В данном документе также представлены наборы, которые включают соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, изотопно-обогащенный аналог, стереоизомер, смесь стереоизомеров или его пролекарство и подходящую упаковку. В некоторых вариантах реализации набор дополнительно включает в себя инструкции по применению. В одном аспекте набор включает соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, изотопно-обогащенный аналог, стереоизомер, смесь стереоизомеров или его пролекарство и аннотацию и/или инструкции по применению соединений для лечения показаний, включая заболевания или состояния, описанные в данном документе.

[0197] В данном документе также представлены изделия, которые включают соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, изотопно-обогащенный аналог, стереоизомер, смесь стереоизомеров или их пролекарство в подходящем контейнере. Контейнер может представлять собой флакон, банку, ампулу, предварительно загруженный шприц и внутривенный мешок.

5. Фармацевтические композиции и способы введения.

[0198] Соединения, представленные в данном документе, обычно вводят в форме фармацевтических композиций. Таким образом, в данном документе также представлены фармацевтические композиции, которые содержат одно или более соединений, описанных в данном документе их фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, или пролекарство, и один или более фармацевтически приемлемых носителей, выбранных из носителей, адъювантов и вспомогательных веществ. Подходящие фармацевтически приемлемые носители могут включать, например, инертные твердые разбавители и наполнители, разбавители, включая стерильный водн. раствор и различные органические растворители, усилители проницаемости, солюбилизаторы и адъюванты. Такие композиции получают способом, хорошо известным в фармацевтической области. См., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 17th Ed. (1985); и Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.).

[0199] Фармацевтические композиции могут быть введены в виде однократной или множественной дозы. Фармацевтическая композиция может быть введена различными способами, включая, например, ректально, буккально, интраназально и трансдермально. В некоторых вариантах осуществления изобретения, фармацевтическая композиция может вводиться внутриартериальной инъекцией, внутривенно, внутривентриально, парентерально, внутримышечно, подкожно, орально, местно или с помощью ингалятора.

[0200] Один способ введения представляет собой парентеральное введение, например, путем инъекции. Формы, в которых описанные в данном документе фармацевтические композиции могут быть включены для введения путем инъекции, включают, например, водные или масляные суспензии, или эмульсии, с кунжутным маслом, кукурузным маслом, хлопковым маслом или арахисовым маслом, а также эликсирами, маннитом, декстрозой или стерильным водным раствором, и аналогичными фармацевтическими носителями.

[0201] Пероральное введение может быть еще одним способом введения описанных в данном документе соединений. Введение может осуществляться через, например, капсулы или таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой. При изготовлении фармацевтических композиций, которые включают по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, изотопно-обогащенный аналог, стереоизомер, смесь стереоизомеров или его пролекарство, активный ингредиент обычно разбавляют вспомогательным веществом и/или заключают внутри такого носителя, который может быть в виде капсулы, саше, бумаги или другого контейнера. В случае, если вспомогательное

вещество служит в качестве разбавителя, оно может быть в форме твердого, полутвердого или жидкого материала, который действует как носитель или среда для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут быть в виде таблеток, пилюль, порошков, пастилок, саше, крахмальных капсул, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в виде твердого вещества или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10% масс. активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, стерильных инъекционных растворов и стерильных упакованных порошков.

[0202] Некоторые примеры подходящих вспомогательных веществ включают например, лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, арабийскую камедь, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, стерильную воду, сироп и метилцеллюлозу. Композиции могут дополнительно включать смазывающие агенты, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие агенты; эмульгирующие и суспендирующие агенты; консерванты, такие как метил и пропилгидроксibenзоаты; подсластители; и ароматизаторы.

[0203] Композиции, которые включают, по меньшей мере, одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, изотопно-обогащенный аналог, стереоизомер, смесь стереоизомеров или его пролекарство, могут быть составлены так, чтобы обеспечить быстрое, умеренное или замедленное высвобождение активного ингредиента после введения субъекту с помощью процедур, известных в данной области. Системы доставки лекарственного средства с контролируемым высвобождением для перорального введения включают системы осмотического насоса и растворяющие системы, содержащие резервуары с полимерным покрытием или лекарственные полимерные матричные составы. В другом составе для использования в раскрытых в данном документе способах используются устройства для трансдермальной доставки («пластыри»). Такие трансдермальные пластыри могут использоваться для обеспечения непрерывной или периодической инфузии соединений, описанных в данном документе, в контролируемых количествах. Конструкция и применение трансдермальных пластырей для доставки фармацевтических агентов хорошо известны в данной области техники. Такие трансдермальные пластыри могут быть сконструированы для непрерывной, пульсирующей доставки или доставки в нужный момент фармацевтических агентов.

[0204] Для приготовления твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент может быть смешан с фармацевтическим вспомогательным веществом с образованием твердой композиции до придания ей лекарственной формы, содержащей гомогенную смесь описанного в данном документе соединения или его фармацевтически приемлемую соль, изотопно-обогащенный аналог, стереоизомер, смесь стереоизомеров или его пролекарство. Когда речь идет об этих композициях до придания ей гомогенной лекарственной формы, активный ингредиент может быть равномерно диспергирован по всей композиции, так что композиция может быть легко разделена на одинаково эффективные стандартные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы.

[0205] Таблетки или пилюли соединений, описанных в данном документе, могут быть покрыты или иным образом составлены для получения лекарственной формы, обеспечивающей преимущество длительного действия, или для защиты от кислой среды желудка. Например, таблетка или пилюля могут включать внутреннюю дозу и внешний дозировочный компонент, причем последний находится в форме оболочки над первым. Данные два компонента могут быть разделены энтеросолюбильным слоем, который служит для противодействия дезинтеграции в желудке и позволяет внутреннему компоненту проходить интактно в двенадцатиперстную кишку или задерживаться в высвобождении. Для таких энтеросолюбильных слоев или

покрытий могут использоваться различные материалы, в том числе ряд полимерных кислот и смеси полимерных кислот с такими веществами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

[0206] Композиции для ингаляции или инсуффляции могут включать растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых, водных или органических растворителях, или их смесях и порошках. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации данного изобретения, композиции вводят перорально или через дыхательные пути для местного или общего действия. В других вариантах реализации изобретения, композиции в фармацевтически приемлемых растворителях могут быть распылены с использованием инертных газов. Ингаляционные растворы могут вдыхаться непосредственно из распыляющего устройства, или распыляющее устройство может быть прикреплено к дыхательной маске или к дыхательному аппарату с перемежающейся вентиляцией с положительным давлением. Раствор, суспензию или порошковые композиции могут быть введены, предпочтительно перорально или назально, из устройств, которые доставляют композицию соответствующим образом.

6. Дозирование

[0207] Конкретная величина дозы соединения по настоящему изобретению для любого конкретного субъекта будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, способ введения и скорость выведения, комбинацию лекарственного средства и тяжесть конкретного заболевания у субъекта, проходящего лечение. Например, доза может быть выражена в виде количества миллиграмм описанного в данном документе соединения на килограмм массы тела субъекта (мг/кг). Может быть приемлемой доза в диапазоне около 0,1 и 150 мг/кг. В некоторых вариантах реализации данного изобретения, может быть целесообразной доза в диапазоне около 0,1 и 100 мг/кг. В других вариантах реализации изобретения, может быть целесообразной доза в диапазоне 0,5 и 60 мг/кг. В некоторых вариантах реализации данного изобретения, может быть целесообразной доза от около 0,0001 до около 100 мг на кг массы тела в день, от около 0,001 до около 50 мг соединения на кг массы тела или от около 0,01 до около 10 мг соединения на кг массы тела. Нормализация в соответствии с массой тела субъекта особенно полезна при регулировании доз между субъектами с очень разными размерами, например, при использовании лекарственного средства, как для детей, так и для взрослых, или при преобразовании эффективной дозы для субъекта, не относящегося к человеку, такого как собака, в дозу, подходящую для человека.

7. Синтез соединений

[0208] Соединения могут быть получены с использованием описанных в данном документе способов и их обычных модификаций, что будет очевидно с учетом данного раскрытия и способов, хорошо известных в данной области техники. В дополнение к настоящим способам могут быть использованы обычные и известные синтетические способы. Синтез типичных соединений, описанных в данном документе, может быть осуществлен, как описано в следующих примерах. Если возможно, реагенты и исходные материалы могут быть приобретены коммерчески, например, от Sigma Aldrich или других поставщиков химических реагентов.

[0209] Понятно, что, когда указаны типичные или предпочтительные условия способа (то есть температуры реакции, время, молярные отношения реагентов, растворители, давления и т. д.), могут быть использованы и другие условия способа, если не указано иное. Оптимальные условия реакции могут варьироваться в зависимости от конкретных реагентов или используемого растворителя, но такие условия могут быть определены специалистом в данной области техники с помощью обычных процедур оптимизации.

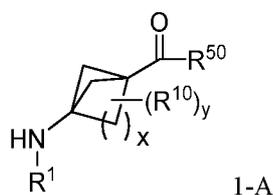
[0210] Кроме того, обычные защитные группы могут быть необходимы для предотвращения нежелательных реакций некоторых функциональных групп. Подходящие защитные группы для различных функциональных групп, а также подходящие условия для защиты и снятия защитных групп с определенных функциональных групп хорошо известны в данной области техники. Например, многочисленные защитные группы описаны в Wuts, P.G.M., Greene, T. W., & Greene, T. W. (2006). *Greene's protective groups in organic synthesis*. Hoboken, N.J., Wiley-Interscience, и ссылки, цитируемые в них.

[0211] Кроме того, соединения данного раскрытия могут содержать один или более хиральных центров. Соответственно, при желании такие соединения могут быть получены или выделены в виде чистых стереоизомеров, то есть в виде индивидуальных энантиомеров или диастереомеров или в виде смесей, обогащенных стереоизомером. Все такие стереоизомеры (и обогащенные смеси) включены в объем настоящего раскрытия, если не указано иное. Чистые стереоизомеры (или обогащенные смеси) могут быть получены с использованием, например, оптически активных исходных материалов или стереоселективных реагентов, хорошо известных в данной области техники. Альтернативно, рацемические смеси таких соединений можно разделить, например, с помощью хиральной колоночной хроматографии, хиральных растворителей и т.п.

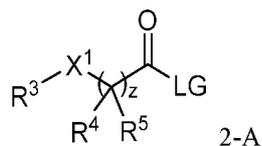
[0212] Исходные материалы для следующих реакций являются общеизвестными соединениями или могут быть получены известными способами или очевидными модификациями. Например, многие из исходных материалов доступны от коммерческих поставщиков, таких как Aldrich Chemical Co. (Милуоки, Висконсин, США), Vachem (Торранс, Калифорния, США), Emka-Chemse или Sigma (Сент-Луис, Миссури, США). Другие могут быть получены с помощью способов или очевидных модификаций, описанных в стандартных справочниках, таких как Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-15 (John Wiley, and Sons, 1991), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5, and Supplementbac (Elsevier Science Publishers, 1989), Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley, and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley, and Sons, 5th Edition, 2001), и Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).

Общий синтез

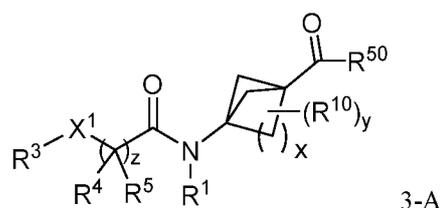
[0213] В некоторых вариантах реализации предложен способ получения соединения Формулы I, включающий сочетание соединения Формулы 1-A:



с соединением Формулы 2-A:



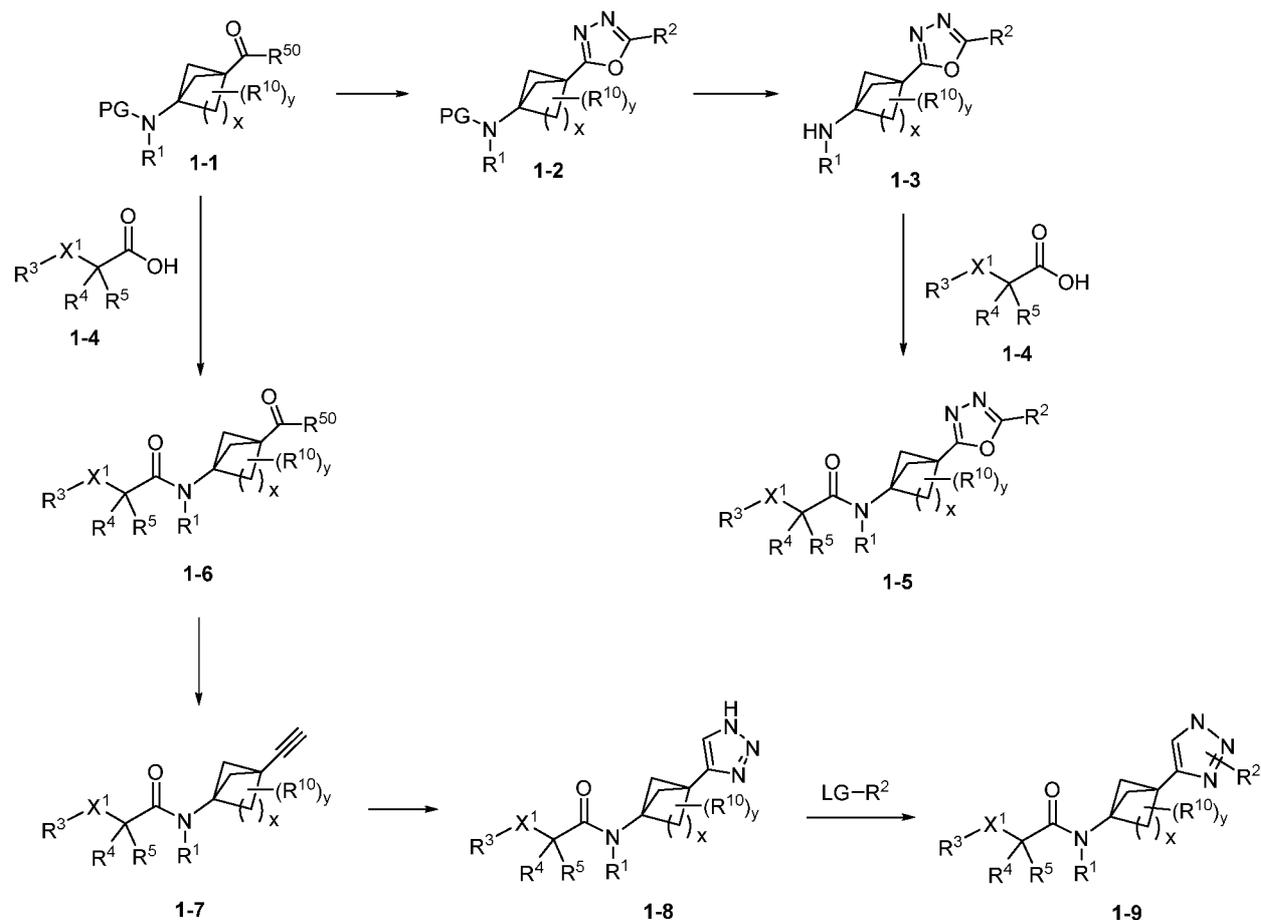
в условиях, подходящих для получения соединения Формулы 3-A:



и сочетание соединения Формулы 3-A с подходящим реагентом в комбинации с кислотой Формулы $R^2-C(O)_2H$ в условиях реакции образования кольца (когда L представляет собой кольцо) или условиях реакции сочетания, необязательно в сочетании с восстановлением когда L представляет собой гетероалкилен), чтобы получить соединение Формулы I, где $R^1, R^3, R^4, R^5, R^{10}, x, y, z$ и X^1 имеют значения, определенные в данном документе, R^{50} представляет собой H, $-NHNH_2$ или уходящую группу, и LG представляет собой уходящую группу (например, C_{1-6} алкокси или галоген). Кроме того, соединения Формулы I, где L представляет собой гетероалкилен, могут быть получены путем сочетания соединения Формулы 3A с подходящим образом функционализированным соединением формулы R^2-OH (например, когда L содержит O), необязательно в комбинации со стадией восстановления.

[0214] Следующая реакция, показанная на Схеме I, иллюстрирует общий способ, который можно использовать для синтеза соединений, раскрытых в данном документе. На схеме I, $R^1, R^3, R^4, R^5, R^{10}, x, y$ и X^1 имеют значения, определенные в описании, R^{50} представляет собой H или уходящую группу, PG представляет собой защитную группу, и LG представляет собой уходящую группу (например, C_{1-6} алкокси или галоген).

Схема I



[0215] Ссылаясь на Схему I, соединение 1-2 может быть получено путем приведения в контакт соединения 1-1, где R^{50} представляет собой $-NHNH_2$, с подходящим реагентом в условиях реакции образования кольца с

подходящей замещенной карбоновой кислотой, с получением оксадиазола 1-2. Удаление защитной группы в соединении 1-2 приводит к соединению 1-3 последующее сочетание которого с подходящим образом замещенным соединением формулы 1-4 приводит к получению соединения 1-5. В некоторых вариантах реализации соединение 1-3 превращают в соль (например, соль HCl) перед сочетанием с подходящим образом замещенным соединением формулы 1-4. Соединение Формулы I, где L представляет собой триазол, можно получить из соединения 1-1, где R⁵⁰ представляет собой водород. Удаление защитной группы в соединении 1-1 и сочетание его с соединением 1-4 в стандартных условиях реакции образования амидной связи приводит к соединению 1-6. Для сочетания обычно используют подходящий реагент, такой как карбодиимид (например, N,N'-дициклогексилкарбодиимид (DCC), N,N'-дициклопентилкарбодиимид, N,N'-диизопропилкарбодиимид (DIC), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (EDC), N-трет-бутил-N-метилкарбодиимид (BMC), N-трет-бутил-N-этилкарбодиимид (BEC), 1,3-бис(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-илметил)карбодиимид (BDDC) и т. д.), ангидриды (например, симметричные, смешанные или циклические ангидриды), активированный сложный эфир (например, производные сложного эфира, активированные фенолом, сложный эфир п-гидроксамовой кислоты, гексафторацетон (HFA) и т. д.), ацилазолы (ацилимидазолы с использованием CDI, ацилбензотриазолы и т. д.), ацилазиды, галогенангидриды, соли фосфония (HOBT, PyBOP, HOAt и т. д.), соли amino/урония (например, соли тетраметиламиния, соли биспирролидиноамина, соли биспиперидиамина, соли имидазолия-урония, соли пиримидиния-урония, соли урония, полученные из N,N,N'-триметил-N'-фенилмочевины, реагенты сочетания amino/уроний на основе морфолина, антимонатные соли урония и т. д.), фосфорорганический реагент (например, производные фосфиновой и фосфорной кислоты, такие как ангидрид пропилфосфоновой кислоты), реагенты, содержащие серу (например, производные сульфоновой кислоты), триазиновый сочетающий реагент (например, 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазин, 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4 метилморфолиния хлорид, 4-(4,6-диметокси-1,3, 5-триазин-2-ил)-4-метилморфолиния тетрафторборат и т. д.), пиридиниевые реагенты для сочетания (например, реагент Мукайяма, пиридиний тетрафторборат агенты для сочетания и т. д.) и тому подобное (см., например, El-Faham, et al. Chem. Rev., 2011, 111(11): 6557–6602; Han, et al. Tetrahedron, 2004, 60:2447-2467). Превращение соединения 1-6 в ацетиленовое промежуточное соединение 1-7 обеспечивает образование триазола с использованием стандартных условий клик-реакции. Триазол 1-8 может быть функционализирован радикалом R² в стандартных условиях реакции сочетания с получением соединения 1-9.

[0216] Подходящие исходные материалы и реагенты (то есть диамины, сложные эфиры и кислоты) могут быть приобретены или получены способами, известными специалисту в данной области техники.

ПРИМЕРЫ

[0217] Следующие примеры включены для демонстрации конкретных вариантов осуществления раскрытия. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что способы, описанные в последующих примерах, представляют собой способы, которые хорошо функционируют в настоящем раскрытии, и, следовательно, можно считать, что они представляют собой конкретные способы настоящего раскрытия. Однако специалистам в данной области техники в свете настоящего раскрытия следует понимать, что конкретные варианты реализации, которые раскрыты в данном документе и в результате, которых получают тот же или подобный результат, не отступают от сущности и объема раскрытия.

Общие экспериментальные способы:

[0218] Все используемые растворители были коммерчески доступны и использовались без дальнейшей очистки. Реакции обычно проводились с использованием безводных растворителей в инертной атмосфере азота.

[0219] ЯМР-спектроскопия: Спектроскопия ^1H ядерного магнитного резонанса (ЯМР) проводилась с использованием прибора Bruker Avance III, оснащенного датчиком BBFO 300 МГц, работающего на частоте 300 МГц, или одного из следующих приборов: прибора Bruker Avance 400, оснащенного датчиком DUAL 400 МГц S1, прибора Bruker Avance. 400, оснащенного датчиком 6 S1 400 МГц 5 мм ^1H - ^{13}C ID, прибора Bruker Avance III 400 с нанопанелью, оборудованного датчиком с широкополосным BBFO 5 мм, ЯМР-спектрометра Bruker Mercury Plus 400, оборудованного датчиком Bruker 400 BBO, все из которых работают на частоте 400 МГц. Все дейтерированные растворители, как правило, 0,03% содержат до 0,05% об./об. тетраметилсилана, сигнал которого использовали в качестве стандарта (δ 0,00 как для ^1H и ^{13}C). В некоторых случаях ^1H спектроскопию ядерного магнитного резонанса (ЯМР) проводили с использованием прибора Bruker Avance 400, работающего при 400 МГц, с использованием заявленного растворителя при температуре около комнатной, если не указано иное. Во всех случаях данные ЯМР соответствовали предлагаемым структурам. Характерные химические сдвиги (δ) приведены в миллионных долях с использованием обычных сокращений для обозначения основных пиков: например, с, синглет; д, дублет; т, триплет; кв, квартет; дд, дублет дублетов; дт, дублет триплетов; уш. уширенный

[0220] Тонкослойная хроматография: При использовании тонкослойной хроматографии (ТСХ) она относится к ТСХ на силикагеле с использованием пластин с силикагелем F254 (Merck), Rf представляет собой расстояние, пройденное соединением, деленное на расстояние, пройденное растворителем на пластине ТСХ. Колоночную хроматографию проводили с использованием автоматической системы флэш-хроматографии на картриджах с силикагелем или в случае хроматографии с обращенной фазой на картриджах с силикагелем C18. Альтернативно, тонкослойную хроматографию (ТСХ) выполняли на Alugram® (силикагель 60 F254) от Manchemey-Nagel, и обычно для визуализации пятен использовали УФ. Дополнительные способы визуализации также использовались в некоторых случаях. В этих случаях пластина для ТСХ была обработана йодом (полученным путем добавления приблизительно 1 г I_2 к 10 г силикагеля и тщательного перемешивания), нингидрином (коммерчески доступным от Aldrich) или Magic Stain (полученным путем тщательного перемешивания 25 г $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 5 г $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{IV})(\text{NO}_3)_6$ в 450 мл воды и 50 мл концентрированной H_2SO_4) для визуализации соединения.

[0221] Жидкостная хроматография-масс-спектрометрия и анализ ВЭЖХ: Анализ ВЭЖХ проводили на системе ВЭЖХ Shimadzu 20AB с фотодиодным матричным детектором и колонкой Luna-C18 (2) $2,0 \times 50$ мм, 5 мкм при скорости потока 1,2 мл/мин с градиентным растворителем. Подвижная фаза А (МФА, $\text{H}_2\text{O} + 0,037\%$ (об./об) ТФК): Мобильная фаза В (МФВ, $\text{ACN} + 0,018\%$ (об./об.) ТФК) (0,01 мин, 10% МФВ; 4 мин, 80% МФВ; 4,9 мин, 80% МФВ; 4,92 мин, 10% МФВ; 5,5 мин, 10% МФВ). ЖХМС детектировали при 220 и 254 нм или с помощью обнаружения испарительного светорассеяния (ELSD), а также с помощью положительной ионизации электрораспылением (МС). Полу препаративная ВЭЖХ выполнялась с помощью либо кислых, либо нейтральных условий. Кислые условия: Luna C18 100×30 мм, 5 мкм; МФА: $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O} = 0,04\%$, или муравьиная кислота/ $\text{H}_2\text{O} = 0,2\%$ (об./об.); МФВ: ACN . Нейтральные условия: Waters Xbridge 150×25 , 5 мкм; МФА: 10 mM NH_4HCO_3 в H_2O ; МФВ: ACN . Градиент для обоих условий: от 10% МФВ до 80% МФВ в течение 12 мин при скорости потока 20 мл/мин, затем 100% МФВ в течение 2 мин, 10% МФВ в течение 2 мин, УФ-детектирование. Анализ СФХ проводили на аналитической СФХ-системе Thar с детектором УФ/вид.свет и серией хиральных колонок $4,6 \times 100$ мм, 3 мкм, включая AD-3, AS-H, OJ-3, OD-3, AY-3 и IC-3, со скоростью

потока 4 мл/мин и градиентом растворителя. Мобильная фаза А (МФА, CO₂): Мобильная фаза В (МФВ, MeOH + 0,05% (об./об.) ИПС) (0,01 мин, 10% МФВ; 3 мин, 40% МФВ; 3,5 мин, 40% МФВ; 3,56-5 мин, 10% МФВ). Препаративную СФХ проводили на препаративной СФХ-системе Thar 80 с детектором УФ/вид.свет и серией хиральных препаративных колонок 30 × 250 мм, 5 мкм, включая AD-H, AS-H, OJ-H, OD-H, AY-H и IC-H, со скоростью потока 65 мл/мин и градиентом растворителя. Мобильная фаза А (МФА, CO₂): Подвижная фаза В (МФВ, MeOH + 0,1% (об./об.) NH₃H₂O) (0,01 мин, 10% МФВ; 5 мин, 40% МФВ; 6 мин, 40% МФВ; 6,1-10 мин, 10% МФВ). Данные ЖХМС также получали с использованием системы УЖХМС Acquity™, оснащенной детектором PDA и соединенной с одно- квадрупольным масс-спектрометром Waters, работающим в чередующемся режиме ионизации электрораспылением с положительным и отрицательным режимом. Используемая колонка представляла собой Cortecs UPLC C18, 1,6 мкм, 2,1 × 50 мм. Применяли линейный градиент, начиная с 95% А (А: 0,1% муравьиной кислоты в воде) и заканчивая 95% В

[0222] (В: 0,1% муравьиной кислоты в MeCN) в течение 2,0 мин с общим временем анализа 2,5 мин. Температура колонки составляла 40 °С и скорость потока составляла 0,8 мл/мин.

[0223] Общая методика А, сочетание ТЗР: В колбу, содержащую амин (1 экв.) и карбоновую кислоту (1,5 экв.) в ДМФА или EtOAc (0,1 М-0,2 М), добавляли либо N-метилимидазол, диизопропилэтиламин, либо триэтиламин (3,0-5,0 экв.), а затем раствор ТЗР (1,5-3,0 экв., 50% в EtOAc). Полученную реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч, после чего добавляли 1 М раствор NaOH, а затем EtOAc. Слои разделяли и водн. слой экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь очищали с использованием флэш-хроматографии на силикагеле или обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого продукта.

[0224] Следующие соединения были получены с использованием общей методики А и использовались для получения соединений, раскрытых в данном документе: *трет*-бутил (3-(2-(3,4-дифторфенокси)ацетиламино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамат и *трет*-бутил N-[1-[[2-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси]ацетил]амино]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]карбамат.

[0225] Общая методика В, Образование гидразида: К суспензии метилового эфира (1 экв.) в EtOH (0,25-0,1 М) добавляли гидразингидрат (3-5 экв.) и реакционную смесь нагревали при 90 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к.т., часто вызывая при этом кристаллизацию продукта из раствора. Полученное твердое вещество собирали удалением супернатанта. Если продукт не кристаллизовался, раствор концентрировали, и неочищенный продукт был достаточно чистым для использования на последующих стадиях.

[0226] Общая методика С, Образование оксадиазола: К раствору гидразида (1 экв.) и карбоновой кислоты (1,5 экв.) в EtOAc или MeCN (0,1 М) добавляли NEt₃ (5 экв.), а затем раствор ТЗР (3 экв.) Полученную реакционную смесь нагревали при 100 °С в закрытой вials в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли насыщ. раствором NaHCO₃ и EtOAc. Слои разделяли и водн. слой экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь очищали с использованием обращенно-фазовой ВЭЖХ.

[0227] Общая методика D, Ацилхлорид: В колбу, содержащую карбоновую кислоту (1 экв.) и ДМФА (0,05 экв.) в ДХМ (0,1М - 0,2М), добавляли оксалилхлорид (1,2 экв.) при 0 °С. Полученную реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт использовали без дополнительной очистки.

[0228] Или: раствор кислоты (1 экв.) в SOCl_2 (0,5 М) перемешивали при 85 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт, который использовали без дополнительной очистки.

[0229] **Общая методика Е, α-бромкетон:** К раствору ацилхлорида (1 экв.) в MeCN (0,1 М) и ТГФ (0,1 М) добавляли TMSCHN_2 (1,5 экв.) в ДХМ (0,1 М) при 0 °С и реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. К смеси добавляли водн. НВг (1,1 экв., 48% раствор), после чего добавляли H_2O , а затем EtOAc. Слои разделяли и водн. слой экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь использовали непосредственно или очищали с использованием флэш-хроматографии на силикагеле для получения желаемого продукта.

[0230] **Общая методика F, Алкилирование бромкетон:** В колбу, содержащую первичный амин (1 экв.) и α-бромкетон (1 экв.) в MeCN (0,1М - 0,2М), добавляли Na_2CO_3 (4 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали при 40 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и добавляли H_2O , а затем EtOAc. Слои разделяли и водн. слой экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь использовали непосредственно или очищали с использованием флэш-хроматографии на силикагеле для получения желаемого продукта.

[0231] Следующие соединения были получены с использованием общей методики F и использовались для получения соединений, раскрытых в данном документе: N-(3-((2-оксо-2-(3-(трифторметил)фенил)этил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид, N-(3-((2-(2,4-дифторфенил)-2-оксоэтил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид, N-(3-((2-(4-фторфенил)-2-оксоэтил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид, N-(3-((2-(3-фторфенил)-2-оксоэтил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид, N-(3-((2-(3,4-дифторфенил)-2-оксоэтил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид, N-(3-((2-(4-хлорфенил)-2-оксоэтил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид, N-(3-((2-(3-фтор-4-метилфенил)-2-оксоэтил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид, N-(3-((2-(4-хлорфенил)-2-оксоэтил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*транс*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид, N-(3-((2-(4-фтор-2-метилфенил)-2-оксоэтил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид, 2-(3,4-дифторфенокси)-N-(3-((2-оксо-2-(3-(трифторметокси)циклобутил)этил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид, N-(3-((2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-оксоэтил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид, N-(3-((2-оксо-2-(3-(трифторметил)фенил)этил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид, N-(3-((2-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-2-оксоэтил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид, N-(3-((2-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-2-оксоэтил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид, N-(3-((2-оксо-2-(4-(трифторметил)фенил)этил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид и N-(3-((2-оксо-2-(3-*цис*-

(трифторметокси)циклобутил)этил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)ацетамид.

[0232] Общая методика G, Формилирование: К раствору As_2O (2 экв.) в муравьиной кислоте (0,1 М) добавляли раствор вторичного амина (1 экв.) в ДХМ (0,1 М) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч, после чего добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$, а затем $EtOAc$. Слои разделяли и водн. слой экстрагировали $EtOAc$ (3х). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь использовали непосредственно или очищали с использованием флэш-хроматографии на силикагеле для получения желаемого продукта.

[0233] Следующие соединения были получены с использованием общей методики G и использовались для получения соединений, раскрытых в данном документе: N-(3-(N-(2-оксо-2-(3-(трифторметил)фенил)этил)формамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид, N-(3-(N-(2-(2,4-дифторфенил)-2-оксоэтил)формамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид, N-(3-(N-(2-(4-фторфенил)-2-оксоэтил)формамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид, N-(3-(N-(2-(3-фторфенил)-2-оксоэтил)формамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид, N-(3-(N-(2-(3,4-дифторфенил)-2-оксоэтил)формамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид, N-(3-(N-(2-(4-хлорфенил)-2-оксоэтил)формамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид, N-(3-(N-(2-(3-фтор-4-метилфенил)-2-оксоэтил)формамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид, N-(3-(N-(2-(4-хлорфенил)-2-оксоэтил)формамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*транс*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид, N-(3-(N-(2-(4-фтор-2-метилфенил)-2-оксоэтил)формамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид, 2-(3,4-дифторфенокси)-N-(3-(N-(2-оксо-2-(3-(трифторметокси)циклобутил)этил)формамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид, *трет*-бутил (3-((2-(4-хлорфенил)-2-оксоэтил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамат, N-(3-(N-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-оксоэтил)формамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид, N-(3-(N-(2-(4-фтор-3-метилфенил)-2-оксоэтил)формамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид, N-(3-(N-(2-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-2-оксоэтил)формамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид, N-(3-(N-(2-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-2-оксоэтил)формамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид, N-(3-(N-(2-оксо-2-(4-(трифторметил)фенил)этил)формамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид и N-(3-(N-(2-оксо-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил)этил)формамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)ацетамид.

[0234] Общая методика H, Циклизация формиата: К раствору третичного амина (1 экв.) в $AsOH$ (0,1 М) добавляли CH_3COONH_4 (5 экв.) И реакционную смесь нагревали при 110 °С в течение 15 ч, после чего добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$, а затем $EtOAc$. Слои разделяли и водн. слой экстрагировали $EtOAc$ (3х). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь очищали с использованием п-ВЭЖХ.

[0235] Следующее соединение было получено с использованием Общей методики Н и использовалось для получения соединений, раскрытых в данном документе: *трет*-бутил (3-(4-(4-хлорфенил)-1Н-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамаат.

ИНТЕРМЕДИАТ 1

Метил 3-[[2-(4-хлорфенокси)ацетил]амино]бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат

[0236] Получен с использованием общей методики А с использованием трифторацетата метил 3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (255 мг, 1,0 ммоль), 2-(4-хлорфенокси)уксусной кислоты (224 мг, 1,2 ммоль), N-метилимидазола (246 мг, 3,0 ммоль) и ТЗР (382 мг, 1,2 ммоль) в ДМФА (2 мл). ЖХ-МС m/z : = 310,1 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,24-7,30 (м, 2H), 6,89-6,96 (м, 1H), 6,81-6,88 (м, 2H), 4,39 (с, 2H), 3,66-3,74 (м, 3H), 2,36-2,47 (м, 6H).

ИНТЕРМЕДИАТ 2

Метил 3-[[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетил]амино]бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат

[0237] Получен с использованием общей методики А с использованием трифторацетата метил 3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (1,06 г, 4,14 ммоль), 2-(4-хлор-3-фторфенокси)уксусной кислоты (1,02 г, 4,97 ммоль), DIPEA (1,61 г, 12,4 ммоль) и ТЗР (1,58 г, 4,97 ммоль) в ДМФА (8,3 мл). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ м.д. 7,33 (т, J = 8,60 Гц, 1H), 6,84 (уш.с., 1H), 6,76 (дд, J = 10,14, 2,87 Гц, 1H) 6,64-6,71 (м, 1H), 4,40 (с, 2H), 3,71 (с, 3H), 2,44 (с, 6H).

ИНТЕРМЕДИАТ 3

2-(4-хлорфенокси)-N-[1-(гидразинкарбонил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0238] Получают по общей методике В, используя метил 3-[[2-(4-хлорфенокси)ацетил]амино]бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат (270 мг, 0,87 ммоль), гидразингидрат (131 мг, 2,6 ммоль) в EtOH (3,5 мл). ЖХ-МС m/z : = 310,1 [M+H]⁺.

ИНТЕРМЕДИАТ 4

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[1-(гидразинкарбонил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0239] Получают по общей методике В, используя метил 3-[[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетил]амино]бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат (1,46 г, 4,5 ммоль), гидразингидрат (669 мг, 13,3 ммоль) в EtOH (18 мл). ЖХ-МС m/z : = 328,1 [M+H]⁺.

ИНТЕРМЕДИАТ 5

***трет*-бутил-3-*цис*-гидроксициклобутанкарбоксилат**

[0240] К смеси *трет*-бутил-3-оксоциклобутанкарбоксилата (70,0 г, 411 ммоль) в MeOH (700 мл) добавляли NaBH₄ (15,6 г, 411 ммоль) при -30 °С в атмосфере N₂ в течение 2 ч. Реакционную смесь перемешивали при -30 °С в течение 0,5 ч. Реакционную смесь гасили медленным добавлением льда с насыщ. NH₄Cl (700 мл) при 0 °С в течение 30 мин. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, с получением водной фазы, которую экстрагировали EtOAc (3 × 300 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (300 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Выделяли в виде смеси диастереомеров с преимущественным содержанием *цис*-продукта. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4,23-4,04 (м, 1H), 2,79 (уш.с., 1H), 2,60 -2,43 (м, 3H), 2,14-2,05 (м, 2H), 1,43 (с, 9H).

***трет*-бутил-3-*цис*-(трифторметокси)циклобутанкарбоксилат**

[0241] В реакционную колбу, снабженную мешалкой и покрытую алюминиевой фольгой на водяной бане, добавляли AgOTf (134,3 г, 523 ммоль), Selectfluor (92,6 г, 261 ммоль), KF (40,5 г, 697 ммоль) и *трет*-бутил 3-*цис*-гидроксициклобутанкарбоксилат (30,0 г, 174 ммоль) в атмосфере N₂. Затем последовательно добавляли

по каплям EtOAc (1000 мл), 2-фторпиридин (50,7 г, 523 ммоль) и TMSCF₃ (74,3 г, 523 ммоль), поддерживая внутреннюю температуру ниже 30 °С, используя водяную баню. Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой силикагеля и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток промывали МТВЕ (800 мл) и фильтровали. Фильтрат промывали 1 н. CuSO₄ (3 × 300 мл) и органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4,60-4,48 (м, 1H), 2,69-2,53 (м, 3H), 2,52-2,37 (м, 2H), 1,46 (с, 9H).

3-цис-(трифторметокси)циклобутанкарбоновая кислота

[0242] К раствору *трет*-бутил-3-цис-(трифторметокси)циклобутанкарбоксилата (24,0 г, 100,0 ммоль) в ДХМ (250 мл) добавляли ТФК (77,0 г, 675 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ (50 мл), промывали H₂O (3 × 30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,39 (с, 1H), 4,74 (квинт, *J* = 7,44 Гц, 1H), 2,76-2,64 (м, 1H), 2,63-2,53 (м, 2H), 2,33-2,21 (м, 2H).

ИНТЕРМЕДИАТ 6

3-цис-(бензилокси)циклобутанол

[0243] К смеси 3-бензилоксициклобутанона (100,0 г, 567 ммоль) в MeOH (1000 мл) добавляли NaBH₄ (21,5 г, 567 ммоль) при -30 °С в атмосфере N₂ в течение 2 ч. Реакционную смесь перемешивали при -30 °С в течение 0,5 ч. Реакционную смесь гасили медленным добавлением льда и насыщ. NH₄Cl (600 мл) при 0 °С в течение 0,5 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, с получением водной фазы, которую экстрагировали EtOAc (3 × 200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая смесь диастереомеров с преимущественным содержанием *цис*-продукта. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,32-7,18 (м, 5H), 4,35 (с, 2H), 3,83 (квинт, *J* = 7,17 Гц, 1H), 3,56 (квинт, *J* = 6,95 Гц, 1H), 2,69-2,60 (м, 2H), 1,91-1,82 (м, 2H).

***трет*-бутил 2-(3-цис-(бензилокси)циклобутокси)ацетат**

[0244] К смеси 3-цис-(бензилокси)циклобутанола (19,7 г, 110 ммоль), *трет*-бутил-2-бромацетата (32,3 г, 165 ммоль), гидросульфата тетрабутиламмония (1,9 г, 5,5 ммоль) и воды (10 мл) в толуоле (400 мл) добавляли NaOH (66,3 г, 1,6 моль) в воде (120 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили добавлением ледяной воды (120 мл) и экстрагировали МТВЕ (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт использовали без дополнительной очистки. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,39-7,27 (м, 5H), 4,42 (с, 2H), 3,89 (с, 2H), 3,75-3,62 (м, 2H), 2,65 (дтд, *J* = 9,26 6,28, 6,28, 3,31 Гц, 2H), 2,09-2,00 (м, 2H), 1,48 (с, 9H).

***трет*-бутил 2-(3-цис-гидроксициклобутокси)ацетат**

[0245] К раствору *трет*-бутил-2-(3-цис-(бензилокси)циклобутокси)ацетата (27,0 г, 92,4 ммоль) в MeOH (350 мл) добавляли Pd/C (3,0 г, 10% масс. Pd на углеводе) в атмосфере N₂. Реакционную смесь дегазировали в вакууме, продували H₂ три раза и перемешивали в атмосфере H₂ (50 фунт/кв.дюйм) при 50 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и упаривали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт, который использовали без дополнительной очистки. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,94-3,89 (м, 1H), 3,88 (с, 2H), 3,67 (квинт, *J* = 6,89 Гц, 1H), 2,78-2,69 (м, 2H), 2,01-1,92 (м, 2H), 1,80 (уш.д, *J* = 6,39 Гц, 1H), 1,47 (с, 9H).

***трет*-бутил 2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетат**

[0246] В реакционную колбу, снабженную мешалкой и покрытую алюминиевой фольгой на водяной бане, добавляли AgOTf (57,2 г, 222 ммоль), Selectfluor (39,4 г, 111 ммоль), KF (17,2 г, 297 ммоль) и *трет*-бутил 2-(3-*цис*-гидроксициклобутокси)ацетат (15,0 г, 74,2 ммоль) в атмосфере N₂. Затем последовательно добавляли по каплям EtOAc (600 мл), 2-фторпиридин (21,6 г, 222 ммоль) и TMSCF₃ (31,6 г, 222 ммоль), поддерживая внутреннюю температуру ниже 30 °С, используя водяную баню. Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой силикагеля и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток промывали МТВЕ (800 мл) и фильтровали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4,35-4,22 (м, 1H), 3,90 (с, 2H), 3,81-3,69 (м, 1H), 2,86-2,72 (м, 2H), 2,40-2,23 (м, 2H), 1,49 (с, 9H).

2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)уксусная кислота

[0247] К раствору *трет*-бутил-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетата (11,5 г, 42,6 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли ТФК (30,8 г, 270 ммоль) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 2 ч и затем упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ (30 мл), промывали H₂O (3 × 30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт использовали без дополнительной очистки. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4,26-4,19 (м, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,73-3,70 (м, 1H), 2,77-2,74 (м, 2H), 2,27-2,24 (м, 2H).

ИНТЕРМЕДИАТ 7

N-метокси-N-метил-2-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси]ацетамид

[0248] К раствору 2-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси]уксусной кислоты (1,6 г, 7,7 ммоль) в EtOAc (50 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (4,47 мл, 25,7 ммоль), а затем ТЗР (2,4 г, 7,7 ммоль, 50% в EtOAc). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин и добавляли гидрохлорид N,O-диметилгидроксиламина (500 мг, 5,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 23 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщ. NH₄Cl и экстрагировали EtOAc (3 × 25 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенная реакционная смесь была достаточно чистой и использовалась без дополнительной очистки. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4,29 (т, *J* = 7,3 Гц, 1H), 4,21 (с, 2H), 3,83 (тд, *J* = 7,0, 1,1 Гц, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,21 (с, 3H), 2,83 (дтд, *J* = 9,8, 6,6, 3,2 Гц, 2H), 2,38-2,32 (м, 2H).

2-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси]ацетальдегид

[0249] К охлажденному раствору N-метокси-N-метил-2-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси]ацетамида (100 мг, 0,39 ммоль) в ТГФ (3,9 мл) при -78 °С добавляли гидрид диизобутилалюминия (0,78) . мл, 0,78 ммоль, 1 М в гексане). Реакционную смесь перемешивали при -78 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением безводного EtOAc (1,0 мл) и насыщ. NH₄Cl (3 мл), затем ее удаляли из охлаждающей бани и оставляли перемешиваться в течение 15 мин. Реакционную смесь затем разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали Et₂O (3 × 15 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Сырой альдегид использовали немедленно и без дополнительной очистки.

ИНТЕРМЕДИАТ 8

1-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]бицикло[1.1.1]пентан-3-амин

***трет*-бутил (3-(гидразинкарбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамат**

[0250] К раствору метил 3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (1,0 экв.) в 2-пропанол (1,0 М) добавляли NH₂NH₂ · H₂O (3,0 экв.) одной порцией при 0 °С. Смесь перемешивали при

85 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до 25 °С и фильтровали. Осадок на фильтре промывали 2-пропанолом и сушили при пониженном давлении, получая желаемый продукт. ЖХМС: m/z : 242,1 [M+H]⁺.

***трет-бутил* (3-(2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутан-1-карбонил)гидразин-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамат**

[0251] К суспензии 3-*цис*-(трифторметокси)циклобутан-1-карбоновой кислоты (1,1 экв.; соотн. от 8: 1 до 10: 1 *цис-транс*-) в безводном N,N-диметилформамиде (DMFA) (1,1 М) добавляли ТЭА (4,0 экв.) и ТЗР (2,0 экв., 50% в EtOAc) по каплям при 0 °С. Реакционную смесь нагревали до 20 °С и перемешивали в течение 1 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до 0 °С и порциями добавляли в реакционную смесь *трет-бутил* (3-(гидразинкарбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамат (275 г, 1,14 моль, 1 экв.) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 25 °С. Реакцию гасили добавлением насыщ. NaHCO₃. Смесь дополнительно перемешивали при 40 °С в течение 10 мин и сразу же фильтровали. Осадок на фильтре промыли водой и высушили при пониженном давлении при 45 °С. Неочищенный продукт использовали напрямую. ЖХМС: m/z : 408,1 [M+H]⁺.

***трет-бутил* (3-(5-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамат**

[0252] К суспензии *трет-бутил* (3-(2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутан-1-карбонил)гидразин-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамата (1,0 экв.) в MeCN (0,25 М) добавляли K₂CO₃ (порошок, 325 меш, 5,0 экв.) [примечание: Cs₂CO₃ можно использовать вместо порошка K₂CO₃], 4 Å молекулярные сита (1: 1 вес/вес) и *p*-толуолсульфонилхлорид (TsCl) (2,5 экв.) при 25 °С. Полученную реакционную смесь нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до 25 °С и смесь фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeCN (0,6 М) при 70 °С, и добавляли воду (0,4 М) в раствор одной порцией. Смесь перемешивали в течение 15 мин при 20 °С и фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой и растворяли в дихлорметане. Раствор сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растворяли в дихлорметане (1 М) при 20 °С, и добавляли гексан (0,3 М) в раствор одной порцией. Смесь перемешивали в течение 30 мин и фильтровали. Осадок на фильтре промывали гексаном и сушили при пониженном давлении, получая желаемый продукт. ЖХМС: m/z : 390,1 [M+H]⁺.

HCl-соль 1-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]бицикло[1.1.1]пентан-3-амин

[0253] К *трет-бутил* (3-(5-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамату (1,0 экв.) добавляли в HCl (20 экв., 4 М в EtOAc) одной порцией при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, получая диастереомерную смесь 8: 1-10: 1 1-[5-[3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]бицикло[1.1.1]пентан-3-амин, с преобладанием 1-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]бицикло[1.1.1]пентан-3-амин. Неочищенный остаток использовали без дополнительной очистки. ЖХМС: m/z : 290,0 [M+H]⁺.

ИНТЕРМЕДИАТ 9

N-(3-этинилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид

N-(3-формилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид

[0254] К раствору N-(3-(гидроксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамида (430 мг, 1,39 ммоль) в ДХМ (5,0 мл) при 0 °С добавляли DMP (649 мг, 1,53 ммоль) порциями. Смесь нагревали до 15 °С и перемешивали в течение 12 ч. Смесь фильтровали через

слой целита и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,66 (с, 1H), 6,88 (уш.с., 1H), 4,37-4,25 (м, 1H), 3,80 (с, 2H), 3,73-3,70 (м, 1H), 2,83-2,80 (м, 2H), 2,40 (с, 6H), 2,30-2,20 (м, 2H).

N-(3-этинилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид

[0255] К раствору N-(3-формилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамида (240 мг, 0,78 ммоль) в MeOH (5,0 мл) при 0 °С добавляли K_2CO_3 (324 мг, 2,34 ммоль) и диметил(1-диазо-2-оксопропил)фосфонат (210 мг, 1,09 ммоль), и смесь нагревали до 15 °С и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и упаривали при пониженном давлении для удаления MeOH. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3 × 5 мл), объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6,80 (уш.с., 1H), 4,36-4,31 (м, 1H), 3,79 (с, 2H), 3,76-3,65 (м, 1H), 2,83-2,80 (м, 2H), 2,41 (с, 6H), 2,31-2,20 (м, 2H), 2,17 (с, 1H).

ПРИМЕР 1

2-(4-хлорфенокси)-N-[3-(5-тетрагидрофуран-3-ил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0256] Получено с использованием общей методики С с использованием 2-(4-хлорфенокси)-N-[1-(гидразинкарбонил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида (20 мг, 0,06 ммоль), тетрагидро-3-фурановой кислоты (11 мг, 0,1 ммоль), NEt_3 (33 мг, 0,32 ммоль) и ТЗР (62 мг, 0,19 ммоль) в EtOAc (0,5 мл). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,26-7,22 (м, 2H), 6,97-6,92 (м, 1H), 6,84-6,80 (м, 2H), 4,38-4,34 (м, 2H), 4,12-4,05 (м, 1H), 4,00-3,57 (м, 4H), 2,59-2,47 (м, 6H), 2,36-2,29 (м, 2H). ЖХМС: m/z : 390,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ПРИМЕР 2

2-(4-хлорфенокси)-N-[3-(5-тетрагидрофуран-2-ил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0257] Получено с использованием общей методики С с использованием 2-(4-хлорфенокси)-N-[1-(гидразинкарбонил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида (20 мг, 0,06 ммоль), тетрагидро-2-фурановой кислоты (11 мг, 0,1 ммоль), NEt_3 (33 мг, 0,32 ммоль) и ТЗР (62 мг, 0,19 ммоль) в EtOAc (0,5 мл). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,27-7,23 (м, 2H), 6,95 (с, 1H), 6,85-6,81 (м, 2H), 5,10-5,07 (м, 1H), 4,38 (с, 2H), 4,00-3,89 (м, 2H), 2,61 (с, 6H), 2,35-2,29 (м, 2H), 2,16-1,95 (м, 2H). ЖХМС: m/z : 390,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ПРИМЕР 3

2-(4-хлорфенокси)-N-[3-[5-[*цис*-3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0258] 2-(4-хлорфенокси)-N-[1-(гидразинкарбонил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид (200 мг, 0,65 ммоль), 3-*цис*-(трифторметокси)циклобутанкарбоновую кислоту (131 мг, 0,71 ммоль; соотношение *цис*- и *транс*- от 8: 1 до 10: 1) и триэтиламин (NEt_3) (0,45 мл, 3,23 ммоль) растворяли в EtOAc (2,6 мл) и растворе ТЗР (0,58 мл, 1,94 ммоль, 50% в EtOAc). Полученную реакционную смесь нагревали до 100 °С в течение ночи, охлаждали до к.т. и разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO_3 (10 мл) и EtOAc (10 мл). Слои разделяли и водн. слой экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь очищали с использованием обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, чтобы получить желаемый продукт в виде прозрачного масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,33-7,29 (м, 2H), 7,03 (с, 1H), 6,91-6,87 (м, 2H), 4,76-

4,69 (м, 1H), 4,44 (с, 2H), 3,39-3,30 (м, 1H), 2,92-2,84 (м, 2H), 2,74-2,68 (м, 2H), 2,67 (с, 6H). ЖХ-МС m/z : = 458,20 [M+H]⁺.

[0259] Альтернативно, смесь 2-(4-хлорфенокси)уксусной кислоты (50 мг, 0,27 ммоль), 2-(4-хлорфенокси)уксусной кислоты (50 мг, 0,27 ммоль), NEt₃ (123 мг, 1,21 ммоль) и ТЗР (185 мг, 0,29 ммоль, чистота 50%) в ДХМ (1 мл) перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли соль HCl 1-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]бицикло[1.1.1]пентан-3-аминна (соотношение от 8: 1 до 10: 1 в пользу *цис*-диастереомера) (70 мг, 0,24 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный NaHCO₃ (4 мл). Водную фазу экстрагировали ДХМ (5 мл, 3 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение.

ПРИМЕР 4

2-(4-хлорфенокси)-*N*-[3-[5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0260] Получено с использованием общей методики С с использованием 2-(4-хлорфенокси)-*N*-[1-(гидразинкарбонил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида (25 мг, 0,08 ммоль), 3,3,3-трифторпропановой кислоты (16 мг, 0,12 ммоль), NEt₃ (41 мг, 0,40 ммоль) и ТЗР (77 мг, 0,24 ммоль) в EtOAc (0,8 мл). ¹H-ЯМР (400 МГц; CDCl₃): δ 7,33-7,29 (м, 2H), 7,03 (с, 1H), 6,91-6,87 (м, 2H), 4,45 (с, 2H), 3,77 (кв, $J = 9,6$ Гц, 2H), 2,69 (с, 6H). ЖХМС m/z : = 402,11 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 5

2-(4-хлорфенокси)-*N*-[1-[5-(циклобутокси)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0261] Получено с использованием общей методики С с использованием 2-(4-хлорфенокси)-*N*-[1-(гидразинкарбонил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида (25 мг, 0,08 ммоль), 2-(циклобутокси)уксусной кислоты (16 мг, 0,12 ммоль), NEt₃ (41 мг, 0,40 ммоль) и ТЗР (77 мг, 0,24 ммоль) в EtOAc (0,8 мл). ¹H-ЯМР (400 МГц; CDCl₃): δ 7,34-7,30 (м, 2H), 7,01 (с, 1H), 6,91-6,87 (м, 2H), 4,60 (с, 2H), 4,44 (с, 2H), 4,12-4,05 (м, 1H), 2,68 (с, 6H), 2,28-2,20 (м, 2H), 2,04-1,93 (м, 2H), 1,79-1,70 (м, 1H), 1,57-1,50 (м, 1H). ЖХ-МС m/z : = 404,21 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 6

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[1-[5-[*цис*-3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0262] 3-*цис*-(трифторметокси)циклобутанкарбоновую кислоту (138 мг, 0,75 ммоль; соотношение *цис*-*транс*- от 8:1 до 10:1), 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[1-(гидразинкарбонил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид (164 мг, 0,50 ммоль) и NEt₃ (0,35 мл, 2,5 ммоль) растворяли в MeCN (4,0 мл) и добавляли раствор ТЗР (0,45 мл, 1,5 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 72 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10 мл) и EtOAc (10 мл). Слои разделяли и водн. слой экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле и затем обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого продукта. ¹H-ЯМР (400 МГц; CDCl₃): δ 7,36 (т, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,79 (дд, $J = 10,2, 2,9$ Гц, 1H), 6,71 (ддд, $J = 8,9, 2,9, 1,3$ Гц, 1H), 4,76-4,69 (м, 1H), 4,44 (с, 2H), 3,39-3,30 (м, 1H), 2,88 (ддд, $J = 9,8, 7,3, 4,8, 2,5$ Гц, 2H), 2,71-2,66 (м, 8H). ЖХ-МС m/z : = 476,27 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 7

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[1-[5-(3,3-дифтор-1-метил-пропил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0263] Получено с использованием общей методики С с использованием 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[1-(гидразинкарбонил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида (40 мг, 0,12 ммоль), 4, 4-дифтор-2-метилбутановой кислоты (26 мг, 0,18 ммоль), NEt₃ (62 мг, 0,61 ммоль) и ТЗР (117 мг, 0,37 ммоль) в EtOAc (1,0 мл). ¹H-ЯМР (400 МГц; CDCl₃): δ 7,36 (т, *J* = 8,6 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,79 (дд, *J* = 10,2, 2,9 Гц, 1H), 6,71 (ддд, *J* = 8,9, 2,9, 1,3 Гц, 1H), 6,03 (тдд, *J* = 56,3, 5,3, 4,0 Гц, 1H), 4,46-4,42 (м, 2H), 3,39-3,30 (м, 1H), 2,67 (с, 6H), 2,50 (дддд, *J* = 21,6, 14,6, 13,4, 8,1, 4,0 Гц, 1H), 2,26-2,12 (м, 1H), 1,48 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H). ЖХ-МС *m/z*: = 430,18 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 8

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[1-[5-(1-циклопропилэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0264] Получено с использованием общей методики С с использованием 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[1-(гидразинкарбонил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида (40 мг, 0,12 ммоль), 2-циклопропилпропановой кислоты (21 мг, 0,18 ммоль), NEt₃ (62 мг, 0,61 ммоль) и ТЗР (117 мг, 0,37 ммоль) в EtOAc (1,0 мл). ¹H-ЯМР (400 МГц; CDCl₃): δ 7,36 (т, *J* = 8,6 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,79 (дд, *J* = 10,2, 2,8 Гц, 1H), 6,71 (ддд, *J* = 8,9, 2,9, 1,3 Гц, 1H), 4,44 (с, 2H), 2,66 (с, 6H), 2,34 (дк, *J* = 9,4, 7,1 Гц, 1H), 1,47 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,11-1,02 (м, 1H), 0,67-0,53 (м, 2H), 0,40-0,34 (м, 1H), 0,29-0,23 (м, 1H). ЖХ-МС *m/z*: = 406,27 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 9

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[1-[5-((*trans*)-2-метилциклопропил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0265] Получено с использованием общей методики С с использованием 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[1-(гидразинкарбонил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида (40 мг, 0,12 ммоль), *trans*-2-метилциклопропанкарбоновой кислоты (18 мг, 0,18 ммоль), NEt₃ (62 мг, 0,61 ммоль) и ТЗР (117 мг, 0,37 ммоль) в EtOAc (1,0 мл). ¹H-ЯМР (400 МГц; CDCl₃): δ 7,36 (т, *J* = 8,6 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,81-6,78 (м, 1H), 6,71 (ддд, *J* = 8,9, 2,8, 1,3 Гц, 1H), 4,44 (с, 2H), 2,63 (с, 6H), 1,85 (дд, *J* = 8,8, 4,4 Гц, 1H), 1,54-1,48 (м, 1H), 1,34-1,29 (м, 1H), 1,23 (д, *J* = 6,0 Гц, 3H), 0,95 (ддд, *J* = 8,6, 6,1, 4,9 Гц, 1H). ЖХ-МС *m/z*: = 392,15 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 10

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[1-[5-(1-фторциклопропил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0266] Получено с использованием общей методики С с использованием 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[1-(гидразинкарбонил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида (40 мг, 0,12 ммоль), 1-фторциклопропанкарбоновой кислоты (19 мг, 0,18 ммоль), NEt₃ (62 мг, 0,61 ммоль) и ТЗР (117 мг, 0,37 ммоль) в EtOAc (1,0 мл). ¹H-ЯМР (400 МГц; CDCl₃): δ 7,36 (т, *J* = 8,6 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,80 (дд, *J* = 10,2, 2,8 Гц, 1H), 6,71 (ддд, *J* = 8,9, 2,9, 1,3 Гц, 1H), 4,45 (с, 2H), 2,70 (с, 6H), 1,68-1,60 (м, 2H), 1,49-1,43 (м, 2H). ЖХ-МС *m/z*: = 396,2 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 11

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[1-[5-(циклопропилметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0267] Получено с использованием общей методики С с использованием 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[1-(гидразинкарбонил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида (40 мг, 0,12 ммоль), 2-циклопропилуксусной кислоты (18 мг, 0,18 ммоль), NEt₃ (62 мг, 0,61 ммоль) и ТЗР (117 мг, 0,37 ммоль) в EtOAc (1,0 мл). ¹H-ЯМР

(400 МГц; CDCl₃): δ 7,36 (т, *J* = 8,6 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,80 (дд, *J* = 10,2, 2,8 Гц, 1H), 6,71 (ддд, *J* = 8,9, 2,9, 1,3 Гц, 1H), 4,44 (с, 2H), 2,76 (д, *J* = 7,1 Гц, 2H), 2,67 (с, 6H), 1,21-1,11 (м, 1H), 0,66-0,61 (м, 2H), 0,34-0,30 (м, 2H). ЖХ-МС *m/z*: = 392,2 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 12

N-[3-[5-(4-хлор-3-фтор-фенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]-2-[*цис*-3-(трифторметокси)циклобутокси]ацетамид

Стадия 1: *трет*-бутил *N*-[1-(гидразинкарбонил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил] карбамат

[0268] Получено с использованием общей методики В, используя метил 3-(*трет*-бутоксикарбониламино)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат (241 мг, 1,0 ммоль), и гидразингидрат (150 мг, 3,0 ммоль) в EtOH (5,0 мл).

Стадия 2: *трет*-бутил *N*-[1-[5-(4-хлор-3-фторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]карбамат

[0269] Получено с использованием общей методики С с использованием *трет*-бутил *N*-[1-(гидразинкарбонил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил] карбамата (30 мг, 0,12 ммоль), 4-хлор-3-фторбензойной кислоты (33 мг, 0,19 ммоль), NEt₃ (63 мг, 0,62 ммоль) и ТЗР (119 мг, 0,37 ммоль) в EtOAc (1,2 мл).

Стадия 3: 2,2,2-трифторацетат 1-[5-(4-хлор-3-фтор-фенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]бицикло[1.1.1]пентан-3-амина

[0270] *трет*-бутил *N*-[1-[5-(4-хлор-3-фторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]карбамат (35 мг, 0,09 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (0,9 мл) при к.т. и добавляли трифторуксусную кислоту (105 мг, 0,92 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч и концентрировали. Неочищенный остаток использовали без дополнительной очистки.

Стадия 4: *N*-[3-[5-(4-хлор-3-фтор-фенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]-2-[*цис*-3-(трифторметокси)циклобутокси]ацетамид

[0271] Получено с использованием общей методики А с использованием трифторацетата метилфтор-3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (35 мг, 0,09 ммоль), 2-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси]уксусной кислоты (23 мг, 0,11 ммоль), NEt₃ (27 мг, 0,27 ммоль) и ТЗР (34 мг, 0,27 ммоль) в EtOAc (0,9 мл). ¹H-ЯМР (400 МГц; CDCl₃): δ 7,86-7,80 (м, 2H), 7,58-7,55 (м, 1H), 6,98 (с, 1H), 4,36 (квинт., *J* = 7,1 Гц, 1H), 3,86 (с, 2H), 3,75 (квинт., *J* = 6,8 Гц, 1H), 2,89-2,82 (м, 2H), 2,70 (с, 6H), 2,34-2,26 (м, 2H). ЖХ-МС *m/z*: = 476,4 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 13

трет-бутил 3-[5-[3-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетил]амино]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]азетидин-1-карбоксилат

[0272] Получено с использованием общей методики С с использованием 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[1-(гидразинкарбонил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида (40 мг, 0,12 ммоль), 1-*трет*-бутоксикарбонилазетидин-3-карбоновой кислоты (37 мг, 0,18 ммоль), NEt₃ (62 мг, 0,61 ммоль) и ТЗР (117 мг, 0,37 ммоль) в EtOAc (1,2 мл). ¹H-ЯМР (400 МГц; CDCl₃): δ 7,36 (т, *J* = 8,6 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,80 (дд, *J* = 10,2, 2,8 Гц, 1H), 6,71 (ддд, *J* = 8,9, 2,9, 1,3 Гц, 1H), 4,45 (с, 2H), 4,34 (т, *J* = 8,8 Гц, 2H), 4,27-4,23 (м, 2H), 4,03-3,96 (м, 1H), 2,68 (с, 6H) 1,48 (с, 9H). ЖХМС *m/z*: = 437,2 [M+H-t-Bu].

ПРИМЕР 14

***трет*-бутил 3-[5-[3-[[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетил]амино]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилат**

[0273] Получено с использованием общей методики С с использованием 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[1-(гидразинкарбонил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида (40 мг, 0,12 ммоль), 1- *трет*-бутоксикарбонилпирролидин-3-карбоновой кислоты (39 мг, 0,18 ммоль), NEt₃ (62 мг, 0,61 ммоль) и ТЗР (117 мг, 0,37 ммоль) в EtOAc (1,2 мл). ¹H-ЯМР (400 МГц; CDCl₃): δ 7,36 (т, *J* = 8,6 Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,79 (дд, *J* = 10,2, 2,8 Гц, 1H), 6,71 (дд, *J* = 8,9, 2,9, 1,3 Гц, 1H), 4,44 (с, 2H), 3,86-3,80 (м, 1H), 3,67-3,61 (м, 3H), 3,51-3,46 (м, 1H), 2,66 (с, 6H) 2,40-2,25 (м, 2H), 1,49 (с, 9H). ЖХ-МС *m/z*: = 451,2 [M+H-t-Bu]

ПРИМЕР 15

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[1-[5-[1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0274] *трет*-бутил 3-[5-[3-[[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетил]амино]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]азетидин-1-карбоксилат (34 мг, 0,07 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (0,7 мл) при температуре окружающей среды с последующим охлаждением реакционной смеси до 0 °С. Затем по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (118 мг, 1,03 ммоль). Через 4 ч реакцию гасили добавлением насыщ. NaHCO₃, и полученную двухфазную реакционную смесь затем дополнительно разбавляли насыщ. NaHCO₃ и CH₂Cl₂. Слои разделяли и водн. слой экстрагировали CH₂Cl₂ (3х). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт использовали в следующей трансформации без дальнейшей очистки.

[0275] Неочищенный остаток растворяли в EtOAc (0,9 мл). Затем последовательно добавляли H₂O (0,5 мл) и NaHCO₃ (29 мг, 0,34 ммоль) и реакционную смесь охлаждали до 0 °С. Затем по каплям добавляли 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (19 мг, 0,08 ммоль). Через 6 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc и насыщ. NaHCO₃. Слои разделяли и водн. слой экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь очищали с использованием обращенно-фазовой ВЭЖХ. ¹H ЯМР (400 МГц; CDCl₃): δ 7,37 (т, *J* = 8,6 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,80 (дд, *J* = 10,2, 2,9 Гц, 1H), 6,71 (дд, *J* = 8,9, 2,9, 1,2 Гц, 1H), 4,45 (с, 2H), 4,06-3,94 (м, 3H), 3,65 (т, *J* = 6,7 Гц, 2H), 3,11 (кв, *J* = 9,3 Гц, 2H), 2,67 (с, 6H). ЖХ-МС *m/z*: = 475,30 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 16

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[1-[5-[1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0276] *трет*-бутил 3-[5-[3-[[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетил]амино]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил] пирролидин-1-карбоксилат (38 мг, 0,07 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (0,7 мл) при температуре окружающей среды с последующим охлаждением реакционной смеси до 0 °С. Затем по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (128 мг, 1,12 ммоль). Через 4 ч реакцию гасили добавлением насыщ. NaHCO₃, и полученную двухфазную реакционную смесь затем дополнительно разбавляли насыщ. NaHCO₃ и CH₂Cl₂. Слои разделяли и водн. слой экстрагировали CH₂Cl₂ (3х). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт использовали в следующей трансформации без дальнейшей очистки.

[0277] Неочищенный остаток растворяли в EtOAc (0,9 мл). Затем последовательно добавляли H₂O (0,5 мл) и NaHCO₃ (32 мг, 0,38 ммоль) и реакционную смесь охлаждали до 0 °С. Затем по каплям добавляли 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (21 мг, 0,08 ммоль). Через 6 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc и

насыщ. NaHCO_3 . Слои разделяли и водн. слой экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь очищали с использованием обращенно-фазовой ВЭЖХ. ^1H -ЯМР (400 МГц; CDCl_3): δ 7,36 (т, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,80 (дд, $J = 10,2, 2,9$ Гц, 1H), 6,71 (ддд, $J = 8,9, 2,9, 1,2$ Гц, 1H), 4,44 (с, 2H), 3,65 (дк, $J = 9,7, 7,2$ Гц, 1H), 3,34 (т, $J = 8,6$ Гц, 1H), 3,18 (дтт, $J = 14,3, 9,5, 4,8$ Гц, 2H), 3,07 (тд, $J = 8,4, 5,4$ Гц, 1H), 3,00 (дд, $J = 9,3, 7,4$ Гц, 1H), 2,86 (кв, $J = 7,7$ Гц, 1H), 2,66 (с, 6H), 2,38 (дддд, $J = 13,0, 9,7, 7,7, 6,8$ Гц, 1H), 2,26 (дддд, $J = 13,1, 8,0, 6,4, 5,3$ Гц, 1H). ЖХ-МС m/z : = 489,34 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ПРИМЕР 17

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[3-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0278] 2-(4-Хлор-3-фторфенокси)-*N*-[1-(гидразинкарбонил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид (40 мг, 0,12 ммоль) растворяли в EtOAc (1,2 мл) при температура окружающей среды с последующим добавлением NEt_3 (62 мг, 0,61 ммоль) и циклопропанкарбонилхлорида (19 мг, 0,18 ммоль). Через 30 мин исходный материал был израсходован исходя из анализа ВЭЖХ и добавлен ТЗР (233 мг, 0,37 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали при 100 °С в закрытой вials в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли насыщ. раствором NaHCO_3 и EtOAc . Слои разделяли и водн. слой экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь очищали с использованием обращенно-фазовой ВЭЖХ. ^1H ЯМР (400 МГц; CDCl_3): δ 7,36 (т, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,79 (дд, $J = 10,2, 2,8$ Гц, 1H), 6,71 (ддд, $J = 8,9, 2,8, 1,2$ Гц, 1H), 4,44 (с, 2H), 2,64 (с, 6H), 2,18-2,11 (м, 1H), 1,16 (с, 4H). ЖХ-МС m/z : = 378,24 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ПРИМЕР 18

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[3-[5-(2,2-дифторциклопропил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0279] Получено с использованием общей методики С с использованием 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[1-(гидразинкарбонил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида (40 мг, 0,12 ммоль), 2,2-дифторциклопропанкарбоновой кислоты (22 мг, 0,18 ммоль), NEt_3 (62 мг, 0,61 ммоль) и ТЗР (233 мг, 0,37 ммоль) в EtOAc (1,2 мл). ^1H ЯМР (400 МГц; CDCl_3): δ 7,36 (т, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,80 (дд, $J = 10,2, 2,8$ Гц, 1H), 6,71 (ддд, $J = 8,9, 2,9, 1,2$ Гц, 1H), 4,45 (с, 2H), 2,95 (ддд, $J = 11,5, 10,0, 7,9$ Гц, 1H), 2,67 (с, 6H), 2,25 (дтд, $J = 12,3, 8,1, 5,4$ Гц, 1H), 2,13-2,05 (м, 1H). ЖХ-МС m/z : = 414,12 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ПРИМЕР 19 И 20

2-(4-Хлор-3-фторфенокси)-*N*-[1-(2-циклобутилтриазол-4-ил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид и 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[1-(1-циклобутилтриазол-4-ил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид Стадия 1: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-(1-этинил-3-бицикло[1.1.1]пентанил)ацетамид

[0280] К смеси 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-(1-формил-3-бицикло[1.1.1]пентанил)ацетамида (900 мг, 3,02 ммоль) и 1-диазо-1-диметоксифосфорилпропан-2-она (813 мг, 4,23 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли K_2CO_3 (1,25 г, 9,07 ммоль) при 20 °С в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 ч. Смесь выливали в ледяную воду (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 15 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (РЭ: МТВЕ = от 1: 0 до 3: 1) с получением желаемого продукта. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,33 (т, $J = 8,60$ Гц, 1H), 6,82 (уш.с., 1H), 6,75 (дд, $J = 10,29, 2,89$ Гц, 1H), 6,67 (ддд, $J = 8,88, 2,85, 1,19$ Гц, 1H), 4,38 (с, 2H), 2,43-2,47 (м, 6H), 2,19 (с, 1H).

Стадия 2: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[1-(1H-триазол-4-ил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0281] К смеси 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-(1-этинил-3-бицикло[1.1.1]пентанил)ацетамида (80 мг, 0,27 ммоль) и CuSO₄ (0,4 мг, 0,003 ммоль) в *трет*-BuOH (3 мл) и H₂O (1 мл) добавляли TMSN₃ (33 мг, 0,29 ммоль), бензойную кислоту (3 мг, 0,027 ммоль) и аскорбат натрия (1 мг, 0,005 ммоль) при 20 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 80 °С в течение 32 ч. Смесь охлаждали до 20 °С и выливали в ледяную воду (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 2 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[1-(1H-триазол-4-ил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид использовали в следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС *m/z*: = 337,1 [M+H]⁺.

Стадия 3: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[1-(2-циклобутилтриазол-4-ил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид и 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[1-(1-циклобутилтриазол-4-ил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0282] К смеси 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[1-(1H-триазол-4-ил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида (71 мг, 211 мкмоль) и бромциклобутана (43 мг, 316 мкмоль, 30 мкл) в ДМФА (1 мл) добавляли Cs₂CO₃ (206 мг, 633 мкмоль) при 20 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 80 °С в течение 6 ч. Смесь выливали в ледяную воду (3 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 1 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3 × 1 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[1-(2-циклобутилтриазол-4-ил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида в качестве элюирующегося первым изомера. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,41 (с, 1H), 7,34 (т, *J* = 8,53 Гц, 1H), 6,90 (уш.с., 1H), 6,79 (дд, *J* = 10,29, 2,89). Гц, 1H), 6,71 (уш.д., *J* = 9,16 Гц, 1H), 5,06 (квинт, *J* = 8,28 Гц, 1H), 4,42 (с, 2H), 2,64-2,76 (м, 2H), 2,45-2,55 (м, 8H), 1,82-1,98 (м, 2H). ЖХ-МС *m/z*: = 391,3 [M+H]⁺.

[0283] 2-(4-Хлор-3-фторфенокси)-N-[1-(1-циклобутилтриазол-4-ил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид в качестве элюирующегося вторым изомера. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,42 (с, 1H), 7,34 (т, *J* = 8,53 Гц, 1H), 6,94 (уш.с., 1H), 6,78 (дд, *J* = 10,29, 2,76). Гц, 1H), 6,70 (уш.д., *J* = 8,91 Гц, 1H), 5,03 (квинт, *J* = 8,47 Гц, 1H), 4,43 (с, 2H), 2,59 (уш. т, *J* = 8,66 Гц), 4H), 2,53 (с, 6H), 1,90-2,02 (м, 2H). ЖХ-МС *m/z*: = 391,3 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 21**2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-(3-(5-циклопентил-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид****Стадия 1: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[3-(гидроксиметил)-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид**

[0284] К раствору метил 3-[[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетил]амино]бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (795 мг, 2,43 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли LiBH₄ (159 мг, 7,28 ммоль) при 0 °С в атмосфере N₂, затем смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили нас. NH₄Cl (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 15 мл). Объединенные органические слои промывали водн. насыщ. раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,33 (т, *J* = 8,60 Гц, 1H), 6,84 (уш.с., 1H), 6,77 (дд, *J* = 10,29, 2,89 Гц, 1H), 6,68 (ддд, *J* = 8,88, 2,79, 1,13 Гц, 1H), 4,39 (с, 2H), 3,74 (уш.д., *J* = 3,76 Гц, 2H), 2,10 (с, 6H).

Стадия 2: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-(3-формилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид

[0285] К раствору 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[1-(гидроксиметил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида (450 мг, 1,50 ммоль) в безводном CH₂Cl₂ (20 мл) добавляли DMP (669 мг, 1,58 ммоль) при 0 °С, смесь

перемешивали при 10 °С в течение 5 ч. Реакционный раствор гасили добавлением насыщ. раствора NaHCO₃ и экстрагировали CH₂Cl₂ (3 × 10 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая желаемый продукт. ¹H-ЯМР (400 МГц; CDCl₃): δ 9,68 (с, 1H), 7,32-7,36 (м, 1H), 6,87 (уш.с., 1H), 6,75-6,78 (м, 1H), 6,68 - 6,70 (м, 1H), 4,40 (с, 2H), 2,44 (с, 6H).

Стадия 3: (E) -2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-(3-((гидроксиимино)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид

[0286] К раствору 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-(1-формил-3-бицикло[1.1.1]пентанил)ацетамида (500 мг, 1,68 ммоль) в EtOH (3 мл) добавляли NH₂OH.HCl (210 мг, 3,02 ммоль) и NaOAc (234 мг, 2,86 ммоль). После добавления смесь перемешивали при 85 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщ. NaHCO₃ (10 мл) при 0 °С и затем упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая желаемый продукт. ¹H-ЯМР (400 МГц; CDCl₃): δ 7,50 (с, 1H), 7,34 (т, J = 8,60 Гц, 1H), 6,85 (уш.с., 1H), 6,73-6,79 (м, 1H), 6,64-6,71 (м, 1H), 4,40 (с, 2H), 2,50 (с, 1H), 2,34 (с, 4H). ЖХ-МС m/z: = 313,3 [M+H]⁺.

Стадия 4: (Z)-3-(2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетида)-N-гидроксибицикло[1.1.1]пентан-1-карбимидоилхлорид

[0287] К раствору 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[1-[(E)-гидроксииминометил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида (50 мг, 0,16 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли NCS (23 мг, 0,18 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч и затем перемешивали при 20 °С в течение 1 ч. Смесь использовали для следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 5: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-(3-(5-циклопентил-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид

[0288] К раствору (Z) -3-[[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетил]амино]-N-гидроксибицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксимидоилхлорида (56 мг, 0,16 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли по каплям винилциклопентан (19 мг, 0,19 ммоль) и NEt₃ (23 мг, 0,22 ммоль) при 0 °С. После добавления смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин, а затем перемешивали при 20 °С в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили H₂O (0,2 мл) при 0 °С и затем упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением желаемого продукта. ¹H-ЯМР (400 МГц; CDCl₃): δ 7,33 (т, J = 8,60 Гц, 1H), 6,88 (уш.с., 1H), 6,77 (дд, J = 10,25, 2,76 Гц, 1H), 6,69 (уш.д., J = 8,82 Гц, 1H), 4,41 - 4,49 (м, 1H), 4,40 (с, 2H), 2,94 (дд, J = 16,87, 10,25 Гц, 1H), 2,58 (дд, J = 16,76, 8,60 Гц, 1H), 2,39 (с, 6H), 2,01-2,12 (м, 1H), 1,76-1,90 (м, 1H), 1,54-1,74 (м, 5H), 1,31-1,42 (м, 1H), 1,14-1,29 (м, 1H).

[0289] ЖХ-МС m/z: = 407,3 [M+H]⁺.

Пример 22

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-(3-(5-циклопентилизоксазол-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид

[0290] К раствору (Z) -3-[[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетил]амино]-N-гидроксибицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксимидоилхлорида (56 мг, 0,16 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли по каплям этинилциклопентан (18 мг, 0,19 ммоль) и NEt₃ (23 мг, 0,22 ммоль) при 0 °С. После добавления смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин, а затем перемешивали при 20 °С в течение 30 мин. Смесь добавляли в герметичную пробирку и затем перемешивали при 70 °С в течение 11 ч. Реакционную смесь гасили H₂O (0,2 мл) при 0 °С и затем упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением желаемого продукта. ¹H-ЯМР (400 МГц; CDCl₃): δ 7,34 (т, J = 8,60 Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,78 (дд, J = 10,25, 2,76 Гц, 1H), 6,66 - 6,73

(м, 1H), 5,83 (с, 1H), 4,42 (с, 2H), 3,12-3,22 (м, 1H), 2,50 (с, 6H), 2,08 (уш.д., $J = 8,60$ Гц), 2H), 1,64-1,83 (м, 6H).
ЖХ-МС m/z : = 405,3 [M+H]⁺.

Пример 23

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-(3-(5-циклобутил-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид

[0291] К раствору (Е) -2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-(3-((гидроксиимино)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамида (50 мг, 0,16 ммоль) в сухом 1,4-диоксане (5 мл) добавляли винилциклобутан (131 мг, 1,60 ммоль), *t*-BuOCl (35 мг, 0,32 ммоль), NaI (48 мг, 0,32 ммоль) и 2,6-лутидин (0,037) мл (0,32 ммоль) при 20 °С, затем смесь перемешивали при 20 °С в течение 48 ч. Реакционную смесь гасили нас. NH₄Cl (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 5 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), затем сушили над Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ с получением желаемого продукта. ЖХ-МС m/z : = 393,4 [M+H]⁺.

Пример 24

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-(3-(5-циклобутилизоксазол-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид

[0292] К раствору 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-(3-(5-циклобутил-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамида (20 мг, 0,05 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли DDQ (23,1 мг, 0,1 ммоль), реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 12 ч в атмосфере O₂. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали через слой целита и промывали EtOAc (2 × 5 мл). Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением желаемого продукта. ¹H-ЯМР (400 МГц; CDCl₃): δ 7,34 (т, $J = 8,60$ Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,78 (дд, $J = 10,29, 2,76$ Гц, 1H), 6,67 - 6,73 (м, 1H), 5,88 (с, 1H), 4,42 (с, 2H), 3,61 (квинт, $J = 8,56$ Гц, 1H), 2,51 (с, 6H), 2,33-2,43 (м, 2H), 2,20-2,32 (м, 2H), 1,91-2,11 (м, 2H). ЖХ-МС m/z : = 391,3 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 25

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[1-(5-циклобутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0293] Получено с использованием общей методики С с использованием 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[1-(гидразинкарбонил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида (45 мг, 0,14 ммоль), циклобутанкарбоновой кислоты (17 мг, 0,16 ммоль), NEt₃ (56 мг, 0,55) и ТЗР (87,5 мг, 0,27 ммоль) в EtOAc (2 мл). ¹H-ЯМР (400 МГц; CDCl₃): δ 7,34 (т, $J = 8,60$ Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,78 (дд, $J = 10,23, 2,82$ Гц, 1H), 6,69 (ддд, $J = 8,88, 2,79, 1,13$ Гц, 1H), 4,43 (с, 2H), 3,72 (квинт, $J = 8,41$ Гц, 1H), 2,65 (с, 6H), 2,38-2,53 (м, 4) H), 1,95-2,23 (м, 2H). ЖХ-МС m/z : = 392,3 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 26

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-(3-(3-циклобутилизоксазол-5-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид

Стадия 1: Циклобутанкарбальдегид оксим

[0294] К раствору циклобутанкарбальдегида (500 мг, 5,94 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли NaOAc (829 мг, 10,1 ммоль) и NH₂OH · HCl (744 мг, 10,7 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (40 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая циклобутанкарбальдегид оксим, который непосредственно использовали на следующей стадии. ¹H-ЯМР (400 МГц; CDCl₃): δ 1,82-1,93 (м, 4H) 1,95-2,03 (м, 5H) 2,06-2,12

(м, 9H) 2,13-2,23 (м, 5H) 2,24-2,33 (м, 2H) 2,97-3,20 (м, 2H) 3,72 (кв, $J = 7,06$ Гц, 1H) 6,82 (д, $J = 6,39$ Гц, 1H) 7,50 (д, $J = 6,39$ Гц, 3H).

Стадия 2: *N*-гидроксициклобутанкарбимидоилхлорид

[0295] К раствору оксима циклобутанкарбальдегида (200 мг, 2,02 ммоль) в ДМФА (8 мл) добавляли NCS (323 мг, 2,42 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч. Реакционный раствор использовали непосредственно для следующей стадии.

Стадия 3: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-(3-(3-циклобутилизоксазол-5-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид

[0296] К раствору *N*-гидроксициклобутанкарбоксимидоилхлорида (73 мг, 0,54 ммоль) в ДМФА (3,5 мл) добавляли 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-(1-этинил-3-бицикло[1.1.1]пентанил)ацетамид (80 мг, 0,27 ммоль) и NEt_3 (41 мг, 0,41 ммоль). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 5 ч. После завершения реакции реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением желаемого продукта. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1,83-2,06 (м, 2H) 2,09-2,21 (м, 2H) 2,23-2,35 (м, 2H) 2,46 (с, 6H) 3,51 (квинт, $J = 8,38$ Гц, 1H) 4,34 (с, 2H) 5,89 (с, 1H) 6,62 (дд, $J = 8,93, 1,65$ Гц, 1H) 6,70 (дд, $J = 10,14, 2,87$ Гц, 1H) 6,82 (с, 1H) 7,26 (т, $J = 8,60$ Гц, 1H). ЖХ-МС m/z : = 391,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 27

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[1-(4-циклобутилоксазол-2-ил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0297] К смеси 3-[[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетил]амино]бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (0,1 г, 0,32 ммоль) в DMPU (5 мл) добавляли 2-бром-1-циклобутилэтанон (113 мг, 0,64 ммоль) при 20 °С в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 150 °С в течение 5 ч. Смесь выливали в ледяную воду (10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5×5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением желаемого продукта. ^1H -ЯМР (400 МГц; CDCl_3): δ 7,30-7,40 (м, 2H), 6,91 (с, 1H), 6,78 (дд, $J = 10,29, 2,89$ Гц, 1H), 6,66-6,72 (м, 1H), 4,41 (с, 2H), 3,41 (квинт, $J = 8,41$ Гц, 1H), 2,59 (с, 6H), 2,25-2,36 (м, 2H), 2,08-2,20 (м, 2H) 1,83-2,06 (м, 2H). ЖХ-МС m/z : = 391,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ПРИМЕР 28

N-[1-[1-(4-хлорфенил)триазол-4-ил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]-2-(циклобутокси)ацетамид

Стадия 1: Метил 3-[[2-(циклобутокси)ацетил]амино]бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат

[0298] К смеси 2-(циклобутокси)уксусной кислоты (967 мг, 7,43 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) добавляли ТЗР (6,45 г, 10,13 ммоль, 50% в EtOAc) и NEt_3 (3,42 г, 33,78 ммоль) при 0 °С в атмосфере N_2 . Через 1 ч к раствору при 0 °С добавляли соль HCl метил-3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (1,2 г, 6,76 ммоль), затем смесь перемешивали при 20 °С в течение 15 ч. pH реакционной смеси довели до 7-8 с помощью насыщ. NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении, с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6,89 (с, 1H), 3,91-4,02 (м, 1H), 3,77 (с, 2H), 3,69 (с, 3H), 2,47-2,48 (м., 1H), 2,41 (с, 6H), 2,17-2,27 (м, 2H), 1,88-2,01 (м, 2H), 1,68-1,79 (м, 1H), 1,46-1,59 (м, 1).

Стадия 2: 2-(циклобутокси)-*N*-[1-(гидроксиметил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0299] К смеси метил 3-[[2-(циклобутокси)ацетил]амино]бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (0,7 г, 2,76 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли LiBH_4 (120 мг, 5,53 ммоль) при 0 °С в атмосфере N_2 , затем смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили нас. NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали

EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE: МТВЕ = от 100: 1 до 0: 1) с получением желаемого продукта. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6,88 (с, 1H), 3,90 - 4,04 (м, 1H), 3,78 (с, 2H), 3,73 (с, 2H), 3,22 (с, 1H), 2,18-2,27 (м, 2H), 2,05-2,09 (м, 6H), 1,86-2,01 (м, 2H), 1,67-1,80 (м, 1H), 1,42-1,60 (м, 2H).

Стадия 3: 2-(циклобутокси)-N-(1-формил-3-бицикло[1.1.1]пентанил)ацетамид

[0300] К смеси 2-(циклобутокси)-N-[1-(гидроксиметил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида (0,35 г, 1,55 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) добавляли реагент Десса-Мартина (692 мг, 1,63 ммоль) при 0 °С в атмосфере N₂, затем смесь перемешивали при 20 °С в течение 4 ч. pH смеси довели до pH 7-8 с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в МТВЕ, затем фильтровали и фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая желаемый продукт. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,68 (с, 1H), 3,87-4,13 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 2,41 (с, 6H), 2,22 (с, 3H), 1,97 (д, J = 7,78 Гц, 3H), 1,66-1,82 (м, 2H), 1,26 (с, 8H), 1,20 (с, 5H).

Стадия 4: 2-(циклобутокси)-N-(1-этинил-3-бицикло[1.1.1]пентанил)ацетамид

[0301] К смеси 2-(циклобутокси)-N-(1-формил-3-бицикло[1.1.1]пентанил)ацетамида (300 мг, 1,34 ммоль) в MeOH (6 мл) добавляли K₂CO₃ (557 мг, 4,03 ммоль) и 1-диазо-1-диметоксифосфорилпропан-2-он (361 мг, 1,88 ммоль) при 20 °С в атмосфере N₂, затем смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 8 мл). Объединенные органические слои промывали водн. насыщ. раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ с получением желаемого продукта. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6,86 (с, 1H), 3,96 (квинт, J = 7,22 Гц, 1H), 3,76 (с, 2H), 2,41 (с, 6H), 2,18 - 2,27 (м, 2H), 2,16 (с, 1H), 1,88-2,00 (м, 2H), 1,73 (кв, J = 10,14 Гц, 1H), 1,44-1,61 (м, 1H).

Стадия 5: N-[1-[1-(4-хлорфенил)триазол-4-ил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]-2-(циклобутокси)ацетамид

[0302] К смеси 2-(циклобутокси)-N-(1-этинил-3-бицикло[1.1.1]пентанил)ацетамида (50 мг, 0,23 ммоль) и 1-азидо-4-хлорбензола (53 мг, 0,34 ммоль) в *трет*-BuOH (1 мл) и H₂O (2 мл) добавляли аскорбат натрия (0,9 мг, 0,0046 ммоль), бензойную кислоту (3 мг, 0,023 ммоль) и CuSO₄ (364 мг, 0,0023 ммоль) при 20 °С. Затем смесь перемешивали при 80 °С в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением желаемого продукта. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,75 (с, 1H), 7,62-7,70 (м, 2H), 7,45-7,54 (м, 2H), 6,99 (с, 1H), 3,99 (квинт, J = 7,18 Гц, 1H), 3,81 (с, 2H), 2,54 (с, 6H), 2,17-2,31 (м, 2H), 1,89-2,06 (м, 2H), 1,75 (кв, J = 10,04 Гц, 1H), 1,48-1,63 (м, 1H). ЖХ-МС *m/z*: = 373,3 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 29

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[1-[5-(3-цианоциклобутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0303] К смеси 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[1-(гидразинкарбонил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида (0,07 г, 0,21 ммоль) и 3-цианоциклобутанкарбоновой кислоты (32 мг, 0,26 ммоль) в EtOAc (3 мл) добавляли ТЗР (272 мг, 0,43 ммоль, 50% в EtOAc) и NEt₃ (86 мг, 0,85 ммоль) при 20 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. После этого NEt₃ (108 мг, 1,07 ммоль) и *p*-TsCl (81 мг, 0,43 ммоль) добавляли к раствору при 20 °С, затем смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь

упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ для доставки желаемого продукта. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 7,35 (т, $J = 8,60$ Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,79 (дд, $J = 10,25, 2,76$ Гц, 1H), 6,66-6,73 (м, 1H), 4,47 (с, 2H), 3,80 (квинт, $J = 9,10$ Гц, 1H), 3,16-3,39 (м, 1H), 2,82-2,91 (м, 4H), 2,64-2,71 (м, 6H). ЖХ-МС m/z : = 417,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ПРИМЕР 31

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-(3-этинилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид

Стадия 1: 3-цианоциклобутил метансульфонат

[0304] К раствору 3-гидроксициклобутанкарбонитрила (0,2 г, 2,06 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) добавляли MsCl (283 мг, 2,47 ммоль) и NEt_3 (312 мг, 3,09 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 (60 мл) и затем промывали насыщ. NaHCO_3 (3 × 20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая желаемый продукт. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 5,00-4,90 (м, 1H), 3,03 (с, 3H), 2,96-2,67 (м, 5H).

Стадия 2: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-(3-(гидроксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид

[0305] К раствору метил 3-[[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетил]амино]бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (500 мг, 1,53 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли LiBH_4 (99 мг, 4,58 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 20 ч. Реакционную смесь гасили нас. NH_4Cl (60 мл) при 0 °С и затем экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая остаток. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,33 (т, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,77 (дд, $J = 2,9, 10,4$ Гц, 1H), 6,72 - 6,65 (м, 1H), 4,39 (с, 2H), 3,74 (с, 2H), 2,10 (с, 6H). ЖХ-МС m/z : = 300,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-(3-формилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид

[0306] К смеси 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[1-(гидроксиметил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида (370 мг, 1,23 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли DMP (549 мг, 1,30 ммоль) при 0 °С в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 20 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили нас. NaHCO_3 (60 мл) при 0 °С и экстрагировали CH_2Cl_2 (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая желаемый продукт. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,68 (с, 1H), 7,34 (т, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,90 (уш.с., 1H), 6,77 (дд, $J = 2,8, 10,2$ Гц, 1H), 6,68 (ддд, $J = 1,2, 2,8, 8,9$ Гц, 1H), 4,41 (с, 2H), 2,49-2,41 (м, 6H).

Стадия 4: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-(3-этинилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид

[0307] К раствору 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-(1-формил-3-бицикло[1.1.1]пентанил)ацетамида (450 мг, 1,51 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли 1-диазо-1-диметоксифосфорилпропан-2-он (406 мг, 2,12 ммоль) и K_2CO_3 (626, 4,53 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 15 ч. Смесь фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая остаток. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,33 (т, $J = 8,7$ Гц, 1H), 6,82 (уш.с., 1H), 6,75 (дд, $J = 2,9, 10,3$ Гц, 1H), 6,67 (ддд, $J = 1,2, 2,8, 8,9$ Гц, 1H), 4,38 (с, 2H), 2,49-2,39 (м, 6H), 2,19 (с, 1H). ЖХ-МС m/z : = 294,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ПРИМЕР 32

N-(3-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамид

[0308] Смесь 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-(1-этинил-3-бицикло[1.1.1]пентанил)ацетамида (120 мг, 0,408 ммоль), TMSN_3 (70 мг, 0,612 ммоль), аскорбат натрия (0,2 мг, 0,008 ммоль), CuSO_4 (1 мг, 0,008 ммоль) и

бензойную кислоту (5 мг, 0,041 ммоль) в *tert*-BuOH (0,5 мл) и H₂O (1 мл) перемешивали при 80 °С в течение 40 ч в атмосфере N₂ в сосуде под давлением. К реакционной смеси добавляли H₂O (60 мл) и затем экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая остаток. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением желаемого продукта. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,69 (с, 1H), 7,39 (т, *J* = 8,7 Гц, 1H), 6,95 (дд, *J* = 2,6, 11,0 Гц, 1H), 6,84 (дд, *J* = 2,8, 8,9 Гц, 1H), 4,50 (с, 2H), 2,47 (с, 6H). ЖХ-МС *m/z*: = 337,3 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 33

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-(3-(2-((*транс*)-3-цианоциклобутил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид

[0309] Смесь 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[1-(1H-триазол-4-ил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида (40 мг, 0,118 ммоль) *цис*-(3-цианоциклобутил)метансульфоната (41 мг, 0,13 ммоль) и K₂CO₃ (32 мг, 0,23 ммоль) в ДМФА (2 мл) перемешивали при 100 °С в течение 13 ч в сосуде под давлением. Смесь фильтровали через слой целита и очищали препаративной ВЭЖХ (ТФК) с получением желаемого продукта. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,44 (с, 1H), 7,37-7,31 (м, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,78 (дд, *J* = 2,8, 10,2 Гц, 1H), 6,74 - 6,67 (м, 1H), 5,43-5,29 (м, 1H), 4,42 (с, 2H), 3,44-3,32 (м, 1H), 3,14-3,03 (м, 2H), 2,99-2,90 (м, 2H), 2,50 (с, 6H). ЖХ-МС *m/z*: = 416,6 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 34

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-(3-(1-((*транс*)-3-цианоциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид

Стадия 1: 3-азидоциклобутанкарбонитрил

[0310] Раствор PPh₃ (405 мг, 1,54 ммоль) и DIAD (312 мг, 1,54 ммоль) в ТГФ (3 мл) перемешивали при 0 °С в течение 0,5 ч. К раствору по каплям добавляли раствор 3-гидроксициклобутанкарбонитрила (100 мг, 1,03 ммоль) и DPPA (340 мг, 1,24 ммоль) в ТГФ (1 мл). Смесь нагревали до 25 °С и затем перемешивали при 25 °С в течение 15 ч. К реакционной смеси добавляли H₂O (2 мл) и затем экстрагировали EtOAc (2 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 мл), получая раствор 3-азидоциклобутанкарбонитрила в ТГФ (4 мл) и EtOAc (2 мл).

Стадия 2: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-(3-(1-((*транс*)-3-цианоциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид

[0311] Смесь 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-(1-этинил-3-бицикло[1.1.1]пентанил)ацетамида (40 мг, 0,13 ммоль), аскорбата натрия (1 мг, 0,005 ммоль), CuSO₄ (1 мг, 0,002 ммоль), бензойной кислоты (3 мг, 0,03 ммоль) и 3-азидоциклобутанкарбонитрила (49 мг, 0,408 ммоль, вышеуказанный раствор в ТГФ и EtOAc) в *tert*-BuOH (0,5 мл) и H₂O (1 мл) перемешивали при 80 °С в течение 40 ч в герметичной пробирке. К реакционной смеси добавляли H₂O (30 мл) и затем экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая остаток. Остаток очищали препаративной ТСХ (РЕ: EtOAc = 1: 2), получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением желаемого продукта. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,39-7,31 (м, 2H), 6,92 (с, 1H), 6,78 (дд, *J* = 2,9, 10,3 Гц, 1H), 6,70 (тд, *J* = 1,4, 8,9 Гц, 1H), 5,29-5,15 (м, 1H), 4,42 (с, 2H), 3,49-3,38 (м, 1H), 3,21-3,10 (м, 2H), 3,05-2,93 (м, 2H), 2,52 (с, 6H). ЖХ-МС *m/z*: = 416,4 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 35

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-(3-(1-((цис)-3-цианоциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид

Стадия 1: 3-йодоциклобутанкарбонитрил

[0312] Смесь (3-цианоциклобутил)метансульфоната (300 мг, 1,71 ммоль) и NaI (769 мг, 5,14 ммоль) в ДМФА (2 мл) перемешивали при 110 °С в течение 15 ч. К реакционной смеси добавляли H₂O (60 мл) и затем экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая 3-йодоциклобутанкарбонитрил. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4,72-4,63 (м, 1H), 4,46-4,35 (м, 1H), 3,53-3,42 (м, 1H), 3,21-3,03 (м, 4H), 3,00-2,91 (м, 3H), 2,88-2,80 (м, 1H).

Стадия 2: 3-азидоциклобутанкарбонитрил

[0313] Смесь 3-йодоциклобутанкарбонитрила (300 мг, 1,45 ммоль) и NaN₃ (188 мг, 2,90 ммоль) в ДМФА (2 мл) перемешивали при 80 °С в течение 15 ч в атмосфере N₂. К реакционной смеси добавляли H₂O (8 мл) и затем экстрагировали EtOAc (2 × 4 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 × 4 мл), получая 3-азидоциклобутанкарбонитрил в виде желтой жидкости в EtOAc.

Стадия 3: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-(3-(1-((цис)-3-цианоциклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид

[0314] Смесь 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-(1-этинил-3-бицикло[1.1.1]пентанил)ацетамида (60 мг, 0,204 ммоль), аскорбата натрия (2 мг, 0,008 ммоль), CuSO₄ (1 мг, 0,004 ммоль), бензойной кислоты (5 мг, 0,041 ммоль) и 3-азидоциклобутанкарбонитрила (74 мг, 0,612 ммоль) в *tert*-BuOH (0,5 мл) и H₂O (1 мл) перемешивали при 80 °С в течение 40 ч в ампуле для микроволнового реактора. К реакционной смеси добавляли H₂O (30 мл) и затем экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая остаток. Остаток разделяли с помощью СФХ, чтобы получить желаемый продукт. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,80 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,38 (т, *J* = 8,7 Гц, 1H), 6,94 (дд, *J* = 2,9, 11,0 Гц, 1H) 6,83 (ддд, *J* = 1,2, 2,9, 8,9 Гц, 1H), 5,15-5,08 (м, 1H), 4,49 (с, 2H), 3,28-3,19 (м, 1H), 3,06-2,93 (м, 4H) 2,44 (с, 6H). ЖХ-МС *m/z*: = 416,4 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 36

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-(3-(2-((цис)-3-цианоциклобутил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид

[0315] Смесь 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[1-(1H-триазол-4-ил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида (120 мг, 0,35 ммоль), 3-йодциклобутанкарбонитрила (110 мг, 0,53 ммоль) и Cs₂CO₃ (348 мг, 1,07 ммоль) в ДМФА (2 мл) перемешивали при 80 °С в течение 15 ч в атмосфере N₂. К смеси добавляли H₂O (30 мл) и затем экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая остаток. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (ТФК) с получением желаемого продукта. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,44 (с, 1H), 7,35 (т, *J* = 8,6 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,79 (дд, *J* = 2,9, 10,3 Гц, 1H) 6,71 (дд, *J* = 2,3, 8,4 Гц, 1H), 5,12-4,97 (м, 1H), 4,43 (с, 2H), 3,20-3,07 (м, 2H), 3,05-2,91 (м, 3H), 2,51 (с, 6H). ЖХ-МС *m/z*: = 416,4 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 37

N-(3-(5-((4-хлор-3-фторфенокси)метил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-циклобутоксиацетамид

Стадия 1: *трет*-бутил-2-циклобутоксиацетат

[0316] К раствору циклобутанола (20 г, 277 ммоль) в ТГФ (400 мл) добавляли NaN (12,20 г, 305 ммоль, 60% чистоты) при 0 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. К смеси добавляли *трет*-бутил-2-бромацетат (59,5 г, 305 ммоль) при 0 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили нас. NH₄Cl (600 мл) при 0 °С и экстрагировали EtOAc (3 × 200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (300 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая *трет*-бутил 2-(циклобутокси)ацетат.

Стадия 2: 2-циклобутоксиуксусная кислота

[0317] К раствору *трет*-бутил-2-(циклобутокси)ацетата (20 г, 107 ммоль) в CH₂Cl₂ (300 мл) добавляли ТФК (48,98 г, 429 ммоль). Смесь перемешивали при 40 °С в течение 4 ч. К реакционной смеси добавляли насыщ. NaHCO₃ при температуре 0 °С до pH = 9 и затем экстрагировали МТВЕ (3 × 200 мл). Водн. слой доводили до pH 3 с помощью 2 М HCl, затем экстрагировали EtOAc (3 × 200 мл), затем промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая 2-(циклобутокси)уксусную кислоту. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4,11-4,00 (м, 3H), 2,30-2,19 (м, 2H), 2,07-1,95 (м, 2H), 1,79-1,67 (м, 1H), 1,59-1,46. (м, 1H).

Стадия 3: метил 3-(2-циклобутоксиацетида)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат

[0318] Смесь 2-(циклобутокси)уксусной кислоты (879 мг, 6,76 ммоль), ТЗР (5,37 г, 8,44 ммоль, 50% в EtOAc) и NEt₃ (2,85 г, 28,2 ммоль) в CH₂Cl₂ (20 мл) перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. К смеси добавляли соль HCl метил 3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата, (1 г, 5,63 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили нас. NaHCO₃ (120 мл) и затем экстрагировали CH₂Cl₂ (3 × 40 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая остаток. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE: МТВЕ = от 1: 0 до 0: 1), получая желаемый продукт. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6,89 (с, 1H), 4,01-3,92 (м, 1H), 3,77 (с, 2H), 3,71-3,68 (м, 3H), 2,41 (с, 6H), 2,27-2,17 (м, 2H), 2,00-1,87 (м, 2H), 1,78-1,69 (м, 1H), 1,59-1,46 (м, 1H). ЖХ-МС *m/z*: = 254,3 [M+H]⁺.

Стадия 4: 2-циклобутокси-*N*-(3-(гидразинкарбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид

[0319] К смеси метил 3-[[2-(циклобутокси)ацетил]амино]бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (200 мг, 0,79 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли NH₂NH₂·H₂O (403 мг, 7,90 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 80 °С в течение 12 ч. Смесь упаривали при пониженном давлении с получением желаемого продукта. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 3,99 (квинт, *J* = 7,3 Гц, 1H), 3,77 (с, 2H), 2,31 (с, 6H), 2,25-2,17 (м, 2H), 2,01-1,90 (м, 2H), 1,71 (кв, *J* = 10,3 Гц, 1H), 1,61-1,59 (м, 1H), 1,60-1,49 (м, 1H). ЖХ-МС *m/z*: = 254,3 [M+H]⁺.

Стадия 5: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетимидамид

[0320] К смеси NH₄Cl (2,30 г, 43,0 ммоль) в толуоле (15 мл) добавляли AlMe₃ (2,5 М, 8,60 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. К смеси добавляли этил 2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетат (1,0 г, 4,30 ммоль) в толуоле (5 мл). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 14 ч. Реакционную смесь гасили MeOH (60 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч, затем фильтровали и фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растворяли в смеси CH₂Cl₂: MeOH (60 мл, об: об = 10: 1) и перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Смесь фильтровали и фильтрат упаривали при пониженном

давлении с получением желаемого продукта. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,48-7,41 (м, 1H), 7,06-7,00 (м, 1H), 6,95-6,87 (м, 1H), 4,98 (с, 2H). ЖХ-МС *m/z*: = 203,1 [M+H]⁺.

Стадия 6: *N*-(3-(5-((4-хлор-3-фторфенокси)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-циклобутоксиацетамид

[0321] Смесь 2-(циклобутокси)-*N*-[1-(гидразинкарбонил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида (50 мг, 0,197 ммоль), 2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидина (80 мг, 0,394 ммоль) и K₂CO₃ (54,56 мг, 0,394 ммоль) в MeOH (3 мл) перемешивали при 70 °С в течение 15 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая остаток. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (ТФК) с получением желаемого продукта. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,31-7,27 (м, 1H), 7,25 (д, *J* = 3,7 Гц, 1H), 6,84 (дд, *J* = 2,9, 10,6 Гц, 1H), 6,76 (ддд, *J* = 1,1, 2,8, 8,9 Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,05-3,98 (м, 1H), 3,92 (с, 2H), 2,70 (с, 6H), 2,29-2,22 (м, 2H) 2,03-1,94 (м, 2H), 1,77 (уш.д., *J* = 9,9 Гц, 1H), 1,62-1,53 (м, 1H). ЖХ-МС *m/z*: = 421,4 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 38

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[1-[5-(циклобутилметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0322] К смеси 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[1-(гидразинкарбонил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида (100 мг, 0,31 ммоль) и 2-циклобутилуксусной кислоты (42 мг, 0,37 ммоль) в EtOAc (5 мл) добавляли ТЗР (388 мг, 0,62 ммоль, 50% в EtOAc) и NEt₃ (124 мг, 1,22 ммоль) при 20 °С, затем смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч, затем к смеси добавляли ТЗР (194 мг, 0,61 ммоль, 50% в EtOAc) и смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. рН смеси довели до рН 7-8 с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3 × 8 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (ТФК) с получением желаемого продукта. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,34 (т, *J* = 8,60 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,77 (дд, *J* = 10,23, 2,82 Гц, 1H), 6,69 (ддд, *J* = 8,85, 2,82, 1,25 Гц, 1H), 4,43 (с, 2H), 2,87-2,96 (м, 2H), 2,76 (септ, *J* = 7,76 Гц, 1H), 2,63 (с, 6H), 2,09-2,22 (м, 2H), 1,85-1,98 (м, 2H), 1,74-1,84 (м, 2H). ЖХ-МС *m/z*: = 406,3 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 39

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[3-(4-циклобутилимидазол-1-ил)-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

Стадия 1: **2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[1-[(2-циклобутил-2-оксоэтил)амино]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид**

[0323] К смеси *N*-(1-амино-3-бицикло[1.1.1]пентанил)-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамида • HCl (300 мг, 934,07 мкмоль) и 2-бром-1-циклобутилэтанона (330 мг, 1,87 ммоль) в CH₃CN (10 мл) добавляли Na₂CO₃ (396 мг, 3,74 ммоль) при 20 °С в атмосфере N₂. Смесь нагревали до 40 °С и перемешивали в течение 7 ч. К смеси добавляли воду (15 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (3 × 8 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH₂Cl₂: MeOH = от 100:0 до 10:1) с получением желаемого продукта. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,30-7,35 (м, 1H), 6,80 (уш.с., 1H), 6,74-6,77 (м, 1H), 6,67 (ддд, *J* = 8,93, 2,87, 1,21 Гц, 1H), 4,39 (с, 2H), 3,46 (с, 2H), 3,23-3,32 (м, 1H), 2,15-2,32 (м, 7H), 2,13 (с, 6H) 1,81-2,10 (м, 4H). ЖХ-МС *m/z*: = 381,2 [M+H]⁺.

Стадия 2: **2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[3-(4-циклобутилимидазол-1-ил)-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид**

[0324] 2-(4-Хлор-3-фторфенокси)-*N*-[1-[(2-циклобутил-2-оксоэтил)амино]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид (40 мг, 105,03 мкмоль) и NEt₃ (15 мг, 157,55 мкмоль, 21,93 мкл) помещали

в ампулу для микроволнового реактора в формамиде (6,78 г, 150,53 ммоль, 6,00 мл) в атмосфере N₂. Герметичную закрытую ампулу нагревали при 100 °С в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (ТФК) с получением желаемого продукта. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,96 (д, J = 1,54 Гц, 1H), 7,54-7,57 (м, 1H), 7,39 (т, J = 8,71 Гц, 1H), 6,95 (дд, J = 11,03, 2,87 Гц, 1H), 6,84 (ддд, J = 8,99, 2,92, 1,32 Гц, 1H), 4,54 (с, 2H), 3,61 (квинт, J = 8,54 Гц, 1H), 2,71 (с, 6H), 2,38-2,47 (м, 2H), 2,08-2,28 (м, 3H), 1,92-2,02 (м, 1H). ЖХ-МС m/z: = 390,4 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 40

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид
Стадия 1: N-[1-(ацетамидокарбамоил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамид
[0325] К смеси 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[1-(гидразинкарбонил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида (100 мг, 0,31 ммоль) и уксусной кислоты (22 мг, 0,37 ммоль) в EtOAc (3 мл), добавляли ТЗР (388 мг, 0,62 ммоль, 50% в EtOAc) и NEt₃ (124 мг, 1,22 ммоль) при 20 °С, затем смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. рН смеси доводили до рН 7-8 с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая желаемый продукт. ЖХ-МС m/z: = 370,1 [M+H]⁺.

Стадия 2: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0326] К смеси N-[1-(ацетамидокарбамоил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамида (90 мг, 0,24 ммоль) в CH₂Cl₂ (3 мл) добавляли NEt₃ (99 мг, 0,97 ммоль) и p-TsCl (93 мг, 0,49 ммоль) при 25 °С, затем смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. рН смеси доводили до рН 7-8 с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃ и концентрировали. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (ТФК) с получением желаемого продукта. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,34 (т, J = 8,60 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,77 (дд, J = 10,14, 2,87 Гц, 1H), 6,69 (дт, J = 8,93, 1,27 Гц, 1H), 4,43 (с, 2H), 2,64 (с, 6H), 2,54 (с, 3H). ЖХ-МС m/z: = 352,3 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 41

N-[1-[5-[(4-хлор-3-фторфенокси)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]-2-цис-[3-(трифторметокси)циклобутокси]ацетамид

Стадия 1: 3-(трет-бутоксикарбониламино)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновая кислота

[0327] К смеси метил 3-(трет-бутоксикарбониламино)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (500 мг, 2,07 ммоль) в ТГФ (10 мл) и воде (2 мл) добавляли LiOH • H₂O (173 мг, 4,14 ммоль) при 25 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. К смеси добавляли воду (10 мл). Водную фазу экстрагировали МТВЕ (5 мл). Объединенную органическую фазу доводили до рН = 2 с помощью HCl (2 M) и экстрагировали смесью CH₂Cl₂: MeOH (3 × 10 мл, об: об = 3: 1) и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, чтобы получить желаемый продукт. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,54 (с, 1H), 2,05 (с, 6H), 1,34 (с, 9H).

Стадия 2: трет-бутил N-[1-[[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетил]амино]карбамоил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил] карбамат

[0328] К смеси 3-(трет-бутоксикарбониламино)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты (50 мг, 0,22 ммоль) и 2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетогидразида (48 мг, 0,22 ммоль в EtOAc (5 мл) добавляли ТЗР (420 мг,

0,66 ммоль, 50% в EtOAc) и NEt₃ (89 мг, 0,88 ммоль) при 20 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 80 °С в течение 12 ч. Смесь выливали в водн. раствор NaHCO₃ (10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (3 × 5 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая желаемый продукт.

Стадия 3: *трет-бутил N*-[1-[5-[(4-хлор-3-фторфенокси)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]карбамата

[0329] К смеси *трет-бутил N*-[1-[[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетил]амино]карбамоил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]карбамата (94 мг, 0,22 ммоль) и NEt₃ (89 мг, 0,88 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл) добавляли *p*-TsCl (83 мг, 0,44 ммоль) при 0 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Смесь выливали в водн. раствор NaHCO₃ (10 мл). Водную фазу экстрагировали CH₂Cl₂ (3 × 5 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE: МТВЕ = от 100: 1 до 0: 1) с получением желаемого продукта. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,32 (т, *J* = 8,60 Гц, 1H), 6,85 (дд, *J* = 10,36, 2,87 Гц, 1H), 6,75 - 6,81 (м, 1H), 5,20 (с, 2H), 5,05 (с, 1H), 2,53 (с, 6H), 1,47 (с, 9H).

Стадия 5: 1-[5-[(4-хлор-3-фторфенокси)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]бицикло[1.1.1]пентан-3-амин

[0330] Смесь *трет-бутил N*-[1-[5-[(4-хлор-3-фторфенокси)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]карбамата (64 мг, 0,16 ммоль) в HCl/EtOAc (5 мл) перемешивали при 25 °С в течение 3 ч. Смесь упаривали при пониженном давлении и температуре 40 °С с получением желаемого продукта в виде соли HCl.

Стадия 6: *N*-[1-[5-[(4-хлор-3-фторфенокси)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]-2-*цис*-[3-(трифторметокси)циклобутокси]ацетамид

[0331] К смеси *цис*-2-[3-(трифторметокси)циклобутокси]уксусной кислоты (44 мг, 0,2 ммоль) и 1-[5-[(4-хлор-3-фторфенокси)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]бицикло[1.1.1]пентан-3-амин (53 мг, 0,15 ммоль, HCl) в ДМФА (5 мл) добавляли NATU (117 мг, 0,31 ммоль) и DIEA (132 мг, 1,03 ммоль) при 25 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Смесь выливали в ледяную воду (20 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (3 × 5 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (4 × 5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (NH₄HCO₃) с получением желаемого продукта. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,32 (т, *J* = 8,66 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,86 (дд, *J* = 10,29, 2,51 Гц, 1H), 6,79 (д, *J* = 8,66 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,34 (т, *J* = 7,03 Гц, 1H), 3,83 (с, 2H), 3,65-3,77 (м, 1H), 2,83 (дд, *J* = 6,84, 3,20 Гц, 2H), 2,65 (с, 6H), 2,28 (д, *J* = 6,53 Гц, 2H). ЖХ-МС *m/z*: = 506,4 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 42

N-[1-[[4-хлор-3-фтор-бензил]амино]карбамоил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]-2-(циклобутокси)ацетамид

[0332] К раствору 4-хлор-3-фторбензойной кислоты (83 мг, 0,474 ммоль) в EtOAc (3 мл) добавляли Et₃N (160 мг, 1,58 ммоль), ТЗР (502 мг, 0,79 ммоль, 50% в EtOAc) и 2-(циклобутокси)-*N*-[1-(гидразинкарбонил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид (100 мг, 0,395 ммоль). После добавления смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Смесь упаривали при пониженном давлении с получением желаемого продукта. ЖХ-МС *m/z*: = 410,2 [M+H]⁺.

***N*-[1-[5-(4-хлор-3-фтор-фенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]-2-(циклобутокси)ацетамид**

[0333] К раствору *N*-[1-[(4-хлор-3-фторбензоил)амино]карбамоил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]-2-(циклобутокси)ацетамида (130 мг, 0,317 ммоль) в CH₂Cl₂ (2 мл), добавляли Et₃N (128,39 мг, 1,27 ммоль) и TsCl (121 мг, 0,634 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч. Смесь разбавляли H₂O 10 мл и экстрагировали EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали 10 мл насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (ТФК) с получением желаемого продукта. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,77-7,86 (м, 2H), 7,55 (т, *J* = 7,78 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 3,99 (квинт, *J* = 7,25 Гц, 1H), 3,82 (с, 2H), 2,68 (с, 6H), 2,19-2,30 (м, 2H), 1,90-2,05 (м, 4H), 1,75 (кв, *J* = 10,29 Гц, 1H), 1,48-1,62 (м, 1H). ЖХ-МС *m/z*: = 392,3 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 43

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-(3-(5-((цис)-3-(трифторметил)циклобутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид

[0334] К раствору 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[1-(гидразинкарбонил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида (100 мг, 0,31 ммоль) и *цис*-3-(трифторметил)циклобутанкарбоновой кислоты (62 мг, 0,37 ммоль) в EtOAc (3 мл) добавляли ТЗР (388 мг, 0,61 ммоль, 50% в EtOAc) и NEt₃ (123 мг, 1,22 ммоль) в герметичной пробирке. Смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщ. NaHCO₃ (10 мл) при 0 °С и затем экстрагировали EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-(3-(2-((*цис*)-3-(трифторметил)циклобутанкарбонил)гидразинкарбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

[0335] Смесь 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-(3-(2-((*цис*)-3-(трифторметил)циклобутанкарбонил)гидразинкарбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамида (150 мг, 0,31 ммоль), 4-метилбензолсульфонилхлорида (120 мг, 0,63 ммоль), NEt₃ (127 мг, 1,26 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл) перемешивали при 25 °С в течение 16 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь гасили H₂O (10 мл) при 0 °С и затем экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (ТФК) с получением желаемого продукта. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,38 (т, *J* = 8,71 Гц, 1H), 6,94 (дд, *J* = 11,03, 2,87 Гц, 1H), 6,83 (ддд, *J* = 8,93, 2,87, 1,21 Гц, 1H), 4,50 (с, 2H), 3,78 (квинт, *J* = 9,10 Гц, 1H), 3,15-3,28 (м, 1H), 2,46-2,70 (м, 10H). ЖХ-МС *m/z*: = 460,4 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 44

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[1-[5-*транс*-[3-(трифторметил)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0336] К смеси 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[1-(гидразинкарбонил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида (100 мг, 0,31 ммоль) и *транс*-3-(трифторметил)циклобутанкарбоновой кислоты (62 мг, 0,37 ммоль) в EtOAc (3 мл) добавляли ТЗР (388 мг, 0,61 ммоль, 50% в EtOAc) и NEt₃ (124 мг, 1,22 ммоль) при 25 °С, и смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. pH смеси доводили до pH 7-8 с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃. Водную фазу экстрагировали EtOAc (4 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[1-[[3-(трифторметил)циклобутанкарбонил]амино]карбамоил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид.

[0337] К смеси 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[1-[[*транс*-3-(трифторметил)циклобутанкарбонил]амино]карбамоил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида (130 мг, 0,27 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл) добавляли NEt₃ (110 мг, 1,09 ммоль) и *p*-TsCl (104 мг, 0,54 ммоль) при 25 °С, затем смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. pH смеси доводили до pH 7-8 с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (ТФК) с получением желаемого продукта. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,38 (т, *J* = 8,78 Гц, 1 H), 6,94 (дд, *J* = 10,92, 2,76 Гц, 1 H), 6,77 - 6,86 (м, 1 H), 4,50 (с, 2H), 3,84 (квинт, *J* = 8,03 Гц, 1H), 3,16-3,28 (м, 1H), 2,67 (т, *J* = 7,91 Гц, 4H), 2,59 (с, 6H)., ЖХ-МС *m/z*: = 460,4 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 45

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[1-[5-(трифторметоксиметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

Стадия 1: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[1-[[2-(трифторметокси)ацетил]амино]карбамоил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0338] К смеси 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[1-(гидразинкарбонил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида (100 мг, 305,12 мкмоль) и 2-(трифторметокси)уксусной кислоты (52 мг, 366,15 мкмоль) в EtOAc (3 мл) добавляли ТЗР (388 мг, 610,24 мкмоль, 362,93 мкл, 50% в EtOAc) и Et₃N (123 мг, 1,22 ммоль, 169,88 мкл) при 25 °С в атмосфере N₂. Смесь нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 15 ч. Реакционную смесь гасили с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃ (5 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (3 × 5 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая желаемый продукт. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,46 (уш.с., 2H), 7,31-7,37 (м, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,77 (дд, *J* = 10,16, 2,76 Гц, 1 H), 6,69 (дд, *J* = 9,03, 1,76 Гц, 1H), 4,62 (с, 2H), 4,58 (с, 2H), 4,38-4,44 (м, 2H), 2,45-2,53 (м, 6 H). ЖХ-МС *m/z*: = 454,1 [M+H]⁺.

Стадия 2: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[1-[5-(трифторметоксиметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0339] К смеси 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[1-[[2-(трифторметокси)ацетил]амино]карбамоил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида (100 мг, 220,37 мкмоль) в CH₂Cl₂ (5 мл) добавляли NEt₃ (89 мг, 882 мкмоль) и 4-метилбензолсульфонилхлорид (84 мг, 441 мкмоль) при 25 °С в атмосфере N₂, затем реакцию смесь перемешивали в течение 15 ч. Реакционную смесь гасили с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3 × 5 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (ТФК) с получением желаемого продукта. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,35 (т, *J* = 8,53 Гц, 1 H), 6,97 (с, 1 H), 6,78 (дд, *J* = 10,23, 2,82 Гц, 1 H), 6,70 (дд, *J* = 8,85, 1,69 Гц, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,43 (с, 2H), 2,69 (с, 6H). ЖХ-МС *m/z*: = 436,3 [M+H]⁺.

ПРИМЕРЫ 46-48

[0340] Следующие Примеры, показанные в Таблице 1, были синтезированы с помощью методик, аналогичных описанным в данном документе.

Пример	ЖХ/МС (<i>m/z</i> , [M=H] ⁺)
46	422,00
47	391,30
48	404,20

ПРИМЕР 49

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-(3-(5-(3-(трифторметокси)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид

бензил 4-(трифторметокси)бутаноат

[0341] К раствору AgOTf (2,65 г, 10,30 ммоль) в EtOAc (25 мл) добавляли 1-(хлорметил)-4-фтор-1,4-диазониабцикло[2.2.2]октан-дитетрафторборат (2,74 г, 7,72 ммоль), KF (897 мг, 15,5 ммоль), бензил-4-гидроксибутаноат (1,0 г, 5,15 ммоль) в колбе с фольгой в атмосфере N₂. К смеси добавляли 2-фторпиридин (1,00 г, 10,3 ммоль) и триметил(трифторметил)силан (1,46 г, 10,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Смесь фильтровали через слой целита и упаривали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 7,47-7,29 (м, 5H), 5,15 (с, 2H), 4,03 (т, *J* = 6,1 Гц, 2H), 2,52 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,05 (квint, *J* = 6,7 Гц, 2H).

4-(трифторметокси)бутангидразид

[0342] К раствору бензил-4-(трифторметокси)бутаноата (200 мг, 0,76 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) добавляли гидразингидрат (0,38 мл, 7,63 ммоль) и раствор нагревали до 80 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и упаривали при пониженном давлении, с получением остатка, который использовали без дополнительной очистки. ЖХМС: *m/z*: 187,1 [M+H]⁺.

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-(3-(2-(4-

(трифторметокси)бутаноил)гидразинкарбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид

[0343] К раствору 4-(трифторметокси)бутангидразида (120 мг, 0,64 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли 3-[[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетил]амино]бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновую кислоту (182 мг, 0,58 ммоль), NATU (270 мг, 0,71 ммоль) и DIEA (0,34 мл, 1,93 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали препаративной ТСХ. ЖХМС: *m/z*: 482,3 [M+H]⁺.

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-(3-(5-(3-(трифторметокси)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид

[0344] К смеси 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-(3-(2-(4-(трифторметокси)бутаноил)гидразинкарбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамида (120 мг, 0,25 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавляли NEt₃ (0,14 мл, 0,10 ммоль) и TsCl (95 мг, 0,50 ммоль) и смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (6 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 6 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали препаративной ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение. ЖХМС: *m/z*: 464,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,35 (т, *J* = 8,60 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,78 (дд, *J* = 10,25, 2,76 Гц, 1H),

6,70 (дт, $J = 8,88, 1,41$ Гц, 1H), 4,43 (с, 2H), 4,11 (т, $J = 5,95$ Гц, 2H), 2,98 (т, $J = 7,39$ Гц, 2H), 2,65 (с, 6H), 2,23 (квин., $J = 6,73$ Гц, 2H).

ПРИМЕРЫ 50-60.

[0345] Следующие Примеры, показанные в Таблице 1, были синтезированы с помощью методик, аналогичных описанным в данном документе.

Пример	ЖХ/МС (m/z , [M=H] ⁺)
50	486,10
51	458,30
52	484,40
53	506,10
55	450,30
56	458,90
57	407,30
58	427,30
59	409,3
60	423,3

ПРИМЕР 61 И 62

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[3-[4-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]имидазол-1-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид и 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[3-[4-[3-*транс*-(трифторметокси)циклобутил]имидазол-1-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид *цис*-3-(трифторметокси)циклобутанкарбонилхлорид

[0346] К раствору 3-*цис*-(трифторметокси)циклобутанкарбоновой кислоты (2,0 г, 10,9 ммоль; соотношение *цис*- и *транс*- от 8: 1 до 10: 1) и ДМФА (79 мг, 1,1 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли (COCl)₂ (4,14 г, 32,6 ммоль) при 0 °С и смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч. Раствор упаривали при пониженном давлении, чтобы получить 3-*цис*-(трифторметокси)циклобутанкарбонилхлорид в виде смеси диастереомеров с преобладанием *цис*-конфигурации, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

2-бром-1-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил)этанон

[0347] К раствору 3-*цис*-(трифторметокси)циклобутанкарбонилхлорида (2,5 г, 12,3 ммоль) в CH₃CN (20 мл) и ТГФ (20 мл) по каплям добавляли TMSCHN₂ (2 М, 6,17 мл) при 0 °С в течение 10 мин, полученную реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 20 мин, а затем при 25 °С в течение 1 ч. HBr (7,5 г, 37,0 ммоль, 5,0 мл, 40% в воде) добавляли по каплям при 0 °С и смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (50 мл) при 0 °С и затем экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая 2-бром-1-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил)этанон в виде смеси диастереомеров, с преобладанием *цис*-конфигурации, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4,78-4,86 (м, 0,2 H), 4,57-4,70 (м, 1H), 4,07-4,11 (м, 1H), 3,86-3,94 (м, 1H) 3,10-3,26 (м, 1H), 2,59-2,71 (м, 2H), 2,43-2,58 (м, 2H).

**2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-(3-((2-оксо-2-(3-*цис*-
(трифторметокси)циклобутил)этил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид**

[0348] К раствору HCl соли *N*-(1-амино-3-бицикло[1.1.1]пентанил)-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамида (1,2 г, 3,74 ммоль) и 2-бром-1-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил)этанону (1,95 г, 7,47 ммоль) в CH₃CN (20 мл) добавляли Na₂CO₃ (1,58 г, 14,95 ммоль). Смесь перемешивали при 40 °С в течение 7 ч. Реакционную смесь фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-(3-((2-оксо-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил)этил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамида (в виде смеси диастереомеров приблизительно 5: 1, с преобладанием *цис*-конфигурации). Продукт использовали непосредственно для следующей стадии. ЖХ-МС $m/z = 465,3$ [M+H]⁺.

**2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-(3-(*N*-(2-оксо-2-(*цис*-3-
(трифторметокси)циклобутил)этил)формамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид**

[0349] К раствору в муравьиной кислоте (4,88 г, 106 ммоль, 4 мл) добавляли Ac₂O (703 мг, 6,88 ммоль) при 0 °С и затем раствор 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-(3-((2-оксо-2-(*цис*-3-(трифторметокси)циклобутил)этил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид (0,8 г, 1,72 ммоль) в ДХМ (4 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и pH доводили до 8-9 с помощью насыщ. NaHCO₃ (20 мл) при 0 °С и экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-(3-(*N*-(2-оксо-2-(*цис*-3-(трифторметокси)циклобутил)этил)формамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид в виде смеси диастереомеров с преобладанием *цис*-конфигурации. Материал использовали для следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС $m/z = 493,3$ [M+H]⁺.

**2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-(3-[4-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]имидазол-1-ил]-1-
бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид и 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-(3-[4-[3-*транс*-
(трифторметокси)циклобутил]имидазол-1-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид**

[0350] К раствору 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-(3-(*N*-(2-оксо-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил)этил)формамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамида (0,78 г, 1,58 ммоль) в CH₃COOH (8 мл) добавляли CH₃COONH₄ (476 мг, 6,17 ммоль). Смесь перемешивали при 110 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водн. NaHCO₃ (50 мл) при 0 °С и экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Nano-Micro Kromasil C18 100 мм × 30 мм, 5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% ТФК в воде, В: MeCN, градиент: В% в А: 30% -55% в течение 10 мин), с получением смеси диастереомеров 3: 1. Полученный материал был дополнительно очищен с помощью СФХ. Условия СФХ: Chiralcel OJ 250 мм × 30 мм, 10 мкм; Мобильная фаза: А: CO₂, В: 0,1% NH₄OH в MeOH, градиент: В% в А: 17% -17% в течение 4 мин.

[0351] 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-(3-[4-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]имидазол-1-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид: ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 7,99 (д, $J = 0,88$ Гц, 1H), 7,39 (т, $J = 8,71$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J = 0,66$ Гц, 1H), 6,95 (дд, $J = 11,03, 2,87$ Гц, 1H), 6,84 (ддд, $J = 8,99, 2,81, 1,21$ Гц, 1H), 4,73 (квинт,

$J = 7,50$ Гц, 1Н), 4,52 (с, 2Н), 3,10 (тт, $J = 10,12, 7,63$ Гц, 1Н), 2,71-2,81 (м, 2Н), 2,62 (с, 6Н), 2,30-2,46 (м, 2Н). ЖХ-МС $m/z = 474,1$ $[M+H]^+$

[0352] 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[3-[4-[3-*транс*-(трифторметокси)циклобутил]имидазол-1-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид: $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, MeOD): δ 7,92 (д, $J = 0,88$ Гц, 1Н), 7,39 (т, $J = 8,71$ Гц, 1Н), 7,19 (с, 1Н), 6,95 (дд, $J = 10,80, 2,87$ Гц, 1Н), 6,84 (ддд, $J = 8,93, 2,87, 1,21$ Гц, 1Н), 4,98 (квинт, $J = 6,78$ Гц, 1Н), 4,52 (с, 2Н), 3,48 - 3,58 (м, 1Н), 2,63-2,70 (м, 2Н), 2,62 (с, 6Н), 2,50-2,58 (м, 2Н). ЖХ-МС $m/z = 474,1$ $[M+H]^+$

ПРИМЕР 63

2-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси]-*N*-[3-[4-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]имидазол-1-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

трет-бутил (3-(2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетида)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамат

[0353] К раствору 2-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси]уксусной кислоты (1,00 г, 4,67 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли *трет*-бутил *N*-(1-амино-3-бицикло[1.1.1]пентанил)карбамат (926 мг, 4,67 ммоль), НАТУ (1,95 г, 5,14 ммоль) и DIEA (2,44 мл, 14,0 ммоль) при 20 °С. Затем смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл), органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl₃): δ 6,81 (уш.с., 1Н), 4,31 (квинт, $J = 7,2$ Гц, 1Н), 3,79 (с, 2Н), 3,70 (квинт, $J = 6,9$ Гц, 1Н), 2,90-2,86 (м, 1Н), 2,84-2,80 (м, 2Н), 2,35 (уш.с., 6Н), 2,30-2,19 (м, 2Н), 1,44 (с, 9Н).

НСI соль *N*-(3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетида

[0354] К раствору *трет*-бутил (3-(2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетида)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамата

[0355] (500 мг, 1,27 ммоль) в EtOAc (10 мл) добавляли EtOAc/НСI (10 мл, 4 М), и реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, с получением остатка, который использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС: $m/z = 295,1$ $[M+H]^+$.

N-(3-((2-оксо-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил)этил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид

[0356] К смеси 2-бром-1-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил)этанона (1,04 г, 3,99 ммоль; соотношение *цис*- и *транс*- от 8: 1 до 10: 1), НСI-соли *N*-(3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(*цис*-3-(трифторметокси)циклобутокси)ацетида (1,2 г, 3,63 ммоль) в CH₃CN (10 мл) добавляли Na₂CO₃ (1,54 г, 14,51 ммоль) и смесь перемешивали при 40 °С в течение 15 ч. Реакционную смесь фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением желаемого соединения. ЖХ-МС: $m/z = 475,2$ $[M+H]^+$.

N-(3-(*N*-(2-оксо-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил)этил)формамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(*цис*-3-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид

[0357] Муравьиную кислоту (3,2 мл, 84 ммоль) добавляли по каплям к As₂O (630 мкл, 6,75 ммоль) при 0 °С. После добавления *N*-(3-((2-оксо-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил)этил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид (800 мг, 1,69 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли по

каплям к реакционной смеси при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водн. NaHCO₃ (10 мл) при 0 °С, доводили до pH 8-9 и экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая желаемое соединение. ЖХ-МС: $m/z = 503,2$ [M+H]⁺.

2-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси]-*N*-[3-[4-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]имидазол-1-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0358] К раствору *N*-(3-(*N*-(2-оксо-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил)этил)формамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамида (800 мг, 1,59 ммоль) в AcOH (8 мл) добавляли ацетат аммония (491 мг, 6,37 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водн. NaHCO₃ (20 мл) при 0 °С, доводили до pH=8-9 и экстрагировали EtOAc (3 × 12 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали препаративной ВЭЖХ. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,40 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,70 (с, 1H), 4,62 (квинт, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,34 (квинт, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,84 (с, 2H), 3,73 (квинт, $J = 6,9$ Гц, 1H), 3,07-2,95 (м, 1H), 2,89-2,81 (м, 2H), 2,77-2,69 (м, 2H), 2,59 (с, 6H), 2,47-2,38 (м, 2H), 2,31-2,24 (м, 2H). ЖХ-МС: $m/z = 484,4$ [M+H]⁺.

ПРИМЕРЫ 64 И 65

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[3-[1-[3-*транс*-(трифторметокси)циклобутил] триазол-4-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид и 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[3-[1-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]триазол-4-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид
((3-йодоциклобутокси)метил)бензол

[0359] Смесь (3-*цис*-бензилоксициклобутил)метансульфоната (1,0 г, 3,90 ммоль) и NaI (1,75 г, 11,7 ммоль) в MeCN (10 мл) перемешивали при 80 °С в течение 40 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (150 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали H₂O (50 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая (3-йодоциклобутокси)метил)бензол, который непосредственно использовали на следующей стадии.

((3-азидоциклобутокси)метил)бензол

[0360] Смесь ((3-йодоциклобутокси)метил)бензола (1,0 г, 3,47 ммоль) и NaN₃ (451 мг, 6,94 ммоль) в ДМФА (10 мл) перемешивали при 80 °С в течение 15 ч. К реакционной смеси добавляли H₂O (60 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали H₂O (2 × 20 мл), получая ((3-азидоциклобутокси)метил)бензол. EtOAc и раствор использовали непосредственно.

***N*-(3-(1-(3-(бензилокси)циклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамид**

[0361] Смесь 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-(1-этинил-3-бицикло[1.1.1]пентанил)ацетамида (0,4 г, 1,36 ммоль), аскорбата натрия (5,0 мг, 0,027 ммоль), CuSO₄ (2 мг, 0,013 ммоль), бензойной кислоты (16 мг, 0,136 ммоль) и ((3-азидоциклобутокси)метил)бензола (414 мг, 2,04 ммоль в EtOAc) в *трет*-BuOH (2 мл) и H₂O (4 мл) перемешивали при 80 °С в течение 15 ч в герметичной пробирке. Реакционную смесь разбавляли H₂O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая остаток. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE: МТВЕ = от 1:

0 до 0: 1), получая *N*-(3-(1-(3-(бензилокси)циклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамид. ЖХ-МС: m/z : = 497,7 [M+H]⁺.

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-(3-(1-(3-гидроксициклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид

[0362] К раствору *N*-(3-(1-(3-(бензилокси)циклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамида (0,6 г, 1,21 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли BCl_3 (4,8 мл, 4,83 ммоль, 1 М в ДХМ) при 0 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (60 мл) и экстрагировали смесью ДХМ: *i*-PrOH (3 × 60 мл, об: об = 3: 1). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая остаток. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (МТВЕ: MeOH = от 1: 0 до 3: 1) с получением 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-(3-(1-(3-гидроксициклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамида. ЖХ-МС: m/z : = 407,2 [M+H]⁺.

О-(3-(4-(3-(2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетида)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)циклобутил) S-метилкарбонилтиоат

[0363] К раствору 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-(3-(1-(3-гидроксициклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамида (180 мг, 0,44 ммоль) в ДМФА (4,0 мл) добавляли DBU (80 мг, 0,53 ммоль) при 0 °С. Через 0,5 ч к смеси добавляли CS_2 (134 мг, 1,77 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 ч. К смеси добавляли MeI (314 мг, 2,21 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (60 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 × 30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ТСХ (РЕ: EtOAc = 1: 1), получая указанное в заголовке соединение. ЖХ-МС: m/z : = 497,2 [M+H]⁺.

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[3-[1-[3-*транс*-(трифторметокси)циклобутил]триазол-4-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид и 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[3-[1-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]триазол-4-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0364] К раствору 1,3-дибром-5,5-диметилимидазолидин-2,4-диола (103 мг, 0,362 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавляли пиридин; гидрофторид (683 мг, 4,83 ммоль, 70%) при -78 °С. Смесь перемешивали при -78 °С в течение 0,5 ч. К смеси добавляли О-(3-(4-(3-(2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетида)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)циклобутил) S-метилкарбонилтиоат (60 мг, 0,172 ммоль) в ДХМ (2 мл) при -78 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили H_2O (30 мл), экстрагировали ДХМ (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщ. NaHCO_3 (3 × 10 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении, с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (нейтральной), получая желаемый продукт в виде смеси диастереомеров. Диастереомеры были разделены СФХ для получения:

[0365] 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[3-[1-[3-*транс*-(трифторметокси)циклобутил]триазол-4-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида, ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,44-7,29 (м, 2H), 6,93 (с, 1H), 6,82-6,64 (м, 2H), 5,20-5,03 (м, 2H), 4,42 (с, 2H) 3,13-2,99 (м, 2H), 2,96-2,84 (м, 2H), 2,52 (с, 6H). ЖХМС: m/z : = 475,3 [M+H]⁺.

[0366] 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[3-[1-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]триазол-4-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида, ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,43 (с, 1H), 7,34 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 6,92 (с,

1H), 6,78 (дд, $J = 2,8, 10,2$ Гц, 1H) 6,70 (дд, $J = 1,8, 8,9$ Гц, 1H), 4,73 (квинт, $J = 8,3$ Гц, 1H), 4,62 (квинт, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,42 (с, 2H), 3,17-3,07 (м, 2H), 3,01-2,81 (м, 2H), 2,53 (с, 6H). ЖХ-МС: $m/z = 475,3$ $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 66

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[3-[5-[3-*цис*-(дифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

Метил 3-*цис*-(дифторметокси)циклобутанкарбоксилат

[0367] К раствору метил 3-*цис*-гидроксициклобутанкарбоксилата (400 мг, 3,07 ммоль) в CH_3CN (5 мл) добавляли CuI (117 мг, 0,61 ммоль), смесь нагревали до $50\text{ }^\circ C$ и добавляли по каплям раствор 2,2-дифтор-2-фторсульфонилуксусной кислоты (657 мг, 3,69 ммоль) в CH_3CN (5 мл) в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при $50\text{ }^\circ C$ в течение 2 ч, разбавляли H_2O (10 мл), а затем экстрагировали $EtOAc$ (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая метил 3-(дифторметокси)циклобутанкарбоксилат, который использовали непосредственно на следующей стадии.

3-*цис*-(дифторметокси)циклобутанкарбоновая кислота

[0368] К раствору метил 3-*цис*-(дифторметокси)циклобутанкарбоксилату (480 мг, 2,66 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли $LiOH \cdot H_2O$ (447 мг, 10,66 ммоль) и H_2O (2 мл), и смесь перемешивали при $25\text{ }^\circ C$ в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли МТВЕ и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали МТВЕ (3×5 мл) и pH водного слоя доводили до 3 с помощью HCl (2 н.). Подкисленную смесь экстрагировали $EtOAc$ (3×5 мл), органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая 3-*цис*-(дифторметокси)циклобутанкарбоновую кислоту, которую использовали непосредственно на следующей стадии.

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-(3-(2-(3-*цис*-(дифторметокси)циклобутанкарбонил)гидразинкарбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид

[0369] К раствору 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[1-(гидразинкарбонил)-3-*цис*-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида (100 мг, 0,31 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли 3-(дифторметокси)циклобутанкарбоновую кислоту (61 мг, 0,37 ммоль), $NATU$ (139 мг, 0,37 ммоль) и $DIEA$ (0,16 мл, 0,92 ммоль) при $0\text{ }^\circ C$, и смесь перемешивали при $20\text{ }^\circ C$ в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (10 мл) и экстрагировали $EtOAc$ (3×10 мл), органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая указанный в заголовке продукт, который использовали непосредственно. ЖХ-МС $m/z = 476,3$ $[M+H]^+$.

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[3-[5-[3-*цис*-(дифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0370] К 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-(3-(2-(3-*цис*-(дифторметокси)циклобутанкарбонил)гидразинкарбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамиду (100 мг, 0,21 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавляли ТЭА (0,12 мл, 0,84 ммоль) и $p-TsCl$ (80 мг, 0,42 ммоль) при $25\text{ }^\circ C$, и смесь перемешивали при $25\text{ }^\circ C$ в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (10 мл) и экстрагировали ДХМ (3×10 мл), органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (ТФК), получая желаемое соединение, которое дополнительно разделяли препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH = 10:1), получая желаемый продукт. 1H -ЯМР (400

МГц, CDCl₃): δ 7,35 (т, *J* = 8,60 Гц, 1 Н), 6,97 (уш. с., 1 Н), 6,78 (дд, *J* = 10,23, 2,82 Гц, 1 Н), 6,70 (уш. д., *J* = 8,78 Гц, 1 Н), 5,99 - 6,41 (м, 1 Н), 4,70 (квин., *J* = 7,53 Гц, 1 Н), 4,44 (с, 2 Н), 3,25 - 3,39 (м, 1 Н), 2,78 - 2,88 (м, 2 Н), 2,66 (с, 6 Н), 2,57 - 2,63 (м, 2 Н). ЖХ-МС *m/z*: = 458,3 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 67

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[3-[4-[1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил]имидазол-1-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

О1-бензил О3-этилазетидин-1,3-дикарбоксилат

[0371] К смеси гидрохлорида этилазетидин-3-карбоксилата (2,0 г, 12,1 ммоль) в ТГФ (20 мл) и Н₂О (20 мл) добавляли водн. NaOH (4 М, 3,0 мл) при 0 °С, затем по каплям CbzCl (2,06 г, 12,1 ммоль) и затем смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, разбавляли EtOAc (30 мл) и водой (30 мл), и экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:MTBE = от 100:1 до 1:1) с получением О1-бензил О3-этилазетидин-1,3-дикарбоксилатом. ЖХ-МС *m/z*: = 264,1 [M + H]⁺.

1-бензилоксикарбонилазетидин-3-карбоновая кислота

[0372] К смеси О1-бензил О3-этилазетидин-1,3-дикарбоксилата (0,5 г, 1,90 ммоль) в ТГФ (2,5 мл) и Н₂О (2,5 мл) добавляли LiOH·Н₂О (159 мг, 3,80 ммоль) при 0 °С, затем смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, получая остаток. Остаток разбавляли Н₂О (10 мл) и экстрагировали MTBE (2 × 10 мл). Водную фазу доводили до рН = 2-3 с помощью 2 н HCl при 0 °С, и экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая 1-бензилоксикарбонилазетидин-3-карбоновую кислоту.

Бензил 3-хлоркарбонилазетидин-1-карбоксилат

[0373] К смеси 1-бензилоксикарбонилазетидин-3-карбоновой кислоте (0,5 г, 2,13 ммоль) и ДМФА (16 мг, 0,21 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли (COCl)₂ (809 мг, 6,38 ммоль) при 0 °С, затем смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, получая бензил 3-хлоркарбонилазетидин-1-карбоксилат.

Бензил 3-(2-диазоацетил)азетидин-1-карбоксилат

[0374] К смеси бензил 3-хлоркарбонилазетидин-1-карбоксилата (640 мг, 2,52 ммоль) в ТГФ (5 мл) и MeCN (5 мл) добавляли TMSCHN₂ (2 М, 3,15 мл) при 0 °С, затем смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, затем разбавляли Н₂О (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая остаток. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc = от 100:1 до 0:1), получая бензил 3-(2-диазоацетил)азетидин-1-карбоксилат. ЖХ-МС *m/z*: = 260,0 [M + H]⁺.

Бензил 3-(2-бромацетил)азетидин-1-карбоксилат

[0375] К смеси бензил 3-(2-диазоацетил)азетидин-1-карбоксилата (450 мг, 1,74 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли HBr (421 мг, 2,08 ммоль, 40% в Н₂О) при 0 °С, и смесь перемешивали при 25 °С в течение 0,5 ч. Реакционную смесь разбавляли Н₂О (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄,

фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая бензил 3-(2-бромацетил)азетидин-1-карбоксилат. ЖХ-МС m/z : = 312,0, 314,0 [M + H]⁺.

Бензил 3-[2-[[3-[[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетил]амино]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]амино]ацетил]азетидин-1-карбоксилат

[0376] К смеси HCl соли *N*-(1-амино-3-бицикло[1.1.1]пентанил)-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамида (0,9 г, 2,80 ммоль) и бензил-3-(2-бромацетил)азетидин-1-карбоксилата (1,05 г, 3,36 ммоль) в MeCN (50 мл) добавляли Na₂CO₃ (1,19 г, 11,21 ммоль), и смесь перемешивали при 40 °С в течение 2 ч. Смесь фильтровали и упаривали при пониженном давлении, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:EtOAc = от 100:1 до 0:1), получая бензил 3-[2-[[3-[[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетил]амино]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]амино]ацетил]азетидин-1-карбоксилат. ЖХ-МС m/z : = 516,2, 518,2 [M + H]⁺.

Бензил 3-[2-[[1-[[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетил]амино]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]-формиламино]ацетил]азетидин-1-карбоксилат

[0377] К раствору муравьиной кислоты (102 мг, 2,13 ммоль) добавляли Ac₂O (871 мг, 8,53 ммоль) при 0 °С. К данному раствору по каплям добавляли раствор бензил 3-[2-[[3-[[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетил]амино]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]амино]ацетил]азетидин-1-карбоксилата (1,1 г, 2,13 ммоль) в ДХМ (3 мл) и смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь доводили до pH = 7-8 с помощью насыщ. NaHCO₃, водную фазу экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл), объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая бензил 3-[2-[[1-[[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетил]амино]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]-формиламино]ацетил]азетидин-1-карбоксилат.

Бензил 3-[1-[1-[[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетил]амино]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]имидазол-4-ил]азетидин-1-карбоксилат

[0378] К раствору бензил 3-[2-[[1-[[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетил]амино]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]-формиламино]ацетил]азетидин-1-карбоксилата (950 мг, 1,75 ммоль) в AcOH (10 мл) добавляли ацетат аммония (673 мг, 8,73 ммоль), и смесь перемешивали при 110 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь доводили до pH = 7-8 с помощью насыщ. NaHCO₃, водную фазу экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл), объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH = от 100:1 до 10:1), получая бензил 3-[1-[1-[[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетил]амино]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]имидазол-4-ил]азетидин-1-карбоксилат. ЖХ-МС m/z : = 525,2, 527,2 [M + H]⁺.

***N*-[3-[4-(азетидин-3-ил)имидазол-1-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамид**

[0379] К раствору бензил 3-[1-[1-[[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетил]амино]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]имидазол-4-ил]азетидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,19 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли Pd(OH)₂ (10%). Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ три раза. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H₂ (30 фунт/кв. дюйм) при 25 °С в течение 2,5 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая *N*-[3-[4-(азетидин-3-ил)имидазол-1-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамид. ЖХМС m/z : = 391,1, 393,2 [M + H]⁺.

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[3-[4-[1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил]имидазол-1-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0380] К раствору *N*-[3-[4-(азетидин-3-ил)имидазол-1-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамида (80 мг, 0,20 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли DIEA (106 мг, 0,82 ммоль), а затем 2,2,2-трифторэтил трифторметансульфонат (71 мг, 0,31 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 4 ч, а затем разбавляли H₂O (10 мл). Слои разделяли и водн. слой экстрагировали EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (нейтральной), получая 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[3-[4-[1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил]имидазол-1-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид. ЖХМС *m/z*: = 473,2 [M + H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,42 (д, *J* = 1,13 Гц, 1 H), 7,35 (т, *J* = 8,60 Гц, 1 H), 6,96 (с, 1 H), 6,75 - 6,80 (м, 2 H), 6,69 (дд, *J* = 8,88, 2,79, 1,25 Гц, 1 H), 4,41 - 4,49 (м, 2 H), 3,81 - 3,89 (м, 2 H), 3,69 - 3,81 (м, 1 H), 3,40 - 3,50 (м, 2 H), 3,08 (кв, *J* = 9,49 Гц, 2 H), 2,59 - 2,65 (м, 6 H).

ПРИМЕРЫ 68 и 69

2-(4-хлорфенокси)-N-[3-[4-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]имидазол-1-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид и 2-(4-хлорфенокси)-N-[3-[4-[3-*транс*-(трифторметокси)циклобутил]имидазол-1-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

2-(4-хлорфенокси)-N-(3-((2-оксо-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил)этил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид

[0381] К раствору *N*-(1-амино-3-бицикло[1.1.1]пентанил)-2-(4-хлорфенокси)ацетамида HCl соли (0,6 г, 1,98 ммоль) и 2-бром-1-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]этанона (1,03 г, 3,96 ммоль; соотношение *цис*- и *транс*- от 8:1 до 10:1) в CH₃CN (20 мл) добавляли Na₂CO₃ (839 мг, 7,92 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 6 ч, а затем фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc (20 мл) и H₂O (20 мл), и слои разделяли. Водн. слой экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл), объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, получая 2-(4-хлорфенокси)-*N*-[1-[[2-оксо-2-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]этил]амино]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид (соотношение *цис*- и *транс*- 3:1). ЖХ-МС *m/z*: = 446,9 [M+H]⁺.

2-(4-хлорфенокси)-N-(3-(N-(2-оксо-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил)этил)формамино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид

[0382] К раствору муравьиной кислоты (3,17 г, 68,9 ммоль) добавляли As₂O (457 мг, 4,48 ммоль) при 0 °С и раствор 2-(4-хлорфенокси)-*N*-[1-[[2-оксо-2-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]этил]амино]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид (500 мг, 1,12 ммоль) в ДХМ (2,5 мл) добавляли при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч и реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл). pH довели до 8-9, добавляя насыщ. NaHCO₃ (20 мл) при 0 °С и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл), объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая 2-(4-хлорфенокси)-*N*-[3-[формил-[2-оксо-2-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]этил]амино]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид (соотношение *цис*- и *транс*- 3:1), который использовали без дальнейшей очистки. ЖХ-МС *m/z*: = 475,3 [M+H]⁺.

2-(4-хлорфенокси)-*N*-[3-[4-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]имидазол-1-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид и 2-(4-хлорфенокси)-*N*-[3-[4-[3-*транс*-(трифторметокси)циклобутил]имидазол-1-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0383] К раствору 2-(4-хлорфенокси)-*N*-[3-[формил-[2-оксо-2-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]этил]амино]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида (360 мг, 0,76 ммоль) в АсОН (4 мл) добавляли формиат аммония (228 мг, 2,96 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 110 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водн. NaHCO₃ (30 мл) при 0 °С и доводили до pH = 8-9. Слои разделяли и водн. слой экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, получая желаемый продукт (соотношение *цис*- и *транс*- 3:1). Отдельные диастереомеры разделяли с помощью СФХ с получением:

[0384] 2-(4-хлорфенокси)-*N*-[3-[4-[3-*транс*-(трифторметокси)циклобутил]имидазол-1-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида: ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 8,48 (с, 1 H), 7,46 (с, 1 H), 7,26 - 7,33 (м, 2 H), 6,95 - 7,02 (м, 2 H), 4,93 - 5,01 (м, 1 H), 4,51 (с, 2 H), 3,54 - 3,67 (м, 1 H), 2,69 - 2,77 (м, 2 H), 2,67 (с, 6 H), 2,55 - 2,63 (м, 2 H). ЖХ-МС *m/z*: = 456,3 [M+H]⁺.

[0385] 2-(4-хлорфенокси)-*N*-[3-[4-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]имидазол-1-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида: ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 7,96 (д, *J* = 1,13 Гц, 1 H), 7,24 - 7,33 (м, 2 H), 7,17 (с, 1 H), 6,93 - 7,02 (м, 2 H), 4,66 - 4,78 (м, 1 H), 4,50 (с, 2 H), 2,99 - 3,15 (м, 1 H), 2,68 - 2,81 (м, 2 H), 2,62 (с, 6 H), 2,29 - 2,44 (м, 2 H). ЖХ-МС *m/z*: = 456,3 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 70

***N*-[3-[4-(4-хлор-3-фторфенил)имидазол-1-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]-2-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси]ацетамид**

***N*-(3-((2-(4-хлор-3-фторфенил)-2-оксоэтил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид**

[0386] К смеси 2-бром-1-(4-хлор-3-фторфенил)этанола (152 мг, 0,60 ммоль) и *N*-(1-амино-3-бицикло[1.1.1]пентанил)-2-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси]ацетамида HCl соли (200 мг, 0,60 ммоль) в CH₃CN (20 мл) добавляли Na₂CO₃ (256 мг, 2,42 ммоль), и смесь перемешивали при 40 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) при 0 °С и EtOAc (5 мл). Слои разделяли и водн. слой экстрагировали EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, получая желаемый продукт, который использовали непосредственно. ЖХ-МС *m/z*: = 465,1 [M+H]⁺.

***N*-(3-(*N*-(2-(4-хлор-3-фторфенил)-2-оксоэтил)формамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид**

[0387] По каплям добавляли муравьиную кислоту (0,53 мл, 13,98 ммоль) к As₂O (0,10 мл, 1,12 ммоль) при 0 °С, после чего по каплям добавляли *N*-(3-((2-(4-хлор-3-фторфенил)-2-оксоэтил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид (130 мг, 0,28 ммоль) раствор в ДХМ (5 мл) при 0 °С и смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщ. NaHCO₃ (10 мл) и EtOAc (10 мл) при 0 °С, и слои разделяли. Водн. слой экстрагировали EtOAc (3 × 5 мл), объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄,

фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая желаемое соединение, которое использовали непосредственно. ЖХ-МС m/z : = 492,9 $[M+H]^+$.

***N*-[3-[4-(4-хлор-3-фторфенил)имидазол-1-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]-2-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси]ацетамид**

[0388] К раствору *N*-(3-(*N*-(2-(4-хлор-3-фторфенил)-2-оксоэтил)формамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамида (130 мг, 0,26 ммоль) в AcOH (1,0 мл) добавляли формиат аммония (81 мг, 1,06 ммоль), и смесь перемешивали при 120 °С в течение 8 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщ. NaHCO₃ (10 мл) при 0 °С и EtOAc (10 мл). Слои разделяли и водн. слой экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали препаративной ТСХ (EtOAc, 3 раза) с получением *N*-[3-[4-(4-хлор-3-фторфенил)имидазол-1-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]-2-[*цис*-3-(трифторметокси)циклобутокси]ацетамида. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,62 - 7,43 (м, 3H), 7,41 - 7,33 (м, 1H), 7,21 (д, $J = 1,3$ Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 4,37 - 4,30 (м, 1H), 3,85 (с, 2H), 3,74 (квин., $J = 6,9$ Гц, 1H), 2,87 - 2,81 (м, 2H), 2,69 - 2,58 (м, 6H), 2,28 (дтд, $J = 3,5, 6,9, 10,1$ Гц, 2H). ЖХ-МС m/z : = 474,3.

ПРИМЕРЫ 71 и 72

2-(4-фторфенокси)-*N*-[3-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид и 2-(4-фторфенокси)-*N*-[3-[5-[3-*транс*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0389] К раствору 2-(4-фторфенокси)уксусной кислоты (60 мг, 0,35 ммоль) в сухом ДМФА (1 мл) добавляли NATU (161 мг, 0,42 ммоль) при 25 °С. Через 15 мин, добавляли 3-(5-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-амин HCl соль (115 мг, 0,35 ммоль; соотношение *цис*- к *транс*- от 8:1 до 10:1) и DIEA (0,25 мл, 1,41 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли добавлением воды со льдом (5 мл) и EtOAc (10 мл). Слои разделяли и водн. слой экстрагировали EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 2-(4-фторфенокси)-*N*-[3-[5-[*цис*-3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида: ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,08 - 6,99 (м, 3H), 6,93 - 6,85 (м, 2H), 4,71 (квин., $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,42 (с, 2H), 3,33 (тт, $J = 7,7, 10,2$ Гц, 1H), 2,92 - 2,83 (м, 2H), 2,74 - 2,67 (м, 2H), 2,66 (с, 6H). ЖХ-МС: m/z = 442,2 $[M+H]^+$

[0390] 2-(4-фторфенокси)-*N*-[3-[5-[3-*транс*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида: ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,06 - 7,01 (м, 3H), 6,91 - 6,87 (м, 2H), 5,00 (квин., $J = 6,8$ Гц, 1H), 4,75 - 4,68 (м, 1H), 4,42 (с, 2H), 3,77 - 3,66 (м, 1H), 3,38 - 3,28 (м, 1H), 2,91 - 2,74 (м, 4H), 2,65 (с, 5H), 2,67 - 2,64 (м, 1H). ЖХ-МС: m/z = 442,2 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 73

***N*-[1-[5-(5-фтор-3-пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]-2-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси]ацетамид**

трет-бутил *N*-[1-[5-(5-фтор-3-пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]карбамат

[0391] трет-Бутил *N*-[1-(гидразинкарбонил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]карбамат (80,0 мг, 0,33 ммоль), 5-фторпиридин-3-карбоновую кислоту (70,2 мг, 0,50 ммоль) и NEt₃ (0,23 мл, 1,66 ммоль) растворяли в EtOAc (2,5 мл), и добавляли раствор ТЗР (300 мкл, 0,99 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали до 100

°С в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли насыщ. раствором NaHCO₃ (10 мл) и EtOAc (10 мл). Слои разделяли и водн. слой экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, и упаривали при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь очищали с использованием обращенно-фазовой ВЭЖХ.

1-[5-(5-фтор-3-пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]бицикло[1.1.1]пентан-3-амин ТФК соль

[0392] трет-Бутил *N*-[1-[5-(5-фтор-3-пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]карбамат (60,0 мг, 0,17 ммоль) растворяли в ДХМ (2,0 мл), охлаждали до 0 °С и добавляли ТФК (20 мг, 0,17 ммоль). Реакционную смесь нагревали до к.т., перемешивали 4 ч и упаривали при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь использовали без дополнительной очистки.

***N*-[1-[5-(5-фтор-3-пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]-2-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси]ацетамид**

[0393] 1-[5-(5-фтор-3-пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]бицикло[1.1.1]пентан-3-амин трифторуксусной кислоты соль (60,0 мг, 0,17 ммоль), 2-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси]уксусную кислоту (42,8 мг, 0,20 ммоль) и NEt₃ (70 мкл, 0,50 ммоль) растворяли в EtOAc (1,0 мл), и добавляли раствор ТЗР (63,6 мг, 0,20 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали до 100 °С в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли насыщ. раствором NaHCO₃ (10 мл) и EtOAc (10 мл). Слои разделяли и водн. слой экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, и упаривали при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь очищали с использованием обращенно-фазовой ВЭЖХ. ЖХ-МС, *m/z* = 443,6 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 74

2-(4-хлорфенокси)-*N*-проп-2-инил-*N*-[1-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0394] К раствору 2-(4-хлорфенокси)-*N*-[1-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида (4,2 мг, 0,01 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) при к.т. добавляли NaNH (0,2 мг, 0,01 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали 10 мин и добавляли пропаргилбромид (1,1 мг, 0,01 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при к.т. Реакционную смесь обрабатывали раствором NH₄Cl (5 мл) и EtOAc (5 мл). Слои разделяли и водн. слой экстрагировали EtOAc (3 x 5 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле, получая желаемый продукт. ЖХ-МС, *m/z* = 496,3 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 75

3-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-*N*-[3-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]пропанамид

3-*цис*-(трифторметокси)циклобутанкарбальдегид

[0395] *N*-метокси-*N*-метил-3-*цис*-(трифторметокси)циклобутанкарбоксамид (2,46 г, 10,83 ммоль) растворяли в ТГФ (100 мл) и охлаждали до - 78 °С. DIBAL-H (3,08 г, 21,6 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь обрабатывали насыщ. раствор тартрата натрия-калия (100 мл) и EtOAc (100 мл), и полученную эмульсию перемешивали при к.т. в течение 8 ч. Слои разделяли и водн. слой экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь использовали без дополнительной очистки.

Этил (*E*)-3-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]проп-2-еноат

[0396] NaH (534 мг, 13,4 ммоль) суспендировали в ТГФ (45,0 мл) при 0 °С. К данному раствору добавляли триэтилфосфоноацетат (2,65 мл, 13,4 ммоль) в 20 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивали до образования прозрачного раствора и добавляли 3-*цис*-(трифторметокси)циклобутанкарбальдегид (1,87 г, 11,1 ммоль) в 20 мл ТГФ. Реакционную смесь давали нагреться до к.т., а ТСХ (20 % EtOAc/гексан, KMnO₄) не показала исходного вещества и показывала новое, менее полярное пятно. Реакционную смесь обрабатывали раствором NH₄Cl (25 мл) и EtOAc (25 мл). Слои разделяли и водн. слой экстрагировали EtOAc (3 x 25 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (0->15% EtOAc/гексан), получая желаемый продукт.

Этил 3-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]пропаноат

[0397] Этил (*E*)-3-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]проп-2-еноат (63,0 мг, 0,26 ммоль) растворяли в EtOH (2,6 мл) и добавляли палладий на углероде (6,3 мг, 10 % масс). Газообразный H₂ пропускали через реакционную смесь в течение 1 ч. ТСХ (20% EtOAc/гексан, KMnO₄) не показала исходного материала, но показала новый продукт. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и упаривали при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь использовали без дополнительной очистки.

3-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]пропановая кислота

[0398] Этил 3-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]пропаноат (57,0 мг, 0,24 ммоль) растворяли в MeOH (1,0 мл), добавляли 1M NaOH (1,0 мл, 0,24 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 65 °С. Смесь обрабатывали раствором HCl (1M, 10 мл) и EtOAc (10 мл). Слои разделяли и водн. слой экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь использовали без дополнительной очистки.

3-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-*N*-[3-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]пропанамид

[0399] К раствору 1-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]бицикло[1.1.1]пентан-3-амина (45,0 мг, 0,16 ммоль; соотношение *цис*- к *транс*- от 8:1 до 10:1) в EtOAc (1,0 мл), добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (80 мкл, 0,47 ммоль), а затем раствор ТЗР (74,2 мг, 0,23 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали 10 мин и добавляли *цис*-3-[3-(трифторметокси)циклобутил]пропановую кислоту (49,5 мг, 0,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли раствором NH₄Cl (10 мл) и EtOAc (10 мл). Слои разделяли и водн. слой экстрагировали EtOAc (3 x 25 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь очищали с использованием обращенно-фазовой ВЭЖХ. ЖХ-МС, *m/z* = 443,58 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 76

5-хлор-*N*-[3-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксамид

5-хлор-2,3-дигидробензофуран-2-карбоновая кислота:

[0400] К смеси 2,3-дигидробензофуран-2-карбоновой кислоты (1,0 г, 6,09 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли NCS (976 мг, 7,31 ммоль) при 25 °С и смесь нагревали до 60 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь доводили до pH = 5-6, добавляя 1 н HCl, и добавляли EtOAc (10 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (3 x 5 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида

натрия (5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая 5-хлор-2,3-дигидробензофуран-2-карбоновую кислоту.

5-хлор-N-[3-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксамид

[0401] К смеси 1-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]бицикло[1.1.1]пентан-3-амин HCl соли (120 мг, 0,368 ммоль; соотношение *цис*- к *транс*- от 8:1 до 10:1) и 5-хлор-2,3-дигидробензофуран-2-карбоновой кислоты (80 мг, 0,405 ммоль) в ДМФА (5,0 мл) добавляли HATU (154 мг, 0,405 ммоль) и DIEA (95 мг, 0,736 ммоль) при 25 °С, и смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и EtOAc (20 мл), и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3 × 5 мл), объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 × 5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (ТФК), получая указанное в заголовке соединение. ЖХ-МС *m/z*: = 470,1 [M + H]⁺.

[0402] ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,17 (с, 1 H), 7,13 (уш. д., *J* = 8,41 Гц, 1 H), 7,06 (уш. с., 1 H), 6,79 (уш. д., *J* = 8,41 Гц, 1 H), 5,12 (уш.дд, *J* = 10,67, 6,78 Гц, 1 H), 4,70 (квин., *J* = 7,50 Гц, 1 H), 3,52 - 3,63 (м, 1 H), 3,26 - 3,47 (м, 2 H), 2,81 - 2,90 (м, 2 H), 2,65 - 2,74 (м, 2 H), 2,61 (с, 6 H).

ПРИМЕР 77

N-[3-[1-(4-хлор-3-фторфенил)триазол-4-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]-2-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси]ацетамид

Трет-бутил (3-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамат

[0403] Смесь трет-бутил (3-этинилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамата (1,0 г, 4,82 ммоль), CuI (45 мг, 0,241 ммоль) и TMSN₃ (833 мг, 7,24 ммоль) в ДМФА (10 мл) и MeOH (2 мл) перемешивали при 100 °С в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (100 мл) и EtOAc (100 мл). Слои разделяли и водн. слой экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (60 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:МТВЕ = от 1:0 до 0:1) с получением трет-бутил (3-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамата. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,51 (с, 1H), 5,15 (уш. с., 1H), 2,38 (с, 6H), 1,47 (с, 9H).

трет-Бутил (3-(1-(4-хлор-3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамат

[0404] Смесь трет-бутил (3-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамата (0,5 г, 2,0 ммоль), (4-хлор-3-фторфенил)борной кислоты (696 мг, 4,0 ммоль), Cu(OAc)₂ (72 мг, 0,39 ммоль) и пиридина (316 мг, 4,0 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали при 60 °С под O₂ в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (60 мл) и EtOAc (60 мл). Слои разделяли и водн. слой экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:МТВЕ = от 1:0 до 0:1), получая трет-бутил (3-(2-(4-хлор-3-фторфенил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамат и трет-бутил (3-(1-(4-хлор-3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамат. ЖХМС *m/z*: = 379,1, 381,1 [M+H]⁺.

3-(1-(4-хлор-3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-амин

[0405] Смесь трет-бутил (3-(1-(4-хлор-3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамата (200 мг, 0,527 ммоль) в HCl/EtOAc (20 мл) перемешивали при 20 °С в течение 1 ч. Смесь

упаривали при пониженном давлении, получая 3-(1-(4-хлор-3-фторфенил)-1H-1, 2, 3-триазол-4-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-амин, HCl соль, которую использовали непосредственно. ЖХМС m/z : = 279,1, 281,1 [M+H]⁺.

***N*-[3-[1-(4-хлор-3-фторфенил)триазол-4-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]-2-[3-*цис*-
(трифторметокси)циклобутокси]ацетамид**

[0406] К раствору 2-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси]уксусной кислоты (119 мг, 0,558 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли NATU (212 мг, 0,558 ммоль) и DIEA (196 мг, 1,52 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 30 мин. К данной смеси добавляли 3-(1-(4-хлор-3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-амин, HCl соль (160 мг, 0,507 ммоль), и смесь перемешивали при 20 °С в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (30 мл) и EtOAc (30 мл). Слои разделяли и водн. слой экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (NH₄HCO₃), получая *N*-[3-[1-(4-хлор-3-фторфенил)триазол-4-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]-2-[*цис*-3-(трифторметокси)циклобутокси]ацетамид. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,75 (с, 1H), 7,63 (дд, $J = 2,3, 9,3$ Гц, 1H), 7,60 - 7,53 (м, 1H), 7,53 - 7,44 (м, 1H), 6,92 (с, 1H), 4,34 (квин., $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,84 (с, 2H), 3,73 (квин., $J = 6,9$ Гц, 1H), 2,91 - 2,76 (м, 2H), 2,56 (с, 6H), 2,35 - 2,21 (м, 2H). ЖХ-МС m/z : = 475,3 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 78

***N*-[3-[2-(4-хлор-3-фторфенил)триазол-4-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]-2-[3-*цис*-
(трифторметокси)циклобутокси]ацетамид**

3-(2-(4-хлор-3-фторфенил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-амин HCl соль

[0407] Смесь трет-бутил 3-(2-(4-хлор-3-фторфенил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамата (350 мг, 0,923 ммоль) в HCl/EtOAc (4 M, 20 мл) перемешивали при 20 °С в течение 1 ч. Смесь упаривали при пониженном давлении, получая остаток, который использовали непосредственно.

***N*-[3-[2-(4-хлор-3-фторфенил)триазол-4-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]-2-[3-*цис*-
(трифторметокси)циклобутокси]ацетамид**

[0408] К раствору 2-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси]уксусной кислоты (74 мг, 0,35 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли NATU (132 мг, 0,35 ммоль) и DIEA (123 мг, 0,95 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 0,5 ч. К данной смеси добавляли 3-(2-(4-хлор-3-фторфенил)-2H-1, 2, 3-триазол-4-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-амин, HCl соль (100 мг, 0,317 ммоль) и смесь перемешивали при 20 °С в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (30 мл) и EtOAc (30 мл). Слои разделяли и водн. слой экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (нейтральной), получая *N*-[3-[2-(4-хлор-3-фторфенил)триазол-4-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]-2-[*цис*-3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси]ацетамид. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,88 (дд, $J = 2,4, 9,9$ Гц, 1H), 7,85 - 7,78 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,48 (т, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 4,34 (квин., $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,84 (с, 2H), 3,74 (квин., $J = 6,9$ Гц, 1H), 2,89 - 2,79 (м, 2H), 2,53 (с, 6H), 2,36 - 2,25 (м, 2H). ЖХ-МС m/z : = 475,3 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 79

**2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[3-[2-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]триазол-4-ил]-1-
бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид**

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[1-(гидроксиметил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0409] К раствору метил 3-[[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетил]амино]бицикло[1.1.1]пентане-1-карбоксилата (4,0 г, 12,2 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли тремя порциями LiBH_4 (2,66 г, 122 ммоль) при 0 °С и реакционную смесь нагревали до 20 °С и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали на лед и добавляли ДХМ. Слои разделяли и водн. слой экстрагировали ДХМ (3 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3 × 50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:EtOAc = от 10:1 до 1:1) с получением 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[1-(гидроксиметил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида. ЖХ-МС m/z : = 300,1, 302,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-(1-формил-3-бицикло[1.1.1]пентанил)ацетамид

[0410] Смесь 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[1-(гидроксиметил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид (2,0 г, 6,67 ммоль) и реактива Десса-Мартина (2,27 мл, 7,34 ммоль) в ДХМ (50 мл) перемешивали при 20 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO_3 (50 мл) и ДХМ. Слои разделяли и водн. слой экстрагировали ДХМ (3 × 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-(1-формил-3-бицикло[1.1.1]пентанил)ацетамид.

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-(1-этинил-3-бицикло[1.1.1]пентанил)ацетамид

[0411] К раствору 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-(1-формил-3-бицикло[1.1.1]пентанил)ацетамида (1,70 г, 5,71 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли 1-диазо-1-диметоксифосфорилпропан-2-он (1,54 г, 7,99 ммоль) и K_2CO_3 (2,37 г, 17,13 ммоль), и смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO_3 (50 мл) и EtOAc (30 мл). Слои разделяли и водн. слой экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-(1-этинил-3-бицикло[1.1.1]пентанил)ацетамид.

N-(3-(2Н-1,2,3-триазол-4-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамид

[0412] Смесь 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-(3-этинилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамида (700 мг, 2,38 ммоль), TMSN_3 (824 мг, 7,15 ммоль), аскорбат натрия (9,44 мг, 0,05 ммоль), CuSO_4 (7,61 мг, 0,05 ммоль) и PhCOOH (58 мг, 0,48 ммоль) в трет-БуОН (3 мл) и H_2O (6 мл) перемешивали при 80 °С в течение 6 ч в герметичной пробирке. Реакционную смесь разбавляли H_2O (10 мл) и EtOAc (10 мл). Слои разделяли и водн. слой экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью насыщ. NaHCO_3 (5 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая N-(3-(2Н-1,2,3-триазол-4-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамид. ЖХ-МС m/z : = 337,3, 339,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-(3-(2-(3-оксоциклобутил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид

[0413] К раствору N-(3-(2Н-1,2,3-триазол-4-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамида (600 г, 1,78 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли Cs_2CO_3 (581 мг, 1,78 ммоль) и 3-бромциклобутанон (400 мг, 2,67 ммоль) при 0 °С, и смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (20 мл), и экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл), органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при

пониженном давлении, получая 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-(3-(2-(3-оксоциклобутил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид. ЖХ-МС m/z : = 405,1, 407,1 [M+H]⁺.

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-(3-(2-(3-*цис*-гидроксициклобутил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид

[0414] К раствору 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-(3-(2-(3-оксоциклобутил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамида (500 мг, 1,24 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли NaBH₄ (42 мг, 1,11 ммоль) при -20 °С, и смесь перемешивали при -20 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли NH₄Cl (5 мл) и EtOAc (10 мл). Слои разделяли и водн. слой экстрагировали EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали препаративной ТСХ (100% EtOAc), получая 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-(3-(2-(3-*цис*-гидроксициклобутил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид.

***O*-(3-*цис*-(4-(3-(2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетида)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)циклобутил) *S*-метилкарбонидитиоат**

[0415] К раствору 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-(3-(2-(*цис*-3-гидроксициклобутил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамида (180 мг, 0,44 ммоль) в сухом ДМФА (2 мл) добавляли DBU (81 мг, 0,53 ммоль) при 0 °С. После 30 мин, добавляли CS₂ (135 мг, 1,77 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение дополнительных 30 мин. В этот момент, добавляли MeI (314 мг, 2,21 ммоль) при 0 °С и полученную реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 15 ч. Реакционную смесь выливали в насыщ. раствор NH₄Cl (5 мл), и водную фазу экстрагировали EtOAc (3 × 5 мл). Органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали препаративной ТСХ (ПЭ:EtOAc = 2:1), получая желаемый продукт. ЖХ/МС m/z : = 497,1, 499,1 [M+H]⁺.

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[3-[2-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]триазол-4-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0416] К раствору 1,3-дибром-5,5-диметилимидазолидин-2,4-диона (86 мг, 0,30 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли пиридин•HF (0,52 мл, 4,02 ммоль, 70%) при -78 °С. Через 30 мин, добавляли *O*-(3-*цис*-(4-(3-(2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетида)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)циклобутил) *S*-метилкарбонидитиоат (50 мг, 0,1 ммоль) в виде раствора в ДХМ (1 мл), и полученную реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (4 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 4 мл). Органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (4 мл), сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (ТФК), получая указанное в заголовке соединение. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,44 (с, 1H), 7,35 (т, *J* = 8,6 Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,79 (дд, *J* = 2,9, 10,3 Гц, 1H), 6,71 (уш. д., *J* = 9,0 Гц, 1H), 4,74 (квин., *J* = 8,2 Гц, 1H), 4,58 (квин., *J* = 7,3 Гц, 1H), 4,43 (с, 2H), 3,06 - 2,98 (м, 4H), 2,52 - 2,48 (м, 1H), 2,50 (с, 5H). ЖХ-МС m/z : = 475,2 [M+H]⁺.

ПРИМЕРЫ 80, 81 И 82

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[3-[5-[2-*транс*-(трифторметоксиметил)циклопропил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

Этил 2-*транс*-((трифторметокси)метил)циклопропанкарбоксилат

[0417] К раствору AgOTf (11,23 г, 43,70 ммоль) в EtOAc (80 мл) добавляли 1-(хлорметил)-4-фтор-1,4-дiazониабицикло[2.2.2]октана; дитетрафторбората (7,74 г, 21,85 ммоль), KF (3,39 г, 58,27 ммоль) и этил 2-

(гидроксиметил)циклопропанкарбоксилата (2,1 г, 14,57 ммоль) при 25 °С. После перемешивания добавляли 2-фторпиридин (4,24 г, 43,70 ммоль) и триметил(трифторметил)силан (6,21 г, 43,70 ммоль) при 25 °С и полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:EtOAc = от 100:1 до 5:1), получая этил 2-(трифторметоксиметил)циклопропанкарбоксилат (соотношение *цис*- к *транс*- 1:3).

2-транс-((трифторметокси)метил)циклопропанкарбоновая кислота

[0418] К раствору этил 2-*транс*-(трифторметоксиметил)циклопропанкарбоксилата (0,86 г, 4,05 ммоль) в ТГФ (10 мл) и H₂O (10 мл) добавляли LiOH·H₂O (510 мг, 12,16 ммоль) при 0 °С и смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, остаток разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали МТВЕ (3 × 10 мл). Водную фазу доводили до pH = 1-2 добавлением 2 н HCl при 0 °С и экстрагировали ДХМ:MeOH (6 × 10 мл, об:об = 10:1). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая *транс*-2-(трифторметоксиметил)циклопропанкарбоновую кислоту (соотношение *цис*- к *транс*- 1:5). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,99 (дд, *J* = 10,80, 6,17 Гц, 1 H), 3,81 (дд, *J* = 10,80, 7,28 Гц, 1 H), 1,83 - 1,96 (м, 1 H), 1,68 (дт, *J* = 8,54, 4,44 Гц, 1 H), 1,34 - 1,42 (м, 1 H), 0,98 - 1,08 (м, 1 H).

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-(3-(2-(2-транс-((трифторметокси)метил)циклопропанкарбонил)гидразинкарбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид

[0419] К раствору 2-*транс*-(трифторметоксиметил)циклопропанкарбоновой кислоты (0,2 г, 1,09 ммоль), 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[1-(гидразинкарбонил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида (324 мг, 0,99 ммоль) и ТЭА (400 мг, 3,95 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли ТЗР (2,51 г, 3,95 ммоль, 50% в EtOAc) в герметичной пробирке. Смесь перемешивали при 80 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщ. раствором NaHCO₃ (5 мл) при 0 °С, дополнительным количеством H₂O (5 мл) и EtOAc (10 мл). Слои разделяли и водн. слой экстрагировали EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3 × 3 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, получая желаемое соединение. ЖХ-МС *m/z*: = 494,2 [M+H]⁺.

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[3-[5-[2-транс-(трифторметоксиметил)циклопропил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0420] К раствору 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[1-[[[2-*транс*-(трифторметоксиметил)циклопропанкарбонил]амино]карбамоил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида (300 мг, 0,61 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли POCl₃ (466 мг, 3,04 ммоль) и смесь перемешивали при 100 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (10 мл) при 0 °С, и доводили до pH = 8-9 добавлением насыщ. раствора NaHCO₃ (10 мл). EtOAc (10 мл) добавляли, слои разделяли, и водн. слой экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Nano-micro Kromasil C18 100 мм x 30 мм, 5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% ТФК в воде, В: MeCN, градиент: В% в А: 45%-65% в течение 10 мин), получая 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[3-[5-[2-*транс*-(трифторметоксиметил)циклопропил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид (рацемический) (80). ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 7,38 (т, *J* = 8,72 Гц, 1 H),

6,94 (дд, $J = 10,98$, 2,82 Гц, 1 Н), 6,83 (ддд, $J = 8,91$, 2,82, 1,19 Гц, 1 Н), 4,50 (с, 2 Н), 4,14 (дд, $J = 10,92$, 6,53 Гц, 1 Н), 4,00 (дд, $J = 10,92$, 7,53 Гц, 1 Н), 2,57 (с, 6 Н), 2,24 - 2,32 (м, 1 Н), 1,92(д.кв., $J = 13,46$, 6,68 Гц, 1 Н), 1,42 (дт, $J = 8,94$, 5,25 Гц, 1 Н), 1,28 (дт, $J = 8,91$, 5,71 Гц, 1 Н). ЖХ-МС m/z : = 476,1 [M+H]⁺, 478,1 [M+H]⁺.

[0421] Продукт отделяли хиральной СФХ (Chiralcel OD-H 250 мм x 30 мм, 5 мкм, 40 °С; подвижная фаза: А: CO₂, В: 0,1% NH₄OH в EtOH, градиент: В% в А: 30%-30%, поток: 65 г/мин, давление 100 бар) с получением:

[0422] Энантиомера 1 (пик 1 в СФХ) в качестве элюирующегося первым энантиомера (81). ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 8,91 (с, 1 Н), 7,38 (т, $J = 8,72$ Гц, 1 Н), 6,94 (дд, $J = 10,92$, 2,76 Гц, 1 Н), 6,83 (ддд, $J = 8,91$, 2,82, 1,19 Гц, 1 Н), 4,50 (с, 2 Н), 4,14 (дд, $J = 10,92$, 6,53 Гц, 1 Н), 4,00 (дд, $J = 10,92$, 7,53 Гц, 1 Н), 2,57 (с, 6 Н), 2,24 - 2,34 (м, 1 Н), 1,92(д.кв., $J = 13,19$, 6,69 Гц, 1 Н), 1,42 (дт, $J = 8,91$, 5,27 Гц, 1 Н), 1,28 (дт, $J = 8,94$, 5,69 Гц, 1 Н). ЖХ-МС m/z : = 476,1 [M+H]⁺. СФХ: э.и.=100%.

[0423] Энантиомера 2 (пик 2 в СФХ) в качестве элюирующегося вторым энантиомера (82). ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 7,38 (т, $J = 8,72$ Гц, 1 Н), 6,94 (дд, $J = 10,92$, 2,89 Гц, 1 Н), 6,83 (ддд, $J = 8,97$, 2,82, 1,25 Гц, 1 Н), 4,50 (с, 2 Н), 4,14 (дд, $J = 10,92$, 6,53 Гц, 1 Н), 4,00 (дд, $J = 10,92$, 7,53 Гц, 1 Н), 2,57 (с, 6 Н), 2,24 - 2,33 (м, 1 Н), 1,86 - 2,01 (м, 1 Н), 1,42 (дт, $J = 8,91$, 5,27 Гц, 1 Н), 1,28 (дт, $J = 8,94$, 5,69 Гц, 1 Н). ЖХ-МС m/z : = 476,1 [M+H]⁺. СФХ: э.и.=100%.

ПРИМЕР 83

2-[(6,6-дифтор-3-бицикло[3.1.0]гексанил)окси]-N-[3-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

трет-Бутил 2-[(6,6-дифтор-3-бицикло[3.1.0]гексанил)окси]ацетат

[0424] К смеси 6,6-дифторбицикло[3.1.0]гексан-3-олу (100 мг, 0,745 ммоль), трет-бутил 2-бромацетату (218,14 мг, 1,12 ммоль), гидросульфата тетрабутиламмония (12 мг, 0,037 ммоль) в толуоле (2 мл) и H₂O (0,1 мл) по каплям добавляли раствор NaOH (447 мг, 11,18 ммоль) в H₂O (0,5 мл) при 0 °С, затем смесь перемешивали при 20 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая остаток, остаток очищали препаративной ТСХ (SiO₂, ПЭ:EtOAc = 5:1), получая трет-бутил 2-[(6,6-дифтор-3-бицикло[3.1.0]гексанил)окси]ацетат.

2-[(6,6-дифтор-3-бицикло[3.1.0]гексанил)окси]уксусная кислота

[0425] К смеси трет-бутил 2-[(6,6-дифтор-3-бицикло[3.1.0]гексанил)окси]ацетата (80 мг, 0,322 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (0,2 мл) при 0 °С, затем смесь перемешивали при 40 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении с получением 2-[(6,6-дифтор-3-бицикло[3.1.0]гексанил)окси]уксусной кислоты.

2-[(6,6-дифтор-3-бицикло[3.1.0]гексанил)окси]-N-[3-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0426] К смеси 2-[(6,6-дифтор-3-бицикло[3.1.0]гексанил)окси]уксусной кислоты (49,56 мг, 0,257 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли НАТУ (98 мг, 0,257 ммоль), после 20 мин, DIEA (103 мг, 0,795 ммоль) и 1-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]бицикло[1.1.1]пентан-3-амин HCl соль (70 мг, 0,214 ммоль; соотношение *цис*- к *транс*- от 8:1 до 10:1) добавляли к смеси, затем смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над

безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая остаток. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (нейтральной), получая 2-[(6,6-дифтор-3-бицикло[3.1.0]гексанил)окси]-N-[3-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид. ЖХ-МС m/z: = 464,4 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6,98 (уш. с., 1 H), 6,89 (с, 1 H), 4,70 (квин., J = 7,53 Гц, 1 H), 4,23 (квин., J = 6,90 Гц, 1 H), 3,91 - 4,06 (м, 1 H), 3,91 - 4,06 (м, 1 H), 3,85 (д, J = 4,02 Гц, 2 H), 3,24 - 3,40 (м, 1 H), 2,80 - 2,94 (м, 2 H), 2,65 - 2,75 (м, 2 H), 2,61 (д, J = 2,51 Гц, 6 H), 2,26 - 2,47 (м, 2 H), 1,95 - 2,06 (м, 2 H), 1,85 (уш.дд, J = 14,12, 5,84 Гц, 1 H).

ПРИМЕРЫ 84 и 85

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[3-[5-[2-*транс*-(дифформетил)циклопропил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид и 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[3-[5-[2-*цис*-(дифформетил)циклопропил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

Этил 2-(дифформетил)циклопропанкарбоксилат

[0427] К раствору этил 2-формилциклопропанкарбоксилата (2,0 г, 14,1 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавляли раствор BAST (5,29 г, 23,92 ммоль) в ДХМ (4 мл) при 0 °С и смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщ. раствором NaHCO₃ (30 мл) при 0 °С, а затем экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая этил 2-(дифформетил)циклопропанкарбоксилат (*цис:транс* = 1:2).

2-(дифформетил)циклопропанкарбоновая кислота

[0428] К раствору этил 2-(дифформетил)циклопропанкарбоксилата (1,8 г, 10,97 ммоль) в ТГФ (20 мл) и H₂O (20 мл) добавляли LiOH·H₂O (1,38 г, 32,90 ммоль) при 0 °С и смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, остаток разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали МТВЕ (3 × 10 мл). Водную фазу доводили до pH = 1-2 добавлением 2 н HCl при 0 °С и экстрагировали ДХМ:MeOH (7 × 10 мл, об:об = 10:1). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая 2-(дифформетил)циклопропанкарбоновую кислоту (неочищенный, *цис:транс* = 1:2).

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-(3-(2-(2-

(дифформетил)циклопропанкарбонил)гидразинкарбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид

[0429] К раствору 2-(дифформетил)циклопропанкарбоновой кислоты (399 мг, 2,93 ммоль) и 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[1-(гидразинкарбонил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида (800 мг, 2,44 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли ТЗР (6,21 г, 9,76 ммоль, 50% в EtOAc) и ТЭА (988 мг, 9,76 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 12 ч в герметичной пробирке. Реакционную смесь разбавляли насыщ. раствором NaHCO₃ (20 мл) при 0 °С, дополнительным количеством H₂O (20 мл) и EtOAc (20 мл). Слои разделяли и водн. слой экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали H₂O (3 × 10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:EtOAc = от 20:1 до 0:1), получая 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[1-[[2-(дифформетил)циклопропанкарбонил]амино]карбамоил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид (*цис:транс* = 1:2). ЖХ-МС m/z: = 446,0 [M+H]⁺.

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[3-[5-[2-транс-(дифторметил)циклопропил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид и 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[3-[5-[2-цис-(дифторметил)циклопропил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0430] К раствору 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[1-[[2-(дифторметил)циклопропанкарбонил]амино]карбамоил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида (300 мг, 0,67 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТЭА (136 мг, 1,35 ммоль), затем TsCl (128 мг, 0,67 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщ. раствором NaHCO₃ (10 мл) при 0 °С, и экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, получая желаемый продукт (цис:транс = 1:2 по ЯМР), который отделяли с помощью СФХ (подвижная фаза: А: CO₂, В: 0,1% NH₄OH в MeOH) с получением:

[0431] 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[3-[5-[транс-2-(дифторметил)циклопропил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида в качестве элюирующегося первым энантиомера. ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 7,38 (т, J = 8,82 Гц, 1 H), 6,94 (дд, J = 11,03, 2,87 Гц, 1 H), 6,83 (ддд, J = 8,99, 2,81, 1,21 Гц, 1 H), 5,71 - 6,05 (м, 1 H), 4,50 (с, 2 H), 2,57 (с, 6 H), 2,49 (дт, J = 8,71, 5,35 Гц, 1 H), 2,01 - 2,17 (м, 1 H), 1,38 - 1,50 (м, 2 H). ЖХ-МС m/z = 428,1 [M+H]⁺.

[0432] 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[3-[5-[цис-2-(дифторметил)циклопропил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида в качестве элюирующегося вторым энантиомера. ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 7,39 (т, J = 8,71 Гц, 1 H), 6,95 (дд, J = 10,91, 2,76 Гц, 1 H), 6,83 (ддд, J = 8,93, 2,87, 1,21 Гц, 1 H), 5,52 - 5,87 (м, 1 H), 4,50 (с, 2 H), 2,58 (с, 6 H), 2,49 - 2,56 (м, 1 H), 1,95 - 2,09 (м, 1 H), 1,48 - 1,60 (м, 2 H). ЖХ-МС m/z = 428,1 [M+H]⁺

ПРИМЕРЫ 86 и 87

2-(4-хлорфенокси)-N-[3-[5-[3-цис-(трифторметоксиметил)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид и 2-(4-хлорфенокси)-N-[3-[5-[3-транс-(трифторметоксиметил)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид
Метил 3-(гидроксиметил)циклобутанкарбоксилат

[0433] Смесь 3-(гидроксиметил)циклобутанкарбонитрила (1,0 г, 9,00 ммоль), упаривали HCl (12 M, 6 мл) и MeOH (6 мл) перемешивали при 85 °С в течение 15 ч. Реакционную смесь доводили до pH = 7, добавляя насыщ. NaHCO₃ и затем экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая метил 3-(гидроксиметил)циклобутанкарбоксилат.

Метил 3-((трифторметокси)метил)циклобутанкарбоксилат

[0434] К смеси AgOTf (4,28 г, 16,65 ммоль), 1-(хлорметил)-4-фтор-1,4-дiazониабицикло[2.2.2]октан; дитетрафторборат (2,95 г, 8,32 ммоль) и KF (1,29 г, 22,20 ммоль) в EtOAc (20 мл) добавляли метил 3-(гидроксиметил)циклобутанкарбоксилат (0,8 г, 5,55 ммоль), 2-фторпиридин (1,62 г, 16,65 ммоль) и TMSCF₃ (2,37 г, 16,65 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 15 ч и фильтровали, и упаривали при пониженном давлении, получая остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:МТВЕ = от 1:0 до 10:1), получая метил 3-((трифторметоксиметил)циклобутанкарбоксилат.

3-((трифторметокси)метил)циклобутанкарбоновая кислота

[0435] К раствору *цис*-метил 3-(трифторметоксиметил)циклобутанкарбоксилата (330 мг, 1,56 ммоль) в ТГФ (5 мл) и H₂O (5 мл) добавляли LiOH·H₂O (195,79 мг, 4,67 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. Смесь упаривали при пониженном давлении, получая остаток. К остатку добавляли H₂O (60 мл), затем экстрагировали МТВЕ (3 × 20 мл). рН водн. слоев доводили до = 1 HCl (2 М), затем экстрагировали ДХМ:MeOH (3 × 20 мл, об:об = 10:1), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая 3-(трифторметоксиметил)циклобутанкарбоновую кислоту.

2-(4-хлорфенокси)-*N*-(3-(гидразинкарбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид

[0436] К смеси метил 3-[[2-(4-хлорфенокси)ацетил]амино]бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (1,0 г, 3,23 ммоль) в EtOH (30 мл) добавляли гидразингидрат (1,65 г, 32,3 ммоль) при 0 °С и смесь перемешивали при 80 °С в течение 5 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, получая 2-(4-хлорфенокси)-*N*-[1-(гидразинкарбонил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид. ЖХ-МС *m/z*: = 310,1, 312,1 [M+H]⁺.

2-(4-хлорфенокси)-*N*-(3-(2-(3-((трифторметокси)метил)циклобутанкарбонил)гидразинкарбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид

[0437] Смесь 2-(4-хлорфенокси)-*N*-[1-(гидразинкарбонил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида (200 мг, 0,645 ммоль), 3-(трифторметоксиметил)циклобутанкарбоновой кислоты (128 мг, 0,645 ммоль), ТЗР (1,64 г, 2,58 ммоль, 50% в EtOAc) и ТЭА (261,35 мг, 2,58 ммоль) в EtOAc (3 мл) перемешивали при 25 °С в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщ. раствором NaHCO₃ (30 мл) при 0°С и EtOAc (10 мл). Слои разделяли и водн. слой экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 × 20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:EtOAc = от 1:0 до 0:1), получая 2-(4-хлорфенокси)-*N*-[1-[[[3-(трифторметоксиметил)циклобутанкарбонил]амино]карбамоил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид. ЖХ/МС *m/z* = 490,1, 492,0 [M+H]⁺.

2-(4-хлорфенокси)-*N*-[3-[5-[3-*цис*-(трифторметоксиметил)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид и 2-(4-хлорфенокси)-*N*-[3-[5-[3-*транс*-(трифторметоксиметил)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0438] Смесь 2-(4-хлорфенокси)-*N*-[1-[[[3-(трифторметоксиметил)циклобутанкарбонил]амино]карбамоил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида (0,2 г, 0,408 ммоль) и POCl₃ (313,00 мг, 2,04 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) перемешивали при 100 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщ. NH₄CO₃ (10 мл) и EtOAc (10 мл), слои разделяли и водн. слой экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ: МТВЕ = от 1:0 до 0:1), затем с помощью СФХ с получением:

[0439] 2-(4-хлорфенокси)-*N*-[3-[5-[3-*цис*-(трифторметоксиметил)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид: ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,32 - 7,27 (м, 2H), 7,03 (с, 1H), 6,90 - 6,84 (м, 2H), 4,42 (с, 2H), 3,98 (д, *J* = 6,2 Гц, 2H), 3,64 (квин., *J* = 8,9 Гц, 1H), 2,83 - 2,72 (м, 1H), 2,64 (с, 6H), 2,61 - 2,51 (м, 2H), 2,33 - 2,22 (м, 2H). ЖХ-МС *m/z*: = 472,3 [M+H]⁺.

[0440] 2-(4-хлорфенокси)-*N*-[3-[5-[3-*транс*-(трифторметоксиметил)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид: ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,45 - 7,27 (м, 2H), 7,02 (с, 1H), 6,90 - 6,81 (м,

2H), 4,43 (с, 2H), 4,05 (д, $J = 6,2$ Гц, 2H), 3,71 (дтт, $J = 1,1, 6,5, 9,3$ Гц, 1H), 2,96 - 2,82 (м, 1H), 2,66 - 2,63 (м, 6H), 2,63 - 2,55 (м, 2H), 2,42 - 2,33 (м, 2H). ЖХ-МС m/z : = 472,3 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 88

[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]метил *N*-[3-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]карбамат

(*цис*-3-(трифторметокси)циклобутил)метанол

[0441] К раствору $LiAlH_4$ (96 мг, 2,52 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли метил 3-*цис*-(трифторметокси)циклобутанкарбоксилат (0,5 г, 2,52 ммоль) при 0 °С, и смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Смесь разбавляли насыщ. раствором NH_4Cl (5 мл) и перемешивали в течение 30 мин. $EtOAc$ добавляли и слои разделяли. Водн. слой экстрагировали $EtOAc$ (3×5 мл), объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая (*цис*-3-(трифторметокси)циклобутил)метанол.

4-нитрофенил ((3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил)метил) карбонат

[0442] К смеси (3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил)метанола (300 мг, 1,76 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 4-нитрофенил карбонохлоридат (462 мг, 2,29 ммоль) и DMAP (2,15 мг, 0,02 ммоль) при 20 °С. Через 30 мин, добавляли DIPEA (0,31 мл, 1,76 ммоль), смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь вливали в воду (10 мл) и перемешивали в течение 30 мин, затем экстрагировали ДХМ (3×10 мл), объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали препаративной ТСХ (ПЭ: $EtOAc = 5:1$), получая 4-нитрофенил ((3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил)метил)карбонат.

[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]метил *N*-[3-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]карбамат

[0443] К раствору 3-(5-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-амина (60 мг, 0,21 ммоль; соотношение *цис*- к транс- от 8:1 до 10:1) в ДХМ (3 мл) добавляли 4-нитрофенил ((*цис*-3-(трифторметокси)циклобутил)метил)карбонат (70 мг, 0,21 ммоль), Et_3N (58 мкл, 0,41 ммоль) и DMAP (0,25 мг, 0,002 ммоль), и смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (5 мл) и экстрагировали $EtOAc$ (3×5 мл). Органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (нейтральной), получая [3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]метил *N*-[3-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]карбамат. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,01 (уш. с., 1H), 4,70 (квин., $J = 7,6$ Гц, 1H), 3,85 (с, 2H), 3,32 (тт, $J = 7,7, 10,2$ Гц, 1H), 2,91 - 2,82 (м, 2H), 2,73 - 2,64 (м, 2H), 2,62 (с, 6H). ЖХ-МС m/z : = 486,2 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 89

***N*-[3-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]-2-[3-*цис*-(трифторметоксиметил)циклобутокси]ацетамид**

***цис*-метил 3-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтокси)циклобутанкарбоксилат**

[0444] К смеси *цис*-метил 3-гидроксициклобутанкарбоксилата (10,0 г, 76,84 ммоль) в ТГФ (120 мл) добавляли NaN (3,07 г, 76,84 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0 °С. Через 30 мин, по каплям добавляли трет-бутил 2-бромацетат (14,99 г, 76,84 ммоль), раствор в ТГФ (50 мл) при 0 °С. Реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали при 25 °С в течение 1,5 ч, при этом добавляли насыщ. раствор NH_4Cl (150 мл),

добавляли EtOAc (50 мл), слои разделяли и водн. слой экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:MTBE = от 100:1 до 0:1), получая *цис*-метил 3-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтокси)циклобутанкарбоксилат.

трет-Бутил 2-(*цис*-3-(гидроксиметил)циклобутоксид)ацетат

[0445] К раствору метил 3-(2-(трет-бутокси)-2-оксо-этокси)циклобутанкарбоксилата (2,0 г, 8,19 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли гидрид литий три-*трет*-бутоксид алюминий (1 М, 20,5 мл) при к.т. и смесь нагревали до 84 °С в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщ. раствором NH₄Cl (40 мл) при 0 °С, и экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:MTBE = от 100:1 до 0:1), получая трет-бутил 2-(*цис*-3-(гидроксиметил)циклобутоксид)ацетат.

трет-Бутил 2-(*цис*-3-(трифторметокси)метил)циклобутоксид)ацетат

[0446] Смесь AgOTf (2,99 г, 11,65 ммоль), 1-(хлорметил)-4-фтор-1,4-дiazониабисцикло[2.2.2]октан; дитетрафторбората (2,06 г, 5,83 ммоль), KF (903 мг, 15,54 ммоль) и трет-бутил 2-[3-(гидроксиметил)циклобутоксид]ацетата (0,84 г, 3,88 ммоль) суспендировали в EtOAc (40 мл) в темноте и добавляли 2-фторпиридин (1,13 г, 11,65 ммоль) и TMSCF₃ (1,66 г, 11,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч, используя водяную баню, для поддержания внутренней температуры ниже 30 °С. Реакционную смесь фильтровали через слой силикагеля, промывая EtOAc. Фильтрат упаривали при пониженном давлении при 20 °С, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:MTBE = от 1:0 до 0:1), получая трет-бутил 2-(*цис*-3-((трифторметокси)метил)циклобутоксид)ацетат.

2-(*цис*-3-((трифторметокси)метил)циклобутоксид)уксусная кислота

[0447] К раствору трет-бутил 2-[3-(трифторметоксиметил)циклобутоксид]ацетата (210 мг, 0,74 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФК (640 мг, 5,61 ммоль) при 25 °С. Смесь перемешивали при 40 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая 2-(*цис*-3-((трифторметокси)метил)циклобутоксид)уксусную кислоту.

N-[3-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]-2-[3-*цис*-(трифторметоксиметил)циклобутоксид]ацетамид

[0448] К раствору 2-(*цис*-3-((трифторметокси)метил)циклобутоксид)уксусной кислоты (90 мг, 0,39 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли НАТУ (150 мг, 0,39 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 30 мин, и добавляли 3-(5-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-амин HCl соль (107 мг, 0,33 ммоль; соотношение *цис*- к транс- от 8:1 до 10:1) и DIEA (157 мг, 1,22 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали в течение 6 ч, при этом добавляли H₂O (10 мл), а затем EtOAc (5 мл). Слой разделяли и водн. слой экстрагировали EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали H₂O (3 × 3 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (3 × 3 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (ТФК), получая *N*-[3-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]-2-[3-*цис*-(трифторметоксиметил)циклобутоксид]ацетамид. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6,95 (с, 1 H), 4,71 (квин., *J* = 7,61 Гц, 1 H), 4,13 (т, *J* = 6,50 Гц, 1 H), 3,90 - 4,00 (м, 3

H), 3,82 (с, 2 H), 3,81 (с, 1 H), 3,32 (тт, $J=10,14, 7,72$ Гц, 1 H), 2,80 - 2,92 (м, 2 H), 2,64 - 2,74 (м, 2 H), 2,63 (с, 6 H), 2,39 - 2,48 (м, 2 H), 2,17 - 2,29 (м, 1 H), 1,78 - 1,88 (м, 2 H). ЖХ-МС m/z : = 500,4 [M+H]⁺.

ПРИМЕРЫ 90 и 91

2-[*цис*-3-(трифторметокси)циклобутокси]-*N*-[3-[5-[*цис*-2-(трифторметоксиметил)циклопропил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид и 2-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси]-*N*-[3-[5-[2-*транс*-(трифторметоксиметил)циклопропил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

Метил 3-(2-(*цис*-3-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат:

[0449] Смесь 2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)уксусной кислоты (1,59 г, 7,43 ммоль) и НАТУ (2,83 г, 7,43 ммоль) в ДМФА (10 мл) перемешивали в течение 30 мин при 0 °С, при этом добавляли метил 3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата HCl соль (1,1 г, 6,19 ммоль) и DIPEA (2,96 г, 22,91 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч и разбавляли H₂O (50 мл), и EtOAc (20 мл). Слой разделяли и водн. слой экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали H₂O (3 × 5 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (3 × 5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:EtOAc = от 100:1 до 0:1), получая 3-(2-(*цис*-3-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат.

***N*-(3-(гидразинкарбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(*цис*-3-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид**

[0450] К раствору 3-(2-(*цис*-3-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамидо)бицикло[1.1.1]пентане-1-карбоксилата (500 мг, 1,48 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли гидразингидрат (742,10 мг, 14,82 ммоль) и смесь перемешивали при 80 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, разбавляли H₂O (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая *N*-(3-(гидразинкарбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(*цис*-3-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид.

2-(*цис*-3-(трифторметокси)циклобутокси)-*N*-(3-(2-(*транс*-2-((трифторметокси)метил)циклопропанкарбонил)гидразинкарбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид

[0451] К раствору *N*-(3-(гидразинкарбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(*цис*-3-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамида (100 мг, 0,30 ммоль) и *транс*-2-((трифторметокси)метил)циклопропанкарбоновой кислоты (55 мг, 0,30 ммоль; соотношение *цис*- к *транс*- 1:5) в EtOAc (3 мл) добавляли ТЗР (755 мг, 1,19 ммоль, 50% в EtOAc) и ТЭА (120 мг, 1,19 ммоль), и смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщ. раствором NaHCO₃ (10 мл) и EtOAc (10 мл). Слой разделяли и водн. слой экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 2-(*цис*-3-(трифторметокси)циклобутокси)-*N*-(3-(2-(*транс*-2-((трифторметокси)метил)циклопропанкарбонил)гидразинкарбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамида в виде смеси диастереомеров. Неочищенную реакционную смесь использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС m/z : = 504,2 [M+H]⁺.

2-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси]-*N*-[3-[5-[2-*транс*-(трифторметоксиметил)циклопропил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0452] К раствору 2-(*цис*-3-(трифторметокси)циклобутокси)-*N*-(3-(2-(*транс*-2-(трифторметокси)метил)циклопропанкарбонил)гидразинкарбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамида (0,14 г, 0,28 ммоль) и DIPEA (180 мг, 1,39 ммоль) в CH₃CN (5 мл) добавляли TsCl (106 мг, 0,56 ммоль) и смесь перемешивали при 50 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщ. раствором NaHCO₃ (10 мл) при 0 °С, а затем экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Nano-micro Kromasil C18 100 мм x 30 мм, 5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% ТФК в воде, В: MeCN, градиент: В% в А: 45%-65% в течение 10 мин и далее разделяли с помощью СФХ (Chiralpak IC 250 мм x 30 мм, 5 мкм, 40 °С; подвижная фаза: А: CO₂, В: 0,1% NH₄OH в изо-PrOH, градиент: В% в А: 20%-20% в течение 5 мин, поток: 65 г/мин, давление 100 бар):

[0453] 2-[*цис*-3-(трифторметокси)циклобутокси]-*N*-[3-[5-[*цис*-2-(трифторметоксиметил)циклопропил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид в качестве элюирующегося первым энантиомера, полученного после СФХ. ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 4,34 - 4,45 (м, 2 H), 3,84 (с, 2 H), 3,72 - 3,82 (м, 2 H), 2,81 (дтд, *J* = 9,62, 6,49, 6,49, 3,20 Гц, 2 H), 2,55 (с, 6 H), 2,49 (т.д., *J* = 8,32, 6,06 Гц, 1 H), 2,19 - 2,30 (м, 2 H), 1,88 - 1,99 (м, 1 H), 1,49 (т.д., *J* = 8,49, 5,51 Гц, 1 H), 1,27 - 1,35 (м, 2 H). ЖХ-МС *m/z*: = 486,2 [M+H]⁺.

[0454] 2-[*цис*-3-(трифторметокси)циклобутокси]-*N*-[3-[5-[*транс*-2-(трифторметоксиметил)циклопропил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид в качестве элюирующегося вторым энантиомера, полученного после СФХ. ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 4,42 (квин., *J* = 7,17 Гц, 1 H), 4,14 (дд, *J* = 10,91, 6,50 Гц, 1 H), 4,00 (дд, *J* = 11,03, 7,50 Гц, 1 H), 3,84 (с, 2 H), 3,76 (квин., *J* = 6,89 Гц, 1 H), 2,80 (дтд, *J* = 9,73, 6,55, 6,55, 3,20 Гц, 2 H), 2,55 (с, 6 H), 2,19 - 2,34 (м, 3 H), 1,92(д.кв., *J* = 13,37, 6,64 Гц, 1 H), 1,42 (дт, *J* = 8,88, 5,26 Гц, 1 H), 1,24 - 1,33 (м, 2 H). ЖХ-МС *m/z*: = 486,2 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 92

2-(3-хлорфенокси)-*N*-[3-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0455] К раствору 2-(3-хлорфенокси)уксусной кислоты (69 мг, 0,37 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли NATU (140 мг, 0,37 ммоль) при 0 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в течение 30 мин при 0 °С, а затем к раствору добавляли *цис*-1-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]бицикло[1.1.1]пентан-3-амин HCl соль (100 мг, 0,31 ммоль; соотношение *цис*- к *транс*- от 8:1 до 10:1) и DIEA (147 мг, 1,14 ммоль) при 0 °С. После добавления, смесь перемешивали при 16 °С в течение 14 ч. Реакционную смесь вливали в H₂O (8 мл) при 0 °С, а затем экстрагировали EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали H₂O (3 × 3 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (3 × 3 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенную реакцию смесь очищали с использованием обращенно-фазовой ВЭЖХ. ЖХ-МС, *m/z* = 458,3 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,25 (с, 1H), 7,05 (дт, *J* = 7,99, 0,96 Гц, 1H), 7,01-6,94 (м, 2H), 6,83 (дд, *J* = 8,27, 2,54 Гц, 1H), 4,71 (квин., *J* = 7,61 Гц, 1H), 4,45 (с, 2H), 3,33 (тт, *J* = 10,17, 7,80 Гц, 1H), 2,94-2,81 (м, 2H), 2,74-2,67 (м, 2H), 2,66 (с, 6H).

ПРИМЕР 93

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[3-[5-[3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

трет-Бутил 3-(2-(3-(2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетида)бицикло [1.1.1]пентан-1-карбонил) гидразинкарбонил)-3-фторазетидин-1-карбоксилат

[0456] Раствор 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[1-(гидразинкарбонил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетида (300 мг, 0,92 ммоль), 1-трет-бутоксикарбонил-3-фтор-азетидин-3-карбоновой кислоты (200 мг, 0,92 ммоль) и NEt_3 (370 мг, 3,66 ммоль) суспендировали в EtOAc (10 мл) и добавляли ТЗР (2,33 г, 3,66 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 16 °С в течение 24 ч. Реакционную смесь вливали в насыщ. раствор NaHCO_3 (30 мл), а затем экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. ЖХ-МС: $m/z = 529,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

трет-Бутил 3-(5-(3-(2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетида)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1, 3, 4-оксадиазол-2-ил)-3-фторазетидин-1-карбоксилат

[0457] К раствору трет-бутил 3-(2-(3-(2-(4-хлор-3-фторфенокси) ацетида)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонил) гидразинкарбонил)-3-фторазетидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,19 ммоль) в MeCN (6 мл) добавляли DIEA (122 мг, 0,95 ммоль) и тозилхлорид (90 мг, 0,472 ммоль). Смесь перемешивали при 15 °С в течение 15 ч. Реакционную смесь вливали в дополнительное количество насыщ. NaHCO_3 (30 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. ЖХ-МС: $m/z = 511,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-(3-(5-(3-фторазетидин-3-ил)-1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид

[0458] К раствору трет-бутил 3-(5-(3-(2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетида)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-фторазетидин-1-карбоксилата (90 мг, 0,18 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (616 мг, 5,40 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 15 °С в течение 2 ч. Смесь упаривали при пониженном давлении. ЖХ-МС: $m/z = 411,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[3-[5-[3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0459] К смеси 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-(3-(5-(3-фторазетидин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетида, ТФК соли (140 мг, 0,27 ммоль) в ТГФ (6 мл) добавляли 2,2,2-трифторэтил трифторметансульфонат (92 мг, 0,40 ммоль) и DIEA (137 мг, 1,07 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 50 °С в течение 15 ч. Реакционную смесь вливали в дополнительное количество H_2O (30 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь очищали с использованием обращенно-фазовой ВЭЖХ. ЖХ-МС, $m/z = 493,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,34 (т, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,77 (дд, $J = 2,8, 10,2$ Гц, 1H), 6,69 (т.д., $J = 1,4, 8,9$ Гц, 1H), 4,43 (с, 2H), 4,19 (дд, $J = 10,1, 15,6$ Гц, 2H), 3,98-3,83 (м, 2H), 3,17 (кв, $J = 9,0$ Гц, 2H), 2,76-2,64 (м, 6H).

ПРИМЕР 94

***N*-[3-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]-2-[2-(трифторметокси)этокси]ацетамид**

трет-Бутил 2-(2-бензилоксиэтокси)ацетат

[0460] К смеси 2-бензилоксиэтанола (10,0 г, 65,7 ммоль), трет-бутил 2-бромацетата (19,2 г, 98,6 ммоль), гидросульфата тетрабутиламмония (1,1 г, 3,3 ммоль) и воды (5 мл) в толуоле (200 мл) добавляли NaOH (39,4 г, 985,6 ммоль) в воде (60 мл). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в ледяную воду (90 мл), а затем экстрагировали МТВЕ (3 × 90 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении.

трет-Бутил 2-(2-гидроксиэтокси)ацетат

[0461] К раствору трет-бутил 2-(2-бензилоксиэтокси)ацетата (16,3 г, 61,2 ммоль) в MeOH (320 мл) добавляли Pd/C (2 г, 10% на углероде) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ три раза. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (50 фунт/кв. дюйм) при 50 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и упаривали при пониженном давлении.

трет-Бутил 2-[2-(трифторметокси)этокси]ацетат

[0462] В реакционную колбу, снабженную мешалкой и покрытую фольгой на водяной бане, добавляли AgOTf (21,9 г, 85,1 ммоль), Selectfluor (15,1 г, 42,6 ммоль), KF (6,6 г, 113,5 ммоль), трет-бутил 2-(2-гидроксиэтокси)ацетат (5,0 г, 28,4 ммоль) и EtOAc (150 мл) при 25 °С в атмосфере N₂. И затем по каплям добавляли 2-фторпиридин (8,3 г, 85,1 ммоль) и TMSCF₃ (12,1 г, 85,1 ммоль), поддерживая внутреннюю температуру ниже 30 °С. Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 14 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой силикагеля и упаривали при пониженном давлении при 20 °С. Остаток промывали МТВЕ (100 мл) и фильтровали, и фильтрат промывали 1 н CuSO₄ (3 × 30 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл) и затем сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле.

2-[2-(Трифторметокси)этокси]уксусная кислота

[0463] К раствору трет-бутил 2-[2-(трифторметокси)этокси]ацетата (4,4 г, 17,9 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФК (10,1 мл, 136,0 ммоль). Смесь перемешивали при 40 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении.

N-[3-[5-[3-*Цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]-2-[2-(трифторметокси)этокси]ацетамид

[0464] К раствору 2-[2-(трифторметокси)этокси]уксусной кислоты (69,3 мг, 0,37 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли НАТУ (140 мг, 0,37 ммоль) при 0 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в течение 30 мин при 0 °С, а затем к раствору добавляли DIEA (147 мг, 1,14 ммоль) и гидрохлорид *цис*-1-[5-[3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]бицикло[1.1.1]пентан-3-амин (от 8:1 до 10:1 в пользу *цис*-диастереомера) (100 мг, 0,31 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 16 °С в течение 14 ч. Реакционную смесь вливали в H₂O (10 мл), а затем экстрагировали EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали H₂O (3 × 3 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (3 × 3 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь очищали с использованием обращенно-фазовой ВЭЖХ. ЖХ-МС, *m/z* = 460,4 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,05 (уш. с., 1H), 4,70 (квин., *J* = 7,56 Гц, 1H), 4,20-4,10 (м, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,82-3,73 (м, 2H), 3,32 (тт, *J* = 10,15, 7,80 Гц, 1H), 2,86 (дтд, *J* = 9,76, 7,29, 7,29, 2,89 Гц, 2H), 2,73-2,64 (м, 2H), 2,61 (с, 6H).

ПРИМЕР 95

2-[3--*транс*-(трифторметокси)циклобутокси]-*N*-[3-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

***транс*-[3-(2-трет-Бутокси-2-оксо-этокси)циклобутил] 4-нитробензоат**

[0465] К смеси *цис*-трет-бутил 2-(3-гидроксициклобутокси)ацетата (2,0 г, 9,9 ммоль) и 4-нитробензойной кислоты (1,8 г, 10,9 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавляли PPh_3 (3,9 г, 14,8 ммоль) при 15 °С в атмосфере N_2 . Затем добавляли DIAD (10,0 г, 49,4 ммоль) при 0 °С в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали при 15 °С в течение 15 ч. Реакционную смесь вливали в воду (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле.

***транс*-трет-Бутил 2-(3-гидроксициклобутокси)ацетат:**

[0466] К раствору *транс*-[3-(2-трет-бутокси-2-оксо-этокси)циклобутил] 4-нитробензоата (1,4 г, 4,0 ммоль) в ТГФ (10 мл), H_2O (2 мл) и MeOH (20 мл) добавляли K_2CO_3 (559 мг, 4,0 ммоль) при 15 °С в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали при 15 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь вливали в воду (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле.

***транс*-трет-Бутил 2-[3-(трифторметокси)циклобутокси]ацетат:**

[0467] К смеси AgOTf (1,6 г, 6,2 ммоль), Selectfluor (1,1 г, 3,1 ммоль) и KF (483 мг, 8,3 ммоль) в EtOAc (30 мл) добавляли *транс*-трет-бутил 2-(3-гидроксициклобутокси)ацетат (420 мг, 2,1 ммоль) при 15 °С в атмосфере N_2 , покрытой фольгой. Затем к смеси добавляли 2-фторпиридин (605 мг, 6,2 ммоль), а затем TMSCF_3 (886 мг, 6,2 ммоль) при 15 °С. Реакционную смесь перемешивали при 15 °С в течение 15 ч. Реакционную смесь фильтровали через силикагель и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле.

***транс*-2-[3-(Трифторметокси)циклобутокси]уксусная кислота:**

[0468] К раствору *транс*-трет-бутил 2-[3-(трифторметокси)циклобутокси]ацетата (90 мг, 0,33 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФК (1,5 г, 13,5 ммоль) при 15 °С. Смесь нагревали до 40 °С и перемешивали в течение 1 ч. Смесь упаривали при пониженном давлении.

2-[3--*транс*-(Трифторметокси)циклобутокси]-*N*-[3-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0469] К смеси *транс*-2-[3-(трифторметокси)циклобутокси]уксусной кислоты (72 мг, 0,34 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли NATU (128 мг, 0,338 ммоль) при 15 °С в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли гидрохлорид *цис*-1-[5-[3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]бицикло[1.1.1]пентан-3-амин (от 8:1 до 10:1 в пользу *цис*- диастереомера) (100 мг, 0,31 ммоль) и DIEA (159 мг, 1,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в воду (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 × 5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь очищали с использованием обращенно-фазовой ВЭЖХ. ЖХ-МС, $m/z = 486,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,00-6,82 (м, 1H), 4,96-4,84 (м, 1H), 4,71 (квин., $J = 7,55$ Гц, 1H), 4,28-4,20 (м, 1H), 3,89-3,79 (м, 2H), 3,32 (тт, $J = 10,14, 7,72$ Гц, 1H), 2,91-2,81 (м, 2H), 2,75-2,64 (м, 2H), 2,63 (с, 6H), 2,57-2,45 (м, 4H).

ПРИМЕР 96

N-[3-[2-метил-4-[3-(трифторметокси)циклобутил]имидазол-1-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]-2-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси]ацетамид
цис-трет-Бутил (3-(2-3-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамат

[0470] К раствору *цис*-2-[3-(трифторметокси)циклобутокси]уксусной кислоты (1,0 г, 4,7 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли трет-бутил *N*-(1-амино-3-бицикло[1.1.1]пентанил)карбамат (926 мг, 4,7 ммоль), НАТУ (2,0 г, 5,1 ммоль) и DIEA (2,4 мл, 14,0 ммоль) при 20 °С. Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле.

цис-*N*-(3-Аминобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид

[0471] К раствору *цис*-трет-бутил *N*-[1-[[2-[3-(трифторметокси)циклобутокси]ацетил]амино]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]карбамата (500 мг, 1,3 ммоль) в EtOAc (10 мл) добавляли EtOAc/HCl (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. ЖХ-МС: $m/z = 295,1 [M+H]^+$.

цис-*N*-(3-((2-Оксо-2-(3-(трифторметокси)циклобутил)этил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид

[0472] Смесь 2-бром-1-(3-(трифторметокси)циклобутил)этанона (1,0 г, 4,0 ммоль), гидрохлорида *цис*-*N*-(3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамида (1,2 г, 3,6 ммоль) в CH₃CN (10 мл) добавляли Na₂CO₃ (1,5 г, 14,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 15 ч. Реакционную смесь фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. ЖХ-МС: $m/z = 475,2 [M+H]^+$.

цис-*N*-(2-оксо-2-(3-(трифторметокси)циклобутил)этил)-*N*-(3-(2-(3-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамид

[0473] Ацетилхлорид (66 мг, 0,83 ммоль) по каплям добавляли к *цис*-*N*-(3-((2-оксо-2-(3-(трифторметокси)циклобутил)этил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамиду (360 мг, 0,76 ммоль) и ТЭА (0,64 мл, 1,9 ммоль) в ДХМ (2 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 ч. Реакционную смесь гасили добавлением NaHCO₃ (5 мл) при 0 °С и доводили до pH = 8-9, и экстрагировали EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. ЖХ-МС: $m/z = 517,2 [M+H]^+$.

N-[3-[2-метил-4-[3-(трифторметокси)циклобутил]имидазол-1-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]-2-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси]ацетамид

[0474] К раствору *цис*-*N*-(2-оксо-2-(3-(трифторметокси)циклобутил)этил)-*N*-(3-(2-(3-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамида (390 мг, 0,76 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) и CH₃COOH (4 мл) добавляли CH₃COONH₄ (233 мг, 3,0 ммоль). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 24 ч. Реакционную смесь гасили добавлением NaHCO₃ при 0 °С до pH = 8-9 и экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь очищали с использованием обращенно-фазовой ВЭЖХ. ЖХ-МС, $m/z =$

498,4 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6,91 (с, 1H), 6,58-6,53 (м, 1H), 4,60 (квин., J = 7,6 Гц, 1H), 4,34 (квин., J = 7,1 Гц, 1H), 3,84 (с, 2H), 3,78-3,70 (м, 1H), 3,00-2,87 (м, 1H), 2,86-2,78 (м, 2H), 2,78-2,66 (м, 2H), 2,66-2,59 (м, 6H), 2,45-2,39 (м, 3H), 2,38-2,19 (м, 4H).

ПРИМЕР 97

2-[(5-хлор-3-пиридил)метокси]-N-[3-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0475] К смеси (5-хлор-3-пиридил)метанола (35 мг, 0,24 ммоль) в ТГФ (5,0 мл) добавляли NaNH (13,0 мг, 0,33 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин, а затем добавляли 2-бром-N-[1-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид (90 мг, 0,22 ммоль) при 0 °С в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 15 °С в течение 14,5 ч. Реакционную смесь вливали в насыщ. раствор NH₄Cl (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 × 3 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь очищали с использованием обращенно-фазовой ВЭЖХ. ЖХ-МС, m/z = 473,3 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,57 (д, J = 2,26 Гц, 1H), 8,48 (д, J = 1,38 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 4,78-4,64 (м, 1H), 4,60 (с, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,31 (тт, J = 10,12, 7,83 Гц, 1H), 2,86 (дтд, J = 9,79, 7,31, 7,31, 2,95 Гц, 2H), 2,72-2,65 (м, 2H), 2,61 (с, 6H).

ПРИМЕР 98

5-циклопропил-N-[3-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]изоксазол-3-карбоксамид

[0476] К смеси 5-циклопропил-изоксазол-3-карбоновой кислоты (50 мг, 0,32 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли NATAU (120 мг, 0,32 ммоль) в атмосфере N₂, смесь перемешивали в течение 30 мин, затем к раствору добавляли гидрохлорид *цис*-1-[5-[3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]бицикло[1.1.1]пентан-3-амин (от 8:1 до 10:1 в пользу *цис*-диастереомера) (89 мг, 0,27 ммоль) и DIEA (140 мг, 1,1 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили добавлением H₂O (10 мл) при 0 °С и экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь очищали с использованием обращенно-фазовой ВЭЖХ. ЖХ-МС, m/z = 425,3 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,25 (с, 1H), 6,32 (с, 1H), 4,71 (квин., J = 7,56 Гц, 1H), 3,40-3,26 (м, 1H), 2,94-2,81 (м, 2H), 2,74-2,69 (м, 2H), 2,68 (с, 6H), 2,15-2,03 (м, 1H), 1,19-1,08 (м, 2H), 1,03-0,94 (м, 2H).

ПРИМЕР 99 и 100

(5S)-5-Фенил-N-[3-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]-4,5-дигидроизоксазол-3-карбоксамид и (5R)-5-фенил-N-[3-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]-4,5-дигидроизоксазол-3-карбоксамид

[0477] К смеси 5-фенил-4,5-дигидроизоксазол-3-карбоновой кислоты (71 мг, 0,37 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли NATAU (141 мг, 0,37 ммоль) при 15 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 15 °С в течение 30 мин, затем добавляли гидрохлорид *цис*-1-[5-[3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]бицикло[1.1.1]пентан-3-амин (от 8:1 до 10:1 в пользу *цис*-диастереомера) (110 мг, 0,34 ммоль) и DIEA (87 мг, 0,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч. Реакционную смесь вливали в воду (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным

раствором хлорида натрия (3 × 5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, который затем разделяли с помощью СФХ с получением:

[0478] *цис*-(*R*)-5-фенил-*N*-(3-(5-(3-(трифторметокси)циклобутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4,5-дигидроизоксазол-3-карбоксамид (99) (пик 1 в СФХ). ЖХ-МС: $m/z = 463,2$ [M + H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,48-7,29 (м, 5H), 7,18 (уш. с., 1H), 5,77 (уш т, $J = 9,98$ Гц, 1H), 4,81-4,63 (м, 1H), 3,79-3,53 (м, 1H), 3,42-3,19 (м, 2H), 2,86 (уш. с., 2H), 2,75-2,68 (м, 2H), 2,65 (уш. с., 6H).

[0479] *цис*-(*S*)-5-фенил-*N*-(3-(5-(3-(трифторметокси)циклобутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4,5-дигидроизоксазол-3-карбоксамид (100) (пик 2 в СФХ). ЖХ-МС: $m/z = 463,2$ [M + H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,47-7,29 (м, 5H), 7,18 (с, 1H), 5,77 (дд, $J = 11,29, 8,91$ Гц, 1H), 4,71 (квин., $J = 7,50$ Гц, 1H), 3,65 (дд, $J = 18,01, 11,48$ Гц, 1H), 3,42-3,18 (м, 2H), 2,92-2,82 (м, 2H), 2,76-2,68 (м, 2H), 2,66 (с, 6H).

ПРИМЕР 101

N-[3-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]пирроло[1,2-с]пиримидин-3-карбоксамид

[0480] К смеси пирроло[1,2-с]пиримидин-3-карбоновой кислоты (50 мг, 0,31 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли НАТУ (120 мг, 0,31 ммоль) в атмосфере N₂, смесь перемешивали в течение 30 мин, затем к раствору добавляли гидрохлорид *цис*-1-[5-[3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]бицикло[1.1.1]пентан-3-амин (от 8:1 до 10:1 в пользу *цис*- диастереомера) (170 мг, 0,59 ммоль) и DIEA (130 мг, 1,0 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили добавлением H₂O 10 мл при 0 °С и экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенную реакцию смесь очищали с использованием обращенно-фазовой ВЭЖХ. ЖХ-МС: $m/z = 434,3$ [M + H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,72 (с, 1H), 8,26-8,16 (м, 2H), 7,52 (с, 1H), 7,03-6,95 (м, 1H), 6,76 (д, $J = 3,89$ Гц, 1H), 4,71 (т, $J = 7,40$ Гц, 1H), 3,42-3,29 (м, 1H), 2,86 (уш. с., 2H), 2,77-2,73 (м, 1H), 2,72 (с, 6H), 2,70-2,64 (м, 1H).

ПРИМЕР 102

(2*R*,3*aR*,6*aR*)-5-(2,2,2-трифторэтил)-*N*-[3-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]-2,3,3*a*,4,6,6*a*-гексагидрофуоро[2,3-с]пиррол-2-карбоксамид *цис*-(2*R*,3*aR*,6*aR*)-трет-бутил 2-((3-(5-(3-(трифторметокси)циклобутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамоил)тетрагидро-2*H*-фуоро[2,3-с]пиррол-5(3*H*)-карбоксилат

[0481] К раствору (2*R*,3*aR*,6*aR*)-5-трет-бутоксикарбонил-2,3,3*a*,4,6,6*a*-гексагидрофуоро[2,3-с]пиррол-2-карбоновой кислоты (50 мг, 0,19 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли НАТУ (74 мг, 0,19 ммоль) при 0 °С. После добавления, смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин, а затем добавляли гидрохлорид *цис*-1-[5-[3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]бицикло[1.1.1]пентан-3-амин (от 8:1 до 10:1 в пользу *цис*- диастереомера) (63 мг, 0,19 ммоль) и DIEA (93 мг, 0,72 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при 15 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили добавлением H₂O (10 мл) при 0 °С, а затем экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали H₂O (3 × 5 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. ЖХ-МС: $m/z = 473,2$ [M+H-56]⁺.

ТФК соль (2R,3aR,6aR)-N-(3-(5-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)гексагидро-2H-фуро[2,3-*с*]пиррол-2-карбоксамид

[0482] К раствору (2R,3aR,6aR)-трет-бутил 2-((3-(5-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамоил)тетрагидро-2H-фуро[2,3-*с*]пиррол-5(3H)-карбоксилата (140 мг, 0,26 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (616 мг, 5,4 ммоль). Смесь перемешивали при 15 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. ЖХ-МС: $m/z = 429,2 [M+H]^+$.

(2R,3aR,6aR)-5-(2,2,2-трифторэтил)-N-[3-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]-2,3,3a,4,6,6a-гексагидрофуро[2,3-*с*]пиррол-2-карбоксамид

[0483] К раствору (2R,3aR,6aR)-N-(3-(5-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)гексагидро-2H-фуро[2,3-*с*]пиррол-2-карбоксамид ТФК соли (150 мг, 0,28 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли DIEA (179 мг, 1,4 ммоль) и 2,2,2-трифторэтил трифторметансульфонат (96 мг, 0,41 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили добавлением H₂O (10 мл) при 0 °С, а затем экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь очищали с использованием обращенно-фазовой ВЭЖХ. ЖХ-МС: $m/z = 511,4 [M + H]^+$. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6,98 (с, 1H), 4,75-4,65 (м, 2H), 4,55 (дд, $J = 8,82, 6,62$ Гц, 1H), 3,32 (тт, $J = 10,17, 7,80$ Гц, 1H), 3,09-2,96 (м, 3H), 2,92-2,82 (м, 4H), 2,74-2,67 (м, 2H), 2,59 (с, 8H), 2,25-2,17 (м, 1H), 2,17-2,06 (м, 1H).

ПРИМЕР 103

6-хлор-N-[3-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]имидазо[1,2-*а*]пиридин-2-карбоксамид

[0484] К раствору 6-хлоримидазо[1,2-*а*]пиридин-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0,51 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли NATU (193 мг, 0,51 ммоль) при 0 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в течение 30 мин при 0 °С, а затем к раствору добавляли гидрохлорид *цис*-1-[5-[3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]бицикло[1.1.1]пентан-3-амин (от 8:1 до 10:1 в пользу *цис*- диастереомера) (138 мг, 0,42 ммоль) и DIEA (203 мг, 1,6 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 16 °С в течение 14 ч. Реакционную смесь гасили добавлением H₂O (8 мл) при 0 °С, а затем экстрагировали EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали H₂O (3 × 3 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (3 × 3 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь очищали с использованием обращенно-фазовой ВЭЖХ. ЖХ-МС: $m/z = 468,3 [M + H]^+$. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,23 (дд, $J = 1,87, 0,77$ Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,52 (д, $J = 9,70$ Гц, 1H), 7,25 (дд, $J = 9,48, 1,98$ Гц, 1H), 4,71 (квин., $J = 7,55$ Гц, 1H), 3,33 (тт, $J = 10,14, 7,72$ Гц, 1H), 2,93-2,82 (м, 2H), 2,74-2,68 (м, 8H).

ПРИМЕР 104

7-хлор-N-[3-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]имидазо[1,2-*а*]пиридин-2-карбоксамид

[0485] К раствору 7-хлоримидазо[1,2-*а*]пиридин-2-карбоновой кислоты (50 мг, 0,25 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли NATU (97 мг, 0,25 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин при 0 °С в атмосфере N₂, затем к раствору добавляли гидрохлорид *цис*-1-[5-[3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]бицикло[1.1.1]пентан-3-амин (от 8:1 до 10:1 в пользу *цис*- диастереомера) (69 мг, 0,21 ммоль) и DIEA (101 мг, 0,78 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 16 °С в течение 14 ч. Реакционную смесь вливали в H₂O (8 мл) при 0 °С, а затем экстрагировали EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические слои

промывали H₂O (3 × 3 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (3 × 3 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь очищали с использованием обращенно-фазовой ВЭЖХ. ЖХ-МС: m/z = 468,3 [M + H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,45 (уш. с., 1H), 8,17-8,16 (м, 1H), 8,24-8,11 (м, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,03 (уш. д., J = 6,65 Гц, 1H), 4,72 (уш. т., J = 7,47 Гц, 1H), 3,40-3,28 (м, 1H), 2,88 (уш. д., J = 8,66 Гц, 2H), 2,74-2,68 (м, 8H).

ПРИМЕР 105

2-(3-фторфенокси)-N-[3-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0486] К смеси 2-(3-фторфенокси)уксусной кислоты (100 мг, 0,59 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли НАТУ (270 мг, 0,71 ммоль) в атмосфере N₂. Через 20 мин к раствору добавляли гидрохлорид *цис*-1-[5-[3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]бицикло[1.1.1]пентан-3-амина (от 8:1 до 10:1 в пользу *цис*-диастереомера) (170 г, 0,59 ммоль) и DIEA (300 мг, 2,4 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили добавлением H₂O (10 мл) при 0 °С и экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь очищали с использованием обращенно-фазовой ВЭЖХ. ЖХ-МС: m/z = 442,3 [M + H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,35-7,28 (м, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,81-6,65 (м, 3H), 4,71 (квин., J = 7,6 Гц, 1H), 4,45 (с, 2H), 3,39-3,26 (м, 1H), 2,93-2,81 (м, 2H), 2,76-2,68 (м, 2H), 2,66 (с, 6H).

ПРИМЕРЫ 106 и 107

2-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутоксид]-N-[3-[5-[3-*цис*-(трифторметоксиметил)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид и 2-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутоксид]-N-[3-[5-[3-*транс*-(трифторметоксиметил)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

Гидрохлорид метил 3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат

[0487] Смесь метил 3-(трет-бутоксикарбониламино)бицикло[1.1.1]пентане-1-карбоксилата (500 мг, 2,1 ммоль) в EtOAc (15 мл) добавляли HCl/EtOAc (15 мл, 4 M в EtOAc). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении.

цис-Метил 3-[[2-[3-(трифторметокси)циклобутоксид]ацетил]амино]бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат

[0488] К смеси *цис*-2-[3-(трифторметокси)циклобутоксид]уксусной кислоты (530 мг, 2,5 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли НАТУ (1,1 г, 3,0 ммоль) в атмосфере N₂. Через 30 мин, к раствору добавляли гидрохлорид метил 3-аминобицикло[1.1.1]пентане-1-карбоксилата (440 мг, 2,5 ммоль) и DIEA (1,3 г, 9,9 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили добавлением H₂O 15 мл при 0 °С, и экстрагировали EtOAc (3 × 15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле.

цис-N-[1-(гидразинкарбонил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]-2-[3-(трифторметокси)циклобутоксид]ацетамид

[0489] К смеси *цис*-метил 3-[[2-[3-(трифторметокси)циклобутоксид]ацетил]амино]бицикло[1.1.1]пентане-1-карбоксилата (450 мг, 1,3 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли гидразингидрат (680 мг, 13,3 ммоль) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении.

цис-2-[3-(трифторметокси)циклобутокси]-N-[1-[[3-

(трифторметоксиметил)циклобутанкарбонил]амино]карбамоил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0490] К смеси *цис*-N-[1-(гидразинкарбонил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]-2-[3-(трифторметокси)циклобутокси]ацетамида (200 мг, 0,59 ммоль) в EtOAc (2 мл) добавляли 3-(трифторметоксиметил)циклобутанкарбоновую кислоту (140 мг, 0,71 ммоль), T3P (1,5 г, 2,4 ммоль, 50% в EtOAc) и Et₃N (0,24 г, 2,36 ммоль) при 20 °С. Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщ. раствором NaHCO₃ (5 мл) при 0 °С и экстрагировали EtOAc (3 × 15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле.

2-[3-цис-(трифторметокси)циклобутокси]-N-[3-[5-[3-цис-(трифторметоксиметил)циклобутил]-1,3,4-

оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид (106) и 2-[3-цис-

(трифторметокси)циклобутокси]-N-[3-[5-[3-*транс*-(трифторметоксиметил)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид (5:1 смесь *транс:цис* диастереомеров, 107)

[0491] К смеси *цис*-2-[3-(трифторметокси)циклобутокси]-N-[1-[[3-(трифторметоксиметил)циклобутанкарбонил]амино]карбамоил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида (20 мг, 0,39 ммоль) в CH₃CN (2 мл) добавляли *n*-TsCl (180 мг, 0,97 ммоль) и DIEA (25 мг, 0,19 ммоль) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщ. раствором NaHCO₃ (7 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 7 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (7 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь очищали с использованием обращенно-фазовой ВЭЖХ. Выделяли основной диастереомер. ЖХ-МС: *m/z* = 500,4 [M + H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6,92 (с, 1H), 4,34 (квин., *J* = 7,15 Гц, 1H), 3,98 (д, *J* = 6,15 Гц, 2H), 3,83 (с, 2H), 3,73 (квин., *J* = 6,90 Гц, 1H), 3,67-3,58 (м, 1H), 2,83 (дтд, *J* = 9,94, 6,67, 6,67, 3,20 Гц, 2H), 2,80-2,70 (м, 1H), 2,66-2,59 (м, 6H), 2,59-2,52 (м, 2H), 2,34-2,22 (м, 4H).

ПРИМЕРЫ 108 и 109

1-[3-цис-(трифторметокси)циклобутил]-N-[3-[5-[3-цис-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]пиразол-3-карбоксамид и 2-[3-(трифторметокси)циклобутил]-N-[3-[5-[3-цис-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]пиразол-3-карбоксамид

Этил 1-(3-оксоциклобутил)-1*H*-пиразол-3-карбоксилат

[0492] К раствору этил 1*H*-пиразол-5-карбоксилата (940 мг, 6,7 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли Cs₂CO₃ (2,2 г, 6,71 ммоль) и 3-бромциклобутанон (1,0 г, 6,7 ммоль) при -10 °С. Реакционную смесь перемешивали при -10 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь вливали в H₂O (90 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. Смесь региоизомеров. ЖХ-МС: *m/z* = 209,1 [M+H]⁺.

Этил 1-(3-гидроксициклобутил)-1*H*-пиразол-3-карбоксилат

[0493] Смесь этил 1-(3-оксоциклобутил)-1*H*-пиразол-3-карбоксилата (770 мг, 3,7 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли NaBH₄ (139 мг, 3,7 ммоль) при -30 °С в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при -30 °С в течение 0,5 ч. Реакционную смесь вливали в дополнительное количество насыщ. NH₄Cl (30 мл) при 0 °С в течение 30 мин. Смесь упаривали при пониженном давлении для удаления MeOH, а затем экстрагировали

EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Смесь региоизомеров. ЖХ-МС: m/z = 211,1 [M+H]⁺.

Этил 1-(3-(трифторметокси)циклобутил)-1*H*-пиразол-3-карбоксилат

[0494] К смеси AgOTf (2,4 г, 9,4 ммоль), Selectfluor (1,7 г, 4,7 ммоль) и KF (729 мг, 12,6 ммоль) в EtOAc (20 мл) добавляли этил 1-(3-гидроксициклобутил)-1*H*-пиразол-3-карбоксилат (660 мг, 3,1 ммоль), затем 2-фторпиридин (914 мг, 9,4 ммоль) и TMSCF₃ (1,34 г, 9,42 ммоль) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 15 ч. Реакционную смесь фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. Смесь региоизомеров. ЖХ-МС: m/z = 279,1 [M+H]⁺.

1-(3-(трифторметокси)циклобутил)-1*H*-пиразол-3-карбоновая кислота

[0495] К раствору этил 1-[3-(трифторметокси)циклобутил]-1*H*-пиразол-3-карбоксилата (460 мг, 1,7 ммоль) в ТГФ (5 мл) и H₂O (5 мл) добавляли LiOH·H₂O (208 мг, 5,0 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 15 °С в течение 6 ч, а затем при 35 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли в H₂O (60 мл) и экстрагировали МТВЕ (3 × 20 мл). Водную фазу доводили до pH = 1 и экстрагировали ДХМ:MeOH (3 × 20 мл, об:об = 10:1). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Смесь региоизомеров. ЖХ-МС: m/z = 251,1 [M+H]⁺.

1-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-*N*-[3-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]пиразол-3-карбоксамид и 2-[3-(трифторметокси)циклобутил]-*N*-[3-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]пиразол-3-карбоксамид

[0496] К раствору 1-[3-(трифторметокси)циклобутил]пиразол-3-карбоновой кислоты (60 мг, 0,24 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли НАТУ (91 мг, 0,24 ммоль), DIEA (84 мг, 0,65 ммоль) и гидрохлорид *цис*-1-[5-[3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]бицикло[1.1.1]пентан-3-амин (от 8:1 до 10:1 в пользу *цис*-диастереомера) (71 мг, 0,22 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 15 °С в течение 15 ч. Реакционную смесь вливали в H₂O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь очищали с использованием обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением:

[0497] 1-[*цис*-3-(трифторметокси)циклобутил]-*N*-[3-[5-[*цис*-3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]пиразол-3-карбоксамид (ВЭЖХ пик 1, основной диастереомер основного конституционального изомера) ЖХ-МС: m/z = 522,4 [M + H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,43 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 6,80 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 4,71 (квин., J = 7,5 Гц, 1H), 4,57 (квин., J = 7,3 Гц, 1H), 4,48-4,37 (м, 1H), 3,39-3,27 (м, 1H), 3,05-2,83 (м, 6H), 2,70 (с, 8H).

[0498] 2-[3-(трифторметокси)циклобутил]-*N*-[3-[5-[*цис*-3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]пиразол-3-карбоксамид (ВЭЖХ пик 2, смесь диастереомеров минорного конституционального изомера) ЖХ-МС: m/z = 522,4 [M + H]⁺

ПРИМЕРЫ 110 и 111

(4-хлорфенил)метил-*N*-[3-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]карбамат и (4-хлорфенил)метил-*N*-[3-[5-[3-*транс*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]карбамат
(4-хлорфенил)метил(4-нитрофенил)карбонат

[0499] К раствору (4-хлорфенил)метанола (3,7 г, 25,6 ммоль) в ДХМ (35 мл) добавляли (4-нитрофенил)карбонхлоридат (6,7 г, 33,2 ммоль) и DMAP (31 мг, 0,26 ммоль). Через 30 мин, добавляли DIEA (4,3 г, 33,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили добавлением H₂O (35 мл) при 0 °С и экстрагировали ДХМ (35 мл), затем EtOAc (3 × 35 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении.

(4-Хлорфенил)метил-*N*-[3-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]карбамат и (4-хлорфенил)метил-*N*-[3-[5-[3-*транс*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]карбамат

[0500] К смеси (4-хлорфенил)метил(4-нитрофенил)карбоната (213 мг, 0,69 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли 1-[5-[3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]бицикло[1.1.1]пентан-3-амин (от 8:1 до 10:1 в пользу *цис*- диастереомера) (100 мг, 0,35 ммоль), Et₃N (0,10 мл, 0,69 ммоль) и DMAP (4 мг, 0,003 ммоль) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили добавлением H₂O (5 мл) при 0 °С и экстрагировали EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь очищали с использованием обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением:

цис-(3-(5-(3-(трифторметокси)циклобутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамата.

[0501] ЖХ-МС: $m/z = 458,3$ [M + H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,39-7,32 (м, 2H), 7,32-7,28 (м, 2H), 5,33 (уш. с., 1H), 5,07 (уш. с., 2H), 4,70 (квин., $J = 7,5$ Гц, 1H), 3,40-3,25 (м, 1H), 2,92-2,81 (м, 2H), 2,68 (кв, $J = 10,0$ Гц, 2H), 2,61-2,45 (м, 6H).

4-хлорбензил *транс*-(3-(5-(3-(трифторметокси)циклобутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамата.

[0502] ЖХ-МС: $m/z = 458,1$ [M + H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,30-7,25 (м, 2H), 7,24-7,20 (м, 2H), 5,22 (уш. с., 1H), 5,00 (уш. с., 2H), 4,91 (квин., $J = 7,0$ Гц, 1H), 3,69-3,56 (м, 1H), 2,85-2,64 (м, 4H), 2,46 (уш. с., 6H).

ПРИМЕРЫ 112 И 113

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[3-[5-[2-*транс*-метилциклопропил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0503] Рацемическую смесь 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[1-[5-(2-метилциклопропил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида разделяли хиральной СФХ с получением:

[0504] 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[1-[5-[2-метилциклопропил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида (Пик 1 в СФХ, энантиомер 1). ЖХ-МС: $m/z = 392,3$ [M + H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,34 (т, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,95 (уш. с., 1H), 6,77 (дд, $J = 2,9, 10,3$ Гц, 1H), 6,72-6,63 (м, 1H), 4,45-4,39 (м, 1H), 4,42 (с, 1H), 2,61 (с, 6H), 1,85-1,79 (м, 1H), 1,53-1,43 (м, 1H), 1,34-1,24 (м, 1H), 1,21 (д, $J = 6,0$ Гц, 3H), 0,93 (ддд, $J = 4,8, 6,1, 8,5$ Гц, 1H).

[0505] 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[1-[5-[2-метилциклопропил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида (Пик 2 в СФХ, энантиомер 2). ЖХ-МС: $m/z = 392,3$ $[M + H]^+$. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,34 (т, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,77 (дд, $J = 2,8, 10,2$ Гц, 1H), 6,69 (ддд, $J = 1,3, 2,9, 8,9$ Гц, 1H), 4,42 (с, 2H), 2,61 (с, 6H), 1,82 (т.д., $J = 4,5, 8,7$ Гц, 1H), 1,53-1,43 (м, 1H), 1,33-1,25 (м, 1H), 1,21 (д, $J = 6,0$ Гц, 3H), 0,96-0,88 (м, 1H).

ПРИМЕР 114

N-[3-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]-2-[3-*цис*-(трифторметокси)циклопентокси]ацетамид

трет-бутил 2-циклопент-3-ен-1-илоксиацетат

[0506] К смеси циклопент-3-ен-1-ола (3,0 г, 35,7 ммоль), трет-бутил 2-бромацетата (10,4 г, 53,5 ммоль), гидросульфата тетрабутиламмония (600 мг, 1,8 ммоль) и H₂O (1,5 мл) в толуоле (60 мл) добавляли NaOH (21,4 г, 535,0 ммоль) в H₂O (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили добавлением водой (30 мл) при 0 °С и экстрагировали МТВЕ (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле.

трет-Бутил 2-(3-гидроксициклопентокси)ацетат

[0507] К раствору трет-бутил 2-циклопент-3-ен-1-илоксиацетата (1,0 г, 5,0 ммоль) в ТГФ (40 мл) по каплям добавляли 9-BBN (0,5 М в ТГФ, 12,1 мл) при 0 °С в течение 50 мин в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 10 мин, а затем нагревали до 20 °С и перемешивали в течение 4 ч. Затем добавляли суспензию моногидрата пербората натрия (1,5 г, 15,1 ммоль) в воде (56 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч, а затем фильтровали и экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле.

цис-[3-(2-трет-бутоксид-2-оксо-этокси)циклопентил] 4-нитробензоат

[0508] К смеси трет-бутил 2-[3-гидроксициклопентокси]ацетата (2,8 г, 13,0 ммоль) и 4-нитробензойной кислоты (2,4 г, 14,2 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавляли PPh₃ (5,1 г, 19,4 ммоль) при 20 °С в атмосфере N₂. Затем добавляли DIAD (13,1 г, 64,7 ммоль) при 0 °С в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле.

цис-трет-Бутил 2-(3-гидроксициклопентокси)ацетат

[0509] К смеси *цис*-[3-(2-трет-бутоксид-2-оксо-этокси)циклопентил] 4-нитробензоата (3,8 г, 10,4 ммоль) в ТГФ (15 мл), H₂O (3 мл) и MeOH (30 мл) добавляли K₂CO₃ (1,4 г, 10,4 ммоль) при 20 °С в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле.

***цис*-трет-Бутил 2-[3-(трифторметокси)циклопентокси]ацетат**

[0510] К смеси AgOTf (2,1 г, 8,3 ммоль) в EtOAc (20 мл) добавляли Selectfluor (1,5 г, 4,2 ммоль), KF (0,6 г, 11,1 ммоль), и *цис*-трет-бутил 2-(3-гидроксициклопентокси)ацетат (0,6 г, 2,8 ммоль) в атмосфере N₂, затем 2-фторпиридин (0,8 г, 8,3 ммоль) и TMSCF₃ (1,2 г, 8,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колонки на силикагеле.

***цис*-2-[3-(трифторметокси)циклопентокси]уксусная кислота**

[0511] К смеси *цис*-трет-бутил 2-[3-(трифторметокси)циклопентокси]ацетата (100 мг, 0,35 ммоль) в ДХМ (3 мл) одной порцией добавляли ТФК (1,6 г, 14,1 ммоль) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении.

***N*-[3-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]-2-[3-*цис*-(трифторметокси)циклопентокси]ацетамид**

[0512] К смеси *цис*-2-[3-(трифторметокси)циклопентокси]уксусной кислоты (60 мг, 0,26 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли NATU (120 мг, 0,32 ммоль) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в течение 20 мин, затем к раствору добавляли 1-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]бицикло[1.1.1]пентан-3-амин HCl соль (86 мг, 0,26 ммоль; соотношение *цис*- к транс- от 8:1 до 10:1) и DIEA (136 мг, 1,05 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили добавлением H₂O (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь очищали с использованием обращенно-фазовой ВЭЖХ. ЖХ-МС: $m/z = 500,4$ [M + H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,06 (уш. с., 1H), 4,80-4,73 (м, 1H), 4,73-4,63 (м, 1H), 4,08-3,99 (м, 1H), 3,95-3,83 (м, 2H), 3,31 (тт, $J = 10,12, 7,76$ Гц, 1H), 2,86 (дтд, $J = 9,76, 7,26, 7,26, 2,82$ Гц, 2H), 2,73-2,63 (м, 2H), 2,60 (с, 6H), 2,14-2,05 (м, 3H), 2,05-1,91 (м, 2H), 1,89-1,79 (м, 1H).

ПРИМЕР 115

2-спиро[2,3]гексан-5-илокси-*N*-[3-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0513] Получен с использованием общей методики А с использованием 1-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]бицикло[1.1.1]пентан-3-амин HCl соль (50 мг, 0,15 ммоль; соотношение *цис*- к транс- от 8:1 до 10:1), 2-спиро[2,3]гексан-5-илоксиуксусной кислоты (36 мг, 0,23 ммоль), NEt₃ (0,07 мл, 0,49 ммоль) и ТЗР (0,27 мл, 0,46 ммоль, 50% в EtOAc) в EtOAc (1,5 мл). Неочищенную реакционную смесь очищали с использованием обращенно-фазовой ВЭЖХ. ЖХ-МС, $m/z = 428,2$ [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,05 (с, 1H), 4,72 (т, $J = 7,5$ Гц, 1H), 4,27 (т, $J = 6,8$ Гц, 1H), 3,85 (д, $J = 4,3$ Гц, 2H), 3,33 (д, $J = 10,2$ Гц, 1H), 2,88 (дт, $J = 7,4, 2,5$ Гц, 2H), 2,71-2,69 (м, 2H), 2,64 (с, 6H), 2,32-2,28 (м, 2H), 2,21 (т.д., $J = 7,5, 3,8$ Гц, 2H), 0,50-0,43 (м, 4H).

ПРИМЕР 116

2-[1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил]окси-*N*-[3-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0514] Получен с использованием общей методики А с использованием 1-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]бицикло[1.1.1]пентан-3-амин HCl соль (75 мг, 0,23 ммоль; соотношение *цис*- к транс- от 8:1 до 10:1), 2-[1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил]оксиуксусной кислоты (74 мг, 0,35 ммоль), NEt₃ (0,16 мл, 1,15 ммоль) и ТЗР (0,41 мл, 0,69 ммоль, 50% в EtOAc) в EtOAc (2,3 мл). Неочищенную реакционную смесь очищали с использованием обращенно-фазовой ВЭЖХ. ЖХ-МС,

$m/z = 485,4$ [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц; CDCl₃): δ 7,01 (с, 1H), 4,71 (кв, J = 7,5 Гц, 1H), 4,26 (квинтет, J = 5,4 Гц, 1H), 3,86 (с, 2H), 3,77-3,72 (м, 2H), 3,38-3,28 (м, 3H), 3,07 (кв, J = 9,3 Гц, 2H), 2,87 (дтт, J = 11,2, 6,0, 2,9 Гц, 2H), 2,74-2,66 (м, 2H), 2,66 (д, J = 2,0 Гц, 6H).

ПРИМЕР 117

2-[[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]метокси]-N-[3-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0515] Получен с использованием общей методики А с использованием 1-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]бицикло[1.1.1]пентан-3-амин HCl соль (50 мг, 0,15 ммоль; соотношение *цис*- к *транс*- от 8:1 до 10:1), *цис*-2-[[3-(трифторметокси)циклобутил]метокси]уксусной кислоты (53 мг, 0,23 ммоль), NEt₃ (0,11 мл, 0,77 ммоль) и ТЗР (0,27 мл, 0,46 ммоль, 50% в EtOAc) в EtOAc (1,5 мл). Неочищенную реакционную смесь очищали с использованием обращенно-фазовой ВЭЖХ. ЖХ-МС, $m/z = 500,3$ [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц; CDCl₃): δ 6,94 (с, 1H), 4,71 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 4,60 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 3,93 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 3,54 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 3,36-3,31 (м, 1H), 2,87 (кв.кв., J = 6,4, 2,6 Гц, 2H), 2,73-2,65 (м, 2H), 2,65 (д, J = 0,5 Гц, 6H), 2,54 (дтт, J = 12,9, 7,3, 3,0 Гц, 2H), 2,23 (дд, J = 8,6, 6,6 Гц, 1H), 2,07 (т.д., J = 8,8, 2,2 Гц, 2H).

ПРИМЕР 118

N-[3-[5-[1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]-2-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси]ацетамид

[0516] *цис*-N-[1-[5-(1H-пиразол-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]-2-[3-(трифторметокси)циклобутокси]ацетамид (16 мг, 0,04 ммоль) растворяли в ДМФА (0,8 мл). Затем добавляли Cs₂CO₃ (25 мг, 0,08 ммоль) и 2,2,2-трифторэтил трифторметансульфонат (0,01 мл, 0,05 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли насыщ. раствором NaHCO₃ (5 мл) и EtOAc (10 мл). Слои разделяли и водн. слой экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 x 20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (1 x 20 мл), а затем сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь очищали с использованием обращенно-фазовой ВЭЖХ. ЖХ-МС, $m/z = 496,3$ [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц; CDCl₃): δ 8,16 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 4,81 (кв, J = 8,2 Гц, 2H), 4,36 (т, J = 7,1 Гц, 1H), 3,86 (с, 2H), 3,75 (т, J = 6,9 Гц, 1H), 2,85 (кв.д., J = 6,6, 3,3 Гц, 2H), 2,68 (с, 6H), 2,32-2,29 (м, 2H).

ПРИМЕР 119

N-[3-[5-[1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]-2-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси]ацетамид

[0517] *цис*-N-[1-[5-(1H-пиразол-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]-2-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси]ацетамид (48 мг, 0,12 ммоль) растворяли в ДМФА (1,2 мл). Затем добавляли Cs₂CO₃ (76 мг, 0,23 ммоль) и 2,2,2-трифторэтил трифторметансульфонат (0,02 мл, 0,14 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли насыщ. раствором NaHCO₃ (5 мл) и EtOAc (10 мл). Слои разделяли и водн. слой экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 x 20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (1 x 20 мл), а затем сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь очищали с использованием обращенно-фазовой ВЭЖХ. ЖХ-МС, $m/z = 496,4$ [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц; CDCl₃): δ 7,67 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 2,5 Гц,

1H), 6,95 (с, 1H), 4,86 (кв, $J = 8,2$ Гц, 2H), 4,35 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,85 (с, 2H), 3,75 (т, $J = 6,9$ Гц, 1H), 2,85 (дтд, $J = 9,9, 6,7, 3,2$ Гц, 2H), 2,71 (д, $J = 40,0$ Гц, 6H), 2,34-2,27 (м, 2H).

ПРИМЕР 120

2-(4-циклопропилфенокси)-*N*-[3-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0518] Получен с использованием общей методики А с использованием 1-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]бицикло[1.1.1]пентан-3-амин (50 мг, 0,17 ммоль; соотношение *цис*- к *транс*- от 8:1 до 10:1), 2-(4-циклопропилфенокси)уксусной кислоты (50 мг, 0,26 ммоль), NEt_3 (0,12 мл, 0,86 ммоль) и ТЗР (0,3 мл, 0,52 ммоль, 50% в EtOAc) в EtOAc (1,7 мл). Неочищенную реакционную смесь очищали с использованием обращенно-фазовой ВЭЖХ. ЖХ-МС, $m/z = 464,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц; CDCl_3): δ 7,10-7,05 (м, 3H), 6,87-6,83 (м, 2H), 4,72 (т, $J = 7,5$ Гц, 1H), 4,44 (с, 2H), 3,34 (т.д., $J = 9,0, 2,4$ Гц, 1H), 2,92-2,85 (м, 2H), 2,75-2,67 (м, 2H), 2,67 (с, 6H), 1,89 (дт, $J = 9,3, 4,2$ Гц, 1H), 0,98-0,93 (м, 2H), 0,67-0,63 (м, 2H).

ПРИМЕР 121

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[3-[5-[2-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0519] 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[1-[5-(2-метилазетидин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид; 2,2,2-трифторуксусную кислоту (13 мг, 0,03 ммоль) растворяли в EtOAc (0,5 мл). Затем добавляли воду (0,5 мл), NaHCO_3 (11 мг, 0,13 ммоль) и 2,2,2-трифторэтил трифторметансульфонат (0,01 мл, 0,05 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли насыщ. раствором NaHCO_3 (5 мл) и EtOAc (10 мл). Слои разделяли и водн. слой экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь очищали с использованием обращенно-фазовой ВЭЖХ. ЖХ-МС, $m/z = 489,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц; CDCl_3): δ 7,36 (т, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,79 (дд, $J = 10,2, 2,8$ Гц, 1H), 6,71 (ддд, $J = 8,9, 2,7, 1,1$ Гц, 1H), 4,44 (с, 2H), 3,95 (т, $J = 7,3$ Гц, 1H), 3,68-3,66 (м, 1H), 3,55 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 3,38 (дд, $J = 8,8, 7,0$ Гц, 1H), 3,14 (д, $J = 9,7$ Гц, 1H), 3,06 (д, $J = 9,3$ Гц, 1H), 2,67 (д, $J = 5,5$ Гц, 6H), 1,37 (д, $J = 6,0$ Гц, 3H).

ПРИМЕР 122

трет-Бутил 3-[5-[3-[[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетил]амино]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-метил-азетидин-1-карбоксилат

[0520] Получен с использованием общей методики С с использованием 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[1-(гидразинкарбонил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида (60 мг, 0,18 ммоль), 1-трет-бутоксикарбонил-2-метил-азетидин-3-карбоновой кислоты (59 мг, 0,27 ммоль), NEt_3 (0,13 мл, 0,92 ммоль) и ТЗР (0,65 мл, 0,55 ммоль, 50% в EtOAc) в EtOAc (1,8 мл). ЖХ-МС, $m/z = 451,3$ $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_7]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц; CDCl_3): δ 7,37 (т, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,80 (дд, $J = 10,2, 2,8$ Гц, 1H), 6,72 (ддд, $J = 8,9, 2,8, 1,2$ Гц, 1H), 4,54 (т, $J = 6,3$ Гц, 1H), 4,45 (с, 2H), 4,19 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 4,15 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,53 (дд, $J = 6,6, 1,9$ Гц, 1H), 2,68 (с, 6H), 1,55 (д, $J = 6,3$ Гц, 3H), 1,49 (с, 9H).

ПРИМЕР 123

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[3-[5-[1-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил)азетидин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0521] *N*-[1-[5-(азетидин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамид; 2,2,2-трифторуксусную кислоту (45 мг, 0,09 ммоль) растворяли в CHCl_3 (0,9 мл), затем добавляли 1,1,1-трифторпропан-2-он (1,6 мл, 17,76 ммоль). Затем добавляли в виде твердого вещества одной порцией NaCNBH_3 (17 мг, 0,27 ммоль), а затем MeOH (0,9 мл) при температуре окружающей среды. Через 1 ч добавляли дополнительное количество 1,1,1-трифторпропан-2-она (1,6 мл, 17,76 ммоль). Еще через 11 ч добавили еще одну порцию NaCNBH_3 (17 мг, 0,27 ммоль). После объединения в течение 20 ч, реакционную смесь разбавляли насыщ. раствором NaHCO_3 (15 мл) и EtOAc (40 мл). Слои разделяли и водн. слой экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь очищали с использованием обращенно-фазовой ВЭЖХ. ЖХ-МС, $m/z = 489,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц; CDCl_3): δ 7,36 (т, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,79 (дд, $J = 10,2, 2,8$ Гц, 1H), 6,72-6,69 (м, 1H), 4,44 (с, 2H), 3,95 (дд, $J = 13,1, 6,2$ Гц, 2H), 3,81 (ддд, $J = 8,2, 5,9, 2,3$ Гц, 1H), 3,62-3,58 (м, 2H), 2,97 (т, $J = 6,6$ Гц, 1H), 2,67 (с, 6H), 1,18 (д, $J = 6,6$ Гц, 3H).

ПРИМЕР 124

2-(4-Хлор-3-фторфенокси)-*N*-[3-[5-[5-*цис*-(трифторметоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0522] Получен с использованием общей методики С с использованием 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[1-(гидразинкарбонил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида (40 мг, 0,12 ммоль), *цис*-5-(трифторметоксиметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (39 мг, 0,18 ммоль), NEt_3 (0,09 мл, 0,61 ммоль) и ТЗР (0,44 мл, 0,37 ммоль, 50% в EtOAc) в EtOAc (1,2 мл). ЖХ-МС, $m/z = 506,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц; CDCl_3): δ 7,36 (т, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,80 (дд, $J = 10,2, 2,8$ Гц, 1H), 6,71 (ддд, $J = 8,9, 2,9, 1,2$ Гц, 1H), 5,23 (дд, $J = 7,5, 5,3$ Гц, 1H), 4,44 (с, 2H), 4,41 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 4,07 (дд, $J = 10,3, 4,2$ Гц, 1H), 4,01 (дд, $J = 10,3, 5,4$ Гц, 1H), 2,67 (с, 6H), 2,52-2,39 (м, 2H), 2,25 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 2,09 (т, $J = 6,4$ Гц, 1H).

ПРИМЕР 125

2-(4-Хлор-3-фторфенокси)-*N*-[3-[5-[(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0523] Получен с использованием общей методики С с использованием 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[1-(гидразинкарбонил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида (40 мг, 0,12 ммоль), 2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)уксусной кислоты ТФК соль (51 мг, 0,18 ммоль), NEt_3 (0,09 мл, 0,61 ммоль) и ТЗР (0,44 мл, 0,37 ммоль, 50% в EtOAc) в EtOAc (1,2 мл). ЖХ-МС, $m/z = 457,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц; CDCl_3): δ 7,36 (т, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,80 (дд, $J = 10,2, 2,9$ Гц, 1H), 6,71 (ддд, $J = 8,9, 2,9, 1,3$ Гц, 1H), 4,44 (с, 2H), 3,94 (с, 2H), 3,10 (т, $J = 13,1$ Гц, 2H), 2,94 (т, $J = 7,0$ Гц, 2H), 2,68 (с, 6H), 2,35 (дт, $J = 14,4, 7,3$ Гц, 2H).

ПРИМЕР 126

2-(4-Хлор-3-фторфенокси)-*N*-[3-[5-[[3-(трифторметил)азетидин-1-ил]метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0524] Получен с использованием общей методики С с использованием 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[1-(гидразинкарбонил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида (40 мг, 0,12 ммоль), 2,2,2-трифторуксусной кислоты; 2-[3-(трифторметил)азетидин-1-ил]уксусной кислоты (54 мг, 0,18 ммоль), NEt_3 (0,09 мл, 0,61 ммоль) и ТЗР (0,22 мл, 0,37 ммоль, 50% в EtOAc) в EtOAc (1,2 мл). ЖХ-МС, $m/z = 475,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц; CDCl_3): δ 7,39-7,34 (м, 1H), 6,95 (д, $J = 0,6$ Гц, 1H), 6,79 (дд, $J = 10,3, 2,9$ Гц, 1H), 6,71 (ддд, $J = 8,9, 2,9, 1,2$ Гц, 1H), 4,44 (д, $J = 3,0$ Гц, 2H), 3,86 (с, 2H), 3,69 (т, $J = 8,3$ Гц, 2H), 3,45 (т, $J = 7,7$ Гц, 2H), 3,28-3,22 (м, 1H), 2,67 (с, 6H).

ПРИМЕР 127

2-(4-Хлор-3-фторфенокси)-*N*-[3-[5-[4-(2,2,2-трифторэтил)морфолин-2-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0525] 2-(4-Хлор-3-фторфенокси)-*N*-[1-(5-морфолин-2-ил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид; 2,2,2-трифторуксусную кислоту (12 мг, 0,02 ммоль) растворяли в EtOAc (0,5 мл). Затем последовательно добавляли воду (0,5 мл), NaHCO₃ (10 мг, 0,11 ммоль) и 2,2,2-трифторэтил трифторметансульфонат (0,01 мл, 0,03 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали до 50 °С в течение 6 ч, затем добавляли 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (0,01 мл, 0,03 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли насыщ. раствором NaHCO₃ (5 мл) и EtOAc (10 мл). Слои разделяли и водн. слой экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь очищали с использованием обращенно-фазовой ВЭЖХ. ЖХ-МС, *m/z* = 505,3 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц; CDCl₃): δ 7,39-7,35 (м, 1H), 6,98-6,92 (м, 1H), 6,83-6,75 (м, 1H), 6,74-6,68 (м, 1H), 4,92-4,82 (м, 1H), 4,53-4,33 (м, 2H), 4,14-3,99 (м, 1H), 3,96-3,80 (м, 1H), 3,31-3,18 (м, 1H), 3,17-3,03 (м, 2H), 3,00-2,86 (м, 2H), 2,78-2,70 (м, 1H), 2,70 (д, *J* = 1,7 Гц, 6H).

ПРИМЕР 128

трет-Бутил 2-[5-[3-[[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетил]амино]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]морфолин-4-карбоксилат

[0526] Получен с использованием общей методики С с использованием 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[1-(гидразинкарбонил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида (48 мг, 0,15 ммоль), 4-(трет-бутоксикарбонил)морфолин-2-карбоновой кислоты (51 мг, 0,22 ммоль), NEt₃ (0,10 мл, 0,73 ммоль) и ТЗР (0,52 мл, 0,44 ммоль, 50% в EtOAc) в EtOAc (1,5 мл). ЖХ-МС, *m/z* = 467,2 [M-C₄H₇]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц; CDCl₃): δ 7,36 (т, *J* = 8,6 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,79 (дд, *J* = 10,2, 2,8 Гц, 1H), 6,71 (ддд, *J* = 8,9, 2,9, 1,2 Гц, 1H), 4,74 (дд, *J* = 10,1, 2,9 Гц, 1H), 4,44 (с, 2H), 4,28-4,25 (м, 1H), 4,07-4,03 (м, 1H), 3,97-3,92 (м, 1H), 3,75-3,69 (м, 1H), 3,41-3,33 (м, 1H), 3,19-3,12 (м, 1H), 2,64 (с, 6H), 1,47 (с, 9H).

ПРИМЕР 129

2-(4-Хлор-3-фторфенокси)-*N*-[3-[5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0527] Получен с использованием общей методики С с использованием 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-*N*-[1-(гидразинкарбонил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида (40 мг, 0,12 ммоль), 2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)уксусной кислоты; 2,2,2-трифторуксусной кислоты (49 мг, 0,18 ммоль), NEt₃ (0,09 мл, 0,61 ммоль) и ТЗР (0,44 мл, 0,37 ммоль, 50% в EtOAc) в EtOAc (1,2 мл). ЖХ-МС, *m/z* = 443,3 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц; CDCl₃): δ 7,39-7,33 (м, 1H), 6,97-6,95 (м, 1H), 6,81-6,78 (м, 1H), 6,73-6,70 (м, 1H), 4,44-4,43 (м, 2H), 3,98 (дт, *J* = 2,1, 1,0 Гц, 2H), 3,86-3,79 (м, 4H), 2,68 (с, 6H).

ПРИМЕР 130

2-(4-Хлор-3-фторфенокси)-*N*-[3-[5-[1-(2,2-дифторэтил)азетидин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0528] *N*-[1-[5-(азетидин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамид (45 мг, 0,11 ммоль) растворяли в EtOAc (1,8 мл). Затем последовательно добавляли воду (1,0 мл), NaHCO₃ (49 мг, 0,57 ммоль) и 2,2-дифторэтилтрифторметансульфонат (0,02 мл, 0,14 ммоль) при 0 °С. Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре 50 °С в течение ночи. Реакционную

смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли насыщ. раствором NaHCO_3 (5 мл) и EtOAc (10 мл). Слои разделяли и водн. слой экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь очищали с использованием обращенно-фазовой ВЭЖХ. ЖХ-МС, $m/z = 457,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц; CDCl_3): δ 7,36 (т, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,80 (дд, $J = 10,2, 2,9$ Гц, 1H), 6,71 (ддд, $J = 8,9, 2,8, 1,2$ Гц, 1H), 5,80 (тт, $J = 55,8, 4,3$ Гц, 1H), 4,44 (с, 2H), 3,98-3,93 (м, 1H), 3,87 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H), 3,62-3,59 (м, 2H), 2,95-2,86 (м, 2H), 2,65 (д, $J = 5,3$ Гц, 6H).

ПРИМЕР 131

2-(4-Хлор-3-фторфенокси)-N-[3-[5-(2,2-дифтор-1,1-диметил-этил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0529] Получен с использованием общей методики А с использованием 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[1-(гидразинкарбонил)-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамида (40 мг, 0,12 ммоль), 3,3-дифтор-2,2-диметилпропановой кислоты (25 мг, 0,18 ммоль), NEt_3 (0,09 мл, 0,61 ммоль) и ТЗР (0,22 мл, 0,37 ммоль, 50% в EtOAc) в EtOAc (1,2 мл). Неочищенную реакционную смесь очищали с использованием обращенно-фазовой ВЭЖХ. ЖХ-МС, $m/z = 430,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц; CDCl_3): δ 7,36 (т, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,80 (дд, $J = 10,2, 2,8$ Гц, 1H), 6,71 (ддд, $J = 8,9, 2,9, 1,2$ Гц, 1H), 5,95 (т, $J = 56,0$ Гц, 1H), 4,45 (с, 2H), 2,68 (с, 6H), 1,54 (с, 6H).

ПРИМЕР 132

2-(4-Хлор-3-фторфенокси)-N-[3-[метил-2-[3-цис-(трифторметокси)циклобутокси]этил]амино]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методик, аналогичных описанным в данном документе. ЖХ-МС, $m/z = 481,4, 483,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. **ПРИМЕР 133**

2-(4-Хлор-3-фторфенокси)-N-[1-[2-[цис-3-(трифторметокси)циклобутокси]этиламино]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]ацетамид

[0530] N-(1-Амино-3-бицикло[1.1.1]пентанил)-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамид (258,64 мг, 0,91 ммоль), 2-[3-цис-(трифторметокси)циклобутокси]ацетальдегид (120 мг, 0,61 ммоль) и уксусную кислоту (200 мг, 3,33 ммоль) растворяли в DCE (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водн. 1 н NaOH (50 мл) и ДХМ (50 мл). Слои разделяли и водн. слой экстрагировали ДХМ (3 x 150 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали препаративной ВЭЖХ. ^1H -ЯМР (400 МГц; CDCl_3): δ 7,38-7,33 (м, 1H), 6,89-6,87 (м, 1H), 6,80-6,77 (м, 1H), 6,70 (ддд, $J = 8,9, 2,6, 1,3$ Гц, 1H), 4,35-4,28 (м, 1H), 3,72-3,61 (м, 2H), 3,57-3,46 (м, 2H), 2,91-2,88 (м, 1H), 2,83-2,76 (м, 2H), 2,63-2,44 (м, 5H), 2,33-2,19 (м, 7H). ЖХ-МС $m/z = 467,36$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0531] Следующие Примеры, показанные в Таблице 1, были синтезированы с помощью методик, аналогичных описанным в данном документе.

ПРИМЕРЫ 134-138

Пример	ЖХ-МС (m/z , $[\text{M}+\text{H}]^+$)	Общая методика
134	490,3	Методика Н
135	458,3	Методика Н
136	440,4	Методика Н

Пример	ЖХ-МС (m/z, [M+H] ⁺)	Общая методика
137	440,3	Методика Н
138	458,3	Методика Н

ПРИМЕР 139

N-(3-(4-(4-хлорфенил)-1*H*-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-
(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид

N-(3-((2-(4-хлорфенил)-2-оксоэтил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-
(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид

[0532] Получали с использованием общей методики F, используя 2-бром-1-[3-(трифторметил)фенил]этанон (403 мг, 1,51 ммоль) и *N*-(3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-
(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид HCl соль (500 мг, 1,36 ммоль) в MeCN (5 мл). Очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. ЖХ-МС: *m/z*: 447,2 [M+H]⁺.

N-(3-(*N*-(2-(4-хлорфенил)-2-оксоэтил)формамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-
(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид

[0533] Получали с использованием общей методики G, используя *N*-(3-((2-(4-хлорфенил)-2-
оксоэтил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид (235 мг, 0,53
ммоль) в ДХМ (0,9 мл). ЖХ-МС: *m/z*: 475,2 [M+H]⁺.

N-(3-(4-(4-хлорфенил)-1*H*-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-
(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид

[0534] Получали с использованием общей методики H, используя *N*-(3-(*N*-(2-(4-хлорфенил)-2-
оксоэтил)формамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид (100 мг,
0,21 ммоль) в AcOH (3 мл). ЖХ-МС: *m/z*: 456,2 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,71-7,68 (м, 2H), 7,51
(с, 1H), 7,35-7,33 (м, 2H), 7,19 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 4,35 (квин., *J* = 7,09 Гц, 1H), 3,86 (с, 2H), 3,75 (квин., *J* =
6,88 Гц, 1H), 2,85 (дтд, *J* = 9,86, 6,56, 6,56, 3,30 Гц, 2H), 2,67 (с, 6H), 2,24-2,37 (м, 2H).

[0535] Следующие Примеры, показанные в Таблице 1, были синтезированы с помощью методик,
аналогичных описанным в данном документе.

ПРИМЕРЫ 140-145

Пример	ЖХ-МС (m/z, [M+H] ⁺)	Общая методика
140	454,4	Методика Н
141	456,2	Методика Н
142	454,4	Методика Н
143	458,0	Методика Н
144	458,0	Методика Н
145	430,1	Методика А

ПРИМЕР 146

N-(3-(4-(4-хлор-2-фторфенил)-1*H*-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-
(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид

***N*-3-((2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-оксоэтил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-цис-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид**

[0536] *N*-3-((2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-оксоэтил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-цис-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид получали с использованием общей методики F, используя *N*-3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-цис-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид HCl соль (1,0 г, 3,02 ммоль) и 2-бром-1-(4-хлор-2-фторфенил)этанон (760 мг, 3,02 ммоль) в MeCN (40 мл). Очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта. ЖХ-МС: *m/z*: 465,2 [M+H]⁺.

***N*-3-(*N*-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-оксоэтил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-цис-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид**

[0537] *N*-3-(*N*-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-оксоэтил)формамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-цис-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид получали с использованием общей методики G, используя *N*-3-((2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-оксоэтил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-цис-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид (750 мг, 1,61 ммоль) в ДХМ (8,0 мл). ЖХ-МС: *m/z*: 493,2 [M+H]⁺.

***N*-3-(4-(4-хлор-2-фторфенил)-1*H*-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-цис-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид**

[0538] *N*-3-(4-(4-хлор-2-фторфенил)-1*H*-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-цис-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид получали с использованием общей методики H, используя *N*-3-(*N*-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-оксоэтил)формамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-цис-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид (700 мг, 1,42 ммоль) в AcOH (10 мл). ЖХ-МС: *m/z*: 474,1 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,08 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,38-7,35 (м, 1H), 7,20 (дд, J = 1,8, 8,6 Гц, 1H), 7,14 (дд, J = 1,9, 11,1 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 4,35 (квин., J = 7,2 Гц, 1H), 3,86 (с, 2H), 3,75 (квин., J = 6,9 Гц, 1H), 2,85 (дтд, J = 3,3, 6,6, 9,9 Гц, 2H), 2,66 (с, 6H), 2,39-2,23 (м, 2H).

[0539] Следующие Примеры, показанные в Таблице 1, были синтезированы с помощью методик, аналогичных описанным в данном документе.

ПРИМЕРЫ 147-156

Пример	ЖХ-МС (<i>m/z</i> , [M+H] ⁺)	Общая методика
147	454,4	Методика H
148	508,1	Методика H
149	508,1	Методика H
150	490,1	Методика H
151	491,4	Методика H
152	448,2	Методика A
153	444,3	Методика A
154	486,2	Методика A
155	471,0	Методика A
156	458,3	Методика A

ПРИМЕРЫ 157 и 158

6-хлор-*N*-3-(5-(3-цис-(трифторметокси)циклобутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)хроман-2-карбоксамид

[0540] Получен с использованием общей методики А с использованием 3-(5-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-амин HCl соли (77 мг, 0,23 ммоль; соотношение *цис*- к *транс*- от 8:1 до 10:1) и 6-хлорхроман-2-карбоновой кислоты (50 мг, 0,23 ммоль) в EtOAc (2 мл). Очистку осуществляли с использованием препаративной ВЭЖХ (Waters Xbridge 150 x 25 мм, 5 мкм; подвижная фаза: [А: вода (10 mM NH₄HCO₃) и В: MeCN], В%: от 40% до 65% в течение 10 мин) с последующей хиральной СФХ (Chiralpak AD-3, 150 мм x 4,6 мм, 3 мкм); подвижная фаза: [А: CO₂ и В: MeOH (0,05% ИПС), В%: от 10% до 40% в течение 6 мин. Скорость потока: 2,5 мл/мин, длина волны: 220 нм, обратное давление системы: 1500 фунт/кв. дюйм) с получением:

[0541] Примера 157, элюирующийся первым пик в СФХ: ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,12 - 7,07 (м, 2H), 7,06 (с, 1H), 6,84 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,71 (квин., *J* = 7,5 Гц, 1H), 4,45 (дд, *J* = 2,8, 10,0 Гц, 1H), 3,33 (тт, *J* = 7,7, 10,2 Гц, 1H), 2,90 - 2,78 (м, 4H), 2,69 (уш. д., *J* = 10,5 Гц, 2H), 2,65 (с, 6H), 2,47 - 2,40 (м, 1H), 1,98 (дтд, *J* = 5,4, 10,4, 13,8 Гц, 1H). ЖХ-МС: *m/z*: 484,2 [M + H]⁺.

[0542] Пример 158, элюирующийся вторым пик в СФХ: ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,12 - 7,07 (м, 2H), 7,06 (с, 1H), 6,84 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,71 (квин., *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,45 (дд, *J* = 2,8, 10,1 Гц, 1H), 3,38 - 3,28 (м, 1H), 2,92 - 2,76 (м, 4H), 2,73 - 2,66 (м, 2H), 2,65 (с, 6H), 2,48 - 2,39 (м, 1H), 1,98 (ттд, *J* = 5,3, 10,3, 19,0 Гц, 1H). ЖХ-МС: *m/z*: 484,2 [M + H]⁺.

[0543] Следующие Примеры, показанные в Таблице 1, были синтезированы с помощью методик, аналогичных описанным в данном документе.

ПРИМЕРЫ 159-161

Пример	ЖХ-МС (<i>m/z</i> , [M+H] ⁺)	Общая методика
159	468,2	Методика А
160	468,2	Методика А
161	465,2	Методика А

ПРИМЕР 162

N-[1-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]-2-[4-(трифторметил)фенокси]ацетамид

[0544] Получен с использованием общей методики А с использованием 1-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]бицикло[1.1.1]пентан-3-амин HCl соли (от 8:1 до 10:1 в пользу *цис*- диастереомера) (100 мг, 0,31 ммоль), NEt₃ (155 мг, 1,53 ммоль), раствор ТЗР (117 мг, 0,37 ммоль, 50% в EtOAc) и 2-[4-(трифторметил)фенокси]уксусной кислоты (81 мг, 0,37 ммоль) в EtOAc (1,5 мл) при 20 °С. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением желаемого продукта. ЖХ-МС: *m/z*: = 492,7 [M+H]⁺.

[0545] Следующие Примеры, показанные в Таблице 1, были синтезированы с помощью методик, аналогичных описанным в данном документе.

ПРИМЕРЫ 163-165

Пример	ЖХ-МС (<i>m/z</i> , [M+H] ⁺)	Общая методика
163	502,24	Методика А
164	479,58	Методика А

Пример	ЖХ-МС (<i>m/z</i> , [M+H] ⁺)	Общая методика
165	469,2	Методика А

ПРИМЕР 166

N-[1-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]-6-(трифторметил)хинолин-2-карбоксамид

[0546] Получен с использованием общей методики А с использованием 1-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]бицикло[1.1.1]пентан-3-амин HCl соли (от 8:1 до 10:1 в пользу *цис*-диастереомера) (50 мг, 0,15 ммоль), 6-(трифторметил)хинолин-2-карбоновой кислоты (44 мг, 0,18 ммоль), NEt₃ (0,11 мл, 0,77 ммоль) и ТЗР (58 мг, 0,18 ммоль, 50% в EtOAc) в EtOAc (0,77 мл). Очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ. ЖХ-МС: *m/z*: 513,8 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,73 (с, 1H), 8,47 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 8,41 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 8,29-8,25 (м, 2H), 7,98 (дд, *J* = 8,9, 2,1 Гц, 1H), 4,78-4,70 (м, 1H), 3,37 (тт, *J* = 10,2, 7,8 Гц, 1H), 2,94-2,86 (м, 2H), 2,80 (с, 6H), 2,78-2,69 (м, 2H).

ПРИМЕР 167

3-хлор-*N*-[1-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]хинолин-7-карбоксамид

[0547] Получали с использованием общей методики А с использованием 1-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]бицикло[1.1.1]пентан-3-амин HCl соли (от 8:1 до 10:1 в пользу *цис*-диастереомера) (50 мг, 0,15 ммоль) и 3-хлорхинолин-7-карбоновой кислоты (38 мг, 0,18 ммоль), NEt₃ (0,11 мл, 0,77 ммоль) и раствора ТЗР (58 мг, 0,18 ммоль, 50% в EtOAc) в EtOAc (0,77 мл). Очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ. ЖХ-МС: *m/z*: 479,3 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,89 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,45 (т, *J* = 0,8 Гц, 1H), 8,20-8,19 (м, 1H), 8,06 (дд, *J* = 8,5, 1,7 Гц, 1H), 7,85 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 4,77-4,67 (м, 1H), 3,34 (кв.т., *J* = 10,2, 7,8 Гц, 1H), 2,93-2,83 (м, 2H), 2,79-2,65 (м, 8H).

[0548] Следующие Примеры, показанные в Таблице 1, были синтезированы с помощью методик, аналогичных описанным в данном документе.

ПРИМЕРЫ 168-188

Пример	ЖХ-МС (<i>m/z</i> , [M+H] ⁺)	Общая методика
168	479,4	Методика А
169	479,3	Методика А
170	452,4	Методика А
171	468,3	Методика А
172	469,7	Методика А
173	508,7	Методика А
174	493,7	Методика А
175	485,2	Методика А
176	469,2	Методика А
177	469,1	Методика А
178	453,3	Методика А
179	512,3	Методика А

Пример	ЖХ-МС (<i>m/z</i> , [M+H] ⁺)	Общая методика
180	452,4	Методика А
181	468,3	Методика А
182	479,3	Методика А
183	480,2, 482,0	Методика А
184	523,2, 525,1	Методика А
185	502,3	Методика А
186	502,4	Методика А
187	445,6	Методика А
188	446,6	Методика А

ПРИМЕР 189

6-фтор-*N*-[1-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-бицикло[1.1.1]пентанил]хинолин-2-карбоксамид

[0549] Получали с использованием общей методики А с использованием 1-[5-[3-*цис*-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]бицикло[1.1.1]пентан-3-амин HCl соли (от 8:1 до 10:1 в пользу *цис*-диастереомера) (45 мг, 0,14 ммоль) и 6-фторхинолин-2-карбоновой кислоты (40 мг, 0,21 ммоль) в EtOAc (1,4 мл). Очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ. ЖХ-МС: *m/z*: 463,5 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 8,68 (с, 1H), 8,34-8,29 (м, 2H), 8,15 (дд, *J* = 9,2, 5,3 Гц, 1H), 7,59 (ддд, *J* = 9,2, 8,2, 2,8 Гц, 1H), 7,55-7,52 (м, 1H), 4,77-4,70 (м, 1H), 3,36 (тт, *J* = 10,2, 7,8 Гц, 1H), 2,94-2,86 (м, 2H), 2,80 (с, 6H), 2,77-2,69 (м, 2H).

[0550] Следующие Примеры, показанные в Таблице 1, были синтезированы с помощью методик, аналогичных описанным в данном документе.

ПРИМЕРЫ 190-235

Пример	ЖХ-МС (<i>m/z</i> , [M+H] ⁺)	Общая методика
190	523,2	Методика А
191	446,8	Методика А
192	485,3	Методика А
193	513,2	Методика А
194	486,2	Методика А
195	480,3	Методика А
196	497,3	Методика А
197	450,2	
198	473,2	
199	493,3	
200	338,1	
201	476,2	
202	460,2	Методика А
203	458,3	

Пример	ЖХ-МС (m/z, [M+H] ⁺)	Общая методика
204	493,3	
205	458,2	
206	493,3	
207	493,3	
208	493,3, 495,3	
209	493,3, 495,3	
210	417,3	
211	476,2	
212	460,3	
213	389,1	
214	387,4	
215	422,4	
216	409,3	
217	434,3	
218	434,3	
219	409,3, 411,4	
220	423,4	
221	451,3	
222	451,3	
223	453,3	
224	492,1	
225	496,3	
226	500,4	
227	475,3	
228	474,2	
229	472,2	
230	457,2	
231	492,0	
232	488,2	
233	431,1	Методика А
234	431,2	
235	488,4	

ПРИМЕР 236

N-(3-(1-(4-хлор-3-фторфенил)-1*H*-пиразол-4-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-
(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид

трет-бутил 2-((4-хлор-3-фторфенил)амино)ацетат

[0551] К раствору 4-хлор-3-фторанилина (5,0 г, 34,4 ммоль) и трет-бутил 2-бромацетата (7,4 г, 37,8 ммоль) в ДМФА (50 мл) одной порцией добавляли DIEA (5,33 г, 41,2 ммоль) и NaI (1,0 г, 6,87 ммоль). Смесь нагревали

до 80 °С и перемешивали в течение 16 ч. Смесь выливали в воду (200 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле ЖХ-МС: *m/z*: 204,1 [M-*t*-Bu+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,14 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,38-6,28 (м, 2H), 4,41 (уш. с., 1H), 3,75 (д, *J* = 4,0 Гц, 2H), 1,50 (с, 9H).

2-((4-хлор-3-фторфенил)амино)уксусная кислота

[0552] К раствору трет-бутил 2-((4-хлор-3-фторфенил)амино)ацетата (4,0 г, 15,4 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли ТФК (5 мл) и смесь нагревали до 80 °С в течение 16 ч. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток диспергировали в водн. HCl (20 мл, 6 н) и смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток дважды выпаривали вместе с толуолом (50 мл), растирали в ПЭ:EtOAc (50 мл, об:об 1:1), а затем фильтровали. Осадок на фильтре сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС: *m/z*: 204,1 [M+H]⁺.

2-(4-хлор-3-фтор-*N*-нитрозоанилино)уксусная кислота

[0553] К раствору 2-(4-хлор-3-фторанилино)уксусной кислоты (2,4 г, 10,0 ммоль) в H₂O (20 мл) и MeCN (10 мл) добавляли NaNO₂ (690 мг, 10,0 ммоль) и смесь перемешивали в течение 16 ч при 15 °С. Смесь упаривали при пониженном давлении для удаления MeCN и оставшуюся водную смесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали H₂O (2 × 10 мл), а затем сушили при пониженном давлении, получая желаемый продукт. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 13,23 (уш. с., 1H), 7,84-7,71 (м, 2H), 7,55 (дд, *J* = 1,6, 8,8 Гц, 1H), 4,78 (с, 2H).

3-(4-хлор-3-фторфенил)-1,2,3-оксадиазол-3-ий-5-олат

[0554] Раствор 2-(4-хлор-3-фтор-*N*-нитрозоанилино)уксусной кислоты (1,5 г, 6,45 ммоль) в Ac₂O (15 мл) нагревали до 100 °С в течение 2 ч. Смесь упаривали при пониженном давлении, остаток диспергировали в воде (20 мл), а затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой (2 × 10 мл), а затем сушили при пониженном давлении, получая желаемое соединение. ЖХ-МС: *m/z*: 215,0 [M+H]⁺.

N-(3-(1-(4-хлор-3-фторфенил)-1*H*-пирозол-4-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид

[0555] К раствору 3-(4-хлор-3-фторфенил)-1,2,3-оксадиазол-3-ий-5-олата (50 мг, 0,23 ммоль), *N*-(3-этинилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамида (71 мг, 0,23 ммоль) и NEt₃ (70 мг, 0,70 ммоль) в *трет*-BuOH (1 мл) добавляли динатрий 4-[7-(4-сульфонатофенил)-1,10-фенантролин-4-ил]бензолсульфонат (25 мг, 0,046 ммоль), затем раствор CuSO₄ (7,0 мг, 0,046 ммоль) в H₂O (0,5 мл) и раствор натрия аскорбата (92 мг, 0,46 ммоль) в H₂O (0,5 мл). Смесь нагревали до 60 °С в течение 3 ч. Смесь охлаждали до 15 °С и разбавляли водой (5 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (2 × 5 мл), объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ и дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением желаемого соединения. ЖХ-МС: *m/z*: 474,3 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,69 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,55-7,51 (м, 1H), 7,47-7,36 (м, 2H), 6,87 (с, 1H), 4,37-4,30 (м, 1H), 3,83 (с, 2H), 3,76-3,69 (м, 1H), 2,86-2,80 (м, 2H), 2,40 (с, 6H), 2,32-2,25 (м, 2H).

[0556] Следующие Примеры, показанные в Таблице 1, были синтезированы с помощью методик, аналогичных описанным в данном документе.

ПРИМЕРЫ 237-247

Пример	ЖХ-МС (<i>m/z</i> , [M+H] ⁺)	Общая методика
237	458,4	
238	481,3	
239	475,1	Методика А
240	434,0	Методика А
241	475,1	
242	458,1	
243	458,2	
244	459,4	
245	459,3	
246	467,2	
247	475,3	

ПРИМЕР 248

***N*-(3-(3-(4-хлор-3-фторфенил)изоксазол-5-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-цис-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид**

(*E*)-4-хлор-3-фторбензальдегид оксим

[0557] К раствору 4-хлор-3-фторбензальдегида (2,0 г, 12,6 ммоль) и NH₂OH·HCl (1,05 г, 15,1 ммоль) в EtOH (20 мл) при 0 °С по каплям добавляли раствор NaOH (757 мг, 18,9 ммоль) в H₂O (5 мл) и смесь нагревали 15 °С и перемешивали в течение 3 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл) и упаривали при пониженном давлении для удаления EtOH. Водную фазу экстрагировали EtOAc (2 × 10 мл), объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением остатка, который использовали непосредственно. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,07 (уш. д., *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,83 (уш. с., 1H), 7,41 (кв, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,31-7,22 (м, 1H).

(*Z*)-4-хлор-3-фтор-*N*-гидроксибензимидаилхлорид

[0558] К раствору (*E*)-4-хлор-3-фторбензальдегид оксима (500 мг, 2,88 ммоль) в ДМФА (5,0 мл) по каплям добавляли раствор NCS (423 мг, 3,17 ммоль) в ДМФА (3,0 мл) при 0 °С, и смесь нагревали до 15 °С и перемешивали в течение 4 ч. Смесь разбавляли насыщенным водным NH₄Cl (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3 × 20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением остатка, который использовали непосредственно. ЖХ-МС: *m/z*: 208,0 [M+H]⁺.

***N*-(3-(3-(4-хлор-3-фторфенил)изоксазол-5-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-цис-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид**

[0559] К раствору *N*-(3-этинилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-цис-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамида (50 мг, 0,16 ммоль) и (*Z*)-4-хлор-3-фтор-*N*-гидроксибензимидаилхлорида (69 мг, 0,33 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли NEt₃ (25 мг, 0,25 ммоль) и смесь нагревали до 60 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. ЖХ-МС: *m/z*: 475,3 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃):

δ 7,59 (уш. д., $J = 9,6$ Гц, 1H), 7,54-7,43 (м, 2H), 6,93 (уш. с., 1H), 6,33 (с, 1H), 4,38-4,31 (м, 1H), 3,83 (с, 2H), 3,79-3,71 (м, 1H), 2,83 (уш.дд, $J = 3,2, 6,4$ Гц, 2H), 2,57 (с, 6H), 2,28 (уш. д., $J = 7,2$ Гц, 2H).

[0560] Следующие Примеры, показанные в Таблице 1, были синтезированы с помощью методик, аналогичных описанным в данном документе.

ПРИМЕРЫ 249-253

Пример	ЖХ-МС (m/z , $[M+H]^+$)
249	472,1
250	415,0
251	457,0
252	475,1
253	472,2

ПРИМЕР 254

N-(3-(4-(2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил)-1*H*-имидазол-1-ил)-бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид
трет-бутил *N*-(3-имидазол-1-ил-1-бицикло[1.1.1]пентанил)карбамат

[0561] К смеси формальдегида (4,09 г, 50,4 ммоль, 37%) в MeOH (20 мл) добавляли *трет*-бутил *N*-(1-амино-3-бицикло[1.1.1]пентанил)карбамат (2,0 г, 10,1 ммоль) и ацетат аммония (3,89 г, 50,4 ммоль). Добавляли по каплям оксальдегид (2,93 г, 50,4 ммоль) и смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь доводили до pH = 7-8 с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃ и водную фазу экстрагировали ДХМ:MeOH (об:об 3:1, 3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, получая указанное в заголовке соединение. ЖХ-МС: m/z : 250,2 $[M+H]^+$.

трет-бутил *N*-[3-(4,5-дийодимидазол-1-ил)-1-бицикло[1.1.1]пентанил]карбамат

[0562] К смеси *трет*-бутил *N*-(3-имидазол-1-ил-1-бицикло[1.1.1]пентанил)карбамата (1,0 г, 4,01 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли NIS (2,71 г, 12,03 ммоль) и смесь нагревали до 50 °С в течение 7 ч. Реакционную смесь выливали в смесь воды (30 мл) и насыщенным водным Na₂S₂O₃ (20 мл), а затем экстрагировали EtOAc (3 × 40 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,54 (с, 1H), 5,10 (уш. с., 1H), 2,68 (с, 6H), 1,54-1,42 (м, 9H).

трет-Бутил *N*-[3-(4-йодимидазол-1-ил)-1-бицикло[1.1.1]пентанил]карбамат

[0563] К смеси *трет*-бутил *N*-[3-(4,5-дийодимидазол-1-ил)-1-бицикло[1.1.1]пентанил]карбамата (300 мг, 0,60 ммоль) в ТГФ (5,0 мл) при -78 °С добавляли iso-PrMgCl (2 M, 0,45 мл) и реакционную смесь перемешивали при -78 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщ. раствором водн. NH₄Cl (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, получая желаемый продукт. ЖХ-МС: m/z : 376,0 $[M+H]^+$.

***трет*-Бутил *N*-[3-[4-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]имидазол-1-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]карбамат**

[0564] Смесь *трет*-бутил *N*-[3-(4-йодимидазол-1-ил)-1-бицикло[1.1.1]пентанил]карбамата (100 мг, 0,27 ммоль), [2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]борной кислоты (110 мг, 0,53 ммоль), CsF (121 мг, 0,80 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (20 мг, 0,027 ммоль) и бензил(триэтил)хлорид аммония (6 мг, 0,027 ммоль) герметизировали в пробирке для микроволнового нагрева в толуоле (1 мл) и H₂O (1 мл) и нагревали до 110 °С в течение 2 ч при микроволновом облучении. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ, получая желаемый продукт. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,55 (с, 1H), 7,50 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,07 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 5,07 (уш. с., 1H), 2,57 (с, 6H), 1,49 (с, 9H).

HCl соль 2-[1-(1-амино-3-бицикло[1.1.1]пентанил)имидазол-4-ил]-5-(трифторметил)фенола

[0565] *трет*-Бутил *N*-[3-[4-[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]имидазол-1-ил]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]карбамат (60 мг, 0,15 ммоль) в HCl/EtOAc (4 М, 2 мл) перемешивали при 25 °С в течение 10 мин. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении с получением остатка, который использовали непосредственно.

***N*-(3-(4-(2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил)-1*H*-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-цис-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид**

[0566] К смеси 2-(3-цис-(трифторметокси)циклобутокси)уксусной кислоты (19 мг, 0,086 ммоль) в ДМФА (1,0 мл) при 0 °С добавляли NATU (36 мг, 0,10 ммоль), 2-[1-(1-амино-3-бицикло[1.1.1]пентанил)имидазол-4-ил]-5-(трифторметил)фенол HCl соль (30 мг, 0,087 ммоль) и *N*-метилморфолин (26 мг, 0,26 ммоль). Реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 40 мин. Смесь разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. ЖХ-МС: *m/z*: 506,2 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 12,32 (уш. с., 1H), 7,57 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,50 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,30 (д, *J* = 1,1 Гц, 1H), 7,22 (д, *J* = 1,0 Гц, 1H), 7,07 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 4,36 (квин., *J* = 7,1 Гц, 1H), 3,87 (с, 2H), 3,75 (квин., *J* = 6,8 Гц, 1H), 2,92-2,80 (м, 2H), 2,69 (с, 6H), 2,38-2,23 (м, 2H).

[0567] Следующие Примеры, показанные в Таблице 1, были синтезированы с помощью методик, аналогичных описанным в данном документе.

ПРИМЕРЫ 255-269

Пример	ЖХ-МС (<i>m/z</i> , [M+H] ⁺)
255	515,1
256	488,2
257	472,2
258	503,0
259	474,1
260	504,2
261	390,2
262	462,1
263	456,1

Пример	ЖХ-МС (<i>m/z</i> , [M+H] ⁺)
264	474,1
265	491,1
266	511,1
267	483,1
268	483,1
269	492,1

ПРИМЕР 270

***N*-(3-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1*H*-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид**

4-хлор-2,3-дифторбензоилхлорид

[0568] Получали с использованием общей методики D, используя 4-хлор-2,3-дифторбензойную кислоту (1,0 г, 5,19 ммоль) (COCl)₂ (725 мг, 5,71 ммоль) и ДМФА (2 мл) в ТГФ (20 мл) при 0 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь использовали без дополнительной очистки.

2-бром-1-(4-хлор-2,3-дифторфенил)этанон

[0569] Получали с использованием общей методики E, используя 4-хлор-2,3-дифторбензоилхлорид TMSCHN₂ (2 М, 5,19 мл) и НВг (2,10 г, 10,4 ммоль, 40%). Смесь перемешивали в течение 1 ч. Неочищенный продукт (0,8 г, 57%) использовали непосредственно в виде светло-желтого масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,73-7,68 (м, 1H), 8,34-7,32 (м, 1H), 4,47 (с, 2H).

***N*-(3-((2-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-2-оксоэтил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид**

[0570] Получали с использованием общей методики F, используя 2-бром-1-(4-хлор-2,3-дифторфенил)этанон (200 мг, 0,74 ммоль), *N*-(3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид HCl соль (245 мг, 0,74 ммоль) и Na₂CO₃ (315 мг, 2,97 ммоль) в MeCN (5 мл) при 40 °С в течение 1 ч. Остаток упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-М: *m/z* = 483,2 [M+H]⁺.

***N*-(3-(*N*-(2-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-2-оксоэтил)формамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид**

[0571] Получали с использованием общей методики G, используя *N*-(3-((2-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-2-оксоэтил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид (400 мг, 0,83 ммоль), Ac₂O (483 мг, 3,31 ммоль) и HCOOH (1,5 мл) в ДХМ (2 мл) при 1 ч при 0 °С. Остаток очищали препаративной ТСХ (ПЭ:EtOAc = 1:1) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС: *m/z* = 511,2 [M+H]⁺.

***N*-(3-(4-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-1*H*-имидазол-1-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид**

[0572] Получали с использованием общей методики H, используя *N*-(3-(*N*-(2-(4-хлор-2,3-дифторфенил)-2-оксоэтил)формамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-(3-*цис*-(трифторметокси)циклобутокси)ацетамид (150 мг, 0,29 ммоль) и NH₄OAc (113 мг, 1,47 ммоль) в AcOH (10 мл) при 110 °С в течение 16 ч в атмосфере N₂. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (нейтральной) в следующих условиях: колонка: Waters Xbridge 150 x 25 мм, 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 45%-75%, 10 мин с получением

желаемого продукта. ЖХ-МС: $m/z = 492,1$ $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,85 (ддд, $J = 2,0, 7,2, 8,8$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J = 0,8$ Гц, 1H), 7,40 (дд, $J = 1,2, 4,0$ Гц, 1H), 7,21 (ддд, $J = 2,0, 6,8, 8,8$ Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 4,35 (квин., $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,86 (с, 2H), 3,75 (квин., $J = 6,8$ Гц, 1H), 2,85 (дтд, $J = 3,2, 6,8, 10,0$ Гц, 2H), 2,67 (с, 6H), 2,35-2,24 (м, 2H).

[0573] Следующие Примеры, показанные в Таблице 1, были синтезированы с помощью методик, аналогичных описанным в данном документе.

ПРИМЕРЫ 271-277

Пример	ЖХ-МС (m/z , $[M+H]^+$)
271	492,1
272	520,1
273	548,2
274	462,1
275	422,4
276	476,3
277	496,4

[0574] Данные протонного ЯМР для отдельных соединений представлены в Таблице 3.

Таблица 3

Пр.	Данные протонного ЯМР
159	1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,09 (с, 1H), 6,84 (дд, $J = 6,30, 1,53$ Гц, 2H), 6,80 (уш. д., $J = 8,56$ Гц, 1H), 4,71 (квин., $J = 7,55$ Гц, 1H), 4,43 (дд, $J = 10,21, 2,75$ Гц, 1H), 3,33 (тт, $J = 10,18, 7,73$ Гц, 1H), 2,76 - 2,93 (м, 4H), 2,66 - 2,73 (м, 2H), 2,65 (с, 6H), 2,40 - 2,48 (м, 1H), 1,92 - 2,04 (м, 1H). ЖХ-МС: m/z : 468,2 $[M+H]^+$
160	1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,09 (с, 1H), 6,84 (дд, $J = 6,30, 1,53$ Гц, 2H), 6,80 (уш. д., $J = 8,44$ Гц, 1H), 4,71 (квин., $J = 7,55$ Гц, 1H), 4,43 (дд, $J = 10,21, 2,75$ Гц, 1H), 3,33 (тт, $J = 10,18, 7,73$ Гц, 1H), 2,78 - 2,96 (м, 4H), 2,68 - 2,77 (м, 2H), 2,64 (с, 6H), 2,39 - 2,48 (м, 1H), 1,92 - 2,03 (м, 1H)
207	1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,34 (т, $J = 8,60$ Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,77 (дд, $J = 10,14, 2,87$ Гц, 1H), 6,69 (ддд, $J = 8,99, 2,81, 1,21$ Гц, 1H), 4,53 - 4,63 (м, 1H), 4,45 - 4,52 (м, 1H), 4,41 (с, 2H), 3,60 (т, $J = 8,49$ Гц, 1H), 3,11 (дд, $J = 8,49, 6,95$ Гц, 1H), 2,41 - 2,58 (м, 8H), 2,10 - 2,25 (м, 3H)
208	1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,34 (т, $J = 8,60$ Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,77 (дд, $J = 10,14, 2,87$ Гц, 1H), 6,69 (дт, $J = 8,93, 1,38$ Гц, 1H), 4,54 - 4,63 (м, 1H), 4,44 - 4,52 (м, 1H), 4,41 (с, 2H), 3,60 (т, $J = 8,49$ Гц, 1H), 3,11 (дд, $J = 8,49, 6,95$ Гц, 1H), 2,42 - 2,57 (м, 8H), 2,10 - 2,24 (м, 3H)
209	1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,34 (т, $J = 8,60$ Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,77 (дд, $J = 10,14, 2,87$ Гц, 1H), 6,69 (дт, $J = 8,93, 1,38$ Гц, 1H), 4,82 (квин., $J = 6,67$ Гц, 1H), 4,51 - 4,62 (м, 1H), 4,41 (с, 2H), 3,62 (т, $J = 8,49$ Гц, 1H), 3,08 (т, $J = 7,94$ Гц, 1H), 2,54 - 2,63 (м, 1H), 2,46 - 2,53 (м, 7H), 2,33 - 2,46 (м, 3H)

Пр.	Данные протонного ЯМР
210	^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,34 (т, $J = 8,60$ Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,77 (дд, $J = 10,14, 2,87$ Гц, 1H), 6,69 (дд, $J = 9,26, 2,21$ Гц, 1H), 4,82 (квин., $J = 6,78$ Гц, 1H), 4,51 - 4,60 (м, 1H), 4,41 (с, 2H), 3,62 (т, $J = 8,60$ Гц, 1H), 3,04 - 3,14 (м, 1H), 2,54 - 2,64 (м, 1H), 2,46 - 2,53 (м, 7H), 2,33 - 2,45 (м, 3H)
218	^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,33 (т, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,93 (уш. с., 1H), 6,77 (дд, $J = 2,8, 10,3$ Гц, 1H), 6,68 (дд, $J = 1,2, 2,8, 8,9$ Гц, 1H), 4,54 - 4,45 (м, 1H), 4,40 (с, 2H), 3,59 (т, $J = 8,5$ Гц, 1H), 3,49 (с, 1H), 3,12 - 2,97 (м, 2H), 2,70 - 2,30 (м, 11H)
219	^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,33 (т, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,77 (дд, $J = 2,9, 10,3$ Гц, 1H), 6,69 (т.д., $J = 1,4, 8,9$ Гц, 1H), 4,54 - 4,45 (м, 1H), 4,40 (с, 2H), 3,59 (т, $J = 8,5$ Гц, 1H), 3,12 - 2,99 (м, 2H), 2,72 - 2,26 (м, 11H)

УСЛОВИЯ РАЗДЕЛЕНИЯ

[0575] Условия разделения для выбранных соединений были следующими.

[0576] Соединения 157 и 158 разделяли с помощью СФХ при следующих условиях: колонка: Chiralpak AD-3 150 мм x 4,6 мм, 3 мкм; подвижная фаза: Подвижная фаза: А для СФХ CO_2 и В для MeOH (0,05% ИПС), Градиент: В в А от 10% до 40% в течение 6 мин. Скорость потока: 2,5 мл/мин. Длина волны: 220 нм обратное давление системы: 1500 фунт/кв. дюйм.

[0577] Соединения 159 и 160 разделяли с помощью СФХ при следующих условиях: колонка: DAICEL Chiralpak AD-H (250 мм x 30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: А: CO_2 , В: 0,1% NH_4OH в MeOH; градиент: В% в А: 25%-25% в течение 5 мин).

[0578] Соединения 208 и 209 разделяли с помощью СФХ при следующих условиях: Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (Nano-micro Kromasil C18 100 мм x 30 мм, 5 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% ТФК в воде, В: MeCN, градиент: В% в А: 45%-65% в течение 10 мин) и далее разделяли с помощью хиральной СФХ (Chiralpak IC-H 250 мм x 30 мм, 5 мкм; подвижная фаза: А: CO_2 , В: 0,1% NH_4OH в ИПС, градиент: В% в А: 45%-45% в течение 6 мин).

[0579] Соединения 217 и 218 разделяли с помощью СФХ при следующих условиях: Остаток очищали с помощью СФХ (Chiralpak AD-H 250 мм x 30 мм, 5 мкм, 40 °С; подвижная фаза: А: CO_2 , В: 0,1% NH_4OH в MeOH, градиент: В% в А: 35%-35% в течение 6 мин, поток: 70 г/мин, давление 100 бар).

БИОХИМИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Биохимический анализ соединений

[0580] Клеточный стресс приводит к активации пути интегрированного ответа на стресс через одну из четырех киназ эукариотического фактора инициации 2α и останавливает глобальную трансляцию, допуская при этом трансляцию избранных транскриптов, таких как ATF4 (активирующий фактор транскрипции 4), которые важны для ответа на клеточный стресс. В нормальных условиях небольшие открытые рамки считывания (ORF) в 5'-UTR ATF4 занимают рибосому и предотвращают трансляцию кодирующей последовательности ATF4. Однако в условиях стресса рибосома сканирует эти ORF выше по последовательности и предпочтительно начинает трансляцию в кодирующей последовательности ATF4. Таким образом, трансляция и, следовательно, уровень белка ATF4 являются показателями активации пути ISR. Таким образом, слияние uORF и начала кодирующей последовательности ATF с общим клеточным

репортером, таким как нано-люцифераза, обеспечивает чувствительный и высокопроизводительный способ измерения активности пути ISR.

[0581] Соединения, представленные в данном документе, были протестированы в следующем анализе. Репортер нано-люциферазы ATF4 был сконструирован путем слияния 5'-нетранслируемой полноразмерной области человека (5'-UTR) и небольшой части кодирующей последовательности гена ATF4 выше по последовательности от кодирующей последовательности нано-люциферазы (NLuc), в которой отсутствует иницирующий кодон. В частности, нуклеотиды от +1 до +364 (относительно сайта старта транскрипции) варианта 2 транскрипта ATF4 (NCBI NM_182810.2), фланкированные 5' EcoRI и 3' BamHI сайтами рестрикции, были синтезированы и клонированы в EcoRI/BamHI сайты pLVX-EF1a-IRES-Puro лентивирусного вектора (Clontech). Лентивирусные частицы были получены с помощью способа однократного выстрела Lenti-X (VSV-G, Clontech) в соответствии с инструкциями производителя и использовались для трансдукции клеточной линии нейроглиомы человека H4 (ATCC HTB-148). Клетки H4 отбирали с 1,25 мкг/мл пуромидина, и клональные клеточные линии генерировали путем ограниченного разведения. Мы использовали эту клеточную линию для получения комплексного анализа реакции на стресс (ISR) для оценки активности ингибиторов пути ISR через считывание люминесценции. Клеточную линию H4 ATF4-NLuc (клон 17) высевали при плотности 15000 или 250 клеток в 96-луночный или 384-луночный планшет соответственно в DMEM + 10% фетальной бычьей сыворотки. Через 24 ч испытуемые соединения, разбавленные в диметилсульфоксиде (DMCO), добавляли в течение 30 мин при 37 ° C с последующей активацией пути ISR с помощью 50 мМ водного раствора арсенита натрия в течение дополнительных 6 ч. Реагент люциферазы Nano Glo (N1150, Promega) добавляли в соответствии с инструкциями производителя, и сигнал люминесценции (соответствующий уровню трансляции ATF4 и, следовательно, активации пути ISR) считывали с помощью стандартного планшет-ридера с возможностями обнаружения люминесценции.

[0582] В приведенной ниже таблице активность тестируемых соединений представлена в Таблице 4 следующим образом: +++ = $IC_{50} < 1$ мкМ; ++ = IC_{50} 1-10 мкМ; + = $IC_{50} > 10$ мкМ.

Таблица 4

Пр.	Активность						
1	++	47	+++	95	+++	142	+++
2	++	48	+++	96	+++	143	+++
3	+++	49	+++	97	++	144	+++
4	++	50	+++	98	++	145	+++
5	+++	51	+++	99	+	146	+++
6	+++	52	+++	100	+++	147	+++
7	+++	53	+++	101	++	148	+++
8	+++	55	+++	102	++	149	+++
9	+++	56	++	103	+++	150	+++
10	+++	57	++	104	+++	151	+++
11	+++	58	+++	105	+++	152	+++
12	+++	59	++	106	+++	153	+++
13	+++	60	+++	107	+++	154	+++
14	+++	61	+++	108	+++	155	+++
15	+++	62	+++	109	+++	156	+++
16	+++	63	+++	110	+++	157	+++
17	+++	64	+++	111	+++	158	+++
18	+++	65	+++	112	+++	159	+++
19	+++	66	+++	113	+++	160	+++
20	+++	67	+++	114	++	161	+++
21	+++	68	+++	115	++	162	+++
22	+++	69	+++	116	++	163	+++
23	+++	70	+++	117	++	164	+++
24	+++	71	+++	118	++	165	+++
25	+++	72	+++	119	++	166	+++
26	+++	73	++	120	+++	167	+++
27	+++	74	+++	121	+++	168	+++
28	+++	75	++	122	+++	169	+++
29	+++	76	+++	123	+++	170	+++
31	++	77	+++	124	+++	171	+++
32	+++	78	+++	125	+++	172	++
33	+++	79	+++	126	+++	173	+++
34	+++	80	+++	127	+++	174	+++
35	+++	81	+++	128	++	175	+++
36	+++	82	+++	129	++	176	+++
37	++	83	++	130	+++		
38	+++	84	+++	131	+		
39	+++	85	++	132	+++		
40	+++	86	+++	133	+++		
41	+++	87	+++	134	+++		
42	++	88	+++	135	+++		
43	+++	89	+++	136	+++		
44	+++	90	+	137	+++		
45	+++	91	+++	138	+++		
46	+++	92	+++	139	+++		
		93	+++	140	+++		
		94	++	141	+++		

177	+++
178	+++
179	+++
180	++
181	+++
182	+++
183	+++
184	+++
185	+++
186	+++
187	+++
188	+++
189	+++
190	+++
191	+++
192	+++
193	+++
194	+++
195	+++
196	+++
197	+++
198	+++
199	+++
200	+++
201	+++
202	+++
203	+++
204	+++
205	+++
206	+++
207	+++
208	+++
209	+++
210	+++
211	+++
212	+++
213	++
214	+++
215	++
216	+++
217	++
218	+++
219	+
220	+++
221	+++
222	+++
223	++
224	+++

225	+++
226	+++
227	+++
228	+++
229	+++
230	+++
231	+++
232	+++
233	+++
234	++
235	+++
236	+++
237	+++
238	+++
239	+++
240	+++
241	+++
242	+++
243	+++
244	+++
245	+++
246	+++
247	+++
248	+++
249	+++
250	+++
251	+++
252	+++
253	+++
254	+++
255	+++
256	+++
257	+++
258	+++
259	+++
260	+++
261	++
262	+++
263	+++
264	+++
265	+++
266	+++
267	+++
268	+++
269	+++

270	+++
271	+++
272	+++
273	+++
274	+++
275	+++
276	+++
277	+++

[0583] Конкретные данные для некоторых соединений приведены ниже в Таблице 5.

Таблица 5

Пр.	IC ₅₀
3	0,0092
6	0,0025
15	0,0171
49	0,0182
51	0,0137
61	0,0019
70	0,0028
81	0,0118
133	0,0181
136	0,0220
139	0,0043
146	0,0037
148	0,0026
151	0,0355
152	0,0382
157	0,0092
161	0,0134
162	0,0149
163	0,0085
166	0,0081
167	0,0439
169	0,0038
179	0,1025
189	0,0285
236	0,0215
248	0,0282
254	0,0053
269	0,0075
270	0,0011

БИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Проницаемость MDCKII-MDR1

[0584] Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) отделяет циркулирующую кровь от внеклеточной жидкости центральной нервной системы (ЦНС). Проницаемость пассивной мембраны (Papp) и потенциал оттока субстрата P-gp (P-гликопротеина) определяли с использованием клеточной линии MDCKII-MDR1 в качестве модели *in vitro* для измерения эффективной проницаемости соединения через ГЭБ. Двухнаправленный анализ (Апикальной к Базолатеральной (A→B) проницаемости и Базолатеральной к Апикальной (B→A) проницаемости), в отсутствие и в присутствии GF120918 (ингибитор P-gp), проводили с использованием предварительно высеянных клеток MDCKII-MDR1 (Corning HTS Transwell-96), полученных от SOLVO

Biotechnology. Анализ проводили при 3 мкМ в течение 90 мин (минут) в трех повторностях, используя транспортный буфер HBSS + 12,5 мМ HEPES, pH 7,4. После инкубации образцов с донора и приемника, лунки удаляли и концентрацию соединения измеряли методом ЖХ-МС/МС. Образцы экстрагировали путем осаждения белка ацетонитрилом, содержащим соответствующий внутренний стандарт (ВС), с известной массой и молекулярной массой. Осадок центрифугировали в течение 10 мин при 3000 об/мин (оборотов в минуту). Супернатанты затем собирали, разбавляли, если необходимо, и вводили в систему ЖХ-МС/МС. Конкретные родительские/дочерние ионные пары для исследуемого образца и ВС использовались для выборочного измерения исследуемых образцов. Значения Papp (кажущаяся проницаемость, выраженная в нм/сек [нанометр/секунда]) рассчитывали по следующему уравнению:

$$Papp(\text{нм/сек}) = \left(\frac{dQ}{dt}\right) \times \left(\frac{1}{C_0}\right) \times \left(\frac{1}{A}\right)$$

[0585] Где dQ/dt - показатель проницаемости, C_0 - начальная концентрация в донорском растворе (выраженная как отношение ВС), A и B - площади поверхности фильтра (площадь поверхности клеточного монослоя).

[0586] Коэффициенты истечения монослоя (ИМ) были получены с использованием следующего уравнения:

$$\text{Соотношение истечения} = \left(\frac{B - APapp(\text{нм/сек})}{A - BPapp(\text{нм/сек})}\right)$$

[0587] Соединения с отношением истечения MDCKII-MDR1, меньшим или равным 2,5, могут демонстрировать способность преодолевать гематоэнцефалический барьер.

[0588] Было обнаружено, что следующие соединения имеют истечение MDCKII-MDR1 менее или равное 2,5: Пример 3, Пример 6, Пример 49, Пример 61, Пример 70, Пример 81, Пример 133, Пример 139, Пример 146, Пример 166, Пример 169, Пример 189, Пример 236, Пример 248, Пример 254 и Пример 270.

[0589]

[0590] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимают специалисты в области техники, к которой относится данное изобретение.

[0591] Данное изобретение, иллюстративно описанное в данном документе, может быть соответствующим образом осуществлено на практике в отсутствие какого-либо элемента или элементов, ограничения или ограничений, конкретно не раскрытых в данном документе. Таким образом, например, термины «состоящий», «включающий», «содержащий» и т.д. следует читать в широком смысле и без ограничений. Кроме того, используемые в данном документе термины и выражения использовались в качестве терминов описания, а не ограничения, и при использовании таких терминов и выражений нет намерения исключать какие-либо эквиваленты показанных и описанных признаков или их частей, но признается, что возможны различные модификации в пределах объема заявленного изобретения.

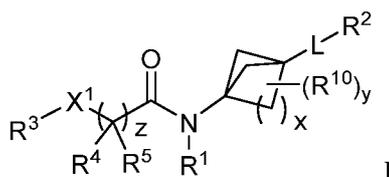
[0592] Все публикации, заявки на патенты, патенты и другие ссылки, упомянутые в данном документе, прямо включены в качестве ссылки во всей их полноте в той же степени, как если бы каждая из них была включена посредством ссылки в отдельности. В случае конфликта настоящее описание, включая определения, будет иметь преимущественную силу.

Следует понимать, что хотя данное изобретение было описано в связи с вышеупомянутыми вариантами реализации, вышеприведенное описание и примеры предназначены для иллюстрации, а не для ограничения объема данного изобретения. Другие аспекты, преимущества и модификации в пределах объема данного

изобретения будут очевидны для специалистов в данной области техники, к которой относится данное изобретение.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I:



или его фармацевтически приемлемая соль, изотопно-обогащенный аналог, стереоизомер, смесь стереоизомеров или пролекарство, причем:

L представляет собой гетероалкилен, необязательно замещенный одним-шестью R¹⁰, или L представляет собой необязательно замещенный гетероциклил или необязательно замещенный гетероарил, при условии, что если L представляет собой необязательно замещенный гетероциклил и связан с мостиковым циклоалкилом через кольцевой атом азота, атом углерода в L, смежный с точкой присоединения, не замещен = O или = S;

x равен 1 или 2;

z равен 0 или 1, при условии, что если z равен 0 и X¹ представляет собой O, то R³ не представляет собой алкил;

X¹ представляет собой O, NR⁹ или связь;

R¹ представляет собой водород, C₁₋₁₂ алкил, C₂₋₁₂ алкенил, C₂₋₁₂ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил или гетероциклил, каждый из которых, кроме водорода, необязательно замещен одним или более атомами галогена, оксо, ацетилами, амина, гидроксилами или C₁₋₁₂ алкилами, или R¹, и R⁵ вместе образуют гетероциклическое кольцо;

R² представляет собой водород, C₁₋₁₂ алкил, C₂₋₁₂ алкенил, C₂₋₁₂ алкинил, C₁₋₁₂ алкокси, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₃₋₁₀ циклоалкокси, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых, кроме водорода, необязательно замещен одним или более R¹¹, при условии, что если L представляет собой гетероалкилен, R² представляет собой C₃₋₁₀ циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R¹¹;

R³ представляет собой водород, C₁₋₁₂ алкил, C₂₋₁₂ алкенил, C₂₋₁₂ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых, кроме водорода, необязательно замещен одним или более R¹¹;

каждый из R⁴ и R⁵ независимо представляет собой водород, C₁₋₁₂ алкил, C₂₋₁₂ алкенил или C₂₋₁₂ алкинил, каждый из которых, кроме водорода, независимо необязательно замещен одним или более атомами галогена, оксо, ацетилами, амина или гидроксилами;

или R³ и R⁴, вместе с атомами, к которым они присоединены, соединяются с образованием C₃₋₁₀ циклоалкила или гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен одним или более R¹¹;

или R⁴ и R⁵, вместе с атомами, к которым они присоединены, присоединяются с образованием C₃₋₁₀ циклоалкила, гетероциклила или гетероарила, каждый из которых необязательно замещен одним или более R¹¹;

каждый из R⁶, R⁷ и R⁸ независимо представляет собой водород, C₁₋₁₂ алкил, C₂₋₁₂ алкенил, C₂₋₁₂ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, -C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -C(O)NR²⁰R²¹, -S(O)₁₋₂R²⁰ или -S(O)₁₋₂NR²⁰, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил R⁶, R⁷ и R⁸ независимо необязательно замещен одним или более R¹²; или

два из R^6 , R^7 и R^8 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероцикл, независимо необязательно замещенный одним или более атомами галогена, оксо или C_{1-12} алкилом, независимо необязательно замещенного одним или более оксо, галогенами, гидроксилами или амино;

R^9 представляет собой водород, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, C_{3-10} циклоалкил или гетероцикл, каждый из которых, кроме водорода, необязательно замещен одним или более атомами галогена, оксо, ацетилами, амино, гидроксилами или C_{1-12} алкилами;

каждый R^{10} независимо представляет собой галоген, C_{1-12} алкил или C_{1-12} галогеналкил;

у равно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8;

каждый R^{11} независимо представляет собой галоген, циано, нитро, оксо, $-OR^6$, $-SR^6$, $-SF_5$, $-NR^6R^7$, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-C(O)NR^6R^7$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-NR^6C(O)NR^7R^8$, $-S(O)_{1-2}R^6$, $-S(O)_{1-2}NR^6$, $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$, $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$, $-NR^6C(O)R^7$ или $-NR^6C(O)OR^7$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил R^{11} независимо необязательно замещен одним или более R^{12} ;

каждый R^{12} независимо представляет собой галоген, циано, нитро, оксо, $-OR^{30}$, $-SR^{30}$, $-SF_5$, $-NR^{30}R^{31}$, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, $-C(O)R^{30}$, $-C(O)OR^{30}$, $-OC(O)OR^{30}$, $-OC(O)R^{30}$, $-C(O)NR^{30}R^{31}$, $-OC(O)NR^{30}R^{31}$, $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$, $-S(O)_{1-2}R^{30}$, $-S(O)_{1-2}NR^{30}$, $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$, $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$, $-NR^{30}C(O)R^{31}$ или $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил R^{12} независимо необязательно замещены одним или более атомами галогена или C_{1-12} алкилами, независимо необязательно замещенными одним или более оксо, галогенами, гидроксилами или амино;

каждый R^{20} и R^{21} независимо представляет собой водород или C_{1-12} алкил, независимо необязательно замещенный одним или более оксо, галогенами, гидроксилами или амино; или

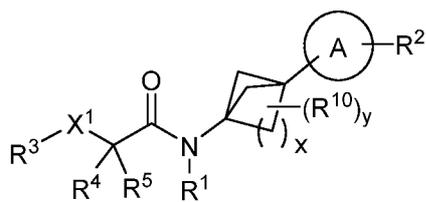
R^{20} и R^{21} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероцикл, независимо необязательно замещенный одним или более атомами галогена, оксо или C_{1-12} алкилами, независимо необязательно замещенными одним или более оксо, галогенами, гидроксилами или амино; и

каждый R^{30} и R^{31} независимо представляет собой водород или C_{1-12} алкил, независимо необязательно замещенный одним или более оксо, галогенами, гидроксилами или амино; или

R^{30} и R^{31} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероцикл, независимо необязательно замещенный одним или более атомами галогена, или C_{1-12} алкилами, независимо необязательно замещенными одним или более оксо, галогенами, гидроксилами или амино.

2. Соединение по п. 1, где z равно 0 и X^1 представляет собой связь.

3. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение представлено Формулой II:

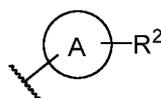


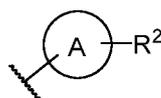
или его фармацевтически приемлемая соль, изотопно-обогащенный аналог, стереоизомер, смесь стереоизомеров или его пролекарство, причем кольцо А представляет собой необязательно замещенный гетероцикл или необязательно замещенный гетероарил, при условии, что когда кольцо А представляет

собой необязательно замещенный гетероцикл и связано с мостиковым циклоалкилом через атом азота кольца, атом углерода в кольце А, соседний с точкой присоединения, не замещен = О или = S.

4. Соединение по п. 1 или 3, где X^1 представляет собой О.
5. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где x равен 1.
6. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где L или кольцо А представляет собой необязательно замещенное гетероарильное кольцо.
7. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где L или кольцо А представляет собой необязательно замещенное пятичленное C_{2-4} гетероарильное кольцо.
8. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где L или кольцо А представляет собой необязательно замещенное пятичленное C_{2-4} гетероарильное кольцо, содержащее от 1 до 3 атомов азота в кольце и необязательно 1, или 2 атома кислорода, и/или серы.
9. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где L или кольцо А представляет собой необязательно замещенный триазол, оксазол, имидазол, оксадиазол, бензоксазол, пиразол, триазол, тиadiaзол, тетразол или изоксазол.
10. Соединение по любому из пп. 1-5, где L или кольцо А представляет собой необязательно замещенное гетероциклильное кольцо.
11. Соединение по любому из пп. 1-5, где L или кольцо А представляет собой необязательно замещенный пятичленный C_{2-4} гетероцикл.
12. Соединение по любому из пп. 1-5, где L или кольцо А представляет собой необязательно замещенное пятичленное C_{2-4} гетероциклильное кольцо, содержащее от 1 до 3 атомов азота в кольце и необязательно 1, или 2 атома кислорода, и/или серы.
13. Соединение по любому из пп. 1-5, где L или кольцо А представляет собой необязательно замещенный пирролидин, имидазолидин, дигидропиррол, оксадиазолидин, дигидроизоксазол или оксазолидин.
14. Соединение по любому из пп. 3-13, где кольцо А может быть дополнительно замещено одним-пятью R^{13} , где каждый R^{13} независимо выбран из галогена, циано, оксо, тиоксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила или C_{1-6} галогеналкокси.
15. Соединение по любому из пп. 3-13, где кольцо А дополнительно не замещено, и R^2 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^{11} .
16. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^2 представляет собой водород или галоген.
17. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^2 представляет собой C_{1-12} алкил, C_{1-12} алкокси, C_{3-10} циклоалкил, C_{3-10} циклоалкокси, гетероцикл или арил, каждый из которых необязательно замещен одним-шестью R^{11} .
18. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^2 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^{11} .
19. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^2 представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, фенил, азетидинил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, метил, этил, пропил, метокси или циклобутоксид, каждый из которых необязательно замещен одним-шестью R^{11} .
20. Соединение по п. 19, где R^2 замещен по меньшей мере одним R^{11} .
21. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^{11} представляет собой гидроксил, галоген(C_{1-6} алкокси), галоген, циклоалкил, циклоалкокси, фенил, C_{1-6} алкоксикарбонил, циано, галоген(C_{1-6} алкил), галоген(C_{1-6} алкокси)циклоалкокси, галоген(C_{1-6} алкокси)алкил, галоген(гетероцикл) или галогенфеноксид.

22. Соединение по п. 3, где R² представляет собой (4-хлор-3-фторфенокси)метил, 1-фторциклопропил, 1,1,1-трифторэтил, 2-метилциклопропил, 2,2-дифторциклопропил, 3-(дифторметокси)циклобутил, 3-(трифторметокси)циклобутоксиметил, 3-(трифторметокси)циклобутил, 3-(трифторметокси)пропил, 3-(трифторметил)циклобутил, 3-цианоциклобутил, 3,3-дифтор-1-метил-пропил, 4-хлор-3-фторфенил, фенил, 3-(трифторметил)фенил, 2-гидроксиметил-4-(трифторметил)фенил, 2-фтор-4-(трифторметил)фенил, 3-фтор-4-(трифторметил)фенил, 4-(трифторметил)фенил, 2,4-дифторфенил, 4-хлор-2,6-дифторфенил, 4-хлор-2,3-дифторфенил, 4-хлор-2,5-дифторфенил, 3,4-дифторфенил, 4-фторфенил, 3-фторфенил, 3,4-дифторфенил, 3-фтор-4-метилфенил, 3-фтор-2-метилфенил, 4-фтор-3-метилфенил, 4-хлор-2-фторфенил, 5-(трифторметил)-2-пиридил, 6-(трифторметил)-2-пиридил, 2-(трифторметил)пиримидин-5-ил, 5-фторпиримидин-3-ил, 1,2,3-триазол-2-ил)циклобут-3-ил, 1,2,3-триазол-2-ил)циклобут-1-ил, 2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил, 2-циано-4-(трифторметил)фенил, 2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил, 3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклобутил, 5-(трифторметил)-4,5-дигидрооксазол-2-ил, 2-метоксикарбонил-4-(трифторметил)фенил, 2-(трифторметокси)этокси, 4-хлорфенил, бензил, 2-цианоциклобутил, 2-гидроксициклобутил, циклобутоксиметил, циклобутил, циклобутилметил, циклопентил, циклопропил, циклопропилэтил, циклопропилметил, гидроксициклобутил, метил, N-трет-бутокси(карбонил)азетидин-3-ил, N-трет-бутокси(карбонил)пирролидин-3-ил, тетрагидрофуранил, трифторэтил, трифторметокси, (трифторметокси)циклобутокси, трифторметоксизтил, трифторметоксиметил, 3-(1,1-дифторэтил)циклобутил, 3-(1,1,1-трифторэтил)азетидинил, 3-(триазол-2-ил)циклобутил, 3-(трифторметилтио)циклобутил, 3-(циклопропил)циклобутил, (3,3-дифторазетидин-1-ил)метил, (3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил, 1-(2,2,2-трифтор-1-метил-этил)азетидин-3-ил, 1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил, 1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-3-ил, 1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-ил, 1-(2,2-дифторэтил)азетидин-3-ил, 1-трет-бутоксикарбонил-2-метилазетидин-3-ил, 2-(4-хлор-3-фторфенил, 2-(дифторметил)циклопропил, 2-(трифторметоксиметил)циклопропил, 2,2-дифтор-1,1-диметил-этил, 2-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил, 3-(трифторметоксиметил)циклобутил, 3-(трифторметил)азетидин-1-ил, 3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил, 4-(2,2,2-трифторэтил)морфолин-2-ил, 4-трет-бутоксикарбонил-морфолин-2-ил, 5-(трифторметоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил, 2-((трифторметокси)метил)циклопропил или 5-фтор-3-пиридил.



23. Соединение по п. 3, отличающееся тем, что фрагмент  представляет собой (4-хлор-3-фторфенокси)метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил, 1-(3-цианоциклобутил)триазол-4-ил, 1-(3-гидроксициклобутил)триазол-4-ил, 1-(4-хлорфенил)триазол-4-ил, 1-бензилтриазол-4-ил, 1-циклобутилтриазол-4-ил, 1Н-1,2,3-триазол-4-ил, 2-(3-цианоциклобутил)триазол-4-ил, 2-(трифторметокси)этил-1,3,4-оксадиазол-2-ил, 2-циклобутилтриазол-4-ил, 3-[(трифторметокси)циклобутокси]-имидазол-1-ил, 3-цианоциклобутил)триазол-4-ил, 3-циклобутилизоксазол-5-ил, 4-(циклобутилметил)имидазол-1-ил, 4-[3-(трифторметокси)циклобутил]имидазол-1-ил, 4-циклобутилимидазол-1-ил, 4-циклобутилоксазол-2-ил, 5-((4-хлор-3-фторфенокси)метил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил, 5-(1-фторциклопропил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил, 5-(2-циклопропилэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил, 5-(2,2-дифторциклопропил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил, 5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил, 5-(3-цианоциклобутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил, 5-(3,3-дифтор-1-метил-пропил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил, 5-(4-хлор-3-фторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил, 5-(циклобутоксиметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил, 5-(циклобутилметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил, 5-(циклопропилметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил, 5-(трифторметоксиметил)-1,3,4-

оксадиазол-2-ил, 5-[(4-хлор-3-фторфенокс)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил, 5-[[3-(трифторметокси)циклобутокси]метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил, 5-[2-метилциклопропил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил, 5-[3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил, 5-[3-(трифторметокси)пропил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил, 5-[3-(трифторметил)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил, 5-[N-(1,1,1-трифторэтил)азетидин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил, 5-[N-(1,1,1-трифторэтил)пирролидин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил, 5-[N-трет-бутокси(карбонил)азетидин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил, 5-[N-трет-бутокси(карбонил)пирролидин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил, 5-циклобутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил, 5-циклобутил-4,5-дигидроизоксазол-3-ил, 5-циклобутилизоксазол-3-ил, 5-циклобутилоксазол-2-ил, 5-циклопентил-4,5-дигидроизоксазол-3-ил или оксазолидин-2-он-5-ил.

24. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^3 представляет собой C_{1-12} алкил, который необязательно замещен одним или более R^{11} .

25. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^3 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^{11} .

26. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^3 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^{11} .

27. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^3 представляет собой циклобутил, триазолил или фенил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^{11} .

28. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^3 представляет собой необязательно замещенный фенил.

29. Соединение по п. 28, где R^3 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, C_{1-12} алкила, необязательно замещенного одним или более галогенами, и C_{1-12} алкокси, необязательно замещенного одним или более галогенами.

30. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^3 представляет собой фенил, замещенный хлором, фтором или их комбинацией.

31. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^3 представляет собой 3,4-дифторфенил, 2-(трифторметил)пиридин-5-ил, 4-(трифторметил)фенил, 2-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)этил, 2-(трифторметокси)этил, 1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил, 4-хлорфенил, 3-хлорфенил, 4-бромфенил, 6-хлорхроман-2-ил, 6-фторхроман-2-ил, 5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил, 6-(трифторметил)хинолин-2-ил, 3-хлорхинолин-7-ил, 7-хлорхинолин-3-ил, 6-хлорхинолин-2-ил, 7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-2-ил, 6-фторпиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил, 3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)циклобутил, 3-(трифторметокси)фенил, 5-хлорбензо[d]тиазол-2-ил, 7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил, 7-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил, 5-фторбензо[d]оксазол-2-ил, 7-бромимидазо[1,2-a]пиридин-2-ил, 6-фторимидазо[1,2-a]пиридин-2-ил, 7-хлорпирроло[1,2-c]пиримидин-3-ил, 7-хлоризохинолин-3-ил, 7-хлорциннолин-3-ил, 7-бромизохинолин-3-ил, 7-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил, 6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил, хинолин-2-ил, хиноксалин-2-ил, 6-фторхинолин-2-ил, 6-бромхинолин-2-ил, хиназолин-2-ил, 6-хлорбензо[d]тиазол-2-ил, 5-бромбензо[d]оксазол-2-ил, 7-хлор-6-фторимидазо[1,2-a]пиридин-2-ил, 6-хлорхиназолин-2-ил, 6-хлор-7-фторхинолин-2-ил, 5-(трифторметил)пиридин-2-ил, 1-(2-(трифторметокси)этил)-1H-пиразол-3-ил, 3-(трифторметокси)циклобутилметил, 3-(2-(трифторметокси)этокси)циклобутил, 4-((трифторметокси)метил)циклогексанил, 1-(2,2,2-трифторэтил)азетидинил, 3-этоксициклобутанил, 3-цианоциклобутил, 2-(4-хлорфенил)-1-гидроксиэтил, 4-хлор-3-(гидроксиметил)фенил, 2-(4-хлорфенил)-2-гидроксиэтил, 3-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)циклобутил, 1-(трифторметокси)пропан-2-ил, 6-хлор-3,4-

дигидроизохинолин-2(1H)-ил, 2-(трифторметокси)пропил, 1-(2-(трифторметокси)этил)-1H-имидазол-4-ил, 4-хлор-3-фторфенил или трифторметоксициклобут-2-ил.

32. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R⁴ и R⁵ представляют собой H.
33. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R⁴ и R⁵ каждый независимо представляет собой H, алкил, необязательно замещенный гидроксигруппой.
34. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R¹ представляет собой H.
35. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, изотопно-обогащенный аналог, стереоизомер, смесь стереоизомеров или его пролекарство, выбранные из Таблицы 1.
36. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, изотопно-обогащенный аналог, стереоизомер, смесь стереоизомеров или его пролекарство, выбранные из Таблицы 2.
37. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-36, или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или его пролекарство, и фармацевтически приемлемый носитель.
38. Способ лечения заболевания или состояния, опосредованного по меньшей мере частично, эукариотическим фактором инициации 2В, причем способ включает введение эффективного количества фармацевтической композиции по п. 37 нуждающемуся в этом субъекту.
39. Способ по п. 38, отличающийся тем, что заболевание или состояние представляет собой нейродегенеративное заболевание.
40. Способ по п. 39, отличающийся тем, что заболевание представляет собой болезнь Александра, болезнь Альпера, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, атаксию-телеангиэктазию, болезнь Баттена (также известную как болезнь Шпильмейера-Фогта-Шегрена-Баттена), губчатую энцефалопатию крупного рогатого скота (BSE), болезнь Канавана, синдром Кокейна, кортикобазальную дегенерацию, болезнь Крейтцфельда-Якоба, лобно-височную деменцию, синдром Герстмана-Штраусслера-Шейнкера, болезнь Хантингтона, ВИЧ-ассоциированную деменцию, болезнь Кеннеди, болезнь Краббе, куру, деменцию с тельцами Леви, болезнь Мачадо-Джозефари (спиноцеребральную атаксию типа 3), рассеянный склероз, множественную системную атрофию, нарколепсию, нейроборрелиоз, болезнь Паркинсона, болезнь Пелизея-Мерцбахера, болезнь Пика, первичный боковой склероз, прионные болезни, болезнь Рефсума, болезнь Сандхоффа, болезнь Шилдера, подострую комбинированную дегенерацию позвоночника, шизофрению, спиноцеребеллярную атаксию (множественные типы с различными характеристиками), спинальную мышечную атрофию, болезнь Стила-Ричардсона-Ольшевского, резистентность к инсулину или сухотку спинного мозга.
41. Способ по п. 40, отличающийся тем, что нейродегенеративное заболевание представляет собой болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, болезнь Паркинсона или деменцию.
42. Способ улучшения когнитивной памяти, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции по п. 37 нуждающемуся в этом субъекту.
43. Соединение по любому из пп. 1-36 для применения в терапии.
44. Соединение по любому из пп. 1-36 для применения при лечении нейродегенеративного заболевания.
45. Способ по п. 44, отличающийся тем, что заболевание представляет собой болезнь Александра, болезнь Альпера, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, атаксию-телеангиэктазию, болезнь Баттена (также известную как болезнь Шпильмейера-Фогта-Шегрена-Баттена), губчатую энцефалопатию крупного рогатого скота (BSE), болезнь Канавана, синдром Кокейна, кортикобазальную дегенерацию,

болезнь Крейтцфельда-Якоба, лобно-височную деменцию, синдром Герстмана-Штраусслера-Шейнкера, болезнь Хантингтона, ВИЧ-ассоциированную деменцию, болезнь Кеннеди, болезнь Краббе, куру, деменцию с тельцами Леви, болезнь Мачадо-Джозефари (спиноцеребральную атаксию типа 3), рассеянный склероз, множественную системную атрофию, нарколепсию, нейроборрелиоз, болезнь Паркинсона, болезнь Пелизея-Мерцбахера, болезнь Пика, первичный боковой склероз, прионные болезни, болезнь Рефсума, болезнь Сандхоффа, болезнь Шилдера, подострую комбинированную дегенерацию позвоночника, шизофрению, спиноцеребеллярную атаксию (множественные типы с различными характеристиками), спинальную мышечную атрофию, болезнь Стила-Ричардсона-Ольшевского, резистентность к инсулину или сухотку спинного мозга.

46. Соединение по любому из пп. 1-36 для применения при лечении болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза, болезни Паркинсона или деменции.

47. Применение соединения по любому из пп. 1-36 для изготовления лекарственного средства для лечения нейродегенеративного заболевания.

48. Применение по п. 47, отличающееся тем, что заболевание представляет собой болезнь Александра, болезнь Альпера, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, атаксию-телеангиэктазию, болезнь Баттена (также известную как болезнь Шпильмейера-Фогта-Шегрена-Баттена), губчатую энцефалопатию крупного рогатого скота (BSE), болезнь Канавана, синдром Кокейна, кортикобазальную дегенерацию, болезнь Крейтцфельда-Якоба, лобно-височную деменцию, синдром Герстмана-Штраусслера-Шейнкера, болезнь Хантингтона, ВИЧ-ассоциированную деменцию, болезнь Кеннеди, болезнь Краббе, куру, деменцию с тельцами Леви, болезнь Мачадо-Джозефари (спиноцеребральную атаксию типа 3), рассеянный склероз, множественную системную атрофию, нарколепсию, нейроборрелиоз, болезнь Паркинсона, болезнь Пелизея-Мерцбахера, болезнь Пика, первичный боковой склероз, прионные болезни, болезнь Рефсума, болезнь Сандхоффа, болезнь Шилдера, подострую комбинированную дегенерацию позвоночника, шизофрению, спиноцеребеллярную атаксию (множественные типы с различными характеристиками), спинальную мышечную атрофию, болезнь Стила-Ричардсона-Ольшевского, резистентность к инсулину или сухотку спинного мозга.

49. Применение соединения по любому из пп. 1-36 для изготовления лекарственного средства для лечения болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза, болезни Паркинсона или деменции.